

# Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au Canada

La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), et analysée et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la SOGC et le conseil d'administration du CCGM.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Jason C. Ford, MD, Vancouver (C.-B.)

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

## COMITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU COLLÈGE CANADIEN DES GÉNÉTICIENS MÉDICAUX

Sylvie Langlois (présidente), MD, Vancouver (C.-B.)

David Chitayat, MD, Toronto (Ont.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Sandra A. Farrell, MD, Mississauga (Ont.)

Michael Geraghty, MD, Ottawa (Ont.)

Tanya Nelson, PhD, Vancouver (C.-B.)

Sarah M. Nikkel, MD, Ottawa (Ont.)

David Skidmore, MD, Halifax (N.-É.)

Andrea Shugar, MSc, Toronto (Ont.)

## COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE DE LA SOGC

R. Douglas Wilson (président), MD, Philadelphie (PA)

Jo-Ann Johnson, MD, Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Victoria M. Allen, MD, Halifax (N.-É.)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Claire Blight, inf. aut., Dartmouth (N.-É.)

Valérie A. Désilets, MD, Montréal (Québec)

Philip R. Wyatt MD, Toronto (Ont.)

**Mots clés :** Carrier screening, thalassemia, sickle cell disorder, hemoglobinopathies

## Résumé

**Objectif :** Offrir, aux médecins, aux sages-femmes, aux conseillers génétiques et aux chercheurs cliniques œuvrant dans le domaine des soins préconceptionnels ou prénatals, des recommandations au sujet du dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies (p. ex. drépanocytose et autres troubles qualitatifs de l'hémoglobine).

**Issues :** Déterminer les populations à dépister et les tests qu'il est approprié d'offrir, en vue de minimiser les variations de pratique au Canada.

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans la base de données Medline afin d'en tirer les articles pertinents, publiés entre 1986 et 2007, portant sur le dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies. Les manuels clés ont également été examinés. Les recommandations ont été quantifiées au moyen des lignes directrices sur l'évaluation des résultats élaborées par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

**Valeurs :** Les données tirées des recherches menées dans Medline ont été analysées par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM).

**Avantages, désavantages et coûts :** Le dépistage des personnes courant un risque accru d'être des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies peut identifier les couples qui courent un risque de l'ordre de 25 % de connaître une grossesse présentant un trouble génétique significatif pour lequel l'établissement d'un diagnostic prénatal est possible. Idéalement, le dépistage devrait être effectué avant la conception. Cependant, pour une proportion importante de patientes, le dépistage se déroulera au cours de la grossesse et les contraintes de temps associées à l'obtention des résultats du dépistage peuvent donner lieu à de la détresse psychologique. La présente directive clinique ne comporte pas d'analyse de la rentabilité.

## Recommandations

1. Le dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies devrait être offert aux femmes lorsqu'elles et/ou leurs partenaires sont identifiés comme appartenant à une population ethnique dont les membres courent un risque accru d'être porteurs. Idéalement, ce dépistage devrait être effectué avant la conception ou encore dès que possible au cours de la grossesse. (II-2A)
2. Le dépistage devrait être composé d'un hémogramme, ainsi que d'une électrophorèse de l'hémoglobine ou d'une chromatographie liquide à haute performance de l'hémoglobine. Cette exploration

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

**Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs**

| Niveaux de résultats*   | Catégories de recommandations†   |
|---|--|
| I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.  | A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.  |
| II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.   | B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.  |
| II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.  | C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision. |
| II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie. | D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention.<br>E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.   |
| III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.   | L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.                           |

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>28</sup>.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif<sup>28</sup>.

devrait comprendre une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF. De plus, lorsque l'on constate une microcytose (volume cellulaire moyen < 80 fL) et/ou une hypochromie (hémoglobine cellulaire moyenne < 27 pg) en présence de résultats normaux à la suite d'une électrophorèse de l'hémoglobine ou d'une chromatographie liquide à haute performance de l'hémoglobine, la patiente devrait faire l'objet d'une coloration de frottis sanguin, au moyen de bleu de crésyle brillant, visant les corps de Heinz. Une analyse du taux sérique de ferritine (pour écarter l'anémie ferriprive) devrait être effectuée simultanément. (III-A)

- Lorsque le dépistage initial d'une patiente est anormal (p. ex. il révèle la présence d'une microcytose ou d'une hypochromie avec ou sans hausse du taux d'HbA2, ou encore celle d'une variante de l'Hb à la suite d'une électrophorèse ou d'une chromatographie liquide à haute performance), il faudrait également procéder au dépistage de son partenaire. Ce dépistage devrait comprendre un hémogramme, ainsi qu'une HPLC ou une électrophorèse de l'hémoglobine, une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF, et une coloration des corps de Heinz. (III-A)
- Lorsque l'on constate que les deux partenaires sont porteurs de thalassémie ou d'une variante Hb (ou d'une combinaison de thalassémie et d'une variante de l'hémoglobine), ceux-ci doivent être orientés vers des services de counseling génétique, idéalement au cours de la période préconception ou le plus tôt

possible au cours de la grossesse. Des études moléculaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour clarifier le statut de porteur des parents et, donc, le risque que court le fœtus. (II-3A)

- Le diagnostic prénatal devrait être offert à la femme enceinte / au couple qui courent le risque d'avoir un fœtus affecté par une thalassémie ou une hémoglobinopathie significative sur le plan clinique. Le diagnostic prénatal devrait être effectué à la suite de l'obtention du consentement éclairé de la patiente. Lorsque le dépistage prénatal a été refusé, un dépistage devrait être mené chez l'enfant afin de permettre le diagnostic précoce et l'orientation vers un centre d'hématologie pédiatrique, le cas échéant. (II-3A)
- Le diagnostic prénatal par analyse de l'ADN peut être effectué au moyen de cellules obtenues par prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse. En ce qui concerne ceux qui refusent le dépistage effractif et qui courent un risque d'anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart ( $\alpha$ -thalassémie à délétion de quatre gènes), il est également possible de procéder, au sein d'un centre disposant d'une certaine expérience en la matière, à des échographies fœtales détaillées en série visant l'évaluation du rapport cardiopulmonaire fœtal (normal < 0,5), et ce, aux fins de l'identification précoce des fœtus affectés. Lorsqu'une anomalie est détectée, il est recommandé de procéder à une orientation vers un centre de soins tertiaires pour l'exécution d'autres évaluations et l'offre de services de counseling. Des études de confirmation par analyse de l'ADN des amniocytes devraient être mises en œuvre, lorsqu'une interruption de grossesse est envisagée. (II-3A)
- La constatation d'une anasarque fœtoplacentaire, au moment de l'échographie menée au cours du deuxième ou du troisième trimestre chez une patiente enceinte dont l'origine ethnique l'expose à un risque accru d' $\alpha$ -thalassémie, devrait donner immédiatement lieu à une analyse visant à déterminer le statut de porteur d' $\alpha$ -thalassémie de la patiente en question et de son partenaire. (III-A)

### ABRÉVIATIONS

|      |   |
|------|---|
| CBC  | Hémogramme                                  |
| Hb   | Hémoglobine                                 |
| HCM  | Hémoglobine cellulaire moyenne              |
| HPLC | Chromatographie liquide à haute performance |
| PVC  | Prélèvement de villosités chorales          |
| VCM  | Volume cellulaire moyen                     |

**Validation :** La présente directive clinique a été rédigée par le comité sur la génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le comité de diagnostic prénatal du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), et analysée et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la SOGC et le conseil d'administration du CCGM.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 30, n° 10, 2008, p. 960-971

## **INTRODUCTION**

Les lignes directrices canadiennes actuelles en matière de diagnostic prénatal recommandent l'offre du dépistage des porteurs aux personnes appartenant à des groupes de population pour lesquels la présence d'un risque accru de porter certains troubles génétiques est connue<sup>1</sup>. Cette approche de dépistage génétique en population générale est recommandée pour le counseling génésique des couples en santé courant le risque de donner naissance à une progéniture affectée, préférablement avant la conception ou avant la naissance d'un tel enfant. Par l'intermédiaire du counseling génétique (et avec l'option d'avoir recours au diagnostic prénatal), la naissance d'un enfant gravement affecté peut être évitée, selon les souhaits des personnes concernées.

Les thalassémies et les hémoglobinopathies (les plus courantes étant les troubles drépanocytaires) sont des pathologies récessives autosomiques qui affectent la quantité et la qualité, respectivement, des molécules d'hémoglobine au sein des érythrocytes. Ces troubles sont plus couramment constatés dans certains groupes ethniques; ils se prêtent ainsi bien à un dépistage collectif efficace fondé sur l'ethnicité<sup>2,3</sup>. Les populations courant un risque accru de thalassémie et/ou de troubles drépanocytaires apparaissent au Tableau 2.

Les thalassémies sont constatées en Afrique, dans la région de la Méditerranée, au Moyen-Orient, dans le sous-continent indien, en Chine et en Asie du Sud-Est soit le long de la péninsule malaisienne, entre le sud de la Chine et les îles indonésiennes<sup>4,5</sup>. Au sein de ces populations, la fréquence de la caractéristique « porteur » est supérieure à 1 %; par comparaison, la fréquence de cette caractéristique est d'environ 0,1 % chez les personnes d'origine nord-européenne. Le Tableau 2 indique également que les troubles drépanocytaires sont plus fréquemment constatés au sein des populations d'origine africaine et antillaise, ainsi que chez les personnes retraçant leur origine à la Méditerranée, au Moyen-Orient et aux Indes orientales<sup>6,7</sup>. Selon ce que les répondants au recensement canadien de 2001 ont indiqué quant à leur origine ethnique, plus de 3,7 millions de Canadiens (environ 12,5 % de la population) proviendraient de l'une des régions identifiées comme étant exposées à un risque accru de thalassémie ou d'hémoglobinopathie. Compte tenu des avantages

éprouvés des programmes de dépistage des porteurs de troubles de l'hémoglobine menés dans les régions du monde où il est connu que les populations sont exposées à un risque élevé de présenter ces pathologies<sup>8-10</sup>, le présent document a été élaboré de façon à analyser ce groupe de troubles et à fournir des recommandations aux fournisseurs de soins de santé canadiens en ce qui concerne le dépistage mené avant la conception ou tôt pendant la grossesse.

## **RÉSULTATS ET OPINION**

Les critères acceptés pour un programme de dépistage des porteurs ont déjà été publiés<sup>11</sup> et peuvent être résumés comme suit :

- Grave trouble récessif
- Intervention disponible qui permet de modifier l'issue
- Fréquence élevée de porteurs prévue
- Disponibilité d'un test peu dispendieux et fiable
  - Taux de détection élevé
  - Faible taux de faux positifs
- Accès à des services de counseling génétique
- Participation volontaire
- Les thalassémies et les troubles drépanocytaires répondent à tous les critères « propres à la maladie » du dépistage : fréquence élevée de porteurs, gravité de la maladie, disponibilité d'un test de dépistage peu dispendieux et fiable, et disponibilité d'une intervention qui permet de modifier l'issue.

## **THALASSÉMIE**

Les thalassémies sont le résultat d'anomalies génétiques qui limitent la production de chaînes de globine particulières de la molécule Hb. Les thalassémies sont nommées en fonction de la chaîne de globine affectée : l' $\alpha$ -thalassémie met en jeu la chaîne  $\alpha$ , tandis que la  $\beta$ -thalassémie met en jeu la chaîne  $\beta$ . L'Hb adulte majeure, HbA, consiste en quatre chaînes de globine (deux chaînes alpha [ $\alpha$ ] et deux chaînes bêta [ $\beta$ ], représentées comme suit :  $\alpha_2\beta_2$ ), chacune desquelles étant liée à une molécule d'hème. Parmi les autres hémoglobines mineures chez les adultes, on trouve l'HbF (hémoglobine fœtale,  $\alpha_2\gamma_2$ ) et l'HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ). Une personne normale compte un total de quatre gènes de globine  $\alpha$  apparaissant sur le bras court du chromosome 16 (deux gènes par chromosome, représentés comme suit :  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) et deux gènes de globine  $\beta$  apparaissant sur le bras court du chromosome 11 (un par chromosome, ou  $\beta/\beta$ ). Les gènes  $\beta$ -mimétiques (tels que  $\gamma$  et  $\delta$ ) se situent tout près sur le chromosome 11.

## $\alpha$ -thalassémie

L' $\alpha$ -thalassémie survient lorsqu'une mutation génétique mène à une insuffisance de la synthèse d'un ou de plusieurs des quatre gènes  $\alpha$ -globines<sup>2</sup>. L' $\alpha^0$ -thalassémie désigne une délétion des deux gènes  $\alpha$ -globines sur le même chromosome (désignée—/), tandis que l' $\alpha^+$ -thalassémie désigne la délétion d'un seul gène  $\alpha$ -globine, laissant intact l'autre gène  $\alpha$ -globine de ce chromosome (c.-à-d.  $\alpha$ -/). Dans la vaste majorité des cas d' $\alpha$ -thalassémie, les chaînes  $\alpha$  de la globine sont structurellement normales : ce n'est que leur quantité qui est réduite.

Les personnes ne présentant qu'une seule délétion d' $\alpha$ -globine, soit celles qui sont hétérozygotes en ce qui concerne l' $\alpha^+$ -thalassémie, sont connues sous le nom de « porteurs muets » ( $\alpha\alpha/\alpha$ )<sup>12</sup>. Ces personnes sont asymptomatiques et présentent généralement des résultats hématologiques normaux dans le cadre de l'analyse habituelle : un CBC indiquera habituellement des valeurs normales en ce qui concerne l'Hb, le VCM et l'HCM. Dans de rares cas, le VCM et/ou l'HCM peuvent être faibles. Les mesures de dépistage en laboratoire habituelles visant la thalassémie (telles que l'électrophorèse Hb, la HPLC Hb et la coloration des corps de Heinz d'un frottis de sang périphérique—reportez-vous à ce qui apparaît ci-dessous) obtiennent habituellement des résultats négatifs hors de la période « nouveau-né ». En général, le diagnostic d' $\alpha$ -thalassémie à délétion d'un seul gène ne peut être prouvé que par dépistage moléculaire (ADN).

Les personnes qui présentent deux copies supprimées du gène  $\alpha$ -globine comptent un trait  $\alpha$ -thalassémie. Ces personnes sont soit hétérozygotes en ce qui concerne l' $\alpha^0$ -thalassémie ( $\alpha\alpha$ —) ou homozygotes en ce qui concerne l' $\alpha^+$ -thalassémie ( $\alpha$ -/ $\alpha$ -). Ces deux types du trait  $\alpha$ -thalassémie (c.-à-d.  $\alpha\alpha$ —ou  $\alpha$ -/ $\alpha$ -) sont essentiellement identiques sur le plan clinique et dans le cadre du dépistage hématologique habituel. Les patients sont généralement asymptomatiques. Un CBC indiquera habituellement une microcytose (faible VCM, p. ex. < 80 fL) et une hypochromie (faible HCM, p. ex. < 27 pg); la patiente peut également présenter une légère anémie. Malgré l'anémie, la numération érythrocytaire est souvent légèrement élevée. L'électrophorèse Hb et la HPLC Hb sont normales en présence du trait  $\alpha$ -thalassémie à la suite de la période « nouveau-né », et le taux de HbA2 est normal, ce qui n'est pas le cas en présence du trait  $\beta$ -thalassémie (reportez-vous à ce qui apparaît ci-dessous pour une discussion sur le taux de HbA2 en présence d'une  $\beta$ -thalassémie). Le trait  $\alpha$ -thalassémie est habituellement diagnostiqué en colorant un frottis de sang périphérique au moyen de bleu de crésyle

brillant afin de dépister les inclusions érythrocytaires anormales connues sous le nom de corps de Heinz. Bien qu'elle ne s'avère pas pathognomonique, la constatation de la présence de corps de Heinz est habituellement considérée, dans le bon contexte clinique et ethnique, comme permettant le diagnostic du trait  $\alpha$ -thalassémie. Comme nous l'avons indiqué auparavant, les patients présentant une double délétion sur un chromosome ( $\alpha\alpha$ —) et les patients présentant des délétions simples sur les deux chromosomes ( $\alpha$ -/ $\alpha$ -) obtiennent essentiellement les mêmes résultats à tous ces tests, et ne peuvent être différenciés qu'au moyen de méthodes moléculaires. Cette distinction moléculaire s'avère cruciale pour l'identification d'un couple courant le risque d'avoir un fœtus qui présente une  $\alpha$ -thalassémie à délétion de quatre gènes (anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart, ou maladie liée à l'Hb Bart,—/—). La maladie liée à l'Hb Bart ne peut survenir que lorsque le fœtus hérite d'une double délétion de la part de chaque parent, c.-à-d. lorsque les deux parents sont porteurs d' $\alpha^0$ -thalassémie,  $\alpha\alpha$ —. Dans une telle situation, le couple court un risque de l'ordre de 25 % d'avoir un fœtus chez lequel les quatre gènes  $\alpha$ -globine sont supprimés.

L'anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart est caractérisée par une grave anémie intra-utérine entraînant une anasarque fœtoplacentaire et, dans presque tous les cas, une mort intra-utérine. Rares sont les exposés de cas qui traitent de nouveau-nés ayant été en mesure de survivre à cette pathologie. En l'absence de quelque production d' $\alpha$ -globine que ce soit, ces fœtus sont entièrement incapables de produire de l'hémoglobine fœtale (HbF) ou adulte (HbA); ils ne peuvent produire que des hémoglobines embryonnaires, lesquelles ne peuvent généralement pas soutenir la vie au-delà du troisième trimestre. Certains de ces fœtus présenteront également des anomalies congénitales telles que les anomalies des membres terminaux<sup>13</sup>. Les grossesses affectées par une anasarque fœtoplacentaire qui se poursuivent devraient faire l'objet d'une surveillance étroite visant l'apparition du syndrome de Ballantyne (également connu sous le nom de syndrome miroir) chez la mère, puisque toute anasarque fœtale grave s'accompagnant d'une anasarque placentaire massive peut entraîner cette complication maternelle potentiellement mortelle<sup>14</sup>.

Entre la délétion de deux gènes du trait  $\alpha$ -thalassémie et la délétion de quatre gènes de l'anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart se trouve la délétion de trois gènes de la maladie liée à l'hémoglobine H. Les patients présentant une maladie liée à l'Hb H comptent un gène  $\alpha$ -globine fonctionnel ( $\alpha$ -/—) : ils héritent d'une  $\alpha^0$ -thalassémie (—/)

de la part d'un parent et d'une  $\alpha^+$ -thalassémie ( $\alpha^-$ ) de la part de l'autre. Cette pathologie est discrète sur le plan clinique dans la plupart des cas : bien que bon nombre de patients nécessitent une transfusion occasionnelle d'érythrocytes, ces patients ne sont pas habituellement considérés comme étant « dépendants de la transfusion ». Cependant, une variabilité phénotypique marquée a été constatée et certains patients nécessitent en fait des transfusions régulières pour survivre. On a même constaté certains cas occasionnels de maladie liée à l'Hb H prenant l'apparence d'une anasarque fœtoplacentaire<sup>15</sup>. Le dépistage hématologique habituel indique généralement que les patients présentant une maladie liée à l'Hb H sont anémiques, microcytaires et hypochromes. L'électrophorèse Hb et la HPLC Hb peuvent indiquer une hémoglobine anormale, Hb H; toutefois, dans certains cas, cela peut s'avérer difficile à détecter ou nécessiter le recours à des techniques spéciales. La coloration des corps de Heinz révélera que pratiquement tous les érythrocytes présentent des inclusions Hb H. Puisque la maladie liée à l'Hb H est généralement discrète sur le plan clinique, la plupart des programmes de dépistage prénatal visant l' $\alpha$ -thalassémie ne sont pas conçus pour prévenir cette pathologie; les programmes de dépistage sont habituellement plutôt centrés sur l'anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart, laquelle s'avère mortelle.

Les différents types d' $\alpha$ -thalassémie sont habituellement la conséquence de mutations délétionnelles mettant en jeu des loci géniques  $\alpha$ -globines. Il existe de rares mutations non délétionnelles qui affectent la production d' $\alpha$ -globine, telles que l'Hb Quong Sze et l'Hb Constant Spring. En gros, ces mutations sont semblables aux formes délétionnelles plus courantes de l' $\alpha$ -thalassémie; cependant, certaines d'entre elles sont plus graves sur le plan clinique : par exemple, une patiente présentant une délétion de deux gènes  $\alpha$ -globine et une mutation d' $\alpha$ -globine Constant Spring concomitante (et, donc, un génotype  $\alpha^-/\alpha^{CS-}$  ou  $\alpha\alpha^{CS-}/-$ ) sera habituellement plus gravement affectée et nécessitera plus de soutien transfusionnel qu'une patiente présentant une maladie liée à l'Hb H à délétion de trois gènes typique ( $\alpha^-/-$ ). Les formes non délétionnelles de l' $\alpha$ -thalassémie peuvent souvent être diagnostiquées au moyen de méthodes de laboratoire phénotypiques (telles que l'électrophorèse Hb); elles peuvent toutefois nécessiter un dépistage moléculaire.

## $\beta$ -thalassémie

La  $\beta$ -thalassémie est provoquée par des mutations affectant les gènes  $\beta$ -globines sur le chromosome 11. Ces mutations peuvent se traduire en une chute ( $\beta^+$ ) ou en une absence ( $\beta^0$ )

de production de  $\beta$ -globine. En présence d'une  $\beta$ -thalassémie, les chaînes  $\beta$  de la globine sont structurellement normales, ce n'est que leur quantité qui est réduite (tout comme les chaînes  $\alpha$  de la globine dans le cas de l' $\alpha$ -thalassémie).

Puisque les personnes normales comptent deux copies du gène  $\beta$ , celles qui comptent un gène normal et un gène affecté (génotypiquement représentées comme étant  $\beta/\beta^+$  ou  $\beta/\beta^0$ , selon le type de la mutation du gène  $\beta$ ) sont souvent asymptomatiques. Sur le plan clinique, ces patients sont décrits comme présentant un trait  $\beta$ -thalassémie ou une  $\beta$ -thalassémie mineure. Le CBC indiquera une anémie bénigne ou inexistante; de plus, le VCM et l'HCM sont habituellement faibles. Tout comme dans le cas du trait  $\alpha$ -thalassémie, la numération érythrocytaire est souvent élevée. En raison de la diminution de leur production, les  $\beta$ -globines se trouvent dans l'incapacité de générer les quantités habituelles d'HbA normale ( $\alpha_2\beta_2$ ); elles compensent donc en augmentant la production d'autres chaînes  $\beta$ -mimétiques, en l'occurrence  $\delta$  et  $\gamma$ , ce qui mène à des hausses des taux des hémoglobines mineures HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) et HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). L'électrophorèse Hb ou la HPLC Hb constituent les tests diagnostiques habituels : elles parviennent à démontrer la hausse des taux d'HbA2 (c.-à-d. > 3,5 % de l'hémoglobine totale) et, habituellement, d'HbF (c.-à-d. > 1 %) <sup>12</sup>. Dans le bon contexte clinique et ethnique, un taux élevé d'HbA2 est considéré comme permettant le diagnostic du trait  $\beta$ -thalassémie.

Lorsque deux gènes  $\beta$ -globines mutants sont hérités (un de la part de chaque parent), le patient peut être cliniquement classé comme présentant une  $\beta$ -thalassémie intermédiaire ou une  $\beta$ -thalassémie majeure. Dans le cas de la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire, la production de  $\beta$ -globine est limitée; par contre, dans le cas de la  $\beta$ -thalassémie majeure, la synthèse des chaînes  $\beta$  de la globine est nulle ou pratiquement nulle. Sur le plan génotypique, la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire est habituellement  $\beta^+/\beta^+$  ou peut-être  $\beta^+/\beta^0$ , tandis que la  $\beta$ -thalassémie majeure est  $\beta^+/\beta^0$  ou  $\beta^0/\beta^0$ . La distinction clinique entre les syndromes intermédiaires et majeurs est fondée sur le degré de soutien transfusionnel requis : les patients intermédiaires peuvent nécessiter des transfusions périodiques, tandis que les patients présentant une  $\beta$ -thalassémie majeure nécessitent régulièrement des transfusions d'érythrocytes, et ce, tout au long de leur vie. En présence de l'un ou l'autre de ces syndromes, les patients sont anémiques, microcytaires et hypochromes lorsqu'ils atteignent l'âge de 6-12 mois; l'électrophorèse Hb ou la HPLC Hb indique, dans leur cas,

**Tableau 2 Distribution géographique des populations ethniques courant un risque accru de thalassémie ou de troubles drépanocytaires**

| Régions d'origine  | Thalassémie | Drépanocytose                      |
|--|-------------|------------------------------------|
| <b>Afrique</b>   | ↑           | ↑                                  |
| <b>Région méditerranéenne</b><br>p. ex. Sardaigne, Corse, Sicile, Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Chypre, Turquie, Égypte, Algérie, Libye, Tunisie, Maroc, Malte   | ↑           | ↑                                  |
| <b>Moyen-Orient</b><br>p. ex. Iran, Irak, Syrie, Jordanie, Arabie saoudite et autres pays de la péninsule arabe, Qatar, Liban, Palestine, Israël (tant les arabes que les juifs séfarades sont affectés), Koweït | ↑           | ↑                                  |
| <b>Asie du Sud-Est</b><br>p. ex. Inde, Afghanistan, Pakistan, Indonésie, Bangladesh, Thaïlande, Myanmar  | ↑           | ↑ dans certaines régions de l'Inde |
| <b>Région du Pacifique occidental</b><br>p. ex. Chine, Vietnam, Philippines, Malaisie, Cambodge, Laos  | ↑           |                                    |
| <b>Pays des Caraïbes</b>   | ↑           | ↑                                  |
| <b>Pays de l'Amérique du Sud</b>   | ↑           | ↑                                  |

un taux élevé d'HbA2. Sur le plan clinique, la plupart des problèmes que connaissent ces patients sont en fait des complications liées à la transfusion, plutôt que des complications liées à la maladie elle-même, et comprennent des syndromes de surcharge ferrique et des complications infectieuses. Malgré le traitement, ces complications causent la mort aux débuts de la vie adulte chez la plupart des personnes affectées, à moins que celles-ci connaissent une guérison au moyen d'une greffe de moelle osseuse réussie.

**PRÉSENCE SIMULTANÉE DE β-THALASSÉMIE ET DE VARIANTES DE L'HÉMOGLOBINE**

Le fait d'hériter simultanément d'une mutation β-thalassémie (β<sup>+</sup> ou β<sup>0</sup>), de la part d'un parent, et d'une mutation qui entraîne la production d'une chaîne β mutante (« variante ») de la globine, de la part de l'autre parent, peut provoquer l'apparition d'une maladie significative sur le plan clinique.

Les variantes de l'hémoglobine pouvant être simultanément héritées avec une β-thalassémie les plus courantes sont l'hémoglobine S, l'hémoglobine E et l'hémoglobine C. La HbS/β-thalassémie peut provoquer l'apparition d'un syndrome de falciformation de gravité variable (reportez-vous à ce qui apparaît ci-dessous). L'hémoglobine E est parfois désignée comme étant une « hémoglobinopathie thalassémique » puisque, en plus d'être anormale sur le plan structurel, elle est produite en quantités réduites. L'HbE est extrêmement courante chez certaines populations de l'Asie du Sud-Est; dans le nord de la Thaïlande, elle atteint même une fréquence génique allant jusqu'à 70 %<sup>16</sup>. Un patient qui hérite d'une mutation HbE, de la part d'un parent, et d'une

mutation β-thalassémie, de la part de l'autre parent, (HbE/β-thalassémie) présente un tableau clinique similaire à celui d'un patient présentant une β-thalassémie intermédiaire ou majeure. En fait, cette combinaison (HbE/β-thalassémie) est l'une des plus importantes causes de thalassémie cliniquement grave de par le monde. La HbC/β-thalassémie est très hétérogène sur les plans clinique et hématologique, allant de très bénigne à très grave.

**HÉMOGLOBINOPATHIES FALCIFORMES**

Alors que les thalassémies sont causées par des mutations géniques entraînant une baisse de la production des chaînes α ou β de la globine, les troubles drépanocytaires sont des hémoglobinopathies causées par des mutations du gène β-globine entraînant la production d'une chaîne β de la globine structurellement anormale. Cette hémoglobine anormale (l'HbS) forme un gel polymère en présence d'une faible tension en oxygène. Collectivement, les molécules d'Hb polymérisées mènent à la falciformation des érythrocytes, lesquels peuvent se trouver coincés dans les petits vaisseaux sanguins, causant ainsi une vaste gamme de complications graves sur le plan clinique et une hausse du taux de mortalité chez les personnes affectées.

**Anémie drépanocytaire (HbSS)**

La maladie liée à l'HbS homozygote (l'anémie drépanocytaire) affecte les personnes qui ont hérité, de la part des deux parents, de la mutation HbS explicite au sein du gène β-globine. Dans un tel cas, aucune HbA normale n'est produite : les érythrocytes renferment plutôt principalement de l'HbS (et de petites quantités d'HbA2 et

d'HbF). En présence d'une HbSS, les érythrocytes falciformes ont une durée de vie considérablement plus courte que les érythrocytes normaux (en raison de l'hémolyse extravasculaire) et causent des épisodes intermittents d'occlusion vasculaire dans des conditions de tension en oxygène amoindrie. Cela entraîne une ischémie tissulaire, ainsi que des dysfonctionnements aigus et chroniques des organes affectant la rate, le cerveau, les poumons et les reins. La douleur et l'enflure affectant les mains et les pieds (maladie mains-pieds) constituent des symptômes précoces fréquents de cette maladie chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, et leur apparition est attribuable à une ostéonécrose aseptique des petits os carpiens et tarsiens. L'hémolyse mène à une anémie chronique et prédispose le patient à des myélomes aplasiques<sup>17</sup>.

Contrairement aux manifestations généralement graves qui affectent les porteurs de l'HbS homozygote, les porteurs hétérozygotes (c.-à-d. HbS hétérozygotes, désignés sous le vocable « HbAS ») sont eux asymptomatiques et présentent des index érythrocytaires normaux dans le cadre du CBC, ainsi qu'une morphologie érythrocytaire normale dans le cadre du frottis de sang périphérique.

Le diagnostic d'HbSS et d'HbAS s'effectue habituellement par électrophorèse Hb ou HPLC Hb.

### Autres troubles drépanocytaires

Le tableau clinique de l'anémie drépanocytaire est également constaté chez des personnes qui présentent des mutations génétiques autres que l'HbSS. Les deux autres situations les plus courantes sont le fait d'hériter simultanément de l'HbS et de l'HbC (situation également connue sous le nom de « maladie SC »), et le fait d'hériter simultanément de l'HbS et d'une  $\beta$ -thalassémie (c.-à-d. S/ $\beta$ -thalassémie)<sup>17</sup>. Des syndromes de falciformation surviennent également chez des personnes qui héritent simultanément de l'HbS et d'autres hémoglobinopathies, telles que l'HbD.

Les personnes présentant une maladie SC héritent de la mutation du gène  $\beta$  responsable de l'HbS, de la part d'un parent, et de la mutation du gène  $\beta$  responsable de l'HbC, de la part de l'autre parent. Ces personnes sont habituellement moins gravement affectées que les personnes qui présentent une HbSS. Le diagnostic de maladie SC peut généralement s'effectuer par électrophorèse Hb ou HPLC Hb, tout comme celui d'autres pathologies hétérozygotes doubles comme le syndrome drépanocytaire-HbD.

La gravité clinique de la S/ $\beta$ -thalassémie dépend du type de mutation  $\beta$ -thalassémie. Si le patient est S/ $\beta^0$ , aucune

chaîne  $\beta$  de la globine normale n'est produite : un gène ne produit que la version S de la chaîne  $\beta$ , tandis que l'autre gène ne produit rien. Comme les patients présentant une HbSS, ces patients ne comptent « que » de l'HbS (plus de l'HbA2 et de l'HbF) et ne comptent aucune HbA. Les constatations cliniques et hématologiques sont comparables à celles de l'anémie drépanocytaire (avec quelques différences, comme la présence d'une microcytose pour ce qui est de la S/ $\beta$ -thalassémie, mais non pour ce qui est de l'HbSS). Lorsque le patient est plutôt S/ $\beta^+$ , une certaine quantité de  $\beta$ -globine fonctionnelle est produite; une certaine quantité d'HbA est donc présente. Ces patients présentent un syndrome de falciformation plus bénin que celui de ceux qui présentent une HbSS ou une S/ $\beta^0$ . Pour différencier la S/ $\beta^0$ -thalassémie de l'HbSS, il faut non seulement avoir recours à la HPLC Hb, mais également à des données supplémentaires telles que les résultats du CBC, les constatations de l'examen physique et, occasionnellement, à des études familiales ou moléculaires.

### DÉPISTAGE DE LA THALASSÉMIE ET DES HÉMOGLOBINOPATHIES

La liste des populations courant un risque accru de présenter une thalassémie ou des troubles drépanocytaires apparaît au Tableau 2. Fait intéressant, les Japonais, les Coréens, les personnes de race blanche d'origine nord-européenne, les Autochtones d'Amérique (les Premières nations, au Canada) et les Inuits ne courent pas un risque accru de présenter des hémoglobinopathies<sup>18</sup>. D'un point de vue pratique, il est possible d'adopter l'approche selon laquelle tout patient n'étant pas japonais, coréen, de race blanche d'origine nord-européenne, inuit ou n'appartenant pas aux Premières nations devrait faire l'objet d'un dépistage.

Il existe, de par le monde, diverses approches quant au dépistage de l' $\alpha$ -thalassémie et de la  $\beta$ -thalassémie qui sont fondées sur le tableau clinique de ces troubles. Une approche relativement courante consiste en l'exécution d'un hémogramme pour évaluer le volume cellulaire moyen et l'hémoglobine cellulaire moyenne<sup>19</sup>. La constatation d'un VCM normal (c.-à-d.  $\geq 80$  fL), conjointement avec celle d'une HCM normale (c.-à-d.  $\geq 27$  pg), permet d'écarter la plupart des cas de thalassémie et fait en sorte qu'aucun dépistage supplémentaire de la thalassémie n'est nécessaire. Pour les personnes dont le VCM  $< 80$  fL ou dont l'HCM  $< 27$  pg, l'étape suivante consiste en une HPLC ou en une électrophorèse de l'hémoglobine, en une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF, ainsi qu'en la coloration des corps de Heinz à partir d'un frottis sanguin. Cette approche est généralement efficace chez les femmes et les couples

courant le risque d'avoir des enfants présentant des syndromes thalassémiques graves. Cependant, il est possible qu'elle ne parvienne pas à détecter les porteurs d'hémoglobinopathies telles que l'HbS, l'HbC ou l'HbD, puisque les personnes qui présentent des hémoglobinopathies hétérozygotes peuvent obtenir un CBC normal (VCM normal et HCM normale). Puisque l'homozygotie et l'hétérozygotie composée d'une hémoglobinopathie / thalassémie peuvent produire une morbidité très significative et une mortalité précoce, le dépistage de l'hémoglobinopathie peut s'avérer aussi important que le dépistage des thalassémies<sup>20</sup>. Le dépistage des porteurs d'hémoglobinopathie ne peut être effectué, de façon fiable, par la seule tenue d'un CBC; il nécessite la tenue d'une HPLC ou d'une électrophorèse de l'hémoglobine<sup>21</sup>. Ainsi, il est approprié de recommander que toutes les femmes enceintes, qui de par leur origine ethnique courent un risque accru d'hémoglobinopathie et/ou de thalassémie, fassent l'objet d'un dépistage au moyen d'un CBC (pour évaluer le VCM et l'HCM) et d'une HPLC ou d'une électrophorèse de l'hémoglobine.

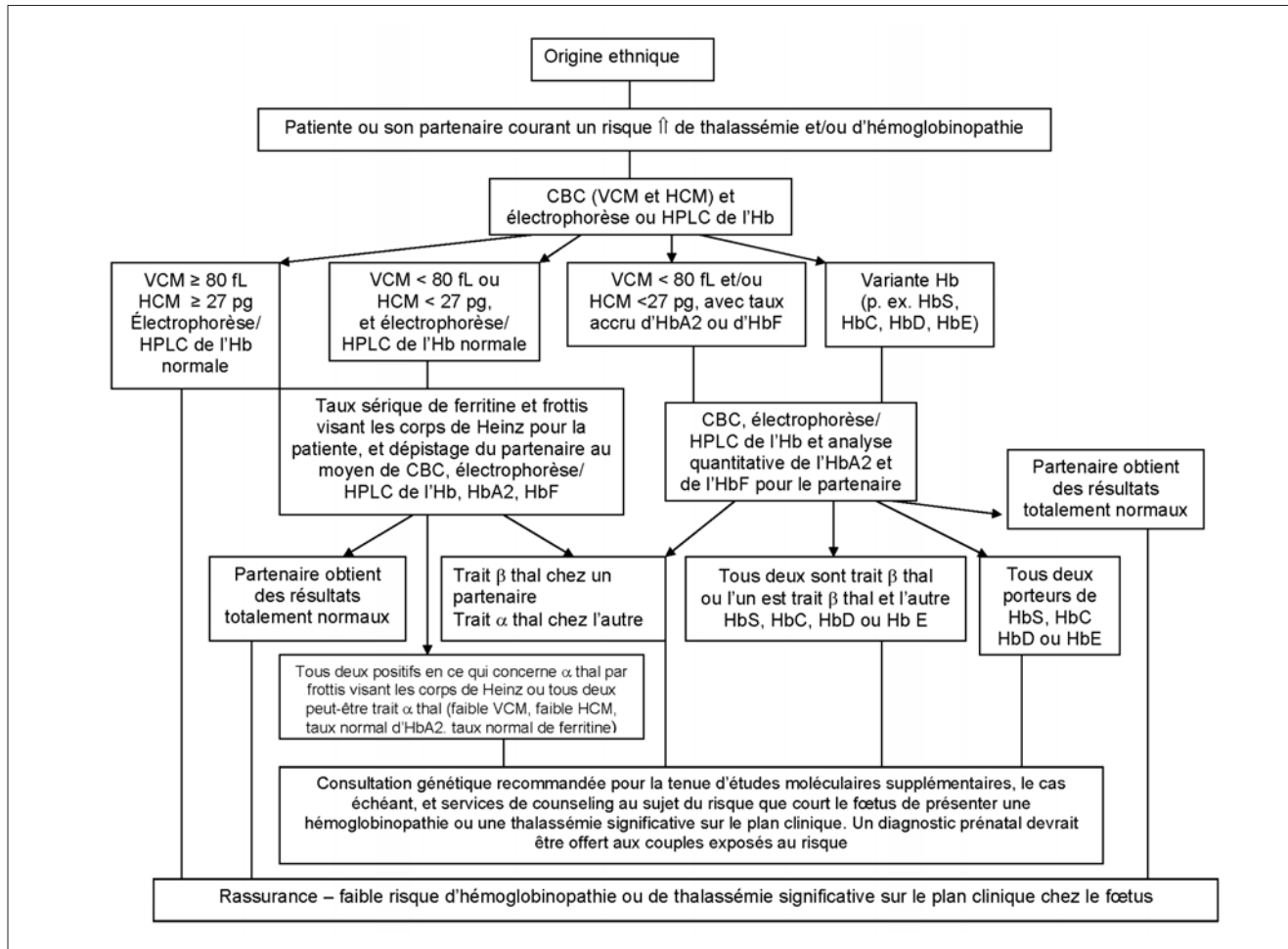
- Un VCM  $\geq 80$  fL et une HCM  $\geq 27$  pg, s'accompagnant d'une HPLC ou d'une électrophorèse normale, font en sorte qu'aucune autre forme de dépistage n'est nécessaire.
- Les personnes dont le VCM  $< 80$  fL ou l'HCM  $< 27$  pg peuvent présenter une  $\alpha$ -thalassémie et/ou une  $\beta$ -thalassémie et/ou une anémie ferriprive.
- En général, le trait  $\beta$ -thalassémie peut être diagnostiqué de façon fiable par HPLC ou électrophorèse de l'hémoglobine, conjointement avec une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF. Les patients présentant le trait  $\beta$ -thalassémie comptent un taux élevé d'HbA2 (c.-à-d.  $> 3,5$  %).
- Chez les patients qui présentent un faible VCM, mais qui ont obtenu des résultats normaux à la suite de l'électrophorèse/HPLC Hb et de l'analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF, le diagnostic différentiel comprend l'anémie ferriprive et l' $\alpha$ -thalassémie. Une analyse du taux sérique de ferritine (pour écarter l'anémie ferriprive) et un frottis pour le dépistage des corps de Heinz de l' $\alpha$ -thalassémie s'avèrent ainsi requis. Dans le cas des patientes enceintes, ces tests (ferritine et coloration des corps de Heinz) devraient être demandés de façon concomitante. Dans le bon contexte clinique (p. ex. une anémie microcytaire chez une patiente « appropriée sur le plan ethnique »), la présence de corps de Heinz permet d'identifier les porteurs d' $\alpha$ -thalassémie.
- Le dépistage des corps de Heinz n'est pas sensible à 100 % (reportez-vous à ce qui apparaît ci-dessous),

ainsi, l'absence de corps de Heinz ne permet pas d'écarter complètement la présence d'une  $\alpha$ -thalassémie chez un patient qui, de par son origine ethnique, est exposé au risque. Lorsque la carence en fer est écartée chez une femme enceinte pour laquelle la coloration des corps de Heinz s'est avérée négative, le dépistage du partenaire demeure crucial afin de déterminer le risque d'avoir un fœtus affecté par l'anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart. Des études moléculaires peuvent également être effectuées afin de confirmer ou d'écarter le statut de porteur d' $\alpha$ -thalassémie.

- La HPLC ou l'électrophorèse de l'hémoglobine permettent l'identification des variantes Hb, telles que HbS, C, D et E. Une préparation phénotypique de drépanocytes (comme un test de falciformation au moyen d'une lame ou d'une éprouvette) ne s'avère pas utile pour ce qui est de l'identification d'autres types de variantes de la  $\beta$ -globine que l'HbS; ainsi, elle ne devrait pas être utilisée aux fins du dépistage des porteurs d'hémoglobinopathies.
- La constatation de toute anomalie (p. ex. faible VCM ou HCM, ou résultats anormaux à la suite de l'électrophorèse ou de la HPLC de l'hémoglobine) rend nécessaire le dépistage du partenaire, lequel dépistage doit compter un CBC, un frottis visant les corps de Heinz, une HPLC ou une électrophorèse de l'hémoglobine, ainsi qu'une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF. Lorsque la patiente est enceinte, le dépistage du partenaire doit être effectué dans les plus brefs délais.
- Lorsque l'on constate que les deux partenaires sont porteurs de mutations de l'hémoglobine (c.-à-d. toute combinaison de thalassémies et de variantes Hb), ceux-ci doivent être orientés vers des services de counseling génétique, idéalement au cours de la période préconception ou le plus tôt possible au cours de la grossesse. Des études moléculaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour clarifier le risque que court le fœtus.

Veillez prendre note que les paragraphes précédents font à maintes reprises référence à l'utilisation d'une coloration des corps de Heinz à partir de sang périphérique aux fins du dépistage de l' $\alpha$ -thalassémie. Bien qu'il s'agisse d'un test très utile lorsqu'il est effectué par un laboratoire disposant d'une certaine expérience dans ce domaine, sa sensibilité a néanmoins été remise en question. Par exemple, une étude menée en 1992<sup>22</sup> a constaté que la sensibilité de la coloration des corps de Heinz chez les patients présentant une double délétion  $\alpha$  (soit  $\alpha\alpha/---$ ) était d'environ 90 %; en d'autres mots, près de 10 % des patients présentant un génotype

## L'approche quant au dépistage



$\alpha\alpha$ — ont obtenu un résultat faux négatif à la suite de la coloration des corps de Heinz. Compte tenu de cette limite, une analyse moléculaire visant l' $\alpha$ -thalassémie devrait être effectuée, chez les femmes dont le VCM ou l'HCM est inexplicablement faible et dont le statut de porteur d' $\alpha$ -thalassémie du partenaire a été établi ou est soupçonné, même si les résultats de la coloration des corps de Heinz sont négatifs. Au fur et à mesure que l'analyse moléculaire visant l' $\alpha$ -thalassémie (p. ex. PCR multiplex) s'accélère et devient moins dispendieuse, certains laboratoires pourraient en venir à omettre la coloration des corps de Heinz et à procéder directement au dépistage moléculaire dans tous les cas présentant un VCM ou une HCM inexplicablement faible.

La Figure illustre l'approche quant au dépistage. Lorsque l'on détermine qu'une personne est « porteuse », cela indique que la mutation se ségrège au sein de la famille de celle-ci, et ce, en raison de la nature récessive autosomique de la thalassémie et des troubles drépanocytaires. Les porteurs doivent être avisés que leur fratrie, leurs enfants et

les autres membres de leur famille courent un risque accru d'être eux aussi porteurs et devraient discuter de la question avec leurs fournisseurs de soins.

### INDICATIONS DE LA MISE EN ŒUVRE D'UN DÉPISTAGE MOLÉCULAIRE SUPPLÉMENTAIRE ET DE L'ORIENTATION VERS UN CENTRE SPÉCIALISÉ EN GÉNÉTIQUE

Un certain nombre de scénarios cliniques issus du dépistage nécessiteront la mise en œuvre d'un dépistage moléculaire (ADN) afin de clarifier le statut de porteur (et, donc, le risque d'avoir un enfant affecté) et/ou de fournir les renseignements requis pour le diagnostic prénatal. Ces études peuvent être facilitées par l'orientation vers les services d'une unité clinique de génétique. Le Tableau 3 présente les indications les plus courantes de la mise en œuvre d'un dépistage moléculaire dans le contexte du dépistage des hémoglobinopathies.

#### Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal par analyse de l'ADN des villosités chorales ou des amniocytes devrait être offert à tous les

**Tableau 3 Indications de l'orientation vers des services de génétique médicale en vue de la tenue d'études moléculaires supplémentaires et de l'offre de services de counseling**

| Scénario clinique   | Dépistage requis                            |
|---|---|
| <p>Les deux membres du couple s'avèrent être des porteurs de <math>\beta</math>-thalassémie</p> <p>Un des partenaires est porteur de <math>\beta</math>-thalassémie, tandis que l'autre est porteur d'une variante de l'Hb (p. ex. HbS, HbE)</p> <p>Les deux partenaires sont porteurs de l'HbS</p> <p>Un des partenaires est porteur de l'HbS, tandis que l'autre est porteur de l'HbC ou de l'HbD</p>                 | Analyse de l'ADN du gène $\beta$ -globine   |
| <p>Un des partenaires est porteur de <math>\beta</math>-thalassémie, tandis que l'autre est porteur d'<math>\alpha</math>-thalassémie</p> <p>Les deux partenaires sont porteurs d'<math>\alpha</math>-thalassémie</p> <p>Les deux partenaires présentent un faible VCM ou une faible HCM, mais ont obtenu des résultats normaux à la suite de l'analyse du taux de fer et de l'électrophorèse/HPLC de l'hémoglobine</p> | Analyse de l'ADN du locus $\alpha$ -globine |

couples porteurs qui courent le risque d'avoir un enfant présentant une thalassémie ou un trouble drépanocytaire significatif sur le plan clinique; de plus, il devrait être effectué à la suite de l'obtention du consentement éclairé de la patiente ou du couple.

En ce qui concerne les couples exposés à un risque d' $\alpha$ -thalassémie grave qui refusent le diagnostic prénatal effractif ou qui consultent après la 20<sup>e</sup> semaine de gestation, des évaluations échographiques menées dans un centre tertiaire pour déterminer le rapport cardiothoracique fœtal peuvent être offertes. Il a été déterminé que cette façon de faire constituait un moyen fiable de déterminer la présence d'une anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart<sup>23</sup>. Cela peut être effectué entre la 18<sup>e</sup> et la 22<sup>e</sup> semaine de gestation. Les quatre cavités du cœur peuvent être ainsi visualisées; le diamètre cardiaque transversal fœtal au niveau des valvules auriculoventriculaires entre les surfaces épocardiques est mesuré et exprimé sous forme de rapport en fonction du diamètre thoracique transversal<sup>23,24</sup>. Un rapport cardiothoracique égal ou supérieur à 0,5 identifie toutes les grossesses affectées et compte un taux de faux positif de 8 %. Aucun résultat faux positif n'a été constaté lorsque le rapport cardiothoracique était  $\geq 0,53$ <sup>23</sup>. Une constatation anormale dans le cadre d'un examen échographique devrait mener à la tenue d'études de confirmation par analyse de l'ADN des villosités chorales ou des amniocytes, lorsqu'une interruption de grossesse est envisagée.

La mesure Doppler de la vitesse systolique maximale de l'artère cérébrale moyenne (VSM-ACM) peut constituer une autre approche quant à l'évaluation des grossesses exposées à un risque d' $\alpha$ -thalassémie grave, lorsque la femme ou le couple refusent le diagnostic prénatal effractif.

L'utilisation de cette approche au cours du deuxième trimestre pour cette indication n'a cependant pas été validée. Un certain nombre d'études ont démontré l'utilisation de la VSM-ACM pour estimer la concentration en hémoglobine chez les fœtus courant un risque d'anémie; toutefois, la plupart de ces fœtus couraient un tel risque en raison d'une allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle ou d'une infection congénitale<sup>25,26</sup>. Une étude a traité de la VSM-ACM dans le cadre de l'exploration de l'anasarque non immune; leur série ne comptait qu'un seul cas attribuable à l' $\alpha$ -thalassémie<sup>27</sup>. Dans le cadre de ce cas, il y avait une corrélation entre la gravité de l'anémie présente et la hausse de la VSM-ACM. La seule étude ayant exploré l'utilisation de la VSM-ACM, dans une série de 19 fœtus homozygotes affectés en ce qui concerne l' $\alpha^0$ -thalassémie (c.-à-d. génotype—/—), l'a fait entre la 12<sup>e</sup> et la 13<sup>e</sup> semaine de gestation. Bien que, à cet âge gestationnel, les fœtus affectés présentaient une VSM-ACM significativement accrue, un chevauchement considérable a été constaté entre les fœtus affectés et les fœtus non affectés, empêchant ainsi l'utilisation de cette méthode aux fins de la prédiction de l'anémie à cet âge gestationnel<sup>28</sup>. Aucune étude semblable n'a été menée pour la période se situant entre la 18<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de gestation.

Enfin, la constatation d'une anasarque fœtoplacentaire, au moment de l'échographie menée au cours du deuxième ou du troisième trimestre chez une patiente enceinte dont l'origine ethnique l'expose à un risque accru d' $\alpha$ -thalassémie, devrait donner immédiatement lieu à une analyse visant à déterminer le statut de porteur d' $\alpha$ -thalassémie de la patiente en question et de son partenaire.

## Diagnostic postnatal

Lorsqu'un dépistage prénatal n'a pas été mené dans le cadre d'une grossesse exposée à un risque de thalassémie ou de trouble drépanocytaire, un dépistage devrait être mené chez l'enfant afin de permettre le diagnostic précoce et l'orientation vers un centre d'hématologie pédiatrique, le cas échéant. Bien qu'un dépistage moléculaire puisse être effectué à tout âge, la détermination du moment de procéder au dépistage hématologique (lorsque le dépistage moléculaire n'est pas disponible) dépend du type de l'anomalie affectant l'hémoglobine en question.

Les hémoglobinopathies homozygotes et hétérozygotes composées (p. ex. HbSS et HbSC, respectivement), ainsi que les syndromes  $\beta$ -thalassémiques les plus graves (p. ex.  $\beta^0$ -thalassémie), peuvent être diagnostiquées au cours de la petite enfance au moyen de la HPLC Hb. La première semaine de vie constitue également un excellent moment pour procéder au diagnostic de l' $\alpha$ -thalassémie par HPLC Hb.

Par contre, l'établissement d'un diagnostic décisif en ce qui concerne certaines thalassémies ou hémoglobinopathies hétérozygotes (p. ex. trait Hb E ou trait  $\beta$ -thalassémie) peut s'avérer plus difficile avant l'âge de six mois, à moins que l'on ait recours à des méthodes moléculaires. Heureusement, peu de raisons cliniques nous poussent à vouloir établir un diagnostic au cours de la petite enfance, et ce, pour la plupart des « traits »; ainsi, l'exploration peut être facilement reportée jusqu'à l'âge d'au moins six mois pour la plupart de ces patients. D'ordre général, il existe de bonnes raisons d'identifier les patients pédiatriques qui présentent de tels « traits » (p. ex. pour expliquer la présence d'une microcytose persistante chez un enfant); toutefois, ces pathologies n'ont pas habituellement à être identifiées au cours de la petite enfance.

En présence de toute confusion au sujet du moment ou de la nature du dépistage approprié de ces troubles chez les nouveau-nés ou les enfants, la consultation auprès d'un hématopathologiste ou d'un hématologue pédiatrique pourrait s'avérer utile.

## Recommandations

1. Le dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies devrait être offert aux femmes lorsqu'elles et/ou leurs partenaires sont identifiés comme appartenant à une population ethnique dont les membres courent un risque accru d'être porteurs. Idéalement, ce dépistage devrait être effectué avant la conception ou encore dès que possible au cours de la grossesse. (II-2A)
2. Le dépistage devrait être composé d'un hémogramme, ainsi que d'une électrophorèse de l'hémoglobine ou d'une chromatographie liquide à haute performance de

l'hémoglobine. Cette exploration devrait comprendre une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF. De plus, lorsque l'on constate une microcytose (volume cellulaire moyen < 80 fL) et/ou une hypochromie (hémoglobine cellulaire moyenne < 27 pg) en présence de résultats normaux à la suite d'une électrophorèse de l'hémoglobine ou d'une chromatographie liquide à haute performance de l'hémoglobine, la patiente devrait faire l'objet d'une coloration de frottis sanguin, au moyen de bleu de crésyle brillant, visant les corps de Heinz. Une analyse du taux sérique de ferritine (pour écarter l'anémie ferriprive) devrait être effectuée simultanément. (III-A)

3. Lorsque le dépistage initial d'une patiente est anormal (p. ex. il révèle la présence d'une microcytose ou d'une hypochromie avec ou sans hausse du taux d'HbA2, ou encore celle d'une variante de l'Hb à la suite d'une électrophorèse ou d'une chromatographie liquide à haute performance), il faudrait également procéder au dépistage de son partenaire. Ce dépistage devrait comprendre un hémogramme, ainsi qu'une HPLC ou une électrophorèse de l'hémoglobine, une analyse quantitative de l'HbA2 et de l'HbF, et une coloration des corps de Heinz. (III-A)
4. Lorsque l'on constate que les deux partenaires sont porteurs de thalassémie ou d'une variante Hb (ou d'une combinaison de thalassémie et d'une variante de l'hémoglobine), ceux-ci doivent être orientés vers des services de counseling génétique, idéalement au cours de la période préconception ou le plus tôt possible au cours de la grossesse. Des études moléculaires supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour clarifier le statut de porteur des parents et, donc, le risque que court le fœtus. (II-3A)
5. Le diagnostic prénatal devrait être offert à la femme enceinte / au couple qui courent le risque d'avoir un fœtus affecté par une thalassémie ou une hémoglobinopathie significative sur le plan clinique. Le diagnostic prénatal devrait être effectué à la suite de l'obtention du consentement éclairé de la patiente. Lorsque le dépistage prénatal a été refusé, un dépistage devrait être mené chez l'enfant afin de permettre le diagnostic précoce et l'orientation vers un centre d'hématologie pédiatrique, le cas échéant. (II-3A)
6. Le diagnostic prénatal par analyse de l'ADN peut être effectué au moyen de cellules obtenues par prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse. En ce qui concerne ceux qui refusent le dépistage effractif et qui courent un risque d'anasarque fœtoplacentaire liée à l'hémoglobine Bart ( $\alpha$ -thalassémie à délétion de quatre gènes), il est également possible de procéder, au sein d'un centre disposant d'une certaine expérience en la matière,

à des échographies fœtales détaillées en série visant l'évaluation du rapport cardiothoracique fœtal (normal < 0,5), et ce, aux fins de l'identification précoce des fœtus affectés. Lorsqu'une anomalie est détectée, il est recommandé de procéder à une orientation vers un centre de soins tertiaires pour l'exécution d'autres évaluations et l'offre de services de counseling. Des études de confirmation par analyse de l'ADN des amniocytes devraient être mises en œuvre, lorsqu'une interruption de grossesse est envisagée. (II-3A)

7. La constatation d'une anasarque fœtoplacentaire, au moment de l'échographie menée au cours du deuxième ou du troisième trimestre chez une patiente enceinte dont l'origine ethnique l'expose à un risque accru d' $\alpha$ -thalassémie, devrait donner immédiatement lieu à une analyse visant à déterminer le statut de porteur d' $\alpha$ -thalassémie de la patiente en question et de son partenaire. (III-A)

## REMERCIEMENTS

La présente directive clinique est dédiée à la mémoire du Dr Carl Nimrod, qui en avait fait la demande lorsqu'il faisait partie du Conseil de la SOGC. La communauté de la SOGC, les professeurs et les étudiants de l'Université d'Ottawa regrettent beaucoup l'absence du Dr Nimrod.

La SOGC et le CCGM remercient le Dr Isaac Odame de la division d'hématologie et d'oncologie, département de pédiatrie de l'Université de Toronto, de bien avoir voulu procéder à l'analyse critique du manuscrit.

## RÉFÉRENCES

- Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT, Young D et coll. « Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Indications génétiques pour un diagnostic prénatal. Directive clinique de la SOGC n° 105, juin 2001 », *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, 2001, p. 525–51.
- Weatherall DJ. « The thalassaemias », *BMJ*, vol. 314, 1997, p. 1675–8.
- Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. « Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research », *Health Technol Assess*, vol. 4, 2000, p. 1–99.
- Lookopoulos D, Kollia P. « Worldwide distribution of  $\delta$ Thalassaemia », dans : Steinberg MH, Forget B, Higgs DR, Nagel RL, éd. *Disorders of hemoglobin. Genetics, pathophysiology, and clinical management*, Cambridge : Cambridge University Press, 2001, p. 861–77.
- Bernini LF. « Geographic distribution of  $\alpha$  thalassaemia », dans : Steinberg MH, Forget B, Higgs DR, Nagel RL, éd. *Disorders of hemoglobin. Genetics, pathophysiology, and clinical management*, Cambridge : Cambridge University Press, 2001, p. 878–94.
- Weatherall DJ, Clegg JB. « Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem », *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 79, 2001, p. 704–11.
- Steinberg MH. « Sickle Trait », dans : Steinberg MH, Forget B, Higgs DR, Nagel RL, éd. *Disorders of hemoglobin. Genetics, pathophysiology, and clinical management*, Cambridge : Cambridge University Press, 2001, p. 811–30.
- Cao A, Rosatelli MC, Monni G, Galanello R. « Screening for thalassaemia. A model of success », *Obstet Gynecol Clin N Am*, vol. 29, 2002, p. 305–28.
- Leung KY, Lee CP, Tang HY, Lau ET, Ng LKL, Lee YP et coll. « Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 899–907.
- Fessas P. « Prevention of thalassaemia and haemoglobin S syndromes in Greece », *Acta Haematologica*, vol. 78, 1987, p. 168–72.
- Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. « Population screening in the age of genomic medicine », *New Engl J Med*, vol. 348, 2003, p. 50–8.
- Leung TN, Lau TK, Chung TKH. « Thalassaemia screening in pregnancy », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 17, 2005, p. 129–34.
- Chitayat D, Silver MM, OBien K, Wyatt P, Wayne JS, Chiu DH et coll. « Limb defects in homozygous alpha-thalassaemia: report of three cases », *Am J Med Genet*, vol. 68, 1997, p. 162–7.
- Carbillon L, Oury JF, Guerin JM, Zancot A, Blot P. « Clinical biological features of Ballantyne Syndrome and the role of placental hydrops », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 52, 1997, p. 310–4.
- Chui DH, Fucharoen S, Chan V. « Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder », *Blood*, vol. 101, 2003, p. 791–800.
- Bain B. « Haemoglobinopathy diagnosis », Oxford : Blackwell Science Ltd., 2001, p. 163. Redding-Lallinger R, Knoll C. « Sickle cell disease—pathophysiology and treatment », *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, p. 36, 2006, p. 346–76.
- ACOG Committee on Obstetrics. « ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 109, 2007, p. 229–37.
- Dumars KW, Boehm C, Eckman JR, Giardina PJ, Lane PA, Shafer FE, for the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). « Practical guide to the diagnosis of thalassaemia », *Am J Med Genet*, vol. 62, 1996, p. 29–37.
- Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. « Hemoglobin E », dans : Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, éd. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, New York : McGraw-Hill, 2001, p. 4592.
- Old JM. « Screening and genetic diagnosis of hemoglobin disorders », *Blood Rev*, vol. 17, 2003, p. 43–53.
- Skogerboe KJ, West SF, Smith C, Terashita ST, LeCrone CN, Detter JC et coll. « Screening for  $\delta$ -thalassaemia. Correlation of hemoglobin H inclusion bodies with DNA-determined genotype », *Arch Pathol Lab Med*, vol. 116, 1992, p. 1012–8.
- Lam YH, Ghosh A, Tang MHY, Lee CP, Sin SY. « Early ultrasound prediction of pregnancies affected by homozygous  $\alpha$ -thalassaemia-1 », *Prenat Diagn*, vol. 17, 1997, p. 327–32.
- Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. « Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy », *J Ultrasound Med*, vol. 23, 2004, p. 49–55.
- Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. « Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography », *Obstet Gynecol*, vol. 99, 2002, p. 589–93.
- Imbar T, Lev-Sagie A, Cohen S, Yanai N, Yagel S. « Diagnosis, surveillance and treatment of the anemic fetus using middle cerebral artery peak systolic velocity measurement », *Prenat Diagn*, vol. 26, 2006, p. 45–51.
- Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaidis KH. « Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 23, 2004, p. 442–5.
- Lam YH, Tang MHY. « Middle cerebral artery Doppler study in fetuses with homozygous  $\alpha$ -thalassaemia-1 at 12–13 weeks of gestation », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 56–8.
- Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.