Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

# Les complications thromboemboliques veineuses chez les patients atteints de thalassémie.

## *Venous thromboembolic complications in patients with Thalassemia.*

Sabra F.[1], Risse J.[2]

### *Résumé*

La thalassémie, hémoglobinopathie héréditaire, est une maladie encore rare en France, mais reconnue maintenant pour favoriser la survenue d'évènements thromboemboliques.

À partir d'une observation qui rapporte le cas d'une jeune patiente thalassémique enceinte, présentant des thromboses veineuses superficielles et d'une revue de la littérature, notre propos est de comprendre les différents mécanismes responsables d'un état d'hypercoagulabilité chez ces patients et discuter d'une attitude thérapeutique dans leur prise en charge initiale, dans le cas particulier de la grossesse.

La revue de la littérature nous a permis de faire une analyse des principaux éléments responsables d'un état d'hypercoagulabilité chez les patients atteints de thalassémie. L'hémolyse, l'activation plaquettaire, la surcharge martiale et les troubles de la coagulation en sont les principaux promoteurs.

Cet état peut compliquer une grossesse, ce qui conduit à reconnaître les cas qui doivent induire la prescription d' un traitement préventif par une HBPM et par de l'aspirine.

***Mots-clés :*** *Thalassémie, β-thalassémie, α-thalassémie, grossesse, thrombose veineuse, hémolyse, activation plaquettaire, surcharge martiale, HBPM, aspirine.*

### Abstract

*Thalassemia, a hereditary haemoglobinopathy, is still a rare disease in France, but it is now recognised to favour the occurrence of thromboembolic events.*

*Based on a case report of a young pregnant thalassemic patient with superficial venous thrombosis and a review of the literature, our aim is to understand the different mechanisms responsible for a state of hypercoagulability in these patients and to discuss a therapeutic attitude in their initial management, in the particular case of pregnancy.*

*The review of the literature has allowed us to analyse the main elements responsible for a hypercoagulable state in patients with thalassemia. Haemolysis, platelet activation, martial overload and coagulation disorders are the main promoters.*

*This condition may complicate pregnancy, which leads to the recognition of cases that should induce the prescription of preventive treatment with LMWH and aspirin.*

**Keywords:** Thalassemia, β-thalassemia, α-thalassemia, pregnancy, venous thrombosis, haemolysis, platelet activation, martial overload, LMWH, aspirin.

1. *Fady Sabra, Médecin vasculaire, 9 rue Jacques Roth, Sarreguemines, France.*
*E-mail :* fady.sabra@wanadoo.fr
2. *Jessie Risse, Hôpital Robert Pax, 2, rue René François Jolly, Sarreguemines, France.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



## Introduction

La thalassémie, hémoglobinopathie héréditaire, est une maladie encore rare en France, mais reconnue maintenant pour favoriser la survenue d'évènements thromboemboliques. Effectivement, avec l'amélioration de la durée de vie des malades, sont apparues de nouvelles complications, en particulier thromboemboliques veineuses et artérielles.

Elles sont imputées à une concentration élevée de globules rouges anormaux, une activation plaquettaire importante, mais aussi à un déficit de protéine C ou S, et aux conséquences d'une surcharge martiale.

À partir d'une observation qui rapporte le cas d'une jeune patiente thalassémique enceinte, présentant des thromboses veineuses superficielles et d'une revue de la littérature, notre propos est de comprendre les différents mécanismes responsables d'un état d'hypercoagulabilité chez ces patients et discuter d'une attitude thérapeutique dans leur prise en charge initiale, dans le cas particulier de la grossesse.

## Cas clinique

Une jeune femme, d'origine turque, âgée de 30 ans (M^me^ O.), à 29 SA et 6 jours de sa deuxième grossesse est adressée en consultation de médecine vasculaire par son gynécologue pour des douleurs spontanées de la face interne de la cuisse gauche et du bras droit évoluant depuis une semaine, associées à une douleur de l'avant-bras gauche survenue après une prise de sang.

**M^me^ O. est porteuse d'une β-thalassémie majeure, transfusée mensuellement depuis l'âge de 18 mois.**

Elle a été splénectomisée à 8 ans. Un lymphome non Hodgkinien B diffus à grandes cellules, actuellement en rémission, a été diagnostiqué en 2015.

Il n'y a pas d'antécédent personnel ou familial de maladie veineuse thromboembolique. Le premier accouchement a eu lieu à 39 SA et 2 jours par ventouse pour altération du rythme cardiaque fœtal.

**L'examen clinique** retrouve un œdème modéré des chevilles. Il n'y a pas d'œdème au niveau des membres supérieurs. L'IMC est inférieur à 25 kg/m². La palpation de la cuisse gauche, de l'avant-bras droit et du bras gauche est sensible. La grossesse se déroule normalement.

**L'exploration écho doppler** met en évidence des thromboses veineuses superficielles de la veine grande saphène gauche du 1/3 moyen de jambe au 1/3 moyen de cuisse, de la veine basilique droite du 1/3 moyen de l'avant-bras au 1/3 proximal du bras **(Figure 1)**, et de la veine céphalique brachiale gauche du 1/3 distal au 1/3 moyen. Le réseau profond est perméable et compressible aux niveaux des membres supérieurs et des membres inférieurs.

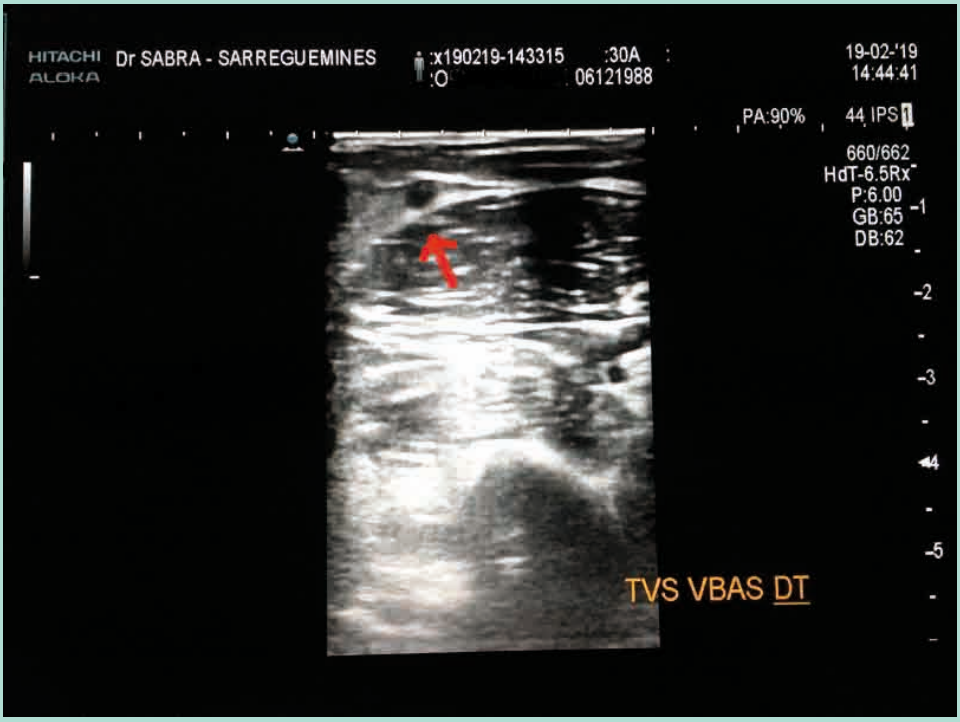


*FIGURE 1 : TVS de la veine basilique à l'avant-bras droit.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



**Le bilan biologique** réalisé avant l'instauration du traitement anticoagulant retrouve une hémoglobine à 9,8 g/100 mL, des plaquettes à 616 000/mm$^3$, et des globules blancs à 10 00/mm$^3$. Le TP est à 92 % et le TCA à 31 sec pour un témoin à 29 sec. La fonction rénale est normale. La ferritinémie est à 568 µg/L.

**Un traitement** par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive associé à une compression élastique de classe II des membres inférieurs est mis en route.

**L'évolution clinique et écho doppler** sont favorables après 3 semaines de traitement. Les douleurs se sont amendées et les veines thrombosées quasiment reperméabilisées.

La patiente a bénéficié régulièrement de transfusions en centre de référence et poursuit un traitement chélateur du fer. Le traitement HBPM préventif est poursuivi jusqu'à 6 semaines après l'accouchement.

À 37 SA + 6 jours, la patiente doit accoucher par césarienne, en raison d'un ralentissement profond prolongé du rythme cardiaque fœtal. Le placenta présentait plusieurs thrombi au niveau de la face maternelle. En anatomopathologie, l'examen du placenta décrit « *un placenta mature, en insuffisance pondérale, avec surcharge méconiale, discrète chorangiose et signes d'hypoperfusion utéroplacentaire avec présence d'une thrombose sous-choriale de 1,5 cm de grand axe et d'un infarctus de 6 cm de grand axe (environ 4 % du volume placentaire)* ».

Un mois après l'accouchement, la mère et l'enfant vont bien.

**Un bilan de thrombophilie** comprenant la recherche de la mutation des Facteurs V Leiden et G20210/A de la Prothrombine ainsi que les dosages de la protéine C, la protéine S, des anticoagulants circulants de type lupique, des anticorps anti cardiolipine, anti β2GP I, de l'homocystéine et antithrombine III ont été effectué. Aucune anomalie n'a été décelée.

## Discussion

Notre cas est celui d'une jeune femme atteinte de β-thalassémie compliquée au cours de sa deuxième grossesse de thromboses veineuses superficielles, puis artérielle malgré un traitement HBPM préventif.

Nous allons discuter, après un rappel de la pathologie et de ses principaux mécanismes du risque thromboembolique des attitudes thérapeutiques à adopter.

### Les thalassémies

#### *Définition : Les principaux types de thalassémie*

Les thalassémies sont des anémies héréditaires appartenant au groupe des hémoglobinopathies. En termes de prévalence, elles sont parmi les plus répandues dans le monde avec la drépanocytose.

L'hémoglobine est une protéine contenue dans les globules rouges (GR) et dont la principale fonction est le transport de l'hémoglobine.

Chez l'adulte, l'hémoglobine est formée de 4 chaînes de globine : 2 α-globines et 2 β-globines normalement synthétisées en quantité égale. Chaque chaîne fixe une molécule d'hème et elles s'associent pour former un tétramère α2β2.

La maladie se définit par le type de sous unité déficitaire. On parle de α-thalassémie : un ou plusieurs gènes de l'α-globine sont délétés, ou de β-thalassémie : un ou plusieurs gènes de la β-globine sont mutés.

Il en résulte une anémie plus ou moins profonde et une dysérythropoïèse [1] :

#### Les β-thalassémies

Elles se caractérisent principalement par des mutations ponctuelles sur un seul gène β du chromosome 11. Selon la localisation de la mutation, il en résulte une diminution plus ou moins forte de la synthèse de β-globine et donc une expression variable de la maladie.

Lors de l'érythropoïèse, l'absence ou la diminution de production de chaîne β aboutit à la production de chaînes α en excès, car produites normalement. Elles se lient en tétramères α4 instables responsables d'une apoptose des globules rouges (GR).

Parallèlement, après la naissance, la diminution de la production des chaînes β, entraîne un maintien de synthèse de l'hémoglobine fœtale (HbF) formée de deux chaînes α et de deux chaînes γ (α2 γ2), la chaîne γ étant un « précurseur » de la chaîne β avant la naissance.

Ces éléments sont responsables d'une anémie et les rares érythrocytes produits contiennent de l'HbF. Cela conduit à une hypersécrétion d'érythropoïétine et une hyperstimulation de l'érythropoïèse.

L'excès de chaîne α entraîne une altération de la membrane des GR et leur lyse avec libération de fer aboutissant à une surcharge martiale et de phospholipides membranaires, pro coagulants, promoteurs d'accidents thromboemboliques.

#### Les α-thalassémies

Elles sont le plus souvent de nature délétionnelle. Le chromosome 16 est porteur de 2 gènes α. La délétion entraîne en général l'absence de synthèse de la chaîne α correspondante.

L'érythropoïèse, du fait de la diminution des chaînes α, conduit à l'apparition de tétramères β4 et γ4 relativement stables. La dysérythropoïèse est moins intense mais la composante hémolytique prédomine [2].

Les α-thalassémies sont généralement bien tolérées et ne nécessitent pas de prise en charge régulière hormis une surveillance régulière du taux d'hémoglobine. Les

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



α-thalassémies majeures sont rares et souvent létales en période périnatale.

***Les développements qui suivent ne concerneront, le plus souvent, que les β-thalassémies.***

Ainsi, les expressions cliniques sont variables selon le type de thalassémie et l'importance du déficit de la chaîne concernée. Un déficit total par l'absence de l'une des chaînes entraîne une anémie profonde. C'est la thalassémie majeure (TM). Si le déficit est partiel, l'anémie est modérée. On parle de thalassémie intermédiaire (TI).

### *Épidémiologie*

**300 millions de porteurs de thalassémie sont dénombrés dans le monde [2].**

**Environ 1,5 % de la population mondiale (soit 80 à 90 millions de personnes) est concernée par la β-thalassémie [3].**

La thalassémie atteint essentiellement les personnes originaires du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique subsaharienne.

L'incidence mondiale des β-thalassémies symptomatiques a été estimée à 1/100 000 naissances/an.

De plus, la maladie va croissant. Dans les 20 années à venir, il est estimé que la thalassémie concernera 900 000 naissances dans le monde [4].

Environ 10 000 patients atteints de forme sévère de β-thalassémie vivent actuellement en Europe et en Amérique du Nord [5].

**L'α-thalassémie est plus rarement rencontrée.**

Les formes intermédiaire et sévère de la maladie sont très rares en Amérique du Nord et en Europe du Nord (prévalence d'environ 1/1 000 000), prédominant parmi les populations issues d'Asie du Sud-Est et des pays méditerranéens.

En France, le nombre des patients thalassémiques est faible. Le registre national des thalassémies a enregistré, en juin 2017, 653 patients atteints de β-thalassémie majeure ou intermédiaire, principalement originaires d'Italie et d'Afrique du Nord [6].

Mais avec les phénomènes migratoires et la mondialisation, la thalassémie diffuse à partir du bassin méditerranéen vers l'Europe, l'Amérique du Nord et du Sud et l'Australie et devient un problème de santé publique qui a conduit en France à l'instauration d'un registre national en 2005 [6].

### *Les principaux aspects cliniques et thérapeutiques*

Sur le plan clinique, le tableau associe :
- *une anémie hémolytique plus ou moins sévère,*
- *des complications multi systémiques telles que :*
  - *la splénomégalie,*
  - *des déformations osseuses,*
  - *une dysfonction hépatique et rénale,*
  - *une insuffisance cardiaque,*
  - *et une pathologie thromboembolique.*

Le traitement conventionnel des thalassémies associe :
- transfusions,
- chélation du fer,
- et splénectomie [1].

*Les transfusions sanguines :* Elles dépendent de l'intensité de l'anémie. Ainsi, les TM doivent suivre un schéma transfusionnel régulier contrairement aux TI qui nécessitent des transfusions plus ponctuelles.

*La splénectomie :* Elle est réalisée en cas d'hypersplénisme.

*Un traitement chélateur du fer :* Pour limiter l'accumulation du fer et éviter ses complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes.

Cette hémochromatose secondaire est due aux transfusions itératives, à l'hémolyse et à l'augmentation de l'absorption intestinale du fer en raison d'une diminution de la synthèse hépatique de l'hepcidine, protéine qui inhibe l'absorption du fer au niveau des entérocytes [7].

## Les complications vasculaires de la thalassémie

### *Thalassémie et thrombose*

Au début des années 1990, les évènements thromboemboliques ont été intégrés à la liste des complications de la thalassémie et les premières séries ont été éditées.

*En 2000, Cappellini et al.* publiait le résultat d'une étude rétrospective menée sur 85 patients TI dans un centre milanais pendant 10 ans. Il trouvait une prévalence des thromboses veineuses de 29 % [8].

*Taher et al.*, a publié en 2006 une étude menée sur 8 860 patients porteurs d'une thalassémie majeure ou intermédiaire de 8 pays du pourtour méditerranéen, du Moyen Orient et l'Arabie Saoudite avec une moyenne d'âge de 30 ± 13 ans [9]. Il a recensé une proportion significative de 146 patients (1,65 %) atteints d'une pathologie thromboembolique avec prédominance de la thrombose veineuse (57 %) par rapport à l'atteinte artérielle (40 %) ; les 3 % restant concernent les atteintes « mixtes ».

La moyenne d'âge des patients atteints est de 15,9 ans pour la TM et 24,7 ans pour la TI.

*Puis Taher et al. a étudié quelques années plus tard* les complications survenues chez 586 malades TI. Les thromboses arrivaient au 5$^{e}$ rang des complications avec 14 % des patients concernés [10].

On note une grande variabilité des prévalences suivant les études mais les auteurs concluent tous à une augmentation significative du nombre de thromboses veineuses en cas de TI.

Elle est 4,38 fois plus fréquente dans la TI que dans la TM qui provoque plus d'atteintes artérielles [9].

La mortalité imputable aux évènements thromboemboliques n'est pas encore bien estimée. Une seule étude les a directement impliqués comme cause du décès chez 2,5 % des patients TM [11].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



La TI est ainsi reconnue comme principale pourvoyeuse d'accidents thromboemboliques qui représentent environ 1/7e des complications de la maladie.

### *État d'hypercoagulabilité de la thalassémie*

Les maladies hémolytiques sont génératrices de thromboses veineuses par des mécanismes communs mais aussi spécifiques à chaque maladie. La physiopathologie est de mieux en mieux comprise mais la relation entre thalassémie et thrombose est souvent méconnue des médecins [12].

Plusieurs mécanismes sont incriminés. Ce sont principalement l'hémolyse, l'activation plaquettaire, la surcharge martiale et certains troubles de la coagulation. La combinaison de leur action aboutit à un état d'hypercoagulabilité chez le patient thalassémique.

#### L'hémolyse

Les thalassémies engendrent une diminution de la synthèse de l'hémoglobine ou son accumulation anormale et sa précipitation dans les GR, provoquant ainsi une lyse membranaire.

Ces éléments sont responsables d'une altération de l'érythropoïèse avec microcytose.

Par conséquent, les GR fragilisés sont prédisposés à une hémolyse chronique.

*En se lysant, l'érythrocyte va libérer dans la circulation sanguine des microparticules correspondant à des microvésicules de phospholipides qui déclenchent une hypercoagulabilité par formation de thrombine* [13].

*Le risque thromboembolique est majoré quand le taux d'hémoglobine (Hb) est inférieur à 9g/100 mL* [9].

De plus, dans les hémoglobinopathies, les anomalies membranaires induisent *l'exposition de la phosphatidylsérine*, un des phospholipides constituant de la membrane cellulaire principalement du côté intracellulaire, au niveau du feuillet membranaire externe.

Il devient alors une surface d'assemblage des facteurs de la coagulation, modifiant ainsi les propriétés d'adhérence de la cellule sanguine et activant la coagulation en favorisant la génération de thrombine via le complexe prothrombinase [14].

Le complexe prothrombinase est un complexe formé à la surface des plaquettes. Il est composé d'une enzyme, le facteur Xa, d'un cofacteur le Va et de phospholipides.

Le Xa et le Va sont reliés aux phospholipides par le calcium $Ca^{2+}$ **(Figure 2)**.

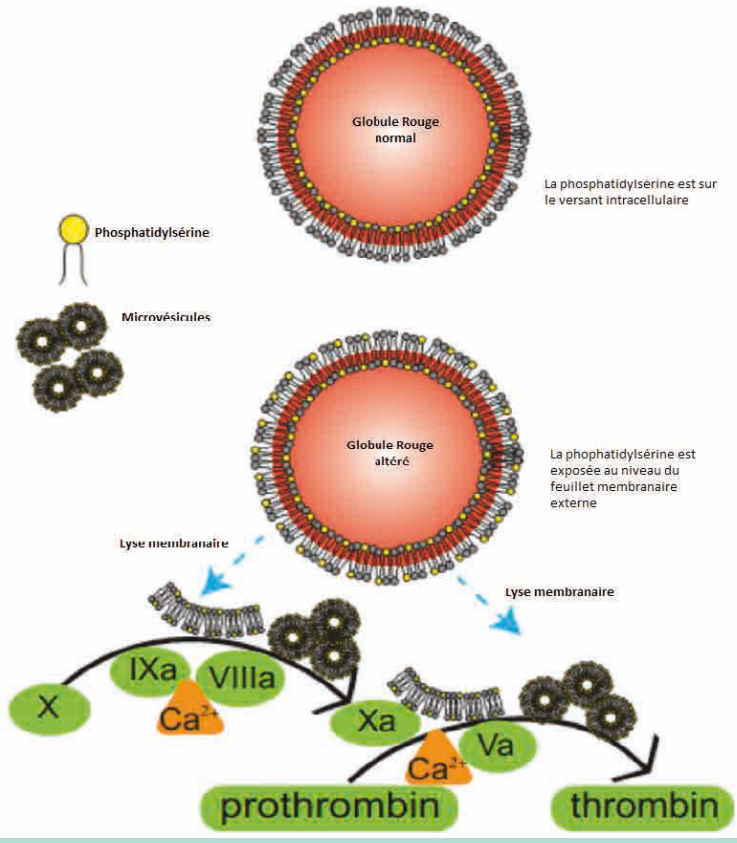


*FIGURE 2 : Phosphatidylsérine, microvésicules et génération de thrombine.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



*Par ailleurs, au cours de l'hémolyse, il existe une augmentation du taux de facteur tissulaire (FT), principal déclencheur de la coagulation, sous l'effet, entre autres, de la libération d'hème et des cytokines pro-inflammatoires.*

*Cette cascade de la coagulation est aussi amplifiée par une activation plaquettaire induite par la libération d'hémoglobine dans le sang et une modification des taux de protéine C et S.*

Parallèlement, dans le sang, l'hémoglobine libre se lie à l'oxyde nitrique (NO) et en diminue la concentration.

Comme le NO a un effet vasodilatateur et une action anti-thrombotique en inhibant l'activation plaquettaire, la synthèse du FT et l'expression de molécules d'adhésion endothéliales ; la diminution de sa concentration engendre une vasoconstriction, et une stase sanguine.

La consommation du NO et l'hème circulante provoqueraient l'augmentation du taux plasmatique des protéines membranaires d'adhésion qui, associées à l'action des cytokines pro-inflammatoires déclencherait une activation endothéliale [12].

*Si les TM ont moins de risque de présenter un évènement thromboembolique que les TI, cela serait dû aux transfusions régulières. En freinant l'érythropoïèse, elles réduiraient le taux des GR pathologiques présentant des lésions membranaires pro coagulantes* [15].

*Au total, l'hémolyse, en induisant les trois acteurs de la triade de Virchow, hypercoagulabilité, stase sanguine, et activation endothéliale a un effet pro thrombogène chez les patients présentant une thalassémie. Les transfusions régulières en limiteraient les effets.*

### L'activation plaquettaire

L'existence d'une activation plaquettaire chronique était connue dans la thalassémie et mise en évidence par l'augmentation des taux urinaires des métabolites du thromboxane A2 et de la prostacycline, marqueurs de l'activation plaquettaire [16].

Mais les raisons de l'activation plaquettaire n'étaient pas encore bien définies.

Une étude, publiée en avril 2019 a comparé l'ensemble protéines exprimées dans les plaquettes (protéome plaquettaires) de sujets sains et de sujets porteurs d'une TI. Elle permet de mieux comprendre les mécanismes qui orientent les plaquettes vers la coagulation [17].

*Chez les patients thalassémiques, les taux de prothrombine et d'une glycoprotéine, la CD62P, sont significativement plus élevés que chez les sujets sains.*

La prothrombine et le CD62P (ou *Platelet activation-dependant granule membrane protein*) sont des initiateurs de l'activation plaquettaire.

Cette différence est plus marquée chez les patients splénectomisés en raison de l'augmentation du taux sanguin de GR anormaux et de la thrombocytose consécutives à l'ablation de la rate [18].

*C'est à partir de 500 000 plaquettes/mm³ que la thrombocytose peut entraîner un accident thromboembolique* [9].

De façon plus ciblée, cette étude [17] a montré une prédisposition des plaquettes « malades » à changer de forme grâce à la régulation à la hausse des protéines du squelette membranaire telles que l'actine, la myosine et la trangéline puis à s'agréger grâce à l'augmentation de l'intégrine, protéine transmembranaire, récepteur d'adhésion cellulaire.

*Le facteur 4 plaquettaire (F4P) a aussi été dosé. C'est une cytokine libérée par les plaquettes activées. Elle contribue à la neutralisation de l'héparine afin d'accroitre la stabilité du caillot. Son taux est nettement augmenté en cas de thalassémie.*

**Au final, plusieurs constituants du protéome plaquettaire (ce ne sont que quelques exemples cités ci-dessus) se modifient au cours de la thalassémie pour aboutir à l'agrégation plaquettaire et à la formation d'un thrombus.**

### Les effets de la surcharge martiale

Il est reconnu que l'excès de fer, par des phénomènes oxydatifs au niveau des cellules endothéliales, favorise l'athérosclérose et les thromboses artérielles [19].

Pour la thrombose veineuse, l'hyperferritémie est suggérée comme étant partie prenante dans l'état d'hypercoagulabilité en agissant aussi sur les GR.

Le fer libre se lie à la membrane des GR, et toujours par une réaction d'oxydation, entraînerait la perte de sa plasticité, sa déformation puis sa destruction avec libération phosphtidylsérine. Le taux du fer libre lié à la membrane des GR est corrélé à l'importance de la surcharge martiale [20, 21].

Quand la ferritinémie dépasse 1000 µg/L chez les patients, le risque de thrombose s'accroît [9].

Les plaquettes sont aussi concernées par la réaction d'oxydation provoquées par le fer.

Chez les patients thalassémiques, le taux de radicaux libres oxygénés générés sous l'action du fer est plus élevé que chez les personnes saines. Ces radicaux libres favoriseraient l'activation plaquettaire [22].

**Par conséquent, l'excès de fer entretient un « stress oxydatif » favorisant l'hémolyse et l'activation plaquettaire chroniques.**

### Les troubles de la coagulation

*Les thrombophilies acquises*

Au cours de la thalassémie, l'hémolyse chronique par fragilité des GR, associée aux transfusions répétées, induirait l'exposition des antigènes phospholipidiques après la fragmentation de la membrane érythrocytaire.

*Ce phénomène pourrait être à l'origine de la production d'anticorps anti phospholipides (APL)* [23].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Leur signification sur le plan clinique n'est pas encore clairement comprise.

Une étude réalisée en 2008, menée sur 131 patients TM, ne retrouvait aucun évènement thromboembolique chez les patients positifs aux APL 24].

Elle confirmait une précédente publication de 2006 qui rapportait les résultats d'une étude similaire effectuée sur 50 patients [25].

Cependant, la présence d'APL est considérée à risque.

*Comme d'autres études ont montré une incidence élevée d'anticoagulants circulants de type lupique chez les patients β-thalassémiques polytransfusés, la recherche des APL est suggérée en cas de survenue d'une thrombose* [26].

*La protéine C (PC), la protéine S (PS), l'Anti Thrombine III (AT)et les D-dimères (Dd)*

Une baisse significative de l'AT a été retrouvée dans une étude conduite ente 2014 et 2015 chez des enfants thalassémiques au Pakistan, et ce d'autant plus qu'ils avaient subi une splénectomie.

Les taux moyens d'AT étaient respectivement de 78,6 ± 9,6 % et 66 ± 8,9 % chez les malades non splénectomisés et splénectomisés. Le taux du groupe témoin était à 91,9 ± 4,7 % [27].

De la même façon, les taux de PC, PS, d'AT et Dd ont été étudiés dans un groupe d'enfants malades en Égypte. Les résultats ont été publiés en 2017. L'auteur retrouve une diminution significative des inhibiteurs de la coagulation et une augmentation des Dd. La baisse de la PC et de la PS est plus marquée en cas de splénectomie [28].

Ces chiffres corroborent ceux d'autres études effectuées précédemment sur la PC et la PS [29, 30].

La diminution de la PC et de la PS seraient dues à une altération de la fonction de synthèse hépatique causée par la surcharge martiale. De plus la PC est consommée en raison de sa forte affinité pour la phosphatidylserine présente sur la membrane des GR malades [28].

L'augmentation des Dd refléterait un état de coagulopathie de consommation à minima avec génération continue de thrombine et fibrinolyse majorée entretenant un « état pré thrombotique ».

*Facteur V Leiden, Mutation G20210/A de la Prothrombine, Mutation C677T MTHFR*

La présence de ces mutations n'est pas significativement plus élevée chez les patients malades.

Elles ne sont donc pas corrélées à une aggravation du risque thrombotique.

Ce sont les conclusions de plusieurs recherches menées en Iran [31], en Israël [32], au Liban [33], et en Italie [34].

**Les patients thalassémiques présentent donc un état d'hypercoagulabilité provoqué et entretenu par leur maladie. Il n'est pas amplifié par les mutations des facteurs de la coagulation (Figure 3).**

### Les présentations cliniques

Le déséquilibre permanent de la coagulation en faveur de la thrombose a des conséquences cliniques qui commencent à être recensées.

**La thrombose touche principalement le système veineux.**

**Dans la série de Tahar *et al.* [9], les thromboses veineuses profondes sont les plus fréquentes (32 %) suivies de la thrombose porte (16 %) et de l'embolie pulmonaire (13 %).**

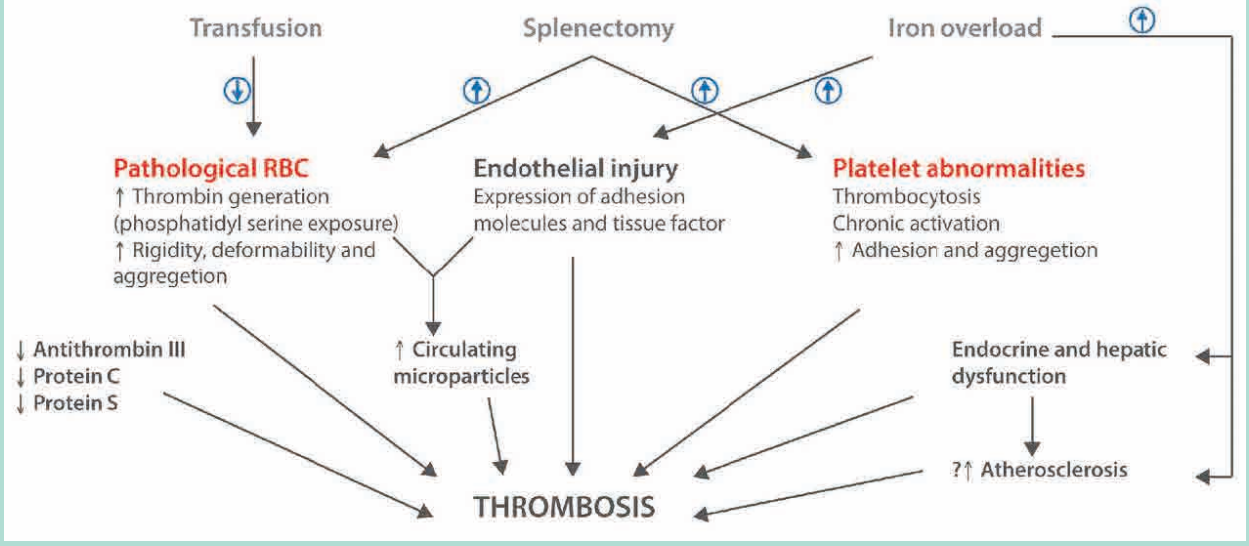


*FIGURE 3 : État d'hypercoagulabilité dans la thalassémie.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



**Les thromboses veineuses superficielles sont plus rares (4,7 %).**

**D'autres « sites » sont répertoriés sans plus de précision.**

La sévérité des atteintes n'est pas rapportée. Le plus souvent il n'existait aucun facteur de risque connu et la thrombose était spontanée. Toutefois, il est souvent noté qu'elle peut se produire après une splénectomie.

La thrombose touche plus particulièrement les patients atteints de TI et survient principalement quand il y a eu une splénectomie dans les TI ou les TM.

Les autopsies ont apporté la preuve de l'état d'hypercoagulabilité latent des patients thalassémiques.

*Dans une série de 43 autopsies, une sclérose des artères pulmonaires et de leurs branches avec présence de thrombi organisés et partiellement reperméabilisés a été observée sans pouvoir en déterminer l'origine locale ou embolique* [35].

Deux autres autopsies décrivaient les mêmes lésions et apportaient une précision importante : les microthrombi étaient principalement composés de plaquettes [36].

Ces constations expliquent le nombre important de patients TI ou TM, sans antécédent de pathologie thromboembolique présentant une hypertension artérielle pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite, non attribuable à une cardiomyopathie par surcharge martiale [37].

En raison de cette hypercoagulabilité chez les patients TI, splénectomisées ou non, les auteurs suggèrent une surveillance plus étroite de la thrombose.

Ainsi si dans le sang, un taux de GR nucléés (GR immatures) › 300 000/mm$^3$ et de plaquettes › 500 000/mm$^3$ chez un patient TI splénectomisé annoncent un risque de survenue d'un évènement thromboembolique [38].

**De ce fait, une prévention par aspirine s'impose dès que le taux des plaquettes dépasse 500 000/mm$^3$ chez les patients splénectomisés [39].**

**Tahar propose de reconsidérer les indications de la splénectomie et d'évaluer de manière prospective le rôle du traitement transfusionnel pour diminuer le risque de thrombose [9].**

**Même si recensée au 5$^e$ rang des complications de la thalassémie, la pathologie thromboembolique, reflet d'un état d'hypercoagulabilité sous-jacent, survient spontanément ou peut évoluer à bas bruit avec de graves conséquences sur le plan pulmonaire et cardiaque.**

### *Thalassémie, grossesse (GS) et thrombose veineuse : revue de la littérature*

Aujourd'hui, nous savons que la **grossesse** (GS) multiplie par 5 le risque de survenue d'un évènement thromboembolique. Il est multiplié par 20 à 30 en post-partum [40]. Qu'advient-il en cas de thalassémie ?

La gestation s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité résultant d'une activation plaquettaire, d'une élévation du fibrinogène, de la prothrombine, et des facteurs VII, VIII, et X. Parallèlement, la PS baisse son activité et une résistance à la PC activée apparaît.

La fréquence des accidents thromboemboliques est de ± 1 pour 10 000 GS et l'embolie pulmonaire est la principale cause de décès du post-partum [40].

Par conséquent, lorsqu'une femme enceinte a une thalassémie, il serait légitime de supposer que l'état d'hypercoagulabilité se majore. Paradoxalement, les suivis de GS ne confirment pas cette hypothèse.

Dans un registre de 83 GS parmi 44 patientes suivies en Italie et au Liban, ***Nassar et al.***, identifie 6 GS (7 %) avec une complication thromboembolique : 5 thromboses veineuses profondes et une thrombose placentaire. Néanmoins, les femmes atteintes de TI ne semblent pas avoir un risque accru de complications thromboemboliques par rapport aux femmes TI non enceinte [41].

***Voskaridou et al.*** confirme ce fait. Dans son centre, en Grèce, il a analysé les dossiers de 60 GS chez 34 femmes sur une période de 20 ans. Aucune thrombose n'a été répertoriée [42].

***Les données du registre national français*** concernant 79 GS entre 1995 et 2015 chez 37 patientes présentant une β-thalassémie TI ou une TM transfusion dépendante relève 6 complications thromboemboliques. Aucune n'est survenue dans la période du post-partum. La comparaison à un groupe de patientes non atteintes, montre que les évènements thromboemboliques sont plus fréquents durant la GS sans, semble-t'il, de différence significative puisque l'auteur conclut que la GS paraît sans danger chez les patientes β-thalassémiques transfusées [43]. Toutefois, la plupart des auteurs considèrent qu'une GS chez une patiente TI non régulièrement transfusée a un risque élevé de survenue d'un évènement thromboembolique et ce d'autant plus qu'elle a subi une splénectomie.

Sur la base de ces constatations, **le Royal College of Obstetrical & Gynaecologists (RCOG) a émis des recommandations en 2014 pour la gestion de la GS chez les patientes thalassémiques TI ou TM** [44]. Concernant la prévention des thromboses veineuse, il **recommande les principes suivants** :

***En ante-partum (avis d'experts) :***

- *Les femmes qui ont subi une splénectomie ou dont le nombre des plaquettes est supérieur à 600 × 10$^9$/L devraient commencer ou continuer à prendre de l'aspirine à faible dose (75 mg/j).*
- *Les femmes qui ont subi une splénectomie et dont le nombre des plaquettes est supérieur à 600 × 10$^9$/L devraient se voir proposer une thromboprophylaxie à l'héparine de bas poids moléculaire ainsi qu'une aspirine à faible dose (75 mg/j).*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



- *Les femmes qui n'ont pas encore de traitement préventif par héparine doivent être traitées dès leur admission avant l'accouchement.*

***En post-partum (avis d'experts) :***

- *Une thromboprophylaxie à l'héparine de bas poids moléculaire doit être administrée pendant 7 jours après l'accouchement par voie basse ou pendant 6 semaines en cas de césarienne.*

**Il est maintenant acquis, pour les β-thalassémies, que la branche qui regroupe TI, splénectomie et transfusions irrégulières est soumise à une probabilité plus forte de survenue d'un accident thromboembolique pendant la GS et justifie un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire et/ou aspirine.**

## Conclusion

Les thalassémies sont responsables d'un état d'hypercoagulabilité latent par les modifications qu'elles provoquent au niveau des globules rouges, des plaquettes et de la coagulation en association avec la surcharge martiale.

Une surveillance accrue du risque de survenue d'un évènement thromboembolique s'impose. Cette revue de la littérature permet de mieux cerner les patients les plus concernés. Il s'agit des patients β-thalassémiques intermédiaires, splénectomisés, ne bénéficiant pas de transfusions régulières. Mais cette surveillance doit être élargie aux autres patients β-thalassémiques surtout quand les « marqueurs » de gravité de la maladie s'intensifient comme l'anémie avec une Hb ‹ 9 g/100 mL, les plaquettes › 500 000/mm$^3$ et la ferritinémie › 1 000 µg/L.

La grossesse est un facteur de risque surajouté sans que les études n'aient démontré de différence significative par rapport aux patientes non atteintes.

Le suivi dans un centre de référence reste indispensable.

Ce cas clinique permet de rappeler l'importance de la prise en compte des comorbidités chez les patientes, même jeunes.

En cas de thalassémie, suivant l'avis d'experts du RCOG [44], une thromboprophylaxie devrait être instaurée par aspirine à faible dose (75 mg/j) et HBPM préventive dès le début de la grossesse en cas de splénectomie ou de thrombocytose › 600 000 plaquettes/mm$^3$.

Le traitement par HBPM est à poursuivre pendant au moins 7 jours en post-partum et jusqu'à 6 semaines en cas de césarienne.

## Références

1. Bonello-Palo N., Cerino M., Joly P., Badens C. Les thalassémies en 2016. Revue Française des Laboratoires. Avril 2016-N° 481.67-75.
2. Hematocell.fr. Laboratoire d'Hématologie du CHU d'Angers. Les Syndromes Thalassémiques.
3. Galanello R., Origa R. Bêta-thalassémie. Orphanet. J. Rare Dis. 2010 ; 5 : 11.
4. Collen D., Schetz J., de Cock F., Holmer E., Verstraete M. Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of veinous thrombosis and of heparin administration. Eur. J. Clin. Invest. 1977 ; 7 (1) : 27-35.
5. Haute Autorité de Santé. PNDS – ALD 10 « Syndromes Thalassémiques majeurs et intermédiaires ».
6. http://fr.ap-hm.fr/centre-reference-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalassemies-et-autres-pathologies/thalassemie.
7. Vaulont S., Labie D. Les β-thalassémies – Espoirs thérapeutiques de l'hepcidine. Med. Sci. (Paris) 2011 ; 27 : 473-5.
8. Cappellini M.D., Robbiolo L., Bottasso B.M., Coppola R., Fiorelli G., Mannucci P.M. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patient with thalassemia intermedia. Br. J. Haematol. 2000 ; 111 : 467-73.
9. Taher A., Isma'eel H., Mehio G., Bignamini D., Kattamis A., Rachmilewitz E.A., Cappellini M.D. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. Thromb. Haemost. 2006 ; 96 (4) : 488-91.
10. Taher A., Musallam K.M., Karimi M., El-Beshlawy A., Belhoul K., Daar S., SalahEldin Saned M., El-Chafic A.H., Fasulo M.R., Cappellini M.D. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood 2010 ; 115 : 1886-92.
11. Zurlo M.G., De Stephano P., Borgna-Pignatti C., Di Palma A., Piga A., Melevendi C., *et al.* Survival and causes of death in Thalassemia Major. Lancet 1989 ; 2 : 27-30.
12. Lecouffe-Desprets M., Graveleau J., Artifoni M., Connault J., Agard C., Pottier P., Hamidou M., Néel A. Maladies hémolytiques et thrombose veineuse : mise au point. Rev. Med. Interne 2019 ; 40 (4) : 232-7.
13. Rubin O., Delobel J., Prudent M., Lion N., Kohl K., Tucker El., *et al.* Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation. Transfusion (Paris) 2013 ; 53 (8) : 1744-54.
14. Westerman M., Pizzey A., Hirschman J., Cerino M., Weil-Weiner Y., Ramotar P., *et al.* Microvesicles in Haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and effects of therapy. Br. J. Haematol. 2008 ; 142 (1) : 126-35.
15. Cappellini M.D., Poggiali E., Taher A., Musallam K.M. Hypercoagulability in β-thalassemia: a status quo. Expert Rev. Hematol. 2012 ; 5 (5) : 505-12.
16. Eldor A., Lellouche F., Goldfarb A., Rachmilewitz E.A., Maclouf J. In Vivo Platelets Activation in β-Thalassemia Major Reflected by Increased Platelet-Thromboxane Urinary Metabolites. Blood. April 15 1991 ; 77 (8) : 1749-53.
17. Chanpeng P., Svasti S., Paiboonsukwpng K., Smith D.R., Leecharoenkiat K. Platelet proteome reveals specific proteins associated and the hypercoagulable state in β-thalassemia/HbE patients. Scientific Reports. 2019 ; 9, Iss 1 : 1-11.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



18. Cappellini M.D., Grespi E., Cassinerio E., Bignamini D., Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005 ; 1054 : 317-24.
19. Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. Iron and Thrombosis. Ann. Hematol. 2008 ; 87 : 167-73.
20. Kuypers F.A., de Jong K. The role of phosphatidylserine in recognition and removals of erythrocytes. Cellule Mol. Biol. 2004 ; 50 (2) : 147-58.
21. Tavazzi D., Duca L., Graziadei G., Comino A., Fiorelli G., Cappellini M.D. Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of beta-thalassemia intermedia erythrocytes. Br. J. Haematol. 2001 ; 112 : 48-50.
22. Panigrahi I., Agarwal S. Thromboembolic complications in β-thalassemia: Beyond the horizon. Thrombosis Research. 2007 ; 120 : 783-9.
23. Ben Abdelghani K., Hariz A., Mahfoudi M., Turki S., Kheder A. Maladie thromboembolique récidivante après splénectomie pour S-β-thalassémie. Rev. Med. Interne. 2012 ; 33 (Supplément 1) : S114-5.
24. Kashef S., Karimi M., Amirghofran Z., Ayatollahi M., Pasalar M., Ghaedian M.M., Kashef M.A. Antiphospholipid antibodies and hepatitis C virus infection in Iranian thalassemia major patients. Int. J. Lab. Hematol. Feb 2008 ; 30 (1) : 11, 6 p.
25. Sharma S., Raina V., Chandra J., Narayan S. Lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies in polytransfused beta thalassemia major. Hematology. 2006 ; 11 : 287-90.
26. Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state. Thromb. Res. 2013 ; 132 : 637-41.
27. Bin Saad A., Iqbal Khan J., Angez Khan T., Basharat Khan M., Altaf N. Antithrombin III level in patients with β-thalassemia: A cross-selectional study. Pak. J. Physiol. 2018 ; 14 (4).
28. Abosdera Mostafa M., Almasry Alzahraa E., Moneim A., Ehab S. Coagulation defects in thalassemic patients. Pediatr. Neonatol. October 2017 ; 58 (5) : 421-4.
29. Karami H., Vahidshahi K., Kosarian M., Shahmohammadi S., Dabirian M., Vafainezhad M. Assessment of coagulation state and its related factors in thalassemia intermediate patients. Pak. J. Biol. Sci. 2010 ; 13 : 448-51.
30. Shirahata A., Funahara Y., Opartkiattikul N., Fucharoen S., Laosombat V., Yamada K. Protein C and protein S deficiency in thalassemic patients. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 1992 ; 23 : 65-73.
31. Rahimi Z, Ghaderi M, Nagel RL, Muniz A. Prevalence of thrombotic risk factors among beta-thalassemia patients from Western Iran. J. Thromb. Thrombolysis Dec. 2008 ; 26 (3) : 229-33.
32. Eldor A., Durst R., Hy-Am E., Goldfarb A., Gillis S., Rachmilewitz E.A., Abramov A., Maclouf J., Godefray Y.C., de Rocourt E., Guillin M.C. A chronic hypercoagulable state in patients with β-thalassemia major is already present in childhood. Br. J. Haematol. 1999 ; 107 : 739-46.
33. Zalloua P.A., Shbaklo H., Abou Mourad Y., Koussa S., Taher A. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients. Thromb. Haem. 2003 ; 89 : 767-8.
34. Iolascon A., Piga A., Giordano P., Forni G.L. Thrombophilia in thalassemia major patients: Analysis of predisposing factors. Haematologica. 2001 ; 86 : 1112-3.
35. Sonakul D., Pacharee P., Laohapand T., Fucharoen S., Wasi P. Pulmonary artery obstruction in thalassemia. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 1980 ; 11 : 516-23.
36. Sumiyoshi A., Thakerngpol K., Sonakul D. Pulmonary microthromboemboli in thalassemic cases. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 1992 ; 23 : 29-31.
37. Grisaru D., Rachmilewitz E.A., Mosseri I.M., *et al*. Cardiopulmonary assessment in beta thalassemia major. Chest 1990 ; 98 : 1138-42.
38. Taher A.T., Musallam K.M., Karimi M., El-Beshlawy A., Belhoul K., Daar S., Saned M., Cesaretti C., Capellinni M.D. Splenectomy and thrombosis: the case in thalassemia intermedia. J. Thromb. Haemost. 2010 ; 8 : 2152-8.
39. Rivella S., Rachmilewitz E. Future alternative therapies for beta-thalassemia. Expert Rev. Hematol. 2009 ; 2 : 685.
40. Cornu-Thenard A., Moyou-Mogo R., Boivin P., de Laigue-Arfi V. Affections veineuses, grossesse et compression médicale des membres inférieurs. Phlébologie. 2014 ; 67 (2) : 41-9.
41. Nassar A.H., Naja M., Cesaretti C., Eprassi B., Cappellini M.D., Taher A. Pregnancy outcome in patients with β-thalassemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. Haematologica. 2008 ; 93 : 1586-7.
42. Voskaridou E., Balassopoulou A., Boutou E., Komnonaka V., Christoulas D., Dimopoulou M., Delaki E.E., Loukopulos D., Terpos E. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. Eur. J. Haematol. 93 : 492-9.
43. Virot E., Thuret I., Galacteros F., Lachenal F., Lionnet F., Lucchini-Lecomte M., Nimubona S., Pegourie B., Ribeil J.A., Rose C., Steschenko D., Hot A. Devenir de la grossesse chez les patientes bêta-thalassémiques transfusées : données du registre national français. Rev. Med. Interne. 2017 ; 38S : A75-6.
44. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Beta Thalassemia in Pregnancy. Green-Top Guideline No. 66, March 2014.