

LES SYNDROMES THALASSEMIQUES

Extrait de l'Encyclopédie Orphanet Grand Public
Docteur Isabelle THURET
Centre de référence des thalassémies
Service d'hématologie pédiatrique
Hôpital des enfants de la Timone,
Marseille
Association Française de Lutte
contre les Thalassémies
Association Française des
Conseillers en Génétique

Les thalassémies sont des **maladies héréditaires** (autosomales) de l'hémoglobine caractérisées par la diminution ou l'absence de production de l'une des chaînes de globine normales (le plus souvent α ou β).

Le déséquilibre du rapport entre la quantité de chaîne synthétisée normalement et la quantité de chaîne déficitaire induit une érythropoïèse inefficace, responsable de la physiopathologie.

Il existe deux catégories majeures, en fonction du type de chaîne de globine atteinte :

- **les α thalassémies**, dans lesquelles un ou plusieurs gènes de la globine α sont déficitaires, s'observent plus fréquemment en Afrique et en Asie du sud-est
- **les β thalassémies**, dans lesquelles un ou deux gènes de la globine β sont déficitaires, sont observées plutôt dans le bassin méditerranéen et en Asie du SE.

C'est cette dernière que nous prenons en exemple pour décrire les particularités des thalassémies.

La Bêta-thalassémie

I. LA MALADIE

1) Qu'est-ce que la bêta-thalassémie ?

La bêta-thalassémie est une **maladie génétique de l'hémoglobine**, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps.

Les bêta-thalassémies sont de sévérité variable : certaines formes n'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent la vie en danger.

2) Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

La bêta-thalassémie atteint surtout les personnes originaires :

- du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord),
- du Moyen-Orient,
- d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande)
- et d'Afrique noire.

Elle atteint autant les femmes que les hommes.

3) A quoi est-elle due ?

La bêta-thalassémie est due à une anomalie de l'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine contenue dans les globules rouges circulant dans le sang. Elle permet de transporter l'oxygène (inspiré dans les poumons) et de le redistribuer à tout l'organisme : il s'agit donc d'une protéine indispensable à la vie. L'hémoglobine est constituée de quatre « briques », appelées chaînes, assemblées entre elles : deux briques de type alpha et deux briques de type bêta.

En cas de bêta-thalassémie, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle, ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale.

La fabrication des chaînes bêta est commandée par le gène « *bêta globine* », localisé sur le chromosome 11. C'est l'altération (mutation) du gène *bêta globine* qui est responsable de la maladie. Environ 200 mutations différentes du gène *bêta-globine* sont responsables de thalassémie.

4) Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la bêta-thalassémie sont très variables d'une personne à l'autre, et dépendent principalement du degré d'altération des gènes *bêta*. Ainsi, une personne atteinte de bêta-thalassémie peut, soit produire des chaînes bêta en quantité réduite, soit n'en produire aucune, ce qui donnera des symptômes beaucoup plus sévères et précoces.

Bêta-thalassémie majeure (anémie de Cooley)

Lorsque les deux gènes *bêta* sont altérés, la production d'hémoglobine normale est très insuffisante voire nulle, ce qui se traduit par des symptômes sévères.

Les premières manifestations de la thalassémie majeure apparaissent généralement **entre 6 et 12 mois**.

L'anémie, qui désigne un manque d'hémoglobine et de globules rouges, entraîne un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse. Le nourrisson peut sembler très fatigué, pleurer beaucoup et manger moins, s'essoufflant à la prise des biberons. Ses lèvres, sa langue et les paumes de ses mains peuvent aussi sembler pâles ou de couleur jaune. Une véritable jaunisse (ictère) peut également apparaître : elle se voit au niveau du « blanc » des yeux qui devient jaunâtre.

Les enfants peuvent parfois perdre l'appétit.

Par ailleurs, en cas d'anémie sévère prolongée, le volume du foie et de la rate augmente.

Chez certains enfants, surtout en l'absence de traitement, des manifestations osseuses peuvent apparaître : les os du visage s'épaississent (déformation des mâchoires, aplatissement de la racine du nez, espacement excessif des yeux). De plus, l'anémie sévère peut conduire à un retard de croissance.

Cependant, tous ces signes sont absents lorsque l'enfant reçoit des transfusions régulières.

Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, atteints de bêta-thalassémie sévère sont très sensibles aux infections surtout si leur rate a été enlevée.

Bêta-thalassémie intermédiaire

Dans la bêta-thalassémie intermédiaire, les deux gènes *bêta* sont altérés, mais ils permettent tout de même la fabrication d'hémoglobine en quantité réduite.

Les symptômes sont donc beaucoup moins importants que dans la bêta-thalassémie sévère. L'anémie est moins importante et assez bien tolérée par les malades.

Les signes apparaissent plus tardivement, **après l'âge de 2 ans** (parfois beaucoup plus tard) et les personnes atteintes n'ont théoriquement pas besoin de transfusions sanguines, en tous cas pas tous les mois comme dans les formes majeures. Cependant, l'anémie peut s'aggraver brutalement, en cas d'infection par exemple, et nécessiter alors une transfusion. Les calculs biliaires sont fréquents.

Les enfants atteints de cette forme atténuée de bêta-thalassémie ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète.

L'augmentation du volume de la rate (splénomégalie) est très fréquente. Lorsque la splénomégalie est volumineuse, une sensation de lourdeur ou d'inconfort ressemblant à un poids dans le ventre peut apparaître. Il faut souvent retirer la rate par chirurgie.

Bêta-thalassémie mineure

La bêta-thalassémie mineure est due à la mutation d'un seul des deux gènes bêta.

Généralement, cette forme n'a **pas de conséquence sur la santé**, puisque l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et de fabriquer suffisamment de chaînes bêta pour produire un taux d'hémoglobine normal ou proche de la normale.

Cependant, les globules rouges sont de taille inférieure à la normale (on parle de microcytose), ce qui se voit lors des analyses de sang. La thalassémie mineure peut être confondue avec un manque de fer qui entraîne également une petite taille des globules rouges. Une prise de sang permet facilement au médecin de différencier les deux situations.

5) Quelle est son évolution ?

L'évolution et le pronostic de la maladie dépendent bien évidemment de sa sévérité :

- Les formes mineures n'ont généralement aucune conséquence sur la santé.
- Les formes intermédiaires permettent aux enfants d'avoir une croissance et une puberté satisfaisantes. Ils ne seront pas transfusés ou seulement de façon occasionnelle.
- La bêta-thalassémie majeure ou anémie de Cooley nécessite en revanche la mise en place de transfusions régulières.

L'espérance de vie des personnes atteintes d'anémie de Cooley, très mauvaise en l'absence de tout traitement, est en constante amélioration depuis 40 ans grâce à une meilleure prise en charge.

A l'âge adulte, chez les malades atteints de forme intermédiaire ou majeure, des complications au long cours liées à la maladie elle-même ou aux transfusions peuvent survenir. Ces complications (atteintes cardiaques, déficiences hormonales ou diabète, ostéoporose, ulcère de jambe) peuvent retentir sur la qualité de vie.

II. LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la bêta-thalassémie se fait :

- sur simple analyse de sang qui permet de confirmer un nombre de globules rouges et un taux d'hémoglobine anormalement bas,
- grâce à l'électrophorèse des protéines qui met en évidence un taux anormal d'**hémoglobine foetale (ou F)** et d'**hémoglobine A2**.

III. LES ASPECTS GENETIQUES

La bêta-thalassémie est due à une **anomalie génétique héréditaire**. La fabrication des chaînes bêta de l'hémoglobine est « commandée » par un gène, présent en deux exemplaires hérités de chaque parent (l'un provient du père, l'autre de la mère).

La transmission de la bêta-thalassémie se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un

exemplaire du gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire.

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

Les enfants atteints de thalassémie mineure ne sont, eux, porteurs que d'un seul gène défectueux, provenant soit du père, soit de la mère.

IV. LE TRAITEMENT

Outre la greffe de moelle osseuse, concernant certains des patients atteints de thalassémie majeure et permettant de guérir la bêta-thalassémie, le traitement par transfusions régulières corrige l'anémie lorsque celle-ci est trop sévère, et limite ses complications.

Les traitements évoqués ci-dessous concernent les formes sévères de bêta-thalassémie.

Le choix du traitement est influencé par l'âge du malade, la sévérité de la maladie et la réaction aux traitements.

1) Panel de traitements

a. Correction de l'anémie

• La transfusion sanguine

Les personnes atteintes d'anémie de Cooley ne fabriquent pas assez d'hémoglobine pour vivre et des transfusions sanguines régulières leur sont indispensables. Elles sont effectuées environ tous les mois.

La plupart du temps, les enfants et les adultes atteints de bêta-thalassémie intermédiaire supportent bien l'anémie. Ils se fatiguent plus vite que les autres mais n'ont généralement pas besoin de traitement particulier. Cependant, il arrive que l'anémie s'aggrave, en raison par exemple d'une infection ou d'une grossesse ; des transfusions occasionnelles seront donc nécessaires.

• Splénectomie

Dans certains cas, il est recommandé de retirer la rate par chirurgie afin d'éliminer le siège de destruction des globules rouges. Cette opération est appelée splénectomie :

- se pratique après l'âge de 5-6 ans
- doit être associée à :
 - des vaccinations contre le pneumocoque, le méningocoque, l'hépatite B et la grippe
 - la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant au moins les 5 ans suivant l'opération.

• Suppléments d'acide folique

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) est recommandée en cas de thalassémie intermédiaire.

b. Traitement de la surcharge en fer

Une accumulation de fer dans l'organisme (surcharge en fer ou surcharge martiale) se produit chez les personnes thalassémiques. Elle est traitée par une prise quotidienne de quélateur (substance qui permet d'éliminer sélectivement le fer en surcharge).

c. La greffe de moelle osseuse

Le seul traitement qui puisse guérir définitivement la maladie est la greffe de moelle osseuse, prélevée sur un membre de la famille dont la moelle est compatible avec celle

du malade (quasi impossible dans le cadre de l'adoption à l'international, à moins de connaître la fratrie).

2) Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

En règle générale, les transfusions nécessitent une hospitalisation (séance d'hôpital de jour) toutes les 3 à 5 semaines et un suivi régulier. Le traitement chélateur par perfusion, quotidien ou presque, est probablement le plus contraignant. Il est particulièrement difficile à accepter à certaines périodes de la vie, comme à l'adolescence, mais il est très important de le faire pour éviter la survenue de complications potentiellement mortelles.

Cependant, la majorité des personnes thalassémiques reçoivent désormais un traitement chélateur administré par voie orale.

En cas de splénectomie, la prise quotidienne d'antibiotiques et le respect des rappels de vaccins (surtout chez les jeunes enfants) nécessitent une certaine rigueur, de la part des parents surtout, et ce sur une longue période.

V. QUELLES SONT LES CONSEQUENCES DE LA MALADIE SUR LA VIE FAMILIALE, PROFESSIONNELLE, SOCIALE, SCOLAIRE, SPORTIVE ?

L'impact de la bêta-thalassémie sur la vie quotidienne dépend évidemment de la sévérité de la maladie.

Chez les personnes atteintes de thalassémie majeure, les transfusions régulières sont contraignantes, et il faut pouvoir les planifier dans sa vie scolaire puis professionnelle ainsi que pour partir en vacances entre deux transfusions. Quant au traitement chélateur qui accompagne les transfusions répétées, il est particulièrement lourd quand il impose une perfusion pendant plusieurs heures chaque jour. Il nécessite donc une organisation en cas de déplacement et une véritable rigueur, surtout pour les enfants et les adolescents qui ne comprennent pas toujours bien l'intérêt d'un traitement qui doit empêcher la survenue de complications dans un futur éloigné. Cependant les traitements chélateurs actifs par voie orale sont beaucoup moins contraignants.

Lorsque le contrôle de la surcharge en fer est efficace, les personnes atteintes vont relativement bien et mènent une vie sociale proche de la normale.

Chez les personnes qui présentent une thalassémie intermédiaire ou chez les thalassémiques majeurs avant leur transfusion, une tendance à se fatiguer plus vite que les autres ou une sensation de faiblesse récurrente peut être présente. L'anémie, lorsqu'elle est sévère, constitue un véritable handicap.

Pour les enfants, une scolarisation normale et la pratique d'activités sportives sont presque toujours possibles. Un aménagement par un projet d'accueil individualisé (PAI) ou à un projet personnel de scolarisation (PPS) est rarement nécessaire. Il s'agit d'une convention associant la famille, l'école et le médecin scolaire, qui permet de répondre aux besoins de l'enfant et d'informer les enseignants sur la maladie.

Si une période d'hospitalisation s'avère nécessaire, il est possible d'organiser un suivi scolaire à domicile (service assistance pédagogique à domicile ou SAPAD) ou à l'hôpital.

Quant aux adultes, ils peuvent exercer une activité professionnelle, aménagée ou non selon leur fatigabilité et la survenue d'éventuelles complications.

De manière générale, si la bêta-thalassémie reste une maladie que l'on ne peut pas guérir en dehors d'une greffe, la prise en charge a amélioré le pronostic de façon spectaculaire.

Cependant, à l'âge adulte, certaines complications chroniques peuvent altérer la qualité de vie.