

Un cas de nécrose médullaire compliquée d'embolie graisseuse chez un patient drépanocytaire

A case of bone marrow necrosis and fat embolism in a sickle-cell disease patient

Jérôme Debus¹
Bénédicte Dumont¹
Camille Le Breton²
Malo Emery²
Edith Peynaud-Debayle¹
Louis Affo³

¹ Service d'hématologie biologique et transfusion,

² Service de réanimation médicale,

³ Service de médecine interne, Hôpital Louis-Mourier, AP HP, Colombes, France

Résumé. Nous rapportons ici un cas de nécrose médullaire compliquée d'une embolie graisseuse cérébrale au décours d'une crise vaso-occlusive chez un patient drépanocytaire homozygote SS âgé de 23 ans. Suspectée devant l'apparition d'une bicytopenie sévère, la nécrose médullaire est confirmée par un myélogramme. Il s'agit du premier épisode grave présenté par ce patient. Ces complications rarement décrites de la drépanocytose sont potentiellement mortelles, mais d'évolution généralement favorable sous traitement symptomatique adapté. Dans le cas présenté ici, une allo-immunisation anti-érythrocytaire complexe a limité la transfusion et compliqué la prise en charge en raison des risques transfusionnels. La possibilité de nécrose médullaire dans le cadre de la drépanocytose doit être connue du biologiste afin d'orienter et de réaliser le diagnostic de cette grave complication.

Mots clés : drépanocytose, nécrose médullaire, embolie graisseuse, crise vaso-occlusive, allo-immunisation complexe

Abstract. We report here a case of bone marrow necrosis and fat embolism syndrome in a 23-year-old sickle-cell disease (HbSS) patient. A brutal and severe bicytopenia conducted to suspect bone marrow necrosis, confirmed by bone marrow aspiration and analysis. This was the first life-threatening medical event for this patient. In the present case, a complex alloimmunization against blood group antigens complicated the treatment because of the risks associated with the transfusion strategy. These rare complications of sickle-cell disease may be fatal, but an efficient symptomatic treatment generally allows for recovery. Medical biologists should be aware of the danger of bone marrow necrosis in sickle-cell disease, so that they can help clinicians and accurately diagnose this serious complication.

Key words: sickle-cell disease, bone marrow necrosis, fat embolism, vaso-occlusive crisis, alloimmunization

Article reçu le 25 novembre 2018,
accepté le 06 mai 2019

L'observation

Un patient de 23 ans se présente aux urgences en septembre 2018 pour un tableau de crise vaso-occlusive (CVO) thoracique et des deux hanches.

Ce patient est drépanocytaire homozygote SS. Son hémoglobine de base est d'environ 8 g/dL et il est hospitalisé

environ une fois par an pour CVO (dernière hospitalisation en juillet 2017), sans épisode grave ayant nécessité une admission en réanimation. Dans ses antécédents, on note une splénectomie dans l'enfance et des épisodes transfusionnels peu fréquents en 2000, 2008, 2014 et 2015. Ceux-ci se sont compliqués d'une allo-immunisation complexe incluant un anticorps anti-public (anticorps anti-RH19), nécessitant le recours à des culots globulaires (CGR) cryoconservés à la Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR) en cas de nécessité.

Correspondance : J. Debus
<jerome.debus@aphp.fr>

Tableau 1. Principaux résultats biologiques du patient à son admission aux urgences et à J6.

Paramètre (unité)	Valeurs de référence du laboratoire	Bilan à l'admission	Bilan à J6
Hémoglobine (g/dL)	13,4 - 16,7	9,2	4,8
Volume globulaire moyen (VGM) (fL)	79,6 - 94	94	89
Plaquettes (G/L)	172 - 398	366	47
Leucocytes (G/L)	4,09 - 11	17	10,7
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	1,78 - 6,95	6,70	4,73
Réticulocytes (G/L)	50 - 120	133	189*
Erythroblastes (/100 leucocytes)	< 1	4	220
Protéine C réactive (CRP) (mg/L)	< 6	12	ND
Lactate déshydrogénase (LDH) (UI/L)	125 - 245	784	4123
Bilirubine totale (µg/L)	< 17	30	23
Taux de prothrombine (%)	70 - 120	42	ND

Les valeurs de référence de la numération formule sanguine sont adaptées de la publication du GFHC [1]. Les résultats en dehors des valeurs de référence sont présentés en gras. ND : non dosé. *Réticulocytose rendue par l'automate (Sysmex XN1000), non contrôlée sur frottis sanguin.

Le *tableau 1* résume les principaux résultats biologiques du patient à l'admission. Initialement, l'absence de signes de gravité clinique (patient apyrétique, radiographie thoracique sans particularité) et biologique motive l'hospitalisation du patient en médecine interne. Il est rapidement transféré en réanimation en raison d'une aggravation sur le plan respiratoire et l'évolution vers un syndrome thoracique aigu. Devant un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë, une PCR HSV1 est réalisée et revient positive.

À J2 d'hospitalisation, devant cette CVO grave avec syndrome thoracique aigu et le risque majeur de transfusion dans les heures suivantes (hémoglobine = 6 g/dL), le Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS) est contacté et accepte la décongélation d'un CGR en circuit fermé. En raison de la stabilisation du patient à 6 g/dL d'hémoglobine, la transfusion est retardée autant que possible : ce culot ne sera transfusé qu'à J4 lorsqu'une bicytopenie sévère apparaît avec une hémoglobine à 4,9 g/dL et des plaquettes à 46 G/L. Le rendement transfusionnel observé est de 1 point avec une hémoglobine à 5,9 g/dL à J5. Aucune étiologie à ces cytopénies n'est retrouvée (anticorps anti-PF4 négatifs, sérologie parvovirus B19 négative), un myélogramme est donc réalisé à J6. Les principaux résultats biologiques observés à J6 sont résumés dans le *tableau 1*, et le graphe du canal RET de l'automate Sysmex XN1000 est présenté en *figure 1*. L'aspiration médullaire est très difficile et ramène peu de matériel analysable. Les frottis sont colorés au May-Grünwald-Giemsa et étudiés au microscope : l'aspect est particulier, avec un fond « sale » rosé ou éosinophile, et la présence de rares éléments médullaires identifiables au sein d'éléments cellulaires pycnotiques (*figure 2*). Cet aspect est en faveur d'une nécrose médullaire aiguë. Une encéphalopathie, conséquence d'une embolie graisseuse cérébrale est suspectée devant une brutale dégradation

neurologique : le patient est alors transféré dans le centre de référence situé à proximité de la BNSPR pour la suite de la prise en charge, afin de raccourcir le délai entre la décision et l'obtention d'un nouveau CGR décongelé. Les examens d'imagerie mettront en évidence des embolies graisseuses pulmonaires et cérébraux, confirmant le diagnostic d'embolie graisseuse compliquant probablement la nécrose médullaire. Les suites sont favorables sous EPO, avec une amélioration clinique et biologique. Le patient est de retour dans notre centre hospitalier à J19, avec un taux d'hémoglobine à 5 g/dL et des réticulocytes à 292 G/L. Il rentre finalement à domicile à J21, avec indication d'un traitement par hydroxyurée après cryoconservation du sperme.

Discussion

La drépanocytose est une hémoglobinopathie congénitale retrouvée principalement chez le sujet noir. Elle est liée à des mutations sur le gène de la bêta-globine et caractérisée par la production d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S. Celle-ci est capable de polymériser lorsqu'elle est sous forme désoxygénée, avec apparition d'hématies « en faucille » rigides qui se bloquent dans la microcirculation. Cela entraîne une ischémie tissulaire et une inflammation, responsables des crises vaso-occlusives [2, 3].

La nécrose médullaire (NM) a été décrite pour la première fois par Wade et Stevenson en 1941 chez un patient drépanocytaire. Elle est liée à une défaillance de la microcirculation entraînant une hypoxie médullaire [4] et caractérisée par une nécrose du stroma et des tissus hématopoïétiques avec préservation de la corticale [5]. Les causes les plus fréquentes de NM sont les pathologies cancéreuses,

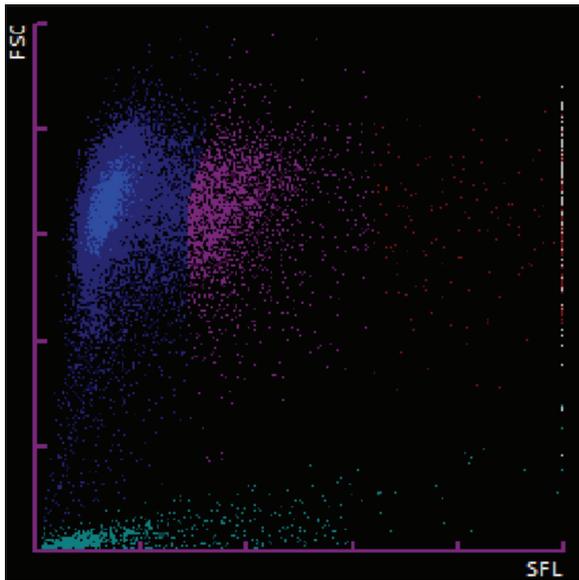


Figure 1. Graphe du canal RET observé lors de l'analyse de la NFS du patient à J6 (automate Sysmex XN1000). Les hématies sont en bleu, les réticulocytes sont en rose et rouge. L'indice de fluorescence des réticulocytes (IRF) est à 8 %. La réticulocytose rendue par l'automate est peu fiable en raison de la séparation arbitraire des populations.

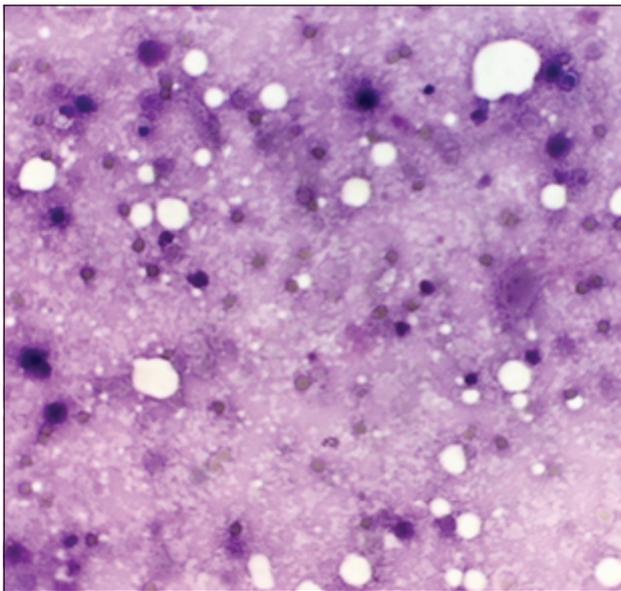


Figure 2. Image du frottis de moelle osseuse coloré au May-Grünwald-Giemsa au faible grossissement (x 10). Rares éléments cellulaires pycnotiques sur fond amorphe éosinophile, évocateur d'une nécrose médullaire.

particulièrement hématologiques [5]. Les causes non malignes de NM, de meilleur pronostic que les NM cancéreuses, sont d'origine infectieuse, médicamenteuse, ou liées à une coagulation intravasculaire disséminée ou à une microangiopathie thrombotique [5, 6]. La CVO drépanocy-

taire n'est retrouvée comme élément déclenchant que dans 2 % des cas [4, 6], bien que ce taux soit vraisemblablement sous-estimé : il est en effet rare de réaliser un myélogramme au décours d'une crise vaso-occlusive [7, 8]. L'ischémie médullaire est probablement due à l'obstruction des capillaires médullaires par les hématies falciformes au cours de la CVO [6, 9, 10] ; il est d'ailleurs possible de mettre en évidence des sinusoides remplis de cellules falciformes sur une biopsie médullaire [6].

Les principaux symptômes de la NM sont les douleurs osseuses, la fièvre et un ictère [4, 5]. Sur le plan biologique, on observe une élévation des LDH et des cytopénies prédominant sur les lignées érythrocytaire et plaquettaire : la leucocytose est variable, avec généralement une érythroblastose sanguine marquée [4-6, 9]. C'est le cas pour notre patient, qui présente dès J4 une anémie et une thrombopénie sévères alors que la leucocytose se maintient dans les valeurs normales. L'érythroblastose, à 84/100 leucocytes à J4, atteint 220/100 leucocytes à J6, alors que les LDH dépassent les 4 000 UI/L. À noter que les réticulocytes restent élevés. Cependant, la mauvaise séparation des populations sur le graphe du canal RET de l'automate Sysmex XN1000, ainsi que l'indice de fluorescence des réticulocytes (IRF) très faible, mettent en question la fiabilité du résultat rendu par l'analyseur, ce qui aurait dû conduire à un contrôle sur frottis (coloration au bleu de crésyl). L'ensemble de ces éléments pouvait faire suspecter d'emblée une NM avant même la réalisation du myélogramme. Chez un patient atteint de NM, l'aspiration médullaire est souvent difficile, parfois impossible. Elle ramène un matériel d'aspect atypique, laqué ou clair, qui peut surprendre le préleveur mais est très évocateur du diagnostic de nécrose médullaire. L'étude microscopique de la moelle montre classiquement, comme c'est le cas pour notre patient, des cellules nécrotiques difficiles à identifier sur un matériel amorphe orangé ou rosé [5, 9].

La NM peut se compliquer d'embolies graisseuses (EG) [4] : en effet, l'hypoxie médullaire entraîne la libération de gouttelettes lipidiques dans la circulation sanguine *via* les sinusoides de la moelle. Ces gouttelettes peuvent alors disséminer dans de nombreux organes, en premier lieu les poumons [11]. À l'obstruction mécanique s'ajoutent des lésions endothéliales et une activation de la coagulation [12, 13], ce qui entraîne le syndrome d'embolie graisseuse : détresse respiratoire, signes neurologiques et pétéchies [8, 11, 12].

La nécrose médullaire et l'embolie graisseuse sont des complications rares mais souvent mortelles de la crise vaso-occlusive. En 2014, Tsitsikas rassemblait 58 cas décrits dans la littérature internationale [8]. Parmi ceux-ci, 33 (57 %) étaient identifiés post-mortem au cours d'une autopsie : la méconnaissance de ces complications peut en partie expliquer ce fort taux d'issues fatales. Chez les patients

drépanocytaires, la NM/EG survient généralement dans les suites d'une crise vaso-occlusive initialement d'allure typique. L'état clinique des patients se dégrade alors soudainement et peut être d'emblée gravissime [8]. Dans notre cas, l'évolution de la crise vers la NM puis vers l'EG semble avoir été plus progressive, le diagnostic de nécrose médullaire ayant été porté sur le myélogramme avant l'apparition des signes neurologiques.

Le traitement repose en grande partie sur les transfusions de CGR. La mortalité est de 90 % chez les patients qui n'ont pas reçu de transfusion et de 29 % chez les patients qui ont reçu des échanges transfusionnels [8]. En plus des transfusions, un traitement symptomatique doit être très rapidement mis en place : oxygénothérapie, hydratation, antalgiques [9]. L'évolution de la NM sous traitement est habituellement favorable : après restauration de la perfusion médullaire, le tissu nécrotique est détruit par phagocytose, puis les fibroblastes reconstituent le stroma, enfin la moelle osseuse est repeuplée par du tissu hématopoïétique. Cependant, une fibrose peut se développer lorsque la nécrose médullaire est prolongée [4, 5]. Il faut noter que les transfusions sont en réalité souvent difficiles en raison de la fréquente immunisation anti-érythrocytaire des patients drépanocytaires adultes en France (près de 50 % d'allo-immunisation). Notre patient présentait une immunisation avec un anticorps anti-public et était à risque d'hémolyse post-transfusionnelle au vu de ses besoins transfusionnels faibles [14, 15], ce qui justifiait une politique transfusionnelle très restrictive.

De manière intéressante, la revue de Tsitsikas *et al.* montre que le risque de NM/EG varie selon le génotype du patient, mais pas dans le sens attendu. En effet, les patients les plus susceptibles de développer cette complication semblent être les hétérozygotes HbSC [8]. De manière générale, les patients ayant une expression modérée de la maladie auraient un risque plus élevé de NM/EG, à tel point que ces complications peuvent parfois révéler la maladie chez des patients qui étaient jusqu'alors asymptomatiques [6, 8, 9]. Le cas que nous présentons rentre dans ce cadre, le patient n'ayant jamais eu de crise vaso-occlusive grave. L'infection à Parvovirus B19 pourrait être un facteur déclenchant important de NM ou NM/EG chez les patients drépanocytaires : dans la revue de Tsitsikas *et al.*, une infection aiguë à Parvovirus B19 a été retrouvée dans 31 % des cas [8]. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cela, notamment une cytotoxicité directe du virus ou une réaction immunitaire anormale qui induirait une dysfonction endothéliale. Cette dernière hypothèse expliquerait pourquoi les patients de phénotype modéré, qui ont plus souvent une fonction splénique conservée, seraient plus susceptibles de faire cette complication [8]. L'infection virale et la dysfonction endothéliale qui en résulte pourraient aggraver une ischémie médullaire à bas bruit présente au cours de nombreuses crises vaso-occlusives, entraînant alors l'apparition

puis l'extension brutale de la NM, pouvant se compliquer d'EG. Dans notre cas, la sérologie Parvovirus B19 était négative, mais il n'a pas été réalisé de PCR. En revanche, la PCR HSV-1 était positive. Un effet de cette infection virale dans le déclenchement de la NM peut être envisagé, par les mêmes mécanismes.

Au vu de la gravité potentielle de la NM et de son évolution favorable sous traitement, celle-ci doit être évoquée en cas d'apparition d'une anémie brutale au décours d'une CVO, à côté d'autres causes comme la séquestration splénique ou l'érythroblastopénie liée au Parvovirus B19 [9]. Dans ce contexte, les douleurs osseuses, la fièvre, le caractère arégénératif de l'anémie, la forte érythroblastose sanguine ainsi que l'élévation des LDH sont des arguments en faveur d'une NM [8, 9, 16]. De plus, une détresse respiratoire, des signes neurologiques ou même une défaillance multiviscérale dans le contexte d'une CVO doivent conduire à évoquer une EG même si une nécrose médullaire n'a pas été diagnostiquée précédemment.

Conclusion

La nécrose médullaire et l'embolie graisseuse sont des complications rares mais potentiellement mortelles de la drépanocytose. Certains éléments biologiques permettent d'évoquer une NM, ce qui doit conduire à proposer une confirmation du diagnostic par myélogramme, ou éventuellement biopsie ostéo-médullaire. La mise en place rapide d'un traitement symptomatique est un élément indispensable pour une issue favorable. Néanmoins, l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et un risque élevé d'hémolyse post transfusionnelle peuvent compliquer la stratégie thérapeutique.

Le rôle du biologiste est donc capital, pour l'orientation et la réalisation du diagnostic et pour faciliter la prise en charge transfusionnelle nécessaire par sa connaissance des différents acteurs impliqués.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Troussard X, Vol S, Cornet E, Bardet V, Couaillac JP, Fossat C, *et al.* Etude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire. *Ann Biol Clin* 2014 ; 72(5) : 561-81.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010 ; 376 : 2018-31.
3. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet* 2017 ; 390 : 311-23.
4. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ. Bone marrow necrosis. *Cancer* 2000 ; 88 : 1769-80.

5. Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, Yavuz S, Zorludemir S, Sahin B, *et al.* Bone marrow necrosis : clinicopathologic analysis of 20 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002 ; 70 : 300-5.
6. Alsafwani SA, Al-Saeed A, Bukhamsin R. Extensive bone marrow necrosis : initial presentation in sickle cell anemia-A case report and review of the literature. *Case Rep Hematol* 2017 ; 2017 : 7185604.
7. Ziakas PD, Voulgarelis M. Bone marrow necrosis in sickle cell anaemia. *Blood Transfus* 2010 ; 8 : 211.
8. Tsitsikas DA, Gallinella G, Patel S, Seligman H, Greaves P, Amos RJ. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome in sickle cell disease : increased susceptibility of patients with non-SS genotypes and a possible association with human parvovirus B19 infection. *Blood Rev* 2014 ; 28 : 23-30.
9. Simon F, Carlot E, Chaudier B, Kraemer P, Colbacchini P, Hovette P. Nécrose médullaire étendue en Afrique révélant une drépanocytose homozygote. *Med Trop* 2004 ; 64 : 179-82.
10. Hocqueloux L, Bachir D, Daniel MT, Molina JM. Drépanocytose majeure révélée à l'âge adulte par une nécrose médullaire. *Presse Med* 2002 ; 31 : 400-1.
11. Dang NC, Johnson C, Eslami-Farsani M, Haywood LJ. Bone marrow embolism in sickle cell disease : a review. *Am J Hematol* 2005 ; 79 : 61-7.
12. Forster C, Jöhr M, Gebbers JO. Embolie graisseuse et syndrome d'embolie graisseuse. *Forum Médical Suisse* 2002 ; 2 : 673-8.
13. Targueta EP, de G, Hirano AC, de Campos FPF, Martines JADS, Lovisolo SM, Felipe-Silva A. Bone marrow necrosis and fat embolism syndrome : a dreadful complication of hemoglobin sickle cell disease. *Autops Case Rep* 2017 ; 7 : 42-50.
14. Narbey D, Habibi A, Chadebech P, Mekontso-Dessap A, Khellaf M, Lelièvre JD, *et al.* Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 1340-8.
15. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood* 2018 ; 131 : 2773-81.
16. Pougnet L, Dagorne A, Sapin-Lory J, Boutefeu F, Nicolas X, Le Guen P, *et al.* Extensive bone marrow necrosis and sickle cell disease. *Ann Biol Clin* 2013 ; 71 : 590-2.