

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Juillet 2021

**Filière de santé maladies rares MCGRE
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse**



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 arégénératif 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 du PNDS).

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 inexplicables 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.**

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 (**antibioprofylaxie, 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 (**antibioprofylaxie, 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 inexplicables 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 foldine** 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)**

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'érythroïèse) 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'érythroïèse) : <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'érythroïèse 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 ».