

Prêter attention à la triade

Lorsqu'une maladie répandue cause d'importants dommages

Dr méd. Ayuna Asoyan, Prof. Dr méd. Bruno Vogt, Dr méd. Federica Bocchi

Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern, Bern

Description du cas

Un patient âgé de 42 ans jusqu'alors en bonne santé a été transféré d'urgence à l'hôpital avec une dyspnée de repos persistante depuis 3 jours. Il a déclaré de ne pas avoir de douleur thoracique, de toux productive ou d'hémoptysie. Le patient a mentionné une perte de poids de 25 kg sur une période de 4 à 6 mois, sans autres symptômes B. De plus, il a rapporté des épisodes passagers de vision floue, survenus pour la première fois 4 semaines auparavant. Au moment de l'anamnèse, le patient n'avait jamais fumé; il a nié toute consommation de drogues et prise de médicaments.

À l'admission, le patient était afebrile (température: 37,1 °C), hypertendu (243/122 mm Hg), légèrement tachycarde (101/min) et tachypnéique (30/min), et présentait une oxygénation suffisante. L'examen clinique a révélé une auscultation cardiaque normale ainsi que de légers œdèmes des membres inférieurs. Les poumons étaient symétriquement ventilés avec des râles crépitants ubiquitaires, l'examen de l'abdomen n'a révélé aucun résultat pathologique.

La gazométrie artérielle a objectivé une alcalose respiratoire. Les analyses biochimiques ont mis en évidence une insuffisance rénale aiguë (créatinine: 617 µmol/l, valeur normale: 45–84 µmol/l; aucune protéinurie) et une bicytopenie avec anémie normocytaire normochrome présentant un taux d'hémoglobine de 61 g/l (valeur normale: 135–168 g/l) et une thrombopénie à 132 G/l (valeur normale: 150–450 G/l). Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) était accru à raison de 1135 U/l (valeur normale: <250 U/l) et l'haptoglobine indétectable. L'examen à la recherche de schistocytes a

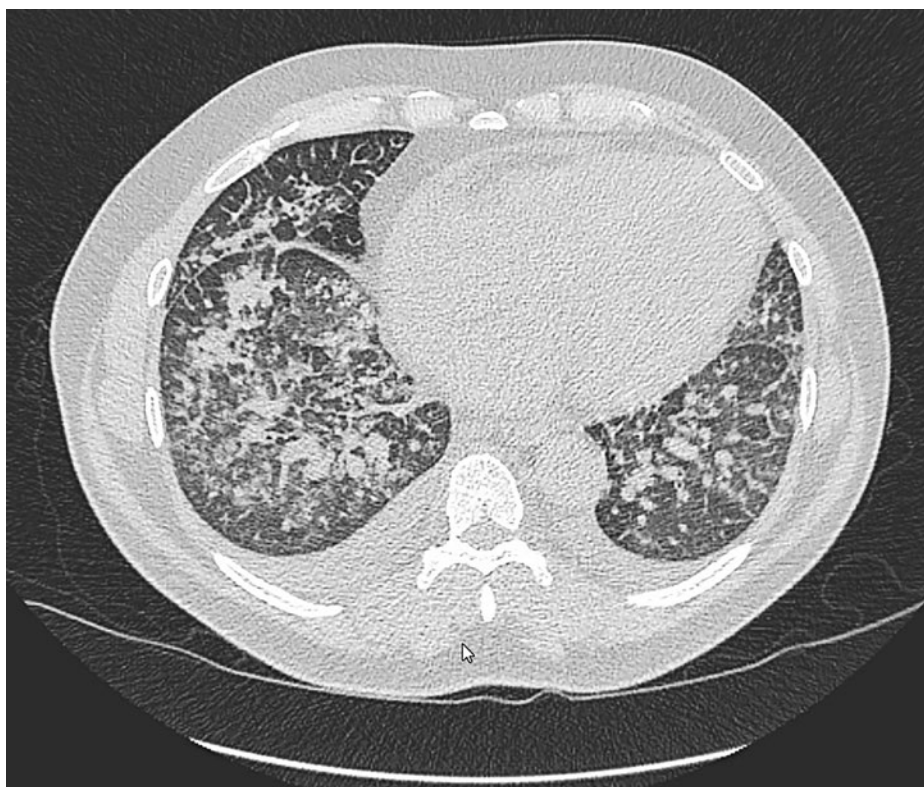


Figure 1: Tomodensitométrie thoracique avec produit de contraste (coupe axiale): Infiltrats disséminés, partiellement confluents, dans les deux poumons; épanchements pleuraux bilatéraux libres et léger épanchement péricardique.

fourni un résultat positif à deux reprises et le test de Coombs était négatif. Un léger syndrome inflammatoire a en outre été objectivé (protéine C-réactive [CRP]: 22 mg/l, valeur normale: <5 mg/l). L'électrocardiogramme (ECG) a permis de documenter une tachycardie sinusale avec signes indirects d'une hyper-

trophie ventriculaire gauche. À l'échographie, les deux reins étaient de taille normale et non congestionnés, tandis que l'image morphologique tomodensitométrique a mis en évidence des infiltrats diffus disséminés au niveau des deux poumons (fig. 1) ainsi que des micro-hémorragies cérébrales et cérébelleuses.

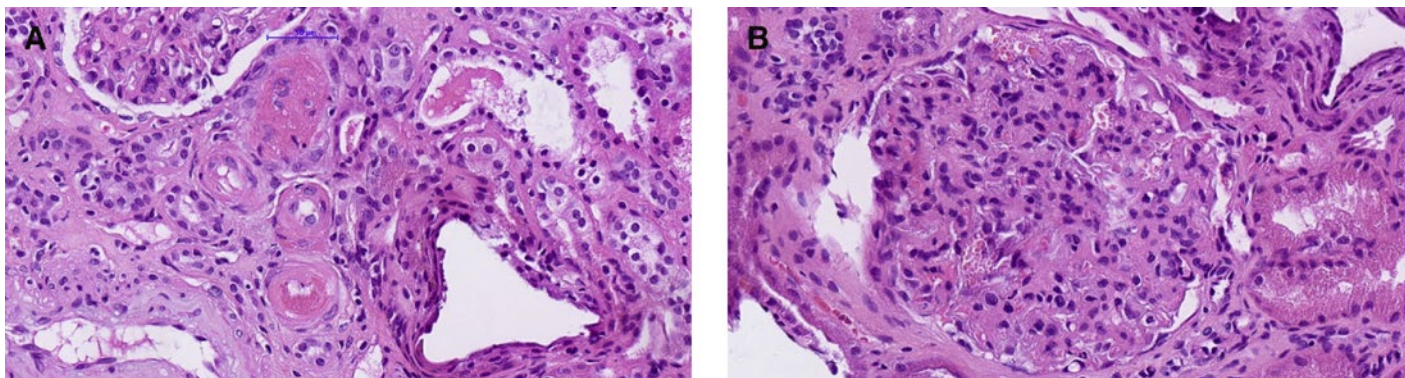


Figure 2: Préparation de la biopsie rénale (coloration à l'hématoxyline et l'éosine, grossissement $\times 30$): artérioles avec occlusion de la lumière et hyperplasie intimale mucoïde (A), nécrose fibrinoïde glomérulaire avec formation cellulaire en demi-lune (B).

Question 1

Quel diagnostic initial jugez-vous le moins probable en présence du tableau clinique de notre patient?

- a) Syndrome de Goodpasture
- b) Microangiopathie thrombotique (MAT)
- c) Lupus érythémateux systémique (LES)
- d) Granulomatose avec polyangéite (GPA)
- e) Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Notre patient s'est présenté avec une insuffisance rénale aiguë AKIN («Acute Kidney Injury Network») III selon KDIGO («Kidney Diseases – Improving Global Outcomes») 2012 [1] ainsi que des infiltrats pulmonaires, ce qui peut survenir dans le cadre d'un syndrome pulmonaire en présence du syndrome de Goodpasture ou de vasculite à ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles), par exemple une GPA. Il présentait en outre une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) qui serait explicable dans le cadre d'une MAT ou d'un LES. Au vu du test de Coombs négatif, une AHAi était à exclure avec une forte probabilité.

Question 2

Quel diagnostic supplémentaire ordonneriez-vous?

- a) Mesure du taux d'ANCA et d'anticorps anti-MBG (membrane basale glomérulaire)
- b) Mesure du taux d'ANA (anticorps antinucléaires) et d'anticorps anti-dsDNA (ADN double brin)
- c) Bronchoscopie
- d) Biopsie rénale
- e) Toutes les mesures citées ci-dessus

D'après la sérologie auto-immune, les anticorps anti-MBG, les ANCA PR3 (protéinase 3) et MPO (myélopéroxydase) étaient négatifs, les ANA presque élevés à raison de 1:80 et les anticorps anti-dsDNA négatifs. Une bronchoscopie a été réalisée pour examiner les infiltrats pulmonaires bilatéraux. Le lavage bronchoal-

véolaire a mis en évidence une hémorragie alvéolaire diffuse. L'examen histopathologique d'une biopsie rénale a révélé une nécrose fibrinoïde glomérulaire avec quelques formations cellulaires en demi-lune, des nécroses pariétales fibrinoïdes prononcées des artérioles avec occlusion de la lumière ainsi qu'une hyperplasie intimale mucoïde des petites artères (fig. 2). L'immunofluorescence était non contributive.

Au vu du tableau clinique et des résultats actuels, le dosage de l'ADAMTS13 («a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13») a ensuite été demandé.

Question 3

Quel diagnostic peut être exclu en présence d'une activité normale d'ADAMTS13?

- a) Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)
- b) Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
- c) Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)
- d) Hypertension maligne avec MAT secondaire
- e) MAT paranéoplasique

Notre patient ne présentait aucun déficit de l'activité d'ADAMTS13. Le diagnostic d'un PTT peut être établi en présence d'une activité d'ADAMTS13 $< 20\%$. Pour exclure un SHU, des cultures de selles ont été réalisées; aucun germe entéropathogène n'a été détecté. Les examens du complément et les analyses génétiques moléculaires ont permis d'exclure avec une forte probabilité un SHUa acquis et héréditaire. Un diagnostic approfondi n'a fourni aucune indication de néoplasie solide ni hématologique. L'échocardiographie a révélé une hypertrophie concentrique et une dysfonction diastolique. Le fond d'œil a mis en évidence une rétinopathie hypertensive bilatérale de stade IV laissant supposer une hypertension artérielle de longue date non contrôlée.

Question 4

Quel pathomécanisme supposez-vous être la cause de la maladie?

- a) Lésion endothéliale directe en présence d'une hypertension maligne
- b) Dérèglement de la voie alterne du complément
- c) Lésion endothéliale indirecte due à la libération de toxines en présence d'hypertension artérielle sévère
- d) Inhibition de la métalloprotéase qui clive les multimères du facteur de von Willebrand (VWF) au moyen d'un anticorps
- e) Activation endothéliale à médiation auto-immune

Une MAT secondaire avec lésion endothéliale directe a été diagnostiquée en présence d'une hypertension maligne. Des mutations des protéines régulatrices de la voie alterne du complément sont responsables d'un SHUa. Le SHU typique s'accompagne d'une lésion endothéliale indirecte due à la production de shigatoxines par des bactéries. L'ADAMTS13 est une protéase responsable du clivage de VWF. Un déficit d'ADAMTS13 est à l'origine de l'agrégation plaquettaire et de la formation des microthrombus caractéristiques du PTT. Des formes auto-immunes de MAT sont décrites dans la littérature, mais il s'agit d'un diagnostic peu probable dans ce cas [2].

Question 5

Quelles démarches thérapeutiques entamez-vous?

- a) Transfusion, plasmaphérèse, traitement par stéroïdes, éculizumab, vaccin contre la méningite, hémodialyse, contrôle de la tension artérielle
- b) Contrôle de la tension artérielle, hémodialyse, plasmaphérèse, rituximab
- c) Contrôle de la tension artérielle, hémodialyse, plasmaphérèse, cyclophosphamide
- d) Transfusion, hémodialyse, traitement par stéroïdes, éculizumab
- e) Transfusion, hémodialyse, contrôle de la tension artérielle

Le patient s’est présenté dans un état d’urgence hypertensive avec atteinte multi-organique liée à une MAT en présence d’une hypertension artérielle de longue date non contrôlée. Un traitement antihypertenseur a été débuté, suivi d’une transfusion de concentrés érythrocytaires. En raison d’une hypervolémie réfractaire et d’une urémie progressive, le patient a développé un besoin d’hémodialyse.

Dans la situation d’urgence initiale et avec un large spectre de diagnostics différentiels incluant une forme fulminante du SHUa / PTT, nous avons d’abord débuté chez ce patient un traitement par stéroïdes hautement dosés, plasmaphérèses et éculizumab. Ce traitement a pu être achevé dès que les pathologies d’origine immunologique ont été exclues. Le cyclophosphamide ne fait pas partie de l’arsenal thérapeutique en cas de SHU ou de SHUa. Le rituximab peut être indiqué pour certaines formes de PTT résistant.

Discussion

Il convient impérativement d’envisager une MAT chez les patientes et patients présentant la triade AHMA, thrombopénie (chute >25% du taux de thrombocytes) et lésion ischémique d’un organe terminal (cerveau, rein, cœur, peau, tractus gastrointestinal) [3].

L’AHMA résulte de l’hémolyse intravasculaire due à la lésion des érythrocytes dans les vaisseaux partiellement occlus par l’aggrégation plaquettaire et est associée à une hausse du taux de LDH, la mise en évidence de schistocytes, une élévation du taux de bilirubine indirecte ainsi qu’une consommation d’haptoglobine. Un diagnostic précis est essentiel pour le traitement de la MAT. La MAT est un résultat histologique pouvant survenir dans le cadre de diverses maladies potentiellement mortelles. Les formes primaires d’une MAT sont le PTT et le SHU / SHUa. Le PTT s’accompagne d’une activité d’ADAMTS13 <20% qui peut être d’origine génétique ou immunologique. Le déficit d’ADAMTS13 a pour conséquence la formation de multimères de VWF, ce qui entraîne une aggrégation plaquettaire et la formation de thrombus dans les petits vaisseaux. Le PTT est souvent associé à des symptômes neurologiques et gastrointestinaux; une atteinte rénale sévère est en revanche plus rare. Le traitement consiste en une plasmaphérèse qui permet d’éliminer les autoanticorps tout en supplémentant l’ADAMTS13 par échange plasmatique. Dans le cas d’une maladie grave et en présence d’anticorps anti-ADAMTS13, un traitement immunosuppresseur par des stéroïdes et rituximab peut être indiqué. L’anticorps monoclonal récemment étudié caplacizumab se lie aux multimères de VWF et empêche ainsi la formation de thrombus. Ce traitement entraîne une amé-

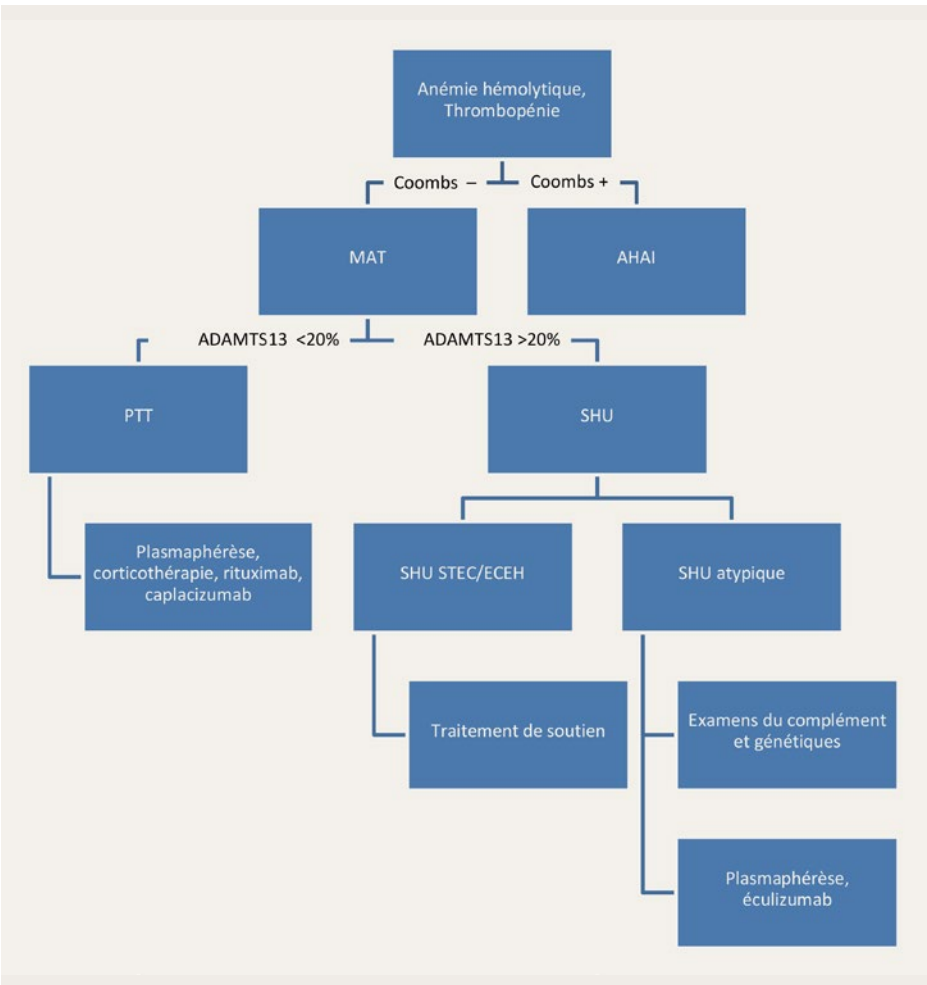


Figure 3: Approche diagnostique et thérapeutique en cas de microangiopathie thrombotique (MAT). ADAMTS13: «a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13»; AHAI: anémie hémolytique auto-immune; ECEH: *Escherichia coli* entérohémorragiques; SHU: syndrome hémolytique et urémique; STEC: *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines; MAT: microangiopathie thrombotique; PTT: purpura thrombocytopenique thrombotique.

Tableau 1: Causes secondaires de la microangiopathie thrombotique (MAT)	
Maladies auto-immunes	Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)
	Lupus érythémateux systémique (LES)
	Sclérodémie, dermatomyosite
Infections	Virus de l’hépatite A, virus de l’hépatite C
	Cytomégalovirus, virus d’Epstein-Barr, virus de l’immunodéficience humaine
	Pneumocoques
Médicaments / drogues	Clopidogrel
	Agents chimiothérapeutiques (bévacizumab, gemcitabine, mitomycine C)
	Immunosuppresseurs (évérolimus, inhibiteurs de la calcineurine)
Autres	Interféron-alpha et interféron-bêta, quinine, cocaïne
	Hypertension maligne
	Tumeur maligne
	Transplantation d’organe ou de cellules souches
	Grossesse
	Carence en vitamine B ₁₂

lioration rapide de la numération plaquettaire et est indiqué pour les formes graves de PTT acquis [4].

Dans la majorité des cas, le SHU s'accompagne de diarrhée sanglante, généralement causée par des bactéries productrices de shiga-toxines, telles que *Escherichia coli*, *Shigella* ou *Citrobacter*. Un SHU doit recevoir un traitement de soutien, le traitement antibiotique s'est avéré contre-productif dans les études. En cas de symptômes persistants ou dévotion grave, un traitement par éculizumab, un inhibiteur de C5b, peut être considéré.

Un SHUa, causé par le dérèglement de la voie alterne d'activation du complément [5], peut être inné ou acquis et est traité par éculizumab (fig. 3). Avant le début d'un traitement anti-C5b, il convient de penser à une protection vaccinale contre les méningocoques. Une prophylaxie antibiotique contre les méningocoques est indiquée pendant au moins 2 semaines, voire sur toute la durée du traitement par éculizumab selon certaines recommandations.

Les causes secondaires de la MAT sont nombreuses et le traitement est dirigé contre le déclencheur responsable (tab. 1).

Réponses

Question 1: e. Question 2: e. Question 3: c.

Question 4: a. Question 5: e.

Correspondance

Dr méd. Ayuna Asoyan
Médecin assistante
Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie
Inselspital
CH-3010 Bern
[Ayuna.Asoyan\[at\]insel.ch](mailto:Ayuna.Asoyan[at]insel.ch)

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts potentiel.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Remerciements

Nous remercions le Dr Severin Nowak, radiologue du département de radiodiagnostic de l'hôpital d'Inter-

laken, pour la mise à disposition des radiographies et de leurs résultats. Nous remercions également le Dr Matteo Montani, pathologiste à l'institut de pathologie de l'hôpital universitaire de Berne, pour la mise à disposition des images de la biopsie rénale, leur résultat et interprétation.

Références

- 1 Kidney International Supplements. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury – Volume 2, Issue 1. March 2012 [cited 2023 June 8]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
- 2 Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–71.
- 3 Blasco M, Guillén E, Quintana LF, Garcia-Herrera A, Piñero G, Poch E, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020;14(4):1055–66.
- 4 Scully M, Cataland SR, Peyvand F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380:335–46.
- 5 Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Roumenina L, Dragon-Durey M-A, Loirat C, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system. *Rev Med Interne*. 2011;32(4):232–40.



Dr méd. Ayuna Asoyan
Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern, Bern

Annonce



CŒUR DE LA TOUR
FONDATION POUR LA RECHERCHE
CARDIOVASCULAIRE

The « Cœur de la Tour » Foundation announces:

THE CARDIOVASCULAR RESEARCH PRIZE

This annual prize initiated in 2006, aims at rewarding a clinical research project, published or accepted for publication in a peer-reviewed journal in 2022/2023. Ten thousand Swiss francs will be attributed to the first author of the chosen publication.

Candidates should be working in Switzerland in the field of clinical cardiovascular medicine or be Swiss nationals working abroad for their postgraduate training. Only clinical research publications (as opposed to laboratory or preclinical work) will be considered.

Manuscripts should be submitted before the 31st of October 2023. Each candidate may submit only one manuscript. The evaluation of submissions will be made by a 6-member jury. The laureate will be notified in January 2023 and will be invited to give a short oral presentation of his work during the monthly meeting of the Cardiovascular Dept. of the Hôpital de la Tour in spring 2024 in Geneva.

Address for submission:

Dre Tomoe Stampfli, Chairwoman of the Jury
Fondation Cœur de la Tour
Av. Maillard 1 - 1217 Meyrin
info@coeurdelatour.ch