

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE : à propos d'une présentation atypique

A. NOGUE KAMDJE (1), E. BRASSEUR (2), L. FOURNIER (3), V. D'ORIO (4)

RÉSUMÉ : Le syndrome hémolytique urémique (SHU) est une affection assez rare chez l'adulte, mais de pronostic réservé. Il traduit une microangiopathie thrombotique essentiellement rénale. Nous rapportons l'histoire d'un jeune patient dont la présentation et l'exploration cliniques rendent le diagnostic de SHU probable. La présentation quelque peu atypique offre non seulement l'occasion de discuter des différents éléments qui plaident en faveur du diagnostic selon les hypothèses physiopathologiques les plus récentes, mais aussi de redéfinir les recommandations de la prise en charge en urgence de cette affection sévère.

MOTS-CLÉS : Syndrome hémolytique urémique - Insuffisance rénale - Thrombopénie - PTT

HEMOLYTIC AND UREMIC SYNDROME WITH AN ATYPICAL PRESENTATION

SUMMARY : The hemolytic uremic syndrome (HUS) is rare and of guarded prognosis in adults. It expresses a renal thrombotic microangiopathy. We report the case of a young patient whose clinical presentation and exploration make a diagnosis of HUS likely. The atypical presentation provides an opportunity not only to discuss all diagnostic elements based on recent pathophysiological hypotheses, but also to highlight recommendations for the management of this severe disease.

KEYWORDS : Hemolytic Uremic Syndrom - Renal failure - Thrombocytopenia - TTP

INTRODUCTION

Le syndrome hémolytique urémique (SHU) constitue un tableau clinique résultant d'une microangiopathie thrombotique affectant principalement les enfants de moins de 3 ans. Son incidence ne dépasse pas 0,5 à 0,8 cas par 100.000 enfants de moins de 15 ans et par an. Il fut décrit pour la première fois par Gasser et coll. (1) en 1955 et se caractérise par la triade clinique faite d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë. Cette forme typique de SHU s'observe dans plus de 90% des descriptions cliniques et représente la plus grave des complications d'une infection intestinale par *Escherichia coli* producteur de shigatoxine (2, 3).

Le syndrome hémolytique urémique atypique (SHUa), beaucoup plus rare, est représenté par un groupe hétérogène de cas sporadiques ou familiaux et d'étiologie plus variée (4). Nous rapportons l'histoire d'un jeune homme présentant un tel SHUa.

OBSERVATION CLINIQUE

Un jeune homme de 21 ans est adressé aux Urgences à la suite d'un malaise avec perte de connaissance à l'emporte-pièce, d'une durée de cinq minutes et accompagnée d'une raideur

musculaire importante. La récupération de l'état de conscience est marquée par une asthénie, une désorientation spatio-temporelle, ainsi qu'une amnésie des faits. Ce malaise est survenu dans un contexte de douleurs abdominales crampöides diffuses et de selles diarrhéiques non sanglantes apparues depuis deux jours. Les témoins de la scène ne signalent pas de mouvements tonico-cloniques, de révulsion des globes oculaires, ni de perte d'urine.

L'examen clinique révèle, d'une part, un tableau de surcharge avec œdèmes déclives remontant jusqu'à mi-mollet, bouffissure du visage et râles crépitants aux deux bases pulmonaires, et, d'autre part, un abdomen ballonné, tendu et douloureux à la palpation dans l'ensemble des quadrants.

Le patient ne décrit aucun antécédent personnel particulier. Au plan familial, on retient, chez la grand-mère, l'existence d'une insuffisance rénale d'étiologie inconnue ayant nécessité un programme de dialyse suivi d'une greffe rénale.

L'hémogramme met en évidence une thrombopénie ($76.000/\text{mm}^3$) ainsi qu'une anémie microcytaire hypochrome (hémoglobine 7,8 g/dl; volume globulaire à 74,1fl; valeur globulaire à 24,6 pg). Le taux des schizocytes est augmenté à 2,2% et celui des réticulocytes est accru à 2,4%. La biologie révèle une insuffisance rénale sévère avec augmentation du taux de créatinine (42,4 mg/l) et de l'urée (1,57 g/l). On observe une augmentation du taux des lactates déshydrogénases atteignant 2.110 UI/l, une hypoprotéïnémie (40 g/l) essentiellement due à une

(1) Chef de clinique adjoint, (2) Chef de clinique, (3) Etudiante, (4) Chef de Service, Professeur Ordinaire, Service des Urgences, CHU de Liège.

TABLEAU I. SHU, CLASSIFICATION SUR BASES ÉTIOLOGIQUES, PHYSIOPATHOLOGIQUES ET CLINIQUES AVEC LE PRONOSTIC CORRESPONDANT

	SHU typique	SHU atypique		
		SHU génétique	SHU secondaire ou Syndrome PTT-SHU	PTT idiopathique
Étiopathogénie	Infection par germe producteur de shigatoxine (<i>Escherichia coli</i> O157 : H7)	Anomalie génétique avec déficit de régulation de la voie alterne du complément	Néoplasique, puerpérale, médicamenteuse, Maladie de système, Infectieuse (HIV), greffe	Déficit congénital ou acquis de l'activité de la protéase ADAMTS13
Tableau clinique	<p>Très fréquents :</p> <p>-Population pédiatrique</p> <p>-Diarrhée hémorragique</p> <p>-Insuffisance rénale aiguë -Anémie hémolytique -Thrombopénie</p> <p>Fréquents :</p> <p>-Fièvre</p> <p>-Hypertension artérielle</p> <p>Rare :</p> <p>-Tableau neurologique</p>	<p>Très fréquents :</p> <p>-Insuffisance rénale aiguë -Anémie hémolytique</p> <p>-Thrombopénie</p> <p>Rare :</p> <p>-Tableau neurologique</p>	Variable en fonction de l'étiologie, mais dont le décours est fort semblable au PTT	<p>Très fréquents :</p> <p>-Population féminine (2/3)</p> <p>-Fièvre -Insuffisance rénale -Atteinte neurologique -Anémie hémolytique -Thrombopénie</p> <p>Fréquents :</p> <p>-Syndrome hémorragique -Purpura</p>
Pronostic	Bonne récupération dans la majorité des cas Peu ou pas de récurrence Pronostic réservé : 12% de décès	Insuffisance rénale chronique dans la majorité des cas Récurrence fréquente Pronostic sombre : 50% de décès	Pronostic variable en fonction de l'étiologie mais le plus souvent sombre	Bonne récupération Récurrences fréquentes Pronostic réservé

hypoalbuminémie (19 g/l) ainsi qu'un syndrome inflammatoire modéré avec une C réactive protéine augmentée à 20,9 mg/l. L'analyse d'urine met en évidence une protéinurie majeure.

À l'échographie, un aspect de dédifférenciation rénale laisse suggérer une néphropathie.

L'électroencéphalogramme met en évidence un état de mal épileptique.

L'électrocardiogramme, la radiographie thoracique et la tomодensitométrie cérébrale sont non contributifs.

Face à ce tableau d'insuffisance rénale, d'anémie hémolytique avec thrombopénie, un diagnostic de SHU est suspecté. Le patient est transféré en unité de soins intensifs où il bénéficie de séances de plasmaphérèse, avec succès. Sa fonction rénale est restaurée après 10 jours de traitement. L'état de mal épileptique est spontanément résolutif et ne récidivera pas. La biopsie rénale confirme l'existence d'une microangiopathie thrombotique. L'étiologie reste indéterminée : les recherches d'*Escherichia coli* (O157/H7 et apparentés) ou de *Shigella dysenteriae* se sont avérées négatives. Précisons en outre que

les dosages du facteur H du complément et de l'activité de la protéinase de Von Willebrand sont normaux.

CONSIDÉRATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES ACTUELLES DU SHU

On reconnaît actuellement deux formes à ce syndrome dont le point commun est une microangiopathie thrombotique secondaire à des lésions ou dysfonctions endothéliales (5).

A ce jour, une classification n'est cependant pas simple et ne peut se faire que sur la base des hypothèses physiopathologiques. Les formes cliniques sont, comme dans notre cas, loin d'être toujours sans ambiguïté diagnostique. Une telle proposition de classification est illustrée au tableau I.

Le syndrome hémolytique urémique postdiarrhéique est de loin la forme la plus fréquente, représentant 90-95% des cas. Il touche préférentiellement les enfants dans la tranche d'âge comprise entre 0 et 3 ans. Il peut se présenter de manière sporadique, mais le plus souvent survient au cours de petites épidémies saisonnières

en juin et septembre. Il est lié à une infection à *Escherichia coli* (sérotypage O157:H7) producteur de toxines appelées shigatoxine ou vérotoxine. Toutefois, d'autres sérotypes d'*Escherichia coli* ainsi que le sérotypage I de *Shigella* peuvent aussi être incriminés. Cette infection, le plus souvent d'origine alimentaire, se traduit par une diarrhée glairo-sanglante accompagnée ou non de fièvre et survient 2 à 15 jours avant le syndrome (6).

On considère alors que, d'abord, les bactéries se multiplient dans le tube digestif et y produisent leurs toxines. Celles-ci traversent ensuite la muqueuse digestive, et sont véhiculées par les polynucléaires pour se fixer sur des récepteurs endothéliaux des capillaires rénaux où elles induiraient des lésions, voire la mort cellulaire. Il s'ensuit une activation des plaquettes, dont l'agrégation conduit à une thrombopénie. Une telle obstruction microvasculaire détermine une fragmentation des hématies d'origine mécanique, responsable de l'anémie hémolytique avec apparition de schizocytes. Cette cascade d'événements aboutit à une microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale oligo-anurique, génératrice d'hypertension artérielle.

Le syndrome hémolytique urémique atypique est plus rare et ne se rencontre que dans les 5% des cas restants. Il peut survenir à tout âge, mais de manière sporadique. De nombreuses étiologies sont avancées dont les états néoplasiques, l'origine médicamenteuse, les causes infectieuses (bactérienne ou virale), les maladies de système telles que le lupus et la sclérodémie, les infections puerpérales, ou encore les états de post-greffe d'organe. La clinique est, dans ce cas, fortement influencée par la pathologie ou le terrain sous-jacents (7, 8).

Pour certains auteurs, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ne serait qu'une forme clinique particulière du SHU de l'adulte : le syndrome unique PTT /SHU.

S'il se traduit aussi par une microangiopathie thrombotique avec anémie hémolytique secondaire, le PTT idiopathique est plus fréquent chez l'adulte et se différencie par l'atteinte préférentielle du système nerveux central dont l'expression clinique est très variable et plus ou moins sévère. Le PTT est la conséquence d'une anomalie d'origine génétique ou immunitaire par formation d'auto-anticorps dirigés contre la métalloprotéase ADAMTS13 dont la fonction physiologique est le clivage des multimères de facteurs de Von Willebrand qui se déposent à la surface de l'endothélium. De tels multimères favorisent naturellement l'agrégation plaquettaire. Un déficit en ADAMTS13 induit dès lors

la genèse de thrombi en raison d'un excès de multimères de Von Willebrand. Le système nerveux central et les tissus rénaux présentent plus de récepteurs endothéliaux à l'ADAMTS13, ce qui explique que ces organes soient le plus souvent touchés (9, 10).

Enfin, il existe des formes génétiques familiales de SHUa. Elles surviennent à tout âge, et présentent de nombreuses récurrences. Elles sont liées à des mutations de protéines régulant la voie alterne du complément (Facteur H, Facteur I ou protéine MCP : membrane cofactor protein). Il s'ensuit un déficit de régulation de la voie alterne avec hyperactivité de celle-ci et apparition de microangiopathie thrombotique. Les mécanismes entraînant la formation de ces micro-thrombi sont cependant encore mal connus.

EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

Le SHU est défini par la triade classique faite d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie et d'insuffisance rénale.

- L'anémie est sévère, régénérative (réticulocytose élevée) et de type hémolytique. Le taux des schizocytes et celui des lactates déshydrogénases (LDH) sont accrus.
- La thrombopénie est constante, mais plus sévère dans le PTT que dans le SHU.
- L'insuffisance rénale est précoce et plus sévère dans le SHU que dans le PTT.

Une hyperleucocytose à prédominance de neutrophiles est régulièrement présente.

Le dosage de C3, C4 et C50 du complément peut révéler une hypocomplémentémie C3, laquelle doit suggérer l'existence d'une anomalie génétique de la voie alterne.

Le diagnostic initial repose donc essentiellement sur l'analyse sanguine qui, avec l'histoire de l'affection, permet en général d'évoquer le diagnostic dès l'admission aux urgences, comme dans notre cas.

Le tableau II compare les éléments biologiques du SHU et du PTT.

La confirmation du diagnostic se fait dans un second temps, au moyen de la biopsie rénale et des tests de laboratoires spécifiques.

L'examen anatomopathologique rénal confirme la présence d'une microangiopathie avec thrombi capillaires au sein des artérioles terminales. A noter que les thrombi présents dans le PTT sont riches en facteurs de Von Willebrand alors qu'ils sont plutôt riches en dépôts de fibrine dans le SHU.

TABLEAU II. DIFFÉRENCES DES CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES ENTRE SHU ET PTT

	SHU	SHUa	PTT
Anémie	++	++	++
Thrombopénie	++	++	++++
Insuffisance rénale	++++	++++	+
Hyperleucocytose	++	+	+
<i>Escherichia coli</i> O157 :H7	+++	o	o
Déficit de l'activité de la voie alterne (C3, C4, C50)	o	+++	o
Déficit de l'activité de la protéase ADAMTS13	o	o	+++

Au plan de l'analyse biologique, la recherche des *Escherichia coli* (sérotypes O157 :H7 et apparentés) et du sérotipe I de *Shigella* se fait par culture des selles, hémocultures et PCR spécifiques. Elle permet le diagnostic formel de SHU typique.

L'étude de l'activité de la protéase ADAMTS13 confirme, en cas de déficit, le PTT idiopathique.

L'étude génétique des protéines régulatrices de la voie alterne du complément dont le Facteur H, le Facteur I ou la protéine MCP (membrane cofactor protein) permet, en présence d'une mutation, de confirmer le diagnostic de SHU atypique familial.

TRAITEMENT

A ce jour, la base du traitement des différentes microangiopathies thrombotiques de l'adulte (SHU, SHUa et PTT) est la plasmaphérèse. La technique consiste en une filtration par centrifugation des cellules sanguines et du plasma du patient. Les cellules étant ré-administrées avec du plasma frais congelé.

Les plasmaphérèses sont quotidiennes jusqu'à normalisation du taux des plaquettes et de celui des LDH. La durée moyenne de traitement par plasmaphérèse est de 7 à 16 jours. Dans le cas du SHU typique de l'enfant, la perfusion de plasma frais congelé semble suffisante (11).

En l'absence de réponse, une corticothérapie à haute dose peut être proposée surtout lorsqu'il s'agit d'un PTT purement hématologique.

D'autres traitements sont actuellement à l'essai comme le rituximab (12-14) associé ou non à la cyclophosphamide ou encore plus récemment, le recours à un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur 5 (éculizumab) (15).

Un autre volet du traitement tout aussi important est le traitement symptomatique. Afin de

réduire la mortalité, il est impératif de contrôler l'équilibre hydro-électrolytique par perfusions adéquates et/ou dialyse. L'hypertension artérielle, qui est rénine-dépendante, doit être contrôlée par l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion associé ou non à des antagonistes de l'angiotensine II. Cette approche a pour objectif de réduire la pression artérielle autour de 120/80 mm Hg. Enfin, l'anémie symptomatique peut être corrigée par la perfusion de culots globulaires.

CONCLUSION

Le syndrome hémolytique urémique est l'expression clinique d'une microangiopathie thrombotique. A côté du SHU de l'enfant qui est généralement secondaire à une infection par *Escherichia coli* producteur de shigatoxine, il existe plusieurs formes dites atypiques pouvant toucher toutes les tranches d'âges. Leurs expressions cliniques sont alors plus variées. Nous proposons la classification conduite sur base des mécanismes physiopathologiques impliqués. Celle-ci n'a toutefois qu'un intérêt clinique assez limité dans la pratique quotidienne. Le diagnostic doit être évoqué devant l'observation d'une microangiopathie thrombotique associant la triade classique « Anémie hémolytique – Thrombopénie – Insuffisance rénale ». La suspicion diagnostique doit être suffisante pour rapidement instaurer les traitements symptomatiques de première ligne, d'autant plus précocement que le diagnostic final précis n'est pas toujours aisé ou rapide, puisque l'expression clinique se situe parfois à la frontière entre SHU et PTT, comme c'était le cas dans notre présentation.

BIBLIOGRAPHIE

- Gasser C, Gauthier E, Steck A, et al.— Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr*, 1955, **85**, 905-909.
- Noris M, Remuzzi G.— Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**, 1035-1050.
- Nathanson S.— Savoir penser à un syndrome hémolytique et urémique (SHU). *Archives de Pédiatrie*, 2007, **14**, Pages 501-503.
- Vigneau C, Rondeau E.— Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte. *Néphrologie*, 2002, **23**, 165-171.
- Coppo P, Veyradier A.— Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*, 2005, **14**, 594-603.
- Loirat C.— Syndrome hémolytique et urémique typique post-diarrhée : aspects cliniques. *Archives de Pédiatrie*, 2001, **8**, 776-784.

7. Noris M, Remuzzi G.— Atypical Hemolytic – Uremic Syndrome. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1676-1687.
8. Dilhuydy MS, Delclaux C, Pariente A, et al.— Syndrome hémolytique et urémique compliquant un traitement au long cours par gemcitabine. À propos d'un cas, revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 2002, **23**, 189-192.
9. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G.— Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*, 2001, **60**, 831-846.
10. George J.N.— Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1927-1935.
11. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al.— Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. *Lancet*, 1999, **354**, 1327-1330.
12. Ahmad A, Aggarwal A, Sharma D, et al.— Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Am J Hemat*, 2004, **77**, 171-176.
13. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al.— Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, CD003595.
14. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, et al.— Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*, 2005, **106**, 1932-1937.
15. Gruppo RA, Rother RP.— Eculizumab for Congenital Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 544-546.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. V. D'Orio, Service des Urgences, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.