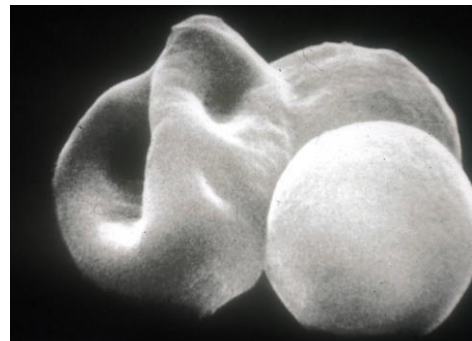


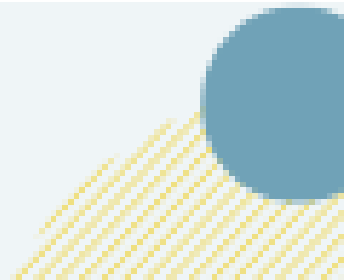
13^e JOURNÉE NATIONALE DE LA FILIÈRE MCGRE

Points clés du PNDS Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire

Corinne Guitton
CHU BICETRE
corinne.guitton@aphp.fr



13^e JOURNÉE NATIONALE DE LA FILIÈRE MCGRE



Pas de conflit d'intérêt

Ex : diabète, antalgique, alzheimer, prothèse de hanche

Dans tout le site



Professionnels > Toutes nos publications > Toutes nos publications par thèmes > **Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire**

Documents : 3

TÉLÉCHARGER LE GUIDE

ÉCOUTER

AJOUTER À MA SÉLECTION

Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 28 juil. 2021

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient, enfant ou adulte, atteint d'une sphérocytose héréditaire ou d'une autre anémie hémolytique par anomalie de la membrane du globule rouge (GR). Il a été élaboré par la Filière de santé maladies rares MCGRE Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents

- Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant**
- Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire - PNDS**
- Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalie de la membrane érythrocytaire - Argumentaire**

Méthodologies (1)

Bibliographie exhaustive/diagnostic,
prise en charge...



Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption de preuve scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Consensus d'experts	
Catégorie 1	Haut niveau de preuve. Consensus général. Traitement recommandé
Catégorie 2A	Faible niveau de preuve. Consensus général. Traitement recommandé
Catégorie 2B	Faible niveau de preuve. Consensus non absolu. Traitement recommandé
Catégorie 3	Traitement non recommandé

Méthodologies (2)

Rédacteurs :

Pr Patricia Aguilar Martinez, Service d'hématologie biologique, CHU Montpellier, Montpellier
Dr Emmanuelle Bernit, Unité transversale de la drépanocytose, CHU Guadeloupe, Pointe-à-Pitre
Pr Loïc Garçon, Service d'hématologie biologique, CHU Amiens-Picardie, Amiens (CHU Bicêtre)
Dr Corinne Guitton, Service de pédiatrie générale, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Benoit Lambert, Service de chirurgie viscérale, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Véronique Picard, Service d'hématologie biologique, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Comité de relecture

Pr Catherine Badens, Laboratoire de génétique moléculaire, AP-HM, CHU La Timone, Marseille
Dr Valentine Brousse, Centre de la drépanocytose, CHU Robert Debré, Paris
Pr Lydie Da Costa, Service d'hématologie biologique, CHU Robert Debré, Paris
Docteur Jérôme Dobias, Cabinet de médecine générale, Paris
Pr Narcisse Elenga, Service de pédiatrie, Hôpital Andrée Rosemon, Cayenne
Dr Virginie Fouquet, Service de chirurgie pédiatrique, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pr Frédéric Galactéros, Unité des maladies génétiques du globule rouge, CHU Henri Mondor, Créteil
Dr Agnès Lahary, Laboratoire d'hématologie, CHU Charles Nicolle, Rouen
Dr Thierry Leblanc, Service d'hématologie pédiatrique, CHU Robert Debré, Paris
Pr Marc Ruivard, Service de médecine interne, CHU Estaing, Clermont-Ferrand
Dr Caroline Thomas, Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, CHU Nantes, Nantes
Association Vigifavisme

Béatrice Quinet et Catherine Pouzat / filière MCGRE

A detailed diagram of the spectrin-actin complex embedded in a lipid bilayer. The lipid bilayer is shown as a horizontal line with wavy lines representing the hydrophobic tails. Glycophorin A (GPA) and Glycophorin C (GPC) are shown as branched structures extending from the membrane. The spectrin complex consists of several orange subunits labeled '3', a green subunit labeled '4.2', and a black subunit labeled '4.1'. Ankyrin is shown as a white structure connecting the spectrin complex to the membrane. Alpha Spectrin and Beta Spectrin are shown as blue structures. Actin is shown as a black structure. Tropomyosine is shown as a white structure. Adducine is shown as a yellow structure. p55 is shown as a pink structure. Tropomodulin is shown as a black structure. The diagram is signed 'Maulow' in the bottom left corner.

→ **Elliptocytoses héréditaires, pyropoïkylotocytoses, ovalocytoses**

→ **Stomatocytoses héréditaires**
(déshydratées)

La sphérocytose héréditaire (SH)

Examens biologiques de 1^{ère} intention

- numération formule sanguine (NFS)
- le compte des réticulocytes,
- l'examen de la morphologie érythrocytaire sur **frottis ++++++**
- les marqueurs biochimiques d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre (ou indirecte), LDH.
- **Le test EMA**, examen mesurant la liaison de la membrane des globules rouges au 5'éosine-maleimide (EMA) en cryométrie en flux.
 - **recommandé comme examen de dépistage** ou **de confirmation** de SH en première intention
 - **(associé à un examen morphologique des hématies au frottis concordant)** (*grade A - catégorie 1*).
 - Le test EMA peut être réalisé en période néonatale en cas de SH connue chez un des parents.
 - Le test EMA est disponible dans les « grands » laboratoires de ville
- Une enquête familiale est proposée chez les 2 parents s'il n'y a pas la notion de SH familiale, avec la recherche d'une hémolyse (NFS, réticulocytes, haptoglobine, bilirubine, LDH), l'examen du frottis sanguin et un test EMA.

Auteur	Date	Pays	Journal	Type d'étude	Nombre de sujets testés	Resultat du test EMA	Sensibilité / Spécificité	Commentaire
King MJ et al	2000	Grande Bretagne	British J Haematol	monocentrique	SH 96 Contrôles adultes 180 Nouveau-nés contrôles 19 Sang de cordon contrôles 36 Autres pathologies du GR 167	SH moyenne : -32 % Seuil -14 %	93 / 99	Validation locale
Kedar et al	2003	Inde	Clin Lab Haem	monocentrique	SH 10 Contrôles adultes 120 Sang de cordon contrôles 36 Autres pathologies du GR 35	SH moyenne : -30 % Seuil nd		Validation locale
Stoya et al	2006	Allemagne	Acta Haematol	monocentrique	SH 58 Contrôles adultes 110 Anémies hémolytiques Anémies sans			Validation locale
Girodon et al	2007	France	British J Haematol	monocentrique	SH 52 Contrôles adultes 120 Sang de cordon contrôles 36 Autres pathologies du GR 35		89 / 96	Validation locale
King MJ et al	2008	Grande Bretagne	Cytometry part B	monocentrique	SH 150 Contrôles adultes 575 Anémies hémolytiques autres 84	SH moyenne : -33 % Seuil nd EH moyenne : -5 % PPH moyenne : -51 %	nd	Comparaison des résultats et des profils dans la SH/HE/PPH avec réalisation de l'électrophorèse des protéines de membrane.
Crisp et al	2010				SH 150 Contrôles adultes 575 Anémies hémolytiques autres 84	SH moyenne : -29 % Seuil -17 %	70 / 96	Comparaison de plusieurs tests diagnostiques de SH Recommande l'association de

Absence de consensus quant au seuil de diminution de liaison optimal pour le diagnostic de la SH (seuil compris entre 11 et 21 % selon les laboratoires)

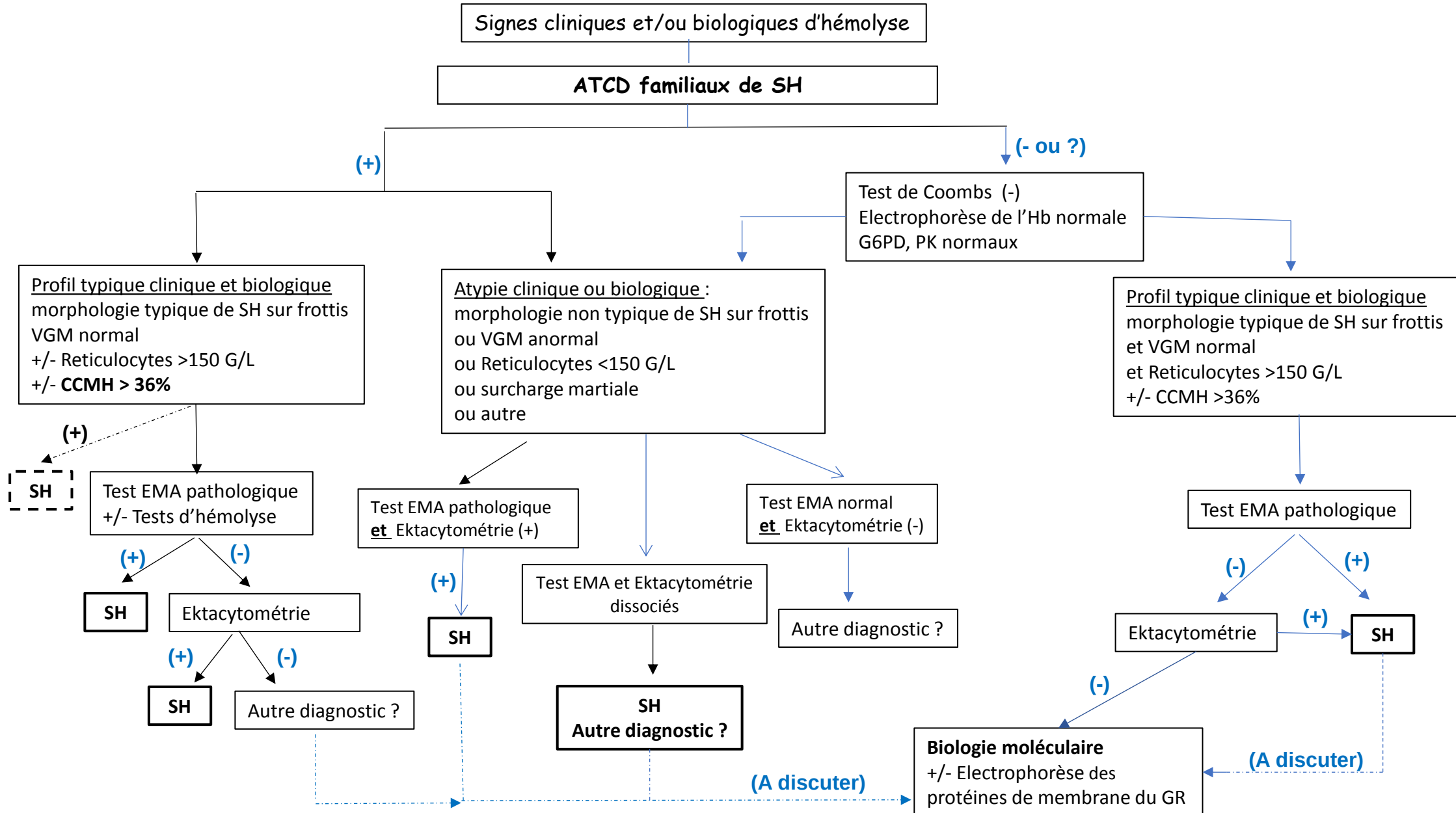
Analyses des indices érythrocytaires et de la morphologie des GR sur lame ++++

Tableau 1. Performances du test à l'éosine-5'-maléimide (test EMA) pour le diagnostic de la SH : comparaison des seuils, sensibilité et spécificité dans différents laboratoires

Examens de 2ème intention

- **Ektacytométrie** = examen de référence (mais peu disponible)
(+/- Electrophorèse des protéines de la membrane du GR)
- **Biologie moléculaire / NGS** avec comme principales indications
 - les formes de transmission récessive ou sporadique ;
 - les patients transfusion-dépendants pour lesquels les tests phénotypiques sont mis en défaut ;
 - les formes complexes de pathologie membranaire ou les formes mixtes, associant plusieurs pathologies érythrocytaires où le diagnostic phénotypique par les tests habituels ne permet pas de conclure ;
 - les cas d'anémie fœtale inexpliquée ou anasarque fœto-placentaire.

Démarche diagnostique devant une suspicion de sphérocytose héréditaire



Prise en charge chez le nouveau-né (1)

- surveillance de l'ictère ++
- discussion de l'EPO recombinante

Recommandation du PNDS : il n'existe pas actuellement dans la littérature d'étude avec un haut niveau de preuve quant à l'utilisation standardisée de l'EPO chez les nouveau-nés porteurs d'une SH. Néanmoins, un traitement peut être initié en cas de déglobulisation rapide avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dL avant J15 de vie ou 9 g/dL après J21, associée à une réticulocytose $< 150\,000/\text{mm}^3$ pour éviter une transfusion (**grade B - catégorie 2B**). Ce traitement peut aussi être initié après une première transfusion en cas de nouvelle déglobulisation rapide chez un nouveau-né dont le taux de réticulocytes reste modeste.

- Une supplémentation en fer est associée.

Prise en charge de l'hémolyse chronique (2)

- supplémentation en foldine

Recommandations du PNDS :

Le traitement par l'acide folique est recommandé dans les SH sévères et modérées, mais n'est probablement pas nécessaire dans les SH mineures. Une dose quotidienne de 2,5 à 5 mg/j peut être proposée jusqu'à l'âge de 5 ans et de 5 mg/j par la suite, mais 2,5 à 5 mg 3 fois par semaine seraient suffisants (grade C - catégorie 2B).

- Indications de la splénectomie

Recommandations du PNDS :

- La splénectomie est indiquée dans les formes sévères avec anémie profonde (taux d'Hb < 8 g/dL) et/ou dépendance transfusionnelle (grade B - catégorie 1)
- La splénectomie est discutée au cas par cas dans les formes modérées, s'il existe un retentissement clinique de l'hémolyse chronique.
- L'intervention doit être si possible réalisée après l'âge de 5 ans, afin de limiter le risque infectieux post-splénectomie plus important chez les jeunes enfants.
- La voie coelioscopique doit être privilégiée.
- Une échographie Doppler doit être réalisée entre J5 et J8 post-opératoire afin de dépister une thrombose aiguë de la veine splénique et/ou porte (grade B - catégorie 1) (cf infra).

Indications de la splénectomie partielle

Recommandations du PNDP :

- La splénectomie sub-totale ou partielle peut être proposée dans les formes sévères avec anémie profonde (taux d'Hb < 8 g/dL) et/ou dépendance transfusionnelle chez les enfants de moins de 5 ans. (grade B - catégorie 2b)
- La splénectomie sub-totale ou partielle n'est pas recommandée chez l'adulte.

Les indications de la splénectomie subtotale restent à valider mais elle peut être utile :

- chez le jeune enfant âgé de moins de 5 ans, porteur d'une SH sévère, nécessitant des transfusions répétées ;
- chez l'enfant avec une forme hématologique modérée mais retentissement sur l'activité quotidienne.

- La cholécystectomie est préconisée chez l'enfant en cas de lithiase biliaire même asymptomatique, dans ce contexte d'hémolyse chronique. (grade B - catégorie 2B)
- La cholécystectomie est préconisée dans le même temps opératoire que la splénectomie en cas de vésicule biliaire lithiasique même asymptomatique. (grade B - catégorie 1)
- Une cholécystectomie prophylactique n'est pas recommandée en l'absence de calcul biliaire lors d'une splénectomie.
- La voie œlioscopique doit être privilégiée.

Prise en charge des complications post splénectomie (3)

- Le risque infectieux

Recommandations du PNDP :

- Une antibioprophylaxie post-splénectomie est recommandée (grade 2A)
- Les patients doivent être vaccinés, avec le pneumocoque, les méningocoques et *Haemophilus influenzae* (grade 2A)
- Une antibiothérapie préventive doit être envisagée devant toute fièvre > 38°5 (grade B - catégorie 2A)

Antibioprophylaxie		
Age	Médicament	Durée
Enfants et adultes	Amoxicilline 5 mg/kg/j Erythromycine 250 mg/j (2 à 8 ans) 500 mg/j (> 8 ans) TMP-SMX 5/25 mg/kg/j	1 à 2 ans* (et au moins jusqu'à l'âge de 5 ans en cas de splénectomie précoce)
Adultes	Pénicilline V (Oracilline®) 2 millions d'UI/j en 2 prises En cas d'allergie aux pénicillines** Azithromycine 250 mg/j Erythromycine 500 mg/j	1 à 2 ans*

Vaccination	Schéma vaccinal
Pneumocoque	Une dose de vaccin 13-valent (Prévenar 13®) suivie d'une dose de vaccin 23-valent (Pneumovax®) espacées d'au moins 2 mois*. Revaccination : les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du VPP23 avec un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. Pas d'autre rappel.
Méningocoques A, C, Y, W	Deux doses de vaccin quadrivalent (Menveo® Nimenrix®) espacées de six mois. Une dose de rappel est recommandée tous les cinq ans.
Méningocoque B	Deux doses (Bexero®) espacées d'un mois. Une dose de rappel est recommandée tous les cinq ans.
Haemophilus influenzae b	Une dose** (ACT-HIB®).
Grippe saisonnière	Une injection annuelle.

3/ Education du patient, de son entourage et des médecins

- Importance de respecter l'**antibioprophylaxie post-opératoire**.
- Savoir que le risque infectieux est **maximal dans les 2 ans** suivant une splénectomie **mais persiste tout au long de la vie**.
- Connaître les situations à risques
 - Avant tout **voyage en zone tropicale** et/ou zone d'endémie palustre, consultez votre médecin traitant et/ou un service de conseil pour la médecine des voyages et/ou un centre de vaccinations internationales.
 - En cas de **morsure d'animal** (chien, chat, etc.) ou de plaie traumatique, consultez rapidement un médecin.
- **En cas de fièvre > 38°5** débuter de façon préemptive une antibiothérapie curative en l'absence de possibilité d'une consultation médicale rapide
 - Chez l'enfant : Amoxicilline (ou Amoxicilline – Acide clavulanique) 45 mg/kg pour la 1^{re} dose puis 80 mg/kg/j répartis en 2 à 3 prises/jour et consulter en urgence.
 - Chez l'adulte : Amoxicilline (ou Amoxicilline – Acide clavulanique) 2 g pour la 1^{re} dose puis 3 g /j répartis en 2 à 3 prises/jour.
 - Prévoir une consultation médicale dans les meilleurs délais.
- En cas syndrome infectieux sévère (sensation de malaise, purpura, altération de l'état général, torpeur...), une antibiothérapie urgente par céphalosporine de 3^e génération (C3G) doit être débutée sans délai par voie parentérale IV ou IM.
- **Respecter les rappels de vaccination.**
- **Avoir une carte de splénectomisé** avec les consignes.
- Identifier les autres membres de la famille splénectomisés et vérifier leur statut vaccinal.

Carte de soins et d'urgence

Emergency and Healthcare Card

Patient Splénectomisé

Splenectomized Patient

Nom :
Prénom:
Né(e) le :

Splénectomie
Date de l'intervention
...../...../.....
motif:



Antibiothérapie à administrer rapidement en cas de fièvre

Prophylaxie

Antibiothérapie quotidienne type Oracilline prescrit au minimum
1 à 2 ans pour les adultes / 2 à 5 ans pour les enfants

Recommandations

Risque accru d'infections rapidement sévères persistant tout au long de la vie

- **Consulter un médecin en urgence** devant toute fièvre élevée ($>38,5^{\circ}\text{C}$)
- En cas d'impossibilité de consultation médicale rapide, **débuter à domicile**

l'antibiothérapie prescrite type Amoxicilline (ou macrolides en cas d'allergie),
à acheter en pharmacie afin de toujours avoir une boîte non périmée et à emporter
lors des déplacements. Consultation médicale à prévoir dans les meilleurs délais.

- Connaître les **situations à risque infectieux** (morsures, voyages tropicaux)

Vaccinations

Avoir un **suivi vaccinal strict durant toute sa vie** (aucun vaccin n'est contre-indiqué)

- **Pneumocoque** : 13-valent à M0 ... /... /... 23-valent à M2... /... /... - **1 Rappel** à 5 ans
- **Méningocoque**

ACYW : 2 injections à M0 ... /... /... M6 ... /... /... - Rappel **tous** les 5 ans

B : 2 injections à M0 ... /... /... M1 ... /... /... - Rappel **tous** les 5 ans

- **Grippe** : 1 injection tous les ans

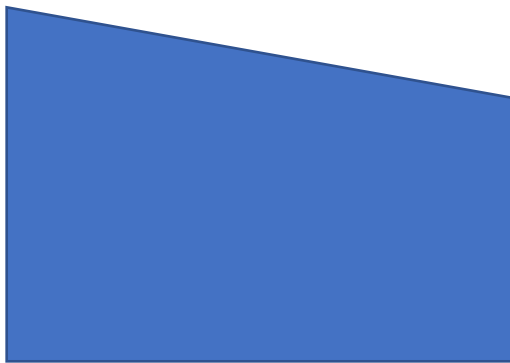
L'elliptocytose héréditaire (EH)
et la pyropoïkylocytose (PPK)

Circonstances diagnostiques

- Fortuit +++++
- Enquête familial, ictère néonatal, hémolyse chronique, hémolyse aigues, lithiase vésiculaire ...

Examens biologiques de 1^{ère} intention

- numération formule sanguine (NFS)
- le compte des réticulocytes,
- l'examen de la morphologie érythrocytaire sur **frottis ++++++**
- les marqueurs biochimiques d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre (ou indirecte), LDH.



EH simple

Diagnostic cytologique



PPK - Hydrops fetalis

Diagnostic cytologique
Ektacytométrie
Biologie moléculaire

Prise en charge thérapeutique

Idem que la SH*

*à l'exception de la splénectomie partielle ou sub-totale qui est inefficace

La stomatocytose déshydratée

Circonstances diagnostiques

- Enquête familial, ictère néonatal, hémolyse chronique, hémolyse aigues, lithiasse vésiculaire, **hyper-ferritinémie / polyglobulie / Oedèmes périnataux / thrombose post splénectomie...**
- Classiquement on classe les DHS en :
 - DHS1 : mutation de Piezo1 (90 % des patients) (formes peu anémiques)
 - DHS2 : mutation de Gardos (10 % des patients) (anémie plus marquée)

V. Picard et al, Haematologica 2019

DHS type I

Mutation Piezo1 (n=104)

- . Hémolyse compensée (Hb 134±19 g/L)
- . Rétic 307.5±106 G/L
- . VGM 97±8 fL CCMH 354±24.1 g/L
- . Les marqueurs d'hémolyse peuvent être Absents (25 % des patients ont une hapto < 0,1)
- . Stomatocytes présents sur le frottis
- . Ektacytométrie anormale
- . 3 mutations récurrentes (exon 51) pour 1/3 Mutations rares ou privées ou 2 variants associés
- . ATCD d'oedème périnatal (1/4 des patients)
- . Hyperferritinémie non corrélée au fer hépatique
- . Complications thrombotique post-splénectomie (n'améliore pas les paramètres hématologiques)

DHS type II

Mutation KCNN4 (n=13)

- . Hémolyse +/- compensée (Hb 102±13 g/L)
- . Rétic 178.1±63.1 G/L
- . VGM 97±8 fL - CCMH 332±12.9 g/L
- . « petite taille » des réticulocytes avec un VGMr -VGM < 10
- . Stomatocytes absents du frottis
- . Ektacytométrie normale
- . 1 mutation récurrente chez 40 %
- . Pas d'oedème périnatal mais anémie significative in utero
- . Hyperferritinémie corrélée à l'âge
- . Pas de complications thrombotique post-splénectomie (n'améliore pas les paramètres hématologiques)

Examens biologiques de 1^{ère} intention

- numération formule sanguine (NFS)
 - le compte des réticulocytes (+/- le volume des rétic VGMr),
 - l'examen de la morphologie érythrocytaire sur frottis ++++++
 - les marqueurs biochimiques d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre (ou indirecte), LDH.
 - Le bilan martial +++++
 - Le dosage de la P50 sur un GDS veineux
-
- L'ektacytométrie
 - La biologie moléculaire

Prise en charge

- surveillance de l'hyperferritinémie **et** de la surcharge en fer hépatique à l'âge adulte même en l'absence d'hyperferritinémie marquée (**IRM hépatique dès que ferritine > 500 µg/L**)
- surveillance des grossesses pour dépister les oedèmes anté-nataux avec échographie mensuelle à partir du 3^{ème} mois voire plus si besoin
- Splénectomie « habituellement » contre indiquée (risque de thromboses répétées +++) ...du moins pour les forme Piezo
- (Enregistrer dans la cohorte CohSto)

Merci pour votre attention