

# Formation GR-learn

**Objectifs du socle: acquisition des connaissances de base sur les 4 maladies du globule rouge les plus fréquentes en France**

## **Sommaire:**

1. Drépanocytose
2. Bêta-thalassémie
3. Déficit en G6PD
4. Sphérocytose héréditaire

# Glossaire

**ANSM:** Agence nationale de sécurité du médicament

**CVO:** Crise vaso-occlusive

**CGR:** Concentré de Globules Rouges

**COVID-19:** Maladie à coronavirus 19

**DFO:** Déféroxamine

**DFP:** Défériprone

**DFX:** Déférasirox

**DID:** Diabète insulino-dépendant

**DMO:** Densité minérale osseuse

**DROM:** département et région d'outre-mer

**EMA:** Eosine 5 maléimide

**G6PD:** Glucose-6-phosphate déshydrogénase

**GB:** Globule Blanc

**GR:** Globule Rouge

**Hb:** Hémoglobine

**HLA:** Human leukocyte antigen

**HTAP:** Hypertension artérielle pulmonaire

**IRM:** Imagerie par résonance magnétique

**LDH:** Lactate déshydrogénase

**NFP:** Numération-Formule avec Plaquettes

**OPH:** Ophtalmologie

**ORL:** Oto rhino laryngologie

**PNDS:** Protocole national de diagnostic et de soins

**SC:** Sous-Cutané

**SDM:** Syndrome drépanocytaire majeur

**SMG:** Splénomégalie

**STA:** Syndrome thoracique aigu

**TCMH:** Teneur cellulaire moyenne en hémoglobine

**TDT:** Thalassémie dépendante des transfusions

**TNDT:** Thalassémie non dépendante des transfusions

**VGM:** Volume globulaire moyen

**VHA:** Virus hépatite A

**VHB:** Virus hépatite B

# 1. Définition d'une anémie

**Anémie = diminution du taux d'Hb en-dessous de 2 écarts-types par rapport aux valeurs moyennes pour l'âge**

**Chez l'adulte** : < 13 g/dL chez l'homme, < 11,5 g/dL chez la femme

**Chez l'enfant** (au-delà de la puberté, cf. adulte) : Naissance : < 15 g/dL, 2-6 mois : < 9,0 g/dL, 6 mois – 4 ans : < 10 g/dL

## **VGM: volume globulaire moyen**

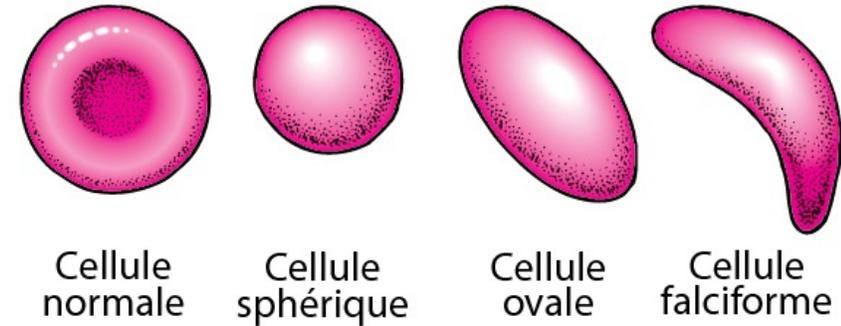
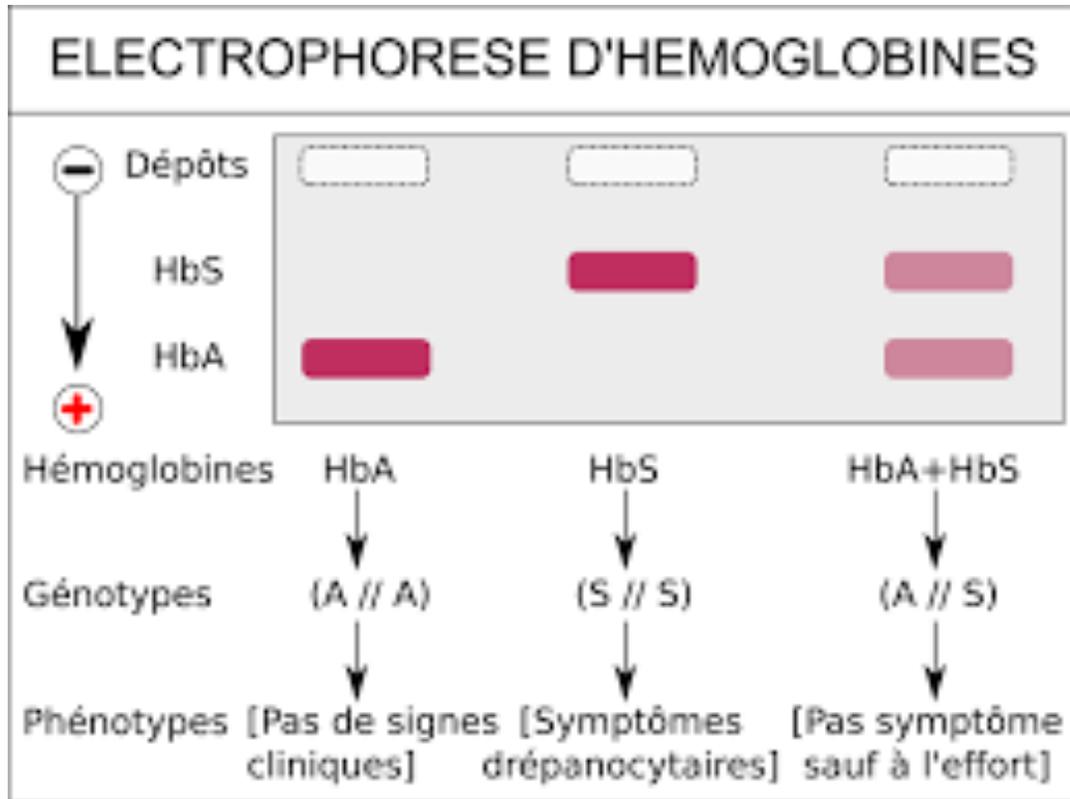
- <80 fL : microcytaire
- $\geq 80$  et  $\leq 100$  fL : normocytaire
- >100 fL : macrocytaire.
- Entre 2 et 10 ans, microcytaire si VGM < 70 + âge en années.

## **Réticulocytes**

- < 50 G/L : caractère hypo ou arégénératif
- > 100 G/L : caractère régénératif

**TCMH: teneur corpusculaire moyenne de l'Hb (pg/hématies)**  
Normale entre 32 et 36 pg/ Hématie

## 2. Drépanocytose = anémie à hématies falciformes



2.1 Définitions

2.2 Épidémiologie

2.3 Diagnostic biologique

2.4 Complications

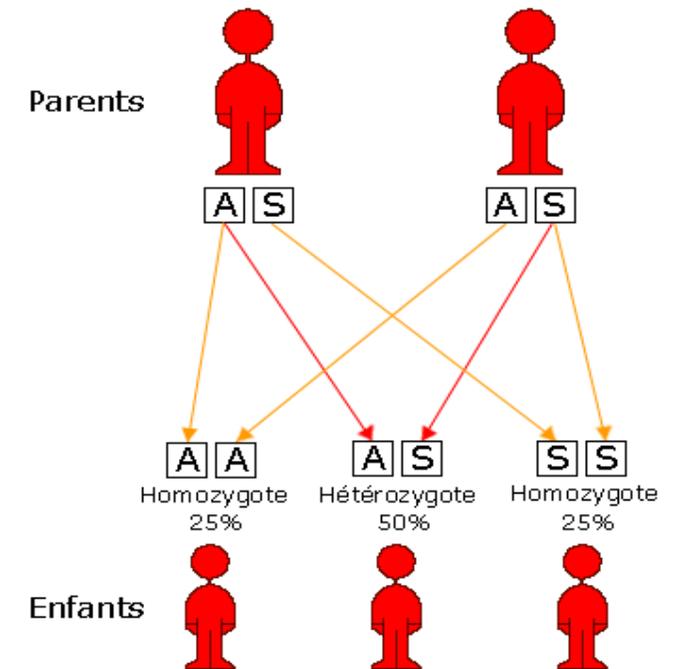
2.5 Prise en charge pluridisciplinaire

## 2.1 Définitions

- Maladie génétique causée par une mutation du gène  $\beta$  de la globine, l'hémoglobine anormale (HbS) a tendance à polymériser et fragilise le globule rouge → globules rouges petits et à forme de faucille
- Transmission génétique : est autosomique récessive. Après conseil génétique, le diagnostic prénatal est réalisable sur prélèvement de villosités choriales ou de liquide amniotique par analyse génétique moléculaire
- Problématique posée: les globules sont détruits en excès dans la rate → anémie hémolytique constitutionnelle. Marqueurs biologiques d'hémolyse avec haptoglobine ↓, +/- bilirubine libre ↑, +/- LDH ↑

## 2.2 Épidémiologie

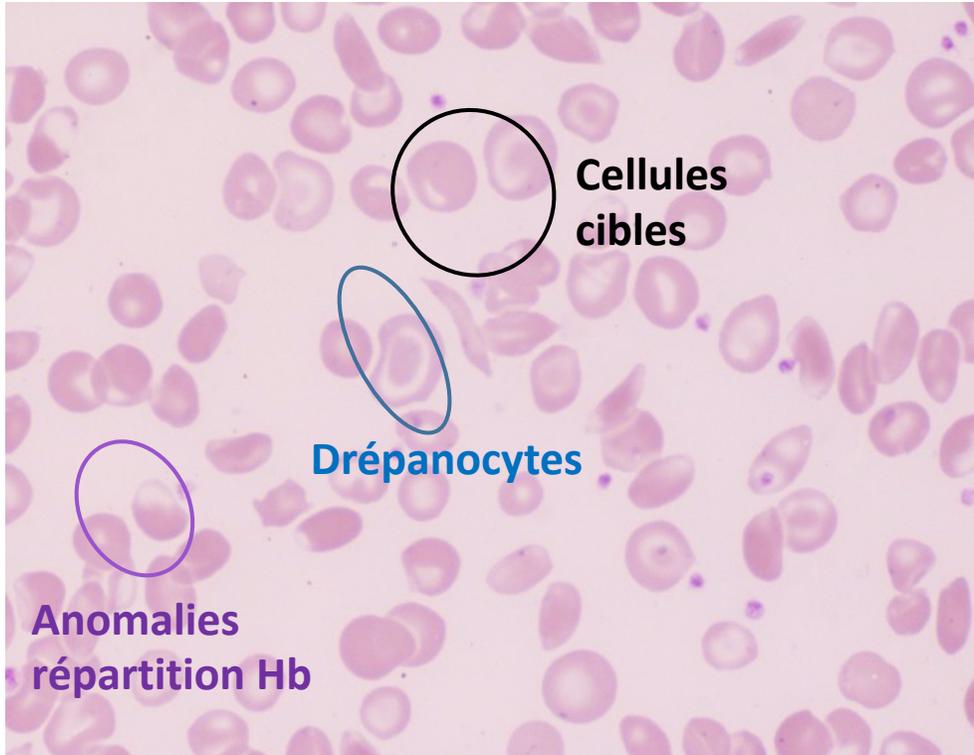
- Les derniers chiffres disponibles indiquent que 466 enfants drépanocytaires ont vu le jour en France en 2015, soit une prévalence de 1/1736 naissances
- Ce chiffre en fait la maladie génétique la plus fréquente en France
- Cette prévalence est beaucoup plus importante dans les DROM (1/499) et en région parisienne (1/765) où se concentrent les populations à risque.



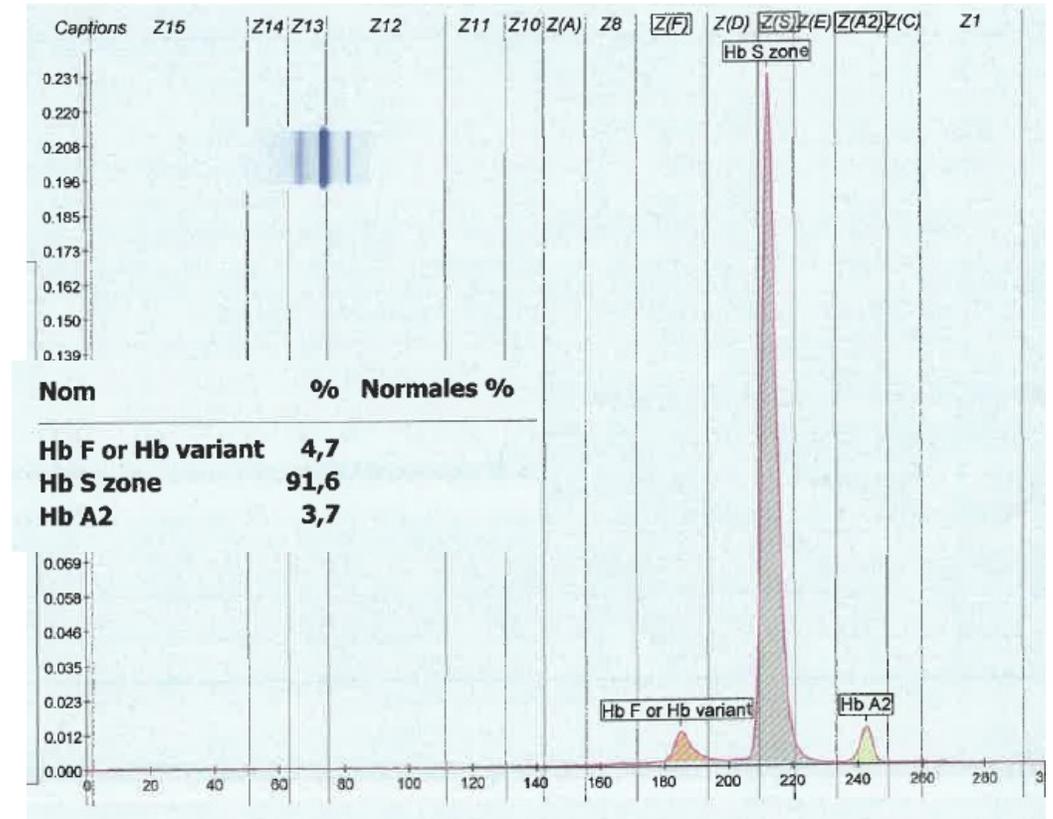
## 2.3 Diagnostic

### biologique

#### Drépanocytes sur frottis sanguin



#### Bilan phénotypique Hb



Dans les formes SS les plus fréquentes :

**Bilan biologique de base** : Hb totale < 10 g/dL; réticulocytes > 100 G/L; LDH, plaquettes et GB augmentés.

**Électrophorèse Hb** : HbS >70% et absence HbA

A approfondir en module spécifique pour les autres formes de SDM.

## 2.4

# Complications

- **Période néonatale 0 - 3 mois** : Asymptomatique par protection HbF
- **Petite enfance 3 mois – 5 ans**
  - Séquestration splénique : anémie
  - Infections
  - CVO, notamment mains et pieds
- **Adolescence**
  - CVO osseuses hyperalgiques
  - Priapisme
  - AVC
  - Syndrome Thoracique Aigu (STA)
- **Âge adulte**
  - Infections et anémies aiguës rares
  - Crises douloureuses et STA + fréquents
  - Complications en grossesse
  - *Priapisme et ulcères*

## 2.5 Prise en charge pluridisciplinaire

- **5 objectifs**

- Prise en charge optimale et rapide des CVO
- Détection précoce et traitement des complications aiguës (AVC, STA...)
- Prévention, dépistage, traitement des complications chroniques (Ostéonécrose...)
- Discussion et remise en question d'un traitement de fond
- Appréciation retentissement psychologique

- **Suivi régulier**

- Dépister les complications à long terme : échographie abdominale annuelle, EFR, OPH, ORL
- Évaluer le besoin transfusionnel
- Transition âge pédiatrique/adulte
- Suivi particulier en cas de grossesse

# 3. Bêta-thalassémie

Maladies génétiques autosomiques récessives.

Responsables de défauts de synthèse des chaînes de la  $\beta$ -globine entraînant une diminution de la production de l'hémoglobine.

Fréquentes dans le monde **et** rares en France.

3.1 Définitions

3.2 Épidémiologie française en 2021

3.3 Diagnostic biologique

3.4 Complications

3.5 Prise en charge pluridisciplinaire

## 3.1 Définitions

- Les patients porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie mineure (**mutation d'un gène  $\beta$  sur 2**) ne sont pas malades.
- En fonction des mutations, il existe différentes formes de sévérité
  - **Thalassémie Majeure ou Dépendante des Transfusions (TDT)** : l'anémie est sévère (< 7 g/dL) et précoce nécessitant un régime transfusionnel au long cours
    - ✓  $\beta$ -thalassémie majeure (mutation en général homozygote sur les 2 gènes  $\beta$ )
  - **Thalassémie Intermédiaire ou Thalassémie Non Transfusion Dépendante (TNDT)**: l'anémie chronique est moins sévère (> 8 g/dL) et ne nécessite pas de transfusions régulières. Quelques patients peuvent être diagnostiqués tardivement :
    - ✓  $\beta$ -thalassémie intermédiaire (**mutations sur les 2 gènes  $\beta$** )
    - ✓ HbE/  $\beta$  -thalassémie (**double hétérozygotie sur  $\beta$** ).

**Le diagnostic différentiel entre TDT et TNDT se fait en général vers l'âge de 2 ans**

## 3.2 Épidémiologie française en 2021

- 762 patients  $\beta$ -thalassémiques dans le registre français (âge médian 23 ans)
  - Prévalence estimée : 0,5/100.000 personnes
  - 416 Patients TDT
  - 346 Patients TNDT
  - Dont 127 patients ont bénéficié avec succès d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

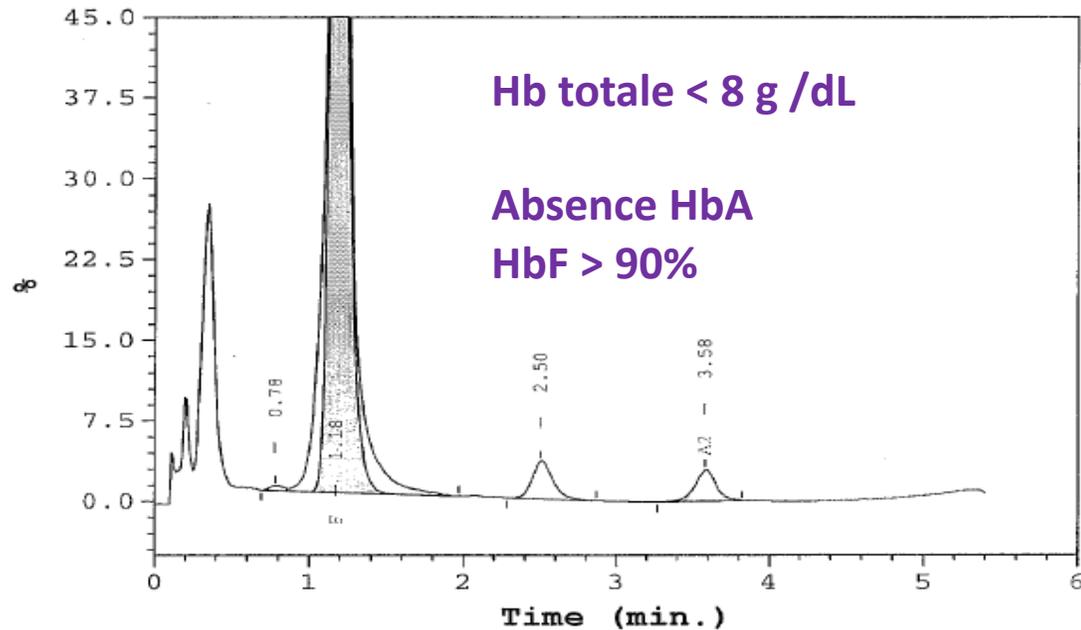
# 3.3 Diagnostic biologique des bêta-thalassémies

## Transfuso-dépendante

F Concentration = 95.4\* %  
A2 Concentration = 2.9 %

\*Values outside of expected ranges

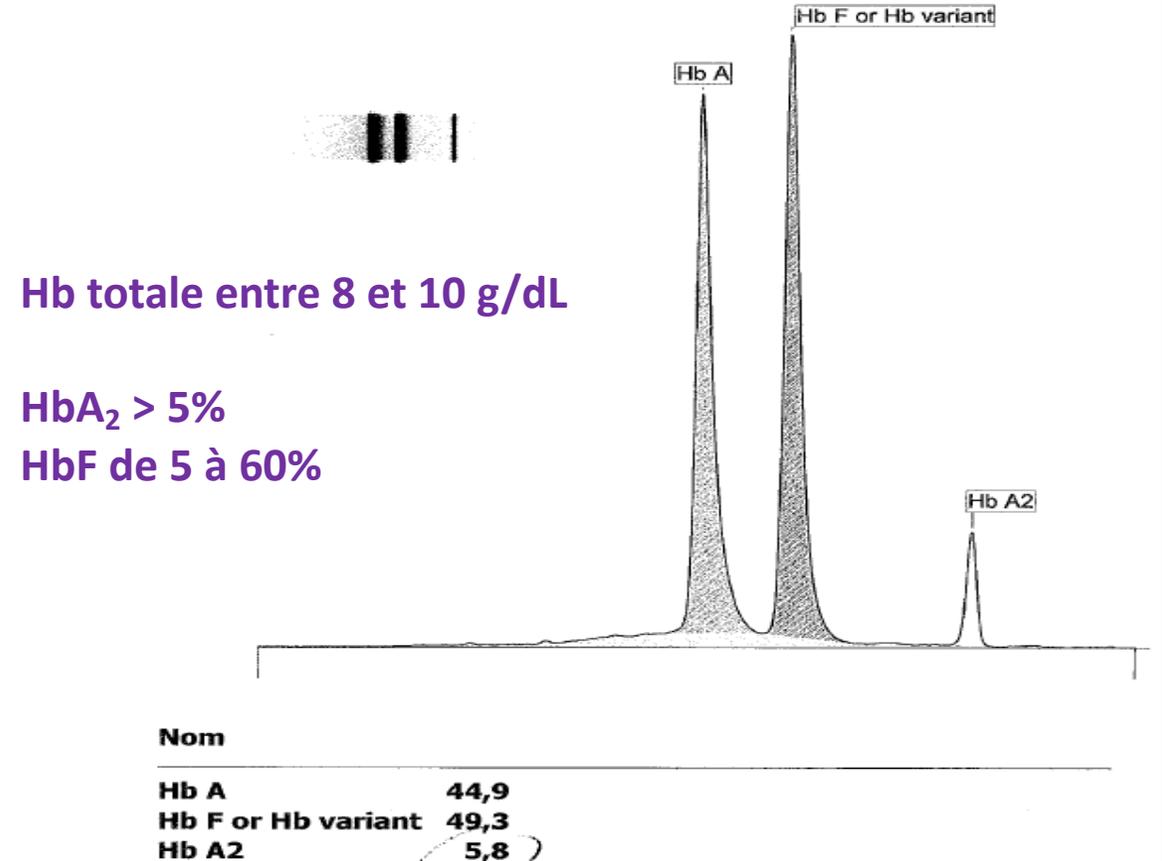
Analysis comments:



## Non Transfuso-dépendante

### Electrophorèse de l'hémoglobine

réalisée par électrophorèse capillaire sur automate CAPILLARYS 2 - SEBIA



Confirmation génétique INDISPENSABLE (labo référence) avec étude statut alpha-globine

## 3.4 Complications

- **Anémie**
  - Due surtout à une dysérythropoïèse avec une hémolyse chronique modérée
  - Modérée si TNDT et sévère, précoce et profonde nécessitant un régime transfusionnel toutes les 3-6 semaines si TDT
  - Atteinte biliaire sur l'hémolyse chronique
  - Hypersplénisme nécessitant parfois une splénectomie
  - Allo et auto-immunisation induites par les transfusions
- **Hémochromatose**
  - La surcharge en fer est la principale cause de morbidité hépatique, cardiaque et endocrinienne : fibrose, cirrhose et carcinome hépatique, insuffisance cardiaque et arythmie, hypogonadisme très fréquent, retard statural, DID, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, ostéoporose
  - Surveillance paraclinique régulière : ferritinémie, glycémie et test d'intolérance au glucose, bilans hormonaux, ECG, échographies et IRM hépatique et cardiaque, élastométrie, densité minérale osseuse (DMO)
  - Elle est souvent présente, plus tardivement, chez les patients non ou peu transfusés , par hyperabsorption digestive
- **Infections : risque majoré en cas de splénectomie :**
  - Risque d'infection sévère à germes encapsulés : Pneumocoques +++
  - Risque viral transfusionnel quasi nul maintenant en France
  - Erythroblastopénie sur infection à Parvovirus B19
- **Maladie thromboembolique : risque majoré chez les TNDT et en cas de splénectomie**
- **HTAP : risque majoré en cas de splénectomie**
- **Hématopoïèse extramédullaire**
- **Déformations osseuses, ostéoporose et fractures**

## 3.5 Prise en charge multidisciplinaire

PNDS Thalassémie 2021

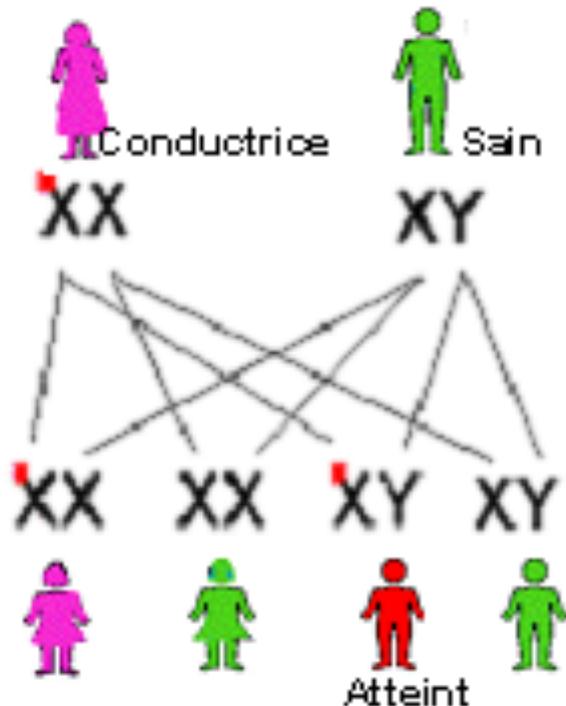
- **Conseil génétique** familial et diagnostic pré-, anté ou néo-natal
- **Dépistage** précoce et régulier, et traitement de toutes les complications
- **Améliorer l'anémie** et les signes de dysérythropoïèse
  - Régime transfusionnel : CGR phénotypés et compatibilisés
  - Splénectomie partielle ou totale : indications de plus en plus restreintes
  - Dépister une éventuelle carence
- **Traiter la surcharge en fer** : 3 traitements chélateurs avec des spécificités et des effets secondaires différents
  - La déféroxamine (DFO) = DESFERAL® (SC, IV)
  - La déféripone (DFP) = FERRIPROX® (PO)
  - Le déférasirox (DFX) = EXJADE® (PO)
- **Vaccination**: anti bactériennes (Pneumocoque+++, Méningocoques, Haemophilus b) et virales (VHA, VHB, Grippe, COVID-19)
- **Consultation en médecine de la reproduction**, si pas de grossesse ou paternité spontanée
- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : seul traitement curatif, proposée systématiquement si donneur HLA compatible intrafamilial
- Évaluation de la **thérapie génique** dans le cadre d'essais cliniques

# 4. Déficit en G6PD ou favisme

La plus fréquente des enzymopathies du GR.

La G6PD assure la protection du GR contre le stress oxydatif : seule source de NADPH, H<sup>+</sup>.

Favisme = la plus fréquente des causes d'hémolyse aiguë dans le monde.



4.1 Épidémiologie

4.2 Clinique

4.3 Diagnostic biologique

4.4 Traitement

4.5 Prévention

## 4.1 Épidémiologie

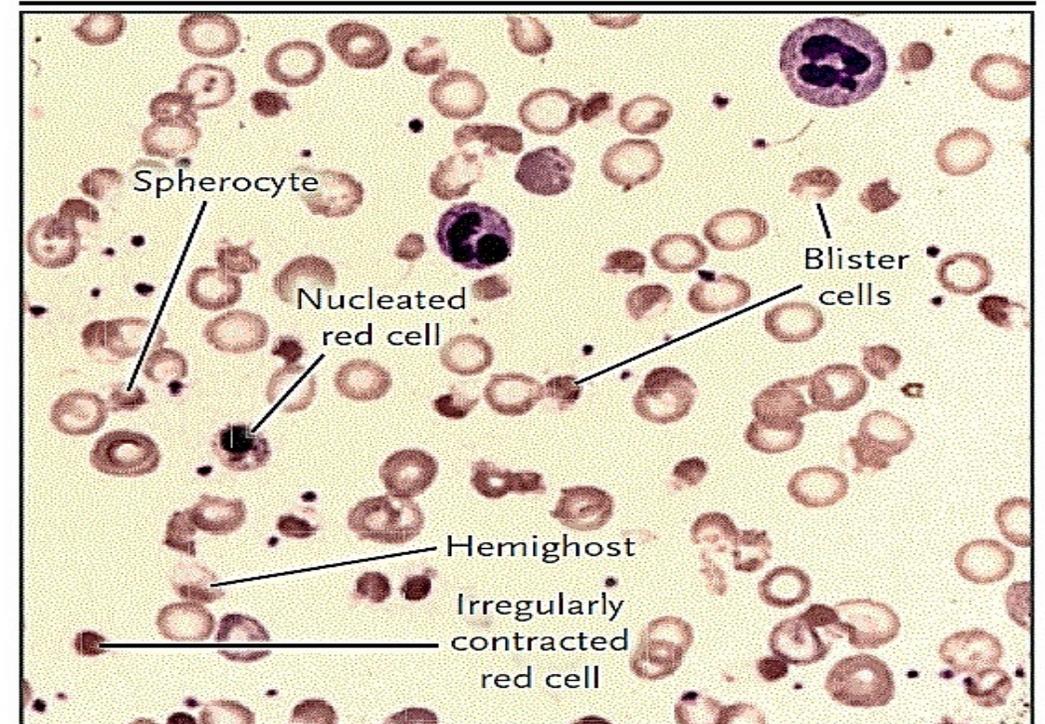
- 400 millions de personnes atteintes dans le Monde
- Gène codant pour la G6PD porté par le chromosome X
- Sujets symptomatiques majoritairement de sexe masculin = hémizyotes
- Rare cas féminin de déficit symptomatique
- Répartition géographique:
  - Répartition « palustre », résistance des personnes déficitaires
  - Variant A- : populations issues d'Afrique
  - Variant B- (=variant Med) : populations du Bassin Méditerranéen et du Moyen-Orient
  - Variants Mahidol et Viangchan: Asie du Sud Est
  - Variants Canton et Kaiping: Chine

## 4.2 Clinique

- Le plus souvent asymptomatique
- Présentation clinique:
  - Ictère néonatal:
    - hyperbilirubinémie aiguë et sévère sur hémolyse aiguë entre J4 et J10 (peut-être très élevée, avec risque de toxicité neurologique)
    - hyperbilirubinémie précoce (24 à 36 premières heures de vie) non expliquée par cause immunologique et sans hémolyse patente initiale
  - Hémolyse aiguë après exposition alimentaire (fève « favisme ») ou médicamenteuse ou lors d'une infection
    - Dans les 24h (favisme) à 3j (médicament) suivant exposition, intensité variable
    - Anémie aiguë (asthénie, pâleur), douleurs abdominales ou lombaires, urines « porto » ou « coca-cola » (hémoglobinurie), ictère dans un second temps
  - Anémie chronique des déficits de classe I (cas rares)
    - Anémie hémolytique chronique de sévérité variable, réticulocytose élevée
    - Complications habituelles des hémolyses chroniques (SMG, ictère, lithiase biliaire, érythroblastopénie à parvovirus B19)

## 4.3 Diagnostic biologique

- NFP-R et bilan d'hémolyse:
  - Anémie parfois très sévère, réticulocytose élevée
  - Frottis: corps de Heinz dans GR, hématies mordues ou pincées, hématies fantômes ou hemighost
  - LDH et bilirubine libre élevées, haptoglobine effondrée
- En dehors des épisodes d'hémolyse, NFP normale (sauf patient atteint d'un déficit de classe 1)
- Dosage enzymatique (labo compétent)
  - A distance d'une transfusion (>3 mois)
- Diagnostic moléculaire: identification mutation en cause (génotypage) si dosage ne permet pas le diagnostic.



## 4.4 Traitement

- Ictère du nouveau né déficitaire
  - Prévenir et corriger rapidement l'hyperbilirubinémie sévère pour éviter tout risque neurologique
  - Dépistage systématique +++
  - Photothérapie; exsanguino-transfusion
- Hémolyse aiguë
  - Arrêt de l'exposition à l'agent déclenchant
  - Hydratation
  - Transfusion CGR selon tolérance clinique et degré d'anémie
  - Épuration extra-rénale si insuffisance rénale
- Anémie hémolytique chronique (déficit de classe 1)
  - Transfusions CGR si aggravation anémie / régulières si anémie sévère
  - Supplémentation en acide folique
  - +/- chélateur du fer +/- splénectomie +/- cholécystectomie

## 4.5 Prévention

- Éviction médicamenteuse +++
  - Liste ANSM de médicaments CI: <http://ansm.sante.fr/g6pd>
- Règles hygiéno-diététiques
  - Éviction
    - Fèves, crues, cuites, fraîches ou surgelées
    - Apports élevés de vitamine C par le biais de compléments alimentaires
    - Quinine (dans certaines boissons toniques, énergisantes ou apéritives)
  - Liste des aliments déconseillés: <https://www.anses.fr/fr/content/favisme>
  - Attention aux listes erronées d'aliments contre-indiqués sur internet
- Éducation thérapeutique
- Carte de soins et d'urgence, PAI chez enfant
- PNDS déficit en G6PD 2021



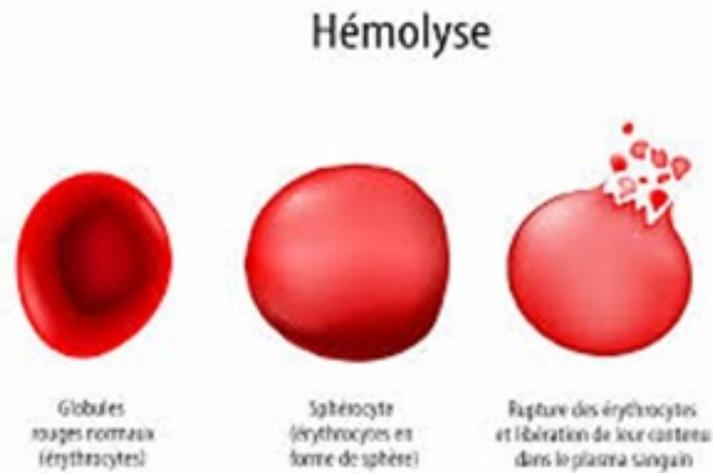
# 5. Sphérocytose héréditaire

Anomalie génétique des protéines de membrane du globule rouge => globules rouges petits et sphériques (« sphérocytes » => anémie hémolytique).

Épisodes d'hémolyse aiguë (parfois transfusion), facteurs favorisants types infections virales (Parvo B19)

Hémolyse chronique, lithiases biliaires, splénomégalie, anémie

Suivi régulier, échographies abdominales annuelles, supplémentation acide folique, parfois splénectomie



5.1 Physiopathologie

5.2 Épidémiologie

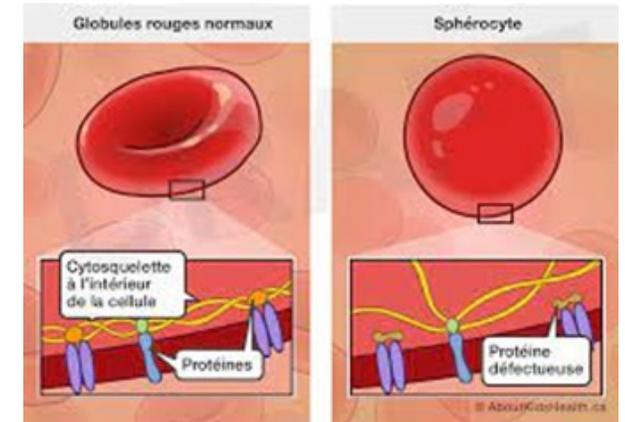
5.3 Diagnostic biologique

5.4 Complications

5.5 Prise en charge

## 5.1 Définition = Maladie de Minkowski-Chauffard

- Maladie génétique qui touche les protéines de la membrane du globule rouge => anomalie de surface membranaire: les globules rouges sont petits et sphériques (« sphérocytes »).



- Transmission génétique: autosomique dominante (2/3 des cas) ou récessive (1/3 des cas). Population caucasienne + fréquente.
- Mécanisme: Plusieurs gènes décrits. Déficit partiel en protéine de membrane. Les globules rouges sont fragilisés, et perdent des fragments de leur membrane => diminution de la surface de la membrane du globule qui devient petit et sphérique
- Problématique posée: les globules sont détruits en excès dans la rate => anémie hémolytique constitutionnelle. Marqueurs biologiques d'hémolyse avec haptoglobine ↓, +/- bilirubine libre ↑, +/- LDH ↑

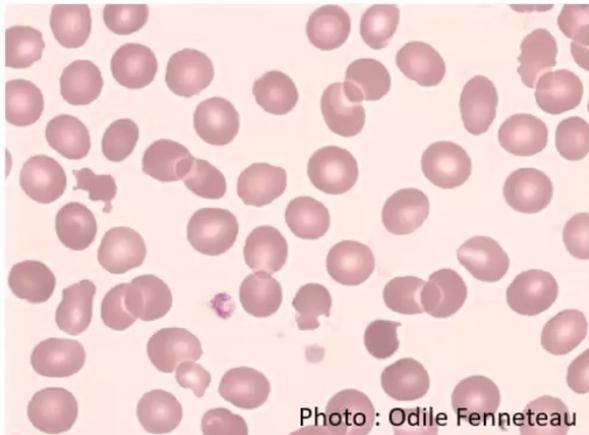
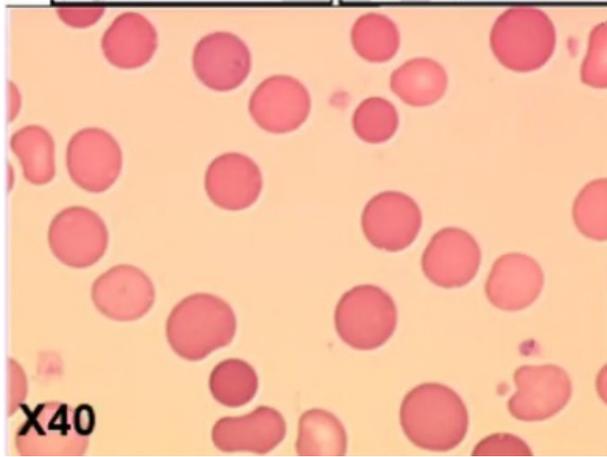
## 5.2 Épidémiologie

- Maladie membranaire érythrocytaire la plus fréquente en Europe du Nord et en Amérique du Nord: incidence de 1/3000 voire 1/2000 naissances.
- Population caucasienne +++
- Transmission génétique: autosomique dominante (2/3 des cas) ou récessive (1/3 des cas).

	Forme mineure	Forme modérée	Forme sévère
<b>Fréquence</b>	20 % des patients hémolyse compensée	Environ 60-70% des patients	10 % des patients
<b>Taux d'Hb</b>	11 à 15 g/dL	8 à 11 g/dL	6 à 8 g/dL
<b>Réticulocytes</b>	entre 3 et 6 %	> 6 %,	> 10 %
<b>Splénomégalie</b>	Non ou discrète	Oui, présente chez 75 à 90 % des adultes	Oui, présente chez 75 à 90 % des adultes

## 5.3 Diagnostic biologique

### Sphérocytes au frottis sanguin:



GR hyper-denses  
(CCMH > 36 g/dL) et  
fragiles

### Test EMA (Eosine 5-maléimide):

Cytométrie de flux



**Diagnostic positif (Sp = 99%) de SH.**

Seuil : diminution de 21% ou plus de la fluorescence totale par rapport aux témoins

**ATTENTION** : environ 7 à 10% de faux négatifs



Si suspicion clinique +++

Ektacytométrie en gradient osmolarité (Osmoscan)  
+/- génotypage NGS en **laboratoire de référence**

- CHU Robert-Debré (Pr Lydie Da Costa)
- CHU Kremlin-Bicêtre (Dr Véronique Picard)

## 5.4 Complications

- Complications aiguës

- Épisodes d'hémolyse aiguë possibles: anémie profonde et brutale, ictère, splénomégalie
- Peuvent nécessiter une transfusion
- Facteurs favorisants ou potentialisant les épisodes d'hémolyse aiguës: infections virales, notamment parvoB19

- Complications chroniques

- Anémie due à l'hémolyse chronique
- Lithiases vésiculaires
- Splénomégalie chronique

- Risque infectieux si splénectomie

- Risque d'infection sévère à germes encapsulés : Pneumocoques, méningocoques, Haemophilus influenzae
- Érythroblastopénie sur infection à Parvovirus B19

## 5.5 Prise en charge

- Transfusions selon la clinique
- Supplémentation en acide folique
- Dépister les complications à long terme : échographies abdominales annuelles
- Cholécystectomie si lithiases vésiculaires
  
- Suivi régulier
  - Évaluer le retentissement de l'anémie sur la croissance
  - Maintenir les vaccinations à jour, prévoir la splénectomie en anticipant les vaccins
  - Suivi à poursuivre à l'âge adulte avec suivi de la ferritine
  
- Splénectomie si épisodes d'hémolyse répétés ou en fonction de l'importance de l'anémie chronique (retentissement de l'anémie chronique, taux d'Hb <8 g/dL) et/ou de la tolérance clinique (asthénie marquée, fatigabilité, splénomégalie douloureuse, ictère marqué...)

## Drépanocytose = anémie à hématies falciformes

- Transmission autosomique récessive
- Mutation gène  $\beta$ -globine = HbS
- Maladie génétique la plus fréquente en France
- Plusieurs types:
  - La drépanocytose homozygote = S/S
  - Les drépanocytoses hétérozygotes composites:
    - S/C, S/O Arab, S/D Punjad
    - S/ $\beta^0$ -thalassémie et S/ $\beta^+$ -thalassémie
- Clinique: anémie hémolytique chronique +/-
  - Phénomènes vaso-occlusifs
  - Épisodes d'accentuation de l'anémie
  - Infections sévères
- Biologie dans la forme SS la plus fréquente : Hb < 10 g/dL, microcytose, hypochromie, drépanocytes sur le frottis, réticulocytes > 100 G/L; marqueurs d'hémolyse

## $\beta$ -thalassémie

- Transmission autosomique récessive, > 200 anomalies génétiques  $\neq$  connues atteignant le gène  $\beta$
- Défauts de synthèse des chaînes  $\beta$ -globine:  $\sphericalangle$  production Hb, dysérythropoïèse et hémolyse
  - Soit absence totale d'expression (= pas de  $\beta$ -globine synthétisée =  $\beta^0$ ),
  - Soit une diminution +/- importante d'expression (=diminution de synthèse de  $\beta$  globine =  $\beta^+$ )
- 3 phénotypes clinico- biologiques:
  - **$\beta$ -thalassémie mineure (hétérozygote)**: 1 seul gène  $\beta$  muté, asymptomatique, microcytose, anémie minime > 10 g/dl
  - **$\beta$ -thalassémie Intermédiaire (TNTD)**: besoins transfusionnels absents ou occasionnels, anémie peu marquée (Hb 8-10 g/dL), microcytose, hypochromie
  - **$\beta$ -thalassémie Majeure (TDT)** : programme transfusionnel, anémie sévère (Hb 4-7 g/dL), microcytose, hypochromie

## Sphérocytose

- Transmission autosomique dominante (2/3) ou récessive (1/3)
- Anomalie de la surface membranaire des GR
- Anémie hémolytique chronique, +/-
  - Épisode d'hémolyse aiguë avec ictère et splénomégalie
  - Lithiase vésiculaire
  - Splénomégalie chronique
- Hb = 6-15 g/dL (fonction sévérité), CCMH > 36 g/dL, sphérocytes sur frottis, réticulocytes > 100 G/L; marqueurs d'hémolyse;
- test EMA (! faux- négatifs), ektacytométrie, génotypage (labo de référence)

## Déficit en G6PD = favisme

- Plus fréquente cause d'hémolyse aiguë dans le monde
- Transmission liée à l'X, garçons +++
- Asymptomatique +/-
  - Ictère néonatal
  - Hémolyse aiguë après exposition alimentaire (fève +++), médicamenteuse ou lors d'une infection
- Dosage enzymatique, **à distance d'une transfusion** (>3 mois)

GR-learn in a glance