



Les syndromes thalassémiques : physiopathologie, diagnostic

Les syndromes thalassémiques sont des dysérythroïèses fréquentes liées au déséquilibre de production entre les chaînes de type Alpha et de type Bêta. La sévérité est proportionnelle à ce déséquilibre. Si le diagnostic clinique est aisé (anémie microcytaire hypochrome), leur diagnostic étiologique impose une évaluation des deux locus et ce d'autant plus que la sévérité est importante.

Physiopathologie et épidémiologie

L'hémoglobine est constituée de l'association de 2 chaînes de type Alpha, dont les gènes sont situés sur les chromosomes 16 (16p13) et de 2 chaînes de type Bêta, dont les gènes sont situés sur les chromosomes 11 (11p15). Le déséquilibre entre la quantité de chaînes Alpha et la quantité de chaînes Bêta va créer des désordres dans la maturation des érythroblastes et la production d'hémoglobine qui constitueront le syndrome thalassémique : une anémie, microcytaire, hypochrome.

La profondeur du déséquilibre se traduira par une gravité croissante des manifestations, de simples signes biologiques sans retentissement clinique : le trait thalassémique (Hb > à 10 g/dL, VGM < 80 fL, TCMH < 28 pG/cell), aux patients « transfusions dépendants » : bêta-thalassémie majeure ou Alpha zéro thalassémie. Entre ces deux extrêmes, la thalassémie « intermédiaire » qualifie des patients ayant une Hb < à 9 g/dL, qui ne sont pas dépendants des transfusions, mais peuvent en nécessiter occasionnellement.

Les thalassémies modifient le contenu du globule rouge, le rendant moins favorable aux parasites qui ont un cycle de vie intra-érythrocytaire. Elles ont donc été sélectionnées là où sévit *Plasmodium falciparum* : ceinture intertropicale Afrique-Asie mais aussi probablement les plaines marécageuses d'Europe. De nos jours, les migrations de populations et la mixité croissante assurent la diffusion des syndromes thalassémiques et plusieurs millions de porteurs sont présents sur la planète. À ce jour, plus de 450 mutants thalassémiques Alpha et Bêta sont décrits et répertoriés, en particulier dans la base « HbVar » qui décrit l'anomalie, la nomenclature « HGVS », les conséquences physiopathologiques et biologiques et donne des éléments de bibliographie sur le mutant.

Les mutants thalassémiques

Particularités des « alpha-thalassémies »

- Ontologiquement, les gènes Alpha adultes (Alpha 1 et Alpha 2) sont exprimés dès la période fœtale ce qui explique que la pathologie des alpha-thalassémies débute au cours de la vie *in utero*, avec dans les cas sévères, une anémie qui, s'aggravant avec la répression des gènes Alpha embryonnaire (Zeta), cause la perte du fœtus lors du 3^e trimestre de gestation : l'anasarque foetoplacentaire ou « *Hydrops foetalis* ».
- « Deux fois deux gènes » se partagent la production des globines Alpha. L'altération ou la perte d'un seul gène est donc « quantitativement » peu importante et le plus souvent silencieuse. Les alpha-thalassémies cliniquement parlantes sont donc des événements qui altèrent deux gènes simultanément et donc essentiellement les

délétions (del) étendues : 5 sont très majoritaires autour de la planète : del Alpha ° SEA, FIL, MED, -20,5 et THAI. Deux autres anomalies, aboutissant à des délétions d'un seul gène, sont aussi fréquentes mais détectées plus par leur conséquence sur d'autres hémoglobinoses (Hb S, Hb C et Hb E) que par le syndrome thalassémique induit : Alpha -3.7 et Alpha -4.2.

- Les mutants alpha-thalassémiques ponctuels sont fréquemment cliniquement silencieux et souvent non détectés, sauf quelques mutants aux conséquences particulières qui, s'ajoutant à la « perte d'un gène », produisent des altérations suffisamment bruyantes pour être associées à des formes « cliniques » d'alpha-thalassémie. Des exemples typiques sont les chaînes Alpha allongées liées à une mutation du codon stop (type Alpha *Constant Spring*) qui interfèrent avec l'association Alpha/Bêta et sont impliquées dans les formes graves d'hémoglobinoïde H. D'autres exemples sont les mutants des sites de poly-adénylation du gène Alpha 2. La poursuite de la transcription au-delà du poly A interfère avec le promoteur du gène Alpha 1 situé immédiatement après Alpha 2 : le mutant a donc des conséquences sur les deux gènes Alpha.

Particularités des « bêta-thalassémies »

- Ontologiquement, le locus Bêta comporte 3 types de gènes : le gène embryonnaire Epsilon, exprimé jusqu'à la 10^e semaine de gestation, le « sous-locus fœtal » avec deux gènes : G gamma et A gamma (Hb F), et les gènes adultes Delta (Hb A2) et Bêta (Hb A1). Le gène Delta possède un promoteur très peu actif et n'a d'autre rôle que d'être un « marqueur » des anomalies de fonctionnement des gènes Bêta. Le « *switch* » entre les gènes fœtaux et adultes intervient au « décours » de la naissance et l'Hb fœtale « disparaît » (< 1 % des Hb totales) après la première année de « vie aérienne ». Mis à part quelques cas particuliers, les bêta-thalassémies ne deviennent donc parlantes qu'après la première année. Il en découle que la capacité pour un individu de conserver (ou de réactiver) les gènes gamma permet de masquer partiellement voir totalement une bêta-thalassémie. C'est le cas des délétions PHHF (Persistence Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale). Les PHHF et la réactivation des gènes fœtaux sont de ce fait l'objet de recherches très actives.
- Il existe un seul gène Bêta adulte par locus Bêta. Les anomalies de celui-ci peuvent donc se traduire par la perte de 50 % des chaînes Bêta, ce qui est suffisant pour causer un syndrome thalassémique assez bruyant pour être détecté. Les bêta-thalassémies sont donc essentiellement liées à des mutations ponctuelles avec, en fonction de l'altération, la perte complète ou quasi complète (Bêta⁺ ou Bêta⁺ sévère), partielle (Bêta⁺) ou très limitée (Bêta⁺⁺)

■ Auteur



Serge PISSARD

MD PhD,
Laboratoire de Génétique
CHU Henri Mondor,
en charge de l'analyse
moléculaire des maladies
du globule rouge et du fer.

Expertise :

Thalassémie,
hémoglobinoses et
dysérythroïèses.
Surcharges martiales
génétiques. Membre de la
SFH et du club du Globule
Rouge et du Fer (CGRF)
(membre du bureau).

Déclaration publique d'intérêts :
Aucun.

Correspondance :

Laboratoire de génétique
Hôpital Henri Mondor
51 avenue du Maréchal
de Lattre de Tassigny
94010 Créteil
serge.pissard@inserm.fr



Retrouvez cet article
en version enrichie sur notre
application *Horizons Hémato* et
sur le site www.intercomsante.com

MOTS CLÉS

ANÉMIE,
HYPOCHROMIE,
DYSÉRYTHROÏÈSE,
DÉLÉTIONS.

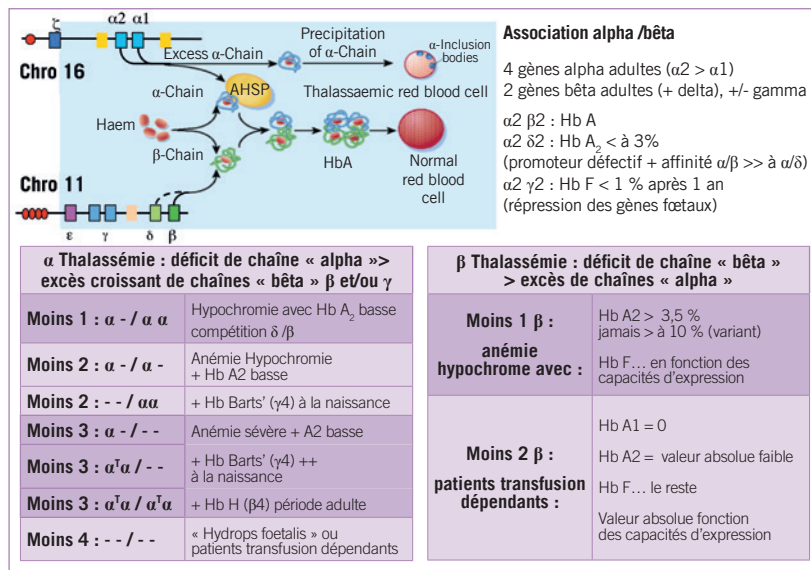


Figure 1 : Une question d'équilibre. La figure 1 donne d'une manière synthétique les conséquences de l'altération croissante de chaque locus ; ceux-ci sont, par commodité, décrits séparément mais les deux types d'événements peuvent se retrouver chez le même individu avec des conséquences qui seront globalement en proportion du déséquilibre produit.

de production de chaîne Bêta. Plus de 200 mutants bêta-thalassémiques sont décrits et parmi eux figurent une vingtaine de variants de l'Hb qui ont un caractère « thalassémiant ». Les plus fréquentes sont Hb E (Codon 26 Glu > lys HBB : c.79G > A) et Hb Knossos, (codon 27 Ala > Ser HBB : c.82G > T). Elles induisent la création d'un site d'épissage alternatif responsable du caractère thalassémique.

- Si les bêta-thalassémies ponctuelles sont les plus fréquemment retrouvées, environ 10 % des événements sont des délétions de taille variable associées à des phénotypes différents selon l'importance et la position des séquences perdues.

Diagnostic des syndromes thalassémiques

Deux éléments biologiques clés sont importants pour effectuer le diagnostic d'un syndrome thalassémique.

- La Numération Formule Sanguine. Les éléments principaux sont la valeur absolue de l'Hb, le nombre de globules rouges et la TCMH (Hb/nb de GR). Ces 3 paramètres de la NFS sont particulièrement importants car ce sont des mesures physiques stables pour autant que le prélèvement ne s'altère pas (hémolyse). Le VGM, et la CCMH (Hb/ hématoците) sont plus sujets à caution car moins stables. Le VGM par exemple, augmente très sensiblement si le prélèvement « attend » avant d'être technique. L'hématocrite est calculé à partir du nombre de GR et du VGM et est donc sensible aux variations de celui-ci. Un autre élément important à examiner est l'indice d'anisocytose : IDR ou RDW, qui traduit la dispersion de la taille des GR. Normalement inférieure à 15, son augmentation est un indice de carence martiale qui reste la principale étiologie des anémies microcytaires hypochromes, y compris

dans les pays développés. C'est un paramètre dynamique et les anémies carenciales anciennes ont un IDR quasi normal qui augmentera lors de la « supplémentation » pour se normaliser après complète recharge martiale.

- L'étude de l'hémoglobine. Les globines de type Alpha vont s'assembler avec les trois types de chaînes Bêta présents chez l'adulte pour produire les Hb normalement présentes Hb A1 (Alpha 2/Bêta 2), Hb A2 (Alpha 2 / delta 2) et Hb F (Alpha 2/gamma 2).

En carence de chaînes Alpha (alpha-thal), les chaînes delta sont « défavorisées » et il y a une diminution de l'Hb A2 d'autant plus sensible que le déficit est profond. L'excès de chaînes Gamma et Bêta (autour de la naissance) permet la production de tétramères Gamma : Hb Bart's ou Bêta : Hb H. La présence d'Hb H n'est possible que si « plus de 2 » gènes Alpha sont altérés. L'abondance des chaînes Gamma immédiatement après la naissance permet la présence d'Hb Barts dès la perte de 2 gènes Alpha.

En carence de chaînes Bêta, les chaînes Delta sont utilisées par les chaînes Alpha, ce qui produit une augmentation de l'Hb A2 mais dans la limite des capacités de production des promoteurs Delta qui sont très faibles : l'Hb A2 ne peut être supérieure à 8 à 9 % de la totalité des Hb. Des valeurs supérieures témoignent de la présence d'un variant élué ou migrant avec l'Hb A2 (Hb Lepore par exemple). L'Hb F (Alpha 2/Gamma 2) constitue la seule Hb possible avec l'Hb A2 en cas d'absence de chaînes Bêta adultes. Si dans les bêta-thalassémies majeures elle représente presque 100 % des Hb, La valeur absolue de l'Hb F et donc l'état clinique du patient dépend de la capacité de celui-ci à exprimer/réexprimer ces gènes fœtaux.

Association d'anomalie Bêta et Alpha

Il est important de garder en mémoire que la physiopathologie de la thalassémie est le déséquilibre entre les chaînes Alpha et Bêta et que, globalement la sévérité est proportionnelle à ce déséquilibre. L'association d'une alpha-thal à une bêta-thal produit des globules rouges « vides » : TCMH < 20 pG/cell mais plus nombreux car la dysérythropièse est limitée, permettant une valeur absolue d'Hb correcte. À l'inverse une amplification Alpha (triplication anti -3.7, anti-4.2 ou duplication du locus Alpha) accroît la dysérythropièse et aggrave l'anémie. À titre d'exemple, une triplication Alpha associée à un trait bêta-thalassémique fait perdre 2 gr d'Hb et fait passer un patient de la catégorie « trait thalassémique » (Hb > 10 g/dl) à la catégorie « thalassémie intermédiaire » (Hb < 9 g/dL). Ce point est fondamental et explique pourquoi il est indispensable d'évaluer simultanément les locus Alpha et Bêta dans le diagnostic étiologique d'une thalassémie et ceci d'autant plus que le tableau clinique présente des caractères biologiques particulièrement anormaux (Hb < 10 g/ dl, nb de GR > 6 10⁶/ dL).

Ce qu'il faut retenir

- Les thalassémies sont des dysérythropièses liées à une production déséquilibrée des globines de type alpha et non alpha. Globalement, la sévérité est proportionnelle à l'importance du déséquilibre.
- Le diagnostic biologique est fondé en priorité sur : le Nb de GR, la valeur de l'Hb, la TCMH car ce sont des paramètres peu influencés par le « pré-analytique » (vieillesse de l'échantillon...) et sur l'étude des l'Hb.
- Le diagnostic moléculaire impose l'évaluation des deux locus et ce d'autant plus que la présentation est « atypique ».
- Environ 10 % des bêta-thalassémie sont délétionnelles avec des tableaux qui peuvent mimer une alpha-thalassémie, une bêta-thal ponctuelle ou une PHHF.

Références

1. De Montalembert M. Les syndromes thalassémiques, 2008, EMC, Elsevier Masson SAS, Hématologie, 13-006-D17.
2. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. Indian J Med Res. 2011 Oct;134:493-7. Review.
3. Thuret I, Pondarré C, Loundou A et al. Complications and treatment of patients with β-thalassemia in France: results of the National Registry. Haematologica. 2010 May;95(5):724-9.
4. Pissard S, Raclin V, Lacan P et al. Characterization of three new deletions in the β-globin gene cluster during a screening survey in two French urban areas. Clin Chim Acta. 2013 Jan 16;415:35-40.
5. HbVar data Base. <http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html>.

Figure 2 : Bêta-thalassémie : phénotype des principaux mutants délétionnels.

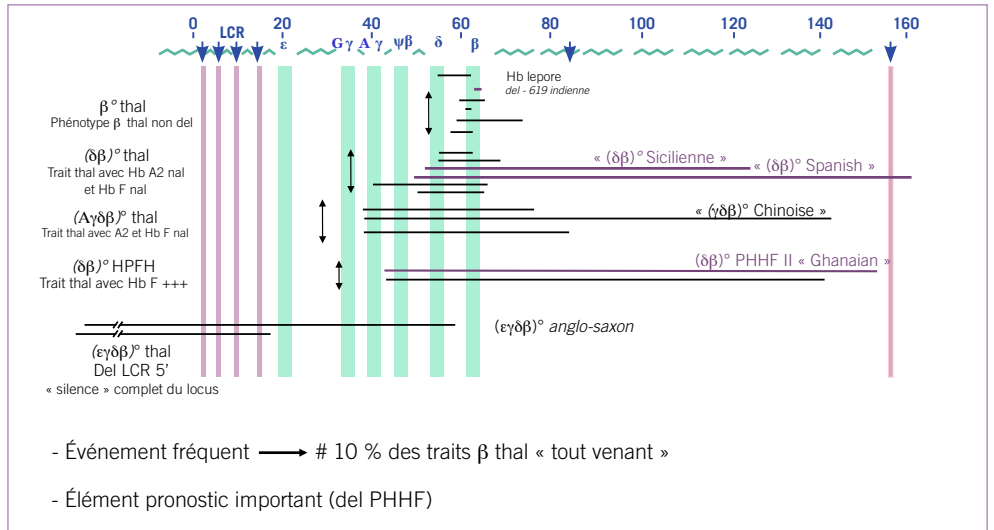


Figure 3 : Démonstration du principe d'équilibre. Rôle des tripliques α .

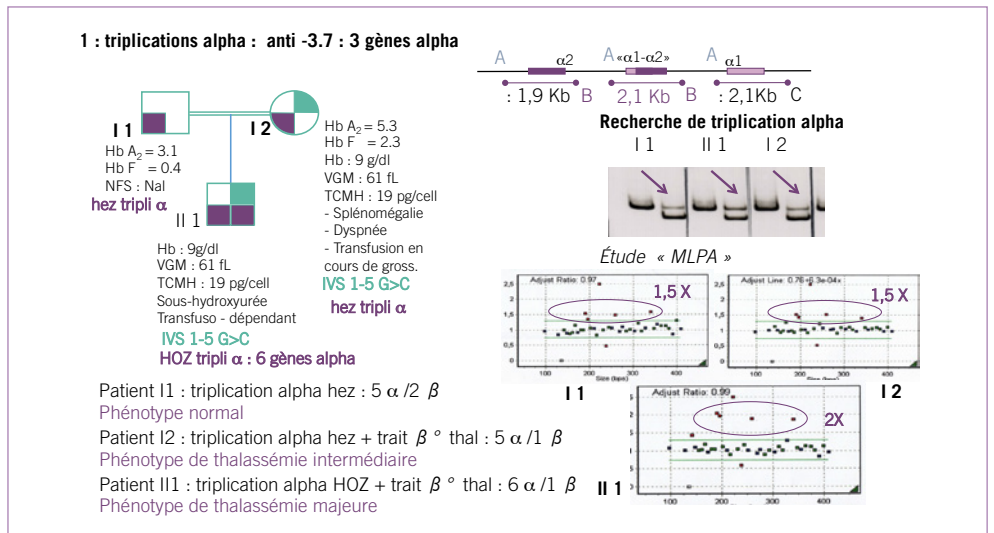


Figure 4 : Démonstration du principe d'équilibre. Duplication locus α .

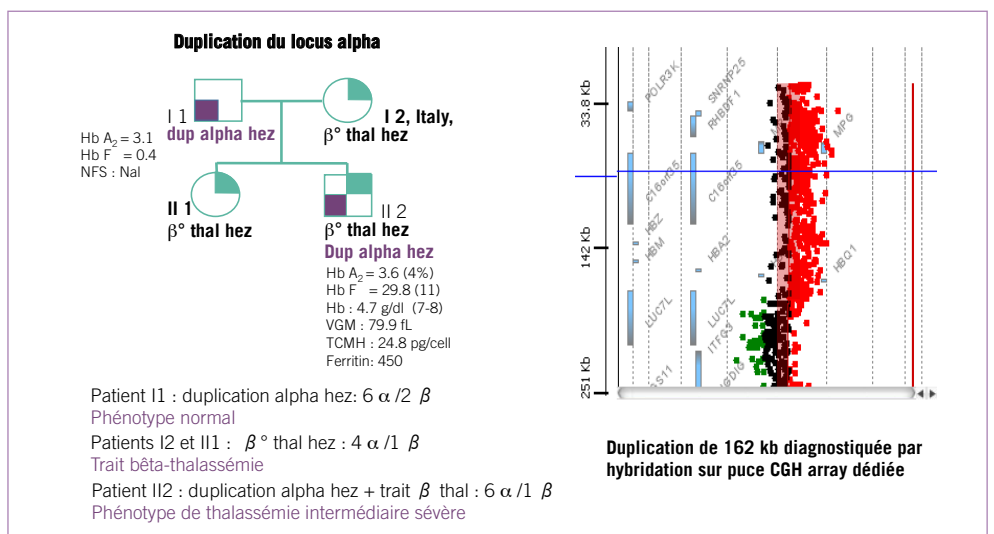


Figure 5 : Démonstration du principe d'équilibre. Compensation α° ou β° .

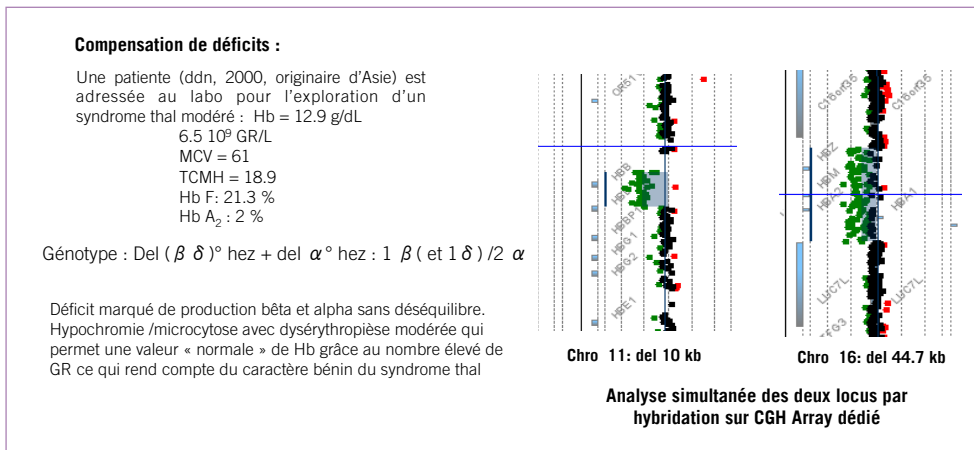


Figure 6 : Démonstration du principe d'équilibre : génotype complexe.

