

LES THALASSÉMIES : LE POINT DE VUE DU GÉNÉRALISTE

Olivia Giroud
SMPR
22 décembre 2010

Cas clinique : Mme H.

- Connue pour une anémie sur carence en vitamine B12 et martiale substituée jusqu'en été 2010.
 - Hb entre 100 et 120g/l
- RCUH en rémission
- Grossesse avec AVB en septembre 2010
- Traitement : Gynotardyféron 2cp/j

Consultation

- MC : récurrence asthénie depuis quelques semaines
 - Dyspnée d'effort stade II, palpitations, vertiges avec lipothymies.
 - Diminution appétit avec baisse de l'hydratation
- Status : TA 100/60mmHg, FC 80/min
 - Le status est non contributif

Laboratoire

	Unité	Valeurs Réf./Seuil	18/11/2010 PMEXMC 18 781 sgv	05/10/2009 HJ-UITBDMI 05 751 sgv	07/08/2009 MAUVE 07 263 sgv	29/05/2009 DUMCOB 29 424 sgv	28/05/2009 BLEU-B 28 714 sgv	28/05/2009 BLEU-B 28 504 sgv
Copier les colonnes choisies pour MS-Word Nombre de colonnes affichées : 8								
Vitesse de sédimentation Sgv-vitesse de sédimentation	mm/h	0 - 20						
Erythrocytes Sgv-érythrocytes	T/l	3.8 - 5.2	5.70	5.16	4.84	4.96		5.14
Hémoglobine Sgv-hémoglobine	g/l	120 - 160	132	109	111	116	102	118
Hématocrite Sgv-hématocrite	%	37 - 47	41.8	35.6	34.9	35.9	32.5	37.7
MCV Sgv-MCV	fl	82 - 98	73.3	69.0	72.1	72.4		73.3
MCH Sgv-MCH	pg	26 - 34	23.2	20.9	22.9	23.4		23.0
MCHC Sgv-MCHC	g/l	320 - 360	316	303	318	323	314	313
Réticulocytes Sgv-réticulocytes	o/oo Ery	0 - 15	11.7					
Réticulocytes Sgv-réticulocytes-nb.abs	G/l		66.69					
Réticulocytes Sgv-HFR	%		0.5					
Leucocytes Sgv-leucocytes	G/l	4 - 11	8.7	6.7	7.0	6.9		6.3
Ferritine S-ferritine	µg/l	11 - 137	7					11
S-glycocalamine	pmol/l	136 - 700	216					90
Folates S-folates	nmol/l	6.6 - 26.4	13.9					20.1
S-TSH	mUI/l	0.4 - 4	0.990 [E]					

Questions

- ▣ Dans quelles situations devons-nous évoquer une thalassémie ?
- ▣ Comment la différencier d'une carence martiale ?
- ▣ Quel intérêt clinique y a-t-il à chercher ce diagnostic ?
- ▣ Dois-je envoyer ma patiente chez l'hématologue ?

Les thalassémies

- ▣ Définition : hémoglobinopathie caractérisée par le défaut de production d'un type de chaîne de globine.
- ▣ Petit rappel physiologique :
 - Hb la plus fabriquée : Hb A
 - 1 paire de chaîne de globine alpha et 1 paire de chaîne de globine bêta (alpha2/bêta2)
 - HbF : alpha2/gamma2
 - HbA2 : alpha2/delta2

Epidémiologie

- ▣ 5% de la population a une variante des chaînes de globine
 - 1,7% une thalassémie
- ▣ Alpha : Afrique et Asie du Sud-Est
- ▣ Bêta : Bassin méditerranéen, Afrique et Asie du sud est.
 - Dans ces groupes ethnique, prévalence nettement plus haute (5-30%)

Définition

- ▣ Spectre de maladie

Th. Mineure
-Asymptomatique
-Microcytose,
anémie

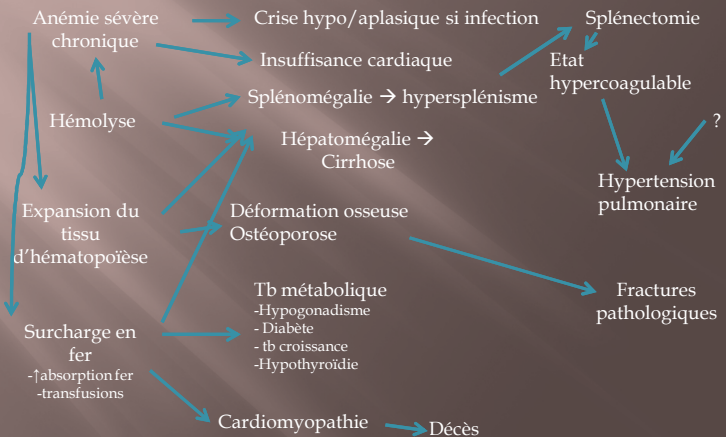
Th. Intermédiaire
- th. Mineure
associée à une autre
Hbpathie

Th. Majeure
Alpha : décès
Bêta : anémie
transfusion-
dépendante

Bêta thalassémie majeure

- Apparition dès 6 mois
 - Hb fœtale : Alpha2/Gamma2
- Surproduction de HbAlpha
 - Précipitation dans les cellules
 - Hémolyse → Anémie
- Clinique : pâleur, irritabilité, trouble de la croissance, HSM, ictère

Symptomatologie



Laboratoire

- Anémie microcytaire sévère avec cellules déformées (en cible, en larme, corps de Heinz)
- Réticulocytes bas, neutrophilie
- Pancytopénie si hypersplénisme
- Hémolyse → ↑LDH, ↑ bilirubine non conjuguée, ↓ haptoglobine
- PBM : hyperplasie érythroïde, hématopoïèse extramédullaire

Diagnostic

- Electrophorèse de l'hémoglobine
- HLPC (high performance liquid chromatography)
 - Diminution HbA
 - Augmentation compensatrice HbF et HbA2
 - Dans l'alphathalassémie, la HLPC est normale !
 - Diagnostic par recherche génétique des mutations les plus fréquentes

Traitement

- Thalassémie majeure :
 - Transfusion chronique
 - Chélateurs du fer
 - Substitution hormonale
 - Splénectomie
 - Greffe de moelle osseuse
 - Suivi cardiologique, hépatique et osseux.

Traitement (2)

Table 2. Improvements in Supportive Care of β -Thalassemia.*

Treatment Approach	Outcome
Transfusion	
Definition of the optimal end point of transfusion (a hemoglobin level of 9–10 rather than 10–12)	Less iron overload and alloimmunization
Use of leukodepletion techniques	Fewer febrile nonhemolytic transfusion reactions, less transmission of cytomegalovirus, less alloimmunization ²²
Testing for viruses (including hepatitis B and C, HIV, and HTLV-I)	Substantial reduction in transfusion-transmitted infections
Implantation of venous-access device	More effective therapy and improved patient comfort and compliance
Chelation	
Individualization of doses of deferoxamine	Fewer untoward effects (hearing loss, bone dysplasia)
Development of oral chelators and combined chelation therapy	Improved compliance and efficacy
Endocrine support	
Administration of hormone replacement (sex, thyroid, and growth hormones)	Improvement in growth, development, and sexual maturation; prevention of osteoporosis
Administration of fertility agents	Induction of spermatogenesis; achievement of pregnancy
Administration of osteoclast inhibitors	Improvement in osteopenia, osteoporosis, and quality of life

* HIV denotes human immunodeficiency virus, and HTLV-I human T-cell lymphotropic virus type I.


Sur le spectre des β thalassémies

- BT mineure (hétérozygote) :
 - souvent confondue avec une carence en fer
 - Anémie légère à modérée
 - Pas de soutien transfusionnel (hors grossesse)
- BT intermédiaire
 - La sévérité de l'atteinte sera dépendante de la mutation concomitante, donc de l'excès de chaîne alpha
 - Symptômes de la BTM présents, mais moins sévères.

Différences BT mineure/carence martiale

BT mineure	Carence en fer
Anémie modérée (< 30g/L)	Anémie pouvant être sévère
Microcytose sévère (<75fL)	Microcytose rarement < 80 fL si Hb < 30g/L
Cellules cibles +++ , cellules en larme	Cellules cibles +, pas de cellules en larme
Micropolyglobulie	Erythrocytes abaissés
Fer et ferritine normaux à élevé	Fer et ferritine abaissés
Electrophorèse /HPLC : Augmentation HbA2 et HbF, diminution HbA	Electrophorèse normale

Laboratoire

 Voir sous MS-Excel
Copier les colonnes choisies pour MS-Word
Nombre de colonnes affichées : 8

	Unité	Valeurs Réf./Seuil	18/11/2010 16.10.00 PKEXMJC 18.781 sgv	05/10/2009 14.88.00 HJ-UITEDMI 05.751 sgv	07/08/2009 18.10.00 MAUVE 07.263 sgv	29/05/2009 08.00.00 DUMCOB 28.424 sgv	28/05/2009 22.00.00 BLEU-B 28.714 sgv	28/05/2009 10.45.00 BLEU-B 28.554 sgv
Vitesse de sédimentation Sgv-vitesse de sédimentation	mm/h	0 - 20						
Erythrocytes Sgv-érythrocytes	T/l	3.8 - 5.2	5.70	5.16	4.84	4.96		5.14
Hémoglobine Sgv-hémoglobine	g/l	120 - 160	132	103	111	116	102	119
Hématocrite Sgv-hématocrite	%	37 - 47	41.8	35.6	34.9	35.9	32.5	37.7
MCV Sgv-MCV	fl	82 - 98	73.3	69.0	72.1	72.4		73.3
MCH Sgv-MCH	pg	26 - 34	23.2	20.9	22.9	23.4		23.0
MCHC Sgv-MCHC	g/l	320 - 360	316	303	318	323	314	313
Réticulocytes Sgv-réticulocytes	o/oo Ery	0 - 15	11.7					
Réticulocytes Sgv-réticulocytes-nb.abs	Ø/l		66.69					
Réticulocytes Sgv-HFR	%		0.5					
Leucocytes Sgv-Leucocytes	Ø/l	4 - 11	8.7	6.7	7.0	6.9		6.3
Ferritine S-ferritine	µg/l	11 - 137	7					11
S-ycanocobalamine	pmol/l	135 - 700	216					90
Folates S-folates	nmol/l	6.6 - 35.4	13.9					20.1
S-TSH	mU/l	0.4 - 4	0.990 [E]					

Alpha Thalassémie

- 4 allèles de la chaîne alpha (chr. 16)
- AT minime (aa/a-): asymptotique
 - Importance dans le conseil génétique avec un partenaire AT mineure.
- AT mineure (a-/a- ou aa/--)
 - Ressemble à la BT mineure avec une électrophorèse/HPLC de Hb normale.

Alpha thalassémie

- AT majeure (a/--) : Hb H → bêta4
 - Incapacité à former HbF → symptômes à la naissance
 - Anémie hémolytique avec ictère, parfois hydrops fœtal
 - Reste de la symptomatologie similaire à une BT intermédiaire.
 - Sensibilité au stress oxydatif (infection ou médicaments)
- Hb Barts (--/--) → gamma4
 - Décès in utero par hydrops fœtal

Pour le généraliste

- Diagnostics à évoquer en face d'une anémie microcytaire et hypochrome à n'importe quel âge.
- Pas de traitement spécifique à proposer en cas de thalassémie mineure
- HPLC à discuter avec le patient au cas par cas
 - Importance du conseil génétique
 - Suivi anémie durant la grossesse

Take Home Message

- ▣ Les thalassémies représentent un spectre de maladie pouvant être asymptomatique à sévère.
- ▣ La formule sanguine peut pratiquement poser un diagnostic de thalassémie mineure (et la différentier d'une carence martiale)
- ▣ La recherche du diagnostic est à discuter avec le patient, principalement chez le patient en âge de procréer.

Références

- ▣ UpToDate
- ▣ Alpha and Beta Thalassemia, *Am Fam Physician*. 2009 Aug 15;80(4):339-344.
- ▣ Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1135-1146.
- ▣ Alpha-thalassaemia, *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 28;5:13.
- ▣ Dr Emmanuel Levrat, Département d'hématologie.