

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Argumentaire

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



Juillet 2021

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
PRÉAMBULE.....	5
METHODOLOGIE.....	5
CLASSIFICATION DES PATHOLOGIES DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE.....	6
SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE.....	6
1 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....	6
1.1 <i>Circonstances diagnostiques</i>	6
1.2 <i>Diagnostic biologique</i>	8
1.2.1 Examens de 1 ^{re} intention.....	8
1.2.2 Examens de 2 ^e intention.....	11
2 ANNONCE DIAGNOSTIQUE.....	12
3 BILAN INITIAL.....	13
4 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	13
4.1 <i>Chez le nouveau-né</i>	13
4.1.1 Prise en charge et traitement de l'ictère du nouveau-né.....	13
4.1.2 Transfusion en période néonatale et les petits nourrissons.....	14
4.1.3 Particularité de l'anémie en période néonatale : utilisation de l'érythropoïétine (EPO) recombinante.....	14
4.2 <i>Prise en charge et traitement de l'hémolyse aiguë</i>	16
4.3 <i>Prise en charge et traitement de l'hémolyse chronique</i>	16
4.3.1 La supplémentation en acide folique.....	16
4.3.2 Transfusions.....	17
4.3.3 Indications de la splénectomie.....	17
4.4 <i>L'érythroblastopénie</i>	23
5 PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS EN LIEN AVEC L'HEMOLYSE CHRONIQUE.....	23
5.1 <i>Les lithiases biliaires</i>	23
5.2 <i>La surcharge en fer</i>	24
5.3 <i>Autres complications plus rares</i>	26
6 COMPLICATIONS DE LA SPLENECTOMIE.....	26
6.1 <i>Un syndrome infectieux sévère</i>	26
6.2 <i>Une maladie thrombo-embolique</i>	28
6.3 <i>L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)</i>	28
6.4 <i>Autres complications plus rares</i>	29
7 SUIVI DES PATIENTS.....	29
7.1 <i>Objectifs</i>	29
7.2 <i>Suivi clinique et para-clinique des patients porteurs d'une sphérocytose</i>	29
7.3 <i>Education du patient et de l'entourage</i>	30
ELLIPTOCYTOSE HEREDITAIRE (ET SA FORME AGGRAVEE LA PYROPOÏKYLOCYTOSE).....	30
1 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....	30
1.1 <i>Circonstances diagnostiques</i>	30
1.2 <i>Diagnostic biologique</i>	32
1.2.1 Examens de 1 ^{re} intention.....	32
1.2.2 Examens de 2 ^e intention.....	32
2 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET CONSEIL GENETIQUE.....	33
3 PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DES PRINCIPALES COMPLICATIONS.....	34
4 SUIVI DES PATIENTS.....	34
STOMATOCYTOSE HEREDITAIRE.....	34
1 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE.....	35
1.1 <i>Circonstances diagnostiques</i>	35
1.2 <i>Diagnostic biologique</i>	36
2 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET CONSEIL GENETIQUE.....	37
3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	37
3.1 <i>Objectifs principaux</i>	37
3.2 <i>Prise en charge et traitement des principales complications</i>	38
3.2.1 Surveillance et prise en charge de la surcharge en fer.....	38

3.2.2 Surveillance de la grossesse.....	38
3.2.3 Surveillance des complications thromboemboliques	39
3.2.4 Surveillance de l'anémie et de l'hémolyse.....	39
3.3 Suivi des patients porteurs d'une stomatocytose	39
3.3.1 Suivi clinique et para-clinique des patients.....	39
3.3.2 Hospitalisations et admissions en urgence.....	40
ANOMALIES ACQUISES DE LA MEMBRANE	41
TRANSITION DE LA PÉDIATRIE VERS LE SECTEUR DE SOINS ADULTES	41
ANNEXE 1 : RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES	43
ANNEXE 2 : LISTE DES PARTICIPANTS	44
ANNEXE 3 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE.....	45
ANNEXE 4 : TABLEAU DES PRINCIPAUX GENES ET PROTEINES IMPLIQUES DANS LES PATHOLOGIES MEMBRANAIRES DU GLOBULE ROUGE ET MODES DE TRANSMISSION	46
ANNEXE 5 : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HEMOLYSE.....	47
ANNEXE 6 : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE	48
ANNEXE 7 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES GENETIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATHOLOGIES CONSTITUTIONNELLES DE LA MEMBRANE DU GR DANS LEUR FORME TYPIQUE	49
ANNEXE 8 : MESURES ENTOURANT UNE SPLENECTOMIE.....	50
ANNEXE 9 : EXEMPLE DE CARTE DE SOINS ET D'URGENCE « PATIENTS SPLENECTOMISES »	52
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53

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> / Dysérythroïèse congénitale
CMV	Cytomégalovirus
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
EMA	Eosine-5' maléimide
EPO	Erythropoïétine
EBV	Epstein Barr Virus
GR	Globule Rouge
G6PD	Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
HAS	Haute Autorité de la 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'Erythroïèse
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
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Préambule

Le PNDS sur les anomalies de la membrane érythrocytaire a été élaboré 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 : www.has.sante.fr).

Le présent argumentaire comporte les données bibliographiques analysées pour la rédaction des rubriques du PNDS et explicite au regard des données de la littérature les avis d'experts ayant conduit aux recommandations du PNDS.

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 ».

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

Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis en fonction des niveaux de preuve explicités dans le tableau ci-dessous (guide de la HAS « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux ». Avril 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

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 pyropoïkilocytoses 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**.

Les défauts de la membrane érythrocytaire ne sont pas limités uniquement aux pathologies héréditaires décrites ci-dessus, mais ils peuvent également être un événement secondaire dans d'autres troubles héréditaires ou dans des conditions acquises.

Références : (1–7)

Sphérocytose héréditaire

1 Diagnostic et évaluation initiale

1.1 Circonstances diagnostiques

La SH est évoquée devant un tableau typique d'hémolyse intratissulaire 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.

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

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

L'ictère survient chez 65 à 70 % des nouveau-nés et est le plus souvent physiologique : il est à bilirubine libre, apparaît après le 2^e jour de vie, est peu intense (< 250-300 µmol/L chez le nouveau-né à terme eutrophe) et disparaît vers le 10^e jour de vie.

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. En cas d'hyperbilirubinémie sévère (bilirubinémie totale dépassant 340 µmol/L dans les 96 premières heures de vie chez le nouveau-né à terme ou 420 µmol/L après 96 heures), il existe un risque de toxicité neurologique par fixation de la bilirubine libre au niveau du système nerveux central (ictère nucléaire).

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 foëto-maternelle ABO, le déficit en G6PD, 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.

Références : (8–14)

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 %).

Certains auteurs ont proposé comme marqueur prédictif de sévérité l'analyse de certains indices biologiques comme la CCMH et l'indice de distribution des GR : plus leur valeur est élevée, plus la SH est expressive.

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 fetalis ont été décrits, mais sont exceptionnels.

Références : (15–20)

Complications pouvant révéler la pathologie :

- Une **primo-infection virale par le parvovirus (érythrovirus) B19** doit être évoquée en cas d'accentuation brutale de l'anémie, avec réticulocytopenie chez les enfants comme chez les adultes. Le parvovirus B19 est contagieux, aussi en cas de diagnostic chez un patient, il faut prévenir les autres membres de sa famille porteurs également de SH non splénectomisés. Une éducation familiale est indispensable pour apprendre à reconnaître les signes d'anémie aiguë et consulter rapidement pour la réalisation d'un hémogramme avec compte des réticulocytes.
- Une **lithiase vésiculaire**, est fréquente et le plus souvent asymptomatique, découverte à l'examen échographique, 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* impliqué 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.

Références : (21–29)

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 sanguin,
- 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 ou réticulocytaires spécifiques à chaque analyseur peuvent orienter le diagnostic comme le taux de globules rouges hyperdenses avec CCMH > 41 % supérieur à 4 % ou encore la diminution du volume réticulocyttaire (VCMr) en dessous de 100 fL (valeur normale chez l'adulte : 111,17 +/- 6,37) sur les automates ADVIA Siemens®, et plus récemment la différence MCV-MSCV sur analyseur Beckman® ou autre algorithme incluant la fraction de réticulocytes immatures sur les automates Sysmex XE ou XN®).

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 ou encore dans la PPH par sphérisation des fragments par la rate.

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.

Certains auteurs 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 l'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 (cf. tableau 1 infra). 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 petit nombre 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

Auteur	Date	Pays	Journal	Type d'étude	Nombre de sujets testés	Resultat du test EMA	Sensibilité / Spécificité	Commentaire	Ref #
King MJ et al	2000	Grande Bretagne	British J Haematol	monocentrique	SH 96 Contrôles adultes 180 Nouveau-nés contrôles 19 Sang de cordon contrôles 36 Autres pathologies du GR 167	SH moyenne : -32 % Seuil -14 %	93 / 99	Première description du test EMA développé par l'équipe de MJ King	36
Kedar et al	2003	Inde	Clin Lab Haem	monocentrique	SH 10 Contrôles adultes 120 Sang de cordon contrôles 36 Autres pathologies du GR 35	SH moyenne : -30 % Seuil nd	nd	Validation locale	37
Stoya et al	2006	Allemagne	Acta Haematol	monocentrique	SH 58 Contrôles adultes 110 Anémies hémolytiques autres 22 Anémies sans hémolyse 22	SH moyenne : -29 % Seuil -16 %	97 / 99	Validation locale	38
Girodon et al	2007	France	British J Haematol	monocentrique	SH 53 Contrôles adultes 135 Nouveau-nés contrôles 5 Autres pathologies du GR 64	SH moyenne : -33 % Seuil -21 %	89 / 96	Validation locale	39
King MJ et al	2008	Grande Bretagne	Cytometry part B	monocentrique	SH 18 EH 7 PPH 10	SH moyenne : -33 % Seuil nd EH moyenne : -5 % PPH moyenne : -51 %	nd	Comparaison des résultats et des profils dans la SH/HE/PPH avec réalisation de l'électrophorèse des protéines de membrane.	40
Crisp et al	2010	Argentine	Ann Hematol	monocentrique	SH 62 Contrôles adultes 120 Sang de cordon contrôles 36 Autres pathologies du GR 35	SH moyenne : -29 % Seuil -17 %	70 / 96	Comparaison de plusieurs tests diagnostiques de SH Recommande l'association de plusieurs tests diagnostiques.	42
Bianchi P et al	2012	Italie	Haematologica	monocentrique	SH 150 Contrôles adultes 575 Anémies hémolytiques autres 84	SH moyenne : -27 % SH vs control Seuil -11 %	93 / 98	Compare l'association de différents tests. Recommande l'association de plusieurs tests (test EMA + un test fonctionnel) pour optimiser la sensibilité.	43
Mayeur Rouse et al	2013	France	Haematologica	monocentrique	SH 82 Contrôles adultes 133 Autres membranopathies GR 35 Autres anémies hémolytiques 78	SH vs control Seuil -10 % SH vs anémie hémolytique Seuil -14 %	91 / 99 89 / 87	Pose la question du seuil discriminant.	45
Hunt et al	2015	Grande Bretagne	Cytometry part B	monocentrique	SH 129 Contrôles adultes 978 Autres membranopathies GR 24 Autres anémies non membranopathies 186	moyenne Seuil optimal -8 % Seuil test 11 % Seuil test 16 % Seuil test 20 %	FC500, Beckman® -22 % Canto II, Becton® -23 % 96 / 99 82 / 100 71 / 100 64 / 100 100 / 97 87 / 100 71 / 100 64 / 100	Compare 3 seuils et 2 cytomètres différents. Les résultats ne dépendent pas du modèle de cytomètre.	46

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

Dans un but de meilleure lisibilité, les seuils indiqués initialement en valeur absolue (valeurs brutes) ont été convertis en pourcentage de diminution de liaison de l'EMA.

Lorsqu'il existe un contexte familial de SH documenté 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 concordant. (grade A - catégorie 1).
- Le test EMA peut être réalisé en période néonatale en cas de SH connue chez un des parents.

Le tableau en **annexe 7** résume les principales caractéristiques biologiques des pathologies membranaires érythrocytaires.

Références : (30–47)27/07/2021 18:18:00

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 dysérythroïèses 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 mélanésienne (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.

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.

Références : (48–51)

La Biologie moléculaire

Les gènes responsables de SH sont connus : ils codent pour des protéines entrant dans la composition du cytosquelette membranaire du globule rouge. Il s'agit plus particulièrement de celles, impliquées dans les interactions verticales du cytosquelette, c'est-à-dire de l'accrochage du cytosquelette à la membrane plasmique : ankyrine, spectrines alpha et bêta, protéine bande 3 et protéine 4.2. Il existe une grande diversité des bases moléculaires de la sphérocytose héréditaire et de nombreuses mutations privées. Le tableau en **annexe 4** résume le mode de transmission et les caractéristiques en fonction des différents gènes.

Le diagnostic moléculaire repose sur le séquençage unitaire de ces gènes, séquençage Sanger ou de nouvelle génération (NGS) ou bien sur l'utilisation de panels de gènes déclarés à l'Agence de la biomédecine par des laboratoires labellisés, spécialisés dans le diagnostic de ces pathologies (**ANPGM_137 Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge**).

L'utilisation du NGS a facilité le séquençage de ces grands gènes, 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 foetale inexpiquée ou anasarque foetoplacentaire.

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

- L'étude d'un panel de gènes impliqués dans les surcharges en fer héréditaires rares en cas d'hyperferritinémie significative, habituellement exceptionnelle dans la SH. Le panel actuel déclaré à l'ANPGM est le suivant : *HFE, HJV, TFR2, HAMP, SLC401, BMP6*. La mise en évidence d'une association à un facteur de prédisposition à la surcharge en fer pourra conduire à une prise en charge spécifique de la surcharge en fer ainsi qu'à une enquête familiale dédiée, les deux anomalies pouvant ségréger indépendamment au sein d'une même famille.
- La recherche d'un syndrome de Gilbert lorsque l'ictère cutanéomuqueux est marqué. Dans le contexte d'une pathologie de membrane, la biologie moléculaire (étude du promoteur du gène *UGT1A1*) est le seul moyen fiable de diagnostic du syndrome de Gilbert. Cette association 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.

Références : (4, 16, 52–62, 24)

2 Annonce diagnostique

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. Elle comporte l'explication sur 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 d'une anémie mal tolérée sont expliqués (cf. paragraphe Education 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 75 % des cas) 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.

3 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 (RAI) 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 de plus de 3 ans sera réalisée ou avant en cas de splénomégalie clinique.

Une enquête familiale est proposée chez les deux parents s'il n'y a pas la notion de SH familiale, avec la recherche d'une hémolyse (NFS, réticulocytes, haptoglobine, bilirubine, LDH), examen du frottis sanguin et un test EMA.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Chez le nouveau-né

4.1.1 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 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 heures 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.

Références : (63–65)

4.1.2 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 (rétic < 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 7 g/dL.

Le volume prescrit est ≤ 20 ml/kg/j 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 fœto-maternelle associée (RAI positive).

Référence : (66)

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

Selon les séries, la moitié à 2/3 des nouveaux nés ou nourrissons sont transfusés avant l'âge de 2 mois. Or un traitement par érythropoïétine recombinante (rHu-EPO) pourrait permettre de limiter, voire d'éviter des transfusions durant ces premiers mois de vie, en limitant la réticulocytémie physiologique du 1^{er} mois. Dans une étude ouverte multicentrique menée chez 16 enfants, atteints de SH avec une anémie sévère, un traitement par l'époétine bêta (NeoRecormon®) (1000 UI/kg par semaine en trois injections par voie sous cutanée) a permis une ascension rapide du taux de réticulocytes dès la fin de la première semaine chez 13 enfants sur 16. Dix enfants n'ont pas eu besoin de transfusion et trois d'une seule durant la durée du traitement.

Une autre étude rétrospective, publiée en 2017, retrouve un nombre de transfusions moindre chez 49 nourrissons recevant un traitement par EPO par rapport à ceux n'en recevant pas.

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 mais cette molécule n'a pas l'AMM en France pour les nouveau-nés, contrairement à d'autres pays.

Une supplémentation martiale de 4 à 5 mg/kg/j est associée quasi systématiquement.

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.

Le tableau 2 ci-dessous résume les différentes données de la littérature.

Auteur	Date	Pays	Journal de publication	Type d'étude	Durée étude	Nombre et âge patients	Molécule EPO/Posologie	Traitement associé	Résultats	Effets secondaires	Conclusions auteurs	Ref
Tchernia G	2000	France /international	Hematol J	Préliminaire, ouverte, compassionnelle	?	16 nourrissons de 16 à 119 jours	rHu-Epo : 1000 UI/kg/semaine en ss cutanée	Fer	13/16 : augmentation réticulocytose après 1 ^{re} semaine, taux acceptable d'Hb, pas de transfusion après début EPO (50 % TS avant)		Efficacité, stop < 9 mois quand érythropoïèse efficace	68
Schiff M	2003	France Lyon	Arch Ped	Case report	14 mois	1 NN de 13 j Hb = 6,7 g	r-Hu-EPO 1000 UI/Kg/semaine en 3 inj ss cut puis diminution des doses après 3 mois Stop à 14 mois	Fer : 5 mg/kg/j	Pas de transfusion	No Data	Risque d'apparition d'Ac anti-EPO décrit, difficile de faire une recommandation sans plus d'info	69
Hosono S	2006	Japon	Pediatrics Intern	Case report	54 j	1 NN de 21 j avec Hb = 8g PN = 2580 g	r-Hu-EPO 400 UI/Kg 2 fois/semaine de J 22 à J 54	Fer : 4 mg/kg/j	Pas de transfusion pendant les 24 premiers mois et HB entre 8,5 et 12 g entre J22 et J80	Pas d'effet indésirable	Autres études nécessaires pour établir date de début, posologie et durée optimales	70
Morrison JF	2014	USA Boston	Eur J Haematol	Etude rétrospective unicentrique	Nourrissons suivis pour SH nés entre 2000 et 2011	59 nourrissons 5/59 : EPO (6/9 : TS avant début EPO) et 50/59 pas d'EPO	Epoetin alpha 600 UI/kg/sem en moy (200-1000) en 3 fois	No Data	Nb de TS sous EPO = 0,9 vs 1,1 sans Arrêt : 23,5 sem (12-37) Coût total/enfant : EPO = 5534 \$ versus 1783 \$ par TS	No Data	Séries publiées petites, non randomisées et mêlant NN ayant été ou non transfusés avant EPO : impossible de se faire une idée de l'efficacité de l'EPO sans étude randomisée et large et de faire des reco ; actuellement choix individuel des hémato	71
Farrugia P	2017	Italie multicentrique	Am J Hematol	Etude rétrospective multicentrique : centres traitant par EPO vs centres TS (exclus centre faisant l'un ou l'autre)	Non précisée	48 nourrissons EPO (dont 21/48 TS avant dans autre centre) âge début EPO : moy 40 j et stop = 133 j versus 30 transfusés âge debut TS = 32 j et stop = 124 j	rHu -EPO : 538 UI/kg/sem en moy (500-1200) en 2 inj en moy	No Data	Nb total de TS 1 ^{re} année : EPO = 1-1,69 vs TS = 2-3,23 Nb de TS après début du traitement : EPO = 0-1,05 vs TS = 2,23-3,62 Pas de ≠ selon posologie d'EPO Coût total par enfant : EPO = 913 € versus 2261 € par TS	Pas d'effet indésirable	A J30 réticulocytes plus élevés dans le groupe EPO : donc à débiter le plus tôt possible et EPO à considérer du fait de son plus faible coût et de l'absence d'exposition aux risques de la TS.	72

Tableau 2. Récapitulatif des données cliniques rapportés dans la littérature de nouveau-nés et nourrissons porteurs d'une SH traités par érythropoïétine recombinante (rHu-EPO).

La sélection des publications s'est effectuée selon l'indexation du journal, la date de publication, le type de la publication en retenant les cas cliniques et les séries rapportées.

TS : transfusion – Moy : moyenne.

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 sphérocytose. 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.

Références : (67–73)

4.2 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 extrarénale.

Tout patient présentant une anémie sévère ou mal tolérée est hospitalisé pour surveillance, 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 -2 DS pour l'âge chez les enfants hors période néonatale et habituellement sans dépasser 20 ml/kg. Chez l'adulte, une transfusion sanguine est indiquée en cas mauvaise tolérance d'une anémie < 6 g/dL (si comorbidité cardiaque, le seuil est parfois remonté à 8 ou même 10 g/dL).

Sur une majoration de l'anémie brutale, mal tolérée, il faut savoir rechercher un syndrome d'hyperhémolyse associé à un syndrome infectieux, notamment viral : la température est donc contrôlée et surveillée. Si le patient n'est pas splénectomisé, la taille de la rate est estimée par rapport à sa taille habituelle ; en effet, une grippe ou une infection à EBV ou à CMV peuvent faire augmenter brutalement le volume de la rate. Cette augmentation importante de la taille de la rate va s'accompagner de la majoration des signes d'hémolyse et de l'apparition ou de la majoration d'une thrombopénie et d'une neutropénie. Ces paramètres biologiques doivent donc être vérifiés ainsi que l'absence de carence en folates dès le premier bilan aux urgences.

Références : (66,74)

4.3 Prise en charge et traitement de l'hémolyse chronique

4.3.1 La supplémentation en acide folique

Les besoins physiologiques de folates sont de 150 µg/jour chez l'enfant de 1 à 3 ans, 200 de 4 à 8 ans 300 de 9 à 13 ans et 400 de 13 à 18 ans ainsi que chez les adultes. Une alimentation diversifiée couvre largement ces besoins. Dans un contexte d'hémolyse, l'érythropoïèse a un besoin accru de folates pour assurer le remplacement des globules rouges détruits précocement. Ainsi la supplémentation en folates est habituellement recommandée dans les formes sévères et

modérées. Elle est probablement non nécessaire dans les formes mineures sauf chez les patientes enceintes qui doivent être supplémentées quelle que soit l'expression de leur pathologie. La dose de 2,5 mg/jour jusqu'à l'âge de 5 ans puis 5 mg/jour au-delà semble adaptée. Néanmoins, une étude récente comparant une supplémentation quotidienne de 5 mg/j chez des patients sphérocytaires adultes par rapport à des patients non supplémentés et des témoins sains a retrouvé comme attendu une concentration en folates sériques moindre chez les patients non supplémentés que chez les témoins mais sans modifications des indices hématologiques par rapport aux patients supplémentés. Ces derniers ont par ailleurs un taux significativement très élevé d'acide folique sanguin non métabolisé qui ne participe donc pas à l'érythropoïèse et peut avoir d'autres effets métaboliques. Les auteurs concluent que la dose de 5 mg/jour est probablement une posologie trop importante.

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)

Références : (75–78)

4.3.2 Transfusions

Des transfusions à la demande en cas d'aggravation de l'anémie chronique ou à un rythme régulier si l'anémie chronique est très sévère.

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. ci-dessous).

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. En cas de traitement par EPO chez le nouveau-né, un traitement martial sera prescrit systématiquement.

4.3.3 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. Ainsi la splénectomie dans la SH entraîne généralement la disparition de l'anémie et une nette diminution des marqueurs d'hémolyse. Dans la grande série de 300 patients rapportée par Mariani *et al*, l'augmentation médiane de l'hémoglobine après splénectomie était de 3 g/dL (10,8 à 13,9 g/dL), associée à une diminution du nombre de réticulocytes (de 337 à 51 × 10⁹/L) et de la bilirubine non conjuguée (de 32,5 à 12 µmol/L).

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 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 marqué, 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 laparotomie médiane ou sous-costale gauche correspond à l'approche chirurgicale standard. En raison de sa morbidité propre (pariétale en particulier) 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.

La voie laparoscopique est moins traumatique pour la paroi abdominale avec moins d'éventration à long terme, diminue la morbidité, diminuerait la durée d'hospitalisation et son bénéfice esthétique ne doit pas être négligé chez des patients jeunes. Son coût global serait donc moindre.

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 pas actuellement 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).

Références : (77, 79–90)

Place de la splénectomie sub-totale ou splénectomie partielle

La splénectomie subtotal (SST) ou splénectomie partielle (SSP) 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. La nécessité d'une totalisation secondaire, du fait de la repousse du moignon et de la rechute de l'anémie, est retrouvée chez 1/4 des patients environ selon les séries mais plusieurs années après, à un âge où le risque infectieux est bien moindre. La plus large série à ce jour est une étude monocentrique rétrospective menée sur une cohorte de 79 patients pédiatriques ayant tous bénéficié d'une SST pour SH par voie laparotomique et suivis pendant une durée médiane de 11 ans. La réponse hématologique est supérieure à 90 %, et les 39 patients initialement dépendants des transfusions ont obtenu une indépendance transfusionnelle. La

persistance de l'hémolyse induit cependant à la fois la repousse splénique, et un taux élevé de lithiases vésiculaires secondaires de 30 %. Une totalisation de la splénectomie a été nécessaire chez 20 patients (25 %), soit en raison d'une rechute pour 8 d'entre eux, d'un moignon symptomatique ou d'un ictère persistant. Les bénéfices de la SST ont été surtout convaincants dans les formes sévères de l'enfant, permettant d'obtenir l'indépendance transfusionnelle chez tous. Même si la moitié d'entre eux ont nécessité une totalisation par la suite, du fait de la repousse du moignon et de la rechute de l'anémie, celle-ci a été faite plusieurs années après la SST, à un âge où le risque infectieux est bien moindre.

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

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

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.

Références : (91–109)

Auteur	Date	Pays	Journal de publication	Type d'étude	Nombre et âge patients	Modalité SPP Coelio/laparoscopie	Gain d'Hb post-opératoire	Durée du suivi	Transfusion Cholécystectomie Autres complications post SPP	Nécessité d'une totalisation (% et délai)	Conclusions auteurs	Ref
Bader-Meunier	2001	France (AP-HP Bicêtre)	Blood	Série de cas. Suivi longitudinal	39 enfants Age moyen : 8,1 +/- 4,3 ans (1 à 15 ans).	.Laparotomie .Conservation du pôle inférieur pour 39 pts, et pôle supérieur pour 1 (ablation de 85 % de la rate). .Cholécystectomie simultanée chez 22 enfants.	Gain de 3,5 g/dL après 1 an	Pour 34 pts : 6 +/- 3,7 ans (1 à 14 ans).	.Baisse des besoins transfusionnel moyen de 0,32 unité/an à 0,02 unité/an après. .5 pts transfusés dont 3 parvovirus B19, .4 pts/18 ont des lithiases (entre 7 et 56 m post-SPP)	3/34 (8,8 %) : à 2, 4 et 6 ans après SPP (transfusions, ictère, fatigue chronique et anémie modérée).	La SPP peut être une option thérapeutique raisonnable dans la prise en charge de la SH, notamment chez les jeunes enfants.	95
de Buys Roessingh	2003	France (AP-HP Robert Debré)	J Pediatr Surg	Série de cas	5 enfants. Age moyen : 3,5 ans (1 an et 9 m à 7 ans)	Laparotomie Conservation du pôle inférieur 1 Cholécystectomie simultanée (avec conservation du pôle supérieur).	Gain de 3 à 4,4 g/dL	46 à 66,3 mois.	. 2 transfusions (parvovirus B19)	2/5 (40 %) : nécessité d'une SPT chez les 2 plus jeunes, à 46 et 50 m post-SPP.	La SPP semble préserver la fonction immunitaire de la rate et peut diminuer le besoin transfusionnel. Mais une croissance du reliquat peut imposer une SPT, en particulier chez les jeunes enfants.	99
Slater	2010	Etats-Unis	J Pediatr Surg	Revue rétrospective (1 hôpital pédiatrique, intervention entre mai 2005 et sept 2009)	9 enfants. Age moyen : 11 ans (5 à 15 ans)	Coelioscopie. Conservation de 10 à 30 % du volume de la rate (pôle supérieur). 2 Cholécystectomie simultanée pour calculs biliaires.	Gain entre 0,2 et 3,3 g/dL	1 an à 3,5 ans		1/9 (11,1 %), 2 ans après la SPP	La SPP coelioscopique est un acte réalisable et efficace	104
Buesing	2011	Etats-Unis et Canada	J Pediatr Surg	Revue rétrospective (4 sites aux Etats-Unis et 1 au Canada, patients SH opérés entre 1990 et 2008)	62 enfants, âgés de 12 m à 17 ans	38 laparotomies et 24 coelioscopies. Conservation du pôle supérieur chez 34 enfants et du pôle inférieur chez 28 (avec fixation pour la majorité de ces derniers). Reliquat estimé à 15,3 % ± 7,7 % du volume d'une rate normale (5 %-35 %). 19 Cholécystectomies	Gain moyen 3,0 +/- 1,5 g/dL à 1 an post SSP	moyenne de 36 m (entre 1 et 144 m)	4/54 pts ont eu besoin de TF après la SPP (pas de besoins multiples). 6/62 pts ont eu une récurrence significative de l'anémie ou des douleurs abdominales (ayant conduit à totalisation chez 3). . 5 Cholécystectomie	3/62 (4,84 %) avec un délai médian de 70 m (16 et 79 m) 3 m).	La SPP conduit à une amélioration soutenue et significative des profils hématologiques et des symptômes cliniques chez la plupart des patients.	98
Guizzetti	2016	Etats-Unis, Italie, Canada, France et Allemagne	Pediatr Blood Cancer	Revue systématique/méta-analyse : comparaison efficacité de la SPP à celle de la SPT (articles parus jusqu'au 01/10/2015)	Inclusion de 14 études observationnelles ayant porté sur un total de 2224 pts dont 212 SPP. Age pédiatrique, variable, 8 ans en moyenne	Sur 212 SPP, plus de 135 réalisées par laparotomie	Gains de 2,2 g/dL à 1 an post-SPP. Gain plus marqués entre 3 et 4 ans post-SPP (3,2 g/dL) que dans l'année suivant	Très variable, entre 6 et 168 mois (pour SPP)	Infos agglomérées pour SPP et SPT : récurrence de symptômes (anémie, jaunisse, fatigue, douleurs abdominales) calculée à 5-10 %. Pas d'information concernant les TF, ni concernant les cholécystectomies après SPP.	5 % (délai ?)	La SPT est plus efficace que la SPP pour augmenter l'Hb (3,6 g/dL vs 2,2 g/dL) et diminuer la réticulocytose à 1 an de suivi. Les résultats de la SPP restent stables pendant au moins 6 ans. Il n'y a pas eu de cas de syndrome	105

Auteur	Date	Pays	Journal de publication	Type d'étude	Nombre et âge patients	Modalité SPP Coélio/laparoscopie	Gain d'Hb post-opératoire	Durée du suivi	Transfusion Cholécystectomie Autres complications post SPP	Nécessité d'une totalisation (% et délai)	Conclusions auteurs	Ref
							la SPP et 5-6 ans après.				septique post-SP.	
Pincez et al.	2016	France (AP-HP Bicêtre)	Blood	Série de cas. 79 patients SH ayant eu une SPP et suivis au moins 3 ans (suite étude Bader-Meunier 2001).	79 pts présentés en 2 groupes différents. Groupe A = 39 pts opérés car TF-dépendants et/ou anémiques – Age moyen = 4,3 ans. Groupe B = 40 pts opérés pour asthénie chronique / anémie modérée – Age moyen = 11 ans.	Même technique que publi Bader-Meunier 2001. Ablation de 85 à 95 % de la rate. Cholécystectomie simultanée en cas de calculs biliaires à l'écho.	Gain moyen de 2,3 g/dL. Hb passée de 9,7 +/- 0,19 g/dL à 12 +/- 0,18 g/dL (plateau stable entre 1 et 10 ans post-SPP)	11 ans +/- 0,7 an (3 à 23 ans)	65 pts (82 %) n'ont eu besoin d'aucune TF après la SPP. Dans le groupe A, nb de TF/an passé de 3,13 à 0,19 après la SPP. 30 % de cholécystectomie en moyenne 7,5 ans après la SPP (plus fréquent dans groupe A).	21/79 (27 %) : SPT en moyenne 8,4 +/- 1,2 ans après la SPP (0 à 20,1 ans).	Les bénéfices diffèrent selon la sévérité de la maladie, avec une grande efficacité et une bonne sécurité chez les enfants de moins de 6 ans souffrant d'anémie sévère et/ou TF-dépendants. Chez les enfants souffrant d'une forme moins sévère, la SPP, en préservant la fonctionnalité de la rate, semble être une alternative intéressante même si elle expose à la persistance d'une hémolyse à bas bruit.	91
Rosman	2017	Pays-Bas (1 centre)	Pediatr Blood Cancer	Série de cas de SH suivis ≥ 5 ans après SPP ou SPT (pratiquée entre 2000 et 2011).	SPP : 12 pts ≤ 11 ans (4,5 à 10,7 ans).	Modalité (?) Ablation de 85 à 90 % de la rate. 17 % des enfants du groupe SPP ont eu une cholécystectomie en même temps.	Gain moyen 1 an après SPP : 3,8 g/dL ; 3 ans après : 2,8 g/dL	5 à 12 ans	Non renseigné	5/10 (50 %) après un temps médian de 5,2 ans post-SPP (6 m à 8 ans).	La SPP peut être une alternative à la SPT chez de jeunes patients avec SH. Elle permet une amélioration au plan hématologique et pourrait préserver les fonctions immunitaires de la rate pendant au moins 5 années.	100
Pugi	2018	Canada	J Pediatr Surg	Série de cas, entre 2005 et 2016.	31 enfants Age moyen : 9 ans (2 à 18 ans)	Coélioscopie. Cholécystectomie simultanée chez 10 enfants	4,3 g/dL en moyenne (au dernier point de suivi)	22 m en moyenne	7 pts (23 %) ont eu une TF peropératoire ou pendant l'hospitalisation. Principales complications post-opératoires : 3 épanchements pleuraux, 1 pneumonie, 1 emphysème sous-cutané, 1 thrombose veineuse portale (avec déficit en protéine C), 2 hématomes labial/scrotal.	3/29 (10,3 %) après un délai moyen de 7 ans (3,2 à 10,9 ans). 2 enfants ne sont pas inclus dans ce calcul car ils ont finalement eu une SPT d'emblée en raison de la taille de leur rate.	La SPP coélioscopique est efficace pour le sevrage transfusionnel. Aucune association n'a été trouvée entre les mutations responsables de la SH chez ces enfants (analyse pour 22) et leur évolution après SPP coélioscopique.	92
Costi	2019	International	J Pediatr Surg	Revue systématique de tous les cas de SPP publiés entre 1960 et fin 2017, quelle qu'en soit la cause.	341 cas identifiés comme SH sur un total de 2130.	Variable selon articles	Non renseigné	NA/hétérogénéité des étiologies. En moyenne 28,4 m (1 m à 11 ans)	TF et cholécystectomie non renseignées. Les articles « SH » ne sont pas cités pour des cas de complications post-opératoires « majeures ».	41/341 (12 %) incluant 4 cas de totalisation précoce. Pour les 37 autres cas, délai allant de 6 m à 8 ans quand précisé.	La SPP apparaît comme une procédure sûre, associée à un faible taux de morbi-mortalité. Taux non négligeable de totalisation tardive en raison d'une rechute de la maladie (4 % à 40 %).	108

Auteur	Date	Pays	Journal de publication	Type d'étude	Nombre et âge patients	Modalité SPP Cœlio/laparoscopie	Gain d'Hb post-opératoire	Durée du suivi	Transfusion Cholécystectomie Autres complications post SPP	Nécessité d'une totalisation (% et délai)	Conclusions auteurs	Ref
Tripodi	2019	Etats-Unis	Pediatr Hematol Oncol	Etude rétrospective des dossiers al entre 1998 et 2016.	46 SPP et 33 SPT. Age moyen : 9,7 ans (+/- 4,4) (fourchette : 2 à 22 ans) (pas de différence entre les deux groupes)	Cœlioscopie chez 56 % (94 % pour SPT vs 28 % pour SPP). SPP définie par l'ablation de ≥90 % de la rate. Cholécystectomie simultanée chez 40 pts.	gain d'environ 4,5 g/dL à 6 m post-SPT vs 2,4 après SPP. Le taux moyen d'Hb à 6 m 14,5 g/dL après SPT vs 12,5 après SPP. après 5 ans (13,4 g/dL vs 12,3 g/dL).	45 m en moyenne (maximum 16 ans). Durée moyenne plus longue pour SPP que pour SPT (59,6 vs 24,9 m).	Indépendance transfusionnelle. Calculs biliaires chez 2 pts après SPT et 9 pts après SPP, 1 embolie pulmonaire (5 %) et 2 cas d'infection (10 % - dont 1 cas sévère) après SPT.	5/46 (10,9 %) Délais non précisés, 4 cas entre 72 et 132 m post-SPP.	La SPT et la SPP ont amélioré les symptômes et les paramètres hématologiques. Le choix de la chirurgie initiale doit prendre en considération le risque de ré-intervention.	101
Manciu	2020	Roumanie	World J Surg	Revue rétrospective des 63 cas de SH ayant eu une SPP ou une SPT entre 2002 et 2016.	42 SPP (âge : 10,86 +/- 4,07 ans). 21 SPT (âge : 29,94 +/- 9,14 ans). Majorité de pts de sexe féminin dans les deux groupes.	SPP : 20 ceolio, 21 robot et 1 ouverte. SPT : 9 ceolio, 2 robot et 10 ouvertes.	Gains à 1 an : SPP : 2,89 g/dL SPT : 2,11 g/dL. A 3 ans : 4,23 vs 3,82. A 5 ans : 4,70 vs 3,69.	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	La splénectomie subtotala et la splénectomie mini-invasive pourraient être considérées en première ligne pour la prise en charge des cas de SH sévères, en particulier chez les enfants.	94
Hafezi	2021	Etats-Unis	J Pediatr Surg	Revue rétrospective des 24 enfants ayant eu une SPP dans un entre 2002 et 2019.	21 cas avec SH parmi 24 cas au total. Age moyen : 6 ans	23 cœlioscopies et 1 laparotomie. Volume médian préservé : 15 % (pôle supérieur dans 23 cas). 7 Cholécystectomie simultanée Ablation de la rate principale chez 4 pts avec une/des rates accessoires « pseudo-SPP » et exclus de leurs analyses statistiques.	Gain de 2,6 g/dL à 3 g/dL	Durée médiane globale : 8 ans	9 pts SH ont eu besoin de TF (5 cholécystectomie avec un délai médian de 45 m	5/21 (23,8 %) entre 24 et 94 m après la SPP (temps médian : 45 m)	La SPP est une alternative sûre à la SPT chez les enfants présentant une maladie hématologique, mais il faut informer les familles qu'il existe un risque de totalisation et de lithiases secondaires	93

Tableau 3. Séries de cas, études rétrospectives et revues rapportant des résultats de splénectomie partielle chez des patients ayant une sphérocytose

m : mois. NA : non applicable. pt : patient. SPP : splénectomie partielle. SPT : splénectomie totale ; TF : transfusion.

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 »).

Rate accessoire

Une rate accessoire pourrait être présente chez 16 % de la population, les autopsies permettent de trouver entre 10 et 30 % des cas.

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. Dans les pathologies hématologiques, lorsque la splénectomie devient le traitement prioritaire, une rate accessoire doit être recherchée et éventuellement retirée dans le même temps opératoire, car peut être source de récurrence de la maladie. Néanmoins, dans le cadre de la SH, il n'y a pas eu de cas rapporté d'hémolyse persistante entraînant une anémie significative en raison d'une rate accessoire laissée en place nécessitant son ablation secondaire.

Il n'y a cependant à l'heure actuelle aucune donnée scientifique justifiant la résection 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.

Références : (110–115)

4.4 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. L'effondrement de la réticulocytose (habituellement réticulocytes < 50 000/mm³) témoigne de l'arrêt brutal de la régénération médullaire compensatrice de l'hyper hémolyse chronique ; 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. Devant une anémie arégénérative sévère au cours d'une virose, même en l'absence de marqueurs d'hémolyse et d'antécédent familial, il faut à distance de l'épisode infectieux et de la transfusion (> 2 mois), faire un bilan sanguin comprenant NFS, réticulocytes, frottis sanguins, marqueurs d'hémolyse (LDH, haptoglobine, bilirubine totale et conjuguée) à la recherche d'une hémolyse constitutionnelle dont une membranopathie familiale.

Référence : (116–118)

5 Prise en charge des complications en lien avec l'hémolyse chronique

5.1 Les lithiases biliaires

La maladie lithiasique est la complication la plus fréquente : des lithiases vésiculaires sont retrouvées chez 1/3 des enfants entre 5 ans et 13 ans et chez 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. 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 co-morbidité 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 prise en charge des complications de la lithiasie biliaire (cholécystite aiguë, migration lithiasique ou angiocholite, pancréatite aiguë biliaire) ne diffère pas de celle recommandée chez les patients n'ayant pas de sphérocytose héréditaire. Les signes les plus fréquents sont la douleur abdominale, les nausées avec parfois vomissements, l'apparition ou la majoration de l'ictère. La prise de température et la recherche des autres signes de fièvre doivent être immédiates et renouvelées. Le bilan doit comporter NFS, réticulocytose, RAI, marqueurs de l'hémolyse (LDH, bilirubine libre) et de l'inflammation (Fibrine, CRP), un bilan hépatique et pancréatique (ASAT, ALAT, PAL, gammaGT, bilirubine conjuguée, Lipase) et des recherches infectieuses (deux paires d'hémocultures, Bandelette Urinaire +/- ECBU) en cas de fièvre. Si un syndrome infectieux est présent et si le patient est splénectomisé, l'antibiothérapie doit être immédiate et doit couvrir les bacilles gram-négatif (céphalosporine de 3^{ème} génération).

En cas de lithiasie de la voie biliaire principale, celle-ci peut être traitée dans le même temps que la cholécystectomie soit chirurgicalement soit par Cholangio-Pancréatographie Rétrograde par voie Endoscopique (CPRE) et sphinctérotomie endoscopique per opératoire si la structure de soins le permet) ou bien en péri opératoire.

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 ambulatoire. Ceci peut être appliqué aux patients porteurs d'une sphérocytose.

Le coût de la technique robotique est actuellement rédhibitoire pour la proposer comme option et ses bénéfices restent à démontrer.

Recommandations du PNDP :

- La cholécystectomie est recommandée en cas de lithiases biliaires symptomatiques. (grade B - catégorie 1)
- La cholécystectomie est préconisée chez l'enfant en cas de lithiasie 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 coelioscopique doit être privilégiée.

Références : (23, 24, 119–126)

5.2 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 cofacteur acquis (transfusions, injection de fer veineux itérative) ou génétique (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. Les mécanismes physiopathologiques de cette surcharge ne sont pas complètement élucidés. Elle pourrait être liée à l'association à des facteurs constitutionnels ou acquis non identifiés de surcharge martiale, ou à l'existence de formes cliniques particulières de SH, avec une composante dysérythroïdétique.

Récemment, Tole *et al* ont suggéré que cette surcharge pourrait être l'apanage des formes modérées de SH où l'hémolyse chronique et le stress érythroïdétique peuvent stimuler l'absorption digestive du fer. 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 % 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.

Les indications de la ponction biopsie de foie sont devenues exceptionnelles et sont du ressort des spécialistes de la pathologie hépatique.

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

La prise en charge repose sur la soustraction du fer. Celle-ci peut être accomplie par des saignées thérapeutiques si la concentration en hémoglobine basale du patient le permet (hémoglobine supérieure ou égale à 10,5-11 g/dL). Les saignées doivent être de volume modéré (5 ml/kg sans dépasser 400 ml) et la 1^{re} séance réalisée en HDJ (tolérance efficacité), espacés de 15 jours ou davantage, avec un contrôle de la concentration de l'hémoglobine avant chaque saignée. En cas d'anémie trop marquée ou incontrôlable (crises hémolytiques fréquentes), un traitement chélateur du fer pourra être prescrit (*hors AMM*) en se basant sur les recommandations des syndromes thalassémiques ou de la drépanocytose homozygote. Une surveillance spécifique doit être mise en place.

La surveillance de l'efficacité de la déplétion martiale s'appuie sur la valeur de la ferritine et, lorsque celle-ci atteint des valeurs basses < 500 µg/L voire 300 µg/L, sur un contrôle de l'IRM hépatique.

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 un CST > 50 % chez les hommes, > 45 % chez les femmes. (grade B - catégorie 2A)
- Une concentration hépatique en fer > 100 µmol/g (7 mg/g) de foie sec nécessitera une prise en charge thérapeutique.

Références : (27, 54, 59–61, 127–138)

5.3 Autres complications plus rares

- **L'infarctus splénique** est rare ; il est évoqué devant une douleur brutale de l'hypocondre gauche et confirmé par une scannographie abdominale. Le bilan sanguin peut mettre en évidence un syndrome inflammatoire isolé. La surveillance initiale est hospitalière avec hydratation intraveineuse et antalgie optimale. Cette complication rare dans la sphérocytose héréditaire doit faire poser la question de l'association à une anomalie de l'hémoglobine (hétérozygotie AS par exemple), une thrombophilie ou à un déficit en G6PD ou encore d'une primo-infection à l'EBV.
- **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'hypocondre gauche peut être responsable d'une rupture de rate si la splénomégalie est importante. Des RAI et des culots globulaires doivent être demandés en urgence.
- **La séquestration splénique** est rare ; elle 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. Il n'y a normalement pas d'augmentation des paramètres d'hémolyse. La prise en charge doit être hospitalière avec hydratation intra-veineuse et surtout transfusion sans délai. La surveillance doit se poursuivre pendant plusieurs jours avec contrôle du taux d'hémoglobine car un relargage secondaire d'érythrocytes séquestrés est possible.
- **L'hématopoïèse extra médullaire** 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. Associée à une splénomégalie, elle peut être elle aussi le motif de diagnostic de la sphérocytose. Elle est le plus souvent paravertébrale, au niveau du médiastin postérieur, mais une hématopoïèse extra médullaire sinusienne a déjà été rapportée d'autres localisations ont été rarement décrites, au niveau du hile rénal ou du rachis lombaire. Les symptômes cliniques en sont variés et dépendent de sa localisation : hémiparésie au niveau vertébral, sinusite obstructive, douleur abdominale... Sa prise en charge nécessite souvent une splénectomie, et parfois un régime transfusionnel associé à un traitement cyto-réducteur par hydroxycarbamide.
- **Une occlusion de l'artère centrale de la rétine** ou d'une de ses branches a été rarement rapportée et peut être également un motif d'admission hospitalière.
- **La crise de goutte** rarement décrite dans la sphérocytose ; sa prise en charge est celle de toute goutte.
- **L'ulcère cutané** a été exceptionnellement décrit dans la sphérocytose héréditaire chez des patients avec anémie et splénomégalie. En cas de non-cicatrisation, la splénectomie peut être discutée.
- **Les complications en lien avec une hémochromatose** (cf. supra).

Références : (16, 139–157)

6 Complications de la splénectomie

6.1 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 1 à 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. Il est difficile d'estimer le risque actuel d'OPSI chez les sujets âgés de plus de 5 ans car la plupart des études sont rétrospectives et incluent des patients atteints de maladies hétérogènes. Il est possible que l'utilisation généralisée des vaccins conjugués réduise considérablement le risque d'OPSI. Une étude rétrospective récente dans laquelle 141 enfants consécutifs ayant été splénectomisés entre 1991 et 2010 ont été analysés a indiqué que dix des 11 patients qui ont développé une septicémie post-splénectomie avaient un déficit immunitaire sous-jacent associé. Cependant, dans une récente étude de cohorte prospective, multicentrique, une septicémie sévère ou un choc septique à *S. pneumoniae* était plus fréquente chez les patients splénectomisés que chez les personnes ayant une rate fonctionnelle normale (42 % contre 12 %, respectivement; $P < 0,001$). Il est à noter que moins de la moitié des patients avec OPSI de cette étude avaient reçu une vaccination anti-pneumococcique avant la splénectomie.

La prévention repose sur 3 axes : l'antibioprophylaxie, un calendrier vaccinal renforcé et l'éducation du patient, sa famille et des médecins (cf. **annexe 8**, « **Mesures entourant une splénectomie** »). L'antibioprophylaxie post-splénectomie doit être systématique. Elle repose sur la pénicilline V (Oracilline® 1 million d'unités, 2 fois par jour ou 50 000 UI/kg/j en 2 prises chez les enfants, sans dépasser 2 millions d'UI/j maximum). En cas d'allergie aux Pénicillines, on préconise Azithromycine 250 mg/j (5 mg/kg/j chez l'enfant) ou Erythromycine 500 mg/j (250 mg chez l'enfant). Il n'y a pas de consensus quant à la durée de cette antibio-prophylaxie mais habituellement elle est de 2 ans chez l'adulte et 5 ans chez l'enfant et voire jusqu'à l'âge de 16 ans au Royaume-Uni. En cas de splénectomie partielle, elle est de 1 an après contrôle échographique du moignon splénique restant et l'absence de corps de Jolly sur le frottis sanguin.

Les patients doivent être vaccinés, avant la splénectomie dans la mesure du possible (au maximum 15 jours avant l'intervention ou 15 jours après), contre le pneumocoque, les méningocoques et *Haemophilus influenzae*. La vaccination anti-grippale saisonnière est également recommandée, en raison du risque de surinfection bactérienne et du risque d'aggravation de l'hémolyse. Une série allemande, étudiant le sur-risque d'OPSI chez les patients splénectomisés toutes causes confondues, souligne la mauvaise compliance aux schémas de vaccination.

Les patients doivent être sensibilisés à ce risque infectieux, à la nécessité de consulter en urgence un médecin en cas de fièvre, d'informer les praticiens d'un antécédent de splénectomie et de porter sur soi une carte mentionnant son statut de splénectomisé (cf. **annexe 9** « **Exemple de carte de soins et d'urgence pour patients splénectomisés** »). Il est conseillé au patient d'avoir toujours sur lui un traitement par amoxicilline (en l'absence d'allergie) à démarrer (2 grammes chez l'adulte et 45 mg/kg chez l'enfant) à la première prise en cas de fièvre s'il ne lui est pas possible d'avoir un contact rapide avec un médecin. Cependant, une fièvre supérieure à 38,5°C ou une hypothermie, des frissons, une sensation de malaise, des signes digestifs, un purpura, une altération de l'état général, une torpeur, ou autre signe infectieux chez l'enfant et chez l'adulte doivent conduire le patient aux Urgences pour une prise en charge antibiotique immédiate couvrant le pneumocoque. La recherche microbiologique (deux paires d'hémocultures aérobies et anaérobies, BU +/- ECBU, ponction lombaire...) ne doit pas retarder l'antibiothérapie si le patient présente des signes de gravité. Devant une fièvre nue ou devant des signes pulmonaires sans gravité une antibiothérapie intraveineuse, au moins les premières 24 heures, à visée anti pneumococcique est débutée : en l'absence d'allergie, amoxicilline 1 g x 3/j. En présence de signes de gravité, une antibiothérapie intraveineuse est immédiatement débutée par céphalosporine de 3^e génération, à forte dose et en plusieurs injections quotidiennes et Gentamicine en une injection par jour ; elle sera réévaluée en fonction des résultats microbiologiques et de l'évolution clinique.

En cas de séjour récent en zone d'endémie paludéenne ou en cas de morsure d'animal, les recherches microbiologiques doivent être élargies et un traitement antiparasitaire ou antibiotique optimal et spécifique doit être envisagé.

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).

Références : (166–184)

6.2 Une maladie thrombo-embolique

Il a été rapporté, un risque accru de thrombose veineuse et artérielle précoce et tardive après une splénectomie chez les patients avec 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. Cette complication a été liée à une stase dans le reste de la veine splénique. 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. En 2008, Krauth *et al.* ont analysé des études prospectives et rétrospectives et a constaté que 11/89 patients atteints d'une maladie hémolytique ont développé une TVSP (12,3 %), tandis que seulement 2/118 patients (1,7 %) de ceux atteints de thrombopénie immunitaire avaient une TVSP. Aucun des 122 patients ayant subi une splénectomie en raison d'un traumatisme n'a développé cette complication. La grande taille de la rate et le diamètre de la veine splénique ont également été identifiés comme un facteur de risque pour le développement de TVSP. Bien qu'il n'y ait pas d'essais randomisés bien conçus comparant le risque de SPVT après splénectomie ouverte versus splénectomie laparoscopique, l'approche chirurgicale ne semble pas affecter l'incidence de SPVT. Le dépistage de la thrombophilie ne permet pas une identification précoce des patients à risque de SPVT après splénectomie. Le délai médian de la survenue de la SPVT 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 thrombo-prophylaxie proposée en post-splénectomie reste standard pour les patients porteurs d'une sphérocytose héréditaire.

Plusieurs études rapportent également un risque accru d'événements thrombo-emboliques à long terme, plusieurs années voire décennies après une splénectomie chez les patients porteurs d'une SH. Shilling *et al.* ont publié une étude rétrospective couvrant une période de 47 ans (1960 à 2007), comprenant une cohorte de 520 personnes dont 2/3 atteintes de SH, et le tiers restant composé d'apparentés sains. L'incidence cumulée des événements artériels et veineux à 70 ans était plus élevée chez les patients ayant subi une splénectomie (HR de 7,2 pour les complications artérielles et de 3,3 pour les thromboses veineuses) que chez les personnes atteintes non splénectomisées. 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.

Références : (185–198)

6.3 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. Deux études rétrospectives, s'intéressant à la fréquence d'un antécédent de splénectomie chez les patients atteints d'une HTAP

sévère, d'origine thrombo-embolique, retrouvent une incidence de 11,5 % pour 61 malades et 8,6 % pour 257 patients. Ces résultats ne sont cependant pas restreints aux patients atteints de SH, et les causes de splénectomie sont hétérogènes (post-traumatiques, SH, autres maladies de l'Hb).

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.

Références : (199–207)

6.4 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 fréquent si l'indication de la splénectomie n'est pas traumatique.

Références : (208–210)

7 Suivi des patients

7.1 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.

7.2 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'hypochondre droit seront recherchés. La réalisation d'une numération avec réticulocytes seront également réalisés 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** : elle 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.

7.3 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 $> 38^{\circ}5$ 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 fœtaux. 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 érythropoïétique causé par une infection virale ou bactérienne ou encore à la naissance avec un ictère néonatal.

- **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 porteur 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 fœtales 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 mutations du gène HFE impliqués dans les hémochromatoses génétiques associées. Des cas de surcharge ont également été rapportés chez des patients porteurs d'une OSA et trait bêta-thalassémique.
- Une occlusion centrale de la rétine a également été décrit chez un patient porteur d'une OSA et une hétérozygotie AS.

Références : (1, 4, 211–225)

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 (30 à 100 %) elliptocytes au frottis sanguin et parfois une haptoglobine abaissée. Cependant, en situation d'anémie d'une autre origine, une hémolyse peut être présente.

Les formes expressives PPH 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 (VGM et CCMH faussement diminués), la CCMH réelle est normale. L'examen du frottis par un biologiste expérimenté montrera des elliptocytes, une poikilocytose 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 diminué 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, incluant hémogramme, réticulocytes, le dosage de l'haptoglobine des LDH et de la bilirubine, examen du frottis sanguin, ferritinémie et examen de 2^e intention si nécessaire.

1.2.2 Examens de 2^e intention

Ils sont indiqués dans les formes expressives et symptomatiques, 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 mélanésienne (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 est recommandée avant l'étude génétique si celle-ci est indiquée.

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 beta (*SPTB*) et la protéine 4.1 (*EPB41*). Une délétion de 9 acides aminés de la protéine bande 3 (gène *SLC4A1*) est impliquée dans une forme particulière, 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 des laboratoires labellisés.

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

Références : (226–235)

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 1er 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 d'elliptocytose 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)

Références : (79, 236)

4 Suivi des patients

Les patients porteurs d'une EH simple ne nécessite 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⁺ de part et d'autre de la membrane du globule rouge selon des flux finement régulés qui déterminent les échanges d'eau. 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.

Les stomatocytoses à cellules déshydratées (SDH) sont des pathologies hémolytiques hétérogènes dont le point commun est un export accru du K^+ du milieu intra- vers le milieu extra-érythrocytaire, entraînant, la sortie d'eau qui l'accompagne, une déshydratation du globule rouge. Il s'agit d'une pathologie constitutionnelle rare, avec une incidence estimée à 1/50 000 naissance mais très probablement sous-estimée, du fait de formes de présentation multiples avec prédominance de manifestations clinico-biologiques non hématologiques. Deux formes génétiques ont été décrites à ce jour : 90 % des cas sont liés à des mutations hétérozygotes gain de fonction du mécanotransducteur **PIEZO1** (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).

Références : (237–242)

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 hyper-réticulocytose. 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 inexplicquée** : 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 adressé en consultation spécialisée pour polyglobulie. Il persiste cependant dans ces formes des stigmates d'hémolyse avec hyper-réticulocytose, 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 inexplicquées.
- **Un œdème ante- et postnatal** : 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* concomitant 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 justifiant des ponctions évacuatrices *in utero* ou après la naissance ; des RCIU et MFIU ont été décrites. Ces œdèmes ante et post natal 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 fœtale** isolée sans œdème.
- **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 hyper-ferritinémie 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. Dans la plus large série publiée à ce jour, une chélation ou déplétion en fer était requise jusqu'à 73 % des patients au-delà de 40 ans. L'hyperferritinémie peut être le mode de révélation des SDH. Près de 40 % de patients asymptomatiques dont le diagnostic de SDH a été porté dans le cadre d'une enquête familiale avaient une hyperferritinémie au moment du diagnostic.

- **Une thrombose.** Des complications thromboemboliques artérielles et veineuses, avec une grande fréquence de thromboses portales, ont été décrites chez les patients DHS après splénectomie, survenant dans près de 75 % des cas et parfois longtemps après splénectomie (médiane de survenue 14 ans). 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.

Références : (243–260)

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 DHS. 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 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, PK et le test EMA. L'ensemble de ces examens sont classiquement normaux et non diagnostiques ici.

L'ektacytométrie est l'examen de référence, qui permettra d'affirmer le diagnostic lorsque le profil est typique, 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.

Il faut noter que l'existence d'une carence martiale, due par exemple à des saignements chroniques ou des règles abondantes chez les femmes, peut masquer totalement les manifestations de l'hémolyse et négativer les tests phénotypiques (ektacytométrie...).

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.

Références : (237, 238, 240–243, 245–248, 261, 262)

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.

Le tableau en **annexe 7** résume les principales caractéristiques biologiques des SDH.

Références : (243, 246, 263–265)

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'exclue 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 DHS 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 ;
 - De complications thrombotiques chez des patients splénectomisés ;
- Connaître les biais analytiques tels que la pseudo-hyperkaliémie, 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 l'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 DHS est décrite de longue date. Toutefois, sa fréquence n'est pas connue de manière précise. Elle varie selon les formes moléculaires et de 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. L'existence de cofacteurs génétiques a été évoquée et peut être en cause chez certains patients. Toutefois d'autres facteurs liés de manière intrinsèque à la physiopathologie ont été étudiés. L'existence d'une dysérythropoïèse a été proposée et démontrée. Un rôle direct de certaines mutations de *PIEZO1* sur le métabolisme du fer, via une diminution de l'hépcidine, a également été montré.
- 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 habituellement 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. Le volume des saignées et leur rythme sont adaptés au poids et à la tolérance clinique (maximum 7 ml/kg, tous les 10 à 15 jours ou davantage). 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.

Références : (138, 254, 255, 266–268)

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 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 justifie 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 foétale, 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 DHS2 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 anti coagulant ou anti agrégeant 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 cardio-vasculaires 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 DHS 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 anti agrégeant 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 HBV et HCV sera faite initialement, une vaccination anti HBV 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 proposé en cas de surcharge tissulaire avérée à 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 déplétif 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 récidive.
- 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 spléinalgies 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.

Anomalies acquises de la membrane

Les défauts de la membrane érythrocytaire ne sont pas limités uniquement aux pathologies héréditaires décrites ci-dessus, mais ils peuvent également être un événement secondaire dans d'autres troubles héréditaires ou dans des conditions acquises.

Les anémies hémolytiques autoimmunes ont de nombreux sphérocytes sur le frottis sanguin et ont une courbe d'ektacytométrie qui peut mimer une sphérocytose héréditaire. Le stress oxydatif peut également endommager la stabilité du réseau membrane-cytosquelette comme cela se produit dans des affections héréditaires telles que la thalassémie, la drépanocytose ou encore les anomalies enzymatiques.

Certains traitements anti-viraux peuvent également donner un tableau d'elliptocytose ou de sphérocytose. Les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du virus de l'hépatite C chronique peuvent induire une altération de la stabilité du cytosquelette impliquant principalement les spectrines α et β .

L'augmentation de la température corporelle peut déclencher la fragmentation des globules rouges, comme le montre un cas de pyropoïkilocytose acquise due à des brûlures accidentelles.

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 les patients alcooliques. Aux doses utilisées dans la chimiothérapie des leucémies et des lymphomes, la vincristine et la vinblastine, peuvent induire une hémolyse et augmenter la perméabilité au sodium de la membrane des globules rouges provoquant ainsi une stomatocytose.

Références : (269–276)

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 rdv médicaux...) ;
- Identifier parfaitement le ou les futurs interlocuteurs ainsi que les circuits de consultation, d'hospitalisations 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/> .

Références : 277, 278

Annexe 1 : Recherche documentaire et selection des articles

Les articles ont été sélectionnés à partir de certains mots clés, et traitant de la physiopathologie, la génétique, la clinique, le diagnostic, la prise en charge, le suivi de patients atteints d'une anomalie de la membrane du globule rouge. Les articles scientifiques, méta-analyses, revues systématiques, études observationnelles (cohorte, cas-témoins, longitudinale ou transversale), recommandations et conférences de consensus déjà existantes, et les autres publications ont été retenus.

Sources consultées	Bases de données : Medline, Orphanet Sites internet : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim Association des Praticiens de Génétique Moléculaire
Période de recherche	Janvier 2000 - Juin 2021 Les articles clés de l'avis des experts/groupe de travail antérieurs à cette date sont également intégrés
Langues retenues	Français et anglais
Mots clés utilisés	Spherocytosis, Hereditary Spherocytosis, red cell membrane disorders, Ektacytometry, Eosin-5-maleimide, next generation sequencing, neonatal jaundice, Transfusion, Recombinant Human Erythropoietin, Splenectomy, Partial splenectomy, Sub Total splenectomy, Gallstone, Cholecystectomy, Elliptocytosis, Hereditary Elliptocytosis, Pyropoikilocytosis, Hereditary Pyropoikilocytosis, Ovalocytosis, Stomatocytosis, Hereditary Stomatocytosis, Hereditary xerocytosis, Hemochromatosis, Iron Overload, Thrombosis.

Annexe 2 : 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'érythrocytose 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.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions mixtes combinant présentiel pour certains membres du comité de rédaction et conférence téléphonique/webconférence pour d'autres, réalisées les :

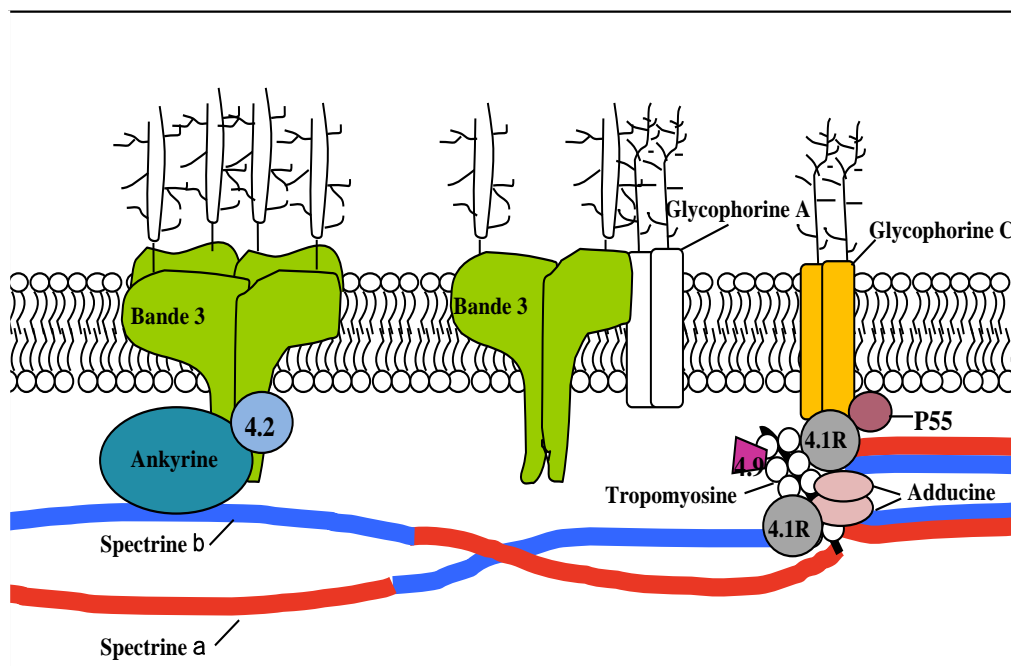
01/04/2020, 15/06/2020, 23/11/2020, 28/01/2021 et 25/03/2021.

Relecture successives par chacun des membres de l'ensemble des chapitres y compris les références bibliographiques pour validation collégiale.

Le PNDS et l'argumentaire (version 1) ont été envoyés aux membres du comité de relecture le 11 mai 2021. Les relecteurs ont échangé avec le groupe de rédaction et communiqué leurs avis et suggestions de corrections et modifications au cours du mois suivant.

Le comité de rédaction s'est ensuite réuni (présentiel et webconférence) le 18 juin 2021.

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 <i>SPTA1</i> 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

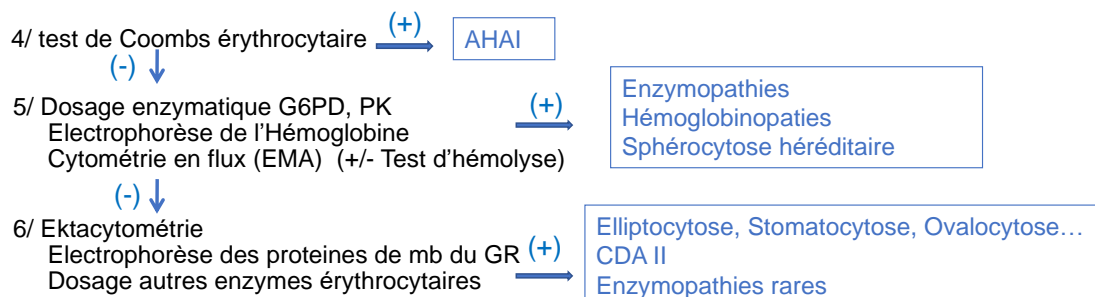
Anomalie de la membrane du GR (Sphérocytose, elliptocytose, ...)
Anomalie de l'Hb (Drépanocytose, Sd Thalassémiques, porphyries)
Anomalie enzymatique Erythrocytaire (G6PD, PK ..)
Dysérythropoïèse congénitale

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 ?

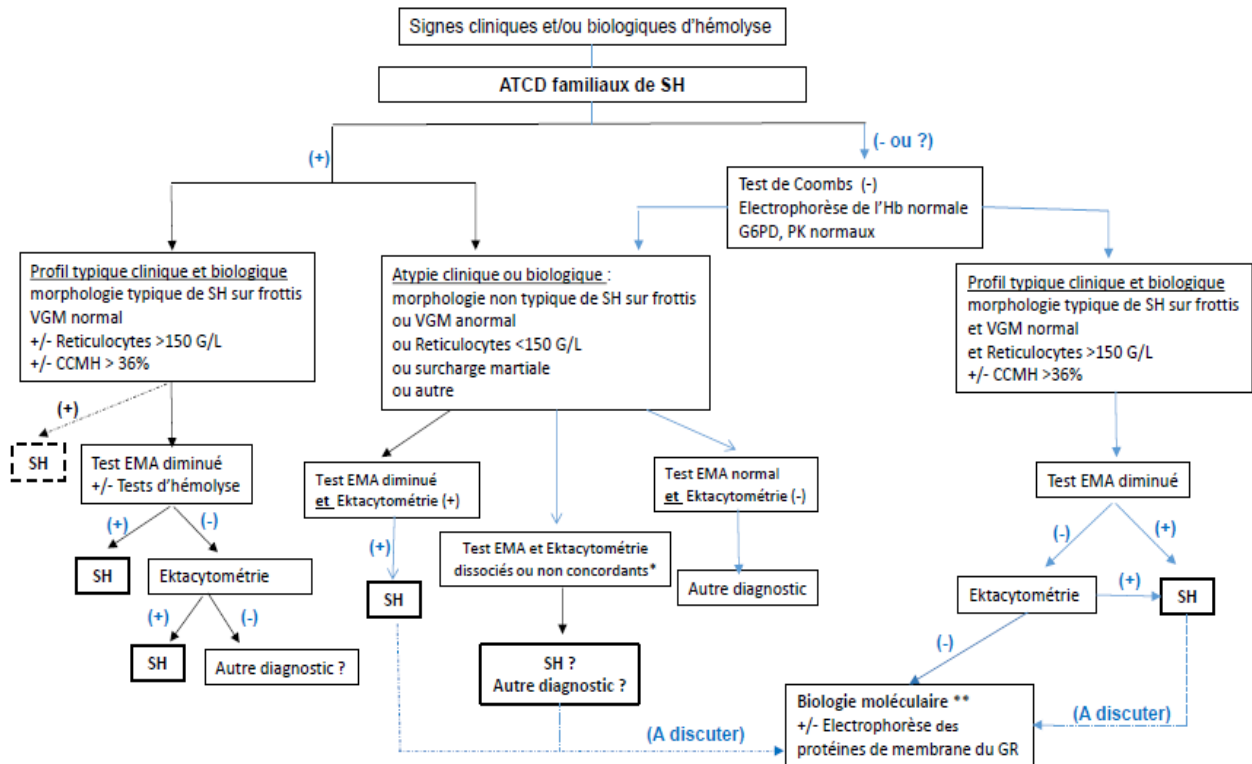
2/ indices érythrocytaires (VGM, VGMr, CCMH) – compte de cellules hyperdenses selon les automates

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 poïkilocytose \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	<p>Une dose de vaccin 13-valent (Prévenar 13®) suivie d'une dose de vaccin 23-valent (Pneumovax®) espacées d'au moins 2 mois*.</p> <p>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.</p>
Méningocoques A, C, Y, W	<p>Deux doses de vaccin quadrivalent (Menveo® Nimenrix®) espacées de six mois.</p> <p>Une dose de rappel est recommandée tous les cinq ans.</p>
Méningocoque B	<p>Deux doses (Bexero®) espacées d'un mois.</p> <p>Une dose de rappel est recommandée tous les cinq ans.</p>
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/ Antibioprophylaxie

Antibioprophylaxie systématique en post-opératoire		
Age	Molécules	Durée
Enfants et adolescents	<p>Pénicilline V (Oracilline®) 50 000 UI/kg/j en 2 prises (maximum 2 millions d'UI/j)</p> <p>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</p>	2 à 5 ans* (et au moins jusqu'à l'âge de 5 ans en cas de splénectomie précoce)
Adultes	<p>Pénicilline V (Oracilline®) 2 millions d'UI/j en 2 prises</p> <p>En cas d'allergie aux pénicillines** Azithromycine 250 mg/j Erythromycine 500 mg/j</p>	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 Haematology-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
Prénom:	Date de l'intervention
Né(e) le :/...../.....
	motif:
Antibiothérapie à administrer rapidement en cas de fièvre	
Prophylaxie	
Antibiothérapie quotidienne type Oracilline prescrit au minimum 1 à 2 ans pour les adultes / 2 à 5 ans pour les enfants	
Recommandations	
Risque accru d'infections rapidement sévères persistant tout au long de la vie - Consulter un médecin en urgence devant toute fièvre élevée (>38,5°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	

Références bibliographiques

1. 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.
2. 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.
3. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica.* 2016;101(11):1284-94.
4. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* mai 2017;39 Suppl 1:47-52.
5. Taylor SM, Fairhurst RM. Malaria parasites and red cell variants: when a house is not a home. *Curr Opin Hematol.* mai 2014;21(3):193-200.
6. Boctor FN, Dorion RP. Malaria and hereditary elliptocytosis. *Am J Hematol.* sept 2008;83(9):753.
7. Bunyaratvej A, Butthep P, Kaewkettong P, Yuthavong Y. Malaria protection in hereditary ovalocytosis: relation to red cell deformability, red cell parameters and degree of ovalocytosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997;28 Suppl 3:38-42.
8. Saada V, Cynober T, Brossard Y, Schischmanoff PO, Sender A, Cohen H, et al. Incidence of hereditary spherocytosis in a population of jaundiced neonates. *Pediatr Hematol Oncol.* août 2006;23(5):387-97.
9. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* févr 2009;29 Suppl 1:S25-45.
10. Pratesi S, Dani C, Raimondi F, Romagnoli C. The Italian Registry of kernicterus and hyperbilirubinemia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2012;25 Suppl 4:118-20.
11. Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, Shah V. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008. *Pediatrics.* oct 2012;130(4):e886-890.
12. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open.* 01 2019;2(3):e190858.
13. Christensen RD, Henry E. Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* janv 2010;125(1):120-5.
14. Ismail AQT, Gandhi A, El-Shimy N. Intractable neonatal jaundice due to hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome. *BMJ Case Rep.* 28 juill 2011;2011.
15. 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.
16. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet Lond Engl.* 18 oct 2008;372(9647):1411-26.
17. 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.
18. Jamwal M, Aggarwal A, Kumar V, Sharma P, Sachdeva MUS, Bansal D, et al. Disease-modifying influences of coexistent G6PD-deficiency, Gilbert syndrome and deletional alpha thalassemia in hereditary spherocytosis: A report of three cases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1 juill 2016;458:51-4.
19. Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, Rohrlich P, Delaunay J, Mohandas N, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood.* 15 janv 2000;95(2):393-7.
20. Gallagher PG, Weed SA, Tse WT, Benoit L, Morrow JS, Marchesi SL, et al. Recurrent fatal hydrops fetalis associated with a nucleotide substitution in the erythrocyte beta-spectrin gene. *J Clin Invest.* mars 1995;95(3):1174-82.
21. Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M. Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 11 mars 2014;7:137.

22. Alonso-Saladrigues A, Català A, Berruero R, Camós M, Torrebadell M, Rives S. Aplastic Crisis Secondary to Parvovirus B19 Infection as the First Manifestation of an Undiagnosed Hereditary Spherocytosis: Report of a Pediatric Series of Spanish Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* janv 2016;38(1):81-2.
23. Tamary H, Aviner S, Freud E, Miskin H, Krasnov T, Schwarz M, et al. High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* déc 2003;25(12):952-4.
24. del Giudice EM, Perrotta S, Nobili B, Specchia C, d'Urzo G, Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood.* 1 oct 1999;94(7):2259-62.
25. Rocha S, Costa E, Ferreira F, Cleto E, Barbot J, Rocha-Pereira P, et al. Hereditary spherocytosis and the (TA)_nTAA polymorphism of UGT1A1 gene promoter region--a comparison of the bilirubin plasmatic levels in the different clinical forms. *Blood Cells Mol Dis.* avr 2010;44(2):117-9.
26. Warang P, Devendra R, D'Silva S, Chiddarwar A, Kedar P, Ghosh K, et al. Do UGT1A1 and HMOX1 gene promoter polymorphisms increase the risk of hyperbilirubinemia and gallstones in patients with hereditary spherocytosis? *Ann Hematol.* janv 2015;94(1):169-71.
27. Tole S, Amid A, Baker J, Kuo K, Pugi J, Carcao M. Mild Hereditary Spherocytosis without Accompanying Hereditary Haemochromatosis: An Unrecognised Cause of Iron Overload. *Acta Haematol.* 2019;141(4):256-60.
28. Brandenburg JB, Demarmels Biasiutti F, Lutz HU, Wullemin WA. Hereditary spherocytosis and hemochromatosis. *Ann Hematol.* avr 2002;81(4):202-9.
29. Fujino T, Inoue S, Katsuki S, Higo T, Ide T, Oda Y, et al. Fatal Cardiac Hemochromatosis in a Patient with Hereditary Spherocytosis. *Int Heart J.* 30 mars 2018;59(2):427-30.
30. 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.
31. Martinaud C, Gaillard T, Gisserot O, de Jauréguiberry J-P, Graffin B, Brisou P, et al. [Interest of careful blood film observation in haemolytic anaemia diagnosis]. *Ann Biol Clin (Paris).* juin 2007;65(3):271-6.
32. Mullier F, Lainey E, Fenneteau O, Da Costa L, Schillinger F, Bailly N, et al. Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Ann Hematol.* juill 2011;90(7):759-68.
33. Broséus J, Visomblain B, Guy J, Maynadié M, Girodon F. Evaluation of mean sphered corpuscular volume for predicting hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hematol.* oct 2010;32(5):519-23.
34. Beris P, Picard V. Non-immune Hemolysis: Diagnostic Considerations. *Semin Hematol.* oct 2015;52(4):287-303.
35. Sottiaux J-Y, Favresse J, Chevalier C, Chatelain B, Jacqmin H, Mullier F. Evaluation of a hereditary spherocytosis screening algorithm by automated blood count using reticulocytes and erythrocytic parameters on the Sysmex XN-series. *Int J Lab Hematol.* avr 2020;42(2):e88-91.
36. King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* déc 2000;111(3):924-33.
37. Kedar PS, Colah RB, Kulkarni S, Ghosh K, Mohanty D. Experience with eosin-5'-maleimide as a diagnostic tool for red cell membrane cytoskeleton disorders. *Clin Lab Haematol.* déc 2003;25(6):373-6.
38. Stoya G, Gruhn B, Vogelsang H, Baumann E, Linss W. Flow cytometry as a diagnostic tool for hereditary spherocytosis. *Acta Haematol.* 2006;116(3):186-91.
39. 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.
40. King M-J, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* janv 2004;124(1):106-13.

41. King M-J, Telfer P, MacKinnon H, Langabeer L, McMahon C, Darbyshire P, et al. Using the eosin-5-maleimide binding test in the differential diagnosis of hereditary spherocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Cytometry B Clin Cytom.* juill 2008;74(4):244-50.
42. Crisp RL, Solari L, Vota D, García E, Miguez G, Chamorro ME, et al. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina. *Ann Hematol.* juin 2011;90(6):625-34.
43. 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.
44. Danise P, Amendola G, Nobili B, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E, Matarese SM, et al. Flow-cytometric analysis of erythrocytes and reticulocytes in congenital dyserythropoietic anaemia type II (CDA II): value in differential diagnosis with hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haematol.* févr 2001;23(1):7-13.
45. 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.
46. Hunt L, Greenwood D, Heimpel H, Noel N, Whiteway A, King M-J. Towards the harmonization of result presentation for the eosin-5'-maleimide (EMA) binding test in the diagnosis of hereditary spherocytosis. *Cytometry B Clin Cytom.* 1 sept 2014;
47. Streichman S, Gescheidt Y. Cryohemolysis for the detection of hereditary spherocytosis: correlation studies with osmotic fragility and autohemolysis. *Am J Hematol.* juill 1998;58(3):206-12.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Lazarova E, Gulbis B, Oirschot B van, van Wijk R. Next-generation osmotic gradient ektacytometry for the diagnosis of hereditary spherocytosis: interlaboratory method validation and experience. *Clin Chem Lab Med.* 1 mars 2017;55(3):394-402.
52. He Y, Jia S, Dewan RK, Liao N. Novel mutations in patients with hereditary red blood cell membrane disorders using next-generation sequencing. *Gene.* 5 sept 2017;627:556-62.
53. Mansour-Hendili L, Aissat A, Badaoui B, Sakka M, Gameiro C, Ortonne V, et al. Exome sequencing for diagnosis of congenital hemolytic anemia. *Orphanet J Rare Dis.* 8 juill 2020;15(1):180.
54. Russo R, Andolfo I, Manna F, Gambale A, Marra R, Rosato BE, et al. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. *Am J Hematol.* mai 2018;93(5):672-82.
55. Qin L, Nie Y, Zhang H, Chen L, Zhang D, Lin Y, et al. Identification of new mutations in patients with hereditary spherocytosis by next-generation sequencing. *J Hum Genet.* avr 2020;65(4):427-34.
56. Bianchi P, Vercellati C, Fermo E. How will next generation sequencing (NGS) improve the diagnosis of congenital hemolytic anemia? *Ann Transl Med [Internet].* mars 2020;8(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186692/>
57. Jang W, Kim SK, Nahm CH, Choi JW, Kim JJ, Moon Y. A Novel de novo Mutation in ANK1 Gene Identified through Targeted Next-Generation Sequencing in a Neonate with Hereditary Spherocytosis. *Ann Clin Lab Sci.* janv 2021;51(1):136-9.
58. Vives-Corróns J-L, Krishnevskaia E, Rodríguez IH, Ancochea A. Characterization of hereditary red blood cell membranopathies using combined targeted next-generation sequencing and osmotic gradient ektacytometry. *Int J Hematol.* févr 2021;113(2):163-74.
59. Montes-Cano MA, Rodríguez-Muñoz F, Franco-Osorio R, Núñez-Roldán A, González-Escribano MF. Hereditary spherocytosis associated with mutations in HFE gene. *Ann Hematol.* déc 2003;82(12):769-72.

60. O'Mahony S, O'Brien PA, Whelton MJ. Genetic haemochromatosis and congenital spherocytosis. *Lancet Lond Engl.* 31 janv 1987;1(8527):282.
61. Fargion S, Cappellini MD, Piperno A, Panajotopoulos N, Ronchi G, Fiorelli G. Association of hereditary spherocytosis and idiopathic hemochromatosis. A synergistic effect in determining iron overload. *Am J Clin Pathol.* nov 1986;86(5):645-9.
62. ANPGM_084-v2_hemochromatoses_rares.pdf [Internet]. Disponible sur: https://anpgm.fr/media/documents/anpgm_084-v2_hemochromatoses_rares.pdf
63. Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, et al. [Management of jaundice in the newborn \geq 35 GW: From screening to follow-up after discharge. Guidelines for clinical practice]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* févr 2017;24(2):192-203.
64. Bedu A, Renesme L, Tourneux P, Cortey A. [Recommendations for the management of neonatal jaundice: From the term newborn to the premature baby: A challenge for the French Society of Neonatology]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* févr 2017;24(2):97-9.
65. Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, Roch B, Aujard Y. [Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: a meta-analysis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* sept 2014;21(9):976-83.
66. Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Néonatalogie. Fiche de synthèse de la recommandation de bonne pratique. Novembre 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_neonatalogie_-_fiche_de_synhtese.pdf
67. Rocha S, Costa E, Catarino C, Belo L, Castro EMB, Barbot J, et al. Erythropoietin levels in the different clinical forms of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* nov 2005;131(4):534-42.
68. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, Cynober T, Bader-Meunier B, Nobili B, et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J.* 2000;1(3):146-52.
69. Schiff M, Haÿs S, Sann L, Putet G. [Recombinant Human Erythropoietin (r-HuEPO) therapy in a newborn with hereditary spherocytosis]. *Arch Pediatr.* avr 2003;10(4):333-6.
70. Hosono S, Hosono A, Mugishima H, Nakano Y, Minato M, Okada T, et al. Successful recombinant erythropoietin therapy for a developing anemic newborn with hereditary spherocytosis. *Pediatr Int.* avr 2006;48(2):178-80.
71. Morrison JF, Neufeld EJ, Grace RF. The use of erythropoietin-stimulating agents versus supportive care in newborns with hereditary spherocytosis: a single centre's experience. *Eur J Haematol.* août 2014;93(2):161-4.
72. Farruggia P, Puccio G, Ramenghi U, Colombatti R, Corti P, Trizzino A, et al. Recombinant erythropoietin vs. blood transfusion care in infants with hereditary spherocytosis: a retrospective cohort study of A.I.E.O.P. patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol.* juin 2017;92(6):E103-5.
73. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics.* juin 2015;135(6):1107-14.
74. Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandation de bonne pratique. Novembre 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
75. Chan Y-M, Bailey R, O'Connor DL. Folate1. *Adv Nutr.* 4 janv 2013;4(1):123-5.
76. Paniz C, Lucena MR, Bertinato JF, Lourenço FR, Barros BCA, Gomes GW, et al. Daily supplementation with 5 mg of folic acid in Brazilian patients with hereditary spherocytosis. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* déc 2019;67(8):1110-7.
77. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King M-J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* août 2004;126(4):455-74.
78. 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.

79. 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.
80. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica.* sept 2008;93(9):1310-7.
81. Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir.* 2018;89:473-8.
82. de Lagausie P, Bonnard A, Benkerrou M, Rorlich P, de Ribier A, Aigrain Y. Pediatric laparoscopic splenectomy: benefits of the anterior approach. *Surg Endosc.* janv 2004;18(1):80-2.
83. Van Der Veken E, Laureys M, Rodesch G, Steyaert H. Perioperative spleen embolization as a useful tool in laparoscopic splenectomy for simple and massive splenomegaly in children: a prospective study. *Surg Endosc.* nov 2016;30(11):4962-7.
84. Pratl B, Benesch M, Lackner H, Portugaller HR, Pusswald B, Sovinz P, et al. Partial splenic embolization in children with hereditary spherocytosis. *Eur J Haematol.* janv 2008;80(1):76-80.
85. Kimura F, Ito H, Shimizu H, Togawa A, Otsuka M, Yoshidome H, et al. Partial splenic embolization for the treatment of hereditary spherocytosis. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2003;181(4):1021-4.
86. Al-Mulhim AS. Laparoscopic splenectomy for massive splenomegaly in benign hematological diseases. *Surg Endosc.* nov 2012;26(11):3186-9.
87. Minkes RK, Lagzdins M, Langer JC. Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg.* mai 2000;35(5):699-701.
88. Utria AF, Goffredo P, Keck K, Shelton JS, Shilyansky J, Hassan I. Laparoscopic Splenectomy: Has It Become the Standard Surgical Approach in Pediatric Patients? *J Surg Res.* août 2019;240:109-14.
89. Zhang J-S, Li L. Laparoscopic ligation of splenic vessels for the treatment of hereditary spherocytosis in children. *Pediatr Surg Int.* mars 2020;36(3):365-71.
90. Cheng J, Tao K, Yu P. Laparoscopic splenectomy is a better surgical approach for spleen-relevant disorders: a comprehensive meta-analysis based on 15-year literatures. *Surg Endosc.* oct 2016;30(10):4575-88.
91. Pincez T, Guitton C, Gauthier F, de Lambert G, Picard V, Fénéant-Thibault M, et al. Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single-center study. *Blood.* 24 mars 2016;127(12):1616-8.
92. Pugi J, Carcao M, Drury LJ, Langer JC. Results after laparoscopic partial splenectomy for children with hereditary spherocytosis: Are outcomes influenced by genetic mutation? *J Pediatr Surg.* mai 2018;53(5):973-5.
93. Hafezi N, Carpenter KL, Colgate CL, Gray BW, Rescorla FJ. Partial splenectomy in children: Long-term reoperative outcomes☆. *J Pediatr Surg.* 8 janv 2021;
94. Manciu S, Nae G-A, Diaconu A, Colita A, Dragomir MP, Purnichescu-Purtan R, et al. Long-Term Evaluation of the Outcomes of Subtotal Laparoscopic and Robotic Splenectomy in Hereditary Spherocytosis. *World J Surg.* juill 2020;44(7):2220-8.
95. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, Cynober T, Miélot F, Dommergues JP, et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood.* 15 janv 2001;97(2):399-403.
96. Morinis J, Dutta S, Blanchette V, Butchart S, Langer JC. Laparoscopic partial vs total splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg.* sept 2008;43(9):1649-52.
97. Liu G, Fan Y. Feasibility and Safety of Laparoscopic Partial Splenectomy: A Systematic Review. *World J Surg.* juin 2019;43(6):1505-18.
98. Buesing KL, Tracy ET, Kiernan C, Pastor AC, Cassidy LD, Scott JP, et al. Partial splenectomy for hereditary spherocytosis: a multi-institutional review. *J Pediatr Surg.* janv 2011;46(1):178-83.
99. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Rohrllich P, Berrebi D, Aigrain Y. Follow-up of partial

- splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg.* oct 2002;37(10):1459-63.
100. Rosman CWK, Broens PMA, Trzpis M, Tamminga RYJ. A long-term follow-up study of subtotal splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2017;64(10).
 101. Tripodi SI, Shamberger RC, Heeney MM, Tubman VN. Clinical and laboratory outcomes following total or partial splenectomy in patients with hereditary spherocytosis. *Pediatr Hematol Oncol.* sept 2019;36(6):382-9.
 102. Tchernia G, Bader-Meunier B, Berterottiere P, Eber S, Dommergues JP, Gauthier F. Effectiveness of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. *Curr Opin Hematol.* mars 1997;4(2):136-41.
 103. Hollingsworth CL, Rice HE. Hereditary spherocytosis and partial splenectomy in children: review of surgical technique and the role of imaging. *Pediatr Radiol.* juill 2010;40(7):1177-83.
 104. Slater BJ, Chan FP, Davis K, Dutta S. Institutional experience with laparoscopic partial splenectomy for hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg.* août 2010;45(8):1682-6.
 105. Guizzetti L. Total versus partial splenectomy in pediatric hereditary spherocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2016;63(10):1713-22.
 106. Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir.* 2018;89:473-8.
 107. Seims AD, Breckler FD, Hardacker KD, Rescorla FJ. Partial versus total splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *Surgery.* oct 2013;154(4):849-53; discussion 853-855.
 108. Costi R, Castro Ruiz C, Romboli A, Wind P, Violi V, Zarzavadjian Le Bian A. Partial splenectomy: Who, when and how. A systematic review of the 2130 published cases. *J Pediatr Surg.* août 2019;54(8):1527-38.
 109. Hafezi N, Carpenter KL, Colgate CL, Gray BW, Rescorla FJ. Partial splenectomy in children: Long-term reoperative outcomes☆. *J Pediatr Surg.* 8 janv 2021;
 110. Unver Dogan N, Uysal II, Demirci S, Dogan KH, Kolcu G. Accessory spleens at autopsy. *Clin Anat N Y N.* sept 2011;24(6):757-62.
 111. Romer T, Wiesner W. The accessory spleen: prevalence and imaging findings in 1,735 consecutive patients examined by multidetector computed tomography. *JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR.* avr 2012;95(2):61-5.
 112. Palumbo V, Mannino M, Teodoro M, Menconi G, Schembari E, Corsale G, et al. An extremely rare case of an oversized accessory spleen: case report and review of the literature. *BMC Surg.* 27 avr 2019;19(1):45.
 113. Tatekawa Y. An intrapancreatic accessory spleen presenting as a rapidly growing pancreatic mass after splenectomy in a patient with hereditary spherocytosis: a case report and literature review. *J Surg Case Rep.* févr 2018;2018(2):rjy029.
 114. Beahrs JR, Stephens DH. Enlarged accessory spleens: CT appearance in postsplenectomy patients. *AJR Am J Roentgenol.* sept 1980;135(3):483-6.
 115. Bergeron E, Ratte S, Jeannotte S, Recoskie MJ. The use of a handheld gamma probe for identifying two accessory spleens in difficult locations in the same patient. *Ann Nucl Med.* mai 2008;22(4):331-3.
 116. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* janv 2017;30(1):43-113.
 117. Granel B, Serratrice J, Rey J, David M, Pache X, Bernit E, et al. [Acute transitory intrafamilial erythroblastopenia and hereditary spherocytosis: role of parvovirus B19]. *Rev Med Interne.* juill 2001;22(7):664-7.
 118. Cilla N, Domitien L, Arrada N, Chiffre D, Mahe P, Vincent L, et al. Transient aplastic crisis triggered by parvovirus B19 in a family with hereditary spherocytosis. *IDCases.* 2020;21:e00802.
 119. Güngör A, Yaralı N, Fettah A, Ok-Bozkaya İ, Özbek N, Kara A. Hereditary spherocytosis: Retrospective evaluation of 65 children. *Turk J Pediatr.* 2018;60(3):264-9.
 120. Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT, Moineddin R, Daneman A. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2010;50(3):303-8.
 121. McCarty TR, Farrelly J, Njei B, Jamidar P, Muniraj T. Role of Prophylactic Cholecystectomy After

Endoscopic Sphincterotomy for Biliary Stone Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg.* 24 juin 2020;

122. 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.
123. Ruparel RK, Bogert JN, Moir CR, Ishitani MB, Khan SP, Rodriguez V, et al. Synchronous splenectomy during cholecystectomy for hereditary spherocytosis: is it really necessary? *J Pediatr Surg.* mars 2014;49(3):433-5.
124. Alizai NK, Richards EM, Stringer MD. Is cholecystectomy really an indication for concomitant splenectomy in mild hereditary spherocytosis? *Arch Dis Child.* août 2010;95(8):596-9.
125. Cabarrou P, Portier G, Chalret Du Rieu M. Prophylactic cholecystectomy during abdominal surgery. *J Visc Surg.* sept 2013;150(4):229-35.
126. Rosen JD, Lane RS, Martinez JM, Perez EA, Tashiro J, Wagenaar AE, et al. Success and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Surg.* juill 2017;52(7):1148-51.
127. Edwards CQ, Skolnick MH, Dadone MM, Kushner JP. Iron overload in hereditary spherocytosis: association with HLA-linked hemochromatosis. *Am J Hematol.* sept 1982;13(2):101-9.
128. Höblinger A, Erdmann C, Strassburg CP, Sauerbruch T, Lammert F. Coinheritance of hereditary spherocytosis and reversibility of cirrhosis in a young female patient with hereditary hemochromatosis. *Eur J Med Res.* 16 avr 2009;14(4):182-4.
129. Barry M, Scheuer PJ, Sherlock S, Ross CF, Williams R. Hereditary spherocytosis with secondary haemochromatosis. *Lancet Lond Engl.* 31 août 1968;2(7566):481-5.
130. Mohler DN, Wheby MS. Patients with hereditary spherocytosis may have clinically significant iron overload when they are also heterozygous for hemochromatosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1985;96:34-40.
131. Brandenburg JB, Demarmels Biasiutti F, Lutz HU, Wuillemin WA. Hereditary spherocytosis and hemochromatosis. *Ann Hematol.* avr 2002;81(4):202-9.
132. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2018;12(8):767-78.
133. Fujino T, Inoue S, Katsuki S, Higo T, Ide T, Oda Y, et al. Fatal Cardiac Hemochromatosis in a Patient with Hereditary Spherocytosis. *Int Heart J.* 30 mars 2018;59(2):427-30.
134. Ichiche M, Lacor P, Hoorens A, Vanden Brande J, Brussaard H, Vanstraelen D. Congenital spherocytosis with hereditary hemochromatosis without pathogenic mutations in the HFE gene. *Eur J Intern Med.* nov 2004;15(7):460-2.
135. Takegoshi T, Nishino T, Tanino M, Nonokura A, Ohta G. An autopsy case of hemochromatosis and hepatoma combined with hereditary spherocytosis. *Jpn J Med.* févr 1984;23(1):48-52.
136. Blacklock HA, Meerkin M. Serum ferritin in patients with hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* sept 1981;49(1):117-22.
137. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* juill 2010;53(1):3-22.
138. van Straaten S, Biemond BJ, Kerkhoffs J, Gitz-Francois J, van Wijk R, van Beers EJ. 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):E374-6.
139. Jones L, Refai Z, Linney M. An adolescent with hereditary spherocytosis who presented with splenic infarction. *BMJ Case Rep.* 2 juill 2015;2015.
140. Ustun C, Kutlar F, Holley L, Seigler M, Burgess R, Kutlar A. Interaction of sickle cell trait with hereditary spherocytosis: splenic infarcts and sequestration. *Acta Haematol.* 2003;109(1):46-9.
141. Thida AM, Ilonzo I, Gohari P. Multiple splenic infarcts: unusual presentation of hereditary spherocytosis associated with acute Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep.* 13 juill 2020;13(7).
142. Bronstein JA, Imbert P, Rapp C, Farret O. [Sickle cell anemia A/S and hereditary spherocytosis

- revealed by a splenic infarction]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 2003;63(6):639.
143. Dulman RY, Buchanan GR, Ginsburg H, Fefferman NR, Greco MA, Borys D, et al. Splenic infarction due to concomitant hereditary spherocytosis and sickle cell trait. *J Pediatr Surg*. déc 2007;42(12):2129-31.
 144. Yang YM, Donnell C, Wilborn W, Goodman SR, Files B, Moore RB, et al. Splenic sequestration associated with sickle cell trait and hereditary spherocytosis. *Am J Hematol*. juin 1992;40(2):110-6.
 145. Abe T, Yachi A, Ishii Y, Igarashi T, Tanaka H, Yoshida Y, et al. Thoracic extramedullary hematopoiesis associated with hereditary spherocytosis. *Intern Med Tokyo Jpn*. sept 1992;31(9):1151-4.
 146. Xiros N, Economopoulos T, Papageorgiou E, Mantzios G, Raptis S. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with hereditary spherocytosis. *Ann Hematol*. janv 2001;80(1):38-40.
 147. Boucher A, Puech P, Kharroubi D, Boyer T, Lefèvre G, Charpentier A, et al. [Renal extramedullary hematopoietic tumor revealing a hereditary spherocytosis in an adult patient]. *Rev Med Interne*. déc 2015;36(12):848-53.
 148. Densky J, Patel T, Halderman A, Malhotra P. Extramedullary hematopoiesis of the sphenoid sinus associated with hereditary spherocytosis: A case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. nov 2018;114:1-4.
 149. Granjo E, Bauerle R, Sampaio R, Manata P, Torres N, Quintanilha A. Extramedullary hematopoiesis in hereditary spherocytosis deficient in ankyrin: a case report. *Int J Hematol*. août 2002;76(2):153-6.
 150. Calhoun SK, Murphy RC, Shariati N, Jacir N, Bergman K. Extramedullary hematopoiesis in a child with hereditary spherocytosis: an uncommon cause of an adrenal mass. *Pediatr Radiol*. déc 2001;31(12):879-81.
 151. De Backer AI, Zachée P, Vanschoubroeck IJ, Mortelé KJ, Ros PR, Kockx MM. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in hereditary spherocytosis. *JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR*. sept 2002;85(4):206-8.
 152. Gogia P, Goel R, Nayar S. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in hereditary spherocytosis. *Ann Thorac Med*. avr 2008;3(2):64-6.
 153. Horino T, Ichii O, Asagiri T, Eguchi T, Terada Y. Hereditary spherocytosis presenting with branch retinal artery occlusion. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1 déc 2018;111(12):899-900.
 154. Makino S. Hereditary spherocytosis presenting with branch retinal artery occlusion. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1 mars 2019;112(3):237.
 155. Rabhi S, Benjelloune H, Meziane M, Amrani M, Berrady R, Mikou O, et al. Hereditary spherocytosis with leg ulcers healing after splenectomy. *South Med J*. févr 2011;104(2):150-2.
 156. Giraldi S, Abbage KT, Marinoni LP, Oliveira V, Pianowski MA, Lehmkuhl AE, et al. Leg ulcer in hereditary spherocytosis. *Pediatr Dermatol*. oct 2003;20(5):427-8.
 157. Lawrence P, Aronson I, Saxe N, Jacobs P. Leg ulcers in hereditary spherocytosis. *Clin Exp Dermatol*. janv 1991;16(1):28-30.
 158. Jones L, Refai Z, Linney M. An adolescent with hereditary spherocytosis who presented with splenic infarction. *BMJ Case Rep*. 2 juill 2015;2015.
 159. Ustun C, Kutlar F, Holley L, Seigler M, Burgess R, Kutlar A. Interaction of sickle cell trait with hereditary spherocytosis: splenic infarcts and sequestration. *Acta Haematol*. 2003;109(1):46-9.
 160. Warkentin TE, Barr RD, Ali MA, Mohandas N. Recurrent acute splenic sequestration crisis due to interacting genetic defects: hemoglobin SC disease and hereditary spherocytosis. *Blood*. 1 janv 1990;75(1):266-70.
 161. Bronstein JA, Imbert P, Rapp C, Farret O. [Sickle cell anemia A/S and hereditary spherocytosis revealed by a splenic infarction]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 2003;63(6):639.
 162. Dulman RY, Buchanan GR, Ginsburg H, Fefferman NR, Greco MA, Borys D, et al. Splenic infarction due to concomitant hereditary spherocytosis and sickle cell trait. *J Pediatr Surg*. déc 2007;42(12):2129-31.
 163. Yang YM, Donnell C, Wilborn W, Goodman SR, Files B, Moore RB, et al. Splenic sequestration associated with sickle cell trait and hereditary spherocytosis. *Am J Hematol*. juin 1992;40(2):110-6.
 164. Gogia P, Goel R, Nayar S. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in hereditary spherocytosis. *Ann Thorac Med*. avr 2008;3(2):64-6.

165. Boucher A, Puech P, Kharroubi D, Boyer T, Lefèvre G, Charpentier A, et al. [Renal extramedullary hematopoietic tumor revealing a hereditary spherocytosis in an adult patient]. *Rev Med Interne*. déc 2015;36(12):848-53.
166. Rieg S, Bechet L, Naujoks K, Hromek J, Lange B, Juzek-Küpper M-F, et al. A Single-Center Prospective Cohort Study on Postsplenectomy Sepsis and its Prevention. *Open Forum Infect Dis*. mars 2020;7(3):ofaa050.
167. Eber SW, Langendörfer CM, Ditzig M, Reinhardt D, Stöhr G, Soldan W, et al. Frequency of very late fatal sepsis after splenectomy for hereditary spherocytosis: impact of insufficient antibody response to pneumococcal infection. *Ann Hematol*. nov 1999;78(11):524-8.
168. Madenci AL, Armstrong LB, Kwon NK, Jiang W, Wolf LL, Koehlmoos TP, et al. Incidence and risk factors for sepsis after childhood splenectomy. *J Pediatr Surg*. juill 2019;54(7):1445-8.
169. Meriglier E, Puyade M, Carretier M, Roblot F, Roblot P. [Long-term infectious risks after splenectomy: A retrospective cohort study with up to 10 years follow-up]. *Rev Med Interne*. juill 2017;38(7):436-43.
170. Kho S, Andries B, Poespoprodjo JR, Commons RJ, Shanti PAI, Kenangalem E, et al. High Risk of Plasmodium vivax Malaria Following Splenectomy in Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2019;68(1):51-60.
171. Luoto TT, Pakarinen MP, Koivusalo A. Long-term outcomes after pediatric splenectomy. *Surgery*. juin 2016;159(6):1583-90.
172. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, Schimpf J, Held J, Bögelein M, et al. Overwhelming Postsplenectomy Infection: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 avr 2016;62(7):871-8.
173. Yacobovich J, Barzilai-Birenboim S, Steinberg-Shemer O, Stark P, Pazgal I, Tamary H. Splenectomy in childhood for non-malignant haematologic disorders - long-term follow-up shows minimal adverse effects. *Br J Haematol*. sept 2020;190(6):909-15.
174. Boo YL, Lim HT, Chin PW, Lim SY, Hoo FK. A case of severe Plasmodium knowlesi in a splenectomized patient. *Parasitol Int*. févr 2016;65(1):55-7.
175. Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M, et al. Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. nov 2005;99(11):861-7.
176. Looareesuwan S, Suntharasamai P, Webster HK, Ho M. Malaria in splenectomized patients: report of four cases and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mars 1993;16(3):361-6.
177. Demar M, Legrand E, Hommel D, Esterre P, Carme B. Plasmodium falciparum malaria in splenectomized patients: two case reports in French Guiana and a literature review. *Am J Trop Med Hyg*. sept 2004;71(3):290-3.
178. 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.
179. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
180. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2020. https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/calendrier_vaccinations_2020-2.pdf.
181. 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.
182. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 4 déc 2020;2020(1):328-35.
183. Jeimy S, Ben-Shoshan M, Abrams EM, Ellis AK, Connors L, Wong T. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 10 nov 2020;16(1):95.

184. 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.
185. de'Angelis N, Abdalla S, Lizzi V, Esposito F, Genova P, Roy L, et al. Incidence and predictors of portal and splenic vein thrombosis after pure laparoscopic splenectomy. *Surgery*. déc 2017;162(6):1219-30.
186. Soyer T, Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Büyükpamukçu N. Portal vein thrombosis after splenectomy in pediatric hematologic disease: risk factors, clinical features, and outcome. *J Pediatr Surg*. nov 2006;41(11):1899-902.
187. Oomen MWN, Bakx R, van Minden M, van Rijn RR, Peters M, Heij HA. Implementation of laparoscopic splenectomy in children and the incidence of portal vein thrombosis diagnosed by ultrasonography. *J Pediatr Surg*. nov 2013;48(11):2276-80.
188. Gelas T, Scalabre A, Hameury F, Dubois R, Grosos C, Mouriquand PD, et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy during childhood. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):218-22.
189. Krauth M-T, Lechner K, Neugebauer EAM, Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention--an unresolved issue. *Haematologica*. août 2008;93(8):1227-32.
190. Tsamalaidze L, Stauffer JA, Brigham T, Asbun HJ. Postsplenectomy thrombosis of splenic, mesenteric, and portal vein (PST-SMPv): A single institutional series, comprehensive systematic review of a literature and suggested classification. *Am J Surg*. déc 2018;216(6):1192-204.
191. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manouras A, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg Chic Ill 1960*. juill 2006;141(7):663-9.
192. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2010;8(6):1413-6.
193. Tran T, Demyttenaere SV, Polyhronopoulos G, Séguin C, Artho GP, Kaneva P, et al. Recommended timing for surveillance ultrasonography to diagnose portal splenic vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc*. juill 2010;24(7):1670-8.
194. Manouchehri N, Kaneva P, Séguin C, Artho GP, Feldman LS. Screening for thrombophilia does not identify patients at risk of portal or splenic vein thrombosis following laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc*. mai 2016;30(5):2119-26.
195. Tincani E, Piccoli M, Turrini F, Crowther MA, Melotti G, Bondi M. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost JTH*. févr 2005;3(2):216-20.
196. Schilling RF, Gangnon RE, Traver M. Arteriosclerotic events are less frequent in persons with chronic anemia: evidence from families with hereditary spherocytosis. *Am J Hematol*. mai 2006;81(5):315-7.
197. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost JTH*. août 2008;6(8):1289-95.
198. Davidsen C, Larsen TH, Gerdt E, Lønnebakken MT. Giant right ventricular outflow tract thrombus in hereditary spherocytosis: a case report. *Thromb J*. 2016;14:9.
199. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med*. 16 mars 1999;130(6):506-9.
200. Jaïs X, loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. déc 2005;60(12):1031-4.
201. Jardine DL, Laing AD. Delayed pulmonary hypertension following splenectomy for congenital spherocytosis. *Intern Med J*. avr 2004;34(4):214-6.
202. Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FC. Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli: a case report and review of the literature. *Am J Hematol*. janv 1998;57(1):82-4.
203. Smedema JP, Louw VJ. Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. *Cardiovasc J Afr*. avr 2007;18(2):84-9.
204. Das A, Bansal D, Ahluwalia J, Das R, Rohit MK, Attri SV, et al. Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood*

Cancer. janv 2014;61(1):29-33.

205. Crary SE, Ramaciotti C, Buchanan GR. Prevalence of pulmonary hypertension in hereditary spherocytosis. *Am J Hematol.* déc 2011;86(12):E73-76.
206. Kimmig LM, Palevsky HI. Review of the Association between Splenectomy and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* juin 2016;13(6):945-54.
207. Balaira A, Bastos M, Pousada G, Valverde D. Pulmonary arterial hypertension associated with hereditary spherocytosis and splenectomy in a patient with a mutation in the *BMPR2* gene. *Clin Case Rep.* août 2016;4(8):752-5.
208. Mellemkjoer L, Olsen JH, Linet MS, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer risk after splenectomy. *Cancer.* 15 janv 1995;75(2):577-83.
209. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* févr 2014;99(2):392-8.
210. Sun L-M, Chen H-J, Jeng L-B, Li T-C, Wu S-C, Kao C-H. Splenectomy and increased subsequent cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *Am J Surg.* août 2015;210(2):243-51.
211. Radlović N, Ristić D, Brdar R, Janić N, Leković Z, Janić D, et al. Association of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculosis: case report. *Srp Arh Celok Lek.* juin 2011;139(5-6):386-9.
212. Kruskall MS, Messier DS, Doherty BV, Pacini DG, Popovsky MA. Elliptocytosis in blood donors. *Transfusion (Paris).* févr 1987;27(1):113-4.
213. Soderquist C, Bagg A. Hereditary elliptocytosis. *Blood.* 18 avr 2013;121(16):3066.
214. DeSimone RA, Ong SJ, Crowley KM, Vasovic LV, Senaldi E, Kessler DA, et al. Hereditary elliptocytosis of donor red blood cell unit detected during Coombs crossmatch. *Transfusion (Paris).* 2019;59(2):446-7.
215. 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.
216. Garnett C, Bain BJ. South-East Asian ovalocytosis. *Am J Hematol.* avr 2013;88(4):328.
217. Moulin P-A, Baccini V. Incidental finding of 3 Southeast Asian ovalocytosis cases by attentive examination of blood smears. *Blood.* 05 2017;129(1):133.
218. Sapak P, Sleight A, Williams G, Peter W, Ginny M, Waranduo M. Measurement of ovalocyte frequency in peripheral blood smears in defining ovalocytosis in Papua New Guinea. *Trop Med Int Health TM IH.* oct 1998;3(10):809-17.
219. Liu SC, Jarolim P, Rubin HL, Palek J, Amato D, Hassan K, et al. The homozygous state for the band 3 protein mutation in Southeast Asian Ovalocytosis may be lethal. *Blood.* 15 nov 1994;84(10):3590-1.
220. Picard V, Proust A, Eveillard M, Flatt JF, Couec M-L, Caillaux G, et al. Homozygous Southeast Asian ovalocytosis is a severe dyserythropoietic anemia associated with distal renal tubular acidosis. *Blood.* 20 mars 2014;123(12):1963-5.
221. Lavinya AA, Razali RA, Razak MA, Mohamed R, Moses EJ, Soundararajan M, et al. Homozygous Southeast Asian Ovalocytosis in five live-born neonates. *Haematologica.* 12 nov 2020; Online ahead of print.
222. Prchal JT, Castleberry RP, Parmley RT, Crist WM, Malluh A. Hereditary pyropoikilocytosis and elliptocytosis: clinical, laboratory, and ultrastructural features in infants and children. *Pediatr Res.* juin 1982;16(6):484-9.
223. Kapavarapu PK, Paul A, Lalitha AV, Shet AS. Transient aplastic crisis in hereditary elliptocytosis. *Indian J Pediatr.* déc 2012;79(12):1666-8.
224. Laosombat V, Viprasakit V, Dissaneevate S, Leetanaporn R, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, et al. Natural history of Southeast Asian Ovalocytosis during the first 3 years of life. *Blood Cells Mol Dis.* 15 juin 2010;45(1):29-32.
225. Laosombat V, Dissaneevate S, Peerapittayamongkol C, Matsuo M. Neonatal hyperbilirubinemia associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Am J Hematol.* févr 1999;60(2):136-9.
226. Gallagher PG, Forget BG. Hematologically important mutations: spectrin variants in hereditary

- elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 1996;22(3):254-8.
227. Lecomte MC, Gautero H, Bournier O, Galand C, Lahary A, Vannier JP, et al. Elliptocytosis-associated spectrin Rouen (beta 220/218) has a truncated but still phosphorylatable beta chain. *Br J Haematol.* févr 1992;80(2):242-50.
228. Bassères DS, Pranke PH, Vicentim D, Costa FF, Saad ST. Expression of spectrin alpha/50 hereditary elliptocytosis and its association with the alphaLELY allele. *Acta Haematol.* 1998;100(1):32-8.
229. Garbarz M, Lecomte MC, Féo C, Devaux I, Picat C, Lefebvre C, et al. Hereditary pyropoikilocytosis and elliptocytosis in a white French family with the spectrin alpha I/74 variant related to a CGT to CAT codon change (Arg to His) at position 22 of the spectrin alpha I domain. *Blood.* 15 avr 1990;75(8):1691-8.
230. Gallagher PG, Kotula L, Wang Y, Marchesi SL, Curtis PJ, Speicher DW, et al. Molecular basis and haplotyping of the alphaII domain polymorphisms of spectrin: application to the study of hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis. *Am J Hum Genet.* août 1996;59(2):351-9.
231. Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Sannino E, De Angelis F, Nobili B, Iolascon A. Molecular heterogeneity of hereditary elliptocytosis in Italy. *Haematologica.* oct 1994;79(5):400-5.
232. Picard V, Proust A, Eveillard M, Flatt JF, Couec M-L, Caillaux G, et al. Homozygous Southeast Asian ovalocytosis is a severe dyserythropoietic anemia associated with distal renal tubular acidosis. *Blood.* 20 mars 2014;123(12):1963-5.
233. Wilmotte R, Maréchal J, Morlé L, Baklouti F, Philippe N, Kastally R, et al. Low expression allele alpha LELY of red cell spectrin is associated with mutations in exon 40 (alpha V/41 polymorphism) and intron 45 and with partial skipping of exon 46. *J Clin Invest.* mai 1993;91(5):2091-6.
234. Maréchal J, Wilmotte R, Kanzaki A, Dhermy D, Garbarz M, Galand C, et al. Ethnic distribution of allele alpha LELY, a low-expression allele of red-cell spectrin alpha-gene. *Br J Haematol.* juill 1995;90(3):553-6.
235. Dhermy D, Feo C, Garbarz M, Lecomte MC, Bournier O, Chaverroche I, et al. Prenatal diagnosis of hereditary elliptocytosis with molecular defect of spectrin. *Prenat Diagn.* sept 1987;7(7):471-83.
236. Pincez T, Guitton C, Landman-Parker J, Brousse V, Gauthier F, Da Costa L, et al. Subtotal and total splenectomy for hereditary pyropoikilocytosis: Benefits and outcomes. *Am J Hematol.* 2018;93(10):E340-2.
237. Caulier A, Rapetti-Mauss R, Guizouarn H, Picard V, Garçon L, Badens C. Primary red cell hydration disorders: Pathogenesis and diagnosis. *Int J Lab Hematol.* mai 2018;40 Suppl 1:68-73.
238. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood.* 21 déc 2017;130(25):2699-708.
239. Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood.* 30 août 2012;120(9):1908-15.
240. Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. *Blood.* 9 mai 2013;121(19):3925-35, S1-12.
241. Albuissou J, Murthy SE, Bandell M, Coste B, Louis-Dit-Picard H, Mathur J, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. *Nat Commun.* 2013;4:1884.
242. Rapetti-Mauss R, Lacoste C, Picard V, Guitton C, Lombard E, Loosveld M, et al. A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary xerocytosis. *Blood.* 10 sept 2015;126(11):1273-80.
243. 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.* août 2019;104(8):1554-64.
244. Lee AC-W, Aung L, Yip YY, Hia CP-P. Hereditary stomatocytosis: an unusual cause of severe neonatal jaundice. *Singapore Med J.* sept 2018;59(9):505.
245. Fermo E, Bogdanova A, Petkova-Kirova P, Zaninoni A, Marcello AP, Makhro A, et al. « Gardos Channelopathy »: a variant of hereditary Stomatocytosis with complex molecular regulation. *Sci Rep.* 11 mai 2017;7(1):1744.
246. 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.

247. Filser M, Giansily-Blaizot M, Grenier M, Monedero Alonso D, Bouyer G, Pérès L, et al. Increased incidence of germline PIEZO1 mutations in individuals with idiopathic erythrocytosis. *Blood*. 1 avr 2021;137(13):1828-32.
248. Kiger L, Oliveira L, Guitton C, Bendéjac L, Ghazal K, Proulle V, et al. Piezo1-xerocytosis red cell metabolome shows impaired glycolysis and increased hemoglobin oxygen affinity. *Blood Adv*. 12 janv 2021;5(1):84-8.
249. Entezami M, Becker R, Menssen HD, Marcinkowski M, Versmold HT. Xerocytosis with concomitant intrauterine ascites: first description and therapeutic approach. *Blood*. 15 juin 1996;87(12):5392-3.
250. Ami O, Picone O, Garçon L, Castel C, Guitton C, Delaunay J, et al. First-trimester nuchal abnormalities secondary to dehydrated hereditary stomatocytosis. *Prenat Diagn*. nov 2009;29(11):1071-4.
251. Grootenboer S, Schischmanoff PO, Laurendeau I, Cynober T, Tchernia G, Dommergues JP, et al. Pleiotropic syndrome of dehydrated hereditary stomatocytosis, pseudohyperkalemia, and perinatal edema maps to 16q23-q24. *Blood*. 1 oct 2000;96(7):2599-605.
252. Grootenboer-Mignot S, Crétien A, Laurendeau I, Poissonnier M-H, Doireau V, Brossard Y, et al. Sub-lethal hydrops as a manifestation of dehydrated hereditary stomatocytosis in two consecutive pregnancies. *Prenat Diagn*. mai 2003;23(5):380-4.
253. Nonomura K, Lukacs V, Sweet DT, Goddard LM, Kanie A, Whitwam T, et al. Mechanically activated ion channel PIEZO1 is required for lymphatic valve formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 déc 2018;115(50):12817-22.
254. Andolfo I, Rosato BE, Manna F, De Rosa G, Marra R, Gambale A, et al. Gain-of-function mutations in PIEZO1 directly impair hepatic iron metabolism via the inhibition of the BMP/SMADs pathway. *Am J Hematol*. 2020;95(2):188-97.
255. Syfuss P-Y, Ciupea A, Brahim S, Cynober T, Stewart GW, Grandchamp B, et al. Mild dehydrated hereditary stomatocytosis revealed by marked hepatosiderosis. *Clin Lab Haematol*. août 2006;28(4):270-4.
256. Ma S, Dubin AE, Zhang Y, Mousavi SAR, Wang Y, Coombs AM, et al. A role of PIEZO1 in iron metabolism in mice and humans. *Cell*. 18 févr 2021;184(4):969-982.e13.
257. Carli P, Graffin B, Gisserot O, Landais C, De Jaureguiberry J-P. [Recurrence of thromboembolic disease after splenectomy for hereditary xerocytosis]. *Rev Med Interne*. déc 2007;28(12):879-81.
258. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol*. mai 1996;93(2):303-10.
259. Jaïs X, Till SJ, Cynober T, Ios V, Garcia G, Tchernia G, et al. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin*. août 2003;27(3):139-47.
260. Perel Y, Dhermy D, Carrere A, Chateil JF, Bondonny JM, Micheau M, et al. Portal vein thrombosis after splenectomy for hereditary stomatocytosis in childhood. *Eur J Pediatr*. août 1999;158(8):628-30.
261. Picard V, Guitton C, Mansour-Hendili L, Jondeau B, Bendéjac L, Denguir M, et al. Rapid Gardos Hereditary Xerocytosis Diagnosis in 8 Families Using Reticulocyte Indices. *Front Physiol*. 2020;11:602109.
262. Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood*. 30 août 2012;120(9):1908-15.
263. ANPGM_137 Diagnostic moléculaire des pathologies du globule rouge. https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_137-Pathologies_du_globule_rouge.pdf.
264. Andolfo I, Manna F, De Rosa G, Rosato BE, Gambale A, Tomaiuolo G, et al. PIEZO1-R1864H rare variant accounts for a genetic phenotype-modifier role in dehydrated hereditary stomatocytosis. *Haematologica*. mars 2018;103(3):e94-7.
265. Andolfo I, Martone S, Rosato BE, Marra R, Gambale A, Forni GL, et al. Complex Modes of Inheritance in Hereditary Red Blood Cell Disorders: A Case Series Study of 155 Patients. *Genes*. 23 juin 2021;12(7):958.
266. Caulier A, Jankovsky N, Demont Y, Ouled-Haddou H, Demagny J, Guitton C, et al. PIEZO1 activation delays erythroid differentiation of normal and hereditary xerocytosis-derived human progenitor cells.

Haematologica. mars 2020;105(3):610-22.

267. Assis RA de, Kassab C, Seguro FS, Costa FF, Silveira PAA, Wood J, et al. Iron overload in a teenager with xerocytosis: the importance of nuclear magnetic resonance imaging. *Einstein Sao Paulo Braz. déc* 2013;11(4):528-32.
268. Orvain C, Da Costa L, Van Wijk R, Pissard S, Picard V, Mansour-Hendili L, et al. Inherited or acquired modifiers of iron status may dramatically affect the phenotype in dehydrated hereditary stomatocytosis. *Eur J Haematol. oct* 2018;101(4):566-9.
269. Packman CH. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie. sept* 2015;42(5):317-24.
270. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet Lond Engl. 5 janv* 2008;371(9606):64-74.
271. Lupo F, Russo R, Iolascon A, Ieluzzi D, Siciliano A, Toniutto P, et al. Protease inhibitors-based therapy induces acquired spherocytic-like anaemia and ineffective erythropoiesis in chronic hepatitis C virus patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. janv* 2016;36(1):49-58.
272. Thomas B, Perrin J. Acquired « pyro »-poikilocytosis. *Blood. 21 déc* 2017;130(25):2808.
273. Manthri S, Vasireddy NK, Bandaru S, Pathak S. Acquired Elliptocytosis as a Manifestation of Myelodysplastic Syndrome Associated with Deletion of Chromosome 20q. *Case Rep Hematol. 2018;2018:6819172.*
274. Robier C, Hoefler G, Aubell K, Hubmann E. Acquired elliptocytosis as presenting sign of a myelodysplastic syndrome associated with deletion of chromosome 20 and mutations in TET2, DNMT3A, and U2AF1. *Ann Hematol. 6 janv* 2021;
275. Wislöf F, Boman D. Acquired stomatocytosis in alcoholic liver disease. *Scand J Haematol. juill* 1979;23(1):43-50.
276. Neville AJ, Rand CA, Barr RD, Mohan Pai KR. Drug-induced stomatocytosis and anemia during consolidation chemotherapy of childhood acute leukemia. *Am J Med Sci. févr* 1984;287(1):3-7.
277. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, O'Neill PM, Clowes M, McDonagh J, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev. 29 avr* 2016;4:CD009794.
278. Wells F, Manning J. Transition of care from children's to adult services. *Nurs Child Young People. 10 oct* 2017;29(8):30-4.