

Erythroblastopenia revealing a parvovirus infection in a sickle cell patient

Erythroblastopénie révélant une infection à parvovirus chez un patient drépanocytaire

Tarik Bouzekraoui, Ahlem Benzarti, Brigitte Thiolier

Laboratoire d'hématologie biologique, hôpital Tenon, Paris, France

Abstract- Acute infection with parvovirus B19 is responsible for blocking erythroblasts and is usually without consequences on hematopoiesis, except in patients with chronic hemolytic anemia. It causes a potentially serious acute anemia. We report the case of an 18 year-old sickle cell patient with this infection revealed by erythroblastopenia. He was hospitalized for fever and headache. The Laboratory tests showed a non-regenerative anemia and hemolysis. We concluded to the diagnosis of erythroblastopenia secondary to infection with parvovirus B19 because of the presence of IgM and parvovirus DNA on PCR. The evolution was favorable after transfusion. Any erythroblastopenia in a sickle cell patient should alert the clinician to a possible parvovirus B19 infection.

Index Terms- Erythroblastopenia - parvovirus B19 - sickle cell disease

Résumé- L'infection aiguë par le parvovirus B19 est responsable d'un blocage de la lignée érythroblastique de courte durée et habituellement sans conséquence sur l'hématopoïèse, sauf chez les patients porteurs d'anémie hémolytique chronique chez qui elle entraîne une anémie aiguë potentiellement grave. Nous rapportons l'observation d'un patient drépanocytaire âgé de 18 ans chez qui cette infection s'est révélée par une érythroblastopénie. Il a été hospitalisé pour fièvre et céphalée. Le bilan biologique a objectivé une anémie arégénérative et une hémolyse. Le bilan infectieux posa le diagnostic d'érythroblastopénie secondaire à l'infection par le parvovirus B19 devant la présence d'IgM et d'ADN du parvovirus à la PCR. L'évolution suite aux transfusions était favorable. Toute érythroblastopénie chez un patient drépanocytaire devrait alerter le clinicien sur une éventuelle infection à parvovirus B19.

Mots clé- Drépanocytose – érythroblastopénie - parvovirus B19

I. INTRODUCTION

La découverte et l'identification du parvovirus B19 revint à Cossart et al en 1975, qui mirent en évidence pour la première fois la présence de particules de parvovirus dans un isolat sérique intitulé (B19). Ceci explique la dénomination de ce

virus. En 1981, son rôle pathogène fut mis en évidence [1]. Il a un tropisme particulier pour les cellules souches érythroblastiques qu'il détruit.

Il est responsable de nombreuses maladies, dont les plus fréquentes sont le mégalérythème épidermique, les crises d'érythroblastopénies compliquant les hémolyses chroniques et l'anasarque foetoplacentaire [1,2].

En vue d'illustrer l'association de l'infection à la morbidité et la mortalité observées dans la population drépanocytaire, nous rapportons l'observation d'un patient drépanocytaire chez qui cette infection s'est révélée par une érythroblastopénie.

II. CASE REPORT

Un jeune patient âgé de 18 ans originaire de Côte d'Ivoire, suivi pour drépanocytose homozygote S/S a été hospitalisé pour des céphalées, vertiges et asthénie intense sans signes d'appel infectieux (absence de toux, de signes pharyngés, de signes digestifs ni urinaires). L'examen clinique a révélé une fièvre à 40°C, un léger ictère conjonctival habituel, des ganglions axillaires multiples infra-centimétriques à droite, une adénopathie unique centimétrique à gauche.

L'hémogramme a montré une anémie normochrome normocytaire régénérative avec un taux d'hémoglobine à 60 g/l, des réticulocytes à 227G/l, et des leucocytes à 7,2G/l. Le patient présentait également une hémolyse (LDH 876 UI/l, bilirubine totale 131µmol/l). Le bilan infectieux a montré une CRP élevée à 48 mg/l, un ECBU négatif, la recherche de virus respiratoires y compris recherche de grippe A et B négative, des sérologies HIV et EBV négatives, CMV en faveur d'une infection ancienne.

Le patient a bénéficié d'une prise en charge initiale symptomatique par une antibiothérapie probabiliste (amoxicilline) et du paracétamol pendant une semaine.

L'évolution a été marquée par la persistance de la fièvre et une aggravation de l'anémie à 33 g/l devenue arégénérative et un effondrement des réticulocytes jusqu'à 12 G/l. Le myélogramme réalisé a montré une moelle riche sans arguments pour une nécrose médullaire ni un syndrome d'activation macrophagique avec hypoplasie marquée de la lignée érythroblastique traduisant une érythroblastopénie aiguë et faite surtout de proérythroblastes dystrophiques (cellules de grande taille, noyau avec nucléole de

grande taille et présence de vacuoles dans le cytoplasme) (Figure 1 et 2). Ceci a conduit à la recherche d'IgM anti parvovirus B19 et à réaliser une PCR qui étaient positives.

Le diagnostic d'une érythroblastopénie secondaire à l'infection à parvovirus B19 a été posé, ce qui a indiqué une transfusion à 2 reprises de culots globulaires phénotypés. Celles-ci se sont compliquées d'un accident hémolytique post transfusionnel suite auquel une supplémentation en folates et en érythropoïétine ont été administrées.

La retransfusion s'est faite sous Rituximab et corticothérapie avec bonne évolution des chiffres d'hémoglobine. Le suivi des réticulocytes a objectivé une augmentation régulière dans le sang témoin d'une reprise d'érythropoïèse efficace.

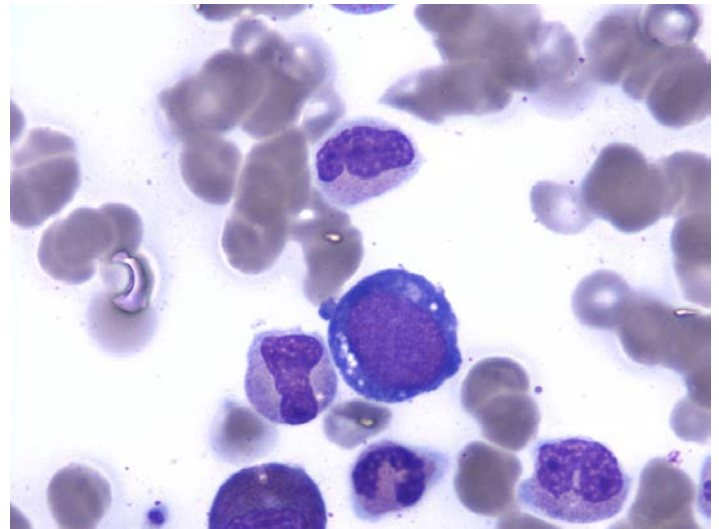


Figure 2 : Myélogramme x1000 : Proérythroblaste de grande taille avec gros nucléole et vacuoles cytoplasmiques

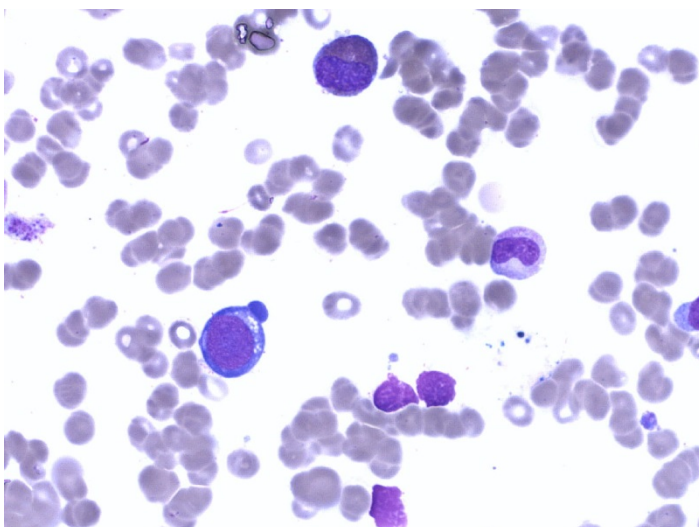
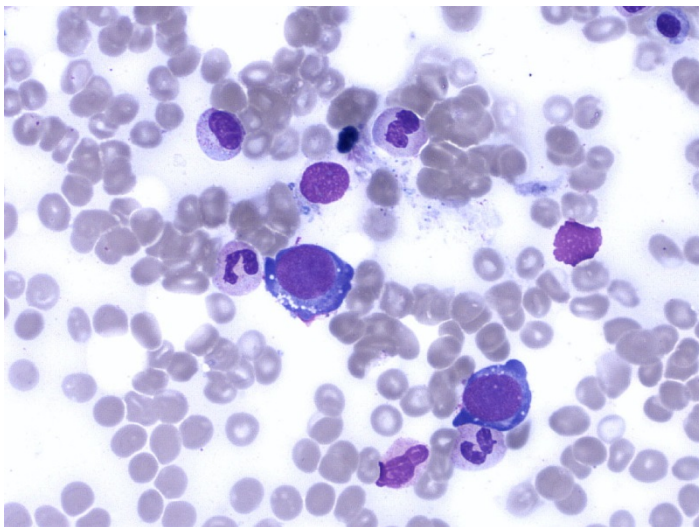


Figure 1 : Myélogramme x500 : Proérythroblaste de grande taille avec gros nucléole et vacuoles cytoplasmiques infectés par le parvovirus B19

III. DISCUSSION

L'infection par le parvovirus B19 est fréquente dans la population générale puisque 50 % des adolescents et plus de 90 % des sujets adultes ont des anticorps anti-parvovirus B19 d'isotype IgG, témoignant d'un contact ancien [3].

C'est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) simple brin entouré d'une capsidie icosaédrique. C'est un virus ubiquitaire dont la transmission se fait principalement par voie aérienne (respiratoire) ; l'infection par ce virus survient ainsi de façon sporadique ou sous forme de petites épidémies familiales ou scolaires. Deux autres modes de transmission sont la transmission materno-fœtale et la transfusion des produits sanguins [2].

La période d'incubation est d'environ 1 semaine. La période de contamination est généralement courte chez le sujet immunocompétent, elle peut être plus longue chez les sujets immunodéprimés.

La virémie qui précède les signes cliniques est très brève (2-3 j). La réaction de l'organisme se traduit par une production initiale d'immunoglobulines IgM spécifiques détectables vers le 10^{ème} jour de l'infection, relayée par une production d'IgG dirigées contre la protéine majeure VP2. La coexistence au long terme d'IgG et d'IgM a été rapportée dans certaines formes chroniques observées chez des patients atteints de déficit immunitaire d'origines diverses.

Le risque de l'infection augmente avec l'âge : dans les pays développés, on estime la fréquence de l'infection entre 2 et 10 % des sujets âgés de moins de 5 ans, 40 et 44 % avant l'âge de 70 ans et à 80 % au-delà de 70 ans [4].

La primo-infection par le parvovirus B 19 est classiquement responsable du mégalérythème épidémique chez l'enfant, de manifestations articulaires chez l'adulte, de crises d'érythroblastopénie aigue chez des sujets atteints d'une anémie hémolytique constitutionnelle ou acquise, et d'hydramnios ou de mort fœtale in utero au cours de la grossesse.

Cas particulier du drépanocytaire

L'infection à parvovirus B19 occasionne chez le malade drépanocytaire lors de la virémie une anémie par érythroblastopénie aiguë. Celle-ci a été rapportée pour la première fois par Pattison et al. en 1981. Depuis, cette infection a été rapportée au cours de plusieurs complications de la drépanocytose [5].

Le parvovirus B19 est responsable de 70% des crises érythroblastopéniques des patients présentant une drépanocytose [5].

La symptomatologie des infections chez le malade atteint d'hémolyse constitutionnelle est assez caractéristique. L'incubation dure 10 à 13 jours, puis la phase prodromique se caractérise par de la fièvre, des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements tel qu'il a été rapporté par Smith-Whitley et al. dans une cohorte de 633 drépanocytaires à l'hôpital pédiatrique de Philadelphie [4]. On retrouve exceptionnellement un rash cutané et une arthralgie. Notre patient présentait uniquement une fièvre [6, 7].

Ensuite, apparaît une anémie profonde (taux d'hémoglobine généralement inférieur à 50 g/l) avec une réticulocytose effondrée comme c'était le cas dans notre observation. Le myélogramme montre une disparition presque totale des précurseurs de la lignée rouge et la présence d'érythroblastes géants qui sont des précurseurs érythrocytaires précoces caractérisés par une vacuolisation cytoplasmique, une chromatine immature et des inclusions nucléaires éosinophiles [8].

Le pronostic demeure excellent, avec ou sans transfusion, la régénération étant très rapide. Cependant, certaines infections à parvovirus peuvent être fébriles et déclencher une crise vaso-occlusive.

Lors des épidémies de mégalythème, des transmissions intrafamiliales sont possibles, entraînant des aplasies groupées chez des frères et sœurs drépanocytaires homozygotes contaminés au même moment et dépourvus d'anticorps protecteurs. Il est donc prudent dans les familles de plusieurs drépanocytaires de rechercher systématiquement une anémie lorsque le diagnostic est porté chez l'un d'entre eux [9].

Dans une étude prospective contrôlée, Serjeant et coll. ont suivi 308 enfants drépanocytaires. Dans le groupe d'étude, 91 épisodes de crise aplasique secondaires à l'infection par parvovirus B19 ont été documentées par la sérologie. Fait intéressant, 20% du groupe d'étude avait une sérologie positive, mais les anomalies hématologiques étaient minimes ou absentes [9, 10].

Diagnostic et traitement

- L'infection à parvovirus est confirmée par la sérologie [11] :
 - Les anticorps IgM spécifiques détectés par méthode immunologique standardisée (Elisa ou RIA), sont positifs quelques jours après l'éruption cutanée et des taux élevés demeurent décelables 2 à 3 mois après une infection aiguë
 - La séroconversion des titres IgG se fait après celle des IgM avec un délai de minimum 7-10 jours entre les 2 prélèvements et est utile pour les infections antérieures et pour confirmer l'immunité.
- La recherche du génome viral par polymérisation en chaîne (PCR) permet de confirmer la présence de ce virus dans un échantillon donné, en particulier médullaire, mais aussi dans

le liquide amniotique, le sang fœtal, le sérum, les biopsies tissulaires. L'amplification génique semble plus particulièrement intéressante chez les patients immunodéprimés du fait des difficultés d'interprétation de la sérologie.

Cette méthode permet de quantifier la virémie plasmatique qui est de haut niveau lors des primo-infections et de bas niveau lors des infections chroniques des immunodéprimés [11].

- Le parvovirus B19 n'est pas cultivable en routine.

Rao et AL ont évalué 53 enfants atteints de drépanocytose et qui ont développé une crise aplasique transitoire. 68% avaient des IgM B19 positif et 20% avaient un ADN B19 [12].

Le traitement repose sur l'utilisation de transfusions en cas d'anémie aiguë et sur la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes (400 mg/Kg) durant 5 jours en cas d'anémie chronique secondaire à un déficit immunitaire [13].

IV. CONCLUSION

La primo-infection à parvovirus B19 est une complication rare des hémoglobinopathies de l'adulte. Néanmoins toute érythroblastopénie chez un patient drépanocytaire devrait alerter le clinicien sur une éventuelle infection à parvovirus B19. La majoration de l'anémie, peu ou pas régénérative est évocatrice. Le diagnostic repose sur les sérologies et la PCR. L'évolution est rapidement favorable sous traitement symptomatique.

REFERENCES

- [1] J.-D. Lelièvre, Parvovirus B19, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 8-050-I-10 (2004)
- [2] Antoine Garbarg-Chenon, Virus B19 (parvovirus B19), Biologie clinique, 2002 [90-55-0095]
- [3] M Karmochkine, Infection humaine par le parvovirus B19. Rev Med Interne (1995) 16, 905-912
- [4] D.-A. Diallo, A. Guindoa, A. Doriea, L'infection par l'érythrovirus B19 chez le drépanocytaire au Mali, Archives de Pédiatrie 2011;18:962-965
- [5] Svetoslav N. Slavov, Simone Kashima, Ana Cristina Silva Pinto, Human parvovirus B19: general considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions; Immunol Med Microbiol 62 (2011) 247-262
- [6] P. Sève a, T. Ferry a, A. Charhon, Manifestations systémiques des infections à Parvovirus B19, La revue de médecine interne 25 (2004) 740-751
- [7] T. Kamoun, I. Chabchoub, K. Aissa, Erythroblastopénie aiguë secondaire à une infection par le Parvovirus B19 révélant une sphérocytose héréditaire chez 2 enfants de la même famille, Archives de Pédiatrie 2011;18:990-992
- [8] Morinet et coll. Traité de Virologie Médicale
- [9] villanueva, Parvovirus B19 Infection in a Patient with Sickle Cell Crisis, Hospital Physician June 1999
- [10] B. Castello-Herbreteau, Infections graves chez l'enfant drépanocytaire, Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 4 : 732-41
- [11] K. E. Brown, N. S. Young, Parvovirus B 19 Infection and Hematopoiesis, BLOOD REVIEWS 177-182
- [12] P. CathCbras I, F. Robert, C. Guglielminotti, Primo-infection à parvovirus B19 chez l'adulte immunocompctent, Rev Med Interne 2000 ; 21 : 324-9
- [13] Sérgio Setúbal, Adelmo H.D. Gabriel, Jussara P. Nascimento, Aplastic crisis caused by parvovirus B19 in an adult patient with sickle-cell disease, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2000.33(5):477-481

AUTHORS

First Author – Tarik Bouzekraoui, interne, Laboratoire d'hématologie biologique, hôpital Tenon, Paris, France and t.bouzekraoui@gmail.com

Second Author – Ahlem Benzarti, interne, Laboratoire d'hématologie biologique, hôpital Tenon, Paris, France and ahlembenzarti@gmail.com

Third Author Brigitte Thioliere, praticien hospitalier, Laboratoire d'hématologie biologique, hôpital Tenon, Paris, France and briggittethioliere@yahoo.fr

Correspondence Author – Tarik Bouzekraoui, t.bouzekraoui@gmail.com, 0033665578601.