

## β-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 chaînes de globine  $\delta$  et  $\beta$  sont codées par un seul gène sur le chromosome 11. Puisque chaque chromosome autosomique est présent deux fois dans le noyau cellulaire, les individus sains ont quatre gènes  $\alpha$  et deux gènes  $\delta$  et  $\beta$ . Toutes les thalassémies sont dues à une insuffisance quantitative de la synthèse des chaînes de l'hémoglobine. Elles sont les maladies héréditaires monogéniques les plus fréquentes du monde.

Les **thalassémies  $\beta$**  sont des maladies autosomiques récessives basées sur des mutations des deux gènes  $\beta$  qui conduisent à une synthèse réduite ( $\beta^+$ -thalassémie) ou annulée ( $\beta^0$ -thalassémie) de la  $\beta$ -globine. Ces mutations sont le plus souvent des mutations ponctuelles, rarement des délétions. Entre-temps plus que 100 mutations sont identifiées qui se produisent avec une fréquence qui varie géographiquement. Dans une ethnie donnée, quelques peu de mutations prédominent. Par exemple, en Sardaigne, plus de 10% de la population sont porteurs de la mutation aberrante du codon 39 HBB:c.118C>T. Les  $\beta$ -thalassémies sont particulièrement courantes dans le bassin méditerranéen, dans tout le Moyen-Orient, au Sud-Est asiatique, en Afrique et aux Indes.

Les  **$\beta$ -thalassémies hétérozygotes** sont appelées thalassémie mineure. Comme l'hérédité est autosomique récessive, ces patients sont habituellement asymptomatiques. Dans certains cas, il y a un léger degré de splénomégalie, mais ce n'est pas obligatoire. En raison du trouble de synthèse de l'Hb, ils présentent une légère anémie microcytaire (Hb 100-130 g/l, MCV<78fl, MCH<27pg) et une légère réticulocytose. Le frottis sanguin montre des signes caractéristiques, mais non spécifiques: anisocytose, poïkilocytose, polychromasie, cellules cibles. L'Hb A<sub>2</sub> est élevée (>3,5 % à l'âge de plus de 8 mois), souvent l'Hb F est aussi élevée. La légère anémie ne peut pas être influencée par un traitement. Elle peut se prononcer en cours d'une infection, par un déficit en acide folique ou en fer. Si les concentrations sériques sont diminuées, l'anémie est corrigée par l'administration de ces substances. Les porteurs du trait ne nécessitent pas de transfusions sanguines.

Les  **$\beta$ -thalassémies homozygotes** ont des cliniques différentes selon le type de mutation. Les  $\beta^0$ -thalassémie homozygotes et les  $\beta^+$ -thalassémie homozygotes sévères ont une thalassémie majeure, dépendent des transfusions et nécessitent un traitement à vie. La combinaison d'un  $\beta^+$ -léger avec une  $\beta^0$ -thalassémie conduit à une thalassémie intermédiaire ou, selon le contexte génétique, à une thalassémie majeure. Dans ces cas, la manifestation clinique ne peut généralement pas être prévue.

**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.