

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Texte du PNDS

Juillet 2021

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	4
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	5
OBJECTIFS	8
METHODOLOGIE.....	8
CLASSIFICATION DES PATHOLOGIES DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE.....	9
1 EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET GENETIQUE DES PATHOLOGIES DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE.....	10
1.1 <i>La sphérocytose héréditaire (SH)</i>	10
1.2 <i>L'elliptocytose héréditaire (EH) et sa forme aggravée, la pyropoïkilocytose héréditaire (PPH)</i>	10
1.3 <i>L'ovalocytose du Sud-Est asiatique</i>	10
1.4 <i>Les stomatocytoses héréditaires</i>	10
2 ANOMALIES ACQUISES DE LA MEMBRANE.....	11
PROFESSIONNELS IMPLIQUES	11
LES OBJECTIFS PRINCIPAUX DE LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES DE LA MEMBRANE DU GR	11
ANNONCE DIAGNOSTIQUE DES MALADIES DE LA MEMBRANE DU GR ET CONSEIL GENETIQUE	12
SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE	13
1 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	13
1.1 <i>Circonstances diagnostiques</i>	13
1.2 <i>Diagnostic biologique</i>	14
1.2.1 Examens de 1 ^{re} intention.....	14
1.2.2 Examens de 2 ^e intention.....	15
2 BILAN INITIAL	16
3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	17
3.1 <i>Chez le nouveau-né</i>	17
3.1.1 Prise en charge et traitement de l'ictère du nouveau-né.....	17
3.1.2 Transfusion en période néonatale et les petits nourrissons	17
3.1.3 Particularité de l'anémie en période néonatale : utilisation de l'érythropoïétine (EPO) recombinante.....	17
3.2 <i>Prise en charge et traitement de l'hémolyse aiguë</i>	18
3.3 <i>Prise en charge et traitement de l'hémolyse chronique</i>	18
3.3.1 Principes généraux.....	18
3.3.2 Indications de la splénectomie	19
3.4 <i>Prise en charge de l'érythroblastopénie</i>	20
4 COMPLICATIONS EN LIEN AVEC L'HEMOLYSE CHRONIQUE.....	21
4.1 <i>Les lithiases biliaires</i>	21
4.2 <i>La surcharge en fer</i>	21
4.3 <i>Autres complications plus rares</i>	22
5 COMPLICATIONS DE LA SPLENECTOMIE	22
5.1 <i>Un syndrome infectieux sévère</i>	22
5.2 <i>Une maladie thromboembolique</i>	23
5.3 <i>L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</i>	23
5.4 <i>Autres complications plus rares</i>	23
6 SUIVI DES PATIENTS	24
6.1 <i>Objectifs</i>	24
6.2 <i>Suivi clinique et para-clinique des patients porteurs d'une sphérocytose</i>	24
6.3 <i>Education du patient et de l'entourage</i>	24
ELLIPTOCYTOSE HEREDITAIRE (ET SA FORME AGGRAVEE LA PYROPOÏKYLOCYTOSE).....	25
1 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	25
1.1 <i>Circonstances diagnostiques</i>	25
1.2 <i>Diagnostic biologique</i>	26

1.2.1 Examens de 1 ^{re} intention.....	26
1.2.2 Examens de 2 ^e intention.....	27
2 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET CONSEIL GENETIQUE	28
3 PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DES PRINCIPALES COMPLICATIONS	28
4 SUIVI DES PATIENTS	29
STOMATOCYTOSE HEREDITAIRE	29
1 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	29
1.1 Circonstances diagnostiques.....	29
1.2 Diagnostic biologique.....	30
2 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET CONSEIL GENETIQUE	31
3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	31
3.1 Objectifs principaux	31
3.2 Prise en charge et traitement des principales complications.....	32
3.2.1 Surveillance et prise en charge de la surcharge en fer	32
3.2.2 Surveillance de la grossesse	32
3.2.3 Surveillance des complications thromboemboliques	33
3.2.4 Surveillance de l'anémie et de l'hémolyse	33
3.3 Suivi des patients porteurs d'une stomatocytose	33
3.3.1 Suivi clinique et para-clinique des patients.....	33
3.3.2 Hospitalisations et admissions en urgence	34
TRANSITION DE LA PEDIATRIE VERS LE SECTEUR DE SOINS ADULTES	35
ANNEXE 1 : LISTE DES PARTICIPANTS.....	36
ANNEXE 2 : COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE	37
ANNEXE 3 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE.....	38
ANNEXE 4 : TABLEAU DES PRINCIPAUX GENES ET PROTEINES IMPLIQUES DANS LES PATHOLOGIES MEMBRANAIRES DU GLOBULE ROUGE ET MODES DE TRANSMISSION	39
ANNEXE 5 : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HEMOLYSE	40
ANNEXE 6 : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE	41
ANNEXE 7 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES GENETIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATHOLOGIES CONSTITUTIONNELLES DE LA MEMBRANE DU GR DANS LEUR FORME TYPIQUE.....	42
ANNEXE 8 : MESURES ENTOURANT UNE SPLENECTOMIE.....	43
ANNEXE 9 : EXEMPLE DE CARTE DE SOINS ET D'URGENCE « PATIENTS SPLENECTOMISES »	46
ANNEXE 10 : FICHES DE SYNTHESE DES PATHOLOGIES DE LA MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE	47
ANNEXE 11 : PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	49

Liste des abréviations

AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
ALD	Affection de Longue Durée
ANPGM	Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CDA	<i>Congenital dyserythropoietic anemia</i> / Dysérythropoïèse congénitale
CMV	Cytomégalovirus
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
EBV	Epstein Barr Virus
EMA	Eosine-5' maléimide
EPO	Érythropoïétine
G6PD	Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
GR	Globule Rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HE	Elliptocytose héréditaire
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
LDH	Lactate déshydrogénase
MCGRE	Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse
NFS	Numération formule sanguine
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
OSA	Ovalocytose du Sud-Est asiatique (Ovalocytose mélanésienne)
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PK	Pyruvate kinase
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPH	Pyropoïkilocytose héréditaire
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SH	Sphérocytose héréditaire
SDH	Stomatocytose déshydratée
TVSP	Thrombose aiguë de la veine splénique et de la veine porte
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse à destination du médecin traitant

Les anémies hémolytiques dues à une anomalie constitutionnelle de la membrane du globule rouge (GR) se répartissent en deux catégories :

- Les pathologies secondaires à un **défaut structurel de l'organisation** de la membrane avec la sphérocytose héréditaires (SH), l'elliptocytoses héréditaires (EH) [et la forme aggravée, la pyropoïkilocytose héréditaire (PPH)] et l'ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA).
- Les pathologies causées par des **anomalies de la perméabilité membranaire** aux anions et cations représentées majoritairement par le groupe des stomatocytoses dont la plus fréquente est la stomatocytose à cellules déshydratées (SDH).

Les pathologies érythrocytaires membranaires sont majoritairement **de transmission autosomique dominante** (dans ces formes les mutations peuvent survenir *de novo*) mais de rares formes autosomiques récessives existent.

Les gènes codant pour les protéines de la membrane impliquées sont désormais connus, toutefois les indications du diagnostic moléculaire restent actuellement limitées en pratique clinique.

La sphérocytose héréditaire (SH), appelée autrefois maladie de Minkowski Chauffard, est la maladie membranaire érythrocytaire la plus fréquente en Europe du Nord et en Amérique du Nord avec une incidence de 1/3000 voire 1/2000 naissances.

La SH est évoquée devant un **tableau typique d'hémolyse intra-tissulaire chronique associant ictère, anémie régénérative et splénomégalie dans un contexte familial** présent dans trois quarts des cas. La recherche à l'interrogatoire d'antécédents familiaux de cholécystectomie, splénomégalie ou splénectomie permet également d'évoquer le diagnostic.

Classiquement, **on classe la SH en fonction du taux d'hémoglobine et de réticulocytes** en :

(a) **forme mineure** représentant environ 20 % des patients avec une hémolyse compensée et un taux d'Hb entre 11 et 15 g/dL et des réticulocytes entre 3 et 6 % sans splénomégalie ou très discrète ;

(b) **forme modérée** chez environ 60-70% des malades avec un taux d'Hb entre 8 et 11 g/dL et de réticulocytes > à 6 %, une splénomégalie s'installant dans l'enfance et présente chez 75 à 90 % des adultes ;

(c) **forme sévère** chez 10 % des patients avec taux d'Hb entre 6 et 8 g/dL et des réticulocytes > à 10 %.

Certaines complications peuvent révéler le diagnostic ou survenir au cours de l'évolution comme une infection virale par le parvovirus B19 évoquée en cas d'accentuation brutale de l'anémie, et son caractère arégnératif ou encore une lithiase vésiculaire ou cholangite. Les lithiases apparaissent classiquement entre 5 et 15 ans et l'existence d'un syndrome de Gilbert associé accroît ce risque de calculs biliaires.

Chez le nouveau-né atteint, le taux d'Hb est généralement normal à la naissance mais un ictère précoce survient avant le 2^e jour de vie chez la plupart des enfants, témoignant de l'hémolyse. Une transfusion peut être nécessaire au cours des 6-8 premières semaines de vie sans présager de la sévérité ultérieure.

Le diagnostic biologique comprend l'analyse de la numération formule sanguine (NFS), avec examen de la morphologie érythrocytaire sur frottis (recherche de sphérocytes), le compte des réticulocytes, les marqueurs biochimiques d'hémolyse avec l'haptoglobine, la bilirubine libre (ou indirecte), la LDH et le **test EMA, recommandé comme examen de dépistage ou de confirmation de SH en première intention**.

Le traitement repose sur une supplémentation en folates dans les formes sévères et modérées et des transfusions de concentrés érythrocytaires selon les besoins.

La rate constituant le site de destruction privilégié des sphérocytes, la splénectomie permet une diminution de l'hémolyse. **L'indication de la splénectomie dépend de l'importance de l'anémie et**

de sa tolérance clinique (asthénie marquée, fatigabilité, splénomégalie douloureuse ou ictère marqué...).

La splénectomie entraîne un risque infectieux particulièrement élevé chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans et lors des deux premières années suivant la splénectomie. Ce risque est limité par l'antibiothérapie prophylactique post-opératoire systématique, les vaccinations anti-pneumococcique, méningococcique et *Haemophilus* et l'éducation des patients et de leur famille mais il persiste toute la vie (cf. [annexe 8](#)).

La splénectomie augmenterait également la survenue d'accidents thromboemboliques à long terme.

L'elliptocytose héréditaire (EH) est caractérisée par la présence de globules rouges elliptiques sur le frottis. Elle est retrouvée dans toutes les populations mais sa fréquence est particulièrement élevée dans certaines régions d'Afrique équatoriale pouvant atteindre 2 % de la population (mécanisme de résistance au paludisme).

Les manifestations cliniques de l'elliptocytose sont variables : **la grande majorité des patients ont une forme silencieuse de découverte fortuite lors de l'examen du frottis sanguin et environ 10 % ont une forme avec hémolyse sévère, appelée pyropoïkilocytose,** nécessitant des transfusions itératives, voire des tableaux d'hydrops fœtal. Les pyropoïkilocytoses sont souvent secondaires à une mutation homozygote ou double hétérozygote composite.

Le diagnostic biologique est fait sur l'examen du frottis révélant la présence de nombreux elliptocytes. Dans les formes sévères, l'étude cytologique retrouve des GR fragmentés (poïkilocytose) et l'ektacytométrie en gradient osmolaire, examen de référence pour l'étude de la membrane érythrocytaire, est caractéristique.

La splénectomie est indiquée dans les formes d'hémolyse sévère persistante, associée à une vaccination anti-pneumococcique et une antibiothérapie prophylactique (cf. [annexe 8](#)).

La stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées (SDH), appelée aussi xérocytose, est la forme la plus fréquente des stomatocytoses avec une incidence de 1/50 000 naissances. On distingue une forme simple correspondant à une SDH isolée et une forme pléiotropique associant SDH et/ou pseudohyperkaliémie et/ou **œdèmes inexpliqués en période anténatale et néonatale.** La combinaison de ces différentes manifestations peut être hétérogène au sein d'une même famille. Les épanchements séreux peuvent mettre en jeu le pronostic vital du fœtus, et leur importance n'est pas corrélée au degré d'anémie. Ces œdèmes s'amendent spontanément en quelques jours à quelques mois après la naissance.

L'hémolyse dans les SDH est habituellement bien compensée avec une réticulocytose élevée (300 à 400 x 10⁹/L) et l'anémie peu sévère voire absente. Il peut exister une splénomégalie modérée et un ictère peu intense. L'analyse du frottis sanguin montre la présence de stomatocytes en règle peu nombreux (moins de 10 %). L'ektacytométrie permet le diagnostic généralement mais la biologie moléculaire est devenue indispensable. Deux formes génétiques ont été décrites à ce jour : 90 % des cas sont liés à des mutations hétérozygotes du gène *PIEZO1* et 10 % sont liées à des mutations hétérozygotes du gène *KCNN4* codant le canal Gardos (SDH₂). L'évolution est dominée par une surcharge en fer en l'absence de toute transfusion, de mécanisme encore incertain et pouvant apparaître dès l'âge de 20-30 ans. **La splénectomie dans le cadre de la SDH est habituellement contre-indiquée, entraînant des complications thromboemboliques fréquentes.**

Des fiches synthétiques de ces pathologies sont disponibles en [annexe 10](#).

Contacts et liens utiles

Les coordonnées des [centres de référence et des centres de compétence](#) de la filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse) sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière : <https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>.

Des recherches ciblées sur les anomalies de la membrane du globule rouge peuvent être lancées depuis cette page.

Les fiches des centres indiquent quelles pathologies sont suivies par chaque centre.

Page dédiée aux anomalies de la membrane du globule rouge sur le site de la filière MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse) : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/anomalies-de-la-membrane-du-globule-rouge/>.

Le texte et l'argumentaire de ce PNDS peuvent être téléchargés depuis cette page, sur le site internet du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Bicêtre (<http://maladiesrares-paris-saclay.aphp.fr/centre-de-referance-maladies-globule-rouge/>) ou sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) : <https://www.has-sante.fr>.

Site Orphanet : <https://www.orpha.net/>, rubriques « Sphérocytose héréditaire », « Elliptocytose familiale », « Ovalocytose de l'Asie du Sud-Est », « Stomatocytose héréditaire avec hématies déshydratées ».

Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle 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 s'agit d'un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient. Seuls les patients atteints de formes sévères avec une anémie chronique sont admis en ALD au titre de l'ALD n° 10 (hémolyses chroniques constitutionnelles sévères, décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques (comorbidités, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers...). Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une hémolyse par anomalie de la membrane érythrocytaire et prend en compte les données récentes de la littérature médicale concernant les explorations à réaliser et la prise en charge thérapeutique.

Méthodologie

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire avec des hématologues, internistes, chirurgiens, pédiatres et biologistes (cf. **annexe 2**).

Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis en fonction des niveaux de preuve explicités dans le tableau ci-dessous (référence HAS 2013).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">• 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 <ul style="list-style-type: none">• essais comparatifs randomisés de faible puissance ;• études comparatives non randomisées bien menées ;• études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">• études cas-témoins.
	Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">• études comparatives comportant des biais importants ;• études rétrospectives ;• séries de cas ;• études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Une évaluation des recommandations est également donnée en se basant sur une échelle de consensus (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>).

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

Le PNDS s'accompagne d'un argumentaire détaillé ayant servi à son élaboration comportant les données bibliographiques complètes. Cet argumentaire scientifique est disponible sur le site internet du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse de Bicêtre (<http://maladiesrares-paris-saclay.aphp.fr/centre-de-referance-maladies-globule-rouge/>) et sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filiere-mcgre.fr/>).

Classification des pathologies de la membrane érythrocytaire

La membrane érythrocytaire est constituée d'une bicouche lipidique, traversée par des protéines transmembranaires et d'un squelette protéique, assemblage de protéines entrelacées, tapissant la face interne de la bicouche lui conférant ses propriétés remarquables de déformabilité et de résistance mécanique (cf. **annexe 3** : Schéma simplifié de la membrane du globule rouge).

Les anémies hémolytiques dues à une anomalie constitutionnelle de la membrane du GR se répartissent en **2 catégories** :

- les pathologies secondaires à un **défaut structurel de l'organisation** de la membrane avec les sphérocytoses héréditaires (SH), les elliptocytoses héréditaires (EH) (et la forme aggravée, les pyropoikilocytoses héréditaires (PPH)) et l'ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA) ;
- les pathologies causées par des **anomalies de la perméabilité membranaire** aux anions et cations représentées majoritairement par le groupe des stomatocytoses.

Comme beaucoup de particularités constitutionnelles du GR, les anomalies de la membrane érythrocytaire sont un **mécanisme de résistance au paludisme**.

Il existe également des anomalies acquises de la membrane du GR qui ne seront que brièvement décrites dans ce document.

1 Epidémiologie, physiopathologie et génétique des pathologies de la membrane érythrocytaire

1.1 La sphérocytose héréditaire (SH)

La SH est l'anémie d'origine membranaire la plus fréquente avec une prévalence de 1/2 000 à 3 000 personnes en Europe de l'Est et Amérique du Nord mais elle est présente dans toutes les populations. Sa transmission est autosomique dominante dans 75 % des cas et sporadique ou autosomique récessive pour 25 % des patients.

La SH est secondaire à un **déficit quantitatif ou qualitatif de certaines protéines de membrane : l'ankyrine, la bande 3, les spectrines α et β , et la protéine 4.2** (cf. **annexe 3**). Quelle que soit la protéine responsable, son déficit aboutit à une déstabilisation de la bicouche lipidique par la perte des interactions verticales entre le cytosquelette et la bicouche lipidique. Il en résulte une perte de matériel membranaire sous forme de microvésicules, une diminution de la surface du GR avec sphérisation et une déshydratation cellulaire, signes constamment retrouvés dans la SH. Ces GR fragilisés ont une diminution de leur déformabilité et/ou de leur résistance osmotique et/ou sont déshydratés, et sont séquestrés puis détruits dans la microcirculation splénique.

Cinq gènes, au moins, sont susceptibles de porter des mutations responsables de SH. Il s'agit, par ordre de fréquence décroissante, des gènes : *ANK1*, codant l'ankyrine 1 (50 % des cas) ; *SLC4A1*, codant la bande 3, échangeur d'anions ; *SPTB*, codant la chaîne β de la spectrine ; *EPB42*, codant la protéine 4.2 ; *SPTA1*, codant la chaîne α de la spectrine. Dans 25 % des cas il n'y a pas d'histoire familiale de SH et les mutations *de novo* concernent essentiellement les gènes *ANK1* et *SPTB* (cf. **annexe 4** : Tableau des principaux gènes et protéines impliqués dans la pathologie membranaire du globule rouge et modes de transmission).

1.2 L'elliptocytose héréditaire (EH) et sa forme aggravée, la pyropoïkilocytose héréditaire (PPH)

L'incidence de l'elliptocytose est de 1/2 000 à 4 000 à travers le monde mais elle peut atteindre 1/100 dans certaines régions d'Afrique (mécanisme de résistance au paludisme). L'EH est de transmission autosomique dominante. Elle est secondaire à des mutations entraînant une altération d'une des protéines qui interviennent dans les interactions horizontales entre le cytosquelette et la bicouche lipidique, avec par ordre de fréquence décroissante la chaîne α de la spectrine (gène *SPTA1*), la chaîne β de la spectrine (gène *SPTB*) et la protéine 4.1 (gène *EPB41*) (cf. **annexe 4**). Le cytosquelette ainsi fragilisé perd de son élasticité et dans les formes sévères, on assiste à la rupture des mailles aboutissant à une fragmentation cellulaire (poïkilocytose).

Il existe des déficits acquis en protéine 4.1, se manifestant par une hémolyse dans certains syndromes myélodysplasiques de patients adultes.

1.3 L'ovalocytose du Sud-Est asiatique

L'ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA), parfois classée dans le groupe des elliptocytoses, est très majoritairement présente dans les zones d'endémie palustres de l'Indonésie, des Philippines, de la Malaisie et du sud de la Thaïlande (mécanisme de résistance au paludisme). Sa prévalence varie entre 5 % et 20 % dans ces régions. Sa transmission est autosomique dominante. Elle est secondaire à une délétion de 27 nucléotides du gène *SLC4A1* codant pour la bande 3 et aboutit à la perte de neuf acides aminés situés précisément à la jonction des domaines cytoplasmique et membranaire.

1.4 Les stomatocytoses héréditaires

Les stomatocytoses héréditaires désignent un groupe hétérogène d'anémies hémolytiques, secondaires à une anomalie de la perméabilité membranaire érythrocytaire aux ions, le plus souvent K^+ et Na^+ , aboutissant à un défaut de régulation du volume érythrocytaire, et entraînant une variation de la résistance osmotique mais sans altération de la déformabilité du globule rouge. Il y a deux grandes catégories de stomatocytoses, l'une s'accompagnant d'une hyperhydratation des GR,

les stomatocytoses à hématies hyperhydratées (SOH) – exceptionnelles qui ne seront pas développées dans ce document – et l'autre d'une déshydratation des GR, les stomatocytoses à hématies déshydratées (SDH), rares avec une incidence estimée à 1/50 000 naissances mais probablement sous-estimée, en raison de l'existence de formes avec des manifestations clinico-biologiques non hématologiques. La transmission des SDH est autosomique dominante et le gène majoritairement impliqué est le gène *PIEZO1* (ces formes sont appelées SDH1) codant pour la protéine Piezo 1, un canal cationique activé par force mécanique. Les mutations hétérozygotes gain de fonction du gène *KCNN4* codant pour le canal potassique calcium-dépendant Gardos (formes dites SDH2) représentent environ 10 % des cas. Très rarement ont été décrites des mutations du gène *SLC4A1* codant pour la protéine bande 3 (cryohydrocytose) (cf. [annexe 4](#)).

2 Anomalies acquises de la membrane

Les anémies hémolytiques auto-immunes ont de nombreux sphérocytes sur le frottis sanguin et peuvent mettre en défaut certains tests fonctionnels mimant ainsi une sphérocytose héréditaire. Certains traitements anti-viraux notamment les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du virus de l'hépatite C, peuvent également donner un tableau d'elliptocytose ou de sphérocytose. Le stress oxydatif peut également endommager la stabilité du réseau membrane-cytosquelette comme cela se produit dans les anomalies enzymatiques érythrocytaires.

Au cours des syndromes myélodysplasiques : un déficit acquis en protéine 4.1R (avec ou sans anomalie du caryotype tumoral), est exceptionnellement décrit, aboutissant à la présence d'un nombre variable (> 10 %) d'elliptocytes sur le frottis.

Une forme acquise de stomatocytose peut aussi être observée chez des patients alcooliques ou encore ceux recevant des chimiothérapies avec de la vincristine et/ou la vinblastine.

Professionnels impliqués

Le diagnostic des maladies de membrane du GR et le bilan initial est le plus souvent du domaine des pédiatres, néonatalogistes, hématologues, internistes, urgentistes, biologistes en hématologie ou en biochimie, généticiens, médecins transfuseurs.

Au décours du diagnostic, les principaux éléments diagnostiques et les grandes lignes du projet thérapeutique sont transmis au médecin traitant.

En plus de ceux déjà cités comme intervenant lors du diagnostic, certains professionnels, en particulier anesthésiste, chirurgien viscérale, obstétricien/sage-femme et radiologue, interviennent au cours de la prise en charge plus ponctuellement.

Le pédiatre ou l'hématologue, l'interniste et le médecin traitant sont impliqués dans la prise en charge globale du patient et notamment la conduite du programme vaccinal en cas de splénectomie, l'évaluation des situations d'urgence et le soutien psychologique.

Cette prise en charge multidisciplinaire est coordonnée par le pédiatre ou le médecin spécialisé dans la prise en charge des pathologies constitutionnelles du GR.

Les objectifs principaux de la prise en charge des maladies de la membrane du GR

Les objectifs de la prise en charge sont :

- établir et annoncer le diagnostic ;
- effectuer le bilan initial, apprécier la sévérité et le retentissement de la maladie, maintenir la meilleure qualité de vie possible ;

- évoquer, dépister et prendre en charge les complications éventuelles (lithiases vésiculaires, splénomégalie, surcharge en fer) ;
- préciser l'indication d'une cholécystectomie et/ou d'une splénectomie si nécessaire ;
- proposer les explorations familiales, délivrer une information génétique et actualiser le conseil génétique au fil des générations.

Le patient et/ou ses parents et le médecin traitant doivent être alertés par les signes nécessitant une consultation et un bilan biologique en urgence :

- hémolyse aiguë : survenue d'un ictère ou majoration de ce dernier ;
- anémie mal tolérée (asthénie, pâleur, vertiges, essoufflement) ;
- complications lithiasiques : survenue de douleurs abdominales régulières volontiers en post-prandiale, apparition brutale d'un ictère dans un contexte de douleurs abdominales intenses ;
- syndrome fébrile chez un patient splénectomisé.

Une consultation dans un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies constitutionnelles du GR est proposée pour les formes expressives afin d'aborder ces différents aspects. La liste des centres de référence et des centres de compétences recensés par la filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCGRE) est disponible en suivant le lien <https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>.

Les formes sévères avec une anémie hémolytique chronique significative ou autre complication plus spécifique (surcharge en fer, complications thrombotiques) sont déclarées en ALD et justifient une prise en charge spécialisée conjointe avec le médecin traitant.

Annnonce diagnostique des maladies de la membrane du GR et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée avec un médecin connaissant les pathologies de la membrane du GR, et si possible en présence des deux parents pour les patients pédiatriques. Elle comporte l'explication de la maladie, sa chronicité, les complications possibles au cours de son évolution (nécessité de transfusion en cas d'anémie mal tolérée, les lithiases biliaires, splénomégalie symptomatique...).

Les signes de mauvaise tolérance de l'anémie sont expliqués (cf. paragraphe éducation du patient).

Les indications et modalités de la splénectomie sont évoquées.

L'aspect héréditaire de la maladie et le mode de transmission sont expliqués (autosomique dominante dans la majorité des cas, *de novo* ou plus rarement autosomique récessif) et permet d'établir un **arbre généalogique** et d'identifier les apparentés qui pourraient bénéficier d'un dépistage de la pathologie et de mesures préventives.

Lorsque l'un des membres d'un couple est porteur d'une SH, il est recommandé de pratiquer un dépistage d'une hémolyse constitutionnelle chez le conjoint. En effet, celle-ci pourrait conduire à des manifestations cliniques plus sévères chez les enfants de ce couple.

Une consultation de conseil génétique, réalisée par un médecin spécialiste de la pathologie ou un généticien, peut-être proposée.

Si les patients sont adressés directement pour un conseil génétique, notamment les femmes enceintes en début de grossesse, lorsque l'un des membres du couple est affecté, le généticien devra impérativement obtenir des documents confirmant le diagnostic établi par un spécialiste de la pathologie. Si le diagnostic n'a pas été établi avec précision, il sera nécessaire d'adresser le couple concerné à un spécialiste de la pathologie avant tout conseil génétique.

Sphérocytose héréditaire

1 Diagnostic et évaluation initiale

1.1 Circonstances diagnostiques

La SH est évoquée devant un **tableau typique d'hémolyse intra-tissulaire chronique associant ictère, anémie régénérative et splénomégalie dans un contexte familial** présent dans trois quarts des cas. La recherche à l'interrogatoire d'antécédents familiaux de cholécystectomie, splénomégalie ou splénectomie permet également d'évoquer le diagnostic. L'hémolyse est souvent majorée au moment d'un stress érythropoïétique causé par une infection virale ou bactérienne ou encore à la naissance avec un ictère néonatal précoce et/ou sévère.

Le diagnostic peut ainsi être fait lors des situations ci-dessous :

- **Enquête familiale**
- **Ictère néonatal.**

Une hyperbilirubinémie précoce (apparition dans les 24 premières heures de vie) ou pathologique (bilirubinémie totale supérieure ou égale au 95^e percentile pour l'âge) ou se prolongeant au-delà d'une semaine de vie doit faire suspecter une hémolyse aggravant l'ictère physiologique néonatal et impose un bilan étiologique.

L'ictère néonatal est présent chez 60 à 90 % des nouveau-nés porteurs d'une SH selon les séries dont la moitié survient avant 48 heures de vie. La SH représente 3 à 7 % des étiologies identifiées dans toutes les cohortes d'hyperbilirubinémies sévères avec risque d'ictère nucléaire ou avec indication d'exsanguino-transfusion.

Le diagnostic différentiel dans le cadre des hyperbilirubinémies sévères à bilirubine libre est principalement l'incompatibilité fœto-maternelle ABO, le déficit en G6PD ou encore le déficit en pyruvate kinase. Les nouveau-nés porteurs d'une SH et d'un « syndrome de Gilbert » (anomalie génétique familiale de la glucuroconjugaison de la bilirubine) ont un risque majoré d'ictère néonatal.

Hémolyse chronique / hémolyse aiguë :

L'anémie est de gravité très variable selon les individus. Classiquement, on classe la SH en :

- **forme asymptomatique** (taux d'Hb et de réticulocytes normaux pour l'âge) ou **minime** (taux d'Hb entre 11 et 15 g/dL et de réticulocytes entre 3 et 6 %) ;
- **forme modérée** (taux d'Hb entre 8 et 11 g/dL et de réticulocytes > à 6 %) représentant la majorité des patients avec environ 60 % des malades ;
- et **forme sévère** (taux d'Hb entre 6 et 8 g/dL et de réticulocytes > à 10 %).

Habituellement, la sévérité est comparable au sein d'une même famille, en l'absence de facteurs surajoutés tels qu'une bêta-thalassémie mineure associée ou un trait drépanocytaire qui en modifient l'expression clinique.

Chez le nouveau-né, le taux d'hémoglobine est généralement normal à la naissance, associé à une forte réticulocytose initiale mais qui diminue rapidement au cours des 2 premières semaines de vie, témoignant de l'érythropoïèse peu efficace chez le très jeune nourrisson, et pouvant rendre nécessaire une transfusion chez environ 40 % des enfants dans le 1^{er} mois. Des cas d'hydrops fœtal ont été décrits, mais sont exceptionnels.

Complications pouvant révéler la pathologie :

- Une **primo-infection virale par le parvovirus (érythrovirus) B19**, évoquée en cas d'accentuation brutale de l'anémie, avec réticulocytopenie. Une éducation familiale est indispensable pour apprendre à en reconnaître les signes.
- Une **lithiase vésiculaire**, fréquente et le plus souvent asymptomatique découverte lors d'un examen échographique systématique, mais parfois révélée à l'occasion d'une complication

aiguë. Les lithiases apparaissent classiquement entre 5 et 15 ans et l'existence d'un syndrome de Gilbert accroît ce risque d'un facteur 4 à 5.

- L'**hyperferritinémie** est classique dans les pathologies hémolytiques chroniques, mais la surcharge en fer est beaucoup moins fréquente dans les SH que dans les stomatocytoses héréditaires. Elle se voit surtout dans les formes sévères, nécessitant des transfusions itératives et/ou en cas de mutation associée du gène *HFE* impliqués dans la forme classique d'hémochromatose génétique.
- Très rarement, d'autres complications d'hémolyse chronique : ulcères cutanés ou foyers d'hématopoïèse extramédullaire, essentiellement chez des patients non splénectomisés, sont parfois révélateurs de la pathologie.

1. 2 Diagnostic biologique

La démarche initiale du diagnostic biologique est celle de toute anémie hémolytique (cf. **annexe 5** : Démarche diagnostique devant une hémolyse) et elle est commune aux différentes membranopathies érythrocytaires. L'approche sera différente selon qu'il existe ou non un contexte familial connu de SH (cf. **annexe 6** : Démarche diagnostique devant une suspicion de sphérocytose héréditaire).

1.2.1 Examens de 1^{re} intention

La SH est caractérisée par une hémolyse chronique. Les premiers éléments du diagnostic biologique sont :

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

On observe classiquement une anémie normocytaire normochrome régénérative, de sévérité variable. Cependant, une hémoglobine normale n'exclut pas le diagnostic, les situations d'hémolyse compensée (hyperréticulocytose avec signes d'hémolyse et hémoglobine normale) ne sont pas rares. Typiquement, la CCMH est dans les valeurs supérieures de la normale voire supérieure à 36 %. Certains paramètres érythrocytaires spécifiques à chaque analyseur peuvent orienter le diagnostic comme le taux de globules rouges hyperdenses avec CCMH > 41 % supérieur à 4 %.

La morphologie érythrocytaire au frottis sanguin est un élément d'orientation important mais est insuffisante pour établir un diagnostic. Elle montre des sphérocytes, en proportion variable, souvent associés à d'autres anomalies morphologiques telles que des acanthocytes, des hématies en « champignon » ou des elliptocytes. Il faut noter que la présence de sphérocytes n'est pas du tout spécifique de la sphérocytose héréditaire, en particulier, ils peuvent aussi être présents en nombre élevé dans les anémies d'origine immunologiques.

Les leucocytes et les plaquettes ne sont pas modifiés sauf en cas de splénomégalie importante ou d'affection intercurrente (infection virale...). La baisse de l'haptoglobine, marqueur le plus sensible d'hémolyse, est constante, habituellement associée à une augmentation de la bilirubine libre et/ou des LDH.

Certaines équipes portent le diagnostic de SH lorsqu'il existe des antécédents familiaux et un tableau clinico-biologique d'hémolyse caractéristique associant morphologie typique de SH sur frottis, VGM normal et CCMH > 36 %.

En l'absence d'antécédent familial, l'enquête étiologique initiale de l'anémie hémolytique comprendra :

- le test de Coombs direct,
- l'étude des fractions d'hémoglobine (« l'électrophorèse de l'hémoglobine »),
- le dosage de la G6PD érythrocytaire,
- l'examen de la morphologie érythrocytaire sur frottis sanguin, si non réalisé auparavant,

- le test EMA.

Il faut noter que ces examens ne seront interprétables qu'à distance (> 2 mois) d'une transfusion.

Le test EMA est un examen mesurant la liaison de la membrane des globules rouges au 5'éosine-maléimide (EMA) en cytométrie en flux. Il reflète la quantité et la « qualité » de la protéine bande 3 membranaire. Une diminution significative de la liaison est en faveur d'une anomalie du cytosquelette érythrocytaire, le plus souvent une SH, et cela, quelle que soit la protéine en cause (ankyrine, spectrine, bande 3...). Il faut noter que cette liaison est aussi diminuée dans d'autres membranopathies rares telles la OSA et la PPH ainsi que dans certaines dysérythropoïèses congénitales de type II (CDA II). La prise en compte de l'hémogramme et de la morphologie érythrocytaire est donc nécessaire pour interpréter un résultat diminué. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus quant au seuil de diminution de liaison optimal pour le diagnostic de SH, ce seuil est compris entre 11 et 21 % selon les laboratoires. La sensibilité et la spécificité du test EMA sont de l'ordre de 90 à 99 % pour le dépistage de la SH. Les conditions pré-analytiques et analytiques de cet examen (transport possible à température ambiante, délai de conservation de 72 h au moins, faible prise d'essai) en font un test performant de dépistage de la SH recommandé en première intention.

Différents tests de résistance osmotique des globules rouges sont aussi réalisés dans un nombre restreint de laboratoires spécialisés (test de résistance globulaire osmotique manuel, Pink test, test de résistance osmotique en cytométrie en flux). S'ils gardent une valeur diagnostique, leur sensibilité est moyenne et bien qu'utiles en complément du test EMA, ils ne sont pas recommandés seuls lors d'un premier dépistage.

Lorsqu'il existe un contexte familial de SH documentée ou bien pour une enquête recommandée chez les apparentés de 1^{er} degré (fratrie, parents, enfants), on réalisera un hémogramme avec réticulocytes, le dosage de l'haptoglobine, des LDH et de la bilirubine. Si ces examens montrent des signes d'hémolyse, ils seront complétés par un test EMA et, chez l'adulte, un bilan martial complet. A noter que le test EMA est aussi recommandé en période néonatale chez le nourrisson en cas de SH connue chez un des parents.

Recommandation du PNDS :

- Le test EMA est recommandé comme examen de dépistage ou de confirmation de SH en première intention (avec 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.

1.2.2 Examens de 2^e intention

Les examens décrits ci-dessus permettent le diagnostic de SH dans la majorité des cas. En situation d'hémolyse chronique sans étiologie avec un test EMA normal ou non concluant ou bien si la présentation de la SH est atypique, le recours à des examens plus spécialisés est recommandé pour permettre le diagnostic différentiel avec les autres membranopathies ou les dysérythropoïèses congénitales. Un diagnostic précis est particulièrement important dans les situations où la splénectomie est discutée. Ces examens de 2^e intention ne seront réalisés que si le test de Coombs est négatif et à distance (> 2 mois) d'une transfusion.

L'ektacytométrie, disponible dans un très petit nombre de laboratoires spécialisés, reste un examen de référence, permettant le diagnostic différentiel avec l'elliptocytose héréditaire, la majorité des stomatocytoses héréditaires, ou l'ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA). L'interprétation de cet examen doit prendre en compte les résultats de l'hémogramme, la morphologie érythrocytaire et le résultat du test de Coombs.

Le tableau en **annexe 7** résume les principales caractéristiques génétiques et biologiques des pathologies constitutionnelles de la membrane du GR dans leur forme typique

L'électrophorèse des protéines de la membrane du globule rouge peut y être couplée, en particulier afin de différencier sphérocytose héréditaire et dysérythroïèse congénitale de type II.

La biologie moléculaire

Les gènes responsables de sphérocytose héréditaire sont connus : ils codent pour les protéines membranaires ankyrine, spectrines alpha et bêta, protéine bande 3 et protéine 4.2. Le tableau en **annexe 4** résume le mode de transmission et les caractéristiques en fonction des différents gènes.

L'utilisation du NGS a facilité le séquençage en panel de ces grands gènes. Ces panels sont déclarés à l'Agence de la biomédecine (**ANPGM_137 Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge**) et effectués par des laboratoires labellisés, toutefois les indications du diagnostic moléculaire restent actuellement limitées en pratique clinique.

Les principales indications concernent :

- 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 (par exemple une thalassémie mineure qui peut masquer le phénotype de sphérocytose) où le diagnostic phénotypique par les tests habituels ne permet pas de conclure ;
- les cas exceptionnels de recours au diagnostic prénatal dans des formes très sévères transfusion-dépendantes ou pouvant s'accompagner de mort *in utero* ;
- les cas d'anémie fœtale inexpliquée ou anasarque fœtoplacentaire.

En sus des gènes impliqués directement dans la SH, le diagnostic moléculaire pourra concerner :

- la recherche d'un syndrome de Gilbert dont l'association à une SH doit conduire à une surveillance plus étroite du risque de calcul biliaire.

Les résultats devront être expliqués au patient lors d'une consultation de génétique. Le cas échéant ils devront également conduire à un dépistage familial.

2 Bilan initial

Le bilan initial comporte : l'hémogramme avec compte des réticulocytes, l'examen du frottis sanguin (morphologie érythrocytaire), la bilirubine totale et indirecte, LDH, haptoglobine, la détermination du groupe sanguin et phénotype Rh Kell, la recherche d'agglutinines irrégulières et un test EMA.

Les sérologies VIH, VHC, VHB ne sont plus indiquées à titre systématique dans le suivi transfusionnel, mais font partie du bilan initial. Ce dernier comporte également une sérologie parvovirus B19 chez les patients âgés de plus d'un an.

Une échographie abdominale de référence précisant l'aspect de la vésicule biliaire, la taille et le volume de la rate chez les patients âgés de plus de 3 ans sera réalisée ou avant en cas de splénomégalie clinique.

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.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Chez le nouveau-né

3.1.1 Prise en charge et traitement de l'ictère du nouveau-né

La prise en charge de l'ictère néonatal vise à éviter ou faire décroître des concentrations trop élevées de bilirubine sanguine circulantes pouvant entraîner une atteinte neurologique.

Les indications thérapeutiques sont définies à partir du dosage sanguin de bilirubine totale sous la forme de courbes d'indications établies par des groupes d'experts.

Toutes les recommandations publiées reposent sur trois étapes :

- Un dépistage systématique de l'ictère néonatal, intégrant les facteurs cliniques de risque d'hyperbilirubinémie sévère (ictère avant H24, âge gestationnel < 38 SA, origine familiale : Afrique, Antilles et Asie, et allaitement maternel inefficace). La bilirubinémie sera quantifiée de façon invasive (dosage sanguin) ou non invasive (réflectomètre transcutané). Le résultat sera analysé par comparaison avec les valeurs de référence de bilirubinémie totale pour l'âge post-natal en heure pour décider de la qualité (rythme et modalités) de la surveillance et/ou du traitement à mettre en place.
- Un arsenal thérapeutique efficace mis en place rapidement : photothérapie qui active l'élimination de la bilirubine par interaction entre la lumière et la peau ; exsanguino-transfusion qui épure le sang circulant de la bilirubine ; agents pharmacologiques qui interfèrent avec une des étapes du métabolisme de la bilirubine. L'hyperbilirubinémie par hémolyse est une urgence thérapeutique car elle progresse très rapidement.
- L'organisation d'un suivi individuel adapté intégrant l'évolutivité et la physiopathologie de l'ictère sur les 15 premiers jours de vie. Cette organisation repose sur la transmission des informations sur l'ictère durant le séjour en maternité (carnet de santé ou fiche de transmission), l'information des parents, la connaissance des signes d'hyperbilirubinémie sévère par les professionnels (enfant inconsolable ou au contraire somnolent, cri suraigu, cou en hyperextension, rejet de la tête en arrière représentent des urgences thérapeutiques) et les interactions étroites entre maternité et réseau d'aval (consultations de suivi sur la maternité, réseau d'accompagnement de retour à domicile, HAD). Enfin, si la surveillance risque de ne pas être optimale, en cas d'ictère précoce et sévère, la sortie est retardée.

3.1.2 Transfusion en période néonatale et les petits nourrissons

Le seuil transfusionnel recommandé durant la période néonatale pour les nouveau-nés de plus de 32 SA et 1500 g de poids de naissance est un taux d'hémoglobine < 7 g/dL (réticulocytes < 100 000/mm³) sans signes cliniques. Mais la déglobulisation étant souvent rapide durant le premier mois de vie dans le contexte de SH, une transfusion peut s'avérer nécessaire en raison de la mauvaise tolérance clinique pour des taux > à 7g/dL.

Le volume prescrit est de 15 à ≤ 20 ml/kg avec un débit n'excédant pas 5 ml/kg/h de CGR phénotypé. La qualification « compatible » n'est utile qu'en cas de contexte d'allo-immunisation foeto-maternelle associée (RAI positive).

3.1.3 Particularité de l'anémie en période néonatale : utilisation de l'érythropoïétine (EPO) recombinante

Selon les séries, la moitié à 2/3 des nouveau-nés ou nourrissons sont transfusés avant l'âge de 2 mois. Or un traitement par érythropoïétine recombinante (EPOr) pourrait permettre de limiter, voire d'éviter des transfusions durant ces premiers mois de vie, en limitant la réticulopénie physiologique du 1^{er} mois. L'époétine bêta (NeoRecormon®) (1000 UI/kg par semaine en trois injections par voie sous-cutanée) est la seule érythropoïétine qui a l'AMM en néonatalogie. La darbépoétine alfa (Aranesp®), dont la durée d'action longue permet une utilisation hebdomadaire, pourrait également être utilisée à la posologie de 5 µg/kg/semaine. **Un traitement peut être initié en cas de déglobulisation rapide avec un taux d'hémoglobine < à 10 g avant J15 de vie ou 9 g**

après J21 associée à une réticulocytose < 150 000/mm³ pour éviter une transfusion. Habituellement le traitement par EPO ne doit pas excéder les 3 premiers mois de vie, le taux d'EPO endogène augmentant rapidement après la période néonatale pour devenir très supérieur aux taux habituels dans ce contexte d'hémolyse.

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 < à 10 g/dL avant J15 de vie ou 9 g/dL après J21, associée à une réticulocytose < 150 000/mm³ 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.

3.2 Prise en charge et traitement de l'hémolyse aiguë

Les signes de mauvaise tolérance de l'anémie (dyspnée, asthénie intense, torpeur, malaise hypotensif, bas débit chez le patient adulte pouvant aller jusqu'à des manifestations neurologiques, cardiaques ou respiratoires inquiétantes), l'apparition ou la majoration de l'ictère cutanéomuqueux doivent conduire à une évaluation médicale en urgence.

Chez le nourrisson, tout comportement anormal, pâleur, majoration ou apparition de l'ictère, somnolence, difficulté à téter doivent alerter les parents.

Le bilan sanguin comporte une NFS, réticulocytes, RAI, LDH, bilirubine totale et conjuguée pour apprécier le degré d'hémolyse et la régénération médullaire. Un ionogramme et une créatinémie doivent être également demandés, une insuffisance rénale aiguë, en règle réversible, pouvant exceptionnellement compliquer une hémolyse sévère et nécessiter une épuration extra-rénale. L'absence de carence en folates doit aussi être vérifiée dès le premier bilan aux urgences. Sur une majoration de l'anémie brutale, mal tolérée, il faut rechercher un syndrome d'hyperhémolyse associé à un syndrome infectieux, notamment viral (grippe, EBV, CMV...) et une augmentation importante de la taille de la rate qui peut s'accompagner d'une thrombopénie et d'une neutropénie.

Tout patient présentant une anémie sévère ou mal tolérée est hospitalisé pour surveillance, hydratation, recherche étiologique et, si besoin, transfusion de concentré de globules rouges phénotypés dans les systèmes Rh et Kell.

L'objectif transfusionnel est habituellement le taux d'hémoglobine correspondant au moins à la valeur de - 2DS pour l'âge chez les enfants hors période néonatale (pour la période néonatale, cf. en sus). Chez l'adulte, une transfusion sanguine est indiquée en cas de mauvaise tolérance d'une anémie < 6 g/dL (en cas de comorbidité cardiaque, le seuil est parfois remonté à 8 voire 10 g/dL)

3.3 Prise en charge et traitement de l'hémolyse chronique

3.3.1 Principes généraux

Une supplémentation en folates est recommandée dans les formes sévères et modérées.

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).

Les transfusions à la demande en cas d'aggravation de l'anémie ou à un rythme régulier si l'anémie chronique est très sévère et/ou mal tolérée. Les transfusions sont phénotypées dans les systèmes Rh et Kell. Une surveillance de la surcharge en fer doit être réalisée et la splénectomie doit être discutée en cas d'anémie mal tolérée ou sévère nécessitant des transfusions régulières (cf. infra).

Une supplémentation en fer n'est indiquée que s'il existe une carence martiale, rarement présente. Les nourrissons, les femmes enceintes et les adolescentes avec des ménorragies sont les plus à risque.

3.3.2 Indications de la splénectomie

La rate constituant le site de destruction privilégié des sphérocytes, la splénectomie permet une diminution de l'hémolyse avec une augmentation franche de la durée de vie des GR qui ne se normalise cependant pas complètement.

L'indication de la splénectomie dépend de l'importance de l'anémie et de sa tolérance clinique :

- Elle est indiquée dans les formes sévères avec anémie profonde (taux d'Hb < 8 g/dL) et/ou une dépendance transfusionnelle.
- Elle est discutée au cas par cas dans les formes modérées, s'il existe un retentissement clinique de l'hémolyse chronique (asthénie marquée et/ou chronique, splénomégalie douloureuse, ictère cutanéomuqueux invalidant, risque important de traumatisme splénique dans les activités sportives ou professionnelles).
- Elle n'est pas indiquée dans les formes minimales et asymptomatiques.
- Elle n'est pas indiquée chez un patient avec une lithiase biliaire, sans anémie profonde ou mal tolérée.

En raison du risque infectieux post-splénectomie chez les jeunes enfants, il est recommandé de réaliser l'intervention après l'âge de 5 ans.

Modalités de la splénectomie

Quel que soit le type de procédure chirurgicale, celle-ci peut être réalisée soit par laparotomie (incision médiane ou sous-costale) soit par voie mini-invasive que ce soit par cœlioscopie, ou robot assisté.

La voie laparoscopique est dorénavant considérée comme le gold standard pour la réalisation d'une splénectomie totale que ce soit pour des rates de taille normale ou augmentée de volume. Ses résultats restent cependant dépendant de l'expertise de l'équipe chirurgicale.

Il existe un risque de thrombose aiguë de la veine splénique et/ou porte en post-opératoire avec un délai médian d'apparition de 6 jours, quel que soit le type de voie d'abord (cf. chapitre « Complications de la splénectomie »). Cette complication doit être dépistée systématiquement par une échographie Doppler entre J5 et J8 post opératoire.

L'embolisation ou la ligature des vaisseaux spléniques dont l'objectif est similaire à celui d'une splénectomie n'est actuellement pas recommandée et doit faire l'objet d'études comparatives afin d'en préciser l'efficacité.

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 cœlioscopique 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).

Place de la splénectomie sub-totale

La splénectomie sub-totale (SST) consiste en la résection partielle de la rate, laissant en place le plus souvent le pôle inférieur. L'intérêt de laisser en place un moignon splénique est que celui-ci reste fonctionnel, et permettrait le maintien des fonctions immunitaires de la rate. Les bénéfices de la SST ont été surtout convaincants dans les formes sévères de l'enfant, permettant d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans la très grande majorité des cas. Une totalisation secondaire, du fait de la repousse du moignon et de la rechute de l'anémie, est nécessaire chez 1/4 des patients environ selon les séries mais plusieurs années après, à un âge où le risque infectieux est bien moindre.

Les indications de la splénectomie sub-totale restent à valider mais elle peut être utile :

- chez le jeune enfant âgé de moins de 6 ans, porteur d'une SH sévère, nécessitant des transfusions répétées ;
- chez l'enfant avec une forme hématologique modérée avec retentissement sur l'activité quotidienne ;
- en cas de volumineuse splénomégalie.

Ces indications sont à discuter avec un centre qui a l'expertise de cette approche et l'intervention chirurgicale réalisée par une équipe chirurgicale pratiquant cette technique. La SST n'est pas recommandée chez l'adulte.

Recommandations du PNDS :

- 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.

Rate accessoire

Une rate accessoire pourrait être présente chez 16 % de la population.

Ces rates accessoires ont un aspect macroscopique identique à celui d'une rate normale, et possiblement des fonctions immunologiques similaires. Après splénectomie totale, une rate accessoire pourrait présenter une hypertrophie compensatoire et grossir jusqu'à mesurer 3 à 5 cm.

Il n'y a cependant à l'heure actuelle aucune donnée scientifique justifiant l'ablation ou la conservation d'une rate accessoire lors d'une splénectomie dans la SH. Sa conservation pourrait être équivalente à la réalisation d'une splénectomie partielle.

Quel que soit le type de splénectomie totale ou partielle, elle doit toujours être associée à une vaccination anti-pneumococcique et méningococcique réalisée au moins 15 jours avant l'intervention et une antibiothérapie prophylactique systématique post-opératoire (cf. **annexe 8** : Mesures entourant une splénectomie, et chapitre « Complications infectieuses »).

3.4 Prise en charge de l'érythroblastopénie

La primo-infection par le parvovirus B19 (ou érythrovirus) provoque une érythroblastopénie aiguë, transitoire, par infection directe des érythroblastes pendant environ 3 semaines se traduisant par un effondrement de la réticulocytose (habituellement réticulocytes < 50 000/mm³) ; elle provoque une déglobulisation très rapide, non régénérative, nécessitant souvent une à plusieurs transfusions. L'immunisation confère une protection définitive. Cette infection survient souvent sous forme épidémique, touchant plusieurs membres de la famille. Elle révèle parfois l'existence de la sphérocytose héréditaire aussi, un bilan d'hémolyse à distance de l'épisode infectieux et de la transfusion (> 2 mois) doit être réalisé devant une anémie arégénérative sévère.

4 Complications en lien avec l'hémolyse chronique

4.1 Les lithiases biliaires

La maladie lithiasique est la complication la plus fréquente : des lithiases biliaires et/ou vésiculaires sont retrouvées chez 1/3 des enfants entre 5 ans et 13 ans et 40 à 50 % des adultes entre 20 et 50 ans. L'association d'une sphérocytose à un syndrome de Gilbert (prévalence de 11 % à 19 % dans les populations européennes et africaines) augmente le risque de lithiases biliaires de 4 à 5 fois. Elles sont responsables de douleurs abdominales au niveau de l'hypochondre droit ou épigastriques, plutôt post-prandiales, d'autant plus que le repas a été riche. Elles font le lit des cholécystites et des angiocholites qui sont un des motifs d'admission en urgence. Le diagnostic est fait par échographie abdominale.

Une cholécystectomie est recommandée lorsque les lithiases :

- apparaissent à l'âge pédiatrique, même asymptomatiques ;
- deviennent symptomatiques (coliques hépatiques, douleurs abdominales récurrentes, cholécystite aiguë, cholangite, cholécystite chronique) chez les adultes ;
- sont présentes, même asymptomatiques, lorsqu'une splénectomie est réalisée.

Elle est discutée en présence de comorbidité ou en cas de séjour loin de toute structure de soins chez les adultes

Une cholécystectomie prophylactique n'est pas recommandée simultanément à la splénectomie chez les patients n'ayant pas de calculs biliaires.

La cholécystectomie par coelioscopie est devenue le traitement de référence de la prise en charge de la pathologie lithiasique vésiculaire à froid et il est dorénavant recommandé de la réaliser en hospitalisation de courte durée ou en ambulatoire. Ceci peut être appliqué aux patients porteurs d'une sphérocytose.

Recommandations du PNDS :

- La cholécystectomie est recommandée en cas de lithiases biliaires symptomatiques. (grade B - catégorie 1)
- La cholécystectomie est préconisée chez l'enfant en cas de lithiasse 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.

4.2 La surcharge en fer

En l'absence de transfusions chroniques ou de traitement martial inapproprié, la surcharge en fer n'est pas une complication classiquement rapportée dans la SH. Le diagnostic différentiel avec une anémie dysérythropoïétique congénitale doit être systématiquement réévalué dans cette situation. Toutefois certains patients porteurs d'une SH développent une surcharge martiale, parfois sévère, nécessitant une prise en charge spécifique. Lorsqu'une surcharge martiale est diagnostiquée, des cofacteurs acquis (transfusions, injection de fer veineux itérative) ou génétiques (mutation C282Y du gène *HFE* ou anomalie génétique des gènes impliqués dans les formes rares de surcharge en fer héréditaires) doivent être recherchés.

Cependant, chez certains patients SH présentant une surcharge martiale, il n'est pas rare de ne retrouver aucun cofacteur associé. C'est pourquoi, il est recommandé de rechercher une surcharge en fer associée, de manière systématique chez les patients adultes porteurs d'une SH.

Le diagnostic repose sur un bilan martial incluant un dosage de la ferritinémie. Toutefois celui-ci n'est pas suffisant car la ferritine sérique peut être modifiée par l'hémolyse et d'autres facteurs

intercurrents. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) et un dosage du fer sérique sont également nécessaires. Devant une hyperferritinémie > 500 µg/L et/ou un CST > 50 % chez les hommes, > 45 % chez les femmes, inexpliquée chez un patient SH, l'examen clé est l'IRM hépatique avec mesure de la charge hépatique en fer qui permettra de confirmer et de quantifier la surcharge.

Une concentration hépatique en fer > 100 µmol/g (7 mg/g) de foie sec fera discuter une prise en charge.

Une enquête familiale est nécessaire notamment si des facteurs de risque génétiques ont été mis en évidence.

Recommandations du PNDS :

- Une surcharge en fer doit être recherchée chez le patient adulte porteur d'une SH avec dosage de la ferritine sanguine, mesure du coefficient de saturation de la transferrine et fer sérique. (grade B - catégorie 2A)
- Une IRM hépatique avec quantification du fer sera réalisée en cas de ferritinémie > 500 µg/L et/ou de CST > 50 % chez les hommes, CST > 45 % chez les femmes. (grade B - catégorie 2A)
- Une concentration hépatique en fer > 100 µmol/g (7 mg/g) de foie sec fera discuter une prise en charge thérapeutique.

4.3 Autres complications plus rares

- **L'infarctus splénique** est rare et doit faire poser la question de l'association à une anomalie de l'hémoglobine (hétérozygotie AS...), une thrombophilie ou à un déficit en G6PD ou en PK.
- **La rupture de rate** est une urgence vitale. La présentation clinique est celle d'un abdomen chirurgical dans les suites d'un traumatisme. Il n'y a pas d'évidence à un risque surajouté de rupture spontanée de la rate dans la sphérocytose mais un traumatisme abdominal ou a fortiori de l'hypochondre gauche peut être responsable d'une rupture de rate si la splénomégalie est importante.
- **La séquestration splénique** est rare et doit être évoquée devant une anémie aiguë, mal tolérée, qui peut s'accompagner de signes de choc, et une augmentation brutale et douloureuse du volume de la rate. Une thrombopénie et une neutropénie accompagnent en général l'anémie.
- **L'hématopoïèse extramédullaire** est une complication de l'hémolyse chronique chez les patients avec une maladie modérée, non splénectomisés et ne nécessitant pas de régime transfusionnel. Elle est exceptionnelle dans la SH. Sa prise en charge nécessite souvent une splénectomie, et parfois un régime transfusionnel associé à un traitement cytoréducteur par hydroxycarbamide.

5 Complications de la splénectomie

5.1 Un syndrome infectieux sévère

Le risque de sepsis sévère post-splénectomie (*overwhelming post-splenectomy infection*, OPSI) est significativement plus élevé chez les patients splénectomisés que dans la population générale, en particulier pendant les 2 premières années post-splénectomie, et chez les jeunes enfants avant l'âge de 5-6 ans. La réalisation d'une splénectomie totale est donc habituellement contre-indiquée chez les enfants avant cet âge, en raison du risque infectieux majeur. Les infections sont majoritairement bactériennes à germes encapsulés avec *Streptococcus pneumoniae* dans plus de la moitié des cas, mais aussi *Neisseria meningitidis* ou encore *Haemophilus influenzae*. Les patients aspléniques sont également à risque d'infections parasitaires telles que Plasmodium ou encore Babesia et à *Capnocytophaga canimorsus* en cas de morsures de chien.

Ce risque infectieux, maximal la première année post-splénectomie, persiste néanmoins toute la vie avec des infections survenant plusieurs décennies après l'intervention.

La prévention repose sur 3 axes : l'antibioprophylaxie post-splénectomie systématique, un calendrier vaccinal renforcé et l'éducation du patient, de sa famille et du médecin traitant (cf. **annexe 8** : Mesures entourant une splénectomie et **annexe 9** : Exemple de carte de soins et d'urgence pour patients splénectomisés).

Recommandations du PNDS :

- Une antibioprophylaxie post-splénectomie est systématique. (grade A - catégorie 2A)
- Les patients doivent être vaccinés, avant la splénectomie, contre le pneumocoque, les méningocoques et *Haemophilus influenzae*. (grade A - catégorie 2A)
- Une antibiothérapie préemptive couvrant le pneumocoque doit être envisagée devant toute fièvre > 38°5 chez un patient splénectomisé. (grade B - catégorie 2A)

5.2 Une maladie thromboembolique

Il a été rapporté, un risque accru de thrombose veineuse et artérielle précoce et tardive après une splénectomie chez les patients avec une SH.

La thrombose aiguë de la veine splénique et de la veine porte (TVSP) après splénectomie est une complication précoce qui peut entraîner une ischémie intestinale et/ou une hypertension portale. Ce risque est estimé entre 5 et 51 %, selon des études portant sur des patients adultes splénectomisés quelle qu'en soit l'indication. Cette incidence est moindre dans la population pédiatrique, n'excédant pas 5 à 10 % des enfants. Le risque varie en fonction du trouble sous-jacent. Le dépistage de la thrombophilie ne permet pas une identification précoce des patients à risque de TVSP après splénectomie. Le délai médian de la survenue de la TVSP est de 6 jours (3-11 j) et elle est asymptomatique dans la moitié des cas, justifiant la réalisation d'une échographie Doppler systématique en post-opératoire. Actuellement, malgré le risque de thrombose portale dans les suites immédiates de la splénectomie, la thromboprophylaxie proposée en post-splénectomie reste standard pour les patients porteurs d'une sphérocytose héréditaire.

Plusieurs études rapportent également un risque accru d'événements thromboemboliques à long terme, plusieurs années voire décennies après une splénectomie chez les patients porteurs d'une SH. Ont été rapportés embolie pulmonaire, thrombus intracardiaque, thrombose cérébrale ou AVC, thromboses du tronc porte ou de la veine splénique. Ces événements vasculaires thrombotiques restent cependant rares et doivent faire rechercher une thrombophilie associée ; la prise en charge thérapeutique n'a pas de spécificité particulière.

5.3 L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'anémie hémolytique chronique et la splénectomie, quelle qu'en soit leur cause, sont maintenant des étiologies reconnues dans le tableau de classification des HTAP. Néanmoins l'HTAP reste une pathologie rare et seuls quelques cas sont rapportés post-splénectomie dans la SH de façon tardive. La réalisation d'une échographie cardiaque avec mesure des pressions pulmonaires tous les 3 à 5 ans et au moindre point d'appel clinique paraît raisonnable dans la surveillance des patients splénectomisés. La découverte de signes d'HTAP doit faire adresser le patient à un centre de référence pour cette pathologie.

5.4 Autres complications plus rares

Un possible sur-risque de pathologies cancéreuses : des études de registre semblent suggérer une association entre une splénectomie et certains cancers solides et hématologiques, plus fréquents si l'indication de la splénectomie n'est pas traumatique.

6 Suivi des patients

6.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- apprécier le retentissement et la tolérance de l'anémie chronique,
- dépister les complications (lithiases vésiculaires, splénomégalie, carence en folates, surcharge en fer),
- discuter de l'indication d'une splénectomie et/ou d'une cholécystectomie,
- actualiser le conseil génétique au fil des générations.

6.2 Suivi clinique et para-clinique des patients porteurs d'une sphérocytose

- **Durant la période néonatale :** la surveillance clinique et hématologique doit être particulièrement attentive, du fait de la diminution rapide du taux d'hémoglobine secondaire à l'érythropoïèse peu efficace physiologiquement chez le nouveau-né durant les 3 à 8 premières semaines de vie. Des explications concernant les signes de mauvaise tolérance clinique de l'anémie doivent être données aux familles : somnolence anormale, mauvaise succion et/ou essoufflement lors de la prise des biberons. La surveillance tous les 7 à 15 jours de l'hémogramme est recommandée chez un nouveau-né jusqu'à obtention d'un taux d'hémoglobine stable sans signe de mauvaise tolérance clinique et d'un taux de réticulocytes en rapport avec l'anémie.
- **Chez le nourrisson,** une consultation médicale tous les 6 mois, les 2 premières années de vie avec un contrôle de numération et réticulocytes est recommandée.
- **Chez l'enfant** porteur d'une anémie modérée et stable, une surveillance clinique et un hémogramme annuels sont suffisants. Une sérologie parvovirus B19 sera également réalisée annuellement. L'état général, dont la croissance staturo-pondérale, la tolérance à l'exercice physique, la recherche des arguments pour une asthénie chronique, la taille de la rate, un ictère conjonctival, une douleur provoquée de l'hypocondre droit seront recherchés. Une numération avec réticulocytes sera également réalisée en cas d'asthénie ou pâleur inhabituelles (éducation parentale). Une échographie vésiculaire et splénique est réalisée à partir de l'âge de 3 ans puis répétée tous les 2 à 3 ans en l'absence de plaintes fonctionnelles mais tous les ans en cas de syndrome de Gilbert associé du fait du risque accru de lithiase biliaire. Les enfants non anémiques peuvent être vus en consultation d'hématologie tous les 2 à 3 ans en l'absence de toute plainte fonctionnelle.
- **Chez l'adulte :** le suivi comprend une consultation spécialisée, avec bilan biologique et échographie tous les 3 ans si le patient est non splénectomisé et si la forme est peu expressive, tous les ans en cas de splénectomie ou de forme symptomatique ou si un syndrome de Gilbert est associé du fait du risque accru de lithiase biliaire. Une échographie cardiaque tous les 3 à 5 ans est également préconisée chez les patients splénectomisés ou en cas de point d'appel clinique pouvant évoquer l'installation d'une HTAP.

6.3 Education du patient et de l'entourage

- Les signes d'aggravation de l'hémolyse et/ou de l'anémie (majoration de l'ictère cutanéomuqueux, urines foncées, pâleur et/ou fatigue inhabituelle, mauvaise prise des biberons) nécessitent un contrôle de la numération sanguine avec réticulocytes +/- sérologie parvovirus B19.
- En cas de douleurs abdominales de l'hypocondre droit régulières et volontiers post-prandiales, une complication lithiasique doit être évoquée et une échographie vésiculaire réalisée.
- Pour les enfants en âge scolaire, la rédaction d'un protocole d'accueil individualisé (PAI) n'est pas utile pour accompagner la scolarité sauf en cas d'anémie très symptomatique.

- Le rythme des consultations de suivi spécialisé d'hématologie doit être respecté même en l'absence de plainte fonctionnelle particulière.
- Pour les patients splénectomisés, une vigilance particulière doit être observée en cas de syndrome fébrile avec une fièvre > 38°5 et le calendrier vaccinal renforcé respecté (cf. **annexe 8** : Mesures entourant une splénectomie).

Elliptocytose héréditaire (et sa forme aggravée la pyropoïkylocytose)

1 Diagnostic et évaluation initiale

1.1 Circonstances diagnostiques

Les manifestations cliniques de l'elliptocytose sont variables, allant de formes totalement asymptomatiques, les plus fréquentes, à des formes avec hémolyse sévère nécessitant des transfusions itératives, voire des tableaux d'hydrops fœtal. Si la grande majorité des patients ont une forme silencieuse de découverte fortuite lors de l'examen du frottis sanguin, environ 10 %, souvent porteurs d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite, ont une forme symptomatique. Ces formes sévères s'expriment dès la période néonatale et sont caractérisées par une poïkilocytose. L'hémolyse est souvent majorée au moment d'un stress érythroïétique causé par une infection virale ou bactérienne ou encore à la naissance avec un ictère néonatal.

Les circonstances diagnostiques sont :

- **Enquête familiale**
- **Ictère néonatal**

Une hyperbilirubinémie précoce (apparition dans les 24 premières heures de vie) ou pathologique (bilirubinémie totale supérieure ou égale au 95^e percentile pour l'âge) ou se prolongeant au-delà d'une semaine de vie doit faire suspecter une hémolyse aggravant l'ictère physiologique néonatal et impose un bilan étiologique.

Le diagnostic différentiel dans le cadre des hyperbilirubinémies sévères à bilirubine libre est principalement l'incompatibilité fœto-maternelle ABO, le déficit en G6PD, le déficit en pyruvate kinase, la sphérocytose héréditaire. Les nouveau-nés porteurs d'une EH et d'un « syndrome de Gilbert » (anomalie génétique familiale de la glucuroconjugaison de la bilirubine) ont un risque majoré d'ictère néonatal.

- **Hémolyse chronique / hémolyse aiguë**

Classiquement on distingue :

- **Les elliptocytoses héréditaires (EH) simples** : elles sont les plus fréquentes et asymptomatiques sans anémie ni hémolyse dans la grande majorité des cas. Le diagnostic est uniquement cytologique et fortuit. Il s'agit des patients porteurs d'une anomalie hétérozygote. Plus rarement certains patients ont des accès d'hémolyse lors d'un stress érythrocytaire comme des infections bactériennes, virales ou parasitaires, la grossesse ou encore un déficit en vitamine B12.
- **Les pyropoïkilocytoses héréditaires (PPH) transitoires du nouveau-né et nourrisson** évoluant vers une EH simple secondairement. Habituellement un des parents est porteur d'une EH simple et l'autre parent a des GR normaux sur le frottis. Il existe un ictère d'origine hémolytique à la naissance. Le taux d'hémoglobine est généralement normal à la naissance, associé à une forte réticulocytose initiale mais qui diminue rapidement au cours des 2 premières semaines de vie, témoignant de l'érythropoïèse peu efficace chez le très jeune nourrisson, et pouvant rendre nécessaire une transfusion chez environ 40 % des enfants

dans le 1^{er} mois. L'hémolyse persiste les 12 à 24 premiers mois de vie avec une anémie modérée (8 à 11 g/dL) et une franche réticulocytose puis d'estompe secondairement pour évoluer vers une EH simple.

- **Les pyropoïkilocytoses héréditaires (PPH)** avec une anémie hémolytique persistante toute la vie. Il s'agit habituellement des patients porteurs de l'association en trans du polymorphisme alpha-LELY à une mutation du gène *SPTA1*, ou plus rarement des patients homozygotes ou hétérozygotes composites ou encore des associations de pathologies érythrocytaires. Des cas d'hydrops fœtal ont été décrits, mais sont exceptionnels. L'anémie peut être présente dès la naissance et nécessiter une transfusion précoce. Certains patients ont une anémie chronique modérée (8 à 11 g/dL), d'autres une hémolyse sévère avec un taux d'Hb < 8 g/dL voire < 6 g/dL.
- **Les ovalocytoses du Sud-Est asiatique (OSA)**: elles sont fréquentes dans certaines populations et asymptomatiques sans anémie ni hémolyse dans la grande majorité des cas, excepté en période néonatale. Leur prévalence est particulièrement importante en Indonésie, Philippines, Mélanésie et dans le sud de la Thaïlande. Le diagnostic est habituellement cytologique et fortuit. Il s'agit de patients porteurs d'une délétion hétérozygote de neuf acides aminés de la protéine bande 3. Les formes homozygotes sont très majoritairement létales et 6 patients homozygotes à ce jour ont été décrits, porteurs d'une anémie sévère, transfusion-dépendante dès la période *in utero* et d'une acidose tubulaire.

- Complications pouvant révéler la pathologie

Les complications pouvant révéler la pathologie se voient majoritairement dans les formes symptomatiques avec hémolyse chronique (PPH) :

- Un ictère hémolytique en période néonatale.
- Une primo-infection virale par le parvovirus (érythrovirus) B19 est évoquée en cas d'accentuation brutale de l'anémie, avec réticulocytopenie. Une éducation familiale est indispensable pour apprendre à en reconnaître les signes.
- Une lithiase vésiculaire, fréquente chez les patients avec PPH et le plus souvent asymptomatique découverte lors d'un examen échographique systématique, mais parfois révélée à l'occasion d'une complication aiguë. Les lithiases apparaissent classiquement entre 5 et 15 ans et l'existence d'un syndrome de Gilbert accroît ce risque d'un facteur 4 à 5.
- Très rarement, d'autres complications d'hémolyse chronique : ulcères cutanés ou foyers d'hématopoïèse extramédullaire, essentiellement chez des patients non splénectomisés, sont parfois révélateurs de la pathologie.
- L'hyperferritinémie est classique dans les pathologies hémolytiques chroniques, mais la surcharge en fer est beaucoup moins fréquente dans les PPH que dans les stomatocytoses héréditaires. Elle se voit surtout dans les formes sévères, nécessitant des transfusions itératives et/ou en cas de mutation associée du gène *HFE* impliqué dans les formes d'hémochromatose génétique associées. Des cas de surcharge martiale ont également été rapportés chez des patients porteurs d'une OSA et d'un trait bêta-thalassémique.
- Une occlusion de la veine centrale de la rétine a également été décrite chez un patient porteur d'une OSA et d'une hétérozygotie AS.

1.2 Diagnostic biologique

1.2.1 Examens de 1^{re} intention

Ils incluent l'hémogramme, les réticulocytes, et les marqueurs d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, et/ou LDH), ainsi que l'examen de la morphologie érythrocytaire au frottis sanguin, essentielle ici.

La forme 'classique' d'EH (présente surtout en Afrique de l'Ouest) n'est associée à aucune anomalie biologique (ni anémie ni hémolyse) hormis la présence de nombreux elliptocytes > 30 % sur le frottis

sanguin et parfois une haptoglobine abaissée. Cependant, en situation d'anémie d'une autre origine, une hémolyse peut être présente.

Les formes expressives d'EH sont associées à une hémolyse chronique. L'anémie est normocytaire, normochrome, régénérative, de sévérité variable, un risque de '**fausse microcytose**' existe, lié à la fragmentation des GR qui fausse les constantes érythrocytaires, la CCMH est normale. L'examen du frottis par un biologiste expérimenté montrera des elliptocytes, une poïkilocytose et une fragmentation des GR. Les leucocytes et les plaquettes ne sont pas modifiés sauf en cas de splénomégalie importante ou d'affection intercurrente (infection virale...). Le test EMA est réalisé dans le cadre de la recherche de membranopathie, il est normal ou la fluorescence diminuée proportionnellement à la fragmentation des GR (double population).

Une enquête familiale est recommandée en cas d'EH symptomatique et lorsque l'un des membres d'un couple est porteur d'une EH simple ou d'une OSA. Elle doit comprendre l'hémogramme, la numération des réticulocytes, le dosage de l'haptoglobine, des LDH et de la bilirubine, l'examen du frottis sanguin, la ferritinémie et des examens de 2^e intention si nécessaire (voir ci-dessous).

1.2.2 Examens de 2^e intention

Ils sont indiqués dans les formes expressives, symptomatiques de l'EH particulièrement si une splénectomie est discutée ou dans le cadre d'une enquête familiale.

L'ektacytométrie, disponible dans un très petit nombre de laboratoires spécialisés, est l'examen de choix, permettant le diagnostic différentiel avec la sphérocytose, la stomatocytose héréditaire, ou l'ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA). L'interprétation de cet examen doit prendre en compte les résultats de l'hémogramme et l'analyse de la morphologie érythrocytaire.

L'électrophorèse des protéines de la membrane du globule rouge peut y être couplée en cas de forme sévère afin de mettre en évidence la protéine affectée (diminution de spectrine alpha, spectrine bêta ou protéine 4.1).

L'étude phénotypique complète peut être utile avant l'étude génétique si celle-ci est indiquée.

La biologie moléculaire

Les gènes responsables d'elliptocytose héréditaire sont connus. Il s'agit des gènes codant des protéines impliquées dans le réseau horizontal du cytosquelette membranaire (cf. **annexe 3** : Schéma simplifié de la membrane du GR). Les principaux gènes concernés codent la spectrine alpha (*SPTA1*) (65 % des cas), la spectrine bêta (*SPTB*) et la protéine 4.1 (*EPB41*). Une délétion de 9 acides aminés de la protéine bande 3 (gène *SLC4A1*) est impliquée dans l'ovalocytose du Sud-Est asiatique (ou ovalocytose mélanésienne), de transmission dominante, et en principe asymptomatique à l'état hétérozygote. La forme homozygote est habituellement létale *in utero*, même si des cas de survie post-natale ont été décrits (cf. **annexe 4** : Tableau des principaux gènes et protéines impliqués dans les pathologies membranaires du globule rouge et modes de transmission).

Chez la plupart des patients, l'elliptocytose héréditaire est peu symptomatique et le diagnostic est simple, utilisant l'examen microscopique du frottis sanguin et l'ektacytométrie. La confirmation moléculaire n'est donc pas indispensable dans la majorité des cas.

Certaines formes peuvent toutefois nécessiter une analyse génétique :

- 1) Les formes sévères et notamment la pyropoïkilocytose ;
- 2) Les patients transfusés de manière régulière chez lesquels le diagnostic phénotypique est impossible ;
- 3) Les formes associées à d'autres pathologies membranaires ou à d'autres maladies héréditaires du globule rouge ;
- 4) Les rares formes sévères ou létales *in utero* pouvant justifier un diagnostic prénatal.

L'analyse repose actuellement sur le séquençage par NGS d'un panel de gènes déclarés à l'Agence de la biomédecine (ANPGM_137 Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge), effectué par un des laboratoires labellisés (voir chapitre sur la sphérocytose héréditaire).

Les formes sévères (pyropoïkilocytose) peuvent être liées à l'association d'une mutation du gène alpha spectrine associée, en trans (sur l'autre chromosome), à un variant dit « faible » (allèle alpha-LELY) ou plus rarement à des homozygoties ou hétérozygoties composites.

L'association à un syndrome de Gilbert peut également être recherchée par analyse du promoteur du gène *UGT1A1*.

L'objectif est d'adapter la prise en charge du patient, de permettre l'enquête familiale et d'anticiper les possibles complications associées.

Le tableau en **annexe 7** résume les particularités biologiques et génétiques des EH.

2 Annonce du diagnostic et conseil génétique

La plupart des formes simples d'elliptocytose héréditaire sont de transmission dominante. Le diagnostic est habituellement basé sur le phénotype.

L'enquête familiale pourra être proposée aux apparentés de premier degré.

Le diagnostic des formes complexes associant la transmission de plusieurs types de pathologies membranaires ou l'association à d'autres maladies constitutionnelles du globule rouge pourra nécessiter le recours au diagnostic moléculaire. L'enquête familiale : parents et apparentés de 1^{er} degré, doit être proposée. Le recours au diagnostic prénatal, dans des formes très sévères ou létales, est exceptionnel.

3 Prise en charge et traitement des principales complications

Les patients porteurs d'une EH simple ne sont pas exposés aux complications habituelles de l'hémolyse chronique.

Les patients porteurs d'une PPH ont une prise en charge superposable aux patients porteurs d'une SH modérée voire sévère concernant :

- l'ictère néonatal ;
- l'anémie aiguë mal tolérée. A noter que chez le nouveau-né porteur d'une PPH, le traitement par érythropoïétine recombinante (rHu-EPO) pourrait permettre de limiter, voire d'éviter des transfusions durant les premiers mois de vie, en limitant la réticulopénie physiologique du 1^{er} mois par analogie avec la SH. Mais il n'y a aucune donnée dans la littérature quant à son utilisation dans la PPH ;
- l'hémolyse chronique avec la supplémentation en acide folique, les indications de splénectomie et de cholécystectomie. Mais il faut noter que la splénectomie partielle ou sub-totale réalisée chez quelques patients a été moins efficace que dans la SH avec un gain d'Hb modeste et habituellement des besoins transfusionnels qui persistent après l'intervention.

Recommandation 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.

- La splénectomie partielle ou sub-totale est peu efficace dans la PPH et non recommandée chez l'enfant. (grade B - catégorie 3)

4 Suivi des patients

Les patients porteurs d'une EH simple ne nécessitent pas de suivi hématologique spécifique. Une consultation spécialisée et/ou un bilan biologique ne seront réalisés qu'en cas de point d'appel clinique particulier.

Néanmoins, il est utile de rappeler cette particularité lorsque qu'un patient souhaite devenir parent et évaluer le risque qu'a son couple d'avoir un enfant avec une forme plus ou moins expressive d'hémolyse constitutionnelle.

Les patients porteurs d'une PPH ont un suivi superposable aux patients porteurs d'une SH modérée voire sévère (cf. chapitre « Sphérocytose héréditaire »).

Stomatocytose héréditaire

Les stomatocytoses héréditaires correspondent à un ensemble hétérogène de pathologies hémolytiques dont le point commun est une anomalie génétiquement déterminée de l'hydratation érythrocytaire. Celle-ci est essentiellement dépendante des échanges de cations, Na^+ et K^+ . Les stomatocytoses à cellules hyperhydratées, liées à une entrée massive de Na^+ dans l'érythrocyte, accompagnée d'une entrée d'eau, sont exceptionnelles et sortent du cadre de ce PNDS. Les formes déshydratées, appelées également xérocytoses héréditaires, sont de très loin les plus fréquentes et seront détaillées ici.

Deux formes génétiques ont été décrites à ce jour : 90 % des cas sont liés à des mutations hétérozygotes gain de fonction du mécanotransducteur Piezo 1 (ces formes sont appelées parfois SDH1) et 10 % sont liées à des mutations hétérozygotes gain de fonction du gène *KCNN4* codant le canal Gardos (SDH2).

1 Diagnostic et évaluation initiale

1.1 Circonstances diagnostiques

Les circonstances de diagnostic sont multiples :

- Une **enquête familiale**
- **Un ictère néonatal** : comme dans toutes les pathologies hémolytiques membranaires, les SDH peuvent être diagnostiquées devant un ictère néonatal précoce ou persistant nécessitant parfois une photothérapie.
- **Une hémolyse chronique**. L'hémolyse est quasiment constante dans les SDH, mais peut être fluctuante. Il s'agit cependant dans plus de 70 % des cas d'une hémolyse compensée avec taux d'hémoglobine normal et hyperréticulocytose. En dehors de la période néonatale, une minorité de patients sont anémiques, environ 30 % ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL dont moins de 10 % un taux inférieur à 10 g/dL (principalement des mutations *KCNN4*). Les formes anémiques sont par contre plus fréquentes en période néonatale, avec parfois recours transfusionnel nécessaire lors de la première année de vie.
- **Une polyglobulie inexpliquée** : on note dans environ 6 % des cas, chez les adultes, des patients présentant un taux d'hémoglobine dans les valeurs hautes de la normale ou augmenté, et alors adressés en consultation spécialisée pour polyglobulie (érythrocytose). Il persiste cependant dans ces formes des stigmates d'hémolyse avec hyperréticulocytose, ictère et diminution de l'haptoglobine. Ces formes polyglobuliques, à ce jour essentiellement rattachées à des mutations *PIEZO1*, correspondraient à une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et représenteraient jusqu'à 10 % des érythrocytoses inexpliquées.

- **Un œdème ante- et post-natal** : dans environ 20 % des cas, on note une histoire personnelle et/ou familiale d'œdème périnatal chez le fœtus porteur de mutation *PIEZO1*. Si la corrélation génotype/phénotype n'est pas encore finement caractérisée, les œdèmes périnataux semblent récidivants avec une forte pénétrance dans certaines familles et absents dans d'autres. Ils sont à ce jour essentiellement décrits dans les formes mutées *PIEZO1* et résulteraient d'un rôle particulier de cette protéine dans le développement des valves lymphatiques. Il n'y a pas habituellement d'anémie *in utero* concomitante de ces œdèmes. Ils surviennent le plus souvent à partir du second trimestre de la grossesse et sont de sévérité variable, pouvant aller jusqu'à un tableau d'anasarque fœtale justifiant des ponctions évacuatrices *in utero* ou après la naissance ; des RCIU et MFIU ont été décrites. Ces œdèmes ante- et post-nataux s'améliorent progressivement, soit spontanément, soit après ponctions, dans les mois qui suivent la naissance (habituellement dans les 6 premiers mois de vie) et ne récidivent classiquement pas à l'âge adulte.
- **Une anémie anténatale** (sans œdème) dans les formes concernant l'atteinte du canal Gardos.
- **Une hyperferritinémie** : si l'hyperferritinémie est souvent décrite dans les hémolyses chroniques, elle survient avec une grande fréquence dans les SDH et s'accompagne de surcharge tissulaire. Cette hyperferritinémie est observée quel que soit le génotype sous-jacent et est corrélée avec l'âge. Elle survient indépendamment de toute transfusion et pourrait être favorisée par des mutations associées sur le gène *HFE*. La corrélation est imparfaite entre ferritine et surcharge tissulaire évaluée à l'IRM hépatique et près de 2/3 des patients nécessitent une chélation ou déplétion en fer au-delà de 40 ans. L'hyperferritinémie peut être le mode de révélation des SDH. Près de 40 % des patients asymptomatiques dont le diagnostic de SDH a été porté dans le cadre d'une enquête familiale ont une hyperferritinémie au moment du diagnostic dans les séries publiées.
- **Une thrombose**. Des complications thromboemboliques artérielles et veineuses, avec une grande fréquence de thromboses portales, ont été décrites chez les patients SDH après splénectomie, survenant dans près de 75 % des cas et parfois longtemps (plusieurs décennies) après splénectomie. La splénectomie n'a qu'un effet partiel sur l'hémolyse qui persiste au décours. L'incidence des thromboses semble particulièrement élevée chez les patients porteurs de mutations *PIEZO1*, mais les données manquent encore pour les mutations Gardos du fait du faible nombre de patients splénectomisés.

1.2 Diagnostic biologique

Le bilan biologique initial comprend l'hémogramme, les réticulocytes, l'examen du frottis sanguin, l'haptoglobine, la bilirubine, les LDH et le bilan martial complet (fer, transferrine, ferritine). A noter que les marqueurs d'hémolyse normaux, dont l'haptoglobine, n'excluent pas ce diagnostic, l'hémolyse étant parfois inconstante dans la SDH. L'anémie est de sévérité variable, parfois modérée voire absente, normocytaire ou macrocytaire, normochrome, régénérative, une hyperréticulocytose sans anémie peut aussi être observée. Les leucocytes et les plaquettes ne sont pas modifiés sauf en cas de splénomégalie importante ou d'affection intercurrente (infection virale...). Chez l'adulte, l'hyperferritinémie est fréquente, parfois associée à un taux de saturation de la transferrine augmenté, reflet d'une surcharge tissulaire en fer.

L'enquête étiologique de l'anémie hémolytique comprendra le test de Coombs direct, l'étude des fractions d'hémoglobine, le dosage de la G6PD érythrocytaire, de la PK et le test EMA. Ces examens sont classiquement normaux.

L'ektacytométrie est l'examen de référence, qui permettra d'affirmer le diagnostic lorsque le profil est typique (notamment dans les formes impliquant *PIEZO1*), en tenant compte de l'ensemble des données cliniques et biologiques. Dans tous les cas et d'autant plus si l'ektacytométrie est normale ou non concluante, l'étude génétique est recommandée afin de préciser le gène impliqué (*PIEZO1*, *KCNN4*, *SLC4A1*). A noter que l'électrophorèse des protéines de la membrane du globule rouge est normale, et n'a pas d'intérêt ici et que **la mesure de la P50 à partir des gaz du sang veineux**, si elle est réalisée, montre classiquement une valeur à la limite inférieure de la normale voire diminuée.

L'enquête familiale est recommandée, elle comprendra l'hémogramme, les réticulocytes, l'examen du frottis sanguin, l'haptoglobine, la bilirubine, les LDH, le bilan martial complet, l'étude génétique et/ou l'ektacytométrie.

La biologie moléculaire

Plusieurs gènes impliqués dans la stomatocytose héréditaire sont désormais connus. La forme clinique la plus fréquente est liée au gène *PIEZO1*.

Le diagnostic moléculaire est indispensable pour confirmer le diagnostic de stomatocytose héréditaire car le diagnostic phénotypique reste complexe. Il est basé sur le séquençage des gènes impliqués en utilisant des panels de gènes déclarés à l'Agence de la biomédecine par des laboratoires labellisés (ANPGM_137 Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge).

Cette confirmation diagnostique va permettre de définir le type de SDH et le risque de complications associées. Elle a donc un intérêt non seulement diagnostique mais pronostique pour le patient. Elle va également conditionner la prise en charge puisque la splénectomie est contre-indiquée dans la SDH.

La recherche des facteurs génétiques de surcharge martiale lorsqu'elle est présente sera également réalisée.

Le tableau en **annexe 7** résume les particularités biologiques et génétiques des SDH.

2 Annonce du diagnostic et conseil génétique

La transmission de la stomatocytose est autosomique dominante dans la majorité des cas. L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic chez le cas index et de proposer une enquête familiale aux apparentés. L'arbre généalogique identifiera les apparentés à risque. Le conseil génétique précisera au patient son obligation d'informer sa parentèle conformément au décret de 2013 (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013). Les apparentés peuvent être asymptomatiques. L'absence d'anémie n'exclut pas le risque d'être porteur, certains patients ont une tendance à la polyglobulie. Ainsi, outre l'hémogramme, un bilan d'hémolyse complet et un test génétique devront être proposés aux apparentés.

Le risque d'œdèmes périnataux devra être évalué.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs principaux

Les principaux objectifs de la prise en charge de patients diagnostiqués porteurs de SDH sont les suivants :

- Apprécier le retentissement de l'hémolyse et maintenir la meilleure qualité de vie possible.
- Dépister et prendre en charge les complications :
 - des complications lithiasiques inhérentes à toute hémolyse : survenue de douleurs abdominales régulières volontiers en post-prandial, apparition brutale d'un ictère dans un contexte de douleurs abdominales intenses qui nécessitent une consultation et le contrôle de l'hémogramme avec réticulocytes, bilirubine totale et conjuguée en urgence ;
 - d'une surcharge en fer qui doit être dépistée régulièrement chez l'adulte et traitée. Son retentissement viscéral doit être évalué ;
 - de la survenue d'œdème périnatal en cas de grossesse si un des parents est atteint ;
 - des complications thrombotiques chez des patients splénectomisés.
- Connaître les biais analytiques tels que la pseudohyperkaliémie, qui est artéfactuelle (export de potassium du compartiment intra-érythrocytaire vers le sérum dans le tube de prélèvement sanguin à température ambiante) et qui ne doit pas, sans contrôle à 37° C ou immédiatement après prélèvement, aboutir à la prescription d'hypokaliémant.

- Education du patient et/ou de ses parents et information des professionnels de santé pour reconnaître les signes de complications.
- Ne pas proposer de splénectomie chez les patients sauf situation exceptionnelle à discuter avec un centre expert.

3.2 Prise en charge et traitement des principales complications

3.2.1 Surveillance et prise en charge de la surcharge en fer

La survenue d'une surcharge en fer chez les patients porteurs de SDH est habituelle à l'âge adulte. Toutefois, sa fréquence n'est pas connue de manière précise. Elle varie selon les formes moléculaires et des facteurs modificateurs génétiques ou acquis. Les formes liées au gène *PIEZO1* semblent plus fréquemment concernées.

- La surcharge en fer peut être liée à des facteurs acquis : transfusions chroniques, injections de fer IV itératives, mais s'observe aussi chez des patients sans apports de fer exogène ou autres facteurs de risque de surcharge martiale.
- La recherche d'une surcharge martiale viscérale doit être réalisée systématiquement chez un sujet adulte avec un diagnostic de stomatocytose.
- Chez l'enfant et l'adolescent elle pourra être effectuée en cas d'hyperferritinémie > 500 µg/L persistante.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une hyperferritinémie accompagnée d'une élévation du coefficient de saturation de la transferrine. Toutefois, la ferritine n'est pas toujours bien corrélée à la surcharge en fer dans la pathologie érythrocytaire c'est pourquoi la réalisation d'une IRM hépatique avec mesure de la charge hématique en fer doit être systématiquement associée chez l'adulte. La ponction biopsie de foie n'est jamais proposée en 1^{re} intention ; elle est à discuter avec un spécialiste de la pathologie hépatique, essentiellement en cas de doute diagnostique.

La prise en charge dépend de l'existence d'une anémie ou parfois d'une polyglobulie associée. Chez les patients non anémiques, des saignées thérapeutiques peuvent être proposées. Elles sont habituellement bien tolérées. Chez les patients polyglobuliques, elles permettent de diminuer certaines manifestations cliniques liées à l'hyperviscosité. La surveillance des saignées se base sur la valeur de la ferritine sérique, de la concentration de l'hémoglobine et de la tolérance clinique. Une IRM de contrôle est nécessaire après la phase de déplétion.

- Une fois la déplétion martiale obtenue, une surveillance à long terme sera mise en place. Des saignées d'entretien seront établies.
- Chez les patients anémiques, la déplétion martiale est obtenue par la prescription de chélateurs du fer (hors AMM). Une surveillance spécifique doit être mise en place.
- L'enquête familiale devra rechercher également l'existence d'une surcharge martiale chez les apparentés dépistés.

3.2.2 Surveillance de la grossesse

Les SDH étant des pathologies dominantes, le risque de transmission à la descendance en cas de grossesse impliquant un couple dont un des parents est porteur est de 50 %. La survenue d'œdèmes périnataux chez un fœtus atteint est inconstante, semble dépendre des mutations sous-jacentes, mais la sévérité potentielle justifie une surveillance de toute grossesse en maternité de niveau 3. La sévérité est inconstante, allant d'une simple augmentation de la clarté nucale à des épanchements pleuraux, péricardiques, ascites chyleuses, hygroma, anasarque. Le dépistage de ces épanchements nécessite la réalisation d'une échographie obstétricale mensuelle à partir du 3^e mois et plus rapprochée si un épanchement est diagnostiqué. La décision de ponctions évacuatrices *in utero* sera prise en fonction du volume et du retentissement de ces épanchements en réunion de concertation pluridisciplinaire. A noter que si les anasarques observées sont très inconstamment liées à une anémie fœtale, celle-ci est observée jusqu'à 18 % des cas dans une série récente.

3.2.3 Surveillance des complications thromboemboliques

Les complications thromboemboliques ont été essentiellement décrites chez des patients splénectomisés, il n'y a pas de données suffisantes pour évoquer un sur-risque chez des patients non splénectomisés, qui ne justifient donc pas de mesures prophylactiques particulières. La prise en charge des SDH doit contre-indiquer la splénectomie qui n'a qu'une efficacité limitée sur l'hémolyse (aussi bien dans les SDH1 que les SDH2) et expose aux complications thromboemboliques détaillées ci-dessus. A noter que les données publiées sur le risque thromboembolique concernent principalement les patients présentant une mutation *PIEZO1*, le nombre de patients SDH2 splénectomisés restant faible, avec à ce jour un seul patient rapporté avec complications thrombotiques (AVC et thrombose veineuse). Les patients splénectomisés ayant présenté des complications thrombotiques doivent faire l'objet, en l'absence de contre-indication, d'une anticoagulation curative au long cours. Chez un patient splénectomisé sans antécédent thrombotique, il n'y a pas de donnée sur l'intérêt d'une prophylaxie primaire par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire et la décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin vasculaire, hématologues, internistes et cardiologues en fonction du profil du patient, de ses facteurs de risques cardiovasculaires, de ses antécédents familiaux et du bilan de thrombophilie. Dans tous les cas, un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires et des mesures préventives contre la thrombose veineuse doivent être proposés.

3.2.4 Surveillance de l'anémie et de l'hémolyse

Le taux d'hémoglobine est le plus souvent normal, voire élevé chez l'adulte mais quelques patients restent néanmoins anémiques, notamment dans les formes impliquant des anomalies du canal Gardos. L'anémie est plus fréquente dans les premiers mois de la vie. Il n'y a pas de seuil transfusionnel spécifique aux SDH dans la littérature et la décision transfusionnelle dépend donc de la tolérance de cette anémie et de sa rapidité d'installation, du terrain et/ou de la complication sous-jacente (en cas de primo-infection au parvovirus B19 par exemple) comme dans les autres pathologies membranaires hémolytiques. La prise en charge des complications hémolytiques (parvovirus B19, lithiase...) ne diffère pas de celle décrite dans le chapitre « Sphérocytose héréditaire ». Chez les quelques patients polycythémiques, des mesures de masse sanguine ont montré la présence d'une polyglobulie vraie. Il n'y a aucune donnée décrivant chez ces patients, en dehors de la splénectomie, un risque accru de pathologies thrombotiques et aucune recommandation ne peut être portée sur l'indication de phlébotomies systématiques sauf dans le cas où celles-ci sont motivées par le traitement d'une surcharge martiale. Une phlébotomie ponctuelle en cas de syndrome d'hyperviscosité clinique est indiquée. Il n'y a pas de données sur l'intérêt d'un traitement antiagrégant plaquettaire systématique chez ces patients.

3.3 Suivi des patients porteurs d'une stomatocytose

3.3.1 Suivi clinique et para-clinique des patients

Durant la période néonatale, la surveillance clinique et hématologique doit être particulièrement attentive, du fait de la diminution rapide du taux d'hémoglobine secondaire à l'érythropoïèse peu efficace physiologiquement chez le nouveau-né les 3 à 8 premières semaines de vie. Des explications concernant les signes de mauvaise tolérance clinique de l'anémie doivent être données aux familles : somnolence anormale, mauvaise succion et/ou essoufflement lors de la prise des biberons. La surveillance tous les 7 à 15 jours de l'hémogramme est recommandée chez un nouveau-né jusqu'à obtention d'un taux d'hémoglobine stable sans signe de mauvaise tolérance clinique et d'un taux de réticulocytes en rapport avec l'anémie.

Chez le nourrisson, une consultation médicale tous les 6 mois, les 2 premières années de vie, avec un contrôle de numération sanguine et des réticulocytes est recommandée. Chez l'enfant porteur d'une anémie modérée et stable, une surveillance clinique et un hémogramme annuel sont suffisants. Une sérologie parvovirus B19 sera également réalisée annuellement.

A partir de l'adolescence, chez un patient non splénectomisé, une surveillance annuelle est recommandée comprenant : un examen clinique complet, un bilan biologique avec au minimum hémogramme, réticulocytes, bilan hépatique, ferritine avec fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine, LDH, haptoglobine, sérologie parvovirus B19 si négative sur les bilans antérieurs. Un contrôle des sérologies VHB et VHC sera fait initialement, une vaccination anti-VHB sera proposée chez ces patients susceptibles d'être transfusés. Une échographie abdominale sera proposée tous les deux ans, et une IRM hépatique réalisée si la ferritine est supérieure à 500 µg/L car la corrélation entre la ferritine et la surcharge tissulaire est mauvaise pour les valeurs de ferritine < 1000 µg/L. En cas de ferritine > 1000 µg/L ou de charge hépatique en fer > 100 µmol/g, une IRM cardiaque sera proposée.

Un traitement déplétif sera envisagé en cas de surcharge tissulaire avérée sur l'IRM. Il n'y a pas de seuil défini clairement dans la littérature quant à l'initiation du traitement, mais il est réaliste de fixer une valeur à 100 µmol/g (5-7 mg/g), à moduler en fonction de l'âge. Les modalités du traitement déplétifs n'ont pas non plus fait l'objet d'étude randomisée, les saignées sont le plus souvent choisies et sont efficaces, d'autant que le taux d'hémoglobine le permet. En cas de mauvaise tolérance ou dans les formes anémiques, des traitements chélateurs ont été utilisés (déférasirox, déféroxamine), avec une bonne efficacité sur la charge tissulaire.

Une supplémentation par acide folique sera proposée à toute patiente atteinte, même avec hémolyse compensée, en cas de désir de grossesse dès la phase pré-conceptionnelle et pendant toute la grossesse. Une supplémentation (par exemple 5 mg/j d'acide folique une semaine par mois) est proposée dans les formes anémiques, son utilité dans les hémolyses compensées n'est pas prouvée. Elle pourrait alors être prescrite en cas de poussée d'hémolyse ou d'épisode viral aigu. Il faut éviter, en dehors d'une carence vraie, tout apport de fer, même sous forme de supplément alimentaire/vitaminique.

3.3.2 Hospitalisations et admissions en urgence

Les hospitalisations en urgence peuvent correspondre à plusieurs complications :

- Complications lithiasiques
- Complications infectieuses : primo-infection à parvovirus B19

Ces deux types de complications et leur prise en charge ne diffèrent pas de celles décrites dans les autres hémolyses chroniques (cf. Sphérocytose héréditaire).

- Complications thrombotiques : ces complications se voient essentiellement chez les patients splénectomisés, et peuvent survenir tôt (notamment les thromboses porte) ou des années après la splénectomie. Leur prise en charge à la phase aiguë ne présente pas de spécificité liée à la SDH. Une discussion en RCP avec décision d'une anticoagulation secondaire au long court sera par contre indispensable du fait du haut risque de récurrence.
- Infarctus spléniques : ces complications sont rares mais décrites dans la littérature avec d'authentiques infarctus spléniques visualisés sur l'IRM +/- itératifs et responsables de douleurs spléniques aiguës. Ces splénergies justifient parfois le recours à des antalgiques de niveau III. Ces épisodes parfois très douloureux peuvent impacter considérablement la qualité de vie du patient. La splénectomie est contre-indiquée *a priori* dans cette pathologie, mais ces tableaux cliniques rares doivent être discutés en RCP spécialisée.
- Rappelons la possibilité d'hyperkaliémie sur des bilans de routine, inconstante d'un patient à l'autre, mais parfois très élevée chez des patients porteurs de SDH. Cette hyperkaliémie est artéfactuelle et liée à une sortie du K⁺ des érythrocytes dans le tube de prélèvement à température ambiante, indépendamment de toute hémolyse *in vitro*. Aucun traitement hypokaliémant ne doit être proposé tant que cette hyperkaliémie (alors liée à une autre cause que la SDH) n'est pas confirmée sur un bilan maintenu à 37° C ou analysée immédiatement après le prélèvement.

Transition de la pédiatrie vers le secteur de soins adultes

Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la préparation ou les modalités de transition pour les pathologies de la membrane du GR. Néanmoins des pistes et des actions émises par plusieurs experts, pour encadrer cette période particulière pour les patients porteurs d'une pathologie chronique depuis l'enfance, sont applicables :

- Refaire une annonce du diagnostic dès le début de l'adolescence ;
- Evaluer les connaissances et les croyances du patient et de son entourage ;
- Favoriser l'autonomie du patient et développer ses aptitudes en cas d'urgence (conduite à tenir en cas de fièvre chez les patients splénectomisés, majoration de l'anémie, douleurs abdominales et majoration de l'ictère...);
- Développer ses compétences d'autogestion de la maladie au quotidien (prise des médicaments, renouvellement d'ordonnance, prise des rendez-vous médicaux...);
- Identifier parfaitement le ou les futurs interlocuteurs ainsi que les circuits de consultation, d'hospitalisation et des urgences ;
- Expliquer les différences de fonctionnement entre les équipes pédiatriques et les équipes adultes (le vouvoiement, les horaires de visites en cas d'hospitalisation...);
- S'assurer de l'existence d'un médecin traitant, ce dernier étant un repère fixe tout au long de ce processus et pouvant être une ressource en cas de difficultés lors du transfert ou de rupture de suivi spécialisé.

L'objectif est de garantir la qualité de la prise en charge et du pronostic, l'adhésion aux soins à un âge où la compliance est souvent difficile et de favoriser une bonne qualité de vie.

Le groupe de travail inter-filières « transition » maladie rares a collecté et/ou écrit des documents et rassemblé plusieurs outils dédiés à cette thématique, disponibles en suivant le lien <https://transitionmaladiesrares.com/>.

Annexe 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Corinne Guitton, coordinatrice du Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de l'AP-HP, Hôpital Bicêtre, au Kremlin-Bicêtre.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

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
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

Déclarations d'intérêt

Tous les rédacteurs du PNDS, ainsi que les membres du comité de relecture, ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont consultables auprès de la filière MCGRE.

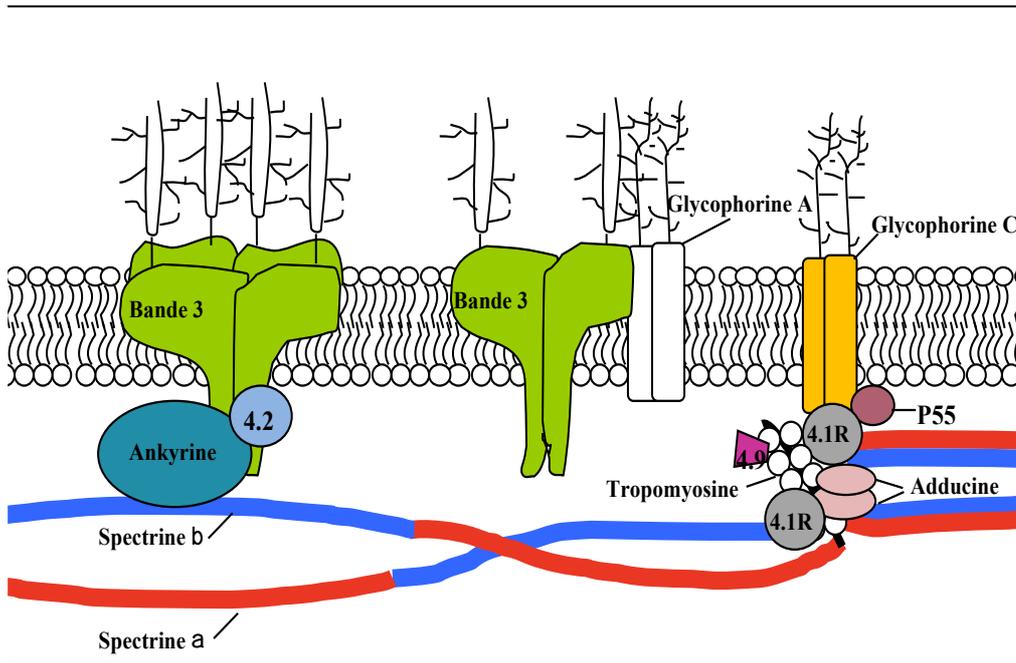
Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence et de compétence

Les coordonnées des centres de référence et des centres de compétence de la filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse) sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière : <https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>.

Des recherches ciblées pour les anomalies de la membrane du globule rouge peuvent être lancées depuis cette page.

Les fiches des centres indiquent quelles pathologies sont suivies par chaque centre.

Annexe 3 : Schéma simplifié de la membrane du globule rouge



La membrane érythrocytaire est constituée d'une bicouche lipidique traversée par des protéines transmembranaires et d'un squelette protéique, assemblage de protéines entrelacées, tapissant la face interne de la bicouche et lui conférant ses propriétés de déformabilité et de résistance mécanique.

(d'après Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008;372:1411-1426.)

Annexe 4 : Tableau des principaux gènes et protéines impliqués dans les pathologies membranaires du globule rouge et modes de transmission

Pathologie	Type	Gène	Protéine codée	Mode de transmission	Caractéristiques	OMIM
Sphérocytose	1	ANK1	Ankyrine	AD (80%) <i>De novo</i> (20%)	40-65 % population caucasienne (5-10 % au Japon)	182900
//	2	SPTB	Spectrine β	AD <i>De novo</i>	20% population caucasienne	616649
//	3	SPTA1	Spectrine α	AR	Rare	270970
//	4	SLC4A1	Bande 3	AD	20-35 % population caucasienne	612653
//	5	EPB42	Protéine 4.2	AR	Rare en Europe (50 % au Japon)	612690
Elliptocytose	1 3 2	SPTA1 SPTB EPB41	Spectrine α Spectrine β Protéine 4.1	AD AD AD, AR	Population africaine 65 % des cas 30 % des cas 5 % des cas	130600 617948 611804
Pyropoïkilocytose		SPTA1	Spectrine α	AR	Variant structural en trans d'un allèle SPTA1 à expression faible	266140
Ovalocytose du Sud-Est asiatique		SLC4A1	Bande 3	AD		166900
Stomatocytose déshydratée	1	PIEZO1	Piezo 1	AD		194380
//	2	KCNN4	Canal Gardos	AD		616689
Cryohydrocytose		SLC4A1	Bande 3	AD		185020

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; OMIM : *Online Medelian Inheritance in Man*.

Adapté d'après :

(1) Narla, J, Mohandas, N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hem.* 2017; 39(Suppl. 1): 47-52.

(2) Russo, R, Andolfo, I. Hereditary spherocytosis and allied disorders. *HemaSphere.* June 2019; 3(Suppl. 2): 157-159.

Annexe 5 : Démarche diagnostique devant une hémolyse

Etiologies à évoquer devant une hémolyse

Anémies acquises ≈ anémies extra corpusculaires

Causes Immunes (AHAI, Allo Immunisation)
Toxiques (Disulone, toxines)
Infectieux (paludisme, virus)
Mécaniques (SHU, PTT...)

Anémies constitutionnelles ≈ anémies corpusculaires

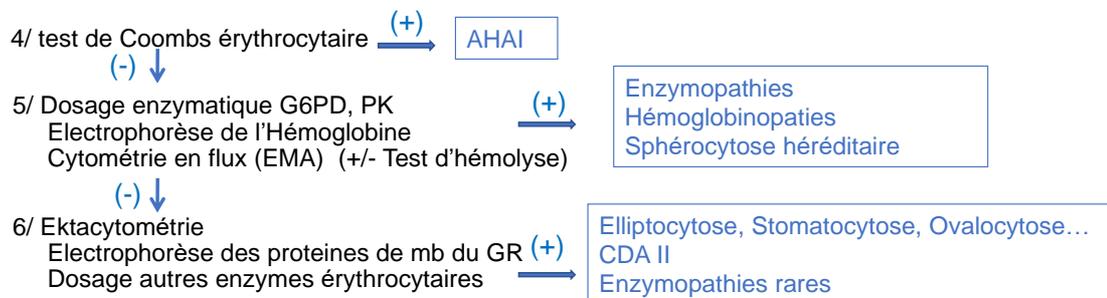
Anomalie de la membrane du GR (Sphérocytose, elliptocytose, ...)
Anomalie de l'Hb (Drépanocytose, Sd Thalassémiques, porphyries)
Anomalie enzymatique Erythrocytaire (G6PD, PK ..)
Dysérythropoïèse congénitale

Anomalies acquises de la membrane du GR (HPN, ALPS, elliptocytose/SMD ...)
Pycnocytose néonatale

1/ ATCD familiaux (origine géographique, consanguinité, transfusion, splénomégalie, lithiase vésiculaire...) – NFS, réticulocytes, LDH, haptoglobine chez les 2 parents si possible - Début néonatal, progressif ?

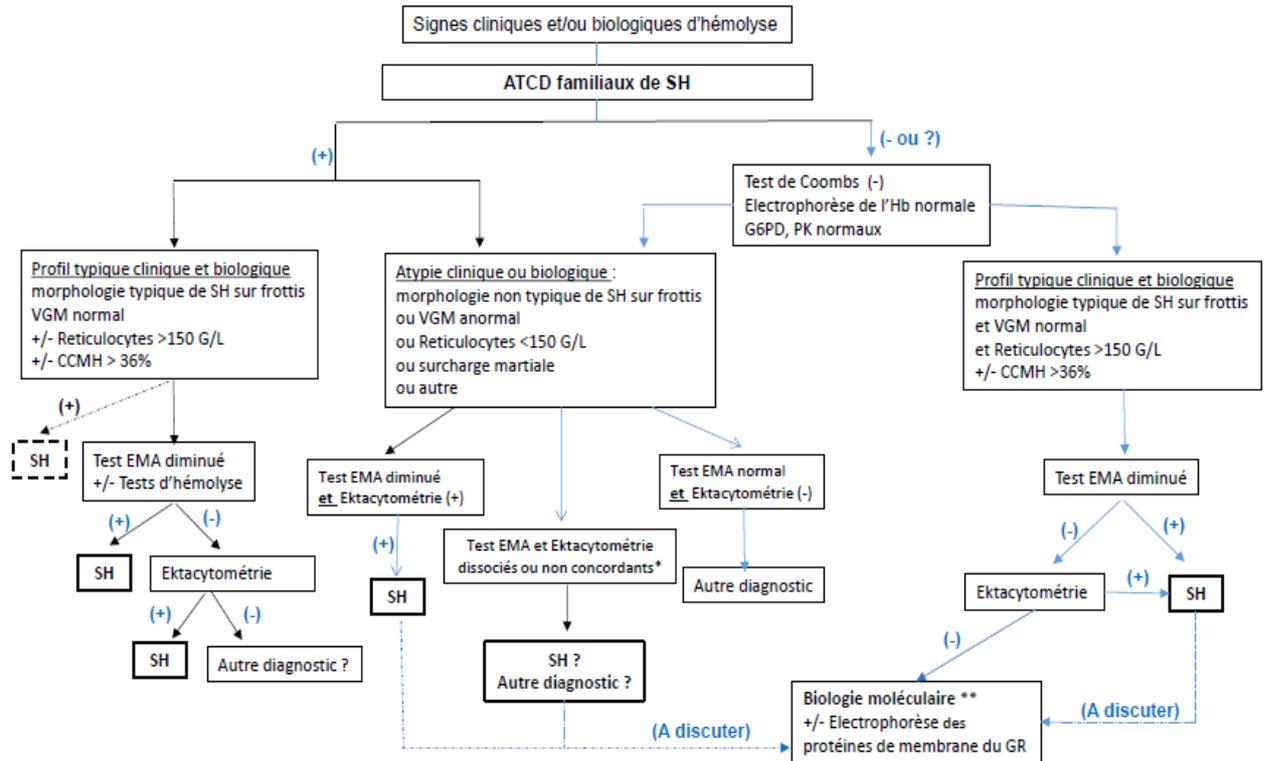
2/ indices érythrocytaires (VGM, VGMr, CCMH) – compte de cellules hyperdenses selon les automates

3/ Frottis et Morphologie des GR sur lames +++++ (sphérocytes, elliptocytes, pycnocytes, stomatocytes, Schizocytes, drépanocytes, cellules cibles, corps de Heinz ...)



AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; ALPS : syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité ; CDA II : dysérythropoïèse congénitale de type II ; EMA : éosine-5' maléimide ; GR : globule rouge ; Hb : hémoglobine ; HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; PK : pyruvate kinase ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; VGMr : volume globulaire moyen des réticulocytes.

Annexe 6 : Démarche diagnostique devant une suspicion de sphérocytose héréditaire



SH : sphérocytose héréditaire.

*Test EMA et Ektacytométrie dissociés ou non concordants : « Test EMA normal mais Ektacytométrie (+) » ou « Test EMA pathologique mais Ektacytométrie normale ».

**Biologie moléculaire : panel NGS ciblé « hémolyse constitutionnelle » contenant au minimum les gènes des protéines de la membrane et des enzymes érythrocytaires.

Annexe 7 : Principales caractéristiques génétiques et biologiques des pathologies constitutionnelles de la membrane du GR dans leur forme typique

L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) et la dysérythropoïèse congénitale de type II sont ajoutées comme diagnostics différentiels de la sphérocytose héréditaire.

	Sphérocytose héréditaire	Elliptocytose héréditaire « classique »	Pyropoïkilocytose	Ovalocytose du Sud-Est asiatique (OSA)	Stomatocytose à cellules déshydratées (xérocytose)	Dysérythropoïèse congénitale de type II	AHA
Transmission	Dominante 75 % Récessive ou <i>de novo</i> 25 %	Dominante	Récessive	Dominante	Dominante	Récessive	-
Gènes	<i>ANK1, SPTA1, SPTB, EPB42, SLC4A1</i>	<i>SPTA1, SPTB, EPB41</i>	<i>SPTA1, EPB41</i>	<i>SLC4A1</i>	<i>PIEZO1, KCNN4, SLC4A1</i>	<i>SEC23B</i>	-
Protéines	Ankirine, Spectrine α , Spectrine β , Protéine 4.2, Bande 3	Spectrine α , Spectrine β Protéine 4.1	Spectrine α , Protéine 4.1	Bande 3	Piezo 1, Gardos, Bande 3	<i>SEC23B</i>	
Hémolyse	+ ou ++	-	+ ou ++	-	+	+	+ ou ++
Hémoglobine	N ou \downarrow	N	\downarrow	N	N ou \downarrow	\downarrow	\downarrow à $\downarrow\downarrow$
VGM	N	N	N ou \downarrow	N	N ou \uparrow	N	N ou \uparrow
CCMH	N ou \uparrow	N	N	N	N ou \uparrow	N	N
Réticulocytes	\uparrow ou $\uparrow\uparrow$	N	\uparrow ou $\uparrow\uparrow$	N	\uparrow ou $\uparrow\uparrow$	peu \uparrow	\uparrow ou $\uparrow\uparrow$
Morphologie érythrocytaire	+/- typique sphérocytes \pm elliptocytes acanthocytes « champignons »	Typique > 30 % d'elliptocytes	Typique elliptocytes + GR fragmentés \pm sphérocytes	Typique ovalocytes ovalo- stomatocytes	Non typique quelques sphérocytes stomatocytes cellules cibles	Non typique poikilocytose \pm sphérocytes	Non typique Sphérocytes + à +++
Ferritine	N	N	N	N	\uparrow	\uparrow	-
Test EMA	\downarrow	N	\downarrow double pic	\downarrow	N	N ou \downarrow	N
Ektacytométrie	Profil typique de sphérocytose	Profil typique d'elliptocytose	Profil typique	Profil typique d'OSA	Profil typique de stomatocytose*	Profil atypique	Profil normal ou typique de sphérocytose

*L'ektacytométrie a un profil typique dans les stomatocytoses liées aux mutations *PIEZO1* et *SLC4A1*. Elle est normale dans les stomatocytoses liées aux mutations *KCNN4* (canal Gardos).

Annexe 8 : Mesures entourant une splénectomie

1/ Modification du programme vaccinal*

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.

*Les 1^{res} injections doivent être réalisées au minimum 15 jours avant l'intervention (ou 15 jours après, en cas de splénectomie réalisée en urgence).

**A discuter, en l'absence de notion de vaccination antérieure à l'âge pédiatrique.

2/ Antibio prophylaxie

Antibio prophylaxie systématique en post-opératoire		
Age	Molécules	Durée
Enfants et adolescents	Pénicilline V (Oracilline®) 50 000 UI/kg/j en 2 prises (maximum 2 millions d'UI/j) En cas d'allergie aux pénicillines** Azithromycine 5 mg/kg/j Erythromycine 250 mg/j (2 à 8 ans) 500 mg/j (> 8 ans) TMP-SMX 5/25 mg/kg/j	2 à 5 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*

TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

*Il n'existe pas de consensus dans la littérature quant à la durée optimale de l'antibioprophylaxie. Elle doit être prolongée au-delà de la durée indiquée en cas d'antécédent de sepsis à pneumocoque ou terrain immunodéprimé particulier. En cas de splénectomie partielle, l'antibioprophylaxie est de 1 an.

** Il n'existe pas de consensus dans la littérature concernant l'antibioprophylaxie en cas d'allergie vraie aux pénicillines.

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** débiter 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.

D'après

- . Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
- . Salvadori MI, Price VE, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. Paediatr Child Health. mai 2014;19(5):271-8.
- . Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. nov 2011;155(3):308-17.
- . Kanhutu K, Jones P, Cheng AC, Grannell L, Best E, Spelman D. Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. Intern Med J. août 2017;47(8):848-55.
- . Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 4 déc 2020;2020(1):328-35.
- . HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Rapport du HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov.

Annexe 9 : Exemple de carte de soins et d'urgence « patients splénectomisés »

Carte de soins et d'urgence Emergency and Healthcare Card	
Patient Splénectomisé Splenectomized Patient	
Nom :	Splénectomie Date de l'intervention/...../..... motif:
Prénom:	
Né(e) le :	
 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°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	

Annexe 10 : Fiches de synthèse des pathologies de la membrane du globule rouge

Sphérocytose héréditaire

- Population majoritairement caucasienne - 1/ 2 000 à 3 000 personnes en Europe
- Transmission autosomique dominante chez 2/3 des patients
- Présentation : tableau d'**hémolyse intra-tissulaire** chronique associant **ictère** (parfois très franc en cas de **Sd de Gilbert** associé), **anémie régénérative** et **splénomégalie**
- Présentation biologique : Hb ↓ ou N, réticulocytes ↑, frottis sanguin avec présence de sphérocytes, marqueurs d'hémolyse avec haptoglobine ↓, +/- bilirubine libre ↑, +/- LDH ↑
 - forme **mineure** avec une **hémolyse compensée** et taux d'Hb moyen de 11 à 15 g/dL (20-30 % des patients)
 - forme **modérée** avec un taux d'Hb moyen entre 8 et 11 g/dL (60 % des patients)
 - forme **sévère** avec un taux d'Hb moyen < 8 g/dL
 - Hyperbilirubinémie franche en cas de **Sd de Gilbert** associé (Bilirubine libre > 50 voire 100 µmol/l),
- Diagnostic biologique : **Test EMA (disponible en laboratoire de ville)** +/- examens spécialisés (Ektacytométrie +/- biologie moléculaire)
- Traitement au long cours : **supplémentation en foldine** dans les formes avec une anémie
- Complications possibles :
 - Anémie profonde secondaire à une érythroblastopénie lors d'une **primo-infection au Parvovirus B19** (à évoquer devant un taux de réticulocytes inhabituellement bas). Transfusion habituellement nécessaire.
 - Majoration aiguë de l'anémie dans un contexte infectieux par hyper-hémolyse pouvant faire discuter une transfusion (taux d'Hb < à 7 g/dl)
 - **Lithiases biliaires** (plus fréquentes en cas de Sd de Gilbert) – échographie vésiculaire / an en l'absence de cholécystectomie
 - plus rarement: surcharge en fer, infarctus splénique, thrombose profonde post-splénectomie
- Indication de la **splénectomie** fonction de l'importance de l'anémie chronique (taux d'Hb < 8 g/dL) et/ou de la tolérance clinique (asthénie marquée, fatigabilité, splénomégalie douloureuse, ictère marqué...)
- **En cas de splénectomie, risque infectieux particulièrement élevé** chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans et lors des deux premières années suivant la splénectomie mais persistant toute la vie (**antibioprophylaxie, modification du calendrier vaccinale et autres mesures - cf annexe 8**)

Elliptocytose héréditaire (et pyropoïkylocytose)

- Population africaine majoritairement - 1/ 2 000 à 4 000 à travers le monde mais peut atteindre 1/100 dans certaines régions d'Afrique
- Transmission autosomique dominante
- Présentation : **asymptomatique** (diagnostic **fortuit sur le frottis sanguin**) chez 90 % des patients – **forme grave appelée pyropoïkylocytose** chez moins de 10% des patients
- Présentation biologique :
 - . forme simple : Hb N, réticulocytes N, frottis sanguin avec présence de nombreux elliptocytes, marqueurs d'hémolyse normaux (parfois haptoglobine ↓ isolément),
 - . pyropoïkylocytose : Hb ↓, réticulocytes ↑, frottis sanguin avec présence d'elliptocytes et **GR fragmentés**, marqueurs d'hémolyse avec haptoglobine ↓, +/- bilirubine libre ↑, +/- LDH ↑
- Diagnostic biologique : **analyse du frottis sanguin** +/- examens spécialisés (Ektacytométrie +/- biologie moléculaire)
- Traitement au long cours : **Absent** (supplémentation en foldine dans les formes avec anémie)
- Complications :
 - **habituellement absentes** dans l'elliptocytose simple (pas de suivi médical nécessaire)
 - possibles dans la pyropoïkylocytose
 - . Anémie profonde secondaire à une érythroblastopénie lors d'une **primo-infection au Parvovirus B19** (à évoquer devant un taux de réticulocytes inhabituellement bas). Transfusion habituellement nécessaire.
 - . Majoration aiguë de l'anémie dans un contexte infectieux par hyper-hémolyse pouvant faire discuter une transfusion (taux d'Hb < à 7 g/dl)
 - . **Lithiases biliaires** (plus fréquentes en cas de Sd de Gilbert) - échographie vésiculaire / an en l'absence de cholécystectomie
 - . plus rarement: surcharge en fer, infarctus splénique, thrombose profonde post-splénectomie
- Indication de la **splénectomie** fonction de l'importance de l'anémie chronique (taux d'Hb < 8 g/dL) et/ou de la tolérance clinique (asthénie marquée, fatigabilité, splénomégalie douloureuse ou ictère marqué...)
- **En cas de splénectomie, risque infectieux particulièrement élevé** chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans et lors des deux premières années suivant la splénectomie mais persistant toute la vie (**antibioprophylaxie, modification du calendrier vaccinale et autres mesures - cf annexe 8**)

Stomatocytose héréditaire

- Ubiquitaire - une incidence estimée à 1/50 000 naissances
- Transmission autosomique dominante ou de Novo
- Anomalie de l'hydratation érythrocytaire
- Présentations possibles: **splénomégalie** / anémie non obligatoire voire **polyglobulie** / **hyperferritinémie** à l'âge adulte / tableau d'œdèmes inexpliqués en période anténatale et néonatal / thrombose post splénectomie
- Présentation biologique : Hb N (le plus souvent) ou ↓ ou ↑, réticulocytes ↑, marqueurs d'hémolyse +/- présents
- Diagnostic biologique : examens spécialisés (Ektacytométrie + biologie moléculaire)
- Traitement au long cours : **supplémentation en foline** dans les formes avec une anémie
- Complications possibles :
 - **Lithiases biliaires** (plus fréquentes en cas de Sd de Gilbert)
 - **surcharge en fer** (en l'absence de transfusion)
 - **Thrombose** veineuse profonde et/ou artérielle post-splénectomie
- **Habituellement contre-indication à la splénectomie (absence d'efficacité sur le taux d'hb et complications thrombotiques fréquentes)**

Annexe 11 : Principales références bibliographiques

- Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *Br J Haematol.* oct 2019;187(1):13-24.
- Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* juill 2013;27(4):167-78.
- Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica.* 2016;101(11):1284-94.
- Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* mai 2017;39 Suppl 1:47-52.
- Eber SW, Armbrust R, Schröter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr.* sept 1990;117(3):409-16.
- Rocha S, Costa E, Rocha-Pereira P, Ferreira F, Cleto E, Barbot J, et al. Complementary markers for the clinical severity classification of hereditary spherocytosis in unsplenectomized patients. *Blood Cells Mol Dis.* 15 févr 2011;46(2):166-70.
- Fenneteau O, et Micheline Maier-Redelsperger M. Apport de l'examen du frottis de sang pour le diagnostic de la pathologie constitutionnelle du globule rouge. *Revue Francaise des laboratoires.* 2000;324:51-62.
- Girodon F, Garçon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Fénéant-Thibault M, et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol.* févr 2008;140(4):468-70.
- Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica.* avr 2012;97(4):516-23.
- Mayeur-Rousse C, Gentil M, Botton J, Thibaut MF, Guitton C, Picard V. Testing for hereditary spherocytosis: a French experience. *Haematologica.* déc 2012;97(12):e48-49; author reply e52.
- Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood.* mai 1983;61(5):899-910.
- Da Costa L, Suner L, Galimand J, Bonnel A, Pascreau T, Couque N, et al. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders: Assessment of a new generation ektacytometer. *Blood Cells Mol Dis.* janv 2016;56(1):9-22.
- King M-J, Garçon L, Hoyer JD, Iolascon A, Picard V, Stewart G, et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* juin 2015;37(3):304-25
- ANPGM_137 Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge.
https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_137-Pathologies_du_globule_rouge.pdf
- Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King M-J, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *Br J Haematol.* janv

2012;156(1):37-49.

- Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. août 2017;102(8):1304-13.
- Niss O, Chonat S, Dagaonkar N, Almansoori MO, Kerr K, Rogers ZR, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. oct 2016;61:4-9.
- Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K, et al. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019;104(8):1554-64.
- Andolfo I, Russo R, Rosato BE, Manna F, Gambale A, Brugnara C, et al. Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. *Am J Hematol*. déc 2018;93(12):1509-17.
- Stephanie van Straaten, Bart J Biemond, Jean-Louis Kerkhoffs, Jerney Gitz-Francois, Richard van Wijk, Eduard J van Beers. Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: Evidence-based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol*. Nov 2018;93(11):E374-E376.

Notes personnelles :

