

## $\alpha$ -Thalassémie

Chez l'adulte, les molécules d'hémoglobine sont généralement composées de deux chaînes de globine  $\alpha$  et deux chaînes de globine  $\beta$  ou  $\delta$ : L'Hb A se compose de  $\alpha_2\beta_2$  et l'Hb A<sub>2</sub> de  $\alpha_2\delta_2$ . Chez le fœtus, l'Hb F domine et se compose de  $\alpha_2\gamma_2$ . Les chaînes  $\alpha$  sont codées par deux gènes sur le chromosome 16, tandis que les autres chaînes de globine sont codées par un seul gène sur le chromosome 11. Puisque chaque autosome est présent deux fois dans le noyau cellulaire, les individus sains ont quatre gènes  $\alpha$  et deux gènes  $\beta$ . Toutes les thalassémies sont dues à une insuffisance quantitative de la synthèse des chaînes de l'hémoglobine

Les **thalassémies  $\alpha$**  sont basées sur des mutations des quatre gènes  $\alpha$  qui conduisent à une synthèse réduite, annulée ou accrue de l' $\alpha$ -globine. Ces mutations sont le plus souvent des délétions et plus rarement des mutations ponctuelles. Les  $\alpha$  thalassémies sont fortement répandues dans les régions où le paludisme est endémique. Les thalassémies  $\alpha^0$  sont très fréquentes dans les pays orientaux (incidence 3-10%) et plutôt rares dans le bassin méditerranéen (jusqu'à 2%). Les thalassémies  $\alpha^+$  sont les anomalies génétiques les plus courantes globalement: à l'Orient, en Afrique, mais aussi dans certaines régions de l'Italie (Sardaigne, Sicile) elles atteignent une incidence de 30%. Par l'immigration récente des personnes venant des pays endémiques, l'identification de porteurs du trait devient de plus en plus importante.

Les signes cliniques dépendent du nombre des gènes  $\alpha$  touchés (voir tableau 1):

- ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ): normal
- ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) ou ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ): La délétion de 1 des 4 gènes  $\alpha$  ou la triplication du gène  $\alpha$  entraînent une  **$\alpha^+$ -thalassémie hétérozygote**. Les formes hétérozygotes  $\alpha^+$  ne sont cliniquement guère apparentes. Mais, l'hémogramme et - chez le nouveau-né - la chromatographie de l'hémoglobine, peuvent démontrer des résultats pathologiques.
- ( $--/\alpha\alpha$ ) ou ( $-\alpha/-\alpha$ ): La délétion de 2 des 4 gènes amène - si elle est située sur le même chromosome - à une  **$\alpha^0$ -thalassémie hétérozygote**. Au cas où un gène des deux sur chaque chromosome serait inactivé, il s'agit d'une  **$\alpha^+$ -thalassémie homozygote**.
- ( $--/-\alpha$ ): La délétion de 3 des 4 gènes  $\alpha$  se traduit par la **maladie Hb H** (hémoglobinose H) sous forme d'une anémie hémolytique chronique modérée où sévère. Elle nécessite rarement des transfusions sanguines.
- ( $--/--$ ): La délétion de deux gènes  $\alpha$  sur chaque chromosome aboutit à une  **$\alpha^0$ -thalassémie homozygote (majeure)**. Elle est incompatible avec une vie postnatale et se manifeste par le décès *in utero* où périnatal (**Hydrops foetalis de Bart's**).

Le diagnostic de l' $\alpha$ -thalassémie est confirmé par la détection génétique moléculaire des mutations. L'analyse de l'ADN est indiquée pour les adultes dont la composition en Hb est normale, dont l'état ferrique est normal, mais MCV<78fl et MCH<27pg. Elle est réalisée pour les délétions les plus fréquentes par GAP-PCR ou pour les mutations rares par séquençage ou analyse MLPA. Chez les nouveau-nés et les nourrissons, une composition anormale d'hémoglobine est une forte indication d'une forme légère de l' $\alpha$ -thalassémie: immédiatement après la naissance, les porteurs présentent habituellement Hb H ( $\beta_4$ ) et Hb Bart's ( $\gamma_4$ ). Les formes intra-utérines sévères de l' $\alpha$ -thalassémie sont reconnaissables à la présence d'hémoglobine Hb H, Hb Bart's. Déjà intra-utérines, elles présentent une anémie microcytaire hypochrome sévère. Dans ce cas également, le diagnostic doit être confirmé par la détection génétique moléculaire de la mutation.

**Les parents, les frères et sœurs et les partenaires** du patient de référence doivent subir un examen de laboratoire (hémogramme, chromatographie à l'hémoglobine, analyse moléculaire). Dans le cas d'une constellation évidente, une consultation chez un conseiller en génétique avec des informations sur le diagnostic prénatal est indiquée. Pour s'assurer que le diagnostic prénatal peut être effectué sans aucune perte de temps, les deux parents devraient être clarifiés génétiquement avant la grossesse.

<b>Forme (génotype)</b>	<b>Clinique</b>	<b>Hématologie (données facultatives)</b>	<b>Composition de l'Hb (données facultatives)</b>
$\alpha^0$ Thal homozygot (-/-)	Hydrops foetalis, Anémie hémolytique gravissime, Décès foetal ou périnatal	Anémie sévère TCMH réduit VGM réduit Réticulocytes augmenté Erythroblastose	Absence d'Hb A, Hb F, Hb A <sub>2</sub> , uniquement Hb Bart's/ Hb H
Hémoglobinoase H (-/- $\alpha$ )	Anémie hémolytique modérée à sévère, Transfusions rarement nécessaires	Anémie TCMH réduit VGM réduit Réticulocytes augmenté Inclusions Hb H Heinz	(Hb A <sub>2</sub> réduite) Hb F normale Présence d'Hb Bart's/ Hb H
$\alpha^+$ Thal homozygote (- $\alpha$ /- $\alpha$ )	latente	(Anémie légère) TCMH réduit VGM réduit (Réticulocytes augmenté)	(Hb A <sub>2</sub> réduite) Hb F normale Absence d'Hb H A la naissance 5-10% d'Hb Bart's
$\alpha^0$ Thal hétérozygote (-/ $\alpha\alpha$ )	latente	(Anémie légère) TCMH réduit VGM réduit (Réticulocytes augmenté)	(Hb A <sub>2</sub> réduite) Hb F normale Absence d'Hb H A la naissance 5-10% d'Hb Bart's
$\alpha^+$ Thal hétérozygote (- $\alpha$ / $\alpha\alpha$ ou $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha\alpha$ )	latente	normale	Hb A <sub>2</sub> normale Hb F normale Absence d'Hb H A la naissance 1-2% d'Hb Bart's

**Tableau 1:** Composition des  $\alpha$ -thalassémies. Les  $\alpha^+$ -thalassémies ont dans la majorité des cas une délétion  $-\alpha^{3,7}$ ,  $-\alpha^{4,2}$  ou plus rarement une tripllication  $\alpha\alpha\alpha$ . Chez les  $\alpha^0$ -thalassémies, les délétions les plus courantes sont  $-\text{MED}$ ,  $-\text{SEA}$ ,  $-(\alpha)^{20,5}$ ,  $-\text{FIL}$  et  $-\text{THAI}$ .