

Drépanocytose hétérozygote composite SC non diagnostiquée, compliquée de septicémie et de cholestase

Thomas McFarland MD, David Spillane MD, Elizaveta Chernetsova MD, Kaberi Dasgupta MD MSc

■ Citation : CMAJ 2022 May 2;194:E608-11. doi : 10.1503/cmaj.210981-f

Pour lire le témoignage d'une personne atteinte, voir : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.220573-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.210981

Une femme de 56 ans d'ethnicité afro-caribéenne née en Jamaïque s'est présentée à notre service des urgences pour douleur abdominale, ictère, fièvre subjective, urines foncées et dysurie persistante au cours des 3 jours précédents, après avoir reçu de la nitrofurantoïne pour une possible infection urinaire. Elle a déclaré être porteuse du trait drépanocytaire et avoir fait une embolie pulmonaire spontanée en 2002 et en 2010 et une méningite pneumococcique dans la vingtaine.

Au service des urgences, sa température était à 36,7°C, sa fréquence cardiaque à 107 battements/min, sa tension artérielle à

Tableau 1 : Résultats des analyses de laboratoire aux jours 1-3 suivant l'arrivée

Analyse de laboratoire	Valeur			Valeurs de référence
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	
Numération leucocytaire, × 10 ⁹ /L	28,6	36,7	32,9	4,5-11,0
Hémoglobine, g/L	92	70	71	120-150
Numération plaquettaire, × 10 ⁹ /L	92	87	115	150-500
Créatinine, µmol/L	898	961	975	60-110
Haptoglobine, g/L	2,23	1,90	-	> 0,4
Lactate déshydrogénase, U/L	247	354	-	140-280
Bilirubine totale, µmol/L	273	401	531	5-22
Bilirubine directe, µmol/L	210	220	469	2-5
Phosphatase alcaline, U/L	248	456	993	44-147
γ-glutamyl transpeptidase, U/L	1 060	S.O.	S.O.	0-30
Alanine aminotransférase, U/L	25	31	44	7-55
Aspartate aminotransférase, U/L	28	73	248	8-48
RIN	1,75	2,15	2,34	< 1,1
Temps de céphaline activée, s	44,9	52,3	-	25-35
D-dimère, µ/mL	> 4	> 4	-	< 0,5
Fibrinogène, g/L	9,62	8,93	-	2-4

Remarques : RIN = ratio international normalisé, S.O. = sans objet

Points clés

- La forme d'anémie falciforme la plus fréquente s'observe chez les personnes porteuses de 2 allèles pour l'hémoglobine S; mais la drépanocytose se manifeste aussi chez les personnes porteuses d'un allèle pour l'hémoglobine S et d'un allèle pour l'hémoglobine C.
- La drépanocytose hétérozygote composite SC (HbSC) est moins fréquente que le type HbSS et habituellement moins douloureuse; mais des complications peuvent survenir vers la cinquantaine.
- Les complications les plus graves de l'HbSC incluent : thrombose, nécrose avasculaire et sepsis; il est important d'administrer rapidement une antibiothérapie intraveineuse aux patients qui présentent de la fièvre.

128/87 mm Hg et sa saturation en oxygène à l'air ambiant à 100%. Elle était ictérique et présentait une douleur épigastrique. Ses analyses ont révélé une hyperbilirubinémie conjuguée, un taux élevé de créatinine sérique, une leucocytose et une anémie normocytaire avec thrombocytopenie (tableau 1). L'équipe des urgences a demandé une échographie abdominale en raison de l'hyperbilirubinémie : on n'a noté ni dilatation ni épaississement des canaux biliaires. Des hémocultures et une culture urinaire ont été effectuées et une antibiothérapie à large spectre a été amorcée.

Au jour 2, l'état de la patiente est devenu hémodynamiquement instable et on a transféré celle-ci à l'unité des soins intensifs (USI) où on lui a administré des amines vasopressives et un traitement de remplacement rénal. Elle a reçu 9 culots globulaires en 5 jours pour une anémie persistante. Les hémocultures et la culture d'urine ont révélé la présence d'*Escherichia coli*. La consultation en néphrologie a permis d'identifier des cristaux biliaires à l'examen microscopique de l'urine et son insuffisance rénale a été attribuée à l'infection et à une néphropathie à cristaux biliaires. Pour explorer l'hyperbilirubinémie conjuguée, l'équipe de l'USI a demandé des bilans auto-immuns, viraux et

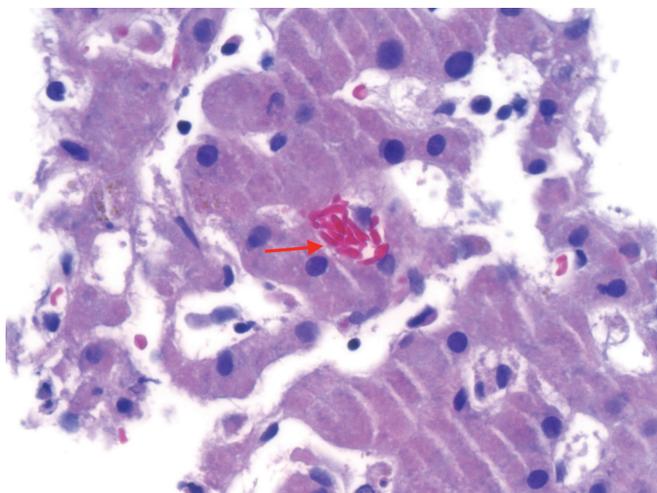


Figure 1 : Spécimen de biopsie hépatique chez une femme de 56 ans atteinte de drépanocytose hétérozygote composite SC (HbSC) (hématoxyline et éosine avec grossissement 60×), montrant un agrégat d'hématies falciformes à l'intérieur des espaces sinusoidaux (flèche).

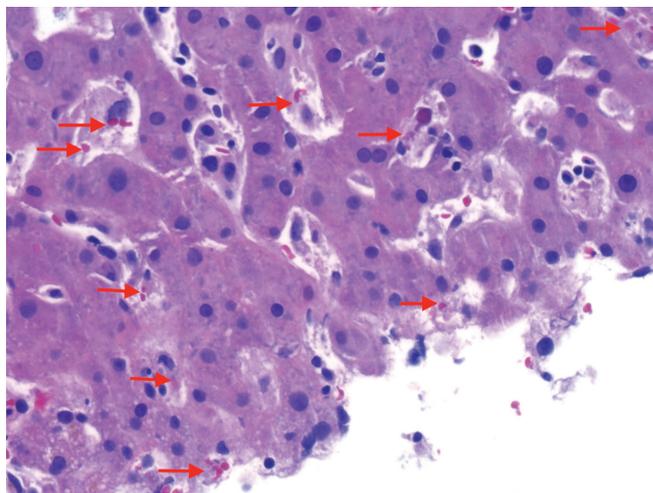


Figure 2 : Spécimen de biopsie hépatique chez une femme de 56 ans atteinte de drépanocytose hétérozygote composite SC (HbSC) (hématoxyline et éosine avec grossissement 40×). Espaces sinusoidaux distendus par l'hyperplasie des cellules de Kupffer, un type d'histiocytes. Érythrophagocytose à l'intérieur de certains histiocytes (flèches).

toxicologiques, tous normaux. Les épreuves Doppler n'ont révélé aucune thrombose de la veine porte. La tomодensitométrie (TDM) et la cholangiopancréatographie par résonance magnétique ont confirmé l'absence d'obstruction des canaux intrahépatiques ou biliaires, mais ont suggéré une pyélonéphrite bilatérale et une splénectomie, même si la patiente n'arborait aucune cicatrice chirurgicale. Pour le diagnostic différentiel provisoire, on a évoqué une atteinte hépatique induite par la nitrofurantoïne, une cholestase intrahépatique d'origine septique et une hépatopathie ischémique.

Une biopsie du foie a montré des globules rouges falciformes dans les sinusoides hépatiques (figure 1), une hyperplasie des cellules sinusoidales de Kupffer avec érythrophagocytose (figure 2) et dépôts ferriques de légers à modérés (figure 3). Étant donné que la patiente avait mentionné son trait drépanocytaire, l'équipe du service des urgences a demandé un frottis sanguin et une analyse des fractions de l'hémoglobine (Hb). L'analyse automatisée du frottis sanguin a montré des hématies en cible et falciformes. Les résultats normaux à l'analyse des fractions de l'Hb révèlent principalement l'HbA et des proportions moindres d'Hb fœtale (HbF) (< 1%) et d'HbA2 (variant normal de l'HbA, < 3,5%). L'échantillon de notre patiente présentait 2 variants d'Hb en quantité similaire (HbS 46,6%, HbC 47,3%; figure 4), une part d'HbA2 (3,9%) et de petites quantités d'autres types d'Hb (HbF 1,2%, HbA 1,2%). Selon le rapport de laboratoire, ces résultats concordaient avec une drépanocytose hétérozygote composite SC (HbSC), une forme d'anémie falciforme. Un contrôle des fractions demandé après que notre patiente ait reçu 3 unités de culots globulaires à l'USI a donné : HbS (24,6%), HbC (24,8%), HbF (1,1%), HbA (40%) et HbA2 (3,3%).

L'état de la patiente s'est amélioré; elle a pu être transférée à l'étage sous nos soins. Nous avons pris connaissance des résultats de l'analyse des fractions et de la biopsie hépatique avec les services d'anatomopathologie et d'hématologie. Nous avons convenu que la maladie clinique de la patiente était probablement

une drépanocytose HbSC encore jamais diagnostiquée qui l'exposait à un risque d'urosepsie à l'origine de la falciformation intrahépatique et de l'obstruction biliaire par des particules microscopiques. Ensemble, ces phénomènes ont concouru à l'insuffisance rénale. Les antécédents d'embolie pulmonaire et l'absence de rate à l'imagerie (probablement due à une autosplénectomie) concordaient avec la drépanocytose. L'asplénie fonctionnelle a contribué à l'épisode de méningite de notre patiente et à son état infectieux généralisé à l'admission.

Nous avons prescrit de l'acide folique comme substrat pour la synthèse des hématies. La patiente présentait une leucocytose persistante et une douleur à la hanche; nous avons donc demandé des hémocultures et une tomographie par émission de positrons (TEP) pour écarter un diagnostic d'infection. Les cultures se sont révélées négatives, mais l'épreuve d'imagerie montrait des signes d'ostéomyélite au niveau du bassin. La patiente a refusé la biopsie osseuse et a été traitée de façon empirique par ceftriaxone. Elle a plus tard présenté une douleur aux épaules; la TDM a montré une nécrose avasculaire des 2 têtes humérales, complication connue de la drépanocytose. Elle a subi un débridement et une acromioplastie. On a par la suite découvert une nécrose avasculaire aux 2 épaules, aux genoux et aux têtes fémorales à la TDM. Ce qui avait été considéré à l'origine comme une ostéomyélite à la TEP était probablement une nécrose avasculaire. Cinq mois après son admission, elle a reçu son congé vers un centre de réadaptation avec un suivi en consultation externe d'hématologie et de médecine interne. Elle est ensuite retournée chez elle.

Discussion

Il existe plusieurs types d'anémie falciforme. La plus fréquente, HbSS, résulte de l'homozygotie pour l'allèle HbS et le gène de la β -globine. Elle se manifeste tôt au cours de la vie et occasionne

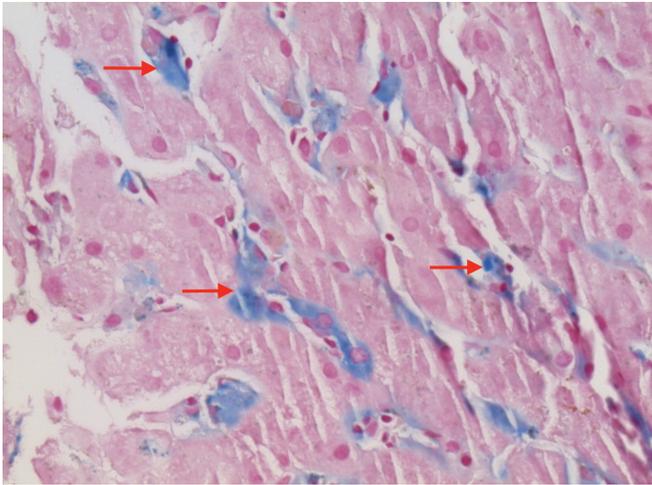


Figure 3 : Spécimen de biopsie hépatique chez une femme de 56 ans atteinte de drépanocytose hétérozygote composite SC (HbSC) (coloration de Perls avec grossissement 40×), montrant la formation de dépôts ferriques de légers à modérés à l'intérieur des cellules de Kupffer (flèches).

souvent des crises drépanocytaires vaso-occlusives hyperalgiques. En revanche, l'HbSC est le résultat d'une hétérozygotie pour les allèles HbS et HbC (figure 4). Comparativement à l'HbSS, les personnes porteuses d'HbSC présentent moins de crises douloureuses aiguës et leur espérance de vie est d'une vingtaine d'années plus longue², mais, comme chez notre patiente, elles peuvent présenter d'importantes manifestations cliniques². Notre patiente est d'origine afro-caribéenne, ce qui l'expose à un risque plus élevé à l'égard des variants d'Hb, comme S et C.

Comparativement à l'HbSS, l'HbSC engendre en général moins d'hémolyse et une anémie légère, voire inexistante. Dans l'HbSC et l'HbSS, le frottis sanguin périphérique peut révéler la

présence de cellules falciformes et en cible, qui sont absentes en ce qui concerne le trait drépanocyttaire³. Le profil des fractions de l'hémoglobine diffère entre l'HbSS et l'HbSC. Les patients atteints d'HbSC ont des taux plus élevés d'HbS et d'HbC (comme chez notre patiente), tandis que les patients porteurs d'HbSS ont des taux plus élevés d'HbS (70%–90%) et d'HbF (< 30%). Notre patiente présentait des bandes S et C à l'analyse initiale des fractions, mais un contrôle subséquent a révélé une bande A (hémoglobine adulte normale), imputable selon nous aux transfusions reçues. C'est ce qui pourrait avoir mené certains à la croire atteinte du trait drépanocyttaire.

Chez les patients atteints d'HbSC, les complications peuvent être similaires à celles des patients porteurs d'HbSS, y compris en ce qui concerne les crises vaso-occlusives hyperalgiques, le syndrome thoracique aigu, la nécrose avasculaire, l'asplénie fonctionnelle, l'autosplénectomie, et la perte auditive. Toutefois, chez les patients atteints d'HbSC, ces manifestations n'apparaissent que vers la cinquantaine^{2,3}. Il arrive que le diagnostic tombe dans l'oubli ou qu'on le prenne à tort pour le trait drépanocyttaire plutôt qu'une drépanocytose. Les complications thromboemboliques, la rétinopathie proliférative et la nécrose avasculaire s'observent souvent avec l'HbSC⁴.

Les complications hépatiques touchent environ 10% des patients hospitalisés pour drépanocytose, peu importe le type. Ces complications sont habituellement dues à l'hépatite B, à l'hépatite C ou à une surcharge ferrique par suite de transfusions répétées⁵. La cholestase intrahépatique, observée à la biopsie du foie chez notre patiente, est peu fréquente chez les sujets atteints de drépanocytose (à notre connaissance, il s'agit d'un premier cas de cholestase intrahépatique chez un patient atteint d'HbSC⁶) et elle est due à l'occlusion des artéioles hépatiques par les hématies falciformes, entraînant un infarctus hépatique et une obstruction de la circulation sinusoïdale et la séquestration des

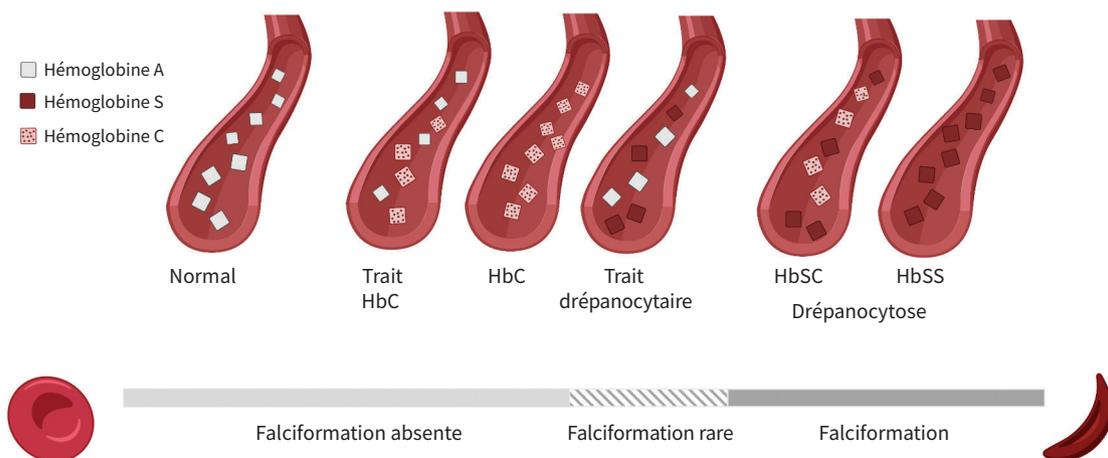


Figure 4 : Allèles de l'hémoglobine et degré de falciformation. La plupart des personnes ont 2 allèles d'hémoglobine (Hb) A. Les patients porteurs du trait drépanocyttaire ont 1 allèle, soit pour l'HbS (trait drépanocyttaire) ou l'HbC (trait HbC) et présentent généralement un degré faible de falciformation. La forme la plus courante de maladie drépanocyttaire met en cause 2 allèles HbS (HbSS). Les patients atteints d'HbSC, comme notre patiente, ont 1 allèle HbS et 1 allèle HbC (HbSC). La maladie à hémoglobine C (2 allèles HbC) n'entraîne pas de falciformation, mais est caractérisée par l'hémolyse et une anémie associée¹.

hématies dans le foie. La cholestase intrahépatique propre à l'HbSS serait déclenchée par l'infection, la consommation de cocaïne et les transfusions sanguines^{5,6}. Chez notre patiente, le déclencheur a été l'infection. On recommande souvent l'exsanguinotransfusion chez les patients qui présentent une cholestase intrahépatique⁷. La ligne directrice 2020 de l'American Society of Hematology⁸ recommande aussi l'exsanguinotransfusion dans les cas de syndrome coronarien aigu, d'accident vasculaire cérébral ou de défaillance pluriorganique. Le but étant de ramener les taux d'HbS à moins de 30%. Notre patiente a reçu des transfusions, mais n'a pas subi d'exsanguinotransfusion.

La drépanocytose multiplie par 30 le risque de septicémie en raison de l'asplénie fonctionnelle ou de l'autosplénectomie causées par l'ischémie splénique et la falciformation. Les patients sont particulièrement sensibles aux bactéries encapsulées, la principale cause de mortalité chez les patients atteints de drépanocytose⁹. Les infections courantes incluent : les infections respiratoires à *Streptococcus pneumoniae* les infections cutanées à *Staphylococcus aureus* et les infections urinaires causées par *E. coli* ou les genres *Salmonella* et *Klebsiella*¹⁰. La plupart des provinces canadiennes incluent la drépanocytose parmi les maladies qui justifient la vaccination gratuite contre les pneumocoques, les méningocoques et l'hépatite B. La ligne directrice de l'Association canadienne d'hémoglobinopathie sur la prise en charge de la drépanocytose recommande aux patients fiévreux, peu importe le génotype, de consulter rapidement pour recevoir une antibiothérapie parentérale¹¹. La ligne directrice donne aussi des indications sur les traitements modifiant la maladie, comme l'hydroxyurée, et les transfusions, et rappelle l'importance d'un dépistage familial.

À l'échelle mondiale, 55 000 enfants naissent avec l'HbSC chaque année². Aux États-Unis et au Royaume-Uni, l'HbSC représente de 25 % à 30 % des drépanocytoses. Entre 1993 et 2013, l'incidence globale des hémoglobinopathies en Ontario, y compris de l'HbSC, a augmenté en raison de l'immigration en provenance de pays où ces maladies sont plus prévalentes¹². Plusieurs provinces disposent désormais de programmes de dépistage de routine chez les nouveau-nés, incluant la drépanocytose, mais selon une étude américaine, seulement 16 % des jeunes adultes et des adultes d'âge moyen en faisaient état parmi l'ensemble des patients ayant reçu un diagnostic de trait drépanocytaire lors d'un dépistage à la naissance¹³. Étant donné l'évolution moins douloureuse de l'HbSC comparativement à l'HbSS, le diagnostic est retardé jusqu'à ce qu'une crise survienne à l'âge adulte, dans un tiers des cas^{2,3}.

Avant de lui donner son congé, nous avons rappelé à la patiente, et à sa famille, qu'elle souffrait de drépanocytose et non du trait drépanocytaire et nous leur avons fait part des recommandations qui s'imposent, comme l'antibiothérapie intraveineuse en cas de fièvre. Même après que son diagnostic ait été consigné dans son dossier hospitalier, nous avons remarqué qu'elle continuait d'être considérée comme atteinte du « trait drépanocytaire ». Cela rappelle l'importance de l'enseignement aux médecins et aux patients au sujet de la maladie drépanocytaire en général et de l'HbSC en particulier.

Références

1. Sheehan VA, Gordeuk VR, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, et al. Editors. *Williams Hematology, 10th edition*. New York: McGraw-Hill Education; 2021.
2. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. *Br J Haematol* 2017;176:515-26.
3. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica* 2012;97:1136-41.
4. Ballas SK, Lewis CN, Noone AM, et al. Clinical, hematological, and biochemical features of Hb SC disease. *Am J Hematol* 1982;13:37-51.
5. Norris WE. Acute hepatic sequestration in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2004; 96:1235-9.
6. Mwirigi AN, Muzah C, Odeh L, et al. A five year experience of acute intrahepatic cholestasis in patients with sickle cell disease at a large teaching hospital in London. *Blood* 2015;126:3416.
7. Martí-Carvajal AJ, Martí-Amarista CE. Interventions for treating intrahepatic cholestasis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD010985.
8. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv* 2020;4:327-55.
9. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis* 2010;14:e2-12.
10. Ochocinski D, Dalal M, Black LV, et al. Life-threatening infectious complications in sickle cell disease: a concise narrative review. *Front Pediatr* 2020;8:38.
11. *Consensus statement on the care of patients with sickle cell disease in Canada*. Ottawa: The Canadian Haemoglobinopathy Association; 2018.
12. Simpson E, Klaassen RJ, Chakraborty P, et al. Increasing incidence and prevalence of pathologic hemoglobinopathies among children in Ontario, Canada from 1991–2013. *Blood* 2018;132(Suppl 1):4698.
13. Ashorobi D, Ramsey A, Yarrarapu SNS, et al. Sickle cell trait. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Intérêts concurrents : Aucun intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement de la patiente.

Affiliation : Département de médecine (McFarland, Spillane, Chernetsova, Dasgupta), Université McGill; Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Qc.

Collaborateurs : Thomas McFarland a rédigé l'ébauche du manuscrit qui a été révisée par David Spillane et Kaberi Dasgupta. Elizaveta Chernetsova a rédigé l'ébauche des sections relatives aux résultats d'anatomopathologie et a préparé les images. Tous les auteurs ont donné leur approbation finale pour la version soumise pour publication et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Remerciements : Les auteurs remercient les Dres Victoria Marcus et Catherine Weber du Centre universitaire de santé McGill pour leur revue et commentaires. Ils remercient en outre Salma Rakani pour son aide relative à la figure 4.

Correspondance : Kaberi Dasgupta, kaberi.dasgupta@mcgill.ca