

Erythroblastopénie auto-immune secondaire au lupus. À propos de 03 observations.

Z. Lerari, M. Ibrir, S. Taleb, Dj. Si Ahmed, Dj. Boumedine, F. Otmani, F. Bouali

Service de médecine interne, CHU Mustapha Bacha, Alger, Algérie
Université Benyoucef Benkhedda, Alger Faculté de médecine d'Alger
Service de médecine interne, CHU Mustapha Bacha, Alger, Algérie

ABSTRACT

Les anomalies hématologiques sont fréquentes dans le lupus érythémateux systémique (LES). A l'heure actuelle, seulement quelques séries de cas avec de très faibles effectifs ont été publiées sur les complications hématologiques d'origine centrale dans le LES. L'érythroblastopénie (EB) est une cause rare d'anémie d'origine centrale au cours du LES. Elle peut le précéder et rester la seule manifestation engendrant un retard diagnostique. Le but de l'étude est de rapporter trois observations de patients présentant une EB secondaire au LES. L'étude a porté sur trois patients ayant présenté une érythroblastopénie. Le diagnostic était porté devant une anémie normochrome normocytaire sévère franchement arégénérative (taux de réticulocytes <10G/L) et une franche hypoplasie des érythroblastes. L'élimination des autres causes d'EB nous a permis de poser le diagnostic d'une EB acquise auto-immune secondaire au LES.

Mots-clés : Lupus érythémateux systémique, Erythroblastopénie, anémie

RESUME

Hematologic abnormalities are common in systemic lupus erythematosus (SLE). At present, only a few case series with very low numbers have been published on hematological complications of central origin in SLE. Pure red cell aplasia (RBA) is a rare cause of central anemia in SLE. It can precede it and remain the only manifestation causing a delay in diagnosis. The aim of the study is to report three observations of patients with EB secondary to SLE. The study focused on three patients who presented with pure red cell aplasia. The diagnosis was made in the presence of severe normochromic normocytic anemia that was frankly non-regenerative (reticulocyte level <10G/L) and frank hypoplasia of the erythroblasts. The elimination of other causes of EB allowed us to make the diagnosis of acquired autoimmune EB secondary to SLE.

Keywords : Systemic lupus erythematosus, Pure red cell aplasia, anemia

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune chronique de cause inconnue, caractérisée par un polymorphisme clinico-biologique. Les anomalies hématologiques sont fréquentes, elles font partie des critères de classification du SLICC (2012) et ACR/EULAR 2019^[1,2]. Dominées par les cytopénies auto-immunes, la moelle osseuse peut également être une cible dans le LES. Il peut s'agir d'aplasie médullaire, d'érythroblastopénie (EB), de myélofibrose ou de myélodysplasie. L'érythroblastopénie appelée également aplasie isolée de la lignée rouge, reste une cause rare d'anémie dans le lupus^[3,4,5]. Elle peut précéder le LES de plusieurs années, contribuant à un retard diagnostique manifeste et un diagnostic sous optimal. La prévalence de son association au LES n'est pas connue. Nous rapportons trois observations de patients présentant une EB secondaire au LES, illustrant les difficultés diagnostiques.

MÉTHODES

Nous avons étudié trois patients présentant un lupus retenu sur les critères du SLICC 2012 avec atteinte hématologique centrale à type d'érythroblastopénie. Nous avons exclu de l'étude les patients présentant une maladie pouvant expliquer l'érythroblastopénie. Dans ce sens nous avons recherché une infection virale (parvovirus B19, VHA, VHB, VHC et EBV), une affection tumorale (hémopathies lymphoïdes, leucémie lymphoïde chronique, leucémie à grands lymphocytes à grains), un thymome et l'utilisation de médicaments notamment l'EPO recombinante, Isoniazide, Azathioprine et Mycophénolate Mofétil. Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan complet permettant en outre de confirmer le diagnostic d'EB et du lupus, comportant :

-Une NFS avec équilibre leucocytaire, taux de réticulocytes, un frottis sanguin et une ponction de moelle osseuse.

-Un bilan immunologique : Anticorps (AC) antinucléaires avec cibles antigéniques, dosage du complément, AC anti cardiolipines IgG et/ou IgM et lupus anticoagulant.

-D'autres examens visant à rechercher les manifestations systémiques du LES.

Nous avons évalué l'activité de la maladie selon le score de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

RÉSULTATS

Nous avons colligé trois patients dont 2 hommes et une femme âgés respectivement de 23-45 et 22 ans. Chez un patient l'EB était révélatrice du LES avec un délai diagnostique de 5 ans. Elle a été étiquetée idiopathique et traitée par des transfusions sanguines.

Nous avons retenu le diagnostic d'EB devant une anémie normochrome normocytaire franchement arégénérative : taux de réticulocytes <10G/L et les résultats du médullogramme qui avait retrouvé une franche hypoplasie des érythroblastes < 3% dans deux cas et <1% dans le 3ème cas.

Le diagnostic d'une EB acquise auto-immune secondaire au LES a été posé après l'élimination des autres causes d'EB : infections (parvovirus B19), un thymome et les syndromes lymphoprolifératifs. Le tableau n°1 résume les caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

TABEAU 1 Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age	23 ans	45 ans	22 ans
Sexe	Homme	Homme	Femme
Atteinte cutanéomuqueuse	Rash malaire Ulcérations buccales nécrosantes	Rash malaire	Rash malaire
Atteinte articulaire	Oui	Oui	Oui
Atteintes graves	Neuro-lupus	Non	Non
Infection	Oui	Non	Non
Anomalies immunologiques	ANA 1/1000 moucheté Anti DNA-anti SM Lupus anticoagulant C3- C4 bas	ANA 1/1000 homogène Anti DNA	ANA 1/360 homogène Anti DNA
Anémie	Sévère	Sévère	Modérée
Taux de réticulocytes	4 G/L	1 G/L	7 G/L
Activité de la maladie selon le SLEDAI	Activité élevée	Modérée	Modérée

Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie à base de prédnisone à 1mg/kg/j précédée de bolus de méthylprédnisolone chez les hommes (1g/jour pendant trois jours, avec association systématique d'hydroxychloroquine).

Nous avons obtenu une évolution favorable avec correction de l'hémogramme chez tous les patients.

DISCUSSION

Si les atteintes hématologiques du LES d'origine périphérique sont prépondérantes, l'atteinte centrale n'est pas contestée^[3]. Les séries publiées sur le sujet sont rares, souvent limitées à des études rétrospectives de faible effectif et rapport de cas. En 1998, Pereira et al. Suggèrent, après l'étude de 21 biopsies osseuses de patients lupiques avec anomalie de la NFS, que la moelle osseuse est un organe cible au cours du LES^[6]. Par la suite il y a eu plusieurs publications sur les anomalies de la moelle^[7].

Décrite pour la première fois en 1922 par Kaznelson, l'Erythroblastopénie appelée également aplasie isolée de la lignée rouge [8,4], peut être associée à des maladies systémiques, en particulier le LES qui est la première cause d'érythroblastopénie [9,10]. C'est un syndrome hématologique caractérisé par l'absence ou la diminution extrême du nombre d'érythroblastes dans la moelle osseuse en rapport avec une insuffisance quantitative de l'érythropoïèse [8] et responsable d'une anémie normocytaire normochrome arégénérative [9].

La prévalence de son association au LES n'est pas connue. Elle est souvent découverte devant des anomalies de l'hémogramme ou des signes généraux [8,11].

Les mécanismes entraînant l'interruption de la chaîne de fabrication de l'érythrocyte sont multiples et intriqués. Le mécanisme immunologique étant le plus incriminé. Il implique soit un AC (IgG), soit des LT cytotoxiques. Dans le LES différents mécanismes ont été incriminés :

-AC anti-érythroblaste et anti-CFU-E (ColonyFormingUnit-Erythroid)

-AC anti-érythropoïétine (EPO), qui neutralisent l'activité biologique de l'EPO recombinante et endogène ont été aussi identifiés [12]. In vitro, il a été rapporté chez un patient atteint de LES et d'érythroblastopénie que les IgG de son sérum inhibaient la croissance des précurseurs érythroblastiques [3].

-Rôle des LT cytotoxiques, en l'occurrence les CD8+, qui sont capables de détruire spécifiquement les précurseurs érythroïdes [4].

Les critères utilisés pour établir le diagnostic sont : un taux d'érythroblastes inférieur à 5 % des éléments nucléés de la MO de richesse normale par ailleurs, et un taux de réticulocytes périphériques inférieur à 10G/L. Les trois observations rapportées illustrent bien les difficultés diagnostiques rencontrées, notamment chez les patients où elle était révélatrice, en effet dans un cas l'EB a été étiquetée primitive et une transfusion sanguine a été préconisée pendant 4 ans.

Quelques séries de cas d'EB avec de très faibles effectifs ont été publiés, mais leur hétérogénéité rend malheureusement leur analyse difficile. Lobbes H, Mahévas M, et al dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique de 2006 à 2018 avaient rapporté 24 patients présentant une EB chez des patients lupiques [13]. Le tableau n°2 résume les principales séries d'érythroblastopénie au cours du lupus.

TABLEAU 2		
Les principales séries d'érythroblastopénie au cours du lupus		
Etudes	Type d'étude	Nombre
Lobbes H, Mahévas M et al [13]	Multicentrique	24 Patients
Jarek MJ [14]	Cas rapporté	1 patient
Gupta RK [15]	Cas rapporté	1 patient
Habib GS [4]	Cas rapporté	1 patient
Notre série	Série	3 patients

Le traitement de l'EB au cours du LES reste difficile en l'absence de recommandations. Aucun protocole thérapeutique codifié n'est disponible à ce jour. Cependant la corticothérapie orale (1 mg/kg/j de Prednisone) ou sous forme de boli intraveineux de MP constitue la pierre angulaire du traitement [9] et se montre efficace sur l'indépendance transfusionnelle dans 49 à 62 % des cas [16]. Nos résultats confirment ces données. En effet, sous corticothérapie, nous avons obtenu une réponse complète chez tous les patients présentant une EB. Le maintien de faibles doses de cortisone est souvent nécessaire au long cours. En cas d'échec de la corticothérapie ou de rechute à la diminution de celle-ci, l'adjonction d'un immunosuppresseur est justifiée, ce dernier permet d'obtenir une réponse dans plus de ¾ des cas. Dans ce contexte, le cyclophosphamide per os est efficace dans 29 à 50 % des cas [10].

L'efficacité des IgIV à la dose de 0,4 g/kg pendant 5 jours (une à deux cures) a été rapportée dans de petites séries de patients au cours des érythroblastopénies associées au LES [17].

CONCLUSION

L'érythroblastopénie auto-immune reste une manifestation rare au cours du lupus. Son diagnostic est difficile lorsqu'il s'agit de la seule manifestation, source de retard diagnostique. Elle doit être identifiée, car lorsqu'elle est sévère, elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-86.
- [2]. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, PhD Ralph Brinks PhD, Marta Mosca MD ; 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus *Arthritis Rheumatology* Vol; 2019, p 1400-1412.
- [3]. Chalayer E, Vasselon C, Cathébras P, French M. Registre de « moelles lupiques » : bilan d'étape à propos de 30 cas. *Rev Med Interne* 2014; 35:A58.
- [4]. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:279-83.
- [5]. IlanY, NaparstekY. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus: remission after a single course of intravenous immunoglobulin. *ActaHaematol* 1993; 89:152-4.
- [6]. Pereira RM, Velloso ER, Menezes Y, Gualandro S, et al. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. *ClinRheumatol*. 1998; 17(3):219-22.
- [7]. Feng CS, Ng MH, Szeto RS, Li EK. Bone marrow findings in lupus patients with pancytopenia. *Pathology*. 1991 Jan; 23(1):5-7.
- [8]. Kaznelson P. Zurentstehung der blutplättchen. *VerhDischGes Inn Med* 1922; 34: 557: Erythroblastopénie 1952.
- [9]. Erslev AJ, Soltan A. Pure red-cell aplasia: a review. *Blood Rev*. 1996 Mar; 10(1):20-28.
- [10]. Koyama RV, Silva LF, Henriques VB, Tran C, Yoshikawa GT. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port*. 2014 Jul-Sep; 39(3):265-8.
- [11]. Crabol Y, Berezne A, Mouthon L. Erythroblastopénies, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Hématologie* 2007 ; 13-006-E-10.
- [12]. Tzioufas AG, Kokori SI, Petrosas CI, Moutsopoulos HM. Autoantibodies to human recombinant erythropoietin in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with anemia. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2212-6.
- [13]. Lobbes H, Mahévas M. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus, anationwide retrospective cohort and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 19:keab363.
- [14]. Jarek MJ, Enzenauer RJ, Judson PH. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus. *J ClinRheumatol*. 1996 Feb; 2(1):44-9.
- [15]. Gupta RK, Ezeonyeji AN, Thomas AS, Scully MA, Ehrenstein MR, Isenberg DA. Un cas d'aplasie pure des globules rouges et de thrombopénie immunitaire compliquant le lupus érythémateux disséminé : réponse au rituximab et au cyclophosphamide. *Lupus*. 2011 décembre ; 20 (14) : 1547-50.
- [16]. Yamauchi K, Arimori S. Effective methylprednisolone «pulse» therapy in myeloid erythroid aplasia associated with systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Tokai J ExpClin Med*. 1987 Dec; 12(5-6):337-41.
- [17]. IlanY, NaparstekY. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus: remission after a single course of intravenous immunoglobulin. *ActaHaematol* 1993; 89:152-4.