



**HAL**  
open science

## Prise en charge des anémies hémolytiques à l'officine

Linsay Bobee Schneider

► **To cite this version:**

Linsay Bobee Schneider. Prise en charge des anémies hémolytiques à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02454641

**HAL Id: dumas-02454641**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454641v1>**

Submitted on 24 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ DE ROUEN**  
**UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2019

N°

**THÈSE**

**Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2019

Par

*BOBÉE-SCHNEIDER Linsay*

*née SCHNEIDER le 19 novembre 1992 à Harfleur.*

**Prise en charge des anémies hémolytiques à  
l'officine**

Président du jury : M. Guerbet Michel, PU

Membres du jury : M. Gargala Gilles, MCU-PH

Mme Ngo Stéphanie, PH

Mme Quesnel Emeline, Pharmacien titulaire



## Remerciements

Monsieur Michel Guerbet, merci de m'honorer de votre présence pour la présidence de cette soutenance, pour votre disponibilité lors de mes études et pour tout ce que vous faites en général pour les étudiants en pharmacie de Rouen.

Je remercie Monsieur Gilles Gargala pour avoir accepté de co-diriger cette thèse même si ce n'était pas trop votre spécialité. Je n'oublierais jamais que vous ne m'avez pas mis de note éliminatoire en 2<sup>e</sup> année pour ma copie d'immunologie qui le méritait sincèrement ...

Emeline Quesnel, je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, je sais que tu es très timide et que ce ne sera pas facile pour toi. Merci de prendre encore une fois du temps pour moi.

Et enfin Stéphanie Ngo, merci pour ta patience. Je ne pensais pas mettre autant de temps à écrire cette thèse, merci de m'avoir motivée durant ces trois années et pour ton accueil lors de mon stage de cinquième année au CHU. J'espère que je ne t'ai pas trop dégoutée des thèses de pharmaciens.

Je remercie les titulaires qui ont su me donner l'envie d'exercer en officine, qui ont pris du temps pour m'expliquer les choses et sans qui ma formation n'aurait pas été la même. Je remercie en particulier Madame Léautey pour la confiance qu'elle m'a accordée alors que je n'étais qu'en troisième année, ainsi que tous ses employés. Je remercie Monsieur Fresquet pour ces nombreuses années d'apprentissage et pour m'avoir permis d'effectuer mon stage de sixième année chez vous.

Merci à mes nombreux collègues, en particulier ceux de la Cathédrale qui m'ont énormément apporté, et l'équipe de Monsieur Duhamel qui m'aura soutenue pour la fin de la rédaction de cette thèse.

Emeline et Lory-Anne, la triforme, je tiens à vous remercier tout particulièrement. Vous êtes une vraie force pour moi, un peu ma Bulle et ma Belle, et l'amitié qui nous unit est très chère à mes yeux. Merci de supporter mes humeurs, mes folies et mon mari...

Pharmint 2012 (le meilleur), ma vie étudiante aurait été bien fade sans vous : Jérémie, Alexandre B, Alexandre LS, Lisa, Justin et Lucas.

Lisa, les amis c'est un peu comme une famille qu'on choisit. J'espère que tu sais que tu es comme une sœur pour moi et à quel point tu es une belle personne (même si des fois tu m'énerves, on va pas faire trop niais quand même).

Lucas et Sandra, merci de nous avoir hébergés après Lubrizol et ses vapeurs toxiques ! Plus sérieusement, merci d'être des amis en or. Promis Lucas, Popi ne veut pas ta mort secrètement...

Anne et Jérémie, je vous remercie d'être aussi fous que nous des fois. Je vous souhaite le meilleur pour votre mariage.

Mes petits piou-piou, Paul, Perrine, Valentin, Anaïs et Théo, merci pour ces dîners de la Pharmasisilafamille !

Ma Virginie, j'espère que notre complicité perdurera pour toujours. Merci de m'avoir tenu chaud au RPH et en AG.

Merci à Pierre et Hugo de m'avoir appris à jouer au tarot à la corpo !

Benjamin, merci de nous avoir confié Popi, merci d'être un ami au top !

A tous les pharmas de France que j'ai pu côtoyer, merci pour ces souvenirs magiques.

Hélène, Florent, Morgan, Mathilde, Samuel et Rémi, je vous remercie de m'aimer un peu comme vous aimez Victor.

Simon et Mathilde, merci de bien vouloir garder nos chats quand nous ne sommes pas là. Mathilde, si le métier d'enseignant ne te plaît plus, tu pourras toujours te reconvertir dans la coiffure.

Victor, mon tout, merci d'être là pour le meilleur mais surtout pour le pire. Si tu n'étais pas aussi fou, je crois que tout serait plus fade. Par contre je persiste à dire que ce n'est vraiment pas gentil de dire que tu préfères Arya à Popi...

Et enfin, ma petite mamie, tu es une source d'inspiration pour moi tous les jours. Je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu m'apportes.

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**





Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (surnombre)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

Mr Benoit MISSET (détachement)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD (détachement)	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (disponibilité)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY	CHB	Hématologie et transfusion
Mr Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (surnombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie-Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie

Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Jérémy BELLIE (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie

Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)  
Mr Rémi VARIN (PU-PH)  
Mr Jean-Marie VAUGEUIS  
Mr Philippe VERITE

Microbiologie  
Pharmacie clinique  
Pharmacologie  
Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT  
Mr Frédéric BOUNOURE  
Mr Thomas CATANHEIRO  
Mr Abdeslam CHAGRAOUI  
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)  
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB  
santé  
Mme Cécile CORBIERE  
Mme Nathalie DOURMAP  
Mme Isabelle DUBUC  
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER  
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)  
Mme Najla GHARBI  
Mme Marie-Laure GROULT  
Mr Hervé HUE  
Mme Hong LU  
Mme Marine MALLETER  
Mr Jérémie MARTINET (MCU-PH)  
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT  
Mr Mohamed SKIBA  
Mme Malika SKIBA  
Mme Christine THARASSE  
Mr Frédéric ZIEGLER

Chimie Générale et Minérale  
Pharmacie Galénique  
Chimie Organique  
Physiologie  
Statistiques  
Législation pharmaceutique et économie de la  
  
Biochimie  
Pharmacologie  
Pharmacologie  
Pharmacologie  
Parasitologie  
Chimie analytique  
Botanique  
Biophysique et mathématiques  
Biologie  
Biologie Cellulaire  
Immunologie  
Chimie analytique  
Pharmacie galénique  
Pharmacie galénique  
Chimie thérapeutique  
Biochimie

### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ  
Mme Caroline BERTOUX

Pharmacie officinale  
Pharmacie officinale

### PAU-PH :

Mr Mikaël DAOPHARS

### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN

Virologie

Mr Henri GONDÉ

Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Abdel MOUHAJIR

Parasitologie

Mr Maxime GRAND

Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry BESSON

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI

Physiologie

Mme Elisabeth CHOSSON

Botanique

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB

Législation et économie de la santé

Mme Isabelle DUBUS

Biochimie

Mr Abdelhakim EL OMRI

Pharmacognosie

Mr François ESTOUR

Chimie organique

Mr Loïc FAVENNEC

Parasitologie

Mr Michel GUERBET

Toxicologie

Mme Martine PESTEL-CARON

Microbiologie

Mr Mohamed SKIBA

Pharmacie galénique

Mr Rémi VARIN

Pharmacie clinique

Mr Jean Marie VAUGEOIS

Chimie analytique

Mr Philippe VERITE

Chimie analytique



Mr Paul MULDER (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su RUAN (med)

Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité

Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN (med)

Neurosciences (Néovasc)

Mr Sylvain FRAINEAU (phar)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline GAILDRAT (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas GUEROUT (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel LETELLIER (med)

Physiologie

Mme Christine RONDANINO (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric PASQUET

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle TOURNIER (med)

Biochimie (UMR 1079)

Mr Youssan Var TAN

Immunologie

### CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du*

*Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

## Table des matières

Introduction .....	19
1. Du globule rouge aux anémies hémolytiques : définitions et généralités .....	20
1.1. Physiologie du globule rouge .....	20
1.1.1. Structure .....	20
1.1.2. Erythropoïèse <sup>8</sup> .....	22
1.1.3. Propriétés physicochimiques .....	27
1.1.4. Métabolisme et enzymes érythrocytaires .....	28
1.1.5. Destruction .....	30
1.2. Hémoglobine.....	30
1.2.1. Structure générale <sup>8</sup> .....	30
1.2.2. Les différents types d'hémoglobine. ....	32
1.2.3. Méthodes d'étude de l'hémoglobine .....	36
1.3. L'hémolyse .....	41
1.3.1. Définition.....	41
1.3.2. Marqueurs biologiques de l'hémolyse.....	41
1.4. L'anémie <sup>15</sup> .....	42
1.4.1. Définition.....	42
1.4.2. Aspects cliniques et biologiques.....	42
1.4.3. Caractérisation d'une anémie .....	43
1.4.4. Classification .....	44
1.5. Principales anémies hémolytiques .....	45
1.5.1. Corpusculaires .....	45
1.5.2. Extra corpusculaire : anémie hémolytique auto-immune (AHAI) <sup>33,34</sup> .....	59
1.5.3. Extra-corpusculaires non immunologiques .....	60



2.	Prise en charge à l'officine .....	64
2.1.	Gestion de l'anémie et conseils .....	64
2.1.1.	Médicaments de l'anémie.....	65
2.1.1.1.	Acide folique ; Spéciafoldine ® : vitamine B9 .....	65
2.1.1.2.	Facteurs de croissance érythrocytaire .....	65
2.1.2.	Chélateurs de fer.....	67
2.1.3.	Vaccins <sup>43</sup> .....	69
2.2.	Drépanocytose .....	70
2.2.1.	Médicaments de la drépanocytose.....	71
2.2.2.	Prise en charge de la douleur : .....	73
2.2.3.	Prise en charge d'un syndrome thoracique aigu : .....	73
2.2.4.	Prise en charge du priapisme : .....	74
2.2.5.	Prise en charge des infections : .....	76
2.2.6.	Prise en charge des ulcères cutanés : .....	76
2.2.7.	Conseils .....	77
2.2.7.1.	Tabac .....	78
2.2.7.2.	Prise en charge de l'anxiété .....	78
2.2.7.3.	Conseils hygiéno-diététiques .....	78
2.3.	Déficit en G6PD <sup>20</sup> .....	78
2.4.	AHAI <sup>33</sup> .....	81
3.	Synthèse et discussions : élaboration de fiches conseils dans la prise en charge des patients souffrant d'anémie hémolytique .....	85
4.	Conclusion .....	93
5.	Références bibliographiques .....	94
	Serment de Galien .....	101

## Figures

Figure 1 Hématie traversant le sinus splénique d'après An <sup>2</sup> .....	20
Figure 2 Membrane érythrocytaire, adapté d'après aide-mémoire d'hématologie <sup>7</sup> .....	22
Figure 3 Précurseurs érythrocytaires observables au microscope, MGG x50 A- Proérythroblaste B-Érythroblaste basophile C-Érythroblaste polychromatophile D- Érythroblaste acidophile .....	24
Figure 4 Réticulocytes, Coloration MGG et bleu de crésyl brillant x50 .....	25
Figure 5 Hématies dans un prélèvement de sang, MGG x50 .....	25
Figure 6 Régulation de l'érythropoïèse, d'après aide mémoire d'hématologie <sup>7</sup> .....	27
Figure 7 Métabolisme énergétique du globule rouge, adapté d'après aide-mémoire d'hématologie <sup>7</sup> .....	29
Figure 8 Structure de la molécule d'hème .....	30
Figure 9 Synthèse des chaînes de globines, adapté d'après le Pr Aguilar-Martinez .....	32
Figure 10 Drépanocyte observé au microscope, MGG x50 .....	35
Figure 11 Gel d'électrophorèse en milieu acide .....	37
Figure 12 Isoélectrofocalisation .....	38
Figure 13 Électrophorèse capillaire d'après SEBIA .....	38
Figure 14 CLHP d'un profil normal .....	39
Figure 15 CLHP d'un profil A/S .....	39
Figure 16 Test D'ITANO ; Témoin négatif à gauche, témoin positif à droite .....	40
Figure 17 Test d'Emmel .....	41
Figure 18 Sphérocytes observés au microscope, MGG x50 .....	45
Figure 19 Élliptocytes observés au microscope, MGG x50 .....	46
Figure 20 Stomatocytes observés en microscope à contraste de phase .....	47
Figure 21 Stomatocytes observés au microscope, MGG x50 .....	47
Figure 22 Hématies mordues et corps de Heinz .....	49
Figure 23 Hématies à ponctuations basophiles, MGG x100 .....	50
Figure 24 Hémoglobinose h et hématies en balle de golf .....	56
Figure 25 Purpura thrombotique thrombocytopénique d'après feuillets de biologie n°XX <sup>37</sup> .....	61
Figure 26 Enquête étiologique d'une hémolyse, d'après le site internet MCGRE <sup>38</sup> .....	63
Figure 27 Ordonnance d'exception, d'après le site internet MEDDISPAR <sup>40</sup> .....	66

Figure 28 Recommandations vaccinales chez le patient asplénique, d'après le site internet vaccination info service <sup>46</sup> .....	70
Figure 29 Carte de soins et d'urgence Drépanocytose, à commander au centre de référence .....	71
Figure 30 Modalités d'administration de l'étiléfrine par voie intracaverneuse d'après la notice SERB .....	75
Figure 31 Photographie de fèves <i>Vicia faba</i> .....	79
Figure 32 Carte de soins et d'urgence Déficit en G6PD, à commander au centre de référence .....	81
Figure 33 Structure du rituximab <sup>52</sup> .....	83
Figure 34 Traitement d'une AHAI à anticorps chauds primitive de l'adulte, d'après le PNDS AHAI de l'adulte et de l'enfant actualisé en 2017 .....	84
Figure 35 Hémolyse aiguë.....	87
Figure 36 Déficit en G6PD.....	88
Figure 37 Drépanocytose 1/2 .....	89
Figure 38 Drépanocytose 2/2 .....	90
Figure 39 Thalassémie .....	91
Figure 40 AHAI .....	92

## **Introduction**

Les anémies hémolytiques sont rares et bien souvent méconnues du grand public. Elles peuvent avoir un réel impact sur la vie des patients pouvant même entraîner un handicap.

A l'officine, la prise en charge de ces pathologies doit répondre aux attentes des patients. Au cours de mes études, j'ai été confrontée à certains malades. Par exemple, une femme s'est présentée à l'officine pour se faire délivrer une ordonnance pour son fils. Elle m'a posé de nombreuses questions sur le contenu de celle-ci en m'expliquant que son enfant ne pouvait pas prendre un certain nombre de médicaments. Je lui ai alors demandé s'il ne serait pas atteint d'un déficit en G6PD (Glucose 6 Phosphate Deshydrogénase) compte tenu de la liste qu'elle m'avait énoncée. Elle a acquiescé et m'a fait remarquer que c'était la première fois qu'une personne de l'officine faisait le rapprochement entre ses questions et la maladie de son fils. J'ai été ravie de discuter ensuite avec elle à ce sujet. J'ai également été surprise de constater que la fiche-patient de cet enfant dans le logiciel informatique de la pharmacie ne mentionnait que la contre-indication à certains médicaments et pas la pathologie. Par ailleurs, mon stage de cinquième année de pharmacie au sein du service de médecine interne du CHU (Centre hospitalier-universitaire) de Rouen m'a fait découvrir la prise en charge hospitalière de ces patients. J'ai été confrontée à de nombreuses pathologies différentes, toutes aussi intéressantes les unes que les autres. Les patients étaient souvent bien connus du service et leur insertion sociale semblait difficile à cause de leur pathologie.

La drépanocytose, appartenant elle aussi aux causes d'anémies hémolytiques, est la maladie génétique la plus répandue en France. Il est primordial que le pharmacien d'officine sache répondre aux problématiques de cette maladie chronique.

Par le biais de cette thèse, je propose des outils afin d'améliorer les connaissances des équipes officinales sur ces maladies rares et ainsi améliorer leur prise en charge. J'espère ainsi que les patients auront plus confiance en leur pharmacien et pourront exprimer leurs inquiétudes et leurs questions sans gêne.

# 1. Du globule rouge aux anémies hémolytiques : définitions et généralités

## 1.1. Physiologie du globule rouge

Le globule rouge, ou hématie, est une cellule sans noyau dont le principal composant est l'hémoglobine. Cette protéine lui confère sa couleur rouge, liée à l'incorporation de fer sous forme ferreux ( $Fe^{2+}$ ). Sa forme biconcave lui donne l'aspect d'un disque dont la partie centrale est creuse physiologiquement. La taille moyenne d'une hématie est de sept micromètres de diamètre et de deux micromètres d'épaisseur. Le rôle principal de l'hématie est de transporter l'oxygène jusqu'aux tissus grâce à l'hémoglobine.

### 1.1.1. Structure

L'hématie est constituée d'une membrane et d'un ensemble de protéines et d'enzymes définissant le rôle et le métabolisme du globule rouge.

La membrane joue un rôle primordial dans la déformabilité et la survie du globule rouge<sup>1</sup>. Ce dernier doit en effet pouvoir passer au travers de capillaires extrêmement étroits et atteindre l'intégralité des tissus. Lors du passage dans la rate, les hématies doivent franchir des espaces mesurant un voire un demi micron nécessitant une déformabilité optimale. Les globules rouges plus rigides ou ayant perdu leurs capacités de déformabilité vont être ralentis lors du passage des cordons spléniques vers les sinus veineux, permettant aux histiocytes de la rate de les phagocyter en quelques minutes.

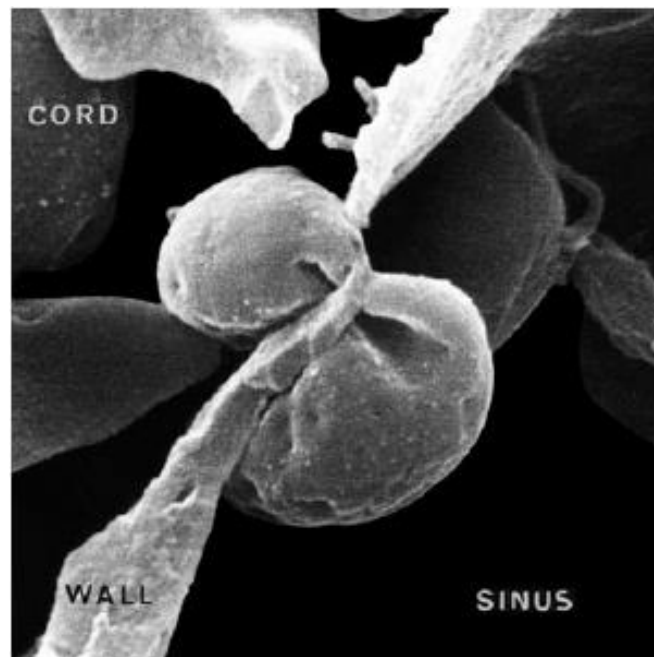


FIGURE 1 HEMATIE TRAVERSANT LE SINUS SPLENIQUE D'APRES AN<sup>2</sup>

Cette membrane est constituée d'une double couche phospholipidique. Le caractère amphiphile des phospholipides va déterminer les deux parties de la bicouche<sup>3-6</sup> :

- Une partie hydrophobe formée par des chaînes d'acide gras.
- Une partie hydrophile formée par des têtes polaires dirigées soit vers le plasma, soit vers le cytoplasme.

Leur disposition n'est pas symétrique dans cette bicouche : sur le feuillet externe (en contact avec le plasma) se trouve un grand nombre de phosphatidylcholines et sphingomyélines. Sur le feuillet interne sont en majorité représentés les aminophospholipides (phosphatidylsérines et phosphatidyléthanolamines). Les phénomènes de « *flip-flop* » vont permettre d'assurer la stabilité de cette asymétrie membranaire, grâce notamment aux flippases et scramblases. Ces dernières ont également un rôle important dans l'apoptose de l'hématie.

Le cytosquelette protéique membranaire est principalement constitué de spectrine composée des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , mais également d'ankyrine, protéine d'ancrage permettant la liaison entre le cytosquelette et la bicouche lipidique, d'actine et de protéine 4.1.

Les interactions entre ces deux entités (squelette membranaire et bicouche lipidique) sont nécessaires afin de conserver l'intégrité du globule rouge. Les interactions horizontales permettent d'assurer la déformabilité de l'hématie : elles ont lieu entre les différentes protéines du cytosquelette. Les sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  de la spectrine vont s'associer pour former un hétéro-dimère qui s'associe lui-même à un autre hétéro-dimère afin de former un tétramère. L'ensemble des tétramères de spectrine forment un réseau qui s'étire et se relâche suivant les forces de cisaillement auxquelles est soumis le globule rouge. Une anomalie sur l'une de ces protéines entraîne une elliptocytose héréditaire. Les interactions verticales permettent la jonction entre la bicouche lipidique et le cytosquelette assurant la stabilité du globule rouge, impliquant essentiellement la protéine bande 3, l'ankyrine, la spectrine et la protéine 4.2. Une anomalie de ces interactions facilite la formation de sphérocytes, l'hématie n'étant plus biconcave mais sphérique.

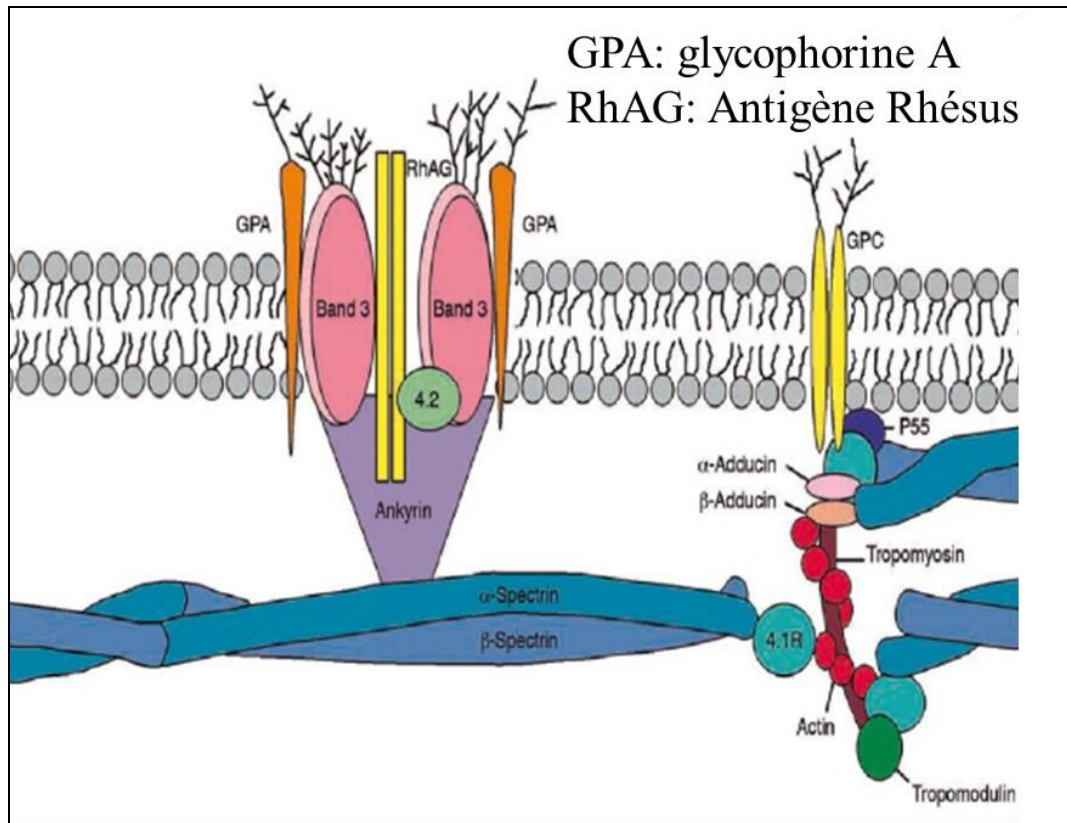


FIGURE 2 MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE, ADAPTE D'APRES AIDE-MEMOIRE D'HEMATOLOGIE<sup>7</sup>

### 1.1.2. Erythropoïèse<sup>8</sup>

L'érythropoïèse désigne le processus de fabrication des globules rouges. Elle a lieu dans la moelle osseuse. Chaque jour, plus de 30 milliards de globules rouges sont produits afin de pallier les pertes physiologiques ainsi que l'hémolyse physiologique. Ce processus permet de maintenir un taux d'hémoglobine stable dans le temps.

Dès le 21<sup>ème</sup> jour de la vie embryonnaire, des cellules contenant de l'hémoglobine fœtale (Hb F) sont retrouvées (dans les vaisseaux, l'AGM (aorte, gonade, mésonéphros) et le sac vitellin). L'érythropoïèse va alors se dérouler dans le foie et la rate pour progressivement se centraliser jusqu'à la moelle osseuse, seul site physiologique de fabrication des globules rouges à la naissance. Le premier précurseur de l'hématie est la cellule souche hématopoïétique. Celle-ci donne naissance à tous les éléments du sang circulant : elle va successivement donner naissance à une cellule souche myéloïde CFU-GEMM (*Colony Forming Unit Granulocyte Erythrocyte Megacaryocyte Macrophage*) qui se différencie en un progéniteur commun érythroblastique et mégacaryocytaire. Dans la voie érythroïde, il se différencie en BFU-E (*Burst Forming Unit Erythroid*). Le CFU-E (*Colony Forming-Unit-Erythroid*) est le progéniteur spécialisé qui suit le BFU-E.

Le premier stade de différenciation observable est le proérythroblaste. Cette cellule de 20 à 25  $\mu\text{m}$  arrondie présente un rapport nucléo-cytoplasmique de 80% avec une couleur bleue très foncée, fortement basophile, en rapport avec la synthèse intense d'ARN. Le noyau est rond avec une chromatine fine et des nucléoles nets.

L'érythroblaste basophile correspond au deuxième stade, obtenu après mitose. C'est une cellule de taille plus faible, environ 16 à 18  $\mu\text{m}$ , avec un noyau rond. Le cytoplasme est plus large et fait une couronne régulière autour du noyau. La chromatine se condense et le cytoplasme est toujours basophile.

Une troisième division donne naissance à l'érythroblaste polychromatophile. Avec un diamètre de 10 à 15  $\mu\text{m}$  environ, cette cellule a un petit noyau à chromatine fortement condensée. La particularité de ce stade est l'apparition de l'hémoglobine qui se mêle au cytoplasme. Ce dernier prend alors une série de nuances allant progressivement du bleu-vert au gris rosé.

En poursuivant son évolution, la cellule va devenir saturée en hémoglobine et acidophile. L'érythroblaste acidophile est une petite cellule de 10  $\mu\text{m}$  de diamètre qui possède un petit noyau rond et dense, souvent excentré. Le cytoplasme s'approche fortement de celui d'une hématie. Le noyau va disparaître, par expulsion, ou par fragmentation (corps de Jolly). Les érythroblastes se regroupent souvent en amas dans la moelle osseuse formant des « îlots érythroblastiques ».



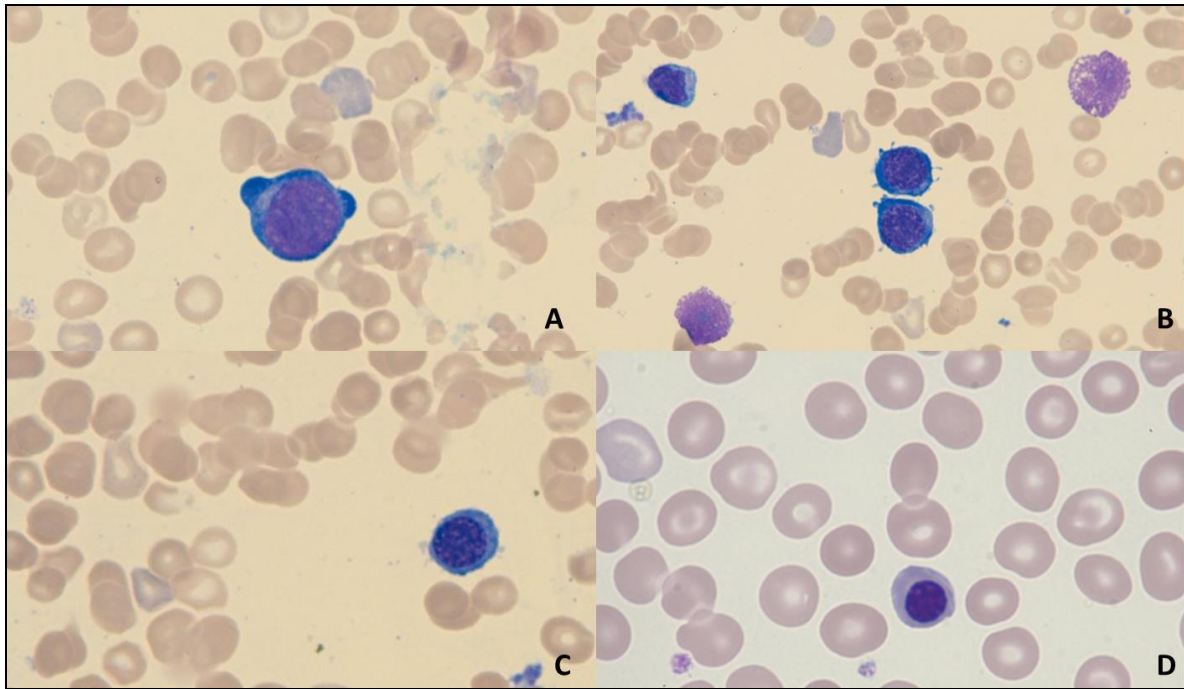


FIGURE 3 PRÉCURSEURS ÉRYTHROCYTAIRES OBSERVABLES AU MICROSCOPE, MGG X50  
 A-PROÉRYTHROBLASTE B-ÉRYTHROBLASTE BASOPHILE C-ÉRYTHROBLASTE  
 POLYCHROMATOPHILE D-ÉRYTHROBLASTE ACIDOPHILE

Le réticulocyte est le dernier précurseur de l'hématie. Cette cellule sans noyau peut être mise en évidence par la coloration au bleu Crésyl (marquage des ribosomes et mitochondries). Il peut être différencié d'un globule rouge par la présence d'inclusions légèrement bleutées dues à la présence d'ARN pour quelques jours encore. A la coloration MGG (May-Grünwald Giemsa), la présence de nombreux réticulocytes va donner une couleur particulière à ces hématies que l'on qualifiera de polychromatophiles. Le réticulocyte évolue en un à deux jours en globule rouge par élimination de l'ARN résiduel et par réduction de sa taille.

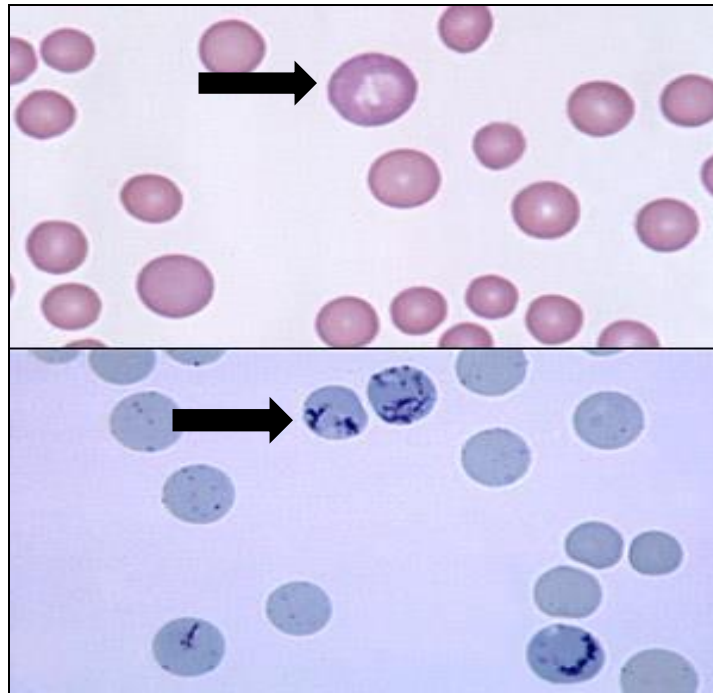


FIGURE 4 RETICULOCYTES, COLORATION MGG ET BLEU DE CRESYL BRILLANT X50

L'érythrocyte, ou hématie, est une cellule anucléée, de forme arrondie, discoïdale et biconcave. Elle mesure sept  $\mu\text{m}$ .

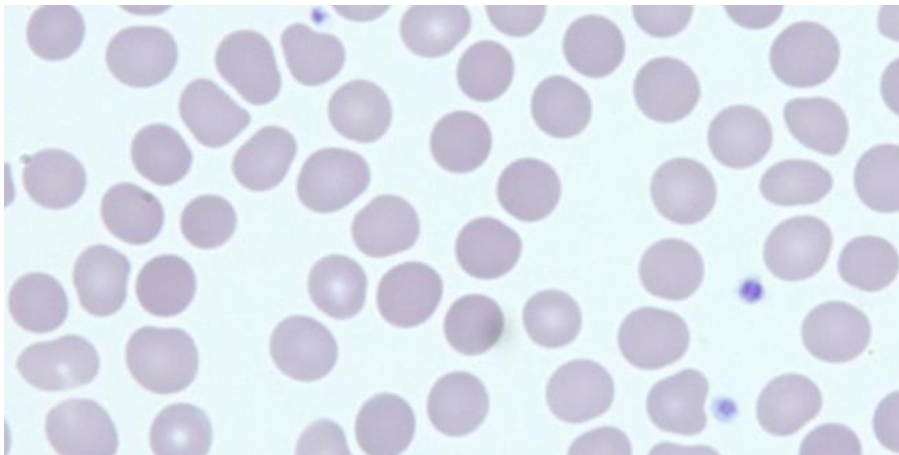


FIGURE 5 HEMATIES DANS UN PRELEVEMENT DE SANG, MGG X50

La régulation de l'érythropoïèse se fait principalement grâce à l'érythropoïétine<sup>9</sup> (EPO). Une régulation transcriptionnelle se fait également par le biais des facteurs de transcription GATA-1 et EKLF notamment. Elle est corrélée à la présence de protéines, de métaux (fer, cobalt, cuivre et zinc), de vitamines (B12 et B9 principalement mais

également B6, B2 et C) et des hormones thyroïdiennes et androgènes ainsi que de l'insuline. La carence en un de ces éléments entrainera la perturbation de l'érythropoïèse.

La production d'hématie varie en fonction de la concentration d'EPO. Son principal site de production est le rein au niveau des cellules endothéliales des capillaires des tubes proximaux rénaux, mais le foie peut également en synthétiser (grâce aux cellules de Ito). Sa demi-vie est de quatre à sept heures avec un taux circulant physiologique de 10 à 20 U/L pouvant considérablement augmenter en cas d'hypoxie rénale.

Les récepteurs de l'EPO sont associés à des tyrosines kinases. Ils sont principalement en grande quantité sur les CFU-E, proérythroblastes, et érythroblastes basophiles. Une fois l'EPO fixée, il y a activation de la protéine sous-membranaire JAK2 (*Janus kinase 2*), elle-même induisant la phosphorylation de STAT5 (*Signal transducer and activator of transcription 5*), facteur transcriptionnel induisant la prolifération des érythroblastes.

Il existe également un rétrocontrôle négatif via les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles. Ces cellules expriment le *Fas ligand* qui va se fixer sur les récepteurs *Fas* des proérythroblastes et des érythroblastes basophiles. Cette liaison *Fas-Fas ligand* peut induire l'apoptose et réprime la prolifération des érythroblastes immatures.

Certaines cytokines ont également un rôle primordial dans la régulation de l'érythropoïèse. Les interleukines 1, 3, 6, et 11 sont activatrices. Elles vont agir en synergie avec le SCF (*Stem Cell Factor*) et le GM-CSF (*Granulocyte Monocyte – Colony Stimulating Factor*) afin de permettre la prolifération des cellules de la voie érythroïde. Le TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) et l'interféron- $\gamma$  exercent un rétrocontrôle négatif sur les CFU-E et les proérythroblastes. Ces cytokines sont libérées principalement par les macrophages ou les lymphocytes T lors de la réponse inflammatoire et/ou immunitaire<sup>9</sup>.

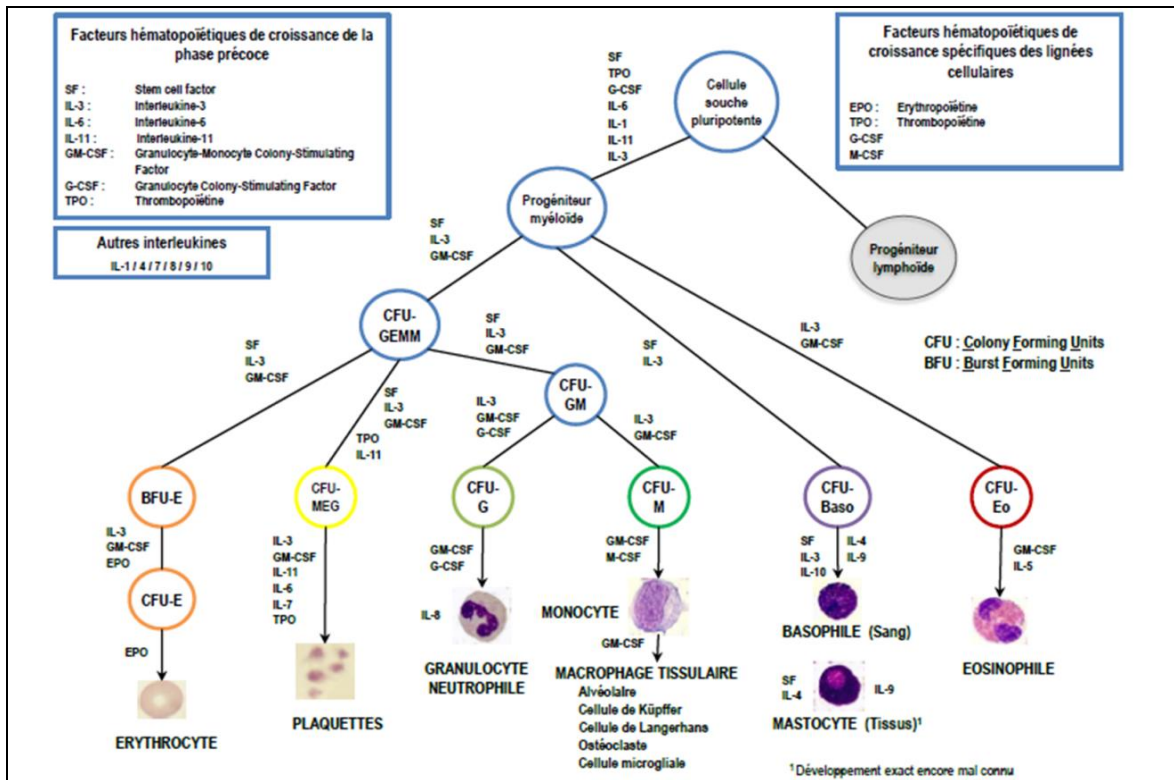


FIGURE 6 REGULATION DE L'ERYTHROPOÏÈSE, D'APRES AIDE MEMOIRE D'HEMATOLOGIE<sup>7</sup>

### 1.1.3. Propriétés physicochimiques

La bicouche lipidique a une charge globalement négative ce qui permet d'éviter une agglutination des globules rouges. Elle permet une diffusion passive du glucose, nécessaire au métabolisme énergétique de l'hématie. La composition en cations est maintenue par la pompe ATPase Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> dépendante (transport actif). Sa forme biconcave lui permet une grande déformabilité.

#### 1.1.4. Métabolisme et enzymes érythrocytaires

La production d'énergie au sein du globule rouge a pour principaux rôles :

- de conserver l'intégrité membranaire par le biais du fonctionnement des pompes à protons et de l'ATPase qui nécessite de l'ATP (adénosine triphosphate),
- de maintenir l'hémoglobine sous une forme réduite (avec un atome de fer divalent) et éviter la présence de méthémoglobine (forme trivalente) qui ne peut assurer le transport de l'O<sub>2</sub> dans les tissus,
- d'éviter un stress oxydatif par le biais de la réduction de la méthémoglobine et du NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide réduit) majoritairement.

Ce métabolisme énergétique a pour principale voie la glycolyse anaérobie. Le glucose qui diffuse passivement par la membrane va être dégradé à 90% par cette voie. Plusieurs voies accessoires vont découler de la voie glycolytique principale appelée également voie d'Embden-Meyerhof :

- Le shunt des pentoses intervient à la fin de la première étape de la voie métabolique principale. Cette glycolyse aérobie représente 10% du métabolisme du glucose érythrocytaire. Son rôle est la synthèse de NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) qui va permettre de régénérer le glutathion, permettant une défense contre le stress oxydatif.
- La voie de la Méthémoglobine réductase, intervenant à la fin de la cinquième étape.
- Le shunt de Luebering-Rapoport ou la synthèse du 2,3-DiPhosphoGlycérate (2,3DPG), intervenant à la fin de la sixième étape. Le 2,3DPG permet de réguler l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène (O<sub>2</sub>).

Des anomalies de ce métabolisme entraînent une déstabilisation de la structure de l'hématie ou de l'hémoglobine, empêchant le globule rouge d'assurer le transport de l'O<sub>2</sub>, sa fonction principale.

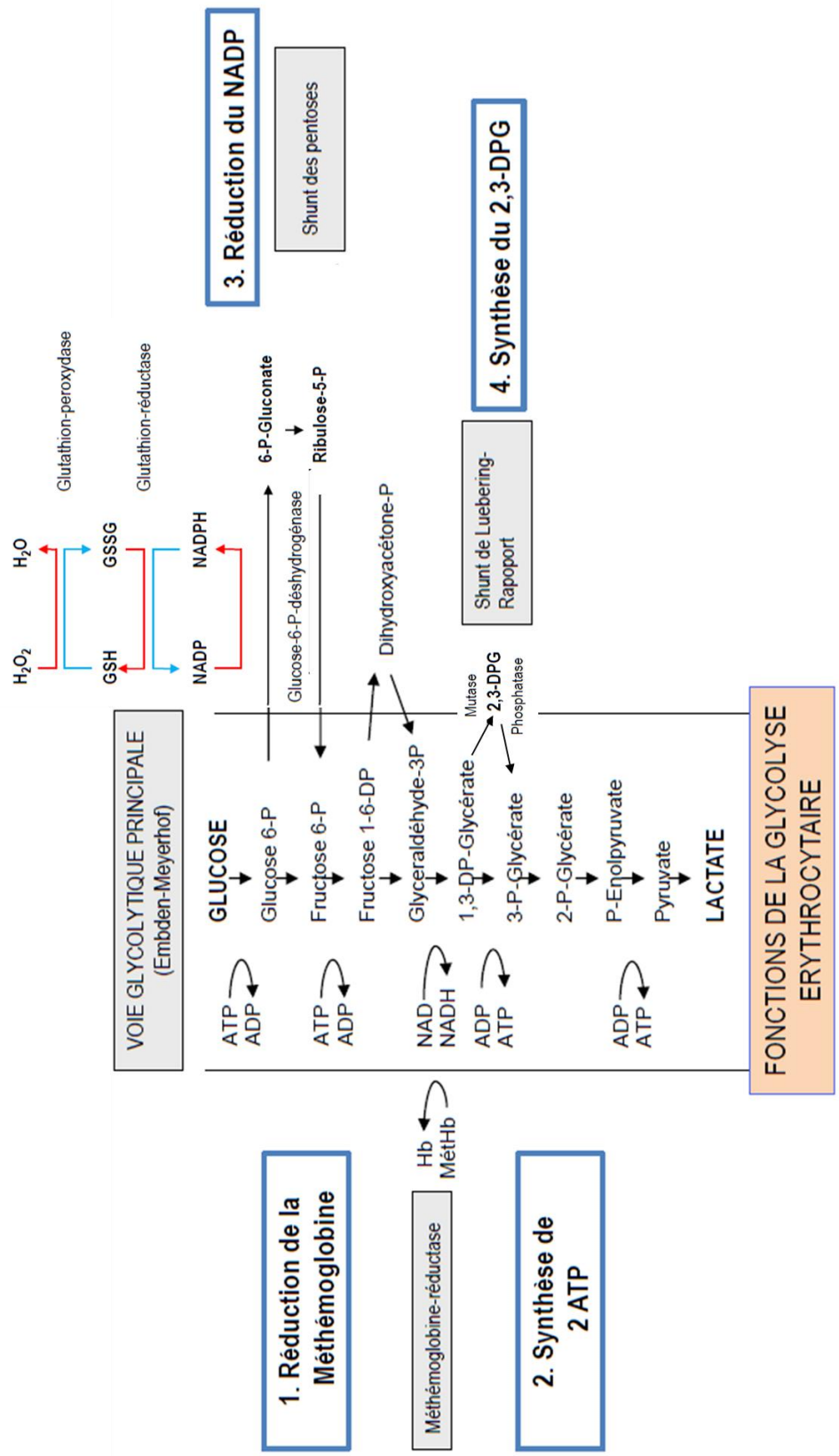


FIGURE 7 METABOLISME ENERGETIQUE DU GLOBULE ROUGE, ADAPTE D'APRES AIDE-MEMOIRE D'HEMATOLOGIE<sup>7</sup>

### 1.1.5. Destruction

Le globule rouge a une durée de vie moyenne de 120 jours. Le site majoritaire de sa destruction physiologique est la pulpe rouge de la rate. En fin de vie, l'altération de la membrane des hématies les conduit à s'accoler aux macrophages par lesquels elles seront phagocytées. Après leur dégradation, le fer héminique est en partie capté par l'hémosidérine ainsi que par la transferrine. L'hème libéré diffuse dans le plasma où il va se transformer en bilirubine.<sup>10</sup>

## 1.2. Hémoglobine

L'hémoglobine a pour rôle de transporter l'oxygène jusqu'aux tissus. Physiologiquement, son taux varie de 13 à 17 g/dL chez l'homme et de 12 à 16 g/dL chez la femme.

### 1.2.1. Structure générale<sup>8</sup>

L'hémoglobine est une chromoprotéine formée d'une matrice protéique incolore, la globine, et d'une protoporphyrine reliée à un atome de fer ferreux formant l'hème. Chaque molécule d'hémoglobine est constituée de deux paires de globines chacune reliée à un noyau héminique.

#### 1.2.1.1. L'hème

Il résulte de l'union d'une protoporphyrine et d'un atome de fer relié au quatre azotes pyrroliques de l'anneau porphyrique. Par ses deux liaisons restantes, il se fixe à un acide aminé situé sur la globine, et d'autre part à l'oxygène de façon réversible. Cette dernière liaison est nécessaire au rôle de pigment respiratoire de l'hémoglobine. La molécule d'hème est commune à toutes les hémoglobines humaines. Les quatre noyaux pyrroles reliés à cet atome de fer sont situés dans un seul plan.

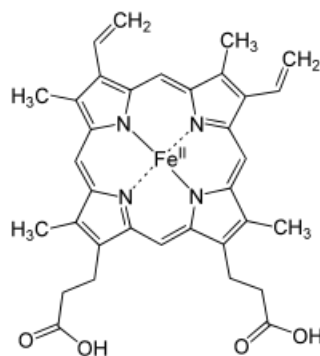


FIGURE 8 STRUCTURE DE LA MOLECULE D'HEME

L'oxygène ne peut se lier que si l'atome de fer est à l'état ferreux. S'il est à l'état ferrique on parle de méthémoglobine, impropre au transport de l'oxygène.

Un défaut dans la synthèse de l'hème conduit à une porphyrie, groupe de maladies caractérisées par l'accumulation de précurseurs de l'hème (ou porphyrines). Ce groupe de pathologie peut se manifester par des troubles neurologiques, des douleurs abdominales, des atteintes cutanées, voire dans certaines formes s'accompagner d'une anémie hémolytique (Maladie de Gunter, Protoporphyrine érythroïdique). L'élimination des porphyrines se traduit dans la plupart des cas par une coloration rouge porto des urines.

### **1.2.1.2. La globine**

La globine est une protéine de structure enroulée sur elle-même. Elle a une masse moléculaire d'environ 16 kDa. Elle forme une poche hydrophobe au sein de laquelle est retrouvée la molécule d'hème. Classiquement, on divise chaque globine en huit zones (de A à H) utilisées principalement dans la détermination des anomalies moléculaires pathologiques.

Deux types de gènes sont différenciés :

- Les gènes de type  $\alpha$  codant pour les chaînes de types  $\alpha$  et  $\zeta$  se trouvent sur les chromosomes 16 :
  - o La chaîne  $\alpha$  composée de 141 acides aminés. Cette chaîne est synthétisée dès le troisième mois de grossesse.
  - o La chaîne  $\zeta$  est une chaîne uniquement embryonnaire et très dégradable.
- Les gènes de type  $\beta$  se trouvent sur le chromosome 11. Les chaînes de types  $\beta$  sont constituées de 146 acides aminés :
  - o La chaîne  $\beta$  dont la synthèse débute à la naissance.
  - o Les chaînes  $\gamma A$  et  $\gamma G$ , sont majoritaires à partir du cinquième mois et leur synthèse s'arrête à la naissance.
  - o La chaîne  $\delta$  est synthétisée à partir de la naissance.
  - o La chaîne  $\epsilon$  est uniquement embryonnaire.



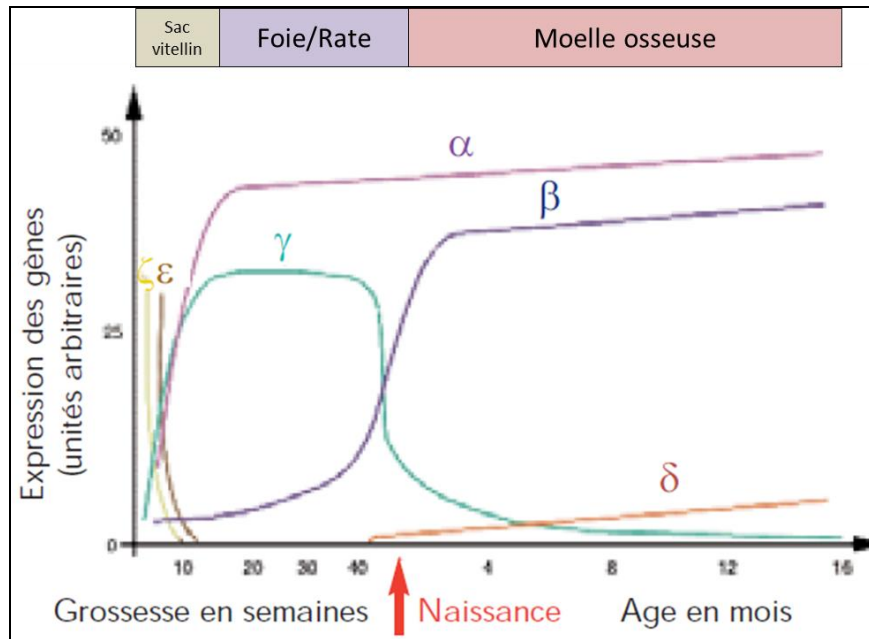


FIGURE 9 SYNTHÈSE DES CHAÎNES DE GLOBINES, ADAPTE D'APRÈS LE PR AGUILAR-MARTINEZ

Seule la liaison entre l'hème et la globine permet une modification de structure du noyau hémique, propice à la fixation de l'oxygène et au relargage du 2,3-DPG. Ce dernier se fixe entre deux chaînes  $\beta$  permettant la consolidation de la structure de l'hémoglobine. Il a un rôle déterminant dans la physiologie respiratoire.

Il existe une notion de coopérativité au sein de l'hémoglobine. L'oxygène va d'abord se fixer sur les molécules d'hème portées par les chaînes  $\alpha$ , plus accessibles. Une fois les deux molécules d'oxygène fixées, l'hémoglobine va changer de conformation passant d'une forme T contrainte à une forme R relâchée. Cette nouvelle configuration va favoriser l'accès aux poches hydrophobes des chaînes  $\beta$  et ainsi aux atomes d'oxygène de se fixer sur les deux noyaux hémiques restant. Le rapprochement entre les deux chaînes  $\beta$  entraîne l'expulsion du 2,3-DPG.

### 1.2.2. Les différents types d'hémoglobine.

Pour former une chromoprotéine d'hémoglobine, il est nécessaire que deux chaînes de type  $\alpha$  s'apparient à deux chaînes de type « non  $\alpha$  ». Chaque type d'hémoglobine aura un profil physicochimique différent.

### **1.2.2.1. Hémoglobines physiologiques**

Au cours de la vie embryonnaire, les hémoglobines Gower 1 ( $\zeta 2\varepsilon 2$ ), Gower 2 ( $\alpha 2\varepsilon 2$ ) et Portland ( $\zeta 2\gamma 2$ ) vont faire leur apparition. Elles sont synthétisées dans le sac vitellin et disparaissent dès la 14<sup>ème</sup> semaine pour être remplacées par l'hémoglobine F ( $\alpha 2\gamma 2$ ).

L'hémoglobine F a une affinité très forte pour l'oxygène en liant faiblement le 2,3-DPG, assurant une bonne disponibilité de l'oxygène pour le fœtus. Elle a une stabilité supérieure à celle de l'hémoglobine A et résiste à des pH extrêmes. C'est d'ailleurs cette propriété d'acido-alcalino-résistance qui est utilisée dans le test de Kleihauer ou dans le dosage historique par la technique de Betke. Après la naissance, l'hémoglobine F se regroupe dans certaines hématies dites « hématies F » (ou « F-cells »), pouvant y atteindre 20% de l'hémoglobine totale. Cette hétérogénéité n'est pas pathologique<sup>11</sup>.

La vie fœtale est marquée par l'apparition progressive de l'hémoglobine A ( $\alpha 2\beta 2$ ), qui devient majoritaire graduellement après la naissance de l'enfant. Chez l'adulte, cette hémoglobine A est dominante à plus de 95% et est associée à d'autres hémoglobines : l'hémoglobine A2 ( $\alpha 2\delta 2$ ) qui correspond à environ 2,5% de l'hémoglobine totale, et l'hémoglobine F vue précédemment et qui en représente moins d'1%.

### **1.2.2.2. Hémoglobines anormales<sup>12</sup>**

Plus de 1000 variants sont aujourd'hui connus, seul un tiers d'entre eux a un réel impact clinique. *Nous ne traiterons que les plus fréquents et cliniquement significatifs.*

Il est possible de classer les hémoglobines anormales en deux grands groupes :

- Les variants rares : hémoglobines instables responsable d'anémies hémolytiques chroniques, les hémoglobines hyper-affines, hypo-affines ou l'hémoglobine M cause de méthémoglobinémies.
- Les autres variants :
  - o Les hémoglobines S, E et C : ces variants ont un réel impact clinique et sont un problème de santé publique. Leur fréquence est souvent en rapport avec les zones anciennement impaludées car le profil hétérozygote, sans conséquence clinique, permet une certaine protection contre le parasite. Une survie sélective ainsi qu'une certaine endogamie retrouvée chez certaines

populations pourrait être à l'origine de cette surreprésentation géographique.

- Les hémoglobines O-arab, D-Punjab ou Lepore, plus rares, n'ont qu'un effet pathogène minime. Cependant, leur association à l'hémoglobine S provoque un syndrome drépanocytaire majeur ce qui est d'autant plus problématique qu'il existe une superposition géographique avec l'hémoglobine S.
- L'hémoglobine H ( $\beta_4$ ) ou l'hémoglobine Bart's ( $\gamma_4$ ) sont des tétramères typiques de l' $\alpha$ -thalassémie que nous aborderons ultérieurement.

Certains polymorphismes cliniquement silencieux peuvent être mis en évidence et devront être consignés dans les banques de données afin d'éviter qu'ils ne soient confondus avec des variants aux conséquences cliniques notables.

### **L'hémoglobine S (HbS) :**

Ce variant est le plus fréquent. L'ensemble du globe est concerné par cette mutation du fait des multiples migrations, cependant une prédominance chez les sujets originaires d'Afrique noire, des Antilles, du Maghreb, de Sicile, de la péninsule Arabique et d'Inde est observée.

La chaîne  $\beta$  est mutée : le glutamate est remplacé par une valine en position six de la chaîne de la globine. Cette anomalie permet la polymérisation. Ainsi, à l'état homozygote, la forme désoxygénée de l'HbS peut former des réseaux de fibres au sein de l'hématie. Il en résulte une déformation du globule rouge qui est typique de ce type d'hémoglobinopathie, on parle d'hématie en « faucille » ou drépanocyte.

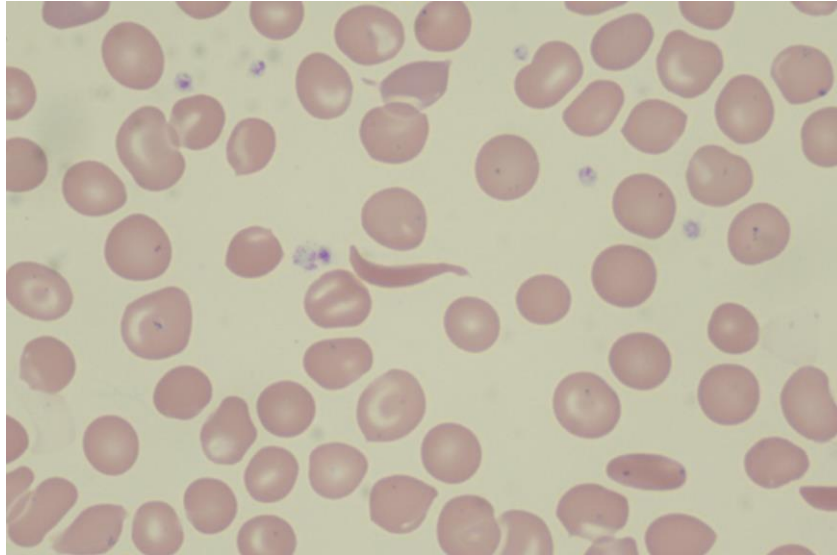


FIGURE 10 DREPANOCYTE OBSERVE AU MICROSCOPE, MGG X50

### **L'hémoglobine C :**

Il s'agit du deuxième variant le plus fréquent. Il est principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest.

La mutation se situe également en position 6 de la chaîne  $\beta$  mais l'acide glutamique est cette fois remplacé par une lysine. Les propriétés chimiques de cette nouvelle molécule induisent la formation de cristaux intra-érythrocytaires responsables de la déshydratation du globule rouge et d'une augmentation de sa densité. La double hétérozygotie Hb C et Hb S entraîne un syndrome drépanocytaire majeur.

### **L'hémoglobine E :**

Ce mutant  $\beta$  est surtout présent en Asie du Sud-Est. Une mutation en position 26 de la chaîne  $\beta$  est à l'origine du remplacement de l'acide glutamique par une lysine. Il en découle le démasquage d'un site d'épissage alternatif conduisant à un défaut de production d'hémoglobine  $\beta$ , développant un défaut de type  $\beta$ -thalassémique.

### **Les hémoglobines H et Bart's :**

Ces anomalies typiques des  $\alpha$ -thalassémies sont dues à une absence totale de chaînes  $\alpha$  provoquant un excès de chaîne  $\beta$ . Cette situation est propice à la formation de tétramères de quatre chaînes  $\beta$ , hémoglobine H, ou  $\gamma$ , hémoglobine Bart's, particulièrement instables.

### **Les hémoglobines O-Arab et D-Punjab :**

Ces anomalies ne sont pas symptomatiques à l'état homozygote ou hétérozygote. L'importance clinique réside dans le fait que l'hétérozygotie S/O-Arab ou S/D-Punjab favorise la polymérisation de l'hémoglobine S.

### **L'hémoglobine Lepore :**

Ce variant est un hybride  $\delta\beta$ . Il résulte de l'expression d'un gène de fusion entre le promoteur du gène  $\delta$  et une partie du gène  $\beta$ . Soumis à la régulation de ce promoteur, cette hémoglobine n'est que peu exprimée. Son expression clinique n'est visible qu'en présence d'hémoglobine S ou lorsqu'elle est associée à un défaut  $\beta$ -thalassémique.

#### **1.2.3. Méthodes d'étude de l'hémoglobine**

La prescription d'une étude de l'hémoglobine est souvent en rapport avec la recherche d'une hémoglobinopathie devant :

- Une anomalie de l'hémogramme
- Des antécédents familiaux
- Un dépistage dans une population à risque
- Le suivi d'une hémoglobinopathie connue

Le bilan standard pour la recherche d'une hémoglobinopathie doit comprendre trois tests distincts selon la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) dont au moins une technique électrophorétique.

Il existe deux types de techniques : les techniques séparatives qui différencient les hémoglobines en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques et les techniques non séparatives qui mettent en évidence des propriétés spécifiques.

### **Les techniques d'études séparatives :**

#### **Les techniques électrophorétiques :**

L'électrophorèse permet une séparation des hémoglobines en fonction de leur différence de charge. Il existe différentes techniques.

L'électrophorèse à pH alcalin est la première technique utilisée car elle est simple à mettre en œuvre. A un pH de 8,6, les hémoglobines migrent vers l'anode car elles sont chargées négativement. Les hémoglobines avec un acide aminé qui modifie leur charge vont être séparées de l'hémoglobine A. Cette technique permet la séparation des hémoglobines A, F, S/D-Punjab, C/E/O-Arab.

L'électrophorèse à pH acide est la technique de deuxième intention. Elle permet une séparation des hémoglobines S, C et E, apportant donc une précision par rapport à l'électrophorèse à pH alcalin.

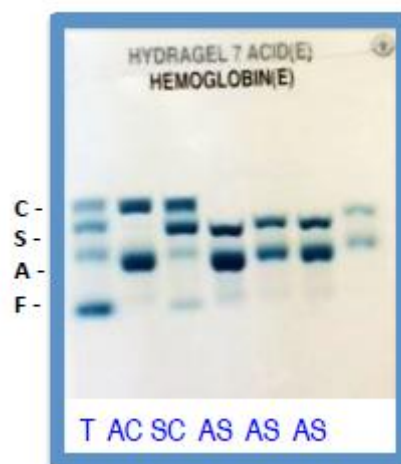


FIGURE 11 GEL D'ELECTROPHORESE EN MILIEU ACIDE

L'isoélectrofocalisation utilise la différence de point isoélectrique des hémoglobines en établissant un gradient de pH de 5 à 8. Elle permet de traiter de grandes séries et est utilisée dans le diagnostic néonatal de la drépanocytose. Elle ne rend pas possible la différenciation des hémoglobines S, D-Punjab, Lepore entre-elles ainsi que des hémoglobines C, E et O-Arab.

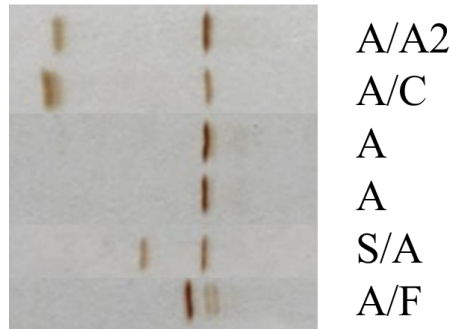


FIGURE 12 ISOELECTROFOCALISATION

L'électrophorèse capillaire est une technique rapide, automatisée et reproductible, ce qui tend à la placer en première intention dans l'étude de l'hémoglobine. Elle s'effectue dans un capillaire en silice à pH alcalin.

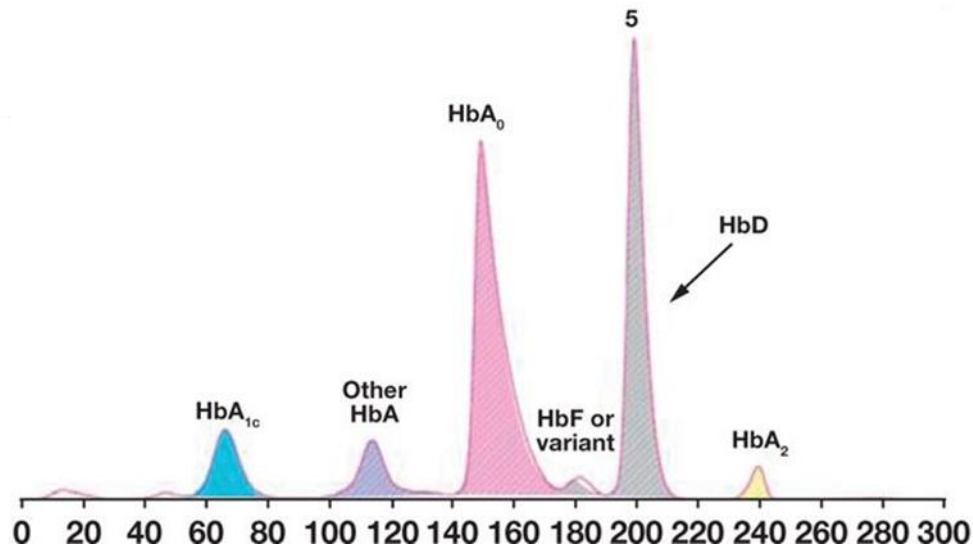


FIGURE 13 ÉLECTROPHORESE CAPILLAIRE D'APRES SEBIA

Les techniques chromatographiques :

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) se fait sur colonne échangeuse de cations. Les différentes fractions d'hémoglobines sont séparées par un gradient de pH à l'aide d'un tampon et de pH croissants. L'identification se fait par

spectrophotométrie à 415nm à l'aide des temps d'éluion des différentes hémoglobines. Cette technique est rapide et reproductible et permet une étude quantitative.

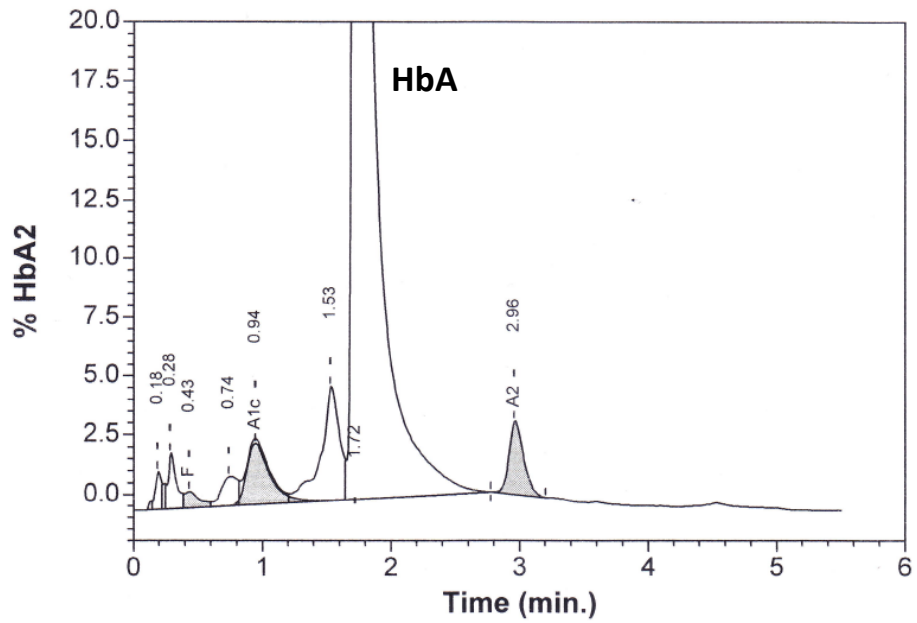


FIGURE 14 CLHP D'UN PROFIL NORMAL

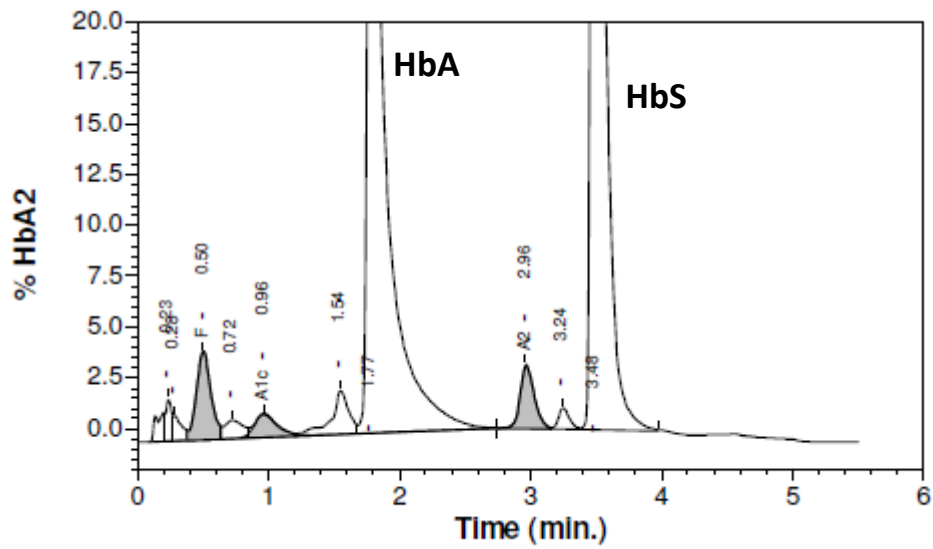


FIGURE 15 CLHP D'UN PROFIL A/S



La CLHP peut également être effectuée en phase inverse selon le même principe. Cette technique permet de séparer les chaînes de globine en fonction de leur hydrophobicité. Elle est réservée à des laboratoires spécialisés.

#### La spectrométrie de masse :

Cette technique sépare les différents fragments protéiques de masses différentes. Elle permet donc de révéler une masse anormale de l'hémoglobine. Le calcul de la différence de masse permet de caractériser quel acide aminé est impliqué. En couplant cette technique à des digestions enzymatiques préalables, on obtient une précision plus importante<sup>13</sup>. Elle est actuellement réservée aux activités de recherche.

#### Les techniques non séparatives :

Elles sont utilisées pour la recherche d'hémoglobine S. Ces techniques sont basées sur la capacité de polymérisation de cette hémoglobine à l'état résuit, désoxygénée.

Le test d'Itano, ou test de solubilité de l'hémoglobine, est très spécifique de l'hémoglobine S. En présence d'HbS, on observe une précipitation après ajout d'hydrosulfite de sodium en milieu salin concentré.

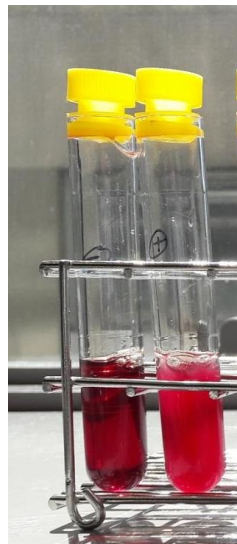


FIGURE 16 TEST D'ITANO ; TEMOIN NEGATIF A GAUCHE, TEMOIN POSITIF A DROITE

Le test d'Emmel consiste à sceller une goutte de sang entre lame et lamelle en ajoutant du métabisulfite de sodium, afin d'observer une falciformation des hématies. Ce

phénomène se produit lorsque la quantité d'oxygène est suffisamment réduite. De nos jours ce test n'est utilisé qu'en l'absence d'alternative. Il garde une utilité dans certains centres en période de permanence des soins.

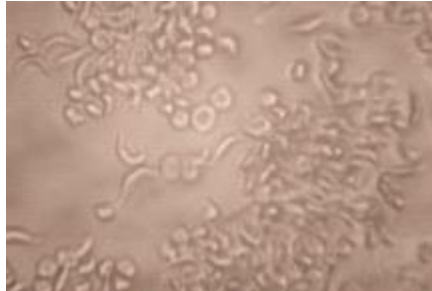


FIGURE 17 TEST D'EMMEL

### **1.3. L'hémolyse**

#### **1.3.1. Définition**

*« Destruction des globules rouges du sang »<sup>14</sup>*

L'hémolyse est un processus physiologique entraînant la destruction du globule rouge vieilli et une libération d'hémoglobine dans le plasma.

#### **1.3.2. Marqueurs biologiques de l'hémolyse**

Lors d'un bilan d'hémolyse, de nombreux paramètres biologiques sont appréciés :

- La bilirubine libre est augmentée,
- l'haptoglobine sérique est effondrée (souvent  $< 0,1$  g/L),
- la LDH (lactate deshydrogénase) sérique est fortement augmentée,
- le fer sérique est souvent augmenté, mais n'est pas spécifique de l'hémolyse.
- A l'hémogramme, l'anémie n'est pas constante. Elle est communément régénérative avec des réticulocytes pouvant être très élevés, sauf si le diagnostic est posé avant la crise réticulocytaire (environ cinq jours après l'hémolyse) ou lors de certains évènements intercurrents (primo-infection à parvovirus B19...).

## **1.4. L'anémie<sup>15</sup>**

### **1.4.1. Définition**

« Diminution du taux d'hémoglobine (pigment des globules rouges assurant le transport de l'oxygène des poumons aux tissus) dans le sang. »<sup>14</sup>

L'anémie se traduit par une concentration en hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme (11 g/dL chez la femme enceinte) selon la Haute Autorité de Santé<sup>16</sup>.

On distinguera l'anomalie biologique du syndrome anémique qui englobe l'ensemble des manifestations cliniques potentiellement liées à cette carence en hémoglobine.

### **1.4.2. Aspects cliniques**

Les signes cliniques de l'anémie résultent de l'hypoxie tissulaire :

- Pâleur cutanéomuqueuse
- Manifestations fonctionnelles anoxiques (non spécifiques) :
  - o Asthénie
  - o Trouble respiratoire : dyspnée (à l'effort ou au repos)
  - o Troubles cardiovasculaires : palpitations, tachycardie, souffle cardiaque anorganique
  - o Troubles neurologiques : vertiges, céphalées.
- Signes pouvant être liés à l'étiologie (troubles digestifs, phanériens, neurologiques...)

L'intensité des manifestations cliniques n'est pas toujours proportionnelle à l'hémoglobinémie et est fonction à la fois des antécédents du patient et de la rapidité d'installation de l'anémie. Certains patients atteints d'anémies constitutionnelles peuvent ainsi tolérer des concentrations en d'hémoglobine très basses via la diminution des taux de 2,3DPG circulants, régulant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. L'anémie n'est pas un diagnostic suffisant et doit imposer une recherche étiologique reposant en partie sur les autres paramètres érythrocytaires : il faut en trouver l'étiologie afin de la corriger. La

durée d'installation doit être appréciée : installation rapide (risque de choc hypovolémique), ou plutôt lente (recherche d'une carence associée).

### 1.4.3. Caractérisation d'une anémie

La caractérisation de l'anémie se fait selon 3 paramètres biologiques :

- La concentration d'hémoglobine
  - La numération des globules rouges,
  - L'hématocrite.
- Ces trois valeurs permettent le calcul de trois constantes érythrocytaires :
- Le volume globulaire moyen (VGM) ; exprimé en femtolitres, permet d'apprécier le caractère normocytaire (valeur normale), microcytaire (diminué), macrocytaire (augmenté) de l'anémie.

$$VGM = \frac{\text{Hématocrite (\%)} \times 10}{\text{Nombre de globules rouges (T/L)}}$$

Normales : 82-98 fL<sup>16</sup>

- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) ; exprimée en %.

$$CCMH = \frac{\text{Hémoglobine (g/L)}}{\text{Hématocrite (\%)}} \times 100$$

Normale : <32%<sup>16</sup>

- La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) ; exprimée en picogrammes/hématie.

$$TCMH = \frac{\text{Hémoglobine (g/dL)}}{\text{Nombre de globules rouges (T/L)}}$$

Ces deux derniers indices définissent l'hypochromie (valeurs en deçà des seuils) ou la normochromie (titre normal) de l'anémie.

Le VGM et la CCMH sont les plus utiles au diagnostic. Ces deux constantes permettent de classer le trouble.

Un dernier critère est à prendre en compte dans le diagnostic même s'il ne fait pas partie de l'hémogramme : le taux de réticulocytes. Il est exprimé en valeur absolue (en tenant compte de la numération globulaire totale). Il pose le caractère régénératif ou non d'une anémie (Normales : 20-120 G/L<sup>16</sup>). En cas d'hémolyse, la numération des réticulocytes est supérieure à 120 G/L.

#### **1.4.4. Classification**

Il existe deux grands mécanismes des anémies :

- Anémies d'origine centrale
- Anémies d'origine périphérique

Les anémies d'origines centrales sont dues à un défaut de production. Leur caractère arégénératif les distingue des anémies d'origines périphériques. Elles peuvent être dues à différents facteurs :

- Un défaut de production : carence en fer entraînant un trouble de la synthèse de l'hémoglobine (microcytose) ou en vitamines B9 ou B12, entraînant un trouble de la synthèse de l'ADN (macrocytose).
- Inhibition de l'érythropoïèse (syndrome inflammatoire : sécrétion de TNF).
- Un défaut de stimulation hormonale : baisse de la sécrétion d'EPO (insuffisance rénale), hypothyroïdie.
- Envahissement médullaire (leucémie aigüe, leucémie myéloïde chronique ou leucémie lymphoïde chronique...).
- Anomalies médullaires quantitatives (aplasies) ou qualitatives (dysérythropoïèses).

Dans les anémies périphériques, au contraire, l'érythropoïèse est normale voire augmentée. Une réticulocytose est souvent mise en évidence. Elle peut être retardée car il existe un délai de production des réticulocytes dans le cadre d'une correction de déglobulisation. Les anémies périphériques ont trois origines principales :

- Pertes sanguines excessives (saignements digestifs par exemple).

- Régénération d'une anémie d'origine centrale (carence en fer, origine médicamenteuse...).
- Hémolyses aiguës ou chroniques.

## 1.5. Principales anémies hémolytiques

### 1.5.1. Corpusculaires

#### 1.5.1.1. Anomalies de membrane

La membrane du globule rouge garantit sa stabilité et sa déformabilité.

La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard fut découverte au XXe siècle. Elle a une prévalence d'environ un cas pour 5000 en Europe avec une prépondérance en Allemagne.

Cette pathologie est due à une anomalie quantitative et/ou qualitative de l'une des protéines membranaires, la plus fréquemment touchée étant l'ankyrine (mutation du gène *ANK1*)<sup>5</sup>. La plupart des mutations retrouvées sont uniques pour une famille donnée. Les sujets hétérozygotes sont généralement des porteurs asymptomatiques et aucun sujet homozygote n'a été rapporté chez l'homme. La transmission est autosomique dominante et l'intensité clinique est variable.

La surface membranaire diminue entraînant une déshydratation cellulaire et une diminution de sa déformabilité. L'hématie perd alors sa forme biconcave et devient un sphérocyte.

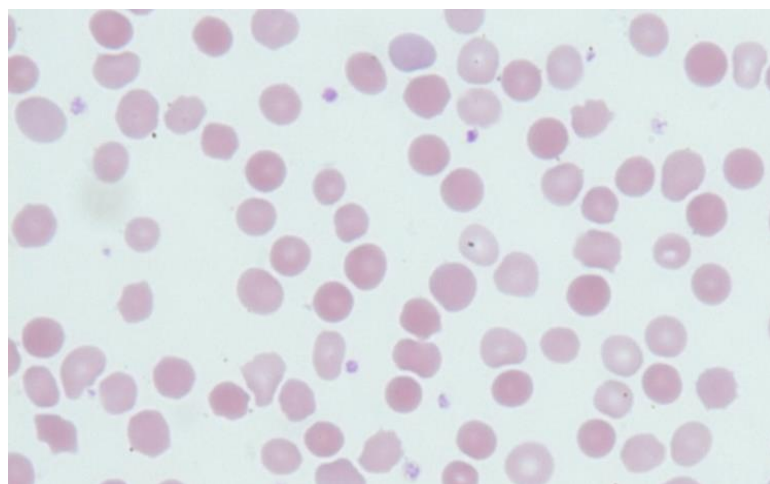


FIGURE 18 SPHEROCYTES OBSERVES AU MICROSCOPE, MGG X50

Le diagnostic repose souvent sur plusieurs éléments : la présence de sphérocytes sur le frottis, une augmentation de la fragilité osmotique, une augmentation de l'auto-hémolyse à l'étuve ainsi qu'une séquestration splénique entraînant habituellement une splénomégalie.

L'éktacytométrie en gradient osmotique est la méthode de référence mais n'est que très peu disponible en France. Elle permet l'étude de la déformabilité des globules rouges soumis à des forces de cisaillement. Il est également possible à l'aide d'un cytomètre en flux d'effectuer un test à l'EMA (test à l'éosine 5'maléimide) qui fixe la protéine bande 3 du cytosquelette. Une diminution de l'intensité de fluorescence est observée en cas de maladie membranaire.

L'hémolyse étant essentiellement intratissulaire dans cette maladie, la splénectomie est souvent recommandée car elle apporte une amélioration. Elle est souvent pratiquée vers l'âge de sept ans.

Il existe d'autres maladies de membrane comme l'élliptocytose héréditaire qui reste le plus souvent une anomalie morphologique sur le frottis sans conséquence clinique ; l'ovalocytose, retrouvée dans le Sud-Est asiatique ; ou la stomatocytose qui présente au frottis des hématies en forme de bouche et dans laquelle la splénectomie n'est pas recommandée car augmentant le risque de thromboses.

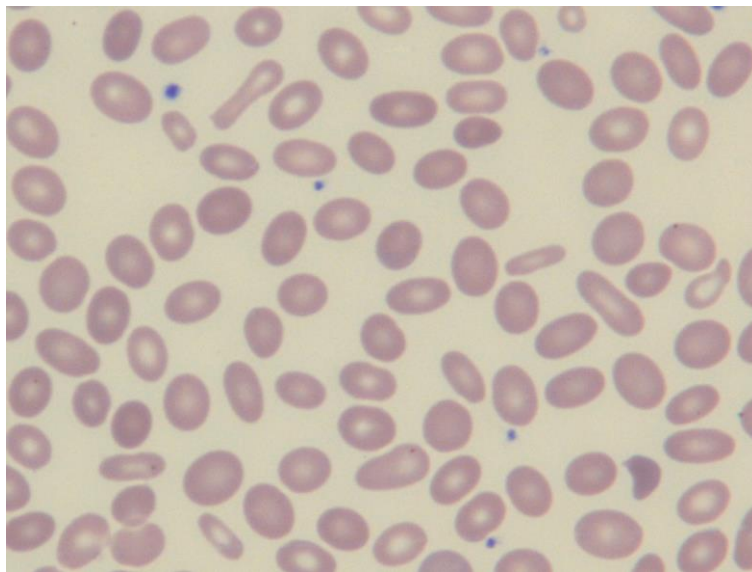


FIGURE 19 ÉLLIPTOCYTES OBSERVES AU MICROSCOPE, MGG X50

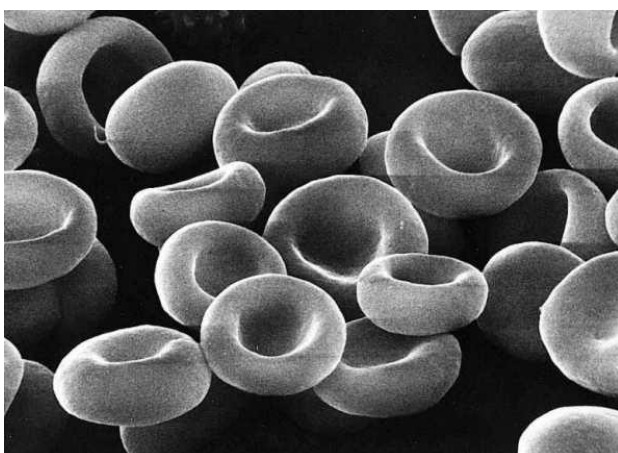


FIGURE 20 STOMATOCYTES OBSERVES EN MICROSCOPE A CONTRASTE DE PHASE

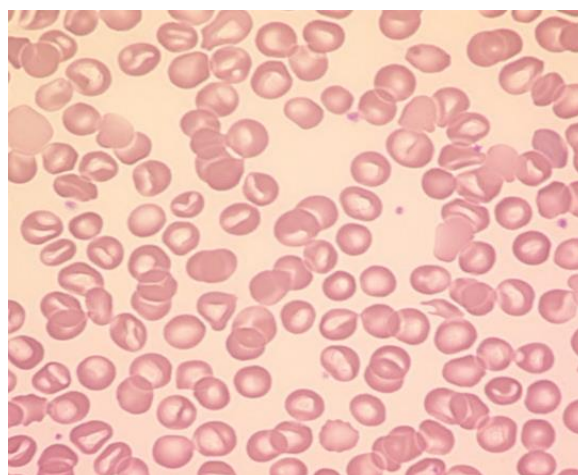


FIGURE 21 STOMATOCYTES OBSERVES AU MICROSCOPE, MGG X50

#### 1.5.1.2. Déficits enzymatiques

Ces anémies sont causées par une anomalie du métabolisme énergétique du globule rouge.

#### **Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) :**

Cette maladie est la plus fréquente des enzymopathies érythrocytaires<sup>17,18</sup>.

Touchant plus de 400 millions de personnes dans le monde, le déficit en G6PD, ou favisme, est surtout présent dans les pays du pourtour Méditerranéen, du Moyen-Orient, d'Afrique tropicale et d'Asie tropicale et sub-tropicale. Cette maladie génétique est de transmission récessive liée à l'X. Plus de 400 variants génétiques ont été décrits. La forme physiologique du gène est notée G6PD B. Un polymorphisme fréquent correspond au variant G6PD A où l'aspartate en position 126 est substitué par une asparagine. D'autres variants peuvent s'ajouter à ce polymorphisme pour donner des variants déficitaires notés G6PD A- (substitution d'une valine par une méthionine en position 68, d'une arginine par une leucine en position 227 ou d'une leucine par une proline en position 323) qui ont une durée de vie moindre (demi-vie de 13 jours en moyenne au lieu de 62 jours) et une activité diminuée (seulement 0,8% de celle d'un globule rouge jeune) liés à l'instabilité. Une autre forme très sévère, dite méditerranéenne présente une demi-vie de huit jours seulement. Au



niveau génétique, il y a une substitution d'une sérine par une phénylalanine en position 188.

L'activité G6PD diminue au long de la vie du globule rouge, de ce fait, les réticulocytes vont avoir une activité G6PD plus importante que les hématies en fin de vie<sup>19</sup>. Le gène codant pour la G6PD est situé sur le locus q28 du chromosome X. Il comporte 13 exons.

Les crises hémolytiques liées à ce déficit vont être favorisées par la prise de certains médicaments. Une infection ou la prise de certains aliments peut également être à l'origine d'une crise : fèves, aliments contenant de la quinine, compléments alimentaires à base de vitamine C.

L'OMS a classé les variants selon l'intensité du déficit enzymatique et la sévérité de l'hémolyse :

- Classe I : déficit enzymatique sévère (< 10-20% de la normale) et hémolyse chronique. Ces variants sont rares.
- Classe II : activité enzymatique également sévère (< 10%) mais hémolyse intermittente (qui peut être sévère). Le variant prédominant dans cette classe est la forme méditerranéenne.
- Classe III : déficit modéré (10 à 60% de la normale) et hémolyse due à un stress oxydatif. Cette classe inclut la plupart des variants G6PD A-.
- Classe IV : pas de déficit d'activité enzymatique ni d'hémolyse. Le variant G6PD B, forme physiologique, en fait partie.
- Classe V : activité enzymatique augmentée. Variants rares sans conséquence clinique.

Ces deux dernières classes ont essentiellement un intérêt biologique mais aucune signification clinique.

Cliniquement, les symptômes d'une hémolyse aiguë variables selon le patient se manifesteront : douleurs, fièvre, pâleur, fatigue, ictère, hémoglobinurie... Typiquement, l'hémolyse est plutôt modérée et survient dans les trois jours suivant l'exposition au produit oxydant ou à l'infection. L'hémolyse peut être compensée par la crise

réticulocytaire qui va augmenter temporairement l'activité G6PD totale du patient<sup>20</sup>. Le déficit en G6PD est l'une des principales causes d'ictère néonatal dans le monde.

Biologiquement, on retrouvera une forte diminution du taux d'hémoglobine et une hémolyse aiguë avec un taux de LDH et de bilirubine libre augmentés, une haptoglobine effondrée ainsi qu'une potentielle hémoglobinurie. Sur le frottis sanguin, la morphologie érythrocytaire est le plus souvent normale mais des anomalies peuvent être observées (anisocytes, polychromasie). La présence d'hémighosts (« hématies mordues ») est quasi-spécifique d'un déficit en G6PD en crise. La présence de corps de Heinz, inclusions intra-érythrocytaires, peut être retrouvée à la coloration de bleu de crésyl brillant.

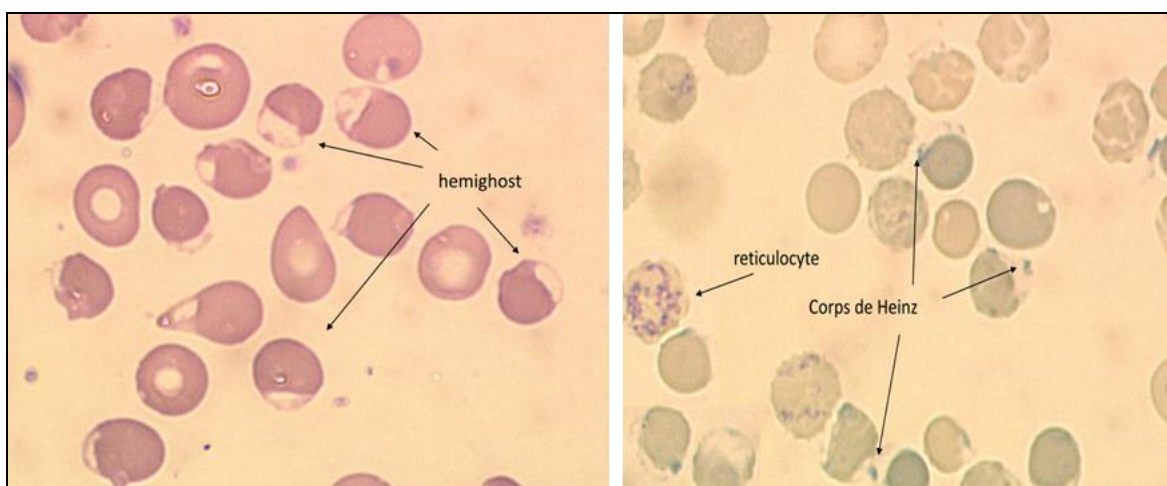


FIGURE 22 HEMATIES MORDUES ET CORPS DE HEINZ

La prise en charge consiste à limiter au maximum les crises hémolytiques en évitant tous les aliments et médicaments susceptibles d'en provoquer.

### **Déficit en pyruvate kinase :**

La pyruvate kinase est une enzyme dégradant le phosphoénolpyruvate en lactate, libérant ainsi de l'ATP. Un déficit entraîne donc une diminution de la production d'ATP et donc une altération de la pompe Na<sup>+</sup> ATP dépendante. L'altération des échanges ioniques induit une diminution de la déformabilité du globule rouge et sa lyse.

Cette enzyme est la plus couramment responsable d'anémie hémolytique congénitale cliniquement significative. La prévalence est d'un cas pour 20 000 personnes de la population blanche (Europe du Nord principalement).

Cette maladie autosomique récessive induit une hémolyse chronique de sévérité variable. Il existe plus de 100 mutations différentes touchant le gène PKLR situé sur le chromosome 1 (1q22).

Cliniquement, l'expression est très variable, du risque mortel aux formes modérées sans anémie. Une splénomégalie peut être remarquée mais n'est pas constante.

Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de la pyruvate kinase. La numération des réticulocytes est le plus souvent très élevée, surtout après splénectomie où elle est souvent supérieure à 1000 G/L.

#### **Déficit en pyrimidine 5' nucléotidase :** <sup>21</sup>

Cette enzyme permet la dégradation de l'ARN dans les réticulocytes. Le gène codant cette enzyme se trouve sur le chromosome 7 (7p14.3).

Sur le frottis, les hématies présentent des ponctuations basophiles semblables à celles observées lors d'une intoxication au plomb. Il s'agit d'une pathologie extrêmement rare.

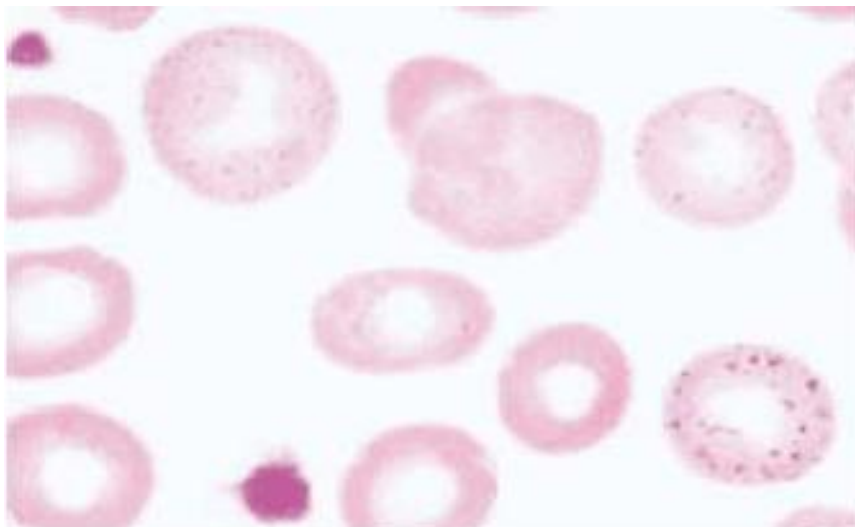


FIGURE 23 HEMATIES A PONCTUATIONS BASOPHILES, MGG X100

### *1.5.1.3. Anomalies de l'hémoglobine*

#### **La drépanocytose**

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive secondaire à une mutation du gène  $\beta$  de la globine. Elle représente un enjeu majeur de santé publique. Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent plusieurs associations génétiques responsables d'un tableau clinique semblable.

Cette hémoglobinopathie est la première cause de maladie génétique en Ile de France et probablement dans le monde<sup>22</sup>.

La polymérisation de l'hémoglobine au sein du globule rouge entraîne une fragilité des cellules provoquant une anémie hémolytique ainsi que des crises vaso-occlusives. Ces dernières sont la conséquence directe de l'obstruction des micro-capillaires et peuvent être à l'origine de fortes douleurs ou d'incidents plus graves tel que des accidents vasculaires cérébraux.

La présentation la plus fréquente du syndrome drépanocytaire majeur est la forme homozygote S/S. Une thalassémie associée peut également être à l'origine d'une maladie sévère comme dans les formes S/ $\beta^0$  (absence d'hémoglobine A) ou S/ $\beta^+$  avec thalassémie sévère (de 1 à 20% d'hémoglobine A). Des présentations souvent plus modérées sont également retrouvées telle que S/C ou S/ $\beta^+$  avec thalassémie modérée. Enfin, une expression discrète de la maladie peut être diagnostiquée avec les formes S/ $\beta^+$  avec thalassémie mineure ou S/E.

Les sujets hétérozygotes A/S sont asymptomatiques, on parle de trait drépanocytaire.

Le diagnostic repose sur l'étude de l'hémoglobine par le biais de deux techniques séparatives comme les électrophorèses ou l'isoélectrofocalisation ainsi qu'une technique non séparative comme le test de falciformation (test d'Emmel) ou le test de solubilité de l'hémoglobine (test d'Itano).

Biologiquement, l'hémoglobine S est mise en évidence à plus de 50%, l'hémoglobine A n'est pas retrouvée ou à un taux très diminué, et l'hémoglobine F est augmentée. Le patient présente une anémie chronique normocytaire régénérative, une hyperleucocytose et un syndrome hémolytique. Le frottis révèle des hématies falciformes,

une anisocytose ou une poïkilocytose ainsi que la présence de corps de Jolly dans certaines hématies, liée à l'asplénie.

Les principales manifestations cliniques présentées par ces patients sont des épisodes de douleurs osseuses répétées, de douleurs spléniques provoquées par une activité importante de la rate (hémolyse chronique), des infections graves liées à l'asplénie fonctionnelle, un ictère conjonctival, des urines foncées ainsi qu'un syndrome anémique.

Le principal enjeu dans la prise en charge de cette maladie est d'éviter les complications<sup>22</sup> :

- Complications aiguës : elles sont principalement favorisées par le stress cellulaire : l'altitude, le stress, le froid, la déshydratation, les efforts excessifs, les infections, l'alcool, le tabac, les drogues... Elles nécessitent le plus souvent une prise en charge hospitalière car les possibilités thérapeutiques disponibles en ville ne suffisent pas à les soulager.

- Crises vaso-occlusives : d'apparition brusque, elles sont très douloureuses et souvent localisées au niveau des articulations ou des os.

Ces crises peuvent également se compliquer de ou s'associer à :

- Un syndrome thoracique aigu : caractérisé par un infiltrat sur la radiologie pulmonaire, il est accompagné d'une toux, de fièvre, d'une dyspnée aiguë, d'une douleur thoracique ou d'expectorations.
- Un priapisme
- D'atteintes neurologiques : le risque d'accident vasculaire cérébral est plus important dans cette population.
- Anémie sévère : les patients atteints de drépanocytose ont un seuil de tolérance à l'anémie abaissé par rapport à une population normale. Toutefois, certaines situations peuvent être mal tolérées nécessitant le recours à une transfusion. Les crises aplasiques (carences vitaminique ou infection par le parvovirus B19) et la séquestration splénique peuvent être à l'origine d'anémies sévères.
- Risque infectieux : l'asplénie fonctionnelle provoque une sensibilité accrue de ces patients aux germes encapsulés tel que *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ou les virus de la grippe.

Des vaccinations complémentaires au calendrier vaccinal normal seront recommandées<sup>23</sup>. Entre deux mois et cinq ans, les enfants seront sous antibioprophylaxie antipneumococcique (Oracilline®)<sup>23,24</sup>.

- Complications chroniques :

- Atteinte rénale : elle a plusieurs explications physiopathologiques ; les patients drépanocytaires souffrent d'un défaut d'acidification et de concentration des urines (atteintes tubulaires), d'une nécrose papillaire due à la formation de microthrombi et d'une néphropathie drépanocytaire (protéinurie, hyperfiltration, lésions glomérulaires)<sup>25</sup>. L'albuminurie permet de détecter précocement les signes d'insuffisance rénale et d'instaurer un traitement.
- Atteintes ostéo-articulaires : les articulations peuvent se déformer à cause des nombreuses crises vaso-occlusives. Le principal danger est l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale qui est l'os le plus touché par ses déformations (pouvant survenir très tôt, parfois vers l'âge de 12 ans)
- Atteinte cardiaque : l'anémie chronique conduit à une compensation par augmentation du volume cardiaque.
- Atteinte pulmonaire : les patients drépanocytaires ont un risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire, c'est-à-dire une élévation de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires.
- Atteinte oculaire : les rétinopathies sont fréquentes et peuvent limiter plus ou moins le champ visuel. Un fond d'œil permet de les détecter ainsi que les hémorragies intraoculaires.
- Atteinte cutanée : ulcères des jambes
- Atteinte hépatobiliaire : calculs biliaires, hépatomégalie...
- Troubles érectiles
- Retard de croissance : ce phénomène n'est pas significatif dans les pays où la prise en charge est optimale.

La prise en charge de cette maladie réside principalement dans la gestion des complications aiguës et chroniques. Un traitement par hydroxycarbamide peut être instauré chez les sujets atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur. D'autres molécules sont en

cours de développement. Certains patients bénéficient d'échanges transfusionnels afin de diminuer la quantité d'hémoglobine S et d'éviter la survenue de crises vaso-occlusives.

Le seul traitement curatif validé de cette maladie est la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette procédure n'est proposée qu'aux malades présentant un donneur intrafamilial, soit moins de 20% des patients<sup>26,27</sup>. Le dépistage de la drépanocytose peut être fait chez le nouveau-né. Le diagnostic pré natal n'est proposé qu'aux couples ayant déjà un enfant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur ou si les deux parents sont porteurs d'un trait drépanocytaire.

Des essais de thérapies géniques sont en cours pour certains malades touchés par cette pathologie, les résultats sont plutôt prometteurs.<sup>28</sup>

### **Les thalassémies** .<sup>29</sup>

Ce groupe de pathologies est parmi les maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde. Leur transmission est classiquement autosomique récessive. On en distingue deux types cliniquement exprimés :

- Les  $\beta$ -thalassémies : elles résultent de mutations d'un ou des deux gènes de la  $\beta$ -globine. Leur fréquence est plus forte dans les pays du bassin méditerranéen, au Moyen-Orient, en Inde, en Chine et en Asie du Sud-Est.
- Les  $\alpha$ -thalassémies : plus volontiers délétionnelles, on observe une anomalie d'expression d'un ou plusieurs gènes de l' $\alpha$ -globine. Elles sont surtout fréquentes en Asie du Sud-Est ou en Afrique.

Ces pathologies sont très rares en France, mais des sujets hétérozygotes asymptomatiques peuvent être retrouvés. Des délétions des gènes  $\delta$  et  $\gamma$  globines existent mais sont sans conséquence clinique.

Selon l'anomalie, le défaut de synthèse de la globine est partiel ou total. On différencie ainsi plusieurs formes de thalassémie. Dans les formes « + », la globine est synthétisée en quantité limitée. Dans les formes « 0 », le gène atteint ne permet aucune synthèse de la globine. Il existe une présentation clinique extrêmement variable des thalassémies.

Les  $\alpha$ -thalassémies ont une clinique corrélée au nombre de gènes défectueux. La plupart des mutations retrouvées dans ces pathologies sont des délétions d'un ou plusieurs des quatre gènes. Le diagnostic se fait par biologie moléculaire par recherche de ces anomalies.

On distingue plusieurs génotypes :

- $\alpha\alpha / \alpha\alpha$  : normal
- $-\alpha / \alpha\alpha$  :  $\alpha^+$  thalassémie : forme asymptomatique lorsqu'il n'y a pas d'autres hémoglobinopathie associée.
- $-- / \alpha\alpha$  :  $\alpha^0$  thalassémie : forme cliniquement peu exprimée, on parle de thalassémie mineure. Cela correspond à une délétion cis de deux des gènes de la globine.
- $-\alpha / -\alpha$  :  $\alpha^+$  thalassémie : forme faiblement exprimée également responsable d'une thalassémie mineure. Cela correspond à une délétion trans de deux des gènes de la globine.
- $-- / -\alpha$  :  $\alpha^0/\alpha^+$  thalassémie : cette forme est responsable d'une thalassémie intermédiaire avec hémolyse. Le tableau clinique est variable et plus ou moins bien toléré.
- $-- / --$  :  $\alpha^0$  thalassémie homozygote, cette forme n'est pas viable et est responsable de mort *in utero* avec un tableau d'*hydrops foetalis*. On observe la présence d'hémoglobine Bart ( $\gamma_4$ ).

Dans les thalassémies  $\alpha$ , à la naissance il y a présence d'une hémoglobine H instable, où quatre chaînes  $\beta$  s'associent ( $Hb \beta_4$ ). L'étude de l'hémoglobine chez l'adulte est normale dans les formes mineures, mais anormale dans la forme intermédiaire où l'on retrouve jusqu'à 40% d'hémoglobine H : on parle d'hémoglobinoïse H qui est reconnaissable au frottis sanguin coloré au bleu crésyl brillant. Les hématies en balle de golf sont caractéristiques de cette atteinte.



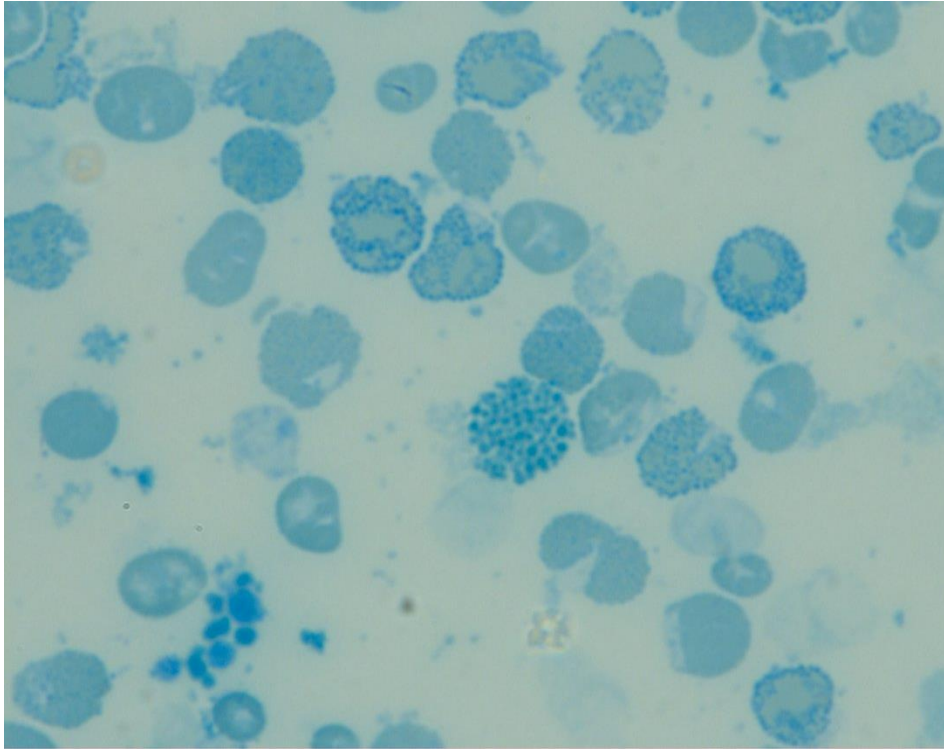


FIGURE 24 HEMOGLOBINOSE H ET HEMATIES EN BALLE DE GOLF

Dans les thalassémies mineures, on observe une pseudopolyglobulie microcytaire hypochrome. Ce syndrome est globalement bien toléré. La thalassémie intermédiaire est plus ou moins bien tolérée selon les patients qui présentent souvent une anémie hémolytique avec microcytose et hypochromie.

Les  $\beta$ -thalassémies sont souvent présentes dans les zones impaludées. Comme pour le trait drépanocytaire, un trait thalassémique assure une certaine protection contre le paludisme. On distingue également plusieurs formes de  $\beta$ -thalassémie :

- Mineure ou trait thalassémique : l'anomalie génétique est hétérozygote. Cliniquement asymptomatique, cette forme présente un taux d'hémoglobine normal ou très peu abaissé avec une pseudo-polyglobulie microcytaire et hypochrome.
- Intermédiaire : le plus souvent, les deux chaînes sont atteintes avec des mutations qui permettent une synthèse résiduelle d'hémoglobine A. La clinique est très variable. Biologiquement une anémie microcytaire hypochrome est retrouvée. La concentration d'hémoglobine A est abaissée et celle d'hémoglobine F est augmentée.

- Majeure : les deux gènes de la  $\beta$ -globine sont touchés par des mutations sévères. Ces sujets présentent une anémie microcytaire hypochrome sévère dès les premiers mois de la vie. L'hémoglobine F est très augmentée, l'hémoglobine A est absente (forme  $\beta^0$ ) ou très diminuée (forme  $\beta^+$ ).

Le diagnostic de ces maladies se fera après étude de l'hémoglobine. Sur le frottis on retrouve des hématies microcytaire et hypochrome avec des anomalies morphologiques. Le taux de réticulocyte n'est pas très élevé en regard du degré de l'anémie. Il est possible de retrouver des érythroblastes dans le sang.

La prise en charge est différente selon le degré de sévérité de la maladie. Dans les formes majeures, des transfusions régulières permettront de corriger l'anémie (un syndrome majeur est habituellement défini par la nécessité de transfusion répétées entre six mois et deux ans). Ces transfusions étant à l'origine d'une surcharge en fer, il conviendra de traiter ces patients afin d'en éviter les complications cardiaques, hépatiques ou endocriniennes par le biais de chélateurs du fer. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est à envisager dès l'enfance. Dans les formes intermédiaires, des transfusions ponctuelles pourront être effectuées afin de soulager le patient des symptômes de l'anémie, situation facilitée par les infections ou la grossesse. Une splénectomie peut éventuellement être envisagée, particulièrement en cas de cytopénie profonde. Le risque de complications infectieuses est augmenté chez ces patients, une couverture vaccinale optimale est nécessaire (pneumocoque, méningocoque, *H. influenzae* b, grippe...).

#### **1.5.1.4. Hémoglobinurie paroxystique nocturne<sup>30,31</sup>**

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava-Micheli est une maladie liée à une anomalie acquise de la cellule souche hématopoïétique. Rare, sa prévalence européenne est estimée à un cas sur 80 000 personnes. L'âge médian de diagnostic est de 32 ans.

Une mutation acquise du gène PIG-A situé sur le chromosome X est retrouvée provoquant un déficit partiel ou total en ancre GPI (glycophosphatidylinositol). Le CD59 ou MIRL (*Membrane Inhibitor of Reactive Lysis*) ne peut alors pas se fixer à la surface des cellules sanguines pouvant provoquer une hémolyse, des cytopénies ou des thromboses. Le CD55 ou DAF (*Decay Accelerating Factor*) fut longtemps considéré comme la molécule expliquant cette pathologie, mais de nouvelles expérimentations n'ont démontré qu'un rôle

mineur du CD55 dans l'hémolyse. De nombreuses autres protéines ne peuvent pas se fixer, notamment des protéines intervenant dans l'apoptose, les thromboses : u-PAR (urokinase plasminogen activator receptor), la fibrinolyse comme le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*), ou associées aux groupes sanguins. Cette absence d'ancre GPI induit une fragilité des cellules sanguines par défaut de protection contre le complément. Ce dernier va détruire les clones HPN.

Cliniquement, les patients peuvent présenter une hémoglobinurie matinale se traduisant par des urines foncées. Les symptômes majeurs sont l'hémolyse, les thromboses et l'anémie.

L'hémolyse est chronique, mais il peut également y avoir des crises dites paroxystiques. Plus le clone HPN est important, plus l'hémolyse le sera également. Les patients pourront présenter une insuffisance rénale, une hypertension artérielle pulmonaire, une dysphagie, des troubles érectiles ainsi que des douleurs abdominales, provoqués par ce syndrome hémolytique.

La thrombose est la première cause de mortalité chez ces patients et est un facteur pronostique défavorable. Une évolution en aplasie médullaire ou en leucémie aigüe est possible.

Le diagnostic repose sur la recherche des clones HPN par cytométrie en flux. Cet examen se fait sur du sang total prélevé sur un tube EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique). La recherche s'effectuera sur les populations leucocytaire et érythrocytaire. L'analyse s'effectue sur deux lignées cellulaires, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Sur la lignée rouge, les marqueurs CD55 et CD59 sont analysés. Sur la lignée granuleuse, le marqueur FLAER (*fluorescent aerolysin*) qui se lie spécifiquement à l'ancre GPI sera recherché.

La prise en charge actuelle de cette maladie est l'utilisation de l'eculizumab (Soliris®). Cet anticorps monoclonal humanisé se lie à la fraction C5 du complément et inhibe l'assemblage du complexe d'attaque membranaire<sup>32</sup>. Ce traitement a révolutionné la prise en charge, en améliorant la survie des malades ainsi que leur qualité de vie.

### **1.5.2. Extra corpusculaire : anémie hémolytique auto-immune (AHAI) <sup>33,34</sup>**

Ce diagnostic doit être évoqué en présence d'une anémie hémolytique normo ou macrocytaire régénérative, il est confirmé par le test direct à l'anti-globuline ou test de Coombs direct. Les globules rouges présentent une destruction accélérée due à la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes présents à la surface des hématies dans le sang. Cette maladie n'est pas héréditaire et l'origine est souvent inconnue. Elle peut survenir dans différentes circonstances :

- Au cours de l'évolution d'une maladie auto-immune ou d'une hémopathie maligne
- Post-infection : dans ce cas, elle est le plus souvent spontanément résolutive après quelques semaines
- Suite à la prise de certains médicaments immunogènes

On distingue deux types d'AHAI :

- A auto-anticorps chauds : ce sont les plus fréquentes (70%) avec un test de Coombs direct de type Immunoglobulines (Ig) G plus ou moins associées au complément. Ce type d'AHAI est souvent secondaire à une autre maladie (lupus, hémopathie, ...).
- A auto-anticorps froids : elles présentent un test de Coombs de type complément isolé (C3d). Elles peuvent être transitoires à la suite d'une situation infectieuse ou avoir une évolution chronique : maladie des agglutinines froides, retrouvée surtout chez le sujet âgé présentant une gammopathie monoclonale à chaîne légère  $\kappa$  de type IgM associée, dans la majorité des cas.

Biologiquement, les patients présentent une anémie d'intensité variable avec des marqueurs d'hémolyse.

D'autres examens peuvent être envisagés pour rechercher l'étiologie sous-jacente à l'anémie hémolytique : scanner, myélogramme, dosage des gammaglobulines, recherche d'infections...

La prise en charge de cette maladie repose sur l'utilisation de corticoïdes en première intention. Si ce traitement n'est pas efficace, les immunosuppresseurs ou le rituximab peuvent être envisagés. La prise en charge de l'anémie peut se faire à l'aide d'une transfusion, mais les globules rouges transfusés sont souvent rapidement détruits par

l'auto-anticorps. En cas de chronicité, la splénectomie peut être indiquée en cas d'échec du traitement corticoïde. Cette prise en charge est utilisée essentiellement dans les AHAI à anticorps chauds et n'est pas efficace dans le cadre de la maladie des agglutinines froides. Ces patients pourront être transfusés avec des culots globulaires réchauffés à 37°C. L'utilisation d'immunosuppresseurs ou de rituximab peut se faire hors AMM en cas de forme très sévère. Le principal axe de prise en charge dans cette pathologie est l'éviction du froid qui favorise l'activité de l'auto-anticorps.

Les mesures hygiéno-diététiques sont primordiales afin d'éviter toute aggravation clinique de la maladie : hydratation, supplémentation vitaminique, prévention des infections... Ces patients peuvent présenter une contre-indication aux vaccins vivants atténués en rapport avec leur traitement immunosuppresseur.

### **1.5.3. Extra-corporelles non immunologiques**

#### ***1.5.3.1. Microangiopathies thrombotiques (MAT)<sup>35,36</sup>***

Ces maladies se définissent par l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique. Le test de Coombs direct est négatif et le frottis présente des schizocytes. Il existe deux formes principales de MAT :

- Le PTT ou purpura thrombotique thrombocytopénique
- Le SHU ou syndrome hémolytique et urémique

Le PTT est lié à un déficit en ADAMTS13 (« a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13 ») qui permet le clivage du facteur von Willebrand. Cette anomalie est souvent acquise lorsqu'elle présente des anticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13. En cas d'absence de cette métalloprotéase, les multimères vont être anormalement grands et vont favoriser les thromboses microvasculaires par adhérence et agrégation plaquettaire ainsi que la formation de schizocytes par fragmentation des érythrocytes. Cette maladie peut également être héréditaire lorsque les deux allèles codant pour cette protéine sont porteurs de mutations. Cette dernière situation très rare est observée chez l'enfant et le nouveau-né, la transmission étant autosomique récessive. Les échanges plasmatiques sont la principale prise en charge de cette maladie et ont permis une amélioration du pronostic. Le PTT d'origine immunologique sera traité par corticoïde ou rituximab (anticorps monoclonal chimérique se liant spécifiquement à l'antigène

transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures) en cas de PTT résistant.

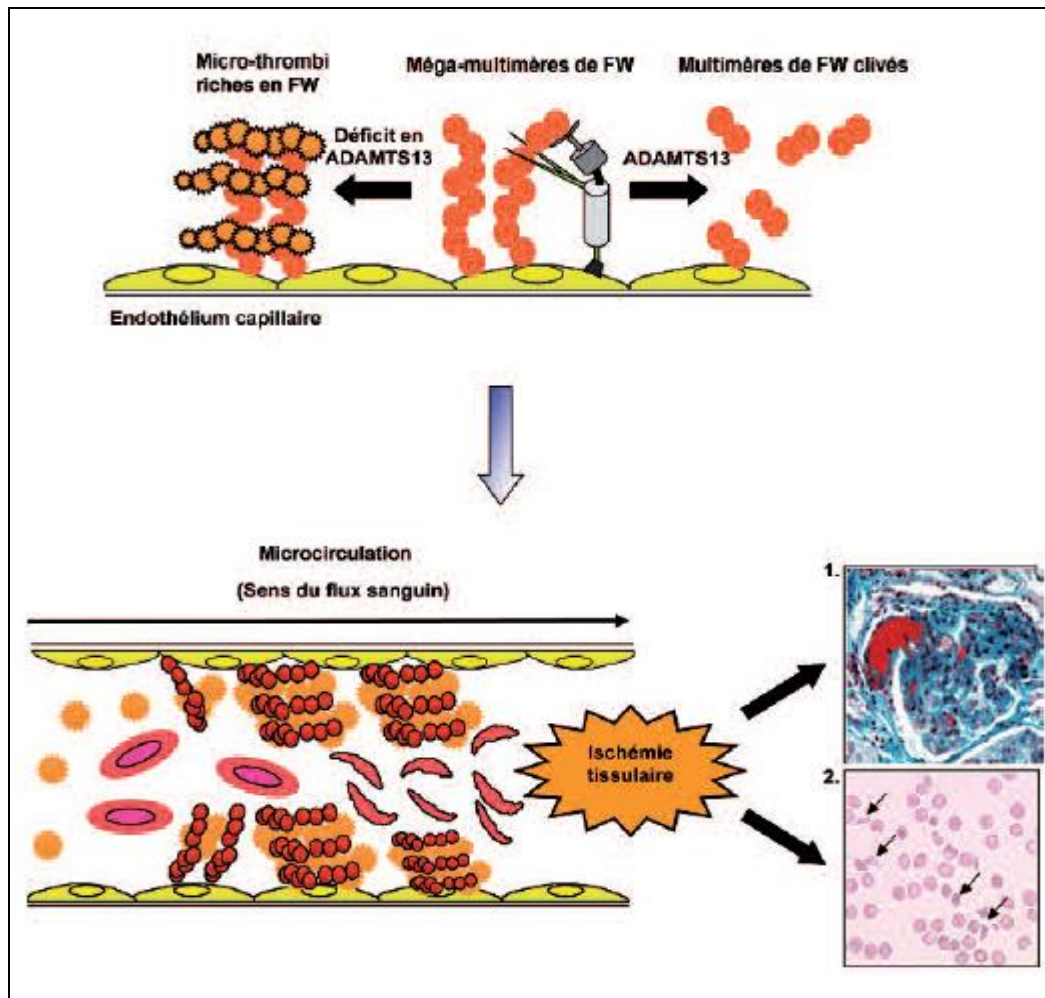


FIGURE 25 PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE D'APRES FEUILLETS DE BIOLOGIE N°XX<sup>37</sup>

Le SHU est divisible en deux types :

- Une forme dite typique, liée à la présence d'une infection par *Escherichia coli* porteur d'une toxine spécifique dite « shigatoxine » (souche O157:H7 principalement). La prise en charge, après antibiothérapie, est essentiellement symptomatique, l'enjeu principal étant d'éviter les complications.
- Et une forme dite atypique qui est liée à une anomalie de l'activation du complément. Cette pathologie présente un déficit, acquis ou congénital, en protéines inhibitrice de la voie alterne du complément. Le SHU atypique pourra

être traité par l'échange plasmatique et/ou par eculizumab comme l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

### **1.5.3.2. Causes infectieuses**

Des agents pathogènes pourront provoquer une anémie hémolytique en ayant une action directe sur l'érythrocyte.

C'est le cas de parasites tels que *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale* ou *knowlesi* lorsqu'ils sont en quantité importante dans l'organisme (paludisme grave) ou de *Babesia microti* qui provoquent une maladie aiguë fébrile. Ces parasites vont coloniser les hématies et ainsi provoquer une destruction anticipée de ces cellules. Ils seront observables sur le frottis sanguin.

Des infections bactériennes peuvent également altérer les globules rouges notamment la bactériémie à *Clostridium perfringens* qui sécrète une toxine lysant la membrane de l'hématie. *Bartonella bacilliformis* est un coccobacille qui adhère aux globules rouges provoquant ainsi une anémie hémolytique aiguë. Ce même phénomène est observé dans de nombreuses autres infections comme la leishmaniose ou la trypanosomiase, etc.

Ces agents infectieux peuvent également provoquer une anémie hémolytique comme c'est le cas pour *Mycoplasma pneumoniae* ou *Eptsein-Barr virus*, par un mécanisme immunitaire associé à des agglutinines froides.

### **1.5.3.3. Autres**

Le plomb peut être à l'origine d'une anémie hémolytique par perturbation de la synthèse de l'hémoglobine, par une déplétion en glutathion des globules rouges et par une toxicité directe sur la membrane. L'ensemble de ces phénomènes entraîne une hyperhémolyse. Sur le frottis sanguin, des hématies ponctuées peuvent être retrouvées.

Les brûlures étendues peuvent également entraîner une anémie hémolytique. En effet, l'exposition à des températures très élevées provoque un éclatement des hématies.

Les valves cardiaques ou les pathologies cardiaques peuvent entraîner une fragmentation des hématies détectable au microscope via la présence de schizocytes.

De nombreuses autres situations peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique : CIVD, venin de serpents ou d'araignées, certains médicaments...

Un logigramme sur l'enquête étiologique à réaliser devant une hémolyse a été récemment publié par le groupe de travail diagnostique de la filière MCGRE (Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse) dans lequel on retrouve une hiérarchisation des différents examens en fonction du contexte. Si toutes les étiologies classiques ont été éliminées, il est proposé que le dossier soit étudié en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et qu'une étude génétique par séquençage haut-débit soit proposée.

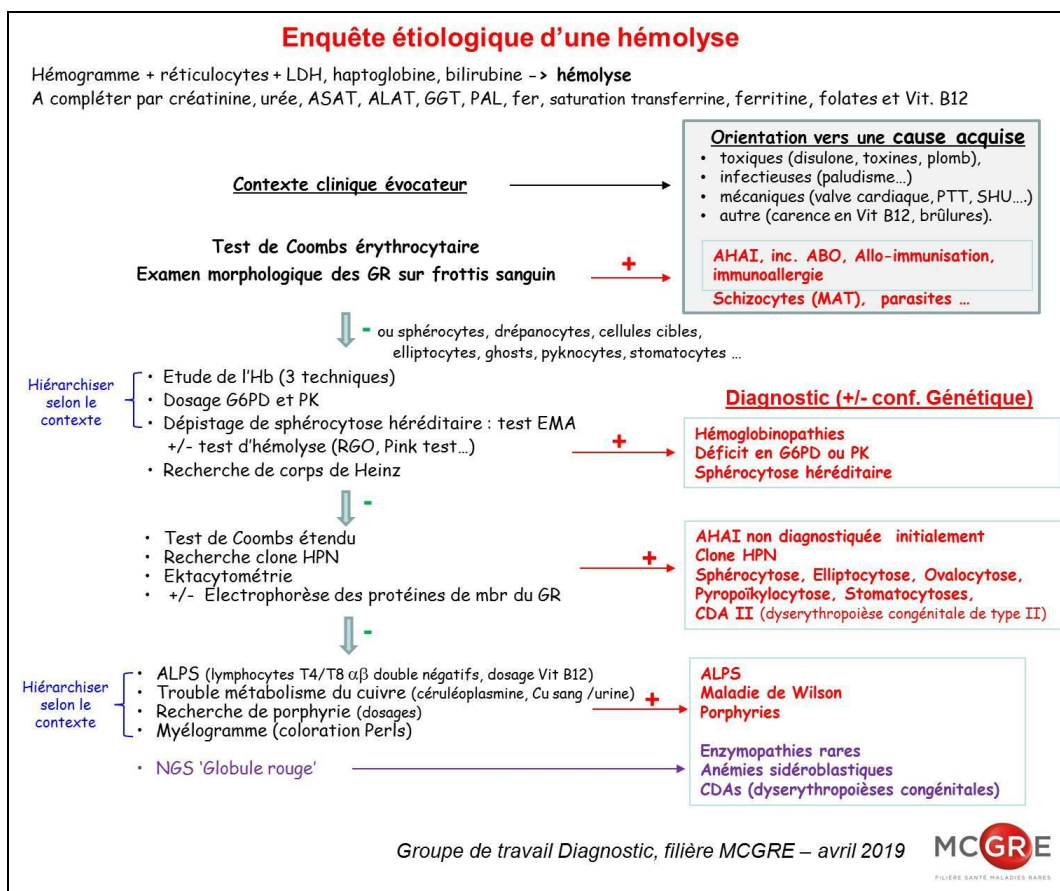


FIGURE 26 ENQUETE ETIOLOGIQUE D'UNE HEMOLYSE, D'APRES LE SITE INTERNET MCGRE<sup>38</sup>



## **2. Prise en charge à l'officine**

### **2.1. Gestion de l'anémie et conseils**

Les pathologies responsables d'anémies hémolytiques restent souvent méconnues des équipes officinales, en particulier les pathologies constitutionnelles du globule rouge qui sont des maladies rares. Le patient peut se sentir isolé et avoir l'impression que son pharmacien ne connaît pas sa maladie. C'est pourquoi il paraît important de développer des conseils spécifiques à ces pathologies et applicables à l'officine pour permettre une amélioration du niveau de connaissances et une meilleure prise en charge des malades.

La gestion d'un patient souffrant d'une anémie hémolytique repose essentiellement sur :

- La prévention d'une hémolyse aiguë : signes physiologiques, évictions des facteurs déclenchants.
- La gestion des complications liées à la maladie.
- La prévention de l'impact social.

Le pharmacien d'officine va avoir un rôle de conseil et d'aide dans cette prise en charge globale du patient.

D'un point de vue clinique, un sujet souffrant d'une crise hémolytique va présenter :

- Une fatigue inexplicée
- Une pâleur cutanéomuqueuse
- Un ictère
- Des urines foncées
- Des douleurs (inconstantes)
- De la fièvre

Ces signes d'alerte doivent faire l'objet d'une éducation thérapeutique afin de les reconnaître comme des signes annonciateurs d'une crise. Il est nécessaire d'être encore plus vigilant dans certaines situations particulières : après la prise d'un nouveau médicament, lors d'une infection intercurrente, ou encore dans les jours suivants une

transfusion. En effet, un accident transfusionnel dû à une allo-immunisation anti-érythrocytaire peut être à l'origine d'une incompatibilité transfusionnelle.

En présence de ces signes, le pharmacien devra orienter le patient vers les urgences ou son médecin traitant.

Dans le cas où le patient apporte des résultats de biologie, une valeur d'hémoglobine plus basse que d'habitude, ou encore une augmentation de la bilirubine libre ou des LDH par rapport aux valeurs du patient à l'état de base devra faire orienter le patient vers un avis médical.

Pour tout voyage, il conviendra de vérifier le statut vaccinal du patient. Par ailleurs, le paludisme entrainera une lyse des hématies qui peut être particulièrement dangereuse chez les patients atteints des pathologies que nous avons abordées précédemment. Il est très important d'introduire une prophylaxie antipaludéenne lorsqu'un séjour dans un pays endémique est envisagé, ainsi il faudra conseiller à un patient abordant le projet d'un voyage de prendre contact auprès d'un centre santé voyage.

### **2.1.1. Médicaments de l'anémie**

#### **2.1.1.1. Acide folique ; Spéciafoldine<sup>®</sup> : vitamine B9**

Ce médicament permet de limiter l'aggravation de l'anémie en prévenant tout risque de carence en vitamine B9, nécessaire pour l'érythropoïèse qui est accrue chez les patients présentant une hémolyse chronique. Son instauration est systématique chez les patients drépanocytaires à raison de cinq milligrammes par jour, et peut être envisagée dans les autres pathologies.

#### **2.1.1.2. Facteurs de croissance érythrocytaire**

Ces médicaments vont stimuler la prolifération, la croissance et la maturation de la lignée des globules rouges. Ils peuvent être prescrits chez un patient présentant une anémie lorsque l'hémoglobine est inférieure à 11 g/dL<sup>39</sup>.

Ce sont des médicaments d'exception devant être prescrits sur une ordonnance spécifique à quatre volets afin d'être pris en charge par la sécurité sociale.

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

**Identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'identification

numéro structure  
*(AM, FINESS ou SIRET)*

**à compléter par le prescripteur**

médicament, indiquer son nom (marque ou générique):

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise:

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date signature du prescripteur

**2 Informations prescripteur**  
Nom, prénoms, qualité  
Titre ou spécialité (le cas échéant)  
Numéro d'identification (Adeli ou RPPS)  
Nom de l'établissement ou du service de santé (pour PH ou PIH)  
Adresse professionnelle, coordonnées téléphoniques, adresse électronique

**3 Informations prescription**  
Dénomination médicament ou dénomination commune (DC), posologie et mode d'emploi,  
durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement  
Nombre de renouvellements de la prescription (le cas échéant)  
Conditions de prise en charge  
Date de la prochaine consultation (le cas échéant)  
Date de rédaction de l'ordonnance, signature du prescripteur

FIGURE 27 ORDONNANCE D'EXCEPTION, D'APRES LE SITE INTERNET MEDDISPAR<sup>40</sup>

Le pharmacien doit conserver le quatrième volet durant dix ans. Sur les différents feuillets, il devra annoter la date de délivrance, le nom, la quantité et le numéro de transcription à l'ordonnancier du médicament ainsi qu'une identification de la pharmacie (tampon).

La prescription doit être initialement faite par un médecin exerçant en milieu hospitalier ou dans un service de dialyse à domicile. Un renouvellement est possible par tout médecin durant l'année suivant la prescription hospitalière.

Les différentes érythropoïétines (EPO) se présentent sous forme d'injection à conserver au réfrigérateur :

- Binocrit<sup>®</sup> : EPO alpha
- NeoRecormon<sup>®</sup> : EPO bêta
- Mircea<sup>®</sup> : EPO bêta pegylée
- Eporatio<sup>®</sup> : EPO thêta
- Retacrit<sup>®</sup> : EPO zêta
- Eprex<sup>®</sup> : EPO alpha
- Aranesp<sup>®</sup> (darbopoiétine)

Lors de l'instauration de ces traitements, il faudra vérifier que le patient n'est pas carencé en fer qui en rendrait l'administration inefficace. Un dosage de la ferritine sera prescrit. Toutefois, les patients souffrant d'une anémie hémolytique ont souvent une ferritine normale voire une hyperferritinémie ce qui rend la supplémentation martiale inutile.

Un suivi hebdomadaire puis mensuel de la NFS, des réticulocytes et de la pression artérielle est recommandé. Les injections sont à faire une fois par semaine. Les EPO de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération, ont une demi-vie longue et pourront être prescrits une fois par mois pour le Mircera<sup>®</sup> et toutes les deux semaines pour l'Aranesp<sup>®</sup>, lorsque la dose thérapeutique est atteinte<sup>39</sup>.

### **2.1.2. Chélateurs de fer**

Il existe trois spécialités permettant la chélation du fer : Desferal<sup>®</sup>, Exjade<sup>®</sup> et Ferriprox<sup>®</sup>. Ces traitements vont être envisagés lorsque de nombreuses transfusions ont été faites ou lors de la mise en évidence d'une surcharge martiale (ferritine supérieure à 1000

$\mu\text{g/L}^{35}$ ) lors d'un bilan de suivi. Une accumulation du fer, ne pouvant rester circulant ; peut provoquer des dégâts considérables sur les organes (foie, cœur, pancréas, reins, hypophyse). Ce risque d'hémochromatose secondaire doit être pris en charge pour éviter une maladie métabolique secondaire à ce dépôt de fer (diabète par exemple). Ils sont à éviter chez la femme enceinte (tératogénicité chez le lapin) ou allaitante (risque de retard de croissance). L'administration de vitamine C en parallèle de ces traitements permet une meilleure excrétion du complexe formé entre le fer et le médicament<sup>41</sup>.

La déféroxamine (Desferal<sup>®</sup>) est le traitement de référence. Elle va se lier aux ions de fer ferrique et aux ions aluminium trivalents formant les complexes ferrioxamine et aluminioxamine. Elle est capable de se lier au fer libre plasmatique ou cellulaire. L'excrétion de ces complexes est totale, urinaire pour la chélation du fer libre plasmatique et fécale pour la chélation du fer intrahépatique<sup>42</sup>.

Le traitement par déféroxamine consiste en une perfusion lente intra-veineuse ou sous-cutanée, généralement la nuit à raison de 10 à 50 mg/kg. Le produit se présente sous forme de poudre dans laquelle il faut ajouter cinq millilitres d'eau pour préparation injectable. La solution reconstituée doit être utilisée rapidement. La forme sous-cutanée est préférentiellement utilisée, en utilisant une pompe à perfusion. Elle peut être ponctuellement administrée au moment d'une transfusion en milieu hospitalier.

En deuxième intention, le déférasirox (Exjade<sup>®</sup>) peut être prescrit. La délivrance de ces comprimés se fait également à l'officine. Le comprimé est à prendre une fois par jour de préférence le matin à jeun, à raison de 10 à 30 mg/kg. Cette spécialité est à prescription initiale hospitalière, valable six mois. Le patient devra régulièrement effectuer une prise de sang afin d'évaluer sa fonction rénale et sa fonction hépatique. Si la clairance est inférieure à 60 mL/min le traitement ne pourra pas être utilisé. Ces traitements peuvent entraîner une baisse de l'acuité visuelle et auditive. Un examen ophtalmologique et un audiogramme doivent être envisagés chez les patients traités.

Le Ferriprox<sup>®</sup> ou défériprone est également prescrit en seconde intention. Sa délivrance est uniquement hospitalière. Il ne sera donc pas développé ici.

### 2.1.3. Vaccins<sup>43</sup>

Les patients souffrant d'anémie hémolytique ont un risque infectieux plus important et plus particulièrement une sensibilité aux germes encapsulés. Ce phénomène est expliqué par l'asplénie fonctionnelle ou anatomique présent chez les individus souffrant de ces maladies. Les globules rouges sont détruits par la pulpe rouge de la rate. Cette zone est également le lieu de destruction des germes infectieux par les macrophages.

Une vaccination contre les germes encapsulés est primordiale chez les patients souffrant d'hémolyse chronique afin d'éviter une infection.

Le calendrier vaccinal standard doit être appliqué. Les vaccinations contre le pneumocoque, le méningocoque et l'hépatite B sont à effectuer tout comme la vaccination antigrippale annuelle afin d'éviter toute complication chez ces patients. Le vaccin contre le papillomavirus pourra être proposé également.

Dans les faits, les patients devront effectuer une vaccination pour :

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche : BoostrixTetra<sup>®</sup> ou Repevax<sup>®</sup> chez l'adulte et l'enfant (2,4 et 11 mois, 6 ans) ; Tétravac<sup>®</sup> chez l'enfant de 11 à 13 ans.
- *Haemophilus influenzae* B, en association : Infanrix Hexa<sup>®</sup>, Vaxelis<sup>®</sup> ou Hexyon<sup>®</sup> : vaccins hexavalents (DTPC, Haemophilus et Hépatite B) ou pentavalents : Infanrix Quinta<sup>®</sup> ou Pentavac<sup>®</sup>, ou isolé Act Hib<sup>®</sup>
- Rougeole, oreillons, rubéole : Priorix<sup>®</sup> ou M-M-RVAX Pro<sup>®</sup> ; vaccins vivants atténués.
- Hépatite B : Infanrix Hexa<sup>®</sup> en association ; HBVAXPro<sup>®</sup>, Engerix B20<sup>®</sup> ; Fendrix<sup>®</sup> pour les patients en insuffisance rénale.
- Pneumocoque : vaccin à 13 valences Prevenar<sup>®</sup> et à 23 valences Pneumovax<sup>®</sup>
- Méningocoque : Groupe C : Neisvac<sup>®</sup> ou Menjugate<sup>®</sup> ; Groupes ACYW : Menveo<sup>®</sup> ou Nimenrix<sup>®</sup> ; Groupe B : Bexsero<sup>®</sup>

Ces vaccinations sont obligatoires pour tout enfant né après le premier janvier 2018. Ils sont également recommandés chez toute la population.

- Grippe : Influvac<sup>®</sup>, Vaxigrip<sup>®</sup> ou Immugrip<sup>®</sup>
- HPV : Gardasil 9<sup>®</sup> ou Cervarix<sup>®</sup>

A noter que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de traitement immunosuppresseur : rubéole, oreillons, rougeole, fièvre jaune et varicelle. Ils devront être effectués avant la mise en place des traitements s'ils dépassent 10 mg/j d'équivalent prednisone chez l'adulte, et 2mg/kg/jour chez l'enfant, pendant plus de deux semaines. Les bolus de corticoïdes contre-indiquent ces vaccins pendant les trois mois suivant l'injection<sup>43,44</sup>. Leur réalisation sera aussi privilégiée avant la mise sous hydroxycarbamide chez les patients drépanocytaires même s'ils ne sont plus une contre-indication absolue.

Dans le cas de la prise en charge d'un patient qui n'était pas sur le sol français pendant son enfance, un rattrapage à l'âge adulte est recommandé<sup>45</sup>.

Vaccination	Schéma vaccinal
Pneumocoque	Une dose de vaccin 13-valent suivie d'une dose de vaccin 23-valent espacée d'au moins deux mois. Revaccination : les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du VPP23 avec un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.
Méningocoques A, C, Y, W	Deux doses de vaccin quadrivalent espacées de six mois. Une dose de rappel est recommandée tous les cinq ans.
Méningocoque B	Deux doses espacées d'un mois. Pas de dose de rappel recommandée.
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Une dose*.
Grippe saisonnière	Une injection annuelle.

\* Le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b* n'a d'autorisation de mise sur le marché que chez l'enfant jusqu'à l'âge de 5 ans.

FIGURE 28 RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LE PATIENT ASPLENIQUE, D'APRES LE SITE INTERNET VACCINATION INFO SERVICE<sup>46</sup>

## 2.2. Drépanocytose

Cette maladie est prise en charge à 100% par la sécurité sociale dans le cadre de l'affection longue durée 30<sup>47</sup>. Cette maladie génétique est la plus fréquente en France<sup>48</sup>. Il est donc primordial que le pharmacien d'officine puisse accompagner ces patients dans leur suivi. Toute personne souffrant de drépanocytose doit avoir sur elle et en permanence

une carte d'urgence spécifique fournie par le médecin référent. Cette carte existe également pour d'autres anémies hémolytiques (G6PD, thalassémies...). Elle est éditée par le site du ministère de la santé et des solidarités et à commander auprès du centre de référence.

**Carte de soins et d'urgence**  
Emergency and Healthcare Card

**Drépanocytose**  
Sickle cell disease

**Recommandations en cas d'urgence**

- Utiliser avec prudence les **corticostéroïdes** par voie générale ou en infiltration ;
- Éviter les médicaments **vasoconstricteurs** ;
- En cas d'**anesthésie générale**, assurer une **hydratation permanente intraveineuse**, prévoir, éventuellement, une **transfusion** pré-opératoire ;
- **Pour tout problème de prise en charge**, contacter le médecin du centre spécialisé.

Nom du médecin : .....  
Nom du service : .....  
Tél. : .....

**Informations sur la drépanocytose**

Type de la maladie : (S/S S/C S/B+ S/B°..) .....

**Mentions particulières**

- **Taux de base** :
  - de l'hémoglobine (g/dl) .....
  - VGM ( $\mu$ ) .....
  - Nombre de leucocytes (par mm<sup>3</sup>) .....
  - bilirubine totale plasmatique ( $\mu$ Mol/l) .....
- **Déficit en G6PD** :  oui  non
- **Existence d'une allo-immunisation**  oui  non

Si oui, patient référé au Centre National de Référence des Groupes Sanguins<sup>(1)</sup> (CNRGS) :  oui  non

→ **Si le patient est référé au CNRGS, avant toute transfusion, contactez le médecin de garde du CNRGS au 01 55 25 12 12 (24h/24)**

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :  
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card)

.....

(1) CNRGS : 20 rue Bouvier - BP 79 - 75522 Paris cedex - www.ints.fr

FIGURE 29 CARTE DE SOINS ET D'URGENCE DREPANOCYTOSE, A COMMANDER AU CENTRE DE REFERENCE

## 2.2.1. Médicaments de la drépanocytose

### 2.2.1.1. Siklos® : hydroxycarbamide

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale hospitalière, réservée aux hématologues, pédiatres et internistes. Il est utilisé pour prévenir les crises vaso-occlusives des patients drépanocytaires. L'Hydrea®, autre spécialité contenant de l'hydroxycarbamide a longtemps été utilisée hors AMM avant la mise sur le marché du Siklos®. Le mécanisme d'action n'est pas bien connu, mais l'hydroxycarbamide provoque une augmentation de l'hémoglobine F chez les patients drépanocytaires<sup>38</sup>. Cette hémoglobine a une forte affinité pour l'oxygène et est beaucoup plus stable. Elle va empêcher la polymérisation de l'hémoglobine S et donc la falciformation du globule rouge.

L'étude MSH<sup>49</sup> a permis de déterminer que les patients sous hydroxycarbamide ont eu significativement moins de crises vaso-occlusives et de syndromes thoraciques aigus



que ceux traités par placebo. Ce médicament va de ce fait permettre d'avoir moins souvent recours aux hospitalisations et aux transfusions sanguines pour ces patients.

Ce traitement nécessite une surveillance particulière. En effet, l'hydroxycarbamide est un traitement inhibant la synthèse de l'ADN. Il possède donc une forte toxicité hématologique (neutropénie surtout). Une numération de la formule sanguine doit être réalisée toutes les deux semaines en début de traitement. Ce médicament provoque également une macrocytose. Ces patients ayant une tendance à l'anémie, une potentielle carence en B12 peut être masquée par cet effet indésirable de l'hydroxycarbamide. Un traitement substitutif en vitamine B12 est recommandé chez les patients traités par Siklos®. Dans de rares cas, il est retrouvé des ulcérations de jambe sur certains patients.

La posologie est à adapter en fonction du poids du patient à raison de 15 mg/kg/jour en instauration de traitement. La dose efficace la plus faible possible doit être utilisée chez les patients afin de limiter les effets indésirables à raison de 15 à 30 mg/kg/jour. Ce traitement n'est pas recommandé avant deux ans faute de données thérapeutiques. La posologie est à adapter en cas d'insuffisance rénale compte tenu de l'élimination principalement urinaire.

Le traitement est à prendre le matin avant le petit déjeuner. Le comprimé ne doit pas être croqué ni sucé. Si le patient n'arrive pas à avaler les comprimés, ils peuvent être dissous dans un peu d'eau juste avant la prise et le patient doit ensuite boire un grand verre d'eau. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les comprimés et une contraception efficace est recommandée pendant la durée du traitement. L'allaitement est contre-indiqué. Le traitement peut altérer la fertilité des hommes, il est préférable de l'arrêter trois à six mois avant la grossesse et de recourir au CECOS avant l'introduction du traitement chez un sujet masculin afin d'avoir une alternative en cas d'infertilité iatrogène et impossibilité d'arrêter la molécule.

#### **2.2.1.2. Oracilline® : phénoxyméthylpénicilline :**

Elle est utilisée dans la prophylaxie<sup>24</sup> des infections à Pneumocoque chez les patients drépanocytaires majeurs (ou chez les patients splénectomisés).

La phénoxyméthylpénicilline ou pénicilline V appartient à la famille des  $\beta$ -lactamines qui sont des antibiotiques bactéricides. Cette antibioprofylaxie est

recommandée au moins jusqu'à l'âge de cinq ans chez les drépanocytaires majeurs. La posologie est à adapter en fonction du poids du patient :

- 100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10kg
- 50 000 UI/kg jour jusqu'à 40 kg sans dépasser 2 000 000 UI/jour ce qui correspond à la dose adulte.

La prise devra être fractionnée en deux durant la journée.

Les allergies aux pénicillines étant fréquentes, il convient de vérifier que le patient peut prendre ce traitement.

### **2.2.2. Prise en charge de la douleur :**

Les crises douloureuses chez le drépanocytaire sont très souvent des crises vaso-occlusives. En l'absence de signes de gravité (fièvre, asthénie, altération de la conscience, troubles respiratoires, grossesse), le patient pourra être prise en charge à son domicile.

Pour cela, il dispose d'une prescription d'antalgiques dits de palier II par son médecin référent (codéine, tramadol, poudre d'opium). Les limites de prescription habituelles s'appliquent et un renouvellement trop fréquent ou rapproché doit alerter le praticien en officine sur un mésusage. La prescription d'antalgiques de palier III est en revanche, le plus souvent, proscrite en ambulatoire pour les patients drépanocytaires, compte tenu des risques d'accoutumance et de possible retard de prise en charge de crises particulièrement graves. Il devra s'hydrater abondamment (deux à trois litres d'eau par jour) avec dans la mesure du possible prise d'eau de Vichy® (un demi litre par jour lors des crises vaso-occlusives) si ses fonctions rénale et cardiaque sont conservées. Un repos dans un lieu calme et chaud est recommandé et une oxygénothérapie peut être entreprise si le domicile du patient est équipé.

En cas de persistance de la douleur ou en cas d'apparition d'un facteur de gravité, le patient devra être orienté aux urgences.

### **2.2.3. Prise en charge d'un syndrome thoracique aigu :**

Un syndrome thoracique aigu est défini par la présence d'au moins un ou plusieurs symptômes suivants : toux, dyspnée, fièvre, douleur thoracique aiguë ou nouvelle anomalie à l'auscultation et d'une anomalie à la radiographie (infiltrat). Si l'un de ces signes est rapporté par le patient, le pharmacien doit diriger le patient vers les urgences.

La prévention de ce syndrome peut être effectuée par des exercices respiratoires à l'aide d'un spiromètre. Ils sont à débiter le plus tôt possible, en particulier lorsqu'une douleur thoracique ou une crise vaso-occlusive est détectée. Ces exercices inspiratoires vont solliciter au maximum la capacité respiratoire. Ils devront être effectués régulièrement, idéalement toutes les heures éveillées si suspicion de syndrome thoracique aigu.

A l'hôpital, une antibiothérapie sera envisagée en cas de fièvre : Amoxicilline trois grammes par jour ou céfotaxime trois grammes par jour en intraveineuse. En cas de troubles hémodynamiques ou d'autres signes de gravité il est recommandé d'associer de la spiramycine 1,5 M UI en trois prises par jour IV. En pratique, les macrolides ayant une bonne biodisponibilité par voie orale, il est possible de prescrire cette voie à raison de trois MUI en trois prises par jour.

Un relai par voie orale est envisagé lorsque l'un de ces symptômes est présent depuis au moins 24 heures : fièvre non persistante ou inférieure à 38,3°C, pression systolique supérieure à 90 mmHg, fréquence cardiaque inférieure à 100 par minute, saturation en O<sub>2</sub> supérieure à 92%. Une association d'amoxicilline (trois g/jour) avec ou sans spiramycine (neuf M UI/jour) est prescrite pour sept à 10 jours. Cette prescription pourra donc être retrouvée à l'officine.

#### **2.2.4. Prise en charge du priapisme :**

Le priapisme est une érection soutenue, douloureuse et prolongée non soulagée par l'éjaculation. La survenue n'est que très rarement due à une activité sexuelle. Il s'agit d'une urgence médicale car une sclérose des corps caverneux est possible, entraînant une impuissance irréversible.

Dans un premier temps, le patient pourra effectuer des exercices de flexions ou prendre une douche chaude lorsque les premiers symptômes apparaissent. Si cela ne suffit pas, un traitement vaso-constricteur est prescrit sous forme d'injection intra-caverneuse : étilefrine.

Le patient devra avoir préalablement été formé à cet acte, il devra également surveiller sa pression artérielle et sa fréquence cardiaque. Ce traitement n'est pas

remboursé par la sécurité sociale. Dans le cas où le priapisme persiste, le patient devra se rendre aux urgences.

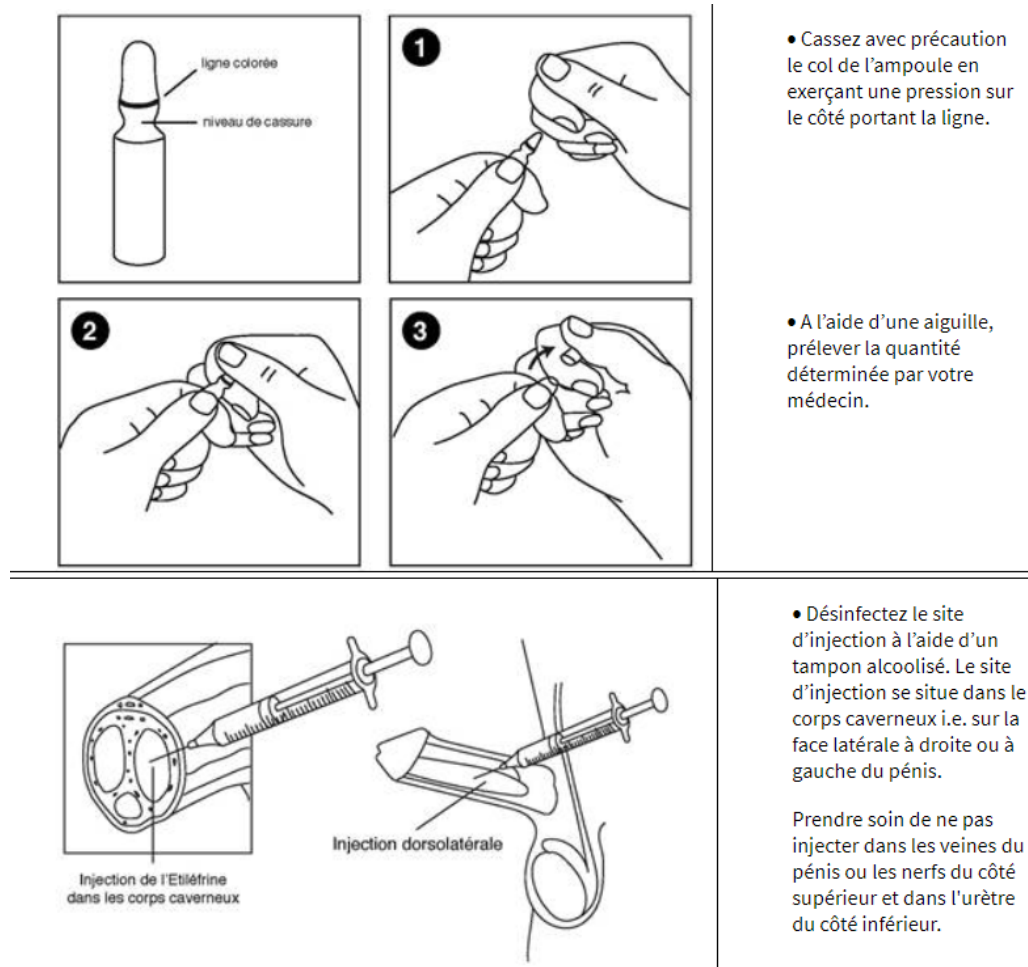


FIGURE 30 MODALITES D'ADMINISTRATION DE L'ETILEFRINE PAR VOIE INTRACAVERNEUSE D'APRES LA NOTICE SERB

Pour la suite de la prise en charge, il faudra exclure un maximum de facteurs déclenchants :

- Consommation de tabac ou de cannabis
- Déshydratation : alcool, chaleur, activité sportive soutenue...
- Apnée du sommeil
- Désaturation nocturne (mise en place d'une oxygénothérapie à domicile) en rapport ou non avec une apnée du sommeil ou avec une hypertrophie des amygdales
- Asthme,

- Hyperviscosité sanguine : un programme de saignée prophylactique peut être proposé chez les patients récidivants (si l'hémoglobine est supérieure à 10 g/dL chez un patient S/S ou 11 g/dL chez un patient S/C)
- Atteinte rénale

#### **2.2.5. Prise en charge des infections :**

Une fièvre supérieure à 38,5°C chez un patient drépanocytaire doit obligatoirement être traitée par un antibiotique actif sur le pneumocoque. Une ordonnance d'amoxicilline à raison de trois grammes par jour doit être prescrite pour que le patient puisse, si besoin, commencer ce traitement en urgence en attendant la consultation. L'utilisation de corticoïdes est proscrite chez tout patient avec un syndrome drépanocytaire majeur car ils sont susceptibles de favoriser le déclenchement d'une crise vaso-occlusive.

La prise en charge des infections urinaires diffère de celle de la population générale. En effet, un ECBU doit être systématiquement effectué avant la mise en place d'un traitement antibiotique. Les traitements minutes habituellement recommandés en première intention doivent être évités. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez ces patients, d'autant plus que les infections urinaires à répétition peuvent être un facteur d'aggravation de la néphropathie. Par ailleurs, tout médicament néphrotoxique est à éviter, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent être obtenus sans ordonnance.

#### **2.2.6. Prise en charge des ulcères cutanés :**

Les ulcères cutanés sont fréquents dans la population drépanocytaire. Ils peuvent altérer la vie quotidienne des patients et doivent donc être pris en charge rapidement. Ils sont le plus souvent localisés sur les membres inférieurs. Une radiographie permettra d'écartier une infection osseuse (ostéomyélite). L'hydroxyurée est considéré comme un traitement favorisant les ulcères. Une diminution transitoire de la posologie lorsque des ulcères sont retrouvés est possible. Devant l'intensité des douleurs provoquées par ces ulcères ; ils constituent une exception à l'éviction des prescriptions de morphiniques.

Quelques conseils peuvent être proposés aux patients afin de limiter la survenue de ces lésions cutanées ou en limiter l'avancement :

- Décubitus : surélévation du membre incriminé, repos au lit. Un arrêt de travail peut être envisagé en phase aiguë.
- Contention veineuse : à porter en journée, sous forme de chaussettes, bas, collants ou bandes de contention.

La compression veineuse va, par action mécanique, permettre un meilleur retour veineux. Les veines des membres inférieurs vont être légèrement comprimées permettant aux valves de moins s'écarter. Le sang va ainsi remonter plus facilement vers le cœur. Une meilleure oxygénation des tissus permet une cicatrisation plus rapide et prévient la survenue de phlyctène et/ou d'ulcère.

- Arrêt du tabac
- Vaccination antitétanique à jour
- Prévention des facteurs déclenchants des crises vaso-occlusives (froid, déshydratation...)
- Consultation médicale en cas de traumatismes
- Utilisation de soins émollients et de savon surgras pour éviter la sécheresse cutanée
- Plaies et piqûres d'insectes à soigner immédiatement

En cas d'apparition d'une plaque rouge, d'une phlyctène, d'une douleur ou d'une chaleur sur un membre, le patient devra consulter immédiatement.

La prise en charge repose sur les soins infirmiers à l'aide de pansements de types alginate, hydrocellulaires ou hydrocolloïdes. Ces soins seront effectués régulièrement :

- Tous les jours si l'ulcère est évolutif
- Un jour sur deux pendant la phase de détersion
- Puis deux à trois fois par semaine lorsque la cicatrisation commence (bourgeonnement, épidermisation).
- Les douleurs d'ulcères étant intenses, cette situation fait souvent exception à la non prescription de morphiniques.

### **2.2.7. Conseils**

Afin d'améliorer les conditions de vie des patients drépanocytaires, des conseils peuvent être dispensés, en particulier pour limiter la survenue des crises vaso-occlusives, principal risque de la maladie.

### **2.2.7.1. Tabac**

Le tabac est vivement déconseillé chez ces patients. Le pharmacien d'officine va avoir un rôle dans la prise en charge de son arrêt. La substitution nicotinique est maintenant prise en charge pour tous les patients avec l'application du tiers payant sur présentation d'une ordonnance conforme. Celle-ci ne doit comporter que les substituts nicotiniques et rien d'autre.

La prescription de patch est recommandée en première intention avec l'utilisation d'une forme orale : gomme, pastille à sucer, spray... Un dosage efficace est primordial pour la poursuite du traitement.

Si un patient se présente à l'officine spontanément, un test rapide de Fagerstrom peut être effectué afin de déterminer sa dépendance à la nicotine.

### **2.2.7.2. Prise en charge de l'anxiété**

La drépanocytose est une maladie qui peut être invalidante. Une évaluation psychologique doit être entreprise chez ces patients. Si une prescription d'anxiolytiques est recommandée, les benzodiazépines ne devront pas être utilisées. En effet, leur effet dépressif du système respiratoire peut poser problème chez ce type de patient en augmentant le risque de survenue d'une crise vaso-occlusive. Les anti-histaminiques comme l'hydroxyzine seront utilisés préférentiellement.

### **2.2.7.3. Conseils hygiéno-diététiques**

Il est recommandé à un adulte drépanocytaire de boire au moins deux litres d'eau par jour. Les sodas sont à éviter tout comme l'alcool.

Une activité physique est recommandée mais elle ne doit être ni traumatisante ni trop intensive. Si elle s'effectue dans un milieu nautique, la température de l'eau ne devra pas être en dessous de 25°C afin d'éviter toute survenue d'une crise vaso-occlusive.

## **2.3. Déficit en G6PD<sup>20</sup>**

Le suivi d'un patient atteint d'un déficit en G6PD repose surtout sur l'éviction des facteurs déclenchants. Un certain nombre de médicaments est susceptible de provoquer chez ces personnes une hémolyse aiguë. Une liste actualisée est accessible sur le site internet de l'ANSM.

Les patients ne devront surtout pas manger de fève *vicia faba* appelée aussi « fève du marais » ou « fève des champs », qui peut provoquer une hémolyse sévère en quelques heures seulement. Cet aliment est très consommé en Chine ou en Egypte. Ces fèves contiennent deux substances, la vicine et la convicine, qui une fois hydrolysées donnent de la divicine et de l'isoumaril, composés fortement oxydant. A noter que des cas de crises hémolytiques peuvent exister chez des personnes ayant été en contact avec les fèves lors de la préparation du repas sans en avoir consommé. Aucun autre aliment à ce jour n'est connu pour posséder autant de vicine et de convicine dans sa composition.

Une étude réalisée en 2016 montre qu'une consommation de fèves à faible teneur en vicine et convicine ne provoque pas de signes d'hémolyse chez des patients souffrant d'un déficit en G6PD<sup>50</sup>.

Certains aliments transformés peuvent contenir de la farine de fèves. Il faudra alors faire attention aux étiquettes qui indiquent la composition des produits.



FIGURE 31 PHOTOGRAPHIE DE FEVES *VICIA FABA*

La consommation d'aliments ou de boissons contenant de la quinine est également proscrite (boisson « tonic » comme le Schweppes<sup>®</sup>).

Certains patients ont eu des crises d'hémolyse lorsqu'ils consommaient de la vitamine C en fortes quantités. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose d'un gramme par jour. Il conviendra de vérifier que les différents compléments alimentaires que peut prendre le sujet, ne contiennent pas de vitamine C, celle contenue à l'état naturelle dans les fruits et légumes étant écartée de ces recommandations.



Les médicaments représentant un danger dans cette maladie vont être classés en trois catégories :

- Médicaments contre-indiqués
  - Bleu de méthylène injectable (hospitalier)
  - Dapsone
  - Nitrofurantoïne
  - Rasburicase (hospitalier)
  - Sulfamides : Sulfadiazine (voie orale), Sulfaméthoxazine,
  - Sulfasalazine
- Médicaments déconseillés
  - Médicaments de la famille de la quinine : chloroquine, hydroxychloroquine, quinine
  - Quinolones : ciprofloxacine, énoxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine (peuvent être utilisées en voie ophtalmique ou auriculaire)
  - Dimercaprol (en association dans Bal<sup>®</sup> injectable)
  - Anti-diabétiques oraux : glibenclamide, glimépiride, gliclazide, glipizide
  - Phénazone ; voie cutanée (Brulex<sup>®</sup>) et nasale (pommade HEC<sup>®</sup>) ; autorisée par voie auriculaire : Otipax<sup>®</sup>.
  - Prilocaine
  - Sulfamides antibactériens : Spiramycine, Sulfadiazine (voie cutanée), Sulfaméthizole
  - Vitamine K1
- Médicaments autorisés sous réserve que la posologie soit strictement respectée :
  - Acide acétylsalicylique
  - Acide ascorbique
  - Paracétamol
  - Triméthoprime

Une surveillance stricte s'impose lors de la délivrance d'un nouveau médicament chez ces patients. A l'officine, il faudra impérativement annoter le dossier du patient et y insérer le lien permettant d'accéder aux substances déconseillées :

Le patient doit pouvoir avoir en permanence sur lui une carte de soins et d'urgence qui doit être délivrée par le médecin référent.

**Carte de soins et d'urgence**  
Emergency Healthcare Card

**Déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD) ou favisme**  
G6PD deficiency or Favism

Le déficit en G6PD est une anomalie génétique des globules rouges, responsable d'accidents hémolytiques aigus graves, d'un ictere et d'une anémie néo-natale sévère et, parfois, d'une anémie hémolytique chronique.

**Risque majeur d'anémie hémolytique aiguë grave** déclenchée par la présence d'agents oxydants contenus dans certains médicaments et aliments.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.  
**Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.**  
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

**Titulaire de la carte (Cardholder)**

Nom .....  
Prénom(s) .....  
Né(e) le .....  
Adresse .....  
Téléphone ..... Date .....

Signature du titulaire ou de son représentant légal

**Urgence** En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage (People to contact in case)

1. Nom ..... Téléphone .....  
Prénom ..... Adresse .....

2. Nom ..... Téléphone .....  
Prénom ..... Adresse .....

3. Nom ..... Téléphone .....  
Prénom ..... Adresse .....

**Informations médicales personnelles (Personalized medical information)**

**1- Sur le déficit en G6PD (The G6PD deficiency):**

- Taux d'Hémoglobine de base (Baseline haemoglobin level): .....
- Diagnostic biochimique du déficit en G6PD, fait le ... / ... / ...  
(Biochemical diagnosis of G6PD deficiency, date of diagnosis)
- Nom du laboratoire (Name of laboratory): .....
- Adresse : .....
- Taux de l'activité enzymatique (% de la normale) (Level of enzyme activity (% of normal)):

• Diagnostic de biologie moléculaire, variant en cause (cochez la case) :  
(Molecular diagnosis, variant please tick the appropriate box):

Fait :  oui ;  non  
Si oui, fait le ..... par le laboratoire : .....

Variant Méditerranéen-B- (forme sévère) (Mediterranean variant-B- (severe form)):  
 Variant Africain : A- (forme modérée) (African variant-A- (moderate form)):  
 Variant Canton (forme sévère) (Canton variant (severe form)):  
 Variant Mahidol (forme modérée) (Mahidol variant (moderate form)):  
 Autre variant : précisez (Other variant: please provide details): .....

Autres pays ou continent dont la famille est originaire, précisez (Family originates from another country or continent, please provide details): .....

• Incidents dus au déficit en G6PD (Incidents caused by the G6PD deficiency):  
 Survenue d'une hémolyse aiguë (Occurrence of acute haemolysis):

Date	Agent oxydant en cause ou autre cause (Causative oxidant or other cause)	Traitement (treatment)
... / ... / ...		
... / ... / ...		
... / ... / ...		

FIGURE 32 CARTE DE SOINS ET D'URGENCE DEFICIT EN G6PD, A COMMANDER AU CENTRE DE REFERENCE

## 2.4. AHAI<sup>33</sup>

Le traitement des AHAI à auto-anticorps chauds repose sur la corticothérapie en première intention. La posologie est de 1 à 1,5 mg/kg/jour de prednisone chez l'adulte et de 2 mg/kg/jour chez l'enfant. Ce traitement à forte dose nécessite un suivi du patient.

Les glucocorticoïdes vont se lier aux récepteurs nucléaires et moduler l'expression génique de protéines de l'inflammation<sup>51</sup>. Ils vont être utilisés pour leurs rôles anti-inflammatoire, immunosuppresseur et anti-allergique. Un bilan infectieux devra être effectué avant toute introduction de traitement.

Les corticoïdes vont avoir de nombreux effets sur le métabolisme :

- Hyperlipidémie par augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques. Cela provoque une obésité facio-tronculaire des personnes sous corticothérapie prolongée.
- Hyperglycémie par augmentation de la production de glucose (néoglucogénèse)
- Augmentation du catabolisme protéique induisant une diminution de la masse musculaire
- Activation du catabolisme osseux et augmentation de la résorption osseuse avec un arrêt de la croissance chez l'enfant et un risque d'ostéoporose chez l'adulte
- Déséquilibre hydroélectrolytique : rétention hydrosodée, hypokaliémie
- Diminution des lymphocytes, augmentation des leucocytes et des plaquettes.

Ces effets vont nécessiter un régime particulier chez ces patients : faibles apports en sel, en sucres rapides et lipidiques et forts apports protéiques. Le sel devra être limité à celui présent naturellement dans les aliments. Une supplémentation en calcium et vitamine D devra être envisagée et le maintien d'une activité physique encouragé. Ces mesures sont les plus importantes sur la prise en charge au long cours.

La prise du médicament aura lieu le matin afin de préserver le cycle nyctéméral du cortisol, au cours d'un repas.

Dans le cas où le patient ne répondrait pas à une corticothérapie, le rituximab pourra être envisagé en deuxième intention.

Ce traitement dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation depuis 2017 dans cette indication. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin-humain anti CD20. Il est obtenu par génie génétique en associant les régions variables des chaînes légères et lourdes de l'immunoglobuline murine aux régions constantes d'une IgG1 humaine.

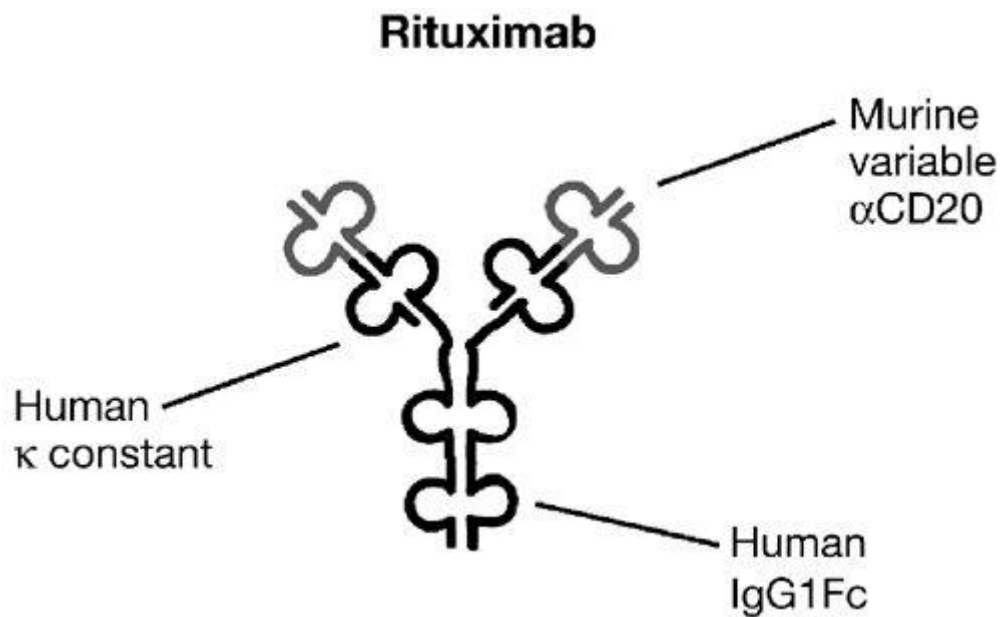


FIGURE 33 STRUCTURE DU RITUXIMAB<sup>52</sup>

Ce traitement n'est pas disponible en ville. L'accompagnement reposera sur la gestion des effets indésirables et des précautions d'emploi. Dans l'idéal, la réalisation de vaccination doit précéder l'injection du traitement.

D'autres traitements immunosuppresseurs pourront être utilisés :

- Azathioprine : ce médicament possède une AMM dans ce cadre. Elle est utilisée à raison de deux mg/kg/jour en une seule prise.
- Mycophénolate mophétil, ciclosporine, sirolimus, cyclophosphamide font partie de l'arsenal thérapeutique hors AMM pouvant être proposé en cas d'échec des traitements précédents.

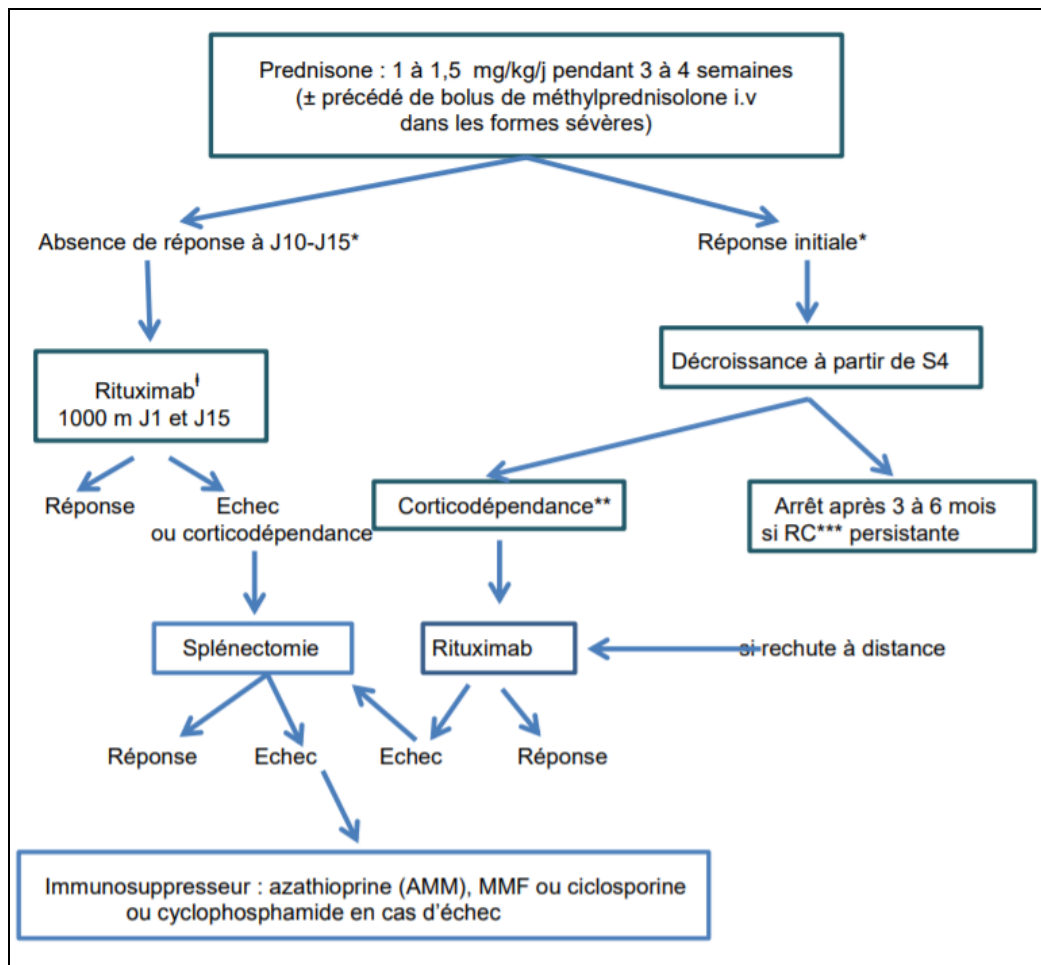


FIGURE 34 TRAITEMENT D'UNE AHAI A ANTICORPS CHAUDS PRIMITIVE DE L'ADULTE, D'APRES LE PNDS AHAI DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT ACTUALISE EN 2017

Pour les patients traités par corticothérapie associée à un immunosuppresseur, une vaccination antipneumococcique est recommandée tout comme le vaccin annuel antigrippal. Une prophylaxie contre la pneumocystose par cotrimoxazole est à envisager dans ce cas également.

Chez l'enfant, une antibioprophylaxie antipneumococcique est instaurée après une splénectomie : Oracilline® à raison de 50 000 UI/kg/jour chez l'enfant de 10 à 40 kg, et de 100 000 UI/kg/jour chez l'enfant de moins de 10 kg. L'utilisation de macrolides peut remplacer l'Oracilline® en cas d'allergie aux pénicillines<sup>33</sup>.

### **3. Synthèse et discussions : élaboration de fiches conseils dans la prise en charge des patients souffrant d'anémie hémolytique**

L'ensemble de ce travail a pour but d'étayer ou renouveler les connaissances des équipes officinales sur les anémies hémolytiques, via l'élaboration de fiches conseils dédiées à certaines situations et pathologies.

Le type d'outil (fiche) a été choisi car il est simple d'utilisation et permet de trouver une information clé rapidement. Le pharmacien d'officine doit souvent répondre à une demande de façon rapide et efficace et la fiche répond à cette problématique. Le développement personnel continu est une obligation du métier de pharmacien. Ces fiches n'ont pas vocation à le remplacer mais à suppléer cette formation continue. Elles pourront être une aide ponctuelle lorsque les connaissances de l'équipe officinale ne sont pas ou plus au point sur les pathologies les plus courantes traitées dans cette thèse. J'espère qu'elles permettront de renouveler ces connaissances et d'aider à la prise en charge de ces patients.

De nombreuses associations déplorent le manque de connaissance des professionnels de santé sur ces maladies ainsi que les nombreux *a priori* que subissent les personnes qui en sont atteintes : non observance, absences répétées, ... Les associations de défense des patients drépanocytaires ont d'ailleurs écrit une lettre ouverte à la ministre de la santé et des solidarités où ils font remarquer que cette maladie n'est pas au programme de l'Examen National Classant. J'espère que l'élaboration de ces fiches pourra d'une certaine manière, aider à rassurer ces patients et leur permettre de se confier et de solliciter plus leur pharmacien d'officine au sujet de leur maladie.

Ce qui regroupe l'ensemble de ces pathologies est leur caractère hémolytique. Il est donc nécessaire que l'équipe officinale puisse reconnaître les signes évocateurs d'une hémolyse aigüe, qui fait l'objet de la première fiche conseil.

Bien que les formes symptomatiques soient rares, le déficit en G6PD étant l'anomalie la plus fréquemment retrouvée, le pharmacien peut être amené à rencontrer ce

type de patient. Une deuxième fiche regroupe les éléments clés de la prise en charge de cette pathologie à l'officine.

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France. Elle constitue un véritable enjeu de santé publique, et le pronostic à long terme des patients dépend entre autres de l'observance du traitement et de la prise en charge médicale. Elle fait l'objet d'une troisième fiche conseil.

Bien que plus rares en France, les thalassémies majeures constituent également des pathologies graves et une fiche conseil paraît adapté pour prévenir au maximum les complications et améliorer les connaissances du personnel travaillant à l'officine.

Les Anémies Hémolytiques Auto-Immunes peuvent être déclenchées par la prise de certains médicaments, et leur traitement fait habituellement appel à des corticoïdes. Un rappel sur ces anémies figure dans la dernière fiche.

# Anémies hémolytiques

Maladies Rares Info Services  
01 56 53 81 36

## Hémolyse aiguë

### A quoi cela ressemble-t-il ?

Le patient présente un ou plusieurs de ces symptômes :

Fatigue inexplicée  
Essoufflement  
Teint et conjonctives (yeux++) jaunâtres  
Pâleur de la peau et/ou des muqueuses  
Urines foncées  
Douleurs

### **OU**

La prise de sang du patient n'est pas semblable aux anciennes :

- LDH et bilirubine libre augmentées
- Haptoglobine diminuée
- Hémoglobine diminuée

### Que faire si mon patient présente les signes cliniques ?

L'envoyer consulter en urgence son médecin référent ou à défaut appeler les urgences 15.

Prévenir son médecin traitant.

Une hémolyse aiguë est une urgence médicale. Elle entraîne une anémie sévère qui peut nécessiter une transfusion.

### Comment l'éviter ?

Exclure tous les facteurs de risques :

- Alcool
- Infections : vérifier l'état vaccinal du patient
- Hypoxie : tabac, altitude, plongée...
- Pas d'automédication : anti-inflammatoires, corticoïdes...
- Eviter les situations stressantes pour l'organisme : sommeil suffisant, éviter les efforts intenses
- Eviter les agents oxydants dans le cas d'un déficit en G6PD



# Anémies hémolytiques

Maladies Rares Info Services  
01 56 53 81 36

## Le déficit en G6PD

### La maladie en quelques mots...

On l'appelle aussi « favisme ».

Cette pathologie génétique est liée à une anomalie située sur le chromosome X. Elle touche plus de 400 millions de personnes dans le monde. La durée de vie des globules rouges est diminuée à cause d'une altération de l'activité de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase, qui sert à régénérer le glutathion et permet donc aux globules rouges de lutter contre l'oxydation.

### Comment gérer ce type de patient à l'officine ?

Les médicaments oxydants vont pouvoir être à l'origine de la destruction rapide des globules rouges. Il est donc impératif pour tout nouveau médicament qu'il figure bien dans la **liste des médicaments autorisés**, trouvable en cherchant **G6PD** et **ANSM** sur un explorateur internet.

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0179d5a300ebe3f6f029e60eed95fee8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0179d5a300ebe3f6f029e60eed95fee8.pdf)

**Toute automédication doit être évitée !**

La **vitamine C** n'est pas recommandée sans avis médical afin de ne pas dépasser la dose de 1g/jour. **L'aspirine et le paracétamol** ne doivent pas être consommés à dose maximale sans avis médical. Les boissons à base de **quinine** ne sont pas recommandées pour ces patients (Schweppes).

La consommation de fèves *Vicia faba* est proscrite

En cas de **signes d'hémolyse aiguë**, orienter le patient vers les urgences.

Généralement, l'hémolyse chez ces patients survient dans les trois jours suivant l'exposition à un agent oxydant ou une infection.

Association française des personnes atteintes du déficit en G6PD : **Vigifavisme.fr**



FIGURE 36 DEFICIT EN G6PD

# Anémies hémolytiques

Maladies Rares Info Services  
01 56 53 81 36

## La drépanocytose

### La maladie en quelques mots...

La drépanocytose est la première cause de maladie génétique dans le monde.

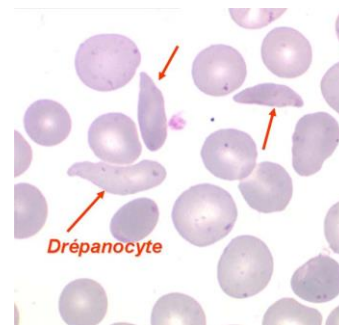
Elle est dû à une **anomalie de l'hémoglobine** du patient provoquant la formation de drépanocytes. Ces hématies en faucilles vont boucher les petits vaisseaux sanguins et provoquer des crises douloureuses appelées **crises vaso-occlusives**. La prise en charge de ces crises est primordiale.

### Comment gérer ce type de patient à l'officine ?

Cette maladie peut se montrer handicapante lorsque le patient a de nombreuses crises vaso-occlusives. Il faut donc limiter les facteurs déclenchants.

Les conseils à dispenser sont :

- Boire beaucoup, éviter la déshydratation
- Eviter les activités physiques intenses
- Se protéger du froid (gants, bonnet, écharpe)
- Eviter l'alcool et le tabac
- Être à jour dans ses vaccinations



Chez ces patients, le taux basal d'hémoglobine peut être très bas, il convient donc de comparer tout nouveau résultat de laboratoire à un ancien.

Il est important de savoir reconnaître une crise vaso-occlusive : le patient se plaint d'une douleur intense d'apparition soudaine, souvent osseuse ou articulaire.

### Dans quel cas une consultation urgente s'impose-t-elle ?

- **Crise vaso-occlusive** associant au moins un symptôme parmi : fièvre, trouble respiratoire, trouble neurologique, description du patient inhabituelle, fatigue intense...
- Suspicion d'**infection** (pneumopathie, douleurs dentaires, ulcérations de la peau...)
- **Douleur abdominale**
- **Priapisme** persistant

La découverte d'une grossesse chez une patiente doit faire orienter vers une consultation rapidement.

FIGURE 37 DREPANOCYTOSE 1/2

## Traitement des crises vaso-occlusives

- Traitement par **antalgiques de palier II**,
- **Pas de palier III en ambulatoire** (sauf en cas d'ulcères)

## Traitements de fond

- **Hydroxycarbamide Siklos®**
  - o Mécanisme : augmentation de l'Hémoglobine F
  - o Tératogène : à arrêter pendant la grossesse
  - o Responsable d'une macrocytose sur l'hémogramme (une supplémentation en B12 est donc recommandée)
- **Spéciafoldine®** : régénération cellulaire

De plus, certains patients bénéficient **d'échanges transfusionnels** afin d'éliminer l'hémoglobine pathologique, ou de **transfusions de culots érythrocytaires**. Il convient d'insister sur l'**observance** des traitements et rendez-vous médicaux pour éviter les complications.

## Principales complications pouvant survenir

- **Syndrome Thoracique Aigu** : trouble respiratoire lié à une crise vaso-occlusive, nécessitant une prise en charge urgente
- **AVC** : lié à des crises vaso-occlusives
- **Priapisme**
- **Ulcères de jambe** (conseiller le port d'une contention veineuse)

Ces patients ont une **asplénie fonctionnelle** (la rate ne fonctionne plus), il convient donc de vérifier que les vaccinations sont à jour.

**Les Corticoïdes sont contre-indiqués** car ils favorisent la survenue de crises

**Les AINS sont déconseillés.**

Pour le traitement de l'anxiété, les benzodiazépines sont à éviter, la dépression respiratoire qu'elles peuvent engendrer facilitant les crises vaso-occlusives.

Associations de patients :

Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques : [sosglobi.fr](http://sosglobi.fr)

Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose : [apipd.fr](http://apipd.fr)

# Anémies hémolytiques

Maladies Rares Info Services  
01 56 53 81 36

## La thalassémie

### La maladie en quelques mots...

Ce groupe de pathologies est lié à un **défaut de fabrication de l'hémoglobine**. Il en existe deux types selon le gène touché :

- $\alpha$ -thalassémies
- $\beta$ -thalassémies

Les patients vont présenter une **anémie chronique** dont la sévérité varie en fonction du nombre de gènes touchés (4 gènes  $\alpha$  et 2 gènes  $\beta$ ). Il s'agit d'une maladie récessive, la plupart des patients seront hétérozygotes asymptomatiques.

### Comment gérer ce type de patient à l'officine ?

Le principal risque chez ces patients est **infectieux**. Il faudra vérifier que le calendrier vaccinal soit respecté.

Chez ces patients, le taux basal d'hémoglobine peut être très bas, il convient donc de comparer tout nouveau résultat de laboratoire à un ancien.

### Dans quel cas une consultation urgente s'impose-t-elle ?

- Suspicion d'infection (pneumopathie, douleurs dentaires, ulcérations de la peau...)
- Résultat de laboratoire très différent des résultats obtenus habituellement
- Signe d'anémie : fatigue, pâleur, essoufflement, vertiges...

La découverte d'une grossesse chez une patiente doit faire orienter vers une consultation rapidement.

FIGURE 39 THALASSEMIE

# Anémies hémolytiques

Maladies Rares Info Services  
01 56 53 81 36

## L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

### Quelques mots sur la maladie...

Le patient développe des **auto-anticorps** détruisant les globules rouges et provoquant une **anémie**.

Le traitement repose sur l'utilisation des **corticoïdes** en première intention, du rituximab en deuxième intention et de l'utilisation d'immunosuppresseurs en dernière intention (azathioprine).

### Principales causes

Formes aiguës pouvant être déclenchées par la **prise de médicaments**, en particulier : ceftriaxone, céfotétan, les AINS, les sulfamides, l'alpha-méthyl dopa, la lévodopa, la fludarabine.

**AHAI post-infectieuses**, plus fréquentes chez l'enfant, spontanément résolutives en quelques semaines

**Formes chroniques**, souvent associés à une maladie auto-immune ou hémopathie maligne

### Comment gérer ce type de patient à l'officine ?

La prise en charge repose surtout sur la gestion du traitement : régime pauvre en sel, riche en protéines, gestion des effets indésirables des corticoïdes...

 Les **vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** si traitement par corticoïde ou immunosuppresseur

En cas d'hémolyse aiguë, il faut contacter le médecin référent ou le 15 si cela n'est pas possible.

FIGURE 40 AHAI

#### **4. Conclusion**

Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge des patients souffrant d'une anémie hémolytique. Il est le témoin de l'observance du traitement et peut être amené à dépister les signes cliniques de l'hémolyse aiguë.

Ces maladies vont à terme être de plus en plus fréquemment retrouvées dans nos régions à cause des flux migratoires. Il est nécessaire que le pharmacien d'officine puisse répondre aux besoins et questions de ce type de patients (drépanocytose, thalassémies...).

Une meilleure connaissance de ces pathologies peut permettre d'établir une relation de confiance entre patient et pharmacien.

De nombreuses associations sont impliquées nationalement et localement, il conviendra d'y orienter les patients qui en ressentent le besoin. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site [orpha.net](http://orpha.net). Le standard téléphonique de Maladies Rares Info Services est également joignable au 01 56 53 81 36.

La drépanocytose devient un véritable enjeu de santé publique et nous pouvons imaginer que le pharmacien puisse avoir une place dans la prise en charge et l'éducation thérapeutique de cette maladie, pour ne citer qu'elle.

Les nouvelles missions du pharmacien font évoluer ce métier et lui font prendre un véritable rôle dans la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques. Dans le futur, cela pourrait concerner certaines pathologies que nous venons d'aborder dans cette thèse.

## 5. Références bibliographiques

1. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2007;21:1–20.
2. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br. J. Haematol.* 2008;141:367–375.
3. Delaunay J. Anémies hémolytiques d'origine membranaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* Elsevier, Paris. 1999;7.
4. Hassoun H, Palek J. Hereditary spherocytosis: a review of the clinical and molecular aspects of the disease. *Blood Rev.* 1996;10:129–147.
5. Boivin P. Membrane érythrocytaire, structure protéique normale et pathologie constitutionnelle. *Mal. Héritaires Globule Rouge.* 1984;251.
6. Bichis M, Huber AR. Les maladies héréditaires de la membrane érythrocytaire: du tableau clinique aux mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2000;58:277–289.
7. Schmidt P-M, Cornu P, Angelillo-Scherrer A. Bases physiopathologiques en hématologie V17. <http://www.2bib.ch/hemato/index.html> 2015.
8. Bernard J, Bessis M. Hématologie clinique. Masson, Paris: 1958.
9. Zermati Y. Régulation de l'érythropoïèse: applications physiopathologiques en néphrologie. *Flammarion Médecine Sci.* 2003;Actualités néphrologiques:117–138.
10. Guyton A, Hall J. Red blood cells, anemia and polycythemia. *Med. Physiol.* 1996;425–433.
11. Labie D. Activation des gènes de l'hémoglobine au cours du développement. *Médecine/Sciences.* 1988;7:427–434.
12. Couque N, De Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *Feuill. Biol.* 2013;311:18p.
13. Zanella-Cleon I, Préhu C, Joly P, et al. Strategy for identification by mass spectrometry of a new human hemoglobin variant with two mutations in Cis in the beta-globin chain: Hb S-Clichy [ $\beta 6(A3)Glu \rightarrow Val$ ;  $\beta 8(A5)Lys \rightarrow Thr$ ]. *Hemoglobin.* 2009;33:177–187.
14. Wainsten J-P. *Larousse Médical.* Larousse. 2009.
15. Orientation diagnostique devant une anémie. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010.

- [http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_297/site/html/cours.pdf/](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_297/site/html/cours.pdf/)  
Consulté en ligne le 10/10/2019
16. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. ANAES. 1997. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf/> Consulté en ligne le 10/10/2019
  17. Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). 2014. Référentiel de l'ANSM. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8aba8aa396e227622ac392da51328e4a.pdf/](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8aba8aa396e227622ac392da51328e4a.pdf/) Consulté en ligne le 10/10/2019
  18. Jolly D, Lévy E. Le déficit en G6PD: arguments épidémiologiques et socio-économiques en faveur de la nécessité d'un dépistage systématique ciblé. *Journal d'économie médicale*. 2010;28:19–30.
  19. Wajcman H, Galactéros F. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: a protection against malaria and a risk for hemolytic accidents. *C. R. Biol*. 2004;327:711–720.
  20. Megarbane B. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et quelles précautions prendre ? *Réanimation*. 2008;17:399–406.
  21. Rees D, Duley J, Marinaki A. Pyrimidine 5' Nucleotidase Deficiency. *Br. J. Haematol*. 2003;120:375–383.
  22. La drépanocytose. 2011. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf/> Consulté en ligne le 10/10/2019
  23. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Med Interne*. 2015;36:5S3-84.
  24. Oracilline 1 000 000 UI, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit. Base de données publique des médicaments. Mis à jour le 7/03/2019. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67151899&typedoc=R/> Consulté le 10/10/2019.
  25. Cazenave M, Koehl B, Nochy D, Tharaux P-L, Audard V. Spectrum of renal manifestations in sickle cell disease. *Nephrol. Ther*. 2014;10:10–16.



26. Flor-Park MV, Kelly S, Preiss L, et al. Identification and Characterization of Hematopoietic Stem Cell Transplant Candidates in a Sickle Cell Disease Cohort. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2019;
27. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 1996;2:100–104.
28. Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;11:CD007652.
29. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2008. HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds\\_thalasseemies\\_final\\_web.pdf/](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf/) Consulté en ligne le 10/10/2019.
30. Hémoglobinurie paroxystique nocturne. 2010. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne-FRfrPub21v02.pdf/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
31. Hamouche E. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Feuill. Biol.* 2015;323:5-10.
32. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:1233–1243.
33. Anémies hémolytiques auto-immunes, Protocole national de diagnostic et de soins. 2017. HAS. [https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Anemie\\_hemolytique\\_auto-immune\\_FR\\_fr\\_PNDS.pdf/](https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Anemie_hemolytique_auto-immune_FR_fr_PNDS.pdf/) Consulté en ligne le 10/10/2019.
34. L'anémie hémolytique auto-immune. 2009. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AnemieHemolytiqueAutoImmune-FRfrPub13392.pdf/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
35. Droz D, Nochy D, Noel L-H. Microangiopathies thrombotiques: lésions rénales et extrarénales. Flammarion médecine sciences, Actualités néphrologiques. 2000.
36. Pène F. Microangiopathies thrombotiques. Société française d'anesthésie et de réanimation. [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2015\\_microangiopathies\\_thrombotiques\\_sfar\\_.pdf/](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2015_microangiopathies_thrombotiques_sfar_.pdf/) Consulté en ligne le 10/10/2019.
37. Adler M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Thrombotic thrombocytopenic purpura--an often missed diagnosis. *Rev. Med. Suisse.* 2014;10:2280–2284.

38. MCGRE. Filière de santé maladies rares. *MCGRE - Filière Santé Mal. Rares*. <https://filiere-mcgre.fr/> Consulté en ligne le 10/10/2019
39. Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse. 2013. Haute autorité de santé: bon usage du médicament. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs\\_bum\\_epo\\_v5.pdf/](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs_bum_epo_v5.pdf/) Consulté le 10/10/2019.
40. Meddispar. <http://www.meddispar.fr/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
41. Elalfy MS, Saber MM, Adly AAM, et al. Role of vitamin C as an adjuvant therapy to different iron chelators in young  $\beta$ -thalassemia major patients: efficacy and safety in relation to tissue iron overload. *Eur. J. Haematol.* 2016;96:318–326.
42. Déféroxamine. VIDAL. <https://www.vidal.fr/substances/1184/deferoxamine/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
43. Personne traitée par immunosuppresseurs. Vaccination Info Service. <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Personne-traitee-par-immunosuppresseurs/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
44. Grossi O, Généreau T. Glucocorticoids and... infections, doping, surgery, sexuality. *Rev. Med. Interne.* 2013;34:269–278.
45. Vignier N. Vaccination d'une patiente migrante drépanocytaire. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-atelier-vaccin-enfant-drepanocytaire-vignier-jni2017.pdf/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
46. Vaccinations chez le patient asplénique ou hyposplénique. Vaccination Info Service. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Patient-asplénique-ou-hyposplénique> Consulté en ligne le 10/10/2019.
47. Définition de l'ALD. Ameli.fr. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
48. Drépanocytose. *Inserm - La Science Pour la Santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/drepanocytose/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
49. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:1317–1322.

50. Gallo V, Skorokhod OA, Simula LF, et al. No red blood cell damage and no hemolysis in G6PD-deficient subjects after ingestion of low vicine/convicine Vicia faba seeds. *Blood*. 2018;131:1621–1625.
51. Corticoïdes : Les points essentiels. Collège National de Pharmacologie Médicale. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels/> Consulté en ligne le 10/10/2019.
52. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22:7359–7368.





## **Serment de Galien**

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.







## **BOBEE-SCHNEIDER Linsay (née SCHNEIDER)**

**Prise en charge des anémies hémolytiques à l'officine.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 104 p.

---

### **RESUME**

L'hématie a pour rôle de transporter l'oxygène aux tissus et organes. Une altération de cette cellule peut compromettre ce transport.

Les anémies hémolytiques d'origine périphériques peuvent être à l'origine de nombreuses pathologies : drépanocytose, déficit en G6PD, thalassémies, anémies hémolytiques auto-immunes, sphérocytose...

Les patients souffrant de ces maladies sont de plus en plus nombreux en France, compte tenu des flux migratoires, la drépanocytose ayant maintenant une prévalence plus importante que la mucoviscidose qui était jusqu'alors la maladie génétique la plus fréquente de nos régions.

Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge des patients souffrant d'une anémie hémolytique. Il est le témoin de l'observance du traitement et peut être amené à dépister les signes cliniques de l'hémolyse aiguë.

Par le biais de cette thèse, je propose des outils afin d'améliorer les connaissances des équipes officinales sur ces maladies rares et ainsi améliorer leur prise en charge. J'espère ainsi que les patients auront plus confiance en leur pharmacien et pourront exprimer leurs inquiétudes et leurs questions sans gêne.

---

**MOTS CLES** : Anémie hémolytique - Conseils à l'officine – Drépanocytose

---

### **JURY**

Président : M. GUERBET Michel, Professeur des Universités

Membres : Mme NGO Stéphanie, Praticien Hospitalier

M. GARGALA Gilles, MCU-PH

Mme QUESNEL Emeline, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 28 octobre 2019