



Microangiopathie thrombotique : quand le temps presse

Rev Med Suisse 2014; 10: 794-803

O. M. Hemett*
F. Martins*
E. Descombes*
D. Betticher
D. Hayoz

Thrombotic microangiopathy: When time is the key factor!

Thrombotic microangiopathy or «TMA» including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS) became a public health problem following the European outbreak of *E. coli* (O104:H4) gastroenteritis in 2011. A rapid diagnosis and therapy in an intensive care unit provide better patient survival and lower cost for society. Supportive treatment has significantly improved the prognosis over the past decade and includes fresh frozen plasma for TTP, plasmapheresis for HUS, and recently a new therapeutic agent: anti-C5 antibodies. We will provide in this article, through the current literature and four cases encountered in our department, to establish an algorithm to manage patients with TMA.

* Ces auteurs ont participé de manière égale à la rédaction de cet article.

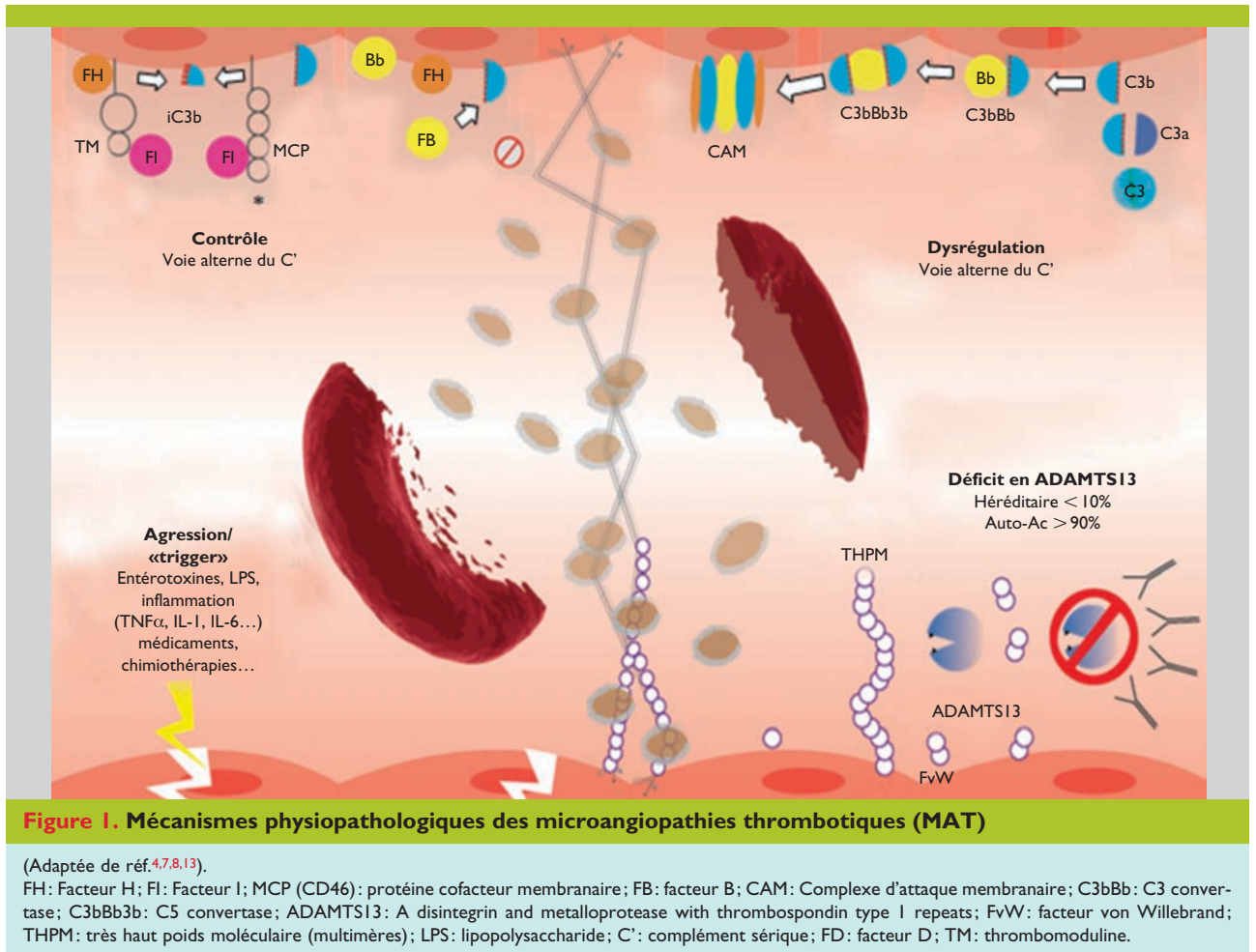
Les microangiopathies thrombotiques (MAT), qui incluent le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique urémique (SHU), représentent un problème de santé publique depuis l'épidémie européenne de gastro-entérite à *Escherichia coli* (O104:H4) de 2011. Le diagnostic rapide, l'orientation et la prise en charge multidisciplinaire aux soins intensifs améliorent les chances de survie des patients, et réduisent les coûts pour la société. Le traitement de soutien, consistant en plasma frais congelé pour le PTT et en plasmaphérèse pour le SHU, a permis une nette amélioration du pronostic cette dernière décennie. Le traitement s'est en outre amélioré grâce à un nouvel agent thérapeutique, l'anticorps anti-C5. Nous tenterons dans cet article, au travers de la littérature et de quatre cas rencontrés dans notre service, de proposer un algorithme de prise en charge pour les praticiens confrontés à une suspicion de MAT.

INTRODUCTION

En 1925, Moschcowitz¹ décrit le premier cas de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) chez une adolescente présentant de la fièvre, un purpura pétéchial et une hémiparésie du bras gauche, suivis d'un coma et d'une atteinte multiviscérale. Trente ans plus tard, Von Gasser² rapporte cinq cas de syndrome hémolytique urémique (SHU) se présentant avec une insuffisance rénale aiguë, associant une anémie hémolytique mécanique (AHM) et une thrombopénie. Le chevauchement des signes cliniques entre ces deux entités (PTT/SHU), contrastant avec l'histopathologie commune, incite W. Symmers,³ en 1952, à les regrouper sous le terme de microangiopathies thrombotiques (MAT).

Les MAT définissent des maladies qui associent une triade: AHM (schizocytes au frottis sanguin, test de Coombs négatif), thrombopénie et défaillance d'organes de sévérité variable;⁴ les schizocytes (fragmentocytes) peuvent être absents^{5,6} ou d'apparition tardive.^{4,6,7} La thrombopénie précède souvent l'anémie.^{4,6} Une forme hématologique pure (bicytopénie)⁴ existe. Trois entités cliniques et physiopathologiques (PTT, SHU «typique» et SHUa «atypique») répondent à cette définition.

La physiopathologie des MAT reste complexe et multifactorielle et est caractérisée par une activation endothéliale secondaire à une agression (figure 1). Dans le PTT, on retrouve une accumulation de facteurs de von Willebrand (FvW) de haut poids moléculaire, cette accumulation est secondaire à un déficit enzymatique en ADAMTS13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats* 13). Physiologiquement, l'ADAMTS13 clive le FvW de haut poids moléculaire en des multimères de FvW de plus petite taille et de poids moléculaire plus bas, qui ont une moindre capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Cette accumulation engendre des microthrombi au sein des capillaires et des artérolles de la microcirculation sur lesquels viennent se fragmenter les hématies. Un dosage de l'activité de l'ADAMTS13 inférieure à 10% ou indétectable est spécifique du PTT. Ce déficit en ADAMTS13 est héréditaire dans 10% des cas et acquis dans 90% des cas. Il est absent dans le PTT postgreffe de moelle, où l'atteinte endothéliale



par des mécanismes cytotoxiques et apoptotiques semble privilégiée.^{4,7} Dans le SHU postdiarrhée dit typique, l'activation endothéliale est secondaire à une agression par une toxine microbienne appelée «shigatoxine» ou «verotoxine»,^{8,9} qui provoque un état cytotoxique, proapoptotique et prothrombotique des cellules endothéliales. Dans le SHU dit atypique (SHUa), cet état serait dû à une dysfonction des protéines qui régulent les voies communes du complément (figure 2) qui peut être d'origine génétique¹⁰⁻¹² ou acquise.^{13,14} L'activation des voies commune (classique, lectine) et alterne du complément aboutit à la formation de complexes d'attaque membranaire (CAM: C5-b9)¹⁵ qui sont responsables du dommage endothélial et favorisent les microthromboses dans le SHUa (figure 2). Pour éviter une activation exagérée des voies du complément responsable de la MAT, des protéines synthétisées par le foie (facteurs H, I et thrombomoduline (THBD)) inhibent cette activation (figures 1 et 2).

CAS CLINIQUES

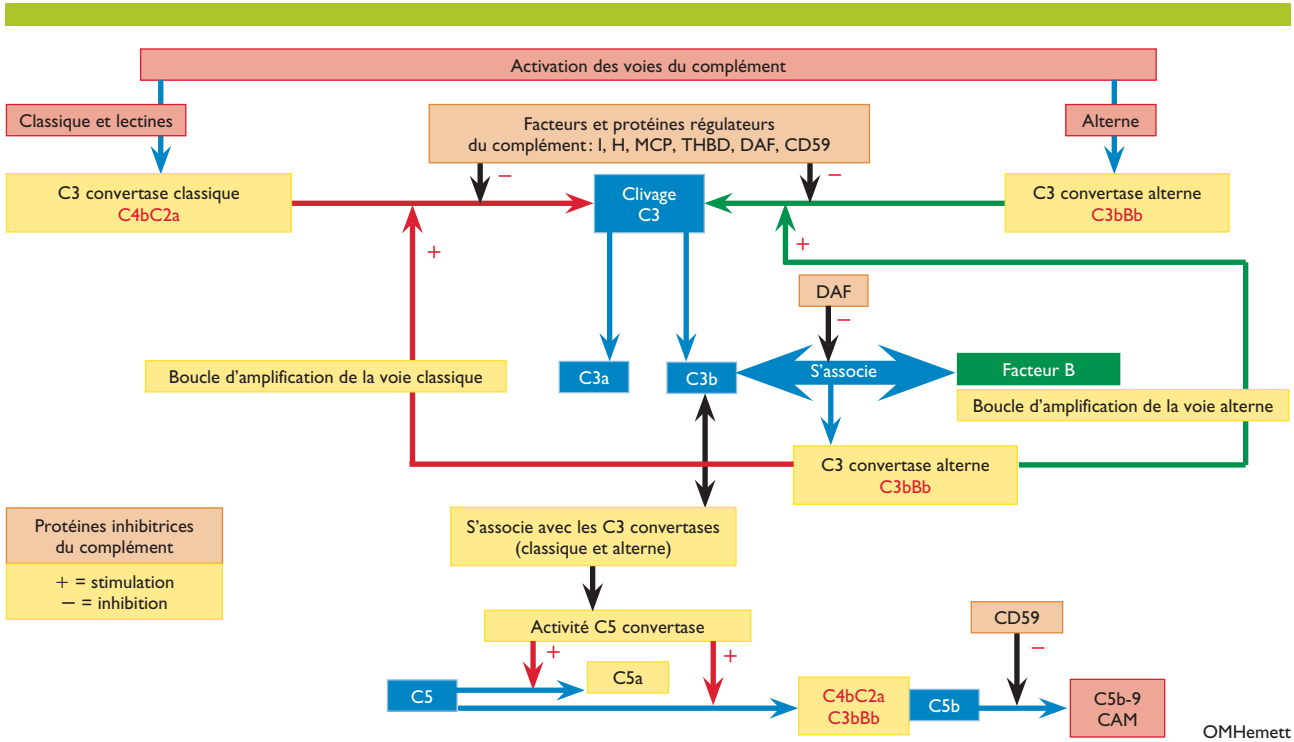
Nous rapportons ici quatre cas cliniques, suivis dans notre service, dont les données cliniques sont résumées dans le tableau 1. Ces quatre cas permettent d'illustrer aussi bien la diversité de présentation clinique que la variété des étiologies à la base de ce syndrome.

Cas 1

Femme de 34 ans, mère de trois enfants, connue pour urticaires et angioedèmes récidivants, hospitalisée le 20 mars 2001 pour insuffisance rénale (IR) aiguë oligoanurique et anémie sévère, précédées par un épisode de gastroentérite, posant d'emblée le diagnostic de SHU. Elle bénéficie d'un traitement par plasmaphérèse et hémodialyse intermittente sans récupération de la fonction rénale. Le bilan biologique, histologique et génétique confirme un SHUa avec un déficit quantitatif des facteurs H et I et de la MCP (*Membrane Co-factor Protein*), et deux mutations génétiques hétérozygotes du facteur H et de la MCP. Elle bénéficie d'une greffe rénale en octobre 2002, suivie par un rejet humoral aigu puis d'une perte du greffon après vingt jours en raison d'une récurrence de MAT avec retour en dialyse. Elle est actuellement sur la liste de transplantation foie-rein. Dans ce cas, le foie transplanté va apporter les facteurs H et I qui sont déficitaires chez la patiente, ce qui devrait éviter une récurrence de MAT comme celle survenue lors de la première greffe rénale.

Cas 2

Femme de 66 ans, connue pour un carcinome du sein droit multimétastatique évolutif depuis dix-sept ans.



OMHemett

Figure 2. Voie finale de la cascade du complément par la formation du complexe d'attaque membranaire lytique (CAM)

(Adaptée de réf. 15).

La voie classique (voie classique, voie des lectines) et la voie alterne aboutissent aux convertases. Le facteur H inhibe la formation des C3 convertases et accélère leur dissociation. Lors de dysrégulation de la voie alterne, un phénomène d'amplification du clivage du C3 par la C3 convertase alterne se fait par la liaison de la molécule C3b cellulaire avec une portion Bb du facteur B, lui-même clivé par une sérine protéase (facteur D), pour donner une nouvelle C3 convertase alterne qui se lie à nouveau à une molécule C3b pour donner la C5 convertase, entraînant la formation de plusieurs complexes d'attaque membranaires (CAM).

MCP/CD56: protéine cofacteur membranaire; DAF: Decay accelerating factor; CD59/CAM-IP: CD59/complex attack membrane inhibitor protein.

Elle reçoit trois cures de gemcitabine, de décembre 2011 à février 2012, avec une rémission partielle. Sur une nouvelle cure de gemcitabine, elle développe une insuffisance rénale progressive et une bicytopenie qui sont initialement attribuées à tort à une dépression médullaire, non confirmée par la ponction-biopsie médullaire. La MAT sur gemcitabine est confirmée par la biopsie rénale. Un traitement de corticothérapie, associé à neuf séances de plasmaphérèse et d'hémodialyse intermittente, est débuté mais ne permet pas d'améliorer la fonction rénale. Une majoration de la corticothérapie améliore les signes biologiques d'hémolyse. En l'absence de récupération de la fonction rénale, la patiente reste en hémodialyse jusqu'en décembre 2013, date à laquelle elle décède des suites de son cancer.

Cas 3

Femme de 81 ans, hémodialysée chronique sur fistule prothétique depuis quatre ans pour insuffisance rénale terminale sur néphroangiosclérose. Elle présente une thrombose de la prothèse qui sera remplacée par un cathéter jugulaire provisoire droit. Une AHM et une thrombopénie surviennent deux semaines après la pose du

cathéter, dans un contexte fébrile, avec hémocultures du cathéter positives à *E. coli*. L'évolution clinique est favorable sous antibiothérapie, mais on constate la persistance d'une haptoglobine effondrée sur plusieurs mois. Dix-huit mois après, elle développe une carcinose péritonéale, et l'examen immunohistochimique des pièces opératoires prélevées par laparoscopie évoque un cholangiocarcinome, ce qui fait évoquer une MAT paranéoplasique. La patiente décède deux mois après ce diagnostic.

Cas 4

Femme de 44 ans, VIH positive depuis 21 ans, hospitalisée en juin 2011 pour insuffisance rénale aiguë oligoanurique avec AHM et thrombopénie dans un contexte de diarrhées profuses et d'un état confusionnel. Ces éléments évoquent une MAT dans le cadre du VIH. Un traitement de soutien avec plasmaphérèse, hémodialyse intermittente, corticothérapie et trithérapie antirétrovirale est introduit, permettant une amélioration des signes hématologiques et neurologiques. La biopsie rénale révèle une néphropathie terminale, associée au VIH. La patiente sera alors admise en dialyse chronique.

**Tableau 1. Caractéristiques des patientes et résultats des bilans de laboratoire effectués lors du diagnostic**

NF: non fait; oui: C3, C4 demandés; C: caucasienne; ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13).

Numéro du cas (N°)	1	2	3	4	
Age au moment du diagnostic (années)	34	66	81	44	
Sexe/race	Féminin/C	Féminin/C	Féminin/C	Féminin/C	
Analyses de laboratoire et normes de notre laboratoire					
Hémoglobine (g/l)	120-160	86	89	76	78
Plaquettes (G/l)	150-350	45	46	137	91
Fragmentocytes	Absence	Présence	Présence	Présence	Présence
Réticulocytes (G/l)	24	92	227	107	27
Coombs direct	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Haptoglobine (G/l)	0,3-2	< 0,5	0,1	0,13	0,03
Bilirubine directe (µmol/l)	< 3,4	6,7	6,7	4	3,2
LDH (U/l)	< 450	3506	2952	1575	765
Créatininémie (µmol/l)	53-115	926	488	Hémodialyse chronique	641
TP%/PTT en sec	70-100/26-36	28/97	36/86	28/100	40,4/100
C3/C4 (g/l)	0,9-1,19/0,1-0,4	oui	NF	oui	oui
Activité ADAMTS13	51-100%	80%			54%
Facteur antinucléaire	< 80	Normal	NF	Normal	NF
GGT/PAL (U/l)	< 40	111/109	68/54	22/149	89/109
ASAT/ALAT (U/l)	< 40	54/25	55/32	40/23	53/28
Albuminémie (g/l)	37-51	35,1	31	29	10
Protéines totales (g/l)	65-80	61,7	NF	58	54
Sédiment: • globules rouges • globules blancs	< 5/champ < 5/champ	20	Anurie	GR20/GB20, cylindres granuleux	GB20
Protéinurie (g/jour)/microalbuminurie (g/jour)	< 0,3/0,03	11,2 /NF	Anurie	NF	4/2,25
Culture de selles et recherche de toxine	Négatives				
Autres cultures	Négatives	Urine: <i>E coli</i>		10 ³ germes/ml sur cathéter, hémocultures négatives, PCR CMV négative	Hémocultures négatives

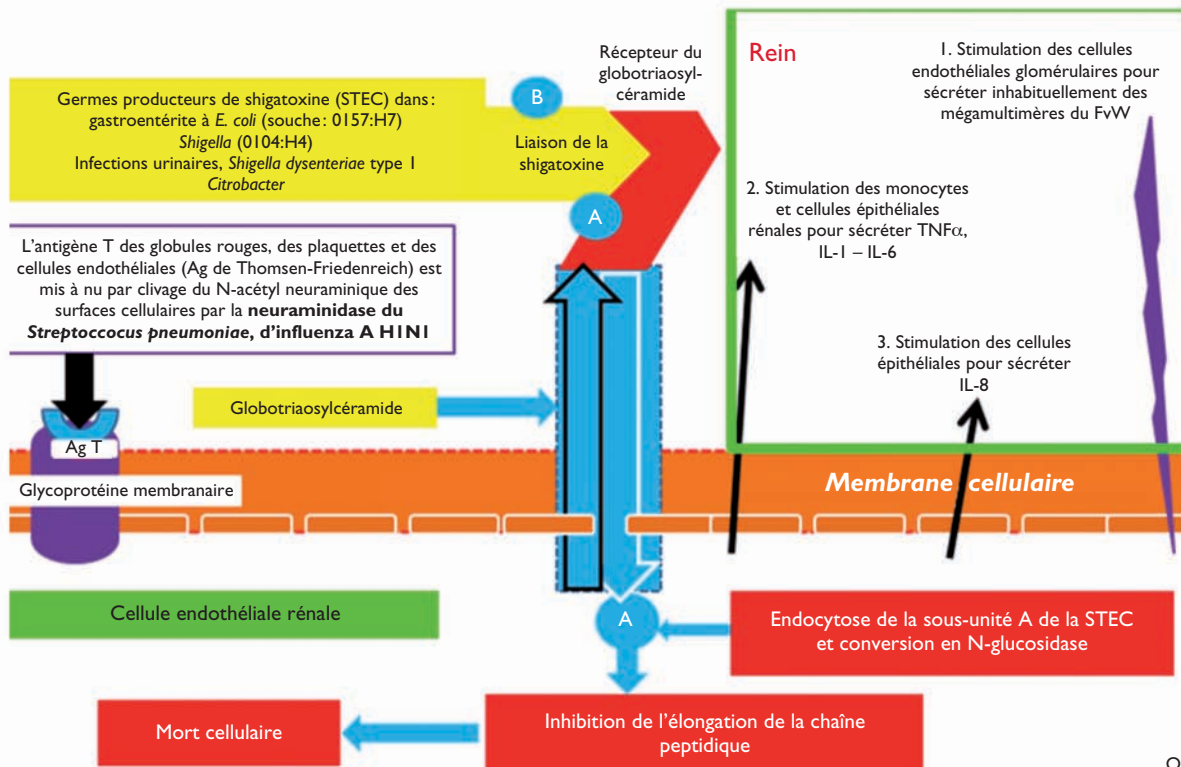
PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

La triade AHM, thrombopénie périphérique et défaillance d'organe, évoque une MAT. Deux tableaux cliniques (PTT, SHU) la dominent avec un chevauchement des signes.^{3,4,16,17} Leur distinction permet d'orienter le traitement et d'estimer le pronostic.

Le PTT est une MAT multisystémique^{4,16} à prédominance cérébrale, qui peut être accompagnée d'atteinte cardiaque, pulmonaire, abdominale, occulo-cutanée, et rénale dans 25% des cas.^{4,7,16} L'atteinte du système nerveux central sur ischémie cérébrale par microthrombi peut se manifester par des signes neurologiques focaux transitoires (parésie, paresthésie, aphasie...) ou permanents (crises convulsives, voire coma).^{1,3,4,16} La fièvre est quasi constante.^{4,7,16} Une activité indétectable de l'ADAMTS13 ou inférieure à 10% est nécessaire pour poser le diagnostic de PTT,¹⁶ même si, dans 25% des cas de PTT acquis, cette activité peut être normale.^{16,17} L'identification de cette réduction de l'activité permet d'éviter d'instaurer des traitements lourds^{4,16} et ouvre la voie à la recherche d'autoanticorps anti-ADAMTS13,

dont la présence parle en faveur d'un PTT auto-immun acquis. Après rémission clinique, sa persistance en l'absence d'autoanticorps oriente vers une origine héréditaire comme le PTT héréditaire de l'enfant, connu sous le nom de syndrome d'Upshaw-Shulman. Ce syndrome est secondaire à un déficit héréditaire en ADAMTS13 à transmission autosomique récessive, qui se manifeste dans la moitié des cas dès la naissance. Le PTT est une maladie rare avec une incidence de quatre cas/million d'habitants/an, à prédominance féminine (2F/1H), qui touche surtout l'adulte jeune (30-40 ans), à l'exception de rares formes pédiatriques.

Le SHU est une MAT à tropisme rénal avec atteintes extrarénales possibles. Dans sa forme typique, il fait suite à une diarrhée glairo-sanglante sur entérobactéries sécrétrices de shigatoxines dans sa forme typique (figure 3) comme l'*Escherichia coli* entérohémorragique (EHEC) 0157:H ou la bactérie 0104:H issue d'une souche hybride de *enteroaggregative Escherichia coli* (EAEC), responsable de l'épidémie européenne de 2011.^{5,17,18} Un intervalle libre de 4-7 jours sépare la symptomatologie digestive du début de l'atteinte



OMHemett

Figure 3. Etiopathogénie du syndrome hémolytique urémique (SHU) typique

(Adaptée de réf.^{4,9,13,17}).

Plaquettes et globules rouges n'ont pas de récepteurs de shigatoxine microbienne. La shigatoxine est transportée du tube digestif vers la circulation rénale sur des récepteurs leucocytaires. Elle se dissocie facilement pour se fixer sur le récepteur globotriaosylcéramide des cellules endothéliales rénales qui va introduire la sous-unité A dans la cellule endothéliale rénale. La sous-unité A détruit la cellule endothéliale rénale qui libère des chimokines responsables de lésions glomérulaires (mésangiolyse, podocytose), artériolaires aiguës et chroniques (thrombose, endothéliose), et des lésions tubulaires rénales qui expliquent l'atteinte rénale. Les flèches noires et le trait violet montrent l'effet sur le rein des substances libérées lors de la mort de la cellule endothéliale. Ag: antigène; T: Thomsen-Friedenreich; FvW: facteur von Willebrand. TNF α : facteur de nécrose tumorale α ; IL: interleukine.

hémato-rénale.^{13,16} Des formes de SHU sans diarrhée sont décrites, imposant une recherche d'un autre foyer infectieux à entéropathogène.^{8,9,16} Chez l'enfant en bas âge, atteint d'infections pneumococquiques graves, un SHU par formation d'autoanticorps anti-antigène T est décrit^{4,13,17} (figure 3) comme lors de l'épidémie d'Influenza AH1N1 de 2009.^{17,18} Dans le SHUa ou secondaire, la diarrhée peut être un symptôme (dysautonomie, ischémie mésentérique), ou un déclencheur et non une cause.¹⁷⁻¹⁹ Le pic d'incidence du SHU se situe entre six mois et cinq ans; c'est donc une maladie quasi exclusivement pédiatrique.^{7,17,18} Des formes de moins bon pronostic existent chez l'adulte. La déclaration des infections à EHEC étant obligatoire en Suisse, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a dénombré 371 cas entre 1999 et 2006, dont 91 SHU, soit une incidence de 0,6/100 000 habitants/année. Pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie, un bilan codifié doit être fait (tableau 2) afin de poser le diagnostic et caractériser le type de MAT (figure 4).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ET PARTICULARITÉS

Le tableau 3 montre la classification des MAT selon le groupe européen de recherche sur le SHU.⁷ Devant une

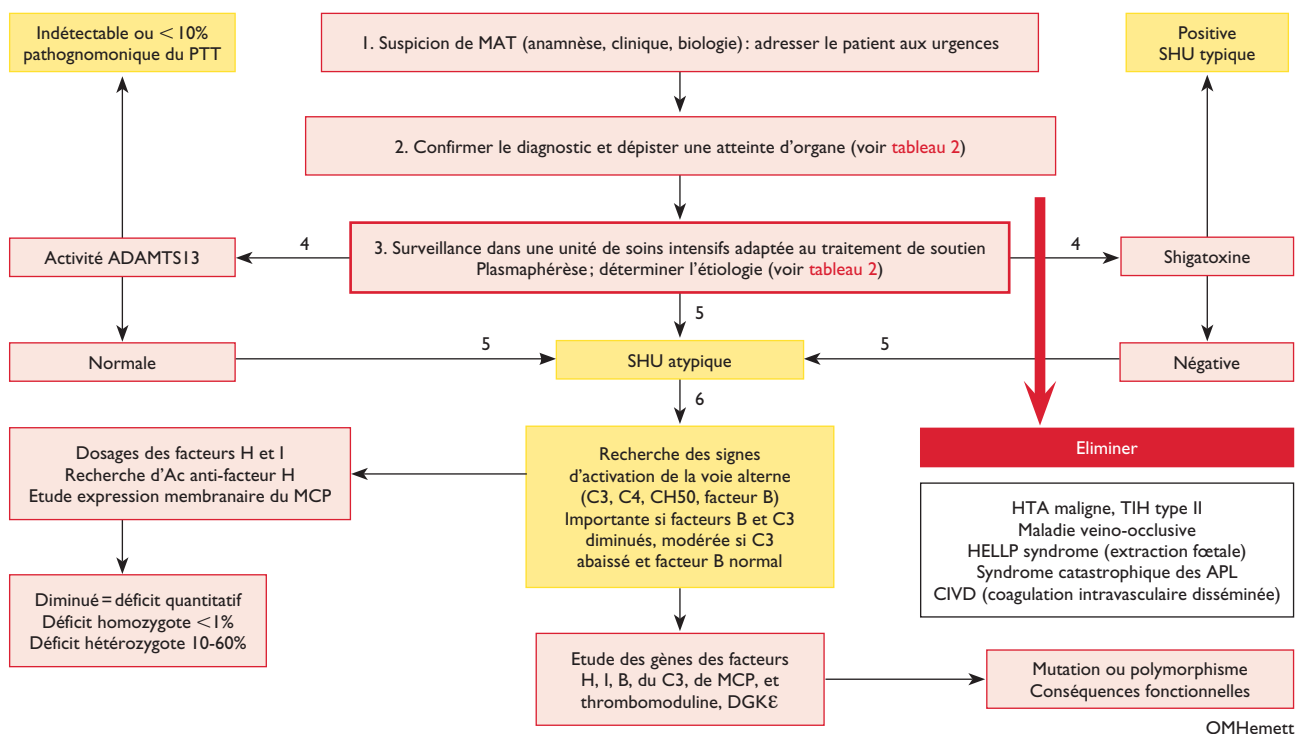
MAT d'étiologie indéterminée, l'exclusion d'un cancer s'impose, et une biopsie de moelle doit être systématique.^{5,16} La MAT peut révéler un adénocarcinome pneumo-digestif ou une métastase de tumeur primitive d'origine non localisée,^{7,16,20} comme dans le cas N° 3, où un cholangiocarcinome fatal a été diagnostiqué dix-huit mois après un diagnostic de MAT. La MAT peut être l'expression paranéoplasique d'une tumeur ou de sa récurrence (leucémies aiguës promyélocytaires). Des cas de MAT sont décrits lors des traitements oncologiques:⁷ greffe de moelle,^{5,16,20} chimiothérapie, où des cas sont rapportés sous gemcitabine (cas N° 2).²⁰⁻²² La pénétrance incomplète du SHUa, son expression chez des donneurs apparentés, ajoutées au risque de récurrence de MAT sur le greffon rénal chez les porteurs de mutation des facteurs H, I, B et du C3 qui peut aller jusqu'à 100% (tableau 4),¹²⁻¹⁴ interdisent le don vivant de rein, et privilégient la double greffe foie-rein,²³ comme dans le cas N° 1 qui présentait deux mutations hétérozygotes des gènes du facteur H et de la MCP. Certains experts du SHU pensent que l'Ac anti-C5, en bloquant la formation du complexe d'attaque membranaire, pourrait éviter la récurrence du SHU sur rein transplanté, permettrait d'éviter une double greffe foie-rein, et autoriserait le don vivant de rein.^{4,13,16,18} La MAT sur VIH résulterait de la rupture d'une tolérance du système

Tableau 2. Bilan de suspicion de microangiopathie thrombotique (MAT) chez l'adulte

(Actualisé et adapté de réf. 1,4,5,7,13,15-17).

Affirmer le diagnostic	Formule sanguine complète et frottis sanguin + réticulocytes	Anémie – thrombopénie et présence de schizocytes
	Test de Coombs direct	Négatif
	Bilan d'hémolyse (LDH, bilirubine libre, haptoglobine) crase (TP, PTT, fibrinogène)	Hyperréticulocytose, hyperbilirubinémie, hyper-LDH, haptoglobine effondrée
Dépister l'atteinte d'organe	Sang: électrolytes, urée, créatinine, amylase lipase, bilan hépatique et facteur V, gazométrie, troponine Urines: chimie urinaire (Na, K, créatinine, urée, protéine, stix et sédiment. ECG/Rx thorax/IRM cérébrale	Troubles électrolytiques, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique ou néphritique, hépatite, pancréatite, coronaropathie, pneumopathie; atteinte cérébrale
Déterminer l'étiologie	Culture des selles, du sang, des urines et autres prélèvements microbiologiques en présence de foyers, PCR vérotoxine dans les selles ou par écouvillonnage, même en l'absence de diarrhée, sérologie anti-LPS des souches d'EHEC les + prévalents, Antigène pneumocoque et <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (test d'activation T?) Sérotypage <i>E coli</i> (Luzern, Institut für Mikrobiologie, tél. 041 205 3453)	<i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragique, shigatoxine, infections à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , à mycoplasme, <i>Citrobacter</i> , influenza A H1N1, EBV, CMV, VIH
	βHCG, sérologie, C3, C4, CH50	Grossesse (HELLP); consommation du complément, surtout C3
	Activité de l'ADAMTS13 et anticorps anti-ADAMTS13 (Berne, tél. 031 632 3246)	Si < 10% MAT confirmée (PTT)
	Sérothèque avant toute thérapie ciblée (PFC, PE) pour l'étude génétique* des facteurs du complément: H/I/B/MCP/thrombomoduline, (France, tél. labo 0033 1 45 37 42 95 ou 43 05)	Dosage des facteurs (H, I, B), anti-FH, thrombomoduline, recherche du MCP à la surface leucocytaire. Etude génétique: (gène <i>DGKE</i>). Dysrégulation déficitaire du complément
	Facteur antinucléaire, anticorps antiphospholipides	Maladies auto-immunes

* Avis du patient nécessaire. MCP: protéine cofacteur membranaire; ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13; PTT: purpura thrombotique thrombocytopenique; HELLP: hemolysis elevated liver enzymes low platelets count; EBV: virus d'Epstein-Barr; CMV: cytomégalovirus; EHEC: *Escherichia coli* entérohémorragique.



OMHemett

Figure 4. Proposition d'algorithme décisionnel

(Actualisée et adaptée de réf. 4,8,13,17).

TIH: thrombopénie induite par l'héparine; APL: antiphospholipide; HELLP: hemolysis elevated liver enzymes low platelets count; Ac: anticorps; PTT: purpura thrombotique thrombocytopenique; SHU: syndrome hémolytique urémique; MAT: microangiopathie thrombotique; MCP: protéine cofacteur membranaire; DGKE: encoding diacyl glycerol kinase ε.



Tableau 3. Classification des microangiopathies thrombotiques (MAT)

(Adapté de réf^{7,10,13}).

Partie 1 : étiologies reconnues

- 1.1 Induites par les infections
 - a) SHU «typique»: bactéries productrices de shigatoxine/vérottoxines (Shiga – like – toxin): *Escherichia coli* entérohémorragique (O157:H7...), entéroagrégative, *Shigella* (O104:H4...), *Shigella dysenteriae* type 1, *Citrobacter*
 - b) *Streptococcus pneumoniae*, (effet de la neuraminidase: exposition antigène T), Influenza A H1N1, EBV, CMV
 - c) *Mycoplasma pneumoniae*: SHU typique vs atypique?
- 1.2 SHU atypique sur dysrégulation du complément
 - a) Dysrégulation génétique du complément (formes familiales et sporadiques), mutation récessive du gène DGKE
 - b) Dysrégulation acquise du complément (anticorps antifacteur H)
- 1.3 Anomalie de l'ADAMTS13 (métalloprotéase: clivant du FvW)
 - a) Mutation génétique
 - b) Déficit acquis ADAMTS13 (auto-immun, médicamenteux: ticlopidine, clopidogrel)
- 1.4 Métabolisme défectueux de la cobalamine (vitamine B12)
- 1.5 Induites par la quinine

Partie 2 : associations cliniques: étiologies inconnues

- 1.2 VIH
- 2.2 Néoplasies, chimiothérapie et radiothérapie
- 2.3 Inhibiteur de la calcineurine, des mTOR, anti-VEGF, transplantation
- 2.4 Grossesse, HELPP syndrome et contraception orale
- 2.5 Lupus érythémateux systémique, syndrome des anticorps anti-phospholipides, connectivites mixtes...
- 2.6 Glomérulopathies
- 2.7 Familiales, non incluses dans partie 1
- 2.8 Non classées

SHU: syndrome hémolytique urémique; EBV: virus d'Epstein-Barr; CMV: cytomégalovirus; DGKE: encoding diacyl glycerol kinase ε; ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13; FvW: facteur von Willebrand; mTOR: mammalian target of rapamycin; VEGF: anti-vascular endothelial growth factor; HELPP: hemolysis elevated liver enzymes low platelets.

immunitaire fabriquant des anticorps contre l'ADAMTS13 chez les patients VIH ayant des taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 0,2 G/l, ou d'une dysfonction endothéliale diffuse chez ceux sévèrement immunodéprimés avec antécédents de pathologies opportunistes et un taux d'ADAMTS13 détectable (cas N° 4).

PRONOSTIC

Le pronostic des MAT dépend de plusieurs facteurs (étiologies, âge, type d'anomalie du complément),¹⁶⁻¹⁸ dont le

plus important est la rapidité du diagnostic qui conditionne l'efficacité de la prise en charge thérapeutique: c'est-à-dire que plus le diagnostic est posé rapidement, meilleur sera le pronostic. En effet, actuellement, 80-85% des cas de PTT guérissent depuis l'ère de la plasmaphérese (PE), alors que la mortalité dépassait les 90% auparavant. Dans le SHU, la mortalité sur complications neurologiques¹⁵ était dix fois plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant, où elle est de 5%. La mise à disposition des anticorps anti-C5 permettra probablement d'améliorer encore ce pronostic. L'insuffisance rénale sera chronique dans 20% des SHU typiques,^{1,11} et terminale dans 50-70% des SHU atypiques liés à une anomalie du complément, qui ont une très forte tendance à récidiver.

Tableau 5. Médicaments et microangiopathie thrombotique (MAT)

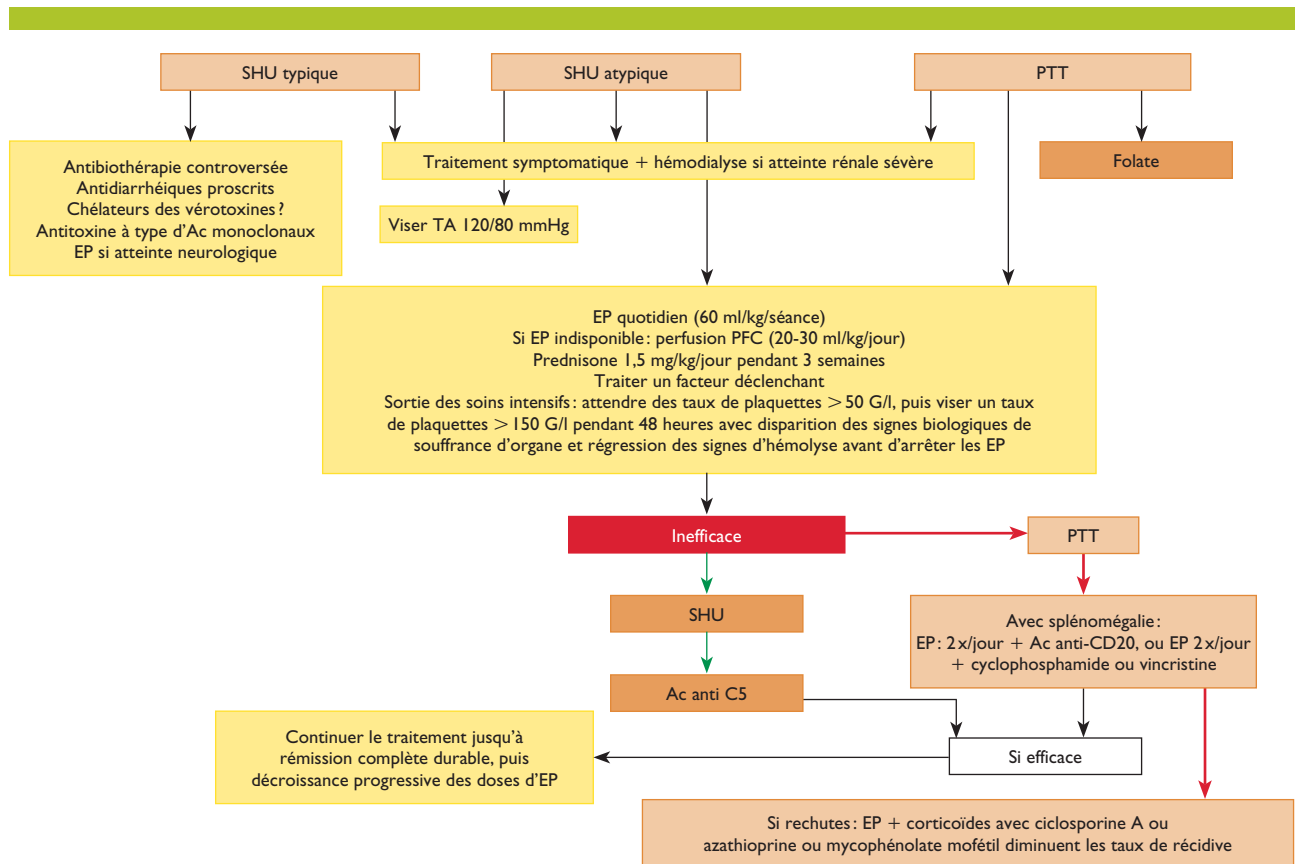
(Adapté de réf^{7,20-22}).

Médicaments	Remarques
Chimiothérapies et immunothérapies	
Mitomycine C	Relation dose-dépendante
Cisplatine, bléomycine, gemcitabine, CCNU, cytosine arabinoside, daunorubicine, 5FU	Survenue généralement retardée > 2-3 cycles, mais abrupte. Pas de relation dose-dépendante nette
Immunosuppresseurs	
Ciclosporine, tacrolimus	Relation dose-dépendante, parfois SHUa post-transplantation: envisager relais de l'un par l'autre. Discuter le bélatcept
Quinine, quinidine	Plasmathérapie précoce bénéfique
Œstrogénostatifs	
Interférons α et β	Plusieurs mois post-traitement, HTA, accrodermie
Ticlopidine, clopidogrel	Mesurer l'activité ADAMTS13. Mécanisme auto-immun supposé avec inhibiteur circulant contre ADAMTS13
Cocaïne, MDMA, héroïne	
Liste non exhaustive, car des cas ont été rapportés sous antibiotiques, statines et anti-histaminiques. Arrêter le médicament et discuter une thérapie supportrice suivant l'évolution. SHUa: syndrome hémolytique urémique atypique; ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13; MDMA: 3,4-méthylène-dioxy-méthamphétamine.	

Tableau 4. Caractéristiques des patients avec syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa) selon les anomalies du complément

(Adapté de réf^{4,13}). F: facteur; MCP: protéine cofacteur membranaire; THBD: thrombomoduline; Ac: anticorps; IRT: insuffisance rénale terminale.

Gènes	Incidence de SHUa (en %)	Risques (en %)			Indication à la plasmaphérese
		Décès ou IRT dans 1 an	Récidives	Récidives postgreffes	
FH	20-30	50-70	50	75-90	oui
FI	4-10	50	10-30	45-80	oui
MCP	5-15	0-6	70-90	< 20	???
C3	2-10	60	50	40-70	oui
FB	1-4	50	100	100	oui
THBD	3-5	50	30	1	oui
Ac anti-FH	6	30-40	40-60	oui	oui



OMHemett

Figure 5. Prise en charge thérapeutique en urgence des microangiopathies thrombotiques

(Adaptée de réf. 4,5,13,16-18).

SHU: syndrome hémolytique urémique; PTT: purpura thrombotique thrombocytopénique; Ac: anticorps; EP: échanges plasmatiques (plasmaphérèse); PFC: plasma frais.

ver après transplantation.¹³ Les MAT paranéoplasiques ou survenant sous chimiothérapie ont un mauvais pronostic.^{21,22} Le pronostic des MAT médicamenteuses (tableau 5) est moins bon lorsque le mécanisme est dû à une toxicité directe du médicament plutôt qu'à des mécanismes immunoallergiques.²¹

TRAITEMENT

La MAT (PTT, SHU, SHUa) est une urgence thérapeutique relevant des soins intensifs.^{4,13,16,18} Il est impératif de débiter rapidement un traitement symptomatique adéquat sous surveillance hémodynamique, biologique et électrolytique pour prévenir et détecter précocement les complications redoutables. Si le SHU typique répond bien au traitement symptomatique,^{4,16,18} le SHUa et le PTT nécessitent par contre une plasmathérapie en urgence (figure 4). Ces mesures ont permis une avancée marquée dans le SHUa sur déficit des protéines inhibitrices du complément (figure 5).

CONCLUSION

La compréhension des mécanismes étiopathogéniques des MAT s'est améliorée ces dernières années grâce aux

découvertes génétiques dans le SHU atypique et bactériologiques dans le groupe des *Escherichia coli* entérohémorragiques. Elles ont permis d'améliorer la prise en charge thérapeutique, et à l'avenir, permettront vraisemblablement la production de nouvelles molécules qui, associées à une prise en charge rapide, devraient permettre d'améliorer ultérieurement le pronostic des MAT. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- En présence d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie avec atteinte rénale et/ou neurologique, le diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être évoqué
- Le diagnostic de MAT impose une prise en charge thérapeutique rapide aux soins intensifs sans attendre les résultats spécialisés (ADAMTS13 et facteurs du complément)
- Actuellement, seuls deux examens complémentaires sont disponibles en Suisse (ADAMTS13 à Berne et typage sérologique des EHEC à Lucerne)



Adresse

Drs Ould Maouloud Hemett et Eric Descombes
Unité de néphrologie et d'hémodialyse
Drs Filipe Martins et Daniel Betticher
Pr Daniel Hayoz
Service de médecine interne
HFR Fribourg – Hôpital cantonal
1708 Fribourg
OuldMaouloud.Hemett@h-fr.ch
Eric.Descombes@h-fr.ch
Filipe.Martins@h-fr.ch
Daniel.Betticher@h-fr.ch
Daniel.Hayoz@h-fr.ch

Bibliographie

- 1 Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med (Chic)* 1925;36:89-93.
- 2 Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechsli R. Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierendennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-9.
- 3 Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Br Med J* 1952;2:897-903.
- 4 ** Coppo P. Microangiopathies thrombotiques: de la physiopathologie aux applications thérapeutiques. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, Médecine Sciences Publications* 2011;109-25.
- 5 Hertig A, Ridet C, Rondeau E. Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte. *Nephrol Ther* 2010;6:258-71.
- 6 Fava S, Galizia AC. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome in the absence of schistocytes. *Br J Haematol* 1995;89:643-4.
- 7 Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423-31.
- 8 Moake JL. Mechanism of diseases thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
- 9 Nguyen QV, Hoshchstrasser L, Chuard C, et al. Adult hemolytic-uremic syndrome associated with uresepsis due to Shigatoxin-producing *Escherichia coli* O138: H-. *Ren Fail* 2007;29:747-50.
- 10 Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Recessive mutation in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45:531-6.
- 11 Orth D, Khan AB, Naim A, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: Evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009;182:6394-400.
- 12 Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2431-42.
- 13 * Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *Word J Nephrol* 2013;2:56-76.
- 14 Dragon-Durey M-A, Kumar Sethi S, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180-7.
- 15 Glovsky M, Kaliner MA, Talaver F, Dreskin S. Complement related disorder. *Medscape* 2013 Web MDLLC.
- 16 Gardy O, Gay J, Pateron D, Coppo P. Les microangiopathies thrombotiques aux urgences. *Annales françaises de Médecine d'urgence* 2013;3:353-62.
- 17 * Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41:e115-35.
- 18 Lemaigen A, Ridet C, Hertig A, Rondeau E. Syndrome hémolytique et urémique à *Escherichia coli*: quels enseignements tirer après l'épidémie européenne de 2011? *Nephrol Ther* 2013;9:129-36.
- 19 Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687-96.
- 20 Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:217-21.
- 21 Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: A concise review. *Ther Apher Dial* 2004;8:102-11.
- 22 * Bourquin V, Guinand A, Haenni C, et al. Syndrome hémolytique et urémique suite à un traitement de gemcitabine. *Rev Med Suisse* 2008;4:1056-61.
- 23 Mohebi N, Schanz U, Schade E, et al. First Swiss simultaneous transplantation liver kidney for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) due to double mutation. *Swiss Med Wkly* 2013;(Suppl. 143).

* à lire

** à lire absolument