

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires

Juillet 2021

**Filière de santé maladies rares MCGRE
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse**



Synthèse bêta-thalassémies

1. La bêta-thalassémie est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, fréquente à l'échelle mondiale mais rare en France, qui résulte d'un défaut quantitatif de production des chaînes bêta-globine entraînant une anémie chronique dont le mécanisme principal est une dysérythropoïèse.
2. Les bêta-thalassémies résultent le plus souvent de mutations dans le gène bêta-globine (de type bêta⁰ ou bêta⁺ selon la sévérité de la mutation).
3. Le diagnostic de bêta-thalassémie suspecté devant une anémie microcytaire et hypochrome est confirmé par les examens biologiques de l'hémoglobine analysant les différentes fractions HbA, HbA2 et HbF.
4. Les hétérozygotes, porteurs d'une bêta-thalassémie dite « mineure », ne sont en règle pas malades. Ils présentent le plus souvent une « pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome », avec ou sans anémie modérée. L'analyse de l'Hb demandée devant l'absence de carence martiale retrouve une élévation de l'HbA2.
5. Les formes graves de bêta-thalassémies sont le plus souvent homozygotes et regroupent les thalassémies majeures également nommées thalassémies dépendantes des transfusions (TDT) et les thalassémies intermédiaires ou thalassémies non dépendantes des transfusions (TNDT). L'étude des hémoglobines montre une HbA absente ou diminuée et une HbF augmentée souvent majoritaire. La caractérisation des mutations bêta-thalassémiques par génétique moléculaire est systématiquement indiquée.
6. Les bêta-thalassémies majeures ou TDT se manifestent par une anémie sévère et précoce nécessitant un régime transfusionnel au long cours, en règle mensuel.
7. Chaque concentré de globules rouges transfusé apportant environ 200 mg de fer, la surcharge en fer est la principale cause de morbidité (cardiaque, hépatique, endocrinienne) et fait l'objet d'une surveillance régulière (ferritinémies, évaluation par IRM hépatique et cardiaque du fer tissulaire).
8. Un traitement chélateur du fer au long cours est systématiquement associé au régime transfusionnel régulier. Trois chélateurs du fer sont disponibles : déféroxamine (DFO), défériprone (DFP) et déférasirox (DFX).
9. L'espérance de vie des patients atteints de TDT s'améliore régulièrement et les progrès majeurs observés au cours des 20 dernières années sont liés à la diffusion de l'IRM, surtout cardiaque, dans la surveillance de la surcharge en fer et à l'introduction des chélateurs du fer oraux.
10. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est en pratique courante la seule thérapeutique curative actuelle des TDT.
11. Une centaine de patients atteints de TDT dans le monde ont été traités par thérapie génique dans le cadre d'essais cliniques et la correction de l'anémie obtenue a conduit la majorité d'entre eux à arrêter les transfusions.
12. Le diagnostic anténatal est possible et proposé aux couples à risque de TDT.
13. Dans les thalassémies intermédiaires ou TNDT, moins fréquentes que les formes majeures, l'anémie chronique est moins sévère et ne nécessite pas de transfusions régulières. Un suivi et une prise en charge spécialisés sont indiqués car elles exposent à de nombreuses complications liées à l'anémie chronique, la dysérythropoïèse, la surcharge en fer plus tardive dont le mécanisme principal est l'hyperabsorption digestive du fer, et à un risque thromboembolique accru.
14. Le diagnostic et l'annonce de la maladie, la prescription des traitements spécifiques, l'organisation du suivi pluridisciplinaire clinique et paraclinique relèvent du médecin spécialisé dans le domaine des maladies de l'hémoglobine. Le pédiatre et le médecin

généraliste sont partie prenante dans la prise en charge des patients atteints de cette affection chronique, en particulier dans ses aspects psychologiques, dans la surveillance thérapeutique (effets indésirables des traitements, programme vaccinal) et la reconnaissance des situations d'urgence.

Synthèse alpha-thalassémies

1. Les alpha-thalassémies sont des maladies héréditaires transmises sur le mode autosomique récessif, leur base moléculaire étant plus complexe que celle des bêta-thalassémies car il y a 2 gènes alpha-globine par chromosome. Elles sont la conséquence d'un défaut de synthèse des chaînes alpha-globine résultant le plus souvent de délétions, plus rarement de mutations d'un ou plusieurs des 4 gènes alpha-globine.
2. Les alpha-thalassémies sont encore plus répandues que les bêta-thalassémies à travers le monde, en particulier dans le Sud-Est asiatique, l'Afrique, les pays du pourtour méditerranéen et au Moyen-Orient. Les formes graves d'alpha-thalassémie sont très rares en France et rencontrées principalement chez des personnes originaires du Sud-Est asiatique ou du bassin méditerranéen.
3. La délétion ou l'inactivation d'un seul gène alpha n'a aucune traduction clinique. La microcytose et/ou l'hypochromie modérées sont inconstantes et l'étude de l'hémoglobine est normale. On parle d'alpha-thalassémie silencieuse.
4. La délétion ou l'inactivation de deux gènes alpha entraîne une microcytose et une hypochromie sans anémie, ou avec une anémie très modérée et une augmentation du nombre de globules rouges (pseudopolyglobulie), comme les bêta-thalassémies mineures. On parle d'alpha-thalassémie mineure, ou trait alpha-thalassémique. L'étude de l'hémoglobine est normale en dehors de la période néonatale et l'HbA2 n'est jamais augmentée. Après cette période, seules les techniques de biologie moléculaire permettent d'affirmer le diagnostic.
5. La délétion ou l'inactivation de trois gènes alpha, ou hémoglobinose H, est caractérisée par une anémie hémolytique chronique, avec microcytose et hypochromie marquées. Des inclusions intra-érythrocytaires d'Hb sont visibles avec une coloration spéciale (colorants supravitaux). L'étude de l'hémoglobine met en évidence la présence d'hémoglobine H (HbH), constituée de quatre chaînes bêta-globine. L'anémie est le plus souvent modérée, ne nécessitant pas ou peu de transfusions. L'hémoglobinose H fait partie des thalassémies dites non transfuso-dépendantes. Des épisodes d'hémolyse aiguë peuvent s'observer en cas d'hyperthermie, ou après administration d'agent oxydant. Une surcharge en fer peut survenir chez l'adulte même en l'absence de transfusions.
6. La délétion des quatre gènes alpha (hydrops fœtal de Bart) entraîne une anémie intense dès la période fœtale. Elle se traduit par une anasarque fœtoplacentaire conduisant le plus souvent au décès *in utero* ou juste après la naissance. Néanmoins, avec l'instauration de transfusions *in utero* et les progrès de la réanimation néonatale, la survie est possible. La prise en charge comporte alors un régime de transfusions régulières accompagnées si nécessaire de saignées pour abaisser le taux des hémoglobines non fonctionnelles (Hb de Bart puis HbH), associé à une chélation martiale. La greffe de cellules souches hématopoïétiques reste la seule thérapeutique curative. Ces cas d'hydrops fœtal de Bart sont exceptionnels en France. Le conseil génétique et le diagnostic anténatal sont toujours proposés, compte tenu des risques fœtaux et maternels, l'identification des couples à risque nécessitant l'analyse moléculaire des gènes alpha-globine pour la confirmation du diagnostic d'alpha-thalassémie mineure chez les deux conjoints.

Contacts et liens utiles

Les coordonnées des **centres de référence et des centres de compétence** de la filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse) sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière :

<https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>

Des recherches ciblées pour les thalassémies peuvent être lancées depuis cette page. Les fiches des centres indiquent quelles pathologies sont suivies par chaque centre.

Associations de patients :

AFLT – Association Française de Lutte contre les Thalassémies et les Hémoglobinopathies
Email : louisa.maulu@wanadoo.fr

Fédération des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI
Email : president.fmdtsosglobi@gmail.com

Site internet : <https://sosglobi.fr/>

Liste et coordonnées des associations de la fédération : <https://sosglobi.fr/la-federation-sos-globi/associations-sos-globi/>

Registre national des Thalassémies :

<https://epidemiologie-france.aviesan.fr/fr/epidemiologie-france/fiches/registre-des-patients-thalassemiques-en-france>

Documentation :

Pages dédiées aux thalassémies sur le site de la filière MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse) :

Bêta-thalassémie : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/beta-thalassemie/>

Alpha-thalassémie : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/alpha-thalassemie/>

Plusieurs documents d'information sur les thalassémies (documents d'éducation thérapeutique, recommandations de prise en charge et documents utiles patients) sont proposés sur le site du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse de Marseille : <http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalassemiques-et-autres-pathologies>

Fiche Orphanet « Bêta-thalassémie » :

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=848

Fiche Orphanet « Alpha-thalassémie » :

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=846

Le texte et l'argumentaire du PNDS « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires » peuvent être téléchargés sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filiere-mcgre.fr/>), sur le site internet du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse de Marseille (<http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalassemiques-et-autres-pathologies>) et sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) : <https://www.has-sante.fr>.