



Hémoglobinopathies

Margo Olbrecht, Pharm Biologiste clinique

Les hémoglobinopathies sont parmi les maladies héréditaires les plus courantes dues à des mutations au niveau des gènes responsables de la production de l'hémoglobine. Ces mutations peuvent mener à un déficit des chaînes α - et/ou β (thalassémie) ou à des changements structuraux au niveau de l'hémoglobine (variantes de l'hémoglobine, notamment la drépanocytose).

INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies sont des maladies monogénétiques récessives fréquentes, dont sont porteurs environ 7 % des populations dans le monde. À l'origine, elles se manifestaient principalement dans les régions méditerranéennes, en Asie et en Afrique, mais les migrations ont entraîné leur diffusion dans le monde entier. Elles sont aujourd'hui considérées comme endémiques dans plusieurs pays d'Europe^{1,2}.

STRUCTURE ET GÈNES DE L'HÉMOGLOBINE

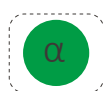
L'hémoglobine (Hb) est la protéine la plus abondante dans le sang. Elle se trouve dans les globules rouges (RBC) et a pour principale fonction le **transport de l'oxygène**. L'Hb est une protéine tétramérique, chaque sous-unité contenant un groupe hémique pour la fixation de l'oxygène. Des **mutations** dans les gènes responsables de la synthèse des chaînes de globine de l'Hb entraînent des anomalies. Ces gènes se trouvent dans deux groupes multigéniques : le chromosome 16p contient le groupe de gènes de l' α -globuline et le chromosome 11p contient le groupe

de gènes de la β -globuline. Un groupe de gènes est un groupe de deux gènes ou plus situés à proximité les uns des autres sur un chromosome et qui ont souvent des fonctions apparentées, telles que le codage de protéines impliquées dans le même processus biologique. Il existe quatre types de chaînes de globine qui forment les trois fractions physiologiques de l'Hb (HbA, HbA2 et HbF)³.

SYNTHÈSE DE L'HÉMOGLOBINE

L'expression des chaînes de globine varie au cours de la vie. Avant la naissance, les chaînes gamma sont produites à des niveaux élevés mais diminuent rapidement après la naissance, tandis que les chaînes β augmentent. C'est ce qu'on appelle la « commutation » des hémoglobines. La synthèse des chaînes α reste stable, et les chaînes zêta et epsilon ne sont synthétisées qu'embryonnairement. Chez les adultes, on retrouve principalement de l'HbA (96 %-98 %), une petite quantité d'HbA2 (2 %-3,5 %) et une fraction d'HbF (<0,5 %). Chez les nouveau-nés, l'HbF prédomine, avec des niveaux plus faibles d'HbA, et l'HbA2 est généralement détectable^{1,3}.

α -globuline cluster

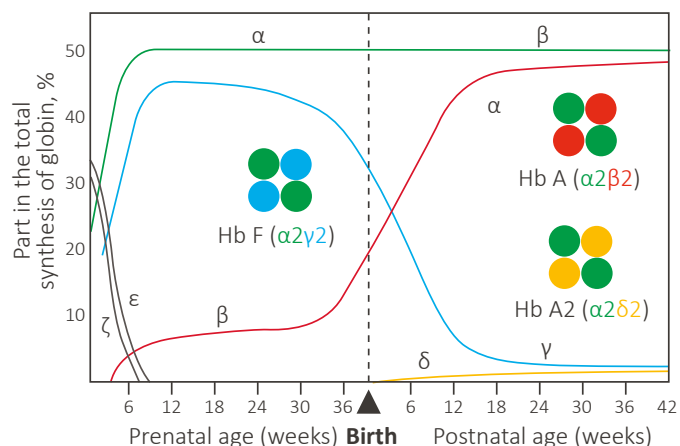


Chromosome 16p

β -globuline cluster



Chromosome 11p



HÉMOGLOBINOPATHIES

Les hémoglobinopathies (HbP) résultent de troubles de la **synthèse** (thalassémie) ou de la **structure** (variante de l'hémoglobine) des chaînes de globine, causés par des mutations ou des délétions dans les gènes de l' α - ou de la β -globine. Il existe également des formes mixtes, telles que les β^0/β^+ -thalassémies, la maladie de l'HbSC et les alpha-thalassémies^{2,4,5}.

Les manifestations cliniques vont d'une légère anémie microcytaire et hypochrome à une anémie sévère, dépendante des transfusions, qui persiste toute la vie et s'accompagne d'une atteinte de plusieurs organes. Les porteurs ne présentent pas de symptômes graves^{1,4}.

SYNDROMES THALASSÉMIQUES

L'altération de la synthèse des chaînes de globine réduit la **synthèse d'Hb normale**. Les porteurs hétérozygotes de thalassémie présentent une anémie microcytaire hypochrome légère, réfractaire au fer, avec des symptômes de nature légère. Les formes homozygotes provoquent des anémies hémolytiques hypochromes sévères et un tableau clinique complexe^{1,2}.

ALPHA-THALASSÉMIES^{2,3}

Les syndromes alpha-thalassémiques résultent d'une délétion (ou d'une mutation rare) partielle (α^+) ou complète (α^0) du gène de l' α -globine. Les alpha-thalassémies se rencontrent principalement en Afrique, dans les pays arabes et, de plus en plus, en Asie du Sud-Est. La sévérité de la maladie dépend du type et du nombre de gènes mutés.

- **alpha-thalassémie minimale** (α^+ -thalassémie, hétérozygote $-\alpha/\alpha$) : hypochromie légère avec une Hb légèrement réduite ou normale.
- **alpha-thalassémie mineure** (α^0 -thalassémie hétérozygote, $--/\alpha$, ou α^+ -thalassémie homozygote, $-\alpha/-\alpha$) : anémie microcytaire hypochrome légère.
- **Maladie de l'HbH** (α^+/ α^0 - thalassémie hétérozygote composée avec trois gènes α inactifs, $-/-\alpha$) : syndrome hémolytique anémique hypochrome modéré avec splénomégalie. Les crises d'anémie sont provoquées par des infections virales et des oxydants (médicaments). Les complications comprennent des problèmes cardiaques, des calculs biliaires, des ulcères de la jambe et une carence en acide folique.

- **Hydropsie fœtale de l'Hb Bart** (α^0 -thalassémie homozygote, pas de gènes α actifs, $--/--$) : anémie hémolytique très sévère déjà présente in utero, avec hydrops fœtal et ascite. Sans traitement, elle est fatale.

BÊTA-THALASSÉMIES^{2,3}

Les syndromes β -thalassémiques résultent d'une production insuffisante (β^+) ou absente (β^0) des chaînes de β -globine en raison d'une mutation du gène de la β -globine. La plupart des patients sont originaires des pays méditerranéens, du sud-est de l'Europe, des pays arabes et d'Asie. Les tableaux nosologiques sont divisés en 3 groupes :

- **Thalassémie mineure** (β -thalassémie hétérozygote : anémie microcytaire hypochrome légère).
- **Thalassémie intermédiaire** (β -thalassémie homozygote légère ou hétérozygote mixte) : gravité modérée et besoin variable de transfusion.
- **Thalassémie majeure** (β -thalassémie homozygote ou hétérozygote mixte sévère) : syndrome sévère avec anémie dépendante des transfusions, risque de surcharge en fer et de complications multisystémiques.

Hb A ($\alpha_2\beta_2$)



Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$)



Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)



HÉMOGLOBINES ANORMALES

Il existe plus de 1000 variantes d'hémoglobine connues (HbVar), dont **un tiers seulement est lié à des symptômes cliniques**. HbS, HbE et HbC sont les variantes d'hémoglobine les plus fréquentes et les plus importantes sur le plan pathologique et sont provoquées par une mutation ponctuelle du gène de la β -globine³.

HbS ET DRÉPANOCYTOSE

L'HbS est originaire d'Afrique et se rencontre également dans les Antilles françaises, en Inde, dans la région méditerranéenne et au Moyen-Orient³. La drépanocytose, l'hémoglobinopathie la plus sévère, comprend des pathologies avec > 50 % d'HbS telles que l'HbSS et les formes mixtes (HbS/ β -thalassémie, maladie HbSC, ...). L'HbS raccourcit la durée de vie des globules rouges, ce qui provoque des **anémies hémolytiques** aiguës et chroniques. Par manque d'oxygène, les cellules drépanocytaires se polymérisent, provoquant des crises vaso-occlusives (CVO) avec ischémie tissulaire, qui s'accompagnent de douleurs intenses. Des infarctus spléniques répétés entraînent un hyposplénisme et une susceptibilité accrue aux infections³. Les porteurs hétérozygotes de l'HbS (**trait drépanocytaire**) ne sont généralement pas affectés, mais peuvent connaître une crise (rare) dans des circonstances extrêmes^{2,3}.

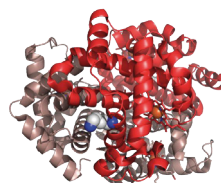
ANOMALIE DE L'HbC ET MALADIE DE L'HbC

La maladie de l'HbC est originaire d'Afrique. L'homozygosité pour l'HbC (maladie de l'HbC) se traduit par une **anémie hémolytique légère** comparable à une forme moins grave de drépanocytose. Les porteurs hétérozygotes de l'HbC sont cliniquement asymptomatiques^{1,3}.

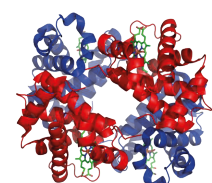
ANOMALIE DE L'HbE ET MALADIE DE L'HbE

L'HbE est fréquente en Asie du Sud-Est. Le tableau clinique est similaire à celui de la β -thalassémie ; la synthèse de la variante HbE est insuffisante. L'homozygosité pour l'HbE (maladie HbE) se traduit par une **anémie microcytaire hypochrome modérée**. Les porteurs hétérozygotes de l'HbE sont cliniquement asymptomatiques et présentent une formule sanguine hématologique normale ou une légère anémie microcytaire³.

HbE



HbA



DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

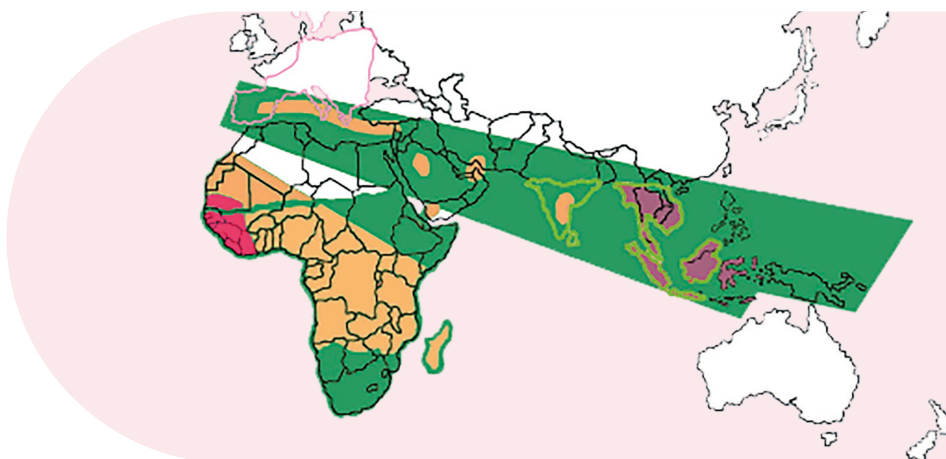
Le diagnostic des hémoglobinopathies est particulièrement indiqué dans les situations suivantes² :

- Une anémie hypochrome microcytaire consécutive après exclusion d'une carence en fer est exclue ;
- Anémie hémolytique chronique ;
- CVO d'étiologie incertaine chez des patients originaires de régions où l'HbS et/ou l'HbC sont endémiques
- Anémie médicamenteuse ;
- Érythrocytose et/ou cyanose causées par des facteurs hématologiques ;
- Hydrops fœtale d'étiologie incertaine ;
- Prévention (test des membres de la famille, diagnostic des partenaires en vue d'une consultation de génétique clinique en cas de désir d'enfant, parcours de fertilité, ...)
- Diagnostic prénatal.

Il n'est pas recommandé de généraliser le dépistage par électrophorèse de l'hémoglobine pour tous les patients souffrant d'anémie.

Les tests de laboratoire pour le diagnostic sont effectués sur du sang total EDTA :

- Analyses du sang périphérique (Hb, VCM, HCM, CR, ferritine) pour évaluer les paramètres de base tels que l'Hb et les RBC.
- Données cliniques sur l'origine ethnique et les antécédents familiaux, car certaines hémoglobinopathies sont plus fréquentes dans certains groupes de population spécifiques.
- Le dépistage des hémoglobinopathies se fait par **électrophorèse de l'Hb**, qui sépare les différentes fractions d'hémoglobine par électrophorèse capillaire (EC) et HPLC. Ce processus permet de détecter les variantes de l'hémoglobine telles que l'HbS ou l'HbC. Une augmentation de l'HbA2 % indique une β -thalassémie, tandis qu'une diminution de l'HbA2 % peut indiquer une α -thalassémie ou une carence en fer. Le statut en fer (ferritine, une mesure des réserves de fer) est donc important lors de l'interprétation des résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine, car une carence en fer peut biaiser l'image.
- **L'analyse moléculaire** (réalisée sur 2 tubes EDTA) est appliquée pour confirmer et caractériser la β -thalassémie et les variantes d'hémoglobine, et pour détecter et caractériser l' α -thalassémie.



RÉGIONS PRINCIPALEMENT CONCERNÉES
PAR LES HÉMOGLOBINOPATHIES

- Thalassémie
- HbS
- HbC
- Ovalocytose
- HbE
- Pk deficiency

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Les hémoglobinopathies se transmettent sur le mode autosomique récessif. Si les deux parents sont porteurs, **le risque d'avoir un enfant atteint d'une hémoglobinopathie homozygote est de 25 %**. Le portage se rencontre surtout dans les régions où le paludisme est endémique, mais il peut être présent dans le monde entier en raison des migrations internationales^{1,4}. L'objectif du dépistage est **d'identifier les porteurs**, d'évaluer le risque d'avoir un enfant gravement atteint et d'informer sur les options **préventives** disponibles. La connaissance de la fréquence et de l'hétérogénéité des hémoglobinopathies dans une population cible est cruciale à cet égard. Chez les couples à risque, une consultation de génétique clinique ou un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire sont recommandés.

L'identification du statut de porteur de thalassémie est importante pour éviter une supplémentation en fer inutile dans le traitement de l'anémie. Les porteurs de thalassémie ont un taux d'hémoglobine faible et normal avec une numération des globules rouges élevée, un VCM et un HCM faibles, et une ferritine normale. Il est toutefois essentiel de maintenir des niveaux optimaux de ferritine, d'acide folique et de vitamine B12 pour maintenir les niveaux d'Hb^{4,5}.

Le traitement de la drépanocytose **se concentre sur la prévention des complications et la gestion des symptômes** : contrôle de la douleur (analgésiques), hydratation, transfusions sanguines et hydroxycarbamide (hydroxyurée) pour la production d'HbF (diminution de la sévérité et de la fréquence des CVO). En raison de l'affaiblissement du système immunitaire dû à une rate afonctionnelle, la prévention des infections et la vaccination sont importantes, de même que la prise d'antibiotiques à la demande en cas de fièvre⁶.

Le traitement de la **thalassémie se concentre sur l'anémie chronique, la surveillance de la surcharge en fer et la gestion des complications** (dues au traitement ou à la maladie). La plupart des patients reçoivent des transfusions et une chélation du fer ; seuls quelques patients suivent des thérapies curatives⁷.

Aujourd'hui, le seul traitement curatif de la drépanocytose sévère ou de la thalassémie majeure disponible est la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches^{6,7}.

CONCLUSION

Les hémoglobinopathies sont des maladies héréditaires courantes dans le monde entier. Elles sont divisées en **thalassémie** (synthèse réduite de l'Hb) et en **variantes de l'hémoglobine** (Hb structuellement anormale). Les principales formes sont l'HbS, l'HbE, l'HbC, l' α - et la β -thalassémie. Il existe de nombreux sous-types et types combinés dans chaque groupe. Les **symptômes** vont d'une **anémie légère à une anémie sévère dépendante**

	α^+ thal	α^0 thal	Hb S	β thal	$\delta\beta$ thal	Hb Lepore	Hb E	HB O-Arab	Hb C	Hb D-Punjab	HPFH
α^+ thal											
α^0 thal											
Hb S											
β thal											
$\delta\beta$ thal											
Hb Lepore											
Hb E											
HB O-Arab											
Hb C											
Hb D-Punjab											
HPFH											

■ RISQUE SÉVÈRE :

- orienter le couple vers une consultation de génétique clinique
- un diagnostic prénatal est recommandé.

■ RISQUE MOINS SÉVÈRE :

- orienter le couple vers une consultation de génétique clinique
- des examens plus poussés peuvent s'avérer nécessaires

■ RISQUE CACHÉ POSSIBLE :

Le trait α -thalassémique co-héréditaire doit être recherché par analyse moléculaire.

□ RISQUE MINIMUM

POINTS CLÉS

1. Le dépistage de l'HbP est recommandé dans les cas suivants :

- (Désir de) grossesse d'un couple dans un contexte migratoire.
- Numération sanguine périphérique aberrante ou clinique chez les patients d'origine ethnique étrangère.

Ceci, pour prévenir l'apparition d'une HbP sévère chez les descendants ou de procéder à un diagnostic précoce.

2. Les HbP sévères sont :

- La drépanocytose (HbS/HbS, HbS/ β -thal, HbS/HbD Los Angeles, HbS/HbC, HbS/HbE, HbS/HbO Arab) ;
- La thalassémie majeure ou intermédiaire (β -thal/ β -thal, β -thal/HbE) ;
- Hydropsie foetale de Hb Bart (α 0-thal/ α 0-thal) et maladie de l'HbH (α 0-thal/ α + -thal).

3. Le dépistage comprend des paramètres hématologiques (Hb, MCV, MCHC, RBC, Ferritine) et une électrophorèse de l'hémoglobine.

- Une anémie hypochrome microcytaire avec un statut en fer normal peut indiquer une α - ou β -thalassémie.
- La numération sanguine hématologique des porteurs de variantes de l'Hb (comme HbS, HbC, HbD et HbE) peut être normale.

— Margo Olbrecht, Pharm Biologiste clinique



Sources

1. Kohne E. *Compendium of Hemoglobinopathies*. Sebja Educational Library; 2013.
2. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32).
3. Bain BJ. *Haemoglobinopathy Diagnosis*.; 2020. doi:10.1002/9781119579977
4. Harteveld CL, Hendriks H, Ponjee G, Slomp J. Aanbeveling Hemoglobinopathie Laboratoriumdiagnostiek. Published 2022. Accessed May 22, 2024. https://www.de-vhl.nl/upload/protocollen/hematologie/20221208_HbPaanbeveling_VHL.pdf
5. Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(4). doi:10.1038/ejhg.2014.131
6. Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine (United States)*. 2023;102(38). doi:10.1097/MD.00000000000035237
7. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *The Lancet*. 2022;399(10343). doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0