

# **Sphérocytose héréditaire**

GHODBANE RACHID

Université de Mons  
Sciences Biomédicales 2022/2023  
Matricule n°232233

## INTRODUCTION

La sphérocytose héréditaire également appelée maladie de Minkowski Chauffard est une pathologie génétique très répandue en Europe et en Amérique du Nord, avec une incidence d'environ 1/3000 naissances. C'est une anémie hémolytique due à une anomalie constitutionnelle de la membrane du globule rouge. Elle se caractérise par des globules rouges anormaux, petits et sphériques (appelés « sphérocytes »). Cette anomalie fragilise les globules rouges et entraîne leur destruction excessive, ce qui peut provoquer une anémie (déficit en globules rouges), une jaunisse, et une splénomégalie (augmentation du volume de la rate).

## I. STRUCTURE ET ORGANISATION DU GLOBULE ROUGE

Les globules rouges (ou érythrocytes), sont des cellules sanguines ayant une forme de disque biconcave, mesurant 7 micromètres de diamètre. Ils possèdent une vie de 120 jours environ durant laquelle ils assurent le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et organes du corps humain. Les érythrocytes sont constitués de centaines de molécules d'une protéine contenant du fer, l'hémoglobine, qui va se lier à l'oxygène dans les poumons pour former de l'oxyhémoglobine. Au cours de leur parcours dans le corps, les globules rouges relâchent leur oxygène au profit des différents tissus et organes. Une fois débarrassée de l'oxygène l'hémoglobine va se lier à une autre molécule, le dioxyde de carbone, qui sera transporté vers les poumons afin d'être exhalé.

La sphérocytose héréditaire est une anomalie constitutionnelle de la membrane du globule rouge. Cette dernière est particulièrement utile pour comprendre la structure de la membrane des cellules car les érythrocytes représentent une source, à partir de laquelle, des membranes plasmiques « pures » peuvent être facilement isolées pour l'analyse biochimique (C'est d'ailleurs à partir d'observations réalisées sur les globules rouges que la structure en bicouche lipidique a été proposée en 1925 par deux scientifiques néerlandais, E. Gorter et R. Grendel).

En effet, les globules rouges ne contiennent pas de noyaux ou de membranes internes, cela afin de leur procurer une taille restreinte et une certaine fluidité qui leur permet de circuler et transporter l'oxygène à travers les différents vaisseaux sanguins du corps, notamment les plus fins d'entre eux, tel que les capillaires, (par exemple les sinus spléniques qui mesurent seulement 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre). C'est grâce à ses constituants membranaires et à son cytosquelette que le globule rouge peut assurer sa fonction de transport, ces derniers lui procurant une élasticité et une déformabilité passive.

La membrane plasmique du globule rouge est semblable à celle de la plupart des autres cellules animales, elle est constituée à 19.5%\* d'eau, 5,9%\* d'hydrate de carbone, 35.1%\* de lipides (majoritairement présents sous forme de phospholipides, mais on retrouve également du cholestérol et des glycolipides), 39.5%\* de protéines qui jouent un rôle important dans le cadre de cette pathologie, et sont classées en deux groupes selon la facilité avec laquelle elles peuvent être séparées des membranes. Les protéines peuvent également être classées en trois groupes, les protéines structurales intégrales (protéine de la bande 3, glycophorine, ...) les protéines d'ancrage (ankyrine, protéine 4.2, ...) les protéines du cytosquelette (spectrine, actine, protéine 4.1, ...). Ces protéines jouent un rôle majeur dans la structure du globule rouge, elles lui confèrent sa forme en s'associant au cytosquelette de la cellule. C'est leur assemblage qui donne sa forme à la cellule et lui permet d'assurer ses fonctions de transport, déplacements et interactions intercellulaires.

Parmi les protéines indispensables dans la structure du globule rouge, on retrouve la protéine de la bande 3, aussi appelée échangeur anionique AE1, cette protéine est la protéine intégrale majeure de la membrane des globules rouges. Elle possède un poids moléculaire d'environ 100 kDa et 12 à 14 segments transmembranaires. Elle dispose d'une extrémité N-terminale cytoplasmique qui peut s'associer à d'autres protéines (hémoglobine, ankyrine, ...) et constitue le site d'ancrage principal de la membrane au cytosquelette. Elle est donc essentielle à la flexibilité et à la rigidité membranaire. La protéine de la bande 3 et les protéines qui lui sont associées forment ensemble le « macrocomplexe protéique B3 ».

\*Proportions en poids sec relatif (W/W)

On retrouve également la glycophorine A (GPA) : qui joue un rôle crucial dans la modulation des interactions entre globules rouges, avec les autres cellules sanguines circulantes, mais aussi avec les vaisseaux.

Le cytosquelette évoqué précédemment n'est autre qu'un ensemble complexe de filaments et tubules protéiques, constitués de trois structures de différentes tailles, les microfilaments d'actine (5 à 9 nm) Les filaments intermédiaires (10 nm) et les microtubules (25 nm). Ces structures sont composées de différentes protéines, telles que la spectrine, l'actine, la protéine 4.1 qui vont se lier aux protéines membranaires pour former un « complexe de jonction ». Il faut noter que les interactions entre le cytosquelette et la membrane et qui impliquent ce complexe peuvent être modulées par différentes enzymes de phosphorylation. Ces phosphorylations diminuent les interactions et contrôlent donc la déformabilité cellulaire. Enfin, il convient de souligner que le cytosquelette et la membrane ne sont pas uniquement liée par des interactions entre protéines, mais qu'il existe aussi des interactions protéines-lipides. Ce sont ces interactions qui vont donner au globule rouge sa forme de disque biconcave et lui permettre de se déplacer dans les vaisseaux sanguins. Le cytosquelette est lié à la membrane plasmique grâce à des interactions protéines-protéines de haute affinité. Les deux protéines principales responsables sont la protéine de la bande 3 et les glycophorines de type C et D.

La protéine de la bande 3 interagit via le macrocomplexe B3 (ankyrine/protéine 4.2) avec le complexe spectrine/actine du cytosquelette. L'ankyrine est une protéine d'ancrage qui assure une association étroite entre la spectrine et la protéine B3. La protéine 4.2 est aussi une protéine d'ancrage qui interagit avec l'ankyrine et contribue à la structure du macrocomplexe B3. Le second point d'attachement est composé des glycophorines GPC et GPD qui interagissent au sein d'un complexe formé avec la protéine 4.1R et le couple spectrine/actine. Il y a aussi un site mineur d'attachement entre le cytosquelette et la membrane du globule rouge entre le complexe protéique 4.1R et la forme dimérique de la protéine B3 et le complexe actine/spectrine.

## II. LA SPHÉROCYTOSE, CAUSES ET SYMPTOMES

En cas de sphérocytose, certains globules rouges fragilisés perdent des fragments de leur membrane et se déforment progressivement, prenant une forme de petite sphère, qu'on appelle « sphérocytes ». On trouve donc dans le sang un mélange de globules rouges sains, en forme de disque biconcaves, et de globule rouge malades, de forme sphérique, les sphérocytes.

La synthèse des protéines membranaires des globules rouges est dictée par des gènes. Il se peut qu'un gène soit altéré par diverses anomalies, telle que des mutations, ce qui empêche la production de certaines protéines. Dans le cas de la sphérocytose des déficits partiels en protéines membranaires ont été identifiés, causés par un certain nombre de gènes, parmi lesquels, le gène alpha-spectrine (SPTA1), le gène bêta-spectrine (SPTB), le gène ankyrine (ANK1) et le gène bande 3 (EPB3). De nombreuses mutations touchant ces différents gènes ont été caractérisées, ils sont responsables de perte de certaines protéines membranaires des hématies. Il s'ensuit une diminution de la surface membranaire, conduisant à une forme sphérique, caractérisant le sphérocyte, ainsi qu'une déshydratation cellulaire. Ce changement de forme empêche le passage des globules rouges dans les vaisseaux sanguins les plus fins tels que les capillaires et les sinus veineux de la rate.

Les manifestations de la maladie sont extrêmement variables d'un malade à l'autre. Certains enfants sont sévèrement atteints et ont des symptômes très marqués dès la naissance, alors que d'autres n'ont aucun symptôme pendant des années (on dit qu'ils sont « asymptomatiques »). Mais dans beaucoup de cas (environ 2/3). L'expression clinique de la sphérocytose est souvent plus intense pendant la première année de vie, elle est révélée en période néonatale chez 65% des patients. L'ictère est la première manifestation clinique chez le nouveau-né, et une anémie sévère peut s'installer quelques jours après la naissance. La splénomégalie est aussi une manifestation couramment observée. Il existe une grande variabilité concernant le début des symptômes ou leur gravité. La grande majorité des patients atteints de sphérocytose héréditaire (60 à 70%) sont porteurs d'une anémie modérée.

Chez le nouveau-né, le premier signe est le plus souvent une jaunisse (ou ictère), c'est-à-dire une coloration jaune de la peau et des yeux. Cependant, toutes les formes ne se manifestent pas si vite après la naissance, certains bébés atteints n'ont pas de jaunisse. Il arrive aussi que la première jaunisse survienne plus tard dans la vie, à un moment où l'anémie s'aggrave et la maladie se manifeste de façon plus importante (souvent à l'occasion d'une infection). L'anomalie de membrane rend les sphérocytes très fragiles, susceptibles de se casser facilement lorsqu'ils circulent dans les vaisseaux. Or, lorsqu'ils se cassent, ils libèrent l'hémoglobine qui est transformée en bilirubine, un pigment brun-jaune. C'est cette bilirubine libre qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de la jaunisse (ictère). C'est également elle qui risque de s'accumuler dans la vésicule biliaire et de former des calculs.

Par la suite, généralement au-delà de l'âge d'un mois, une anémie peut survenir. L'anémie désigne un manque de globules rouges ou d'hémoglobine, le pigment rouge présent dans les globules et qui permet de transporter l'oxygène. Comme les sphérocytes sont anormalement fragiles, ils sont facilement détruits ce qui entraîne une diminution du nombre total de globules rouges. Le résultat de cette anémie est un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse. Lorsque l'anémie est assez sévère, le malade peut être pâle, ressentir des difficultés à respirer (essoufflement), et une accélération des battements du cœur (palpitations). Du fait de ces épisodes de fatigue, le malade peut être anormalement irritable. Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'anémie peut se manifester par des difficultés alimentaires et un sommeil anormalement lourd et profond (hypersomnie). Le plus souvent, l'anémie est légère ou modérée, mais elle est parfois très sévère (pouvant mettre la vie en danger et nécessiter une transfusion urgente) ou au contraire absente.

Contrairement aux globules rouges normaux qui vivent environ 120 jours dans la circulation sanguine, les sphérocytes sont éliminés très rapidement : on parle d'hémolyse, littéralement « destruction du sang ». Or, les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse, substance gélatineuse située à l'intérieur des os). En réaction à l'hémolyse, la moelle osseuse va fabriquer plus de globules rouges pour tenter de remplacer ceux qui sont détruits. Il se peut que la synthèse de nouveaux globules rouges soit insuffisante, entraînant ainsi une anémie plus ou moins importante. Cependant si la moelle osseuse compense la destruction excessive des globules rouges et il n'y a pas d'anémie, on parle alors d'hémolyse compensée.

Dans l'organisme, la rate qui a pour fonction de filtrer, va débarrasser le sang des éléments inutiles ou nocifs, comme les débris cellulaires ou les virus, par exemple. Les sphérocytes étant des globules rouges anormaux, sont éliminés par la rate. L'activité d'épuration de la rate étant augmentée, son volume augmente parallèlement (hypersplénisme) : c'est la splénomégalie (grosse rate) symptôme présent chez la plupart des malades. Lorsqu'elle est légère, elle ne présente pas de gêne pour le malade. Quand le volume est trop important, une sensation de lourdeur ou d'inconfort dans l'abdomen peut apparaître ainsi que, plus rarement, des douleurs vives au niveau de la rate. En cas de formes modérées, la splénomégalie peut être la seule manifestation de la maladie.

La sphérocytose peut également causer la formation de calculs à l'intérieur de la vésicule biliaire (lithiase biliaire) relativement tôt dans la vie. Le plus souvent, ces calculs ne sont pas gênants, mais ils peuvent brutalement provoquer de vives douleurs abdominales, souvent après un repas (on parle de coliques hépatiques ou biliaires).

Certaines crises, appelées crises aplasiques, sont moins fréquentes mais plus sérieuses. Elles sont souvent liées aux infections par le parvovirus B19. Chez les personnes atteintes de sphérocytose, cette infection entraîne une chute brutale du nombre de globules rouges, pouvant causer transitoirement fièvre, maux de tête, douleurs abdominales et perte d'appétit. C'est à l'occasion de ce type de crises qu'on découvre parfois la maladie chez les personnes asymptomatiques. Cette maladie n'est contractée qu'une seule fois dans la vie (comme la varicelle), mais l'anémie qui en découle peut être importante et nécessiter plusieurs transfusions.

Tous les symptômes cités ci-dessus fluctuent au cours du temps, et sont accentués par les infections. un traumatisme ou encore une grossesse.

### III. TRANSMISSION ET DIAGNOSTIQUE

La sphérocytose héréditaire est une mutation génétique, comme son nom l'indique, elle est héréditaire et se transmet de génération en génération dans la plupart des cas (75 à 80 %). On parle de transmission autosomique dominante, ce qui signifie qu'un malade a un risque sur deux de transmettre la maladie à chacun de ses enfants, quel que soit leur sexe.

Dans 15 à 20 % des cas, la transmission se fait de façon récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses sont dites homozygotes, alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (hétérozygotes). Dans ce cas, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint est de 1/4 pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade. Ces formes récessives sont généralement plus sévères.

Enfin, dans les 5 à 10 % de cas restants, aucun des parents n'a de gène muté, et une nouvelle mutation est apparue spontanément chez l'enfant. Cette mutation, dite de novo, est elle-même transmissible à la descendance sur un mode dominant.

Selon les manifestations de la maladie, le diagnostic est plus ou moins facile à faire. La maladie peut passer longtemps inaperçue, mais elle peut aussi être suspectée rapidement après la naissance, notamment en raison de la jaunisse. Cela étant, beaucoup de bébés ont une jaunisse qui disparaît spontanément après quelques jours et qui n'est liée à aucune maladie, ce qui rend le diagnostic plus difficile. Les médecins posent le diagnostic de sphérocytose sur l'observation d'un ensemble de symptômes. L'existence d'une anémie et/ou d'une jaunisse chez les autres membres de la famille ou chez l'un des parents conforte ce diagnostic, puisqu'il s'agit d'une maladie héréditaire dans la plupart des cas. Le diagnostic est confirmé par des analyses de sang effectuées dans des laboratoires spécialisés.

A partir d'une prise de sang, le laboratoire réalise une analyse pour mettre en évidence la présence de sphérocytes à un taux variable selon la sévérité de la maladie. Ils peuvent parfois être absents. L'analyse de sang permet aussi de constater une augmentation de la production de globules rouges par la moelle osseuse, avec ou sans anémie (cas d'hémolyse compensée).

L'étude de la résistance de la membrane des globules rouges se fait également en laboratoire grâce à différents tests : « test de fragilité osmotique » (en cas de sphérocytose, les globules rouges résistent moins bien aux pressions auxquelles ils sont soumis que lorsqu'ils sont normaux), « cytométrie de flux » (permettant d'évaluer le nombre de globules rouges et d'étudier leur forme), « ektacytométrie » (étudiant la déformabilité et la fragilité des globules). Si cela est nécessaire, des laboratoires spécialisés peuvent analyser les protéines de la membrane des globules rouges afin de repérer quelle est la protéine défectueuse et quelle est l'anomalie génétique en cause dans la maladie.

Ces différents test sont indispensables pour éviter de confondre la sphérocytose héréditaire avec d'autres anémies « hémolytiques », qui sont également dues à une destruction excessive des globules rouges. Les symptômes peuvent en effet être les mêmes, notamment dans les anémies hémolytiques auto-immunes (liées à un dysfonctionnement du système immunitaire), ainsi que dans les autres maladies génétiques liées à une anomalie des globules rouges (drépanocytose, thalassémies...).

#### IV. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

Chez le malade la persistance d'une anémie profonde nécessite des transfusions de globules rouges. Pendant la première année de vie, le traitement par érythropoïétine (hormone qui stimule la fabrication des globules rouges) peut permettre de diminuer les besoins transfusionnels.

Lorsque l'anémie est grave et persistante, des transfusions régulières doivent être réalisées. Les transfusions doivent être répétées aussi souvent que nécessaire, lorsque les nouveaux globules meurent et que les symptômes de l'anémie réapparaissent. Par ailleurs, dans les formes modérées et sévères de sphérocytose, il est recommandé de prendre des compléments en folates (ou acide folique) par voie orale. Les folates participent à la fabrication des nouveaux globules rouges et sont donc bénéfiques en cas d'anémie. Le traitement des calculs dans la vésicule biliaire, s'il y en a, se fait uniquement en cas de douleurs ou de complications, et consiste à retirer chirurgicalement la vésicule biliaire (cholécystectomie).

La sphérocytose héréditaire est la seule anémie hémolytique congénitale où la splénectomie (ablation chirurgicale de la rate) apporte toujours une amélioration. Son indication peut être posée à partir de l'âge de 7-8 ans. Lorsqu'il n'y a plus de rate, l'anomalie des globules rouges persiste (ils sont toujours sphériques), mais ceux-ci ne sont plus détruits de manière excessive et ils peuvent exercer leur fonction de transporteur d'oxygène. Il n'y a donc plus d'anémie ni de jaunisse. L'ablation de la rate comporte néanmoins des risques à long terme, les personnes n'ayant plus de rate (dites « aspléniques ») seront plus sensibles aux infections que les autres, et ce durant toute leur vie, car la rate joue un rôle important dans la défense contre certains microbes, notamment le pneumocoque, responsables d'infections potentiellement graves. Son ablation rend donc les personnes plus vulnérables à ces infections. C'est pourquoi il est généralement recommandé d'attendre l'âge de 5-6 ans avant d'enlever toute la rate. Des mesures préventives sont systématiquement mises en place avant une splénectomie, à savoir la réalisation de certaines vaccinations et de leurs rappels (notamment contre le pneumocoque, les méningocoques et l'*Haemophilus influenzae* de type b, qui causent des méningites) ainsi que la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant les 5 ans suivant l'opération. Néanmoins, la mise en place progressive de nouvelles pratiques chirurgicales consistant à laisser une petite partie de la rate (splénectomie subtotale) pourrait permettre de préserver une partie des fonctions de défense immunitaire de la rate.

Chez les nouveau-nés présentant une jaunisse sévère, une prise en charge rapide peut être nécessaire, car l'excès de bilirubine (le pigment jaune libéré par les globules rouges) dans le sang est toxique pour le cerveau à partir d'un certain seuil. Pour abaisser les concentrations sanguines de bilirubine, le bébé peut être exposé à des rayons ultraviolets, à l'aide d'un incubateur à lampe « bleue » spécialement conçu à cet effet. Lorsque cette mesure thérapeutique ne suffit pas, un autre traitement peut être entrepris en unité spécialisée : l'exsanguino-transfusion, qui consiste à remplacer l'intégralité du sang du nouveau-né par le sang compatible d'un donneur. C'est une mesure assez lourde qui concerne peu de cas, mais qui offre de bons résultats.

Aujourd'hui, on peut considérer que les transfusions ne présentent plus de risque, tant les précautions prises sont importantes (contrôles rigoureux du sang prélevé sur les donneurs, filtration avant transfusion, compatibilité entre le sang du donneur et le malade). Des réactions sans conséquences graves, comme une éruption cutanée (urticaire) ou de la fièvre, peuvent parfois survenir. De même, la photothérapie utilisée chez le nouveau-né pour lutter contre la jaunisse se fait en respectant des règles strictes (protection des yeux, évaluation des doses maximales de lumière ultraviolette). Ces traitements suffisent dans certains cas, mais seule la splénectomie apporte une amélioration définitive. Mais si les résultats de cette opération sont spectaculaires dans la majorité des cas, elle entraîne toujours des risques d'infection graves, malgré les mesures de prévention.

## BIBLIOGRAPHIE

- COURS DE BIOLOGIE GÉNÉRALE - TOME 1 ET 2, Jean-Marie Colet
- LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE, Thèse du docteur Lahnaoui de l'université de Fes, 2016
- « Sphérocytose héréditaire et autres anémies hémolytiques par anomalies de la membrane érythrocytaire » Synthèse à destination du médecin traitant, Haute autorité de santé 2021
- Article « Sphérocytose héréditaire », Dr Didier DHERMY publié sur Orpha.net en 2016