

**ETUDE  
D'UNE FAMILLE ATTEINTE D'ALPHA THALASSEMIE EN IRAN\***

Esther Aghai \*\*

L'une des grandes causes des anémies hémolytiques en IRAN est "les hémoglobinopathies". Mais leur étude n'a pas encore été entreprise sur une vaste échelle, ce qui ne permet pas de juger de leur fréquence, de leur type, de leur provenance et répartition.

Etant donné que l'on trouve à l'heure actuelle, en Iran, des descendants de plusieurs races et religions, et qu'en outre les invasions successives ont fait de ce pays un champs de brassage de diverses populations; une étude approfondie des anémies pourra établir l'existence des variétés des hémoglobines anormales et de leur provenance.

L'étude de trois observations d'une famille présentée ci-dessous, montre bien les difficultés qui existent pour ne pas s'égarer dans les diagnostics tels que "Anémie hémolytique" ou "Anémie hypochrome" sans autre étiquette à défaut des examens systématiques et dirigés.

**Etude des Observations :**

Je remercie tout d'abord très vivement Madame le Dr. Brakha RAMOT de l'Hopital de TEL - HASHOMER à TEL - AVIV en Israel, qui a bien voulu soumettre les échantillons de sang de ces malades à l'électrophorèse, et affirmer la présence de l'hémoglobine H.

**CAS No. 1**

Madame A. R. âgée de 35 ans m'a été adressée la première fois le 20 Fev. 1964 pour fatigue, palpitations et paleur durant depuis 12 ans environ.

\* Cet article nous est parvenu en Octobre 1964 « Rédaction »

\*\* Chef de clinique d'Hématologie, Faculté de Médecine de Téhéran, Hospital Pahlavi.

C'est une iranienne juive, habitant Téhéran depuis plusieurs générations, ses parents sont cousins germains et en bonne santé. Elle a deux soeurs et trois frères : une de ses soeurs est Madame M. P. (l'observation No. 2), l'autre est en bonne santé. Elle est mariée avec son cousin germain, elle a cinq enfants : trois filles dont l'une est l'observation No. 3 les deux autres sont en bonne santé ; un de ses fils, âgé de 14 ans est pale d'après sa mère : mais étant absent de Téhéran, je n'ai pas pu l'examiner.

Depuis 12 ans elle a été traitée pour sa paleur par de multiples dérivés vitaminiques et du fer sans résultat. En 1962 elle a été opérée pour une thyroïde aberrante et on a étiqueté à ce moment là son anémie "anémie hypochrome" due à des maternités multiples et rapprochées.

A l'examen : c'est une femme pale et obèse sans ictère, sans hémorragie, et sauf une certaine tachycardie, on ne trouve pas d'autre anomalie, et surtout pas d'adénopathie ou hépato-splénomégalie.

Les examens de sang et de la moelle sont résumés dans le tableau joint. Comme nous voyons c'est une anémie hypochrome, mais avec présence de fer dans la moelle osseuse; ses réticulocytes étaient à 2%, et au contraire des autres membres de sa famille cités ci-dessous il n'existaient pas les inclusions basophiles intraérythrocytaires à la coloration au bleu de crézyl qui sont caractéristiques de l'Hb H. A l'électrophorèse elle n'avait d'ailleurs ni augmentation de l'hémoglobine F ni présence de l'hémoglobine H, mais seulement une augmentation de l'Hb A<sub>2</sub> à la manière de trait beta thalassémie classique.

#### CAS No. 2

Madam M. P. soeur de la précédente.

C'est une femme âgée de 27 ans, mariée (non consanguine) qui, en trois ans de mariage a eu trois enfants. Depuis toujours dit-elle, elle se connaît pale mais depuis ses accouchements sa paleur a augmenté.

A l'examen c'est une femme obèse, pâle, avec un subictère cutanéomuqueux. Par ailleurs l'examen est normal et il n'existe surtout pas de splénomégalie. Les examens du sang et de la moelle sont rapportés au tableau. Ils ont montré : une anémie hypochrome intense, avec des réticulocytes de 5%, une moelle osseuse avec une hyperplasie érythroblastique et présence de fer dans les cellules réticulaires et un grand nombre de sidéroblastes. Et surtout, à l'examen des globules rouges colorés au bleu de crézyl,

l'existence de 10% environ des érythrocytes à inclusions basophiles et à l'électrophorèse de l'Hb : 15,4% de l'HbH; 2% de l'Hb A<sub>2</sub>, 4,4% de l'Hb F et des traces de l'Hb Bart.

#### CAS No. 3

Enfant F. R. fille de Madam A. R.

Elle est âgée de huit ans sans antécédents pathologiques, sauf des angines à répétition. A l'examen on note une pâleur jaunâtre cutanéomuqueuse. Par ailleurs aucun signe anormal, surtout pas de splénomégalie. Comme nous le voyons au tableau, elle aussi présente une anémie fortement hypochrome, avec une hyperplasie érythroblastique de la moelle et présence de fer de réserve et un grand nombre de sidéroblastes. Ses réticulocytes sont de 5% et en plus, on trouve à la coloration au bleu de crézyl 10% environ des érythrocytes avec inclusions basophiles. L'électrophorèse de l'Hb montre Hb H 5,7%, Hb F 3,15% et l'Hb A<sub>2</sub> 1,2%.

#### Discussion :

C'est en 1955 que Rigas, Koler et Osgood chez une famille chinoise et, simultanément Gouttas, Fessas, Tsevrenis et Xefteri chez une famille grecque découvrirent la présence de l'Hb H. Depuis cette date l'Hb H a été vu en outre en Thaïlande, aux Philippines, en Ecosse, en Suède, au Népal, en Malaisie, en Transjordanie, en Italie, en Indonésie, en Sardaigne, chez les noirs américains et chez les juifs Iraquiens émigrés en Israël. En Iran on trouve un grand nombre de beta thalassémie, surtout chez les habitants du pourtour de la mer Caspienne et du Golfe Persique. Mais cette observation de l'Hb H est la première à notre connaissance décrite en Iran.

Nous savons que la partie globine de l'hémoglobine est formée de 574 acides aminés, répartis en 4 chaînes polypeptidiques, dans l'Hb A qui forme la majeure partie de l'Hb de l'adulte, il existe deux chaînes polypeptidiques alpha et deux chaînes bêta, tandis que dans l'Hb F qui forme l'Hb de fœtus et du nouveau-né, à la place des deux chaînes polypeptidiques bêta il y a deux chaînes gamma, et dans l'Hb A<sub>2</sub> qui est un composant mineur de l'Hb adulte on note deux chaînes alpha et deux chaînes delta.

A côté des hémoglobinopathies proprement dites dans lesquelles il y a une substitution d'un acide aminé à la place d'un autre acide aminé dans l'une des chaînes polypeptidiques, on décrit les thalassémies dans

lesquelles une des chaînes polypeptidiques peut manquer en totalité. C'est la chaîne bêta qui manque dans les bêta thalassémies, ainsi il n'y aura qu'un déficit de la formation de l'Hb A tandis que les Hb F et Hb A2 qui n'ont pas de la chaîne bêta ne seront pas atteints.

Si la chaîne alpha manque c'est à dire dans les alpha thalassémie, les trois sortes d'Hb seront tous atteints. Dans ces conditions les chaînes restantes formeront des tetramers on aura bêta 4 qui est l'Hb H et gamma 4 qui est l'Hb Bart's, on a décrit un tetramer formé de quatre chaînes delta (Huiseman). Notons qu'on n'a pas trouvé in vivo un tetramer de la chaîne alpha.

La base génétique de l'hémoglobine H ainsi que celle des thalassémies en général est mal élucidée. Souvent il devient apparent si un gène pour beta thalassémie est découvert, mais pas toujours.

Chez cette famille que nous avons étudiée il est intéressant de noter que Madame A. R. No 1 a une formule électrophorétique ressemblant à celle des porteurs de trait de beta thalassémie, mais chez elle on ne découvre pas de l'Hb H, tandis que chez sa fille, sans augmentation de l'Hb A2 mais avec une légère augmentation de l'Hb F on trouve de l'Hb H.

Et, chez Madame M. P., en plus de l'existence d'une quantité notable de l'Hb H et une légère augmentation de l'Hb F, il y a une minime quantité de l'Hb Bart. En effet l'Hb Bart est la forme foetale de l'Hb H; la présence simultanée de ces deux sortes d'Hb a été notée dans une famille rapportée par Ramot et ses coll. Pour Huiseman, il faut penser que c'est le même gène qui contrôle les trois chaînes alpha des trois sortes d'Hb A, F, et A2. En cas de déficit de la chaîne alpha, il y aura une augmentation de la chaîne gamma et la formation et persistance de l'Hb Bart, chez l'adulte. Lie Enjo Eng et ses collaborateurs qui ont étudié en Indonésie les nouveaux nés avec anasarque foeto-placentaire, et chez qui ils ont trouvé une grande quantité de l'Hb Bart, pensent que la forme homozygote de Alpha thalassémie est léthale, tandis que chez les hétérozygotes qui continuent à vivre on trouve une quantité plus ou moins importante ou parfois nulle de l'Hb H.

#### Les propriétés de l'Hb H :

Hb H est peu stable et se dénature facilement, surtout par le froid ou en présence de substances comme le bleu de crézyl, les inclusions intracellulaires sont en effet les foyers de dénaturation de ces Hb. Avec

Hb 1 et Hb Jenkins, il est l'Hb le plus rapide en Ph 8, 6, et en Ph 6,5 il est le seul hémoglobine qui migre vers l'anode. Il peut être facilement isolé par la chromatographie en CM cellulose. Les études de Jons, Schroeder et de leur collaborateurs ont montré que l'Hb H est formé comme nous l'avons vu, de quatre chaînes bêta, donc il aura une formule avec les acides aminés suivants représentés 4 fois.

Les 146 acides aminés de la chaîne bêta sont répartis de la façon suivante : Lys 11; His 9; Asp 13; Thr 7; Ser 5; Glu 2; Pro 7; Gly 13; Ala 15; Cys 2; Val 18; Met 1; Leu 18; Tyr 3; Phe 8; Try 2.

L'affinité de l'Hb H pour l'oxygène est dix fois plus forte que celle de l'Hb A. L'Hb H n'a pas d'effet Bohr et ne montre pas l'interaction hème-hème. Les hémoglobines anormales mineures : Augusta 1 et 11 sont les bêta 4 S et bêta 4 C, ils sont très rares, ils ont été découverts dans le cordon ombilical des bébés noirs hétérozygotes pour Hb S ou l'Hb C et alpha Th. Il y a donc une double hétérozygotie, un déficit de la formation de la chaîne alpha et une anomalie dans un des acides aminés de la chaîne bêta. Dans ces conditions on trouve en plus Hb H et Hb Bart.

TABLEAU

Nom	G. R. /mm <sup>3</sup>	Hb gr%	Hc %	Rétic %	Morphologie des G. R.	Mœlle et FER	Inclus. des GR	HbF %	HbA2 %	HbH %	Hb Bart %
A.R	4100 000	11	44	2	A++ , H++ , P++ , S++ ,	N Fer++	Neant	1,05	3,2	-0-	-0-
M.P	3200 000	9	30	5	A++ , H++ , P++ , S++ ,	EBL++ Fer++	10%	4,4	2	15,4	Minime
F.R	3600 000	10	32	5	A++ , H++ , P++ , S++ ,	ABL++ Fer++	10%	3,15	1,2	5,7	-0-

Hb Bart a été isolé la première fois à Saint Barthomew's hospital de Londres chez un bébé dont la morphologie des globules rouges ressemblait à celle des thalassémies. Les propriétés de cet Hb décrit par les auteurs sont les suivantes : A l'électrophorèse à PH 8,6 il migre plus

rapidement que l'Hb J identique à l'Hb N mais plus lentement que l'Hb H. En chromatographie sur Amberlite IRC 50, il est l'Hb le plus rapide. Au contraire de l'Hb H il ne se dénature pas facilement par le froid et il ne forme pas les inclusions basophiles par la coloration au bleu de crézyl. Il est plus résistant vis à vis des alcalins que l'Hb A, mais moins résistant que l'Hb F. Comme l'Hb H il a une grande affinité pour l'oxygène mais tous les deux sont incapables de rendre cet oxygène aux tissus, donc ils sont inactifs physiologiquement. De toute façon, des quantités importantes de l'Hb H ou de l'Hb Bart sont incompatibles avec la vie.

#### Résumé

L'étude d'une jeune femme Iranienne Juive, atteinte d'une anémie hypochrome avec la présence de fer intramédullaire a fait découvrir la présence de l'Hb H chez une de ses sœurs et une de ses filles qui avaient également une anémie fortement hypochrome.

Cette étude nous paraît intéressante, d'une part parce que malgré la très grande fréquence de bêta thalassémie en Iran, c'est la première observation d'alpha thalassémie décrite en Iran, d'autre part par les particularités électrophorétiques de l'Hb qui montre chez le propositus une augmentation de l'Hb A<sub>2</sub> à la manière des traits de bêta thalassémie, la présence de l'Hb H chez sa fille et sa sœur avec la présence, en outre, chez cette dernière d'une minime quantité de l'Hb Bart.

#### Summary

This is a case report of an Iranian Jewish young woman, who had hypochromic anemia in spite of increased medullary iron.

This finding led to the discovery of Hb H in one of her sister's and one of her daughters, who also had hypochromic anemia.

This study is of interest for the following reasons.

— First reported case of alpha thalassemia in Iran (Though the beta thalassemia is rather frequent).

— The Hb H electrophoretic pattern in the propositus shows increased Hb A<sub>2</sub> (like beta thalassemia trait), but presence of Hb H in her sister and daughter, and presence of minimum quantities of Bart's Hb in her sister.

#### Bibliographie :

Ager J. A. M; and Lehmann H. 1958 Observation of some fast hemoglobins : K, J, N, and Bart's. Br. Med. Jour. 1:929.

Ager J. A. M; Hunt J; Kohler H. G. and Lehmann H. 1960 Hemoglobin Bart's Proc 7th Cong Europ. Soc. Haemat. London.

Broin M. C; and Vella F. 1958 Hemoglobin H trait in a Nepalese Gurkha woman Lancet 1:192.

Huisman, T. H. 1963 Advances in clinical chemistry.

Hunt J. A. and Lehmann, H. 1958 Abnormal human hemoglobins : Hemoglobin Bart's, a foetal hemoglobin without alpha chain. Nature, London 148:872.

Ingram V. M. 1961 Hemoglobin and its abnormalities. Charles C. Thomas Springfield Illinois.

Lie Enjo Luan Eng. Lie Hong Cie, Ager J. A. M; and Lehmann H, 1962, Alpha thalassémie as a cause of hydrops foetalis. Br. Jour of hem.

Perutz, V. M. 1964 Hemoglobin molecule. Scientific American Nov.

Ramot B; Sheba Ch; Fisher J. A. M; and Lehmann H. 1959 Hemoglobin H disease with persistent hemoglobin Bart's in an oriental Jewess and her daughter. Br. Med. Jour. 11:1228.

Jones, R. T; Schroeder W. A; Balog J. E; and Vinograd J. R; 1959 Gross Structure of hemoglobin H. Jour. Chem. Soc 81:3161.