

Une urgence médicale

Des céphalées trompeuses

Dr méd. Agni Markopoulou^a, Dr méd. Francesco Grandoni^b, Prof. Dr méd. Gérard Waeber^a, Prof. Dr méd. Lorenzo Alberio^b, Dr méd. Mathilde Gavillet^b, Dr méd. Vanessa Kraege^a

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^a Service de Médecine Interne, ^b Service et Laboratoire central d'Hématologie

Description du cas

Un quadragénaire camerounais, connu depuis un an pour un HIV non traité, consulte les urgences pour des céphalées attribuées à un pic hypertensif. Un traitement anti-hypertenseur est alors mis en place, sans bilan paraclinique préalable. La persistance des céphalées pendant une semaine motive une deuxième consultation. Une crise hypertensive à 190/125 mm Hg avec altération de l'état de conscience mais sans état fébrile est objectivée. Un CT cérébral montre des signes d'hypertension intracrânienne sévère avec un œdème cérébral – et une hypodensité diffuse de la substance blanche. Le laboratoire révèle une anémie à 102 g/l (norme: 133–177) normocytaire à 92 fl (norme: 81–99), normochrome à 328 g/l (norme: 310–360), une thrombopénie à 14 G/l (norme: 150–350), des T-lymphocytes CD4+ à 41 cellules/mm³ (norme: 490–1640), une virémie HIV à 1,3 x 10⁵ copies/ml, une insuffisance rénale avec une créatinine à 340 µmol/l (norme: 62–106), et une légère perturbation des tests hépatiques: ASAT 90 U/l (norme: 14–50), ALAT 25 U/l (norme: 11–60), PA 100 U/l (norme: 36–108), GGT 104 U/l (norme: 10–71).



Agni Markopoulou

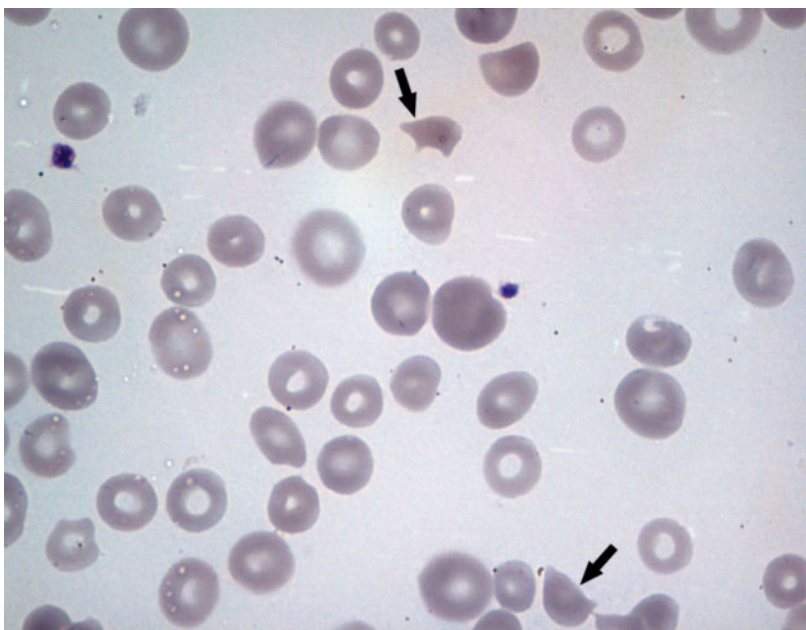


Figure 1: Microphotographie du frottis sanguin périphérique du patient mettant en évidence de nombreux schistocytes (flèches).

Question 1: Lequel de ces examens ne fait pas partie du bilan initial?

- a) Frottis sanguin
- b) Bilan de la crase: temps de prothrombine (TP), temps de thromboplastine partielle activé (aPTT), fibrinogène, D-dimères
- c) Bilan d'hémolyse: lactate déshydrogénase (LDH), haptoglobine, bilirubine, réticulocytes
- d) Bilan infectieux élargi: sérologies pour la syphilis et les hépatites B et C, Elispot-TB («enzyme-linked immunospot» tuberculose), tests rapides pour la malaria et la dengue
- e) Ponction lombaire

Les signes d'hypertension intracrânienne contre-indiquent la réalisation actuelle d'une ponction lombaire, par risque d'engagement cérébral. Afin de confirmer une thrombopénie vraie, un frottis sanguin est effectué (fig. 1) [1]. Il met en évidence des schistocytes, ce qui suggère une destruction érythrocytaire de type microangiopathique («microangiopathic haemolytic anemia» ou anémie hémolytique microangiopathique, MAHA). Un bilan d'hémolyse est donc indiqué et montre: LDH 678 U/l (norme: 135–225), haptoglobine <0,10 g/l (norme: 0,3–2), bilirubine totale 27 µmol/l (norme: 0–21), réticulocytes 91 G/l (norme: 20–120), et test direct à l'antiglobuline (ancienne nomenclature: test de Coombs) négatif. Nous concluons à une anémie hémolytique non-immune. Un bilan de la crase dans les normes parle contre une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD). Vu le contexte général, des tests microbiologiques supplémentaires sont lancés [1]: les sérologies pour les hépatites et la syphilis, l'Elispot-TB, les tests rapides pour la malaria et la dengue, et la recherche de parasites et shigatoxines dans les selles, sont tous négatifs. (fig. 2).

Question 2: Parmi les examens suivants, lequel ne compléterait pas votre démarche diagnostique initiale?

- a) Ultrason des voies urinaires
- b) Biopsie rénale
- c) Fond d'œil
- d) Mesure de l'activité de l'ADAMTS13 et, selon le résultat, recherche d'un inhibiteur de l'ADAMTS13
- e) Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale

Devant toute insuffisance rénale nouvellement mise en évidence, un ultrason des voies urinaires doit être

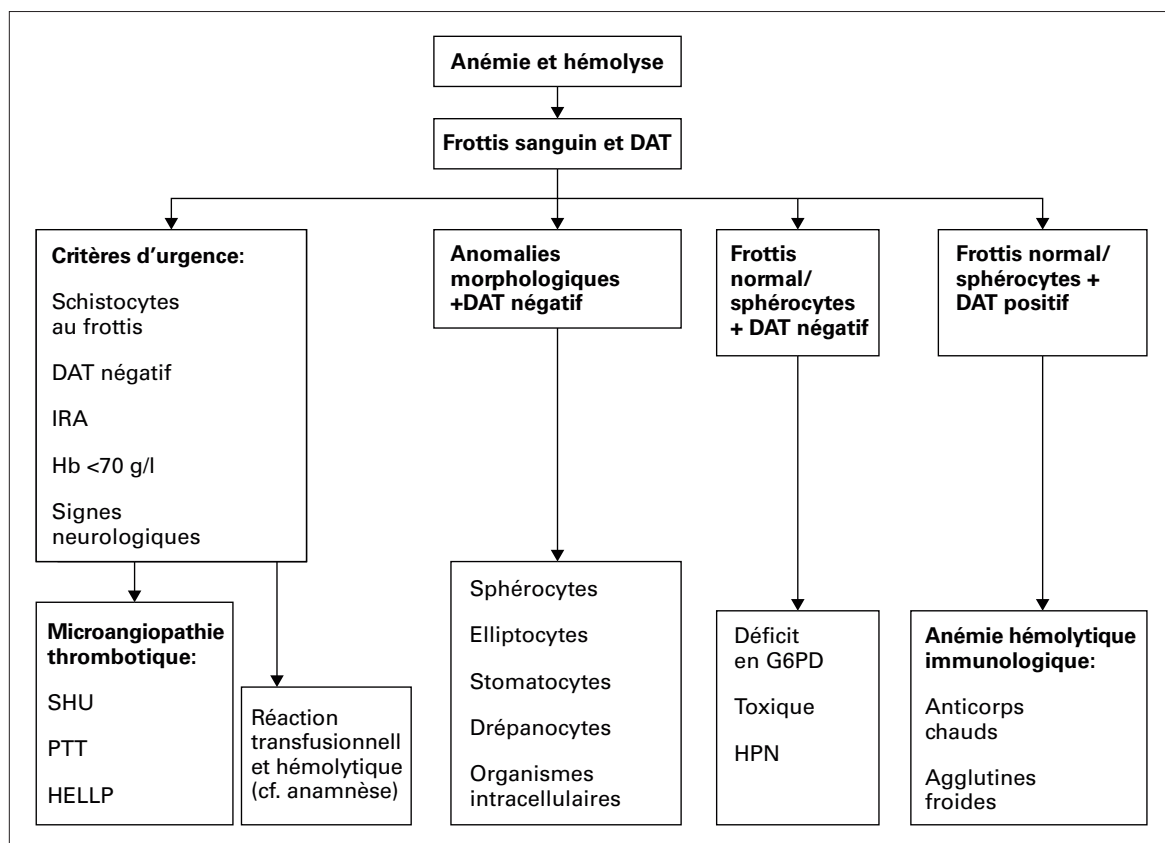


Figure 2: Algorithme de l'anémie hémolytique (adapté de [6, 7]).

Abréviations: DAT = «direct antiglobulin testing», IRA = insuffisance rénale aiguë, Hb = hémoglobine, SHU = syndrome urémique hémolytique, PTT = purpura thrombotique thrombopénique, HELLP = «hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet levels», G6PD = déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne.

effectué afin d'exclure une composante post-rénale et de voir d'éventuelles lésions rénales ou des vaisseaux rénaux. L'examen montre une dilatation pyélocalicelle et urétérale droite avec un amincissement du cortex évoquant une maladie de reflux chronique. Une biopsie rénale pourrait dévoiler des dépôts thrombotiques intravasculaires [2], mais le geste est jugé trop risqué dans la situation actuelle notamment en raison de la thrombopénie sévère.

La thrombopénie, l'hypertension artérielle, l'infection à HIV non traitée et l'hypertension intracrânienne motivent la réalisation d'un fond d'œil. Cet examen montre une rétinopathie hypertensive de stade I, des hémorragies et des microangiopathies compatibles avec l'atteinte HIV ou avec l'hypertension intracrânienne récente. Le fond d'œil ne montre pas de signe d'infection opportuniste.

Pour préciser l'étiologie de l'anémie hémolytique microangiopathique et de la thrombopénie, l'activité de l'ADAMTS13 est mesurée: la valeur supérieure à 60% (norme: >50%) exclut raisonnablement un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) [1]. Une recherche de l'inhibiteur est seulement pertinente en cas d'ADAMTS13 inférieur à 20%.

Une IRM cérébrale est nécessaire pour préciser et voir l'évolution des lésions décrites au scanner. Elle montre de multiples anomalies touchant principalement les noyaux gris centraux et la substance blanche frontale, sans image typique d'encéphalopathie HIV. Néanmoins, elle objective de minimes prises de contraste, évoquant une atteinte infectieuse. L'absence de signe d'hypertension intracrânienne lors de cet examen, effectué après plusieurs jours d'hospitalisation, permettra ensuite d'effectuer une ponction lombaire.

Question 3: Quel examen vous semble-t-il le moins approprié au moment de la ponction lombaire?

- a) Pression d'ouverture
- b) Immunofixation des protéines
- c) Culture à la recherche de cryptococcose
- d) Polymerase chain reaction (PCR) pour Herpes simplex virus (HSV)
- e) PCR spécifique pour *M. tuberculosis complex*

L'immunofixation des protéines est l'examen le moins approprié. En effet, il n'y a pas d'arguments pour un myélome multiple, que l'on devrait d'abord rechercher au niveau sérique, en cas de doute. De plus, l'état hautement inflammatoire (HIV non traité, MAHA) donnera

sûrement une amplification polyclonale des immunoglobulines.

La pression d'ouverture doit être mesurée lors de toute ponction lombaire effectuée en position couchée. Chez un patient immunosupprimé, la recherche de germes opportunistes tels que la cryptococcose, la toxoplasmose ou la tuberculose doit être effectuée. Les germes fréquents, causant également des atteintes centrales chez l'hôte sain, tels que l'HSV, doivent aussi être recherchés.

Question 4: Quel diagnostic est le plus probable?

- a) Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT)
- b) Syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique
- c) PTT-SHU atypique
- d) Cryoglobulinémie
- e) Connectivites

Le patient présente une anémie hémolytique microangiopathique associée à une thrombopénie et une défaillance d'organes, à un stade CDC3 (SIDA) d'une infection HIV non traitée [3].

Il s'agit vraisemblablement d'un PTT-SHU atypique ou d'une microangiopathie secondaire au HIV. Le diagnostic de PTT n'est pas retenu en raison de l'activité normale de l'ADAMTS13. L'absence de diarrhées et de shigatoxines parle en défaveur d'un SHU typique. La cryoglobulinémie et les connectivites font partie du diagnostic différentiel mais sont moins probables.

Le bilan auto-immun (facteur anti-nucléaire, anticorps anti-neutrophile cytoplasmique) revient négatif, de même que la recherche de malignité par scanner thoraco-abdominal. Des infections concomitantes et opportunistes ont été exclues.

Question 5: Quel traitement vous semble-t-il le plus pertinent?

- a) Transfusion de plasma frais congelé (PFC)
- b) Initiation d'une thérapie antivirale
- c) Plasmaphérèse
- d) Plasmaphérèse avec corticothérapie et trithérapie antivirale
- e) Traitement immunosuppresseur par rituximab

Une pentathérapie antivirale par dolutégravir, lamivudine, zidovudine, darunavir et ritonavir (HAART) est immédiatement initiée en parallèle à une recherche de résistances [3]. De plus, afin d'éviter des atteintes d'organes irréversibles, des plasmaphérèses quotidiennes, le plus souvent associées à des corticoïdes, doivent être initiées en urgence chez les patients atteints d'anémie hémolytique microangiopathique, sans attendre les résultats de l'ADAMTS13. Les études cliniques sont rares mais l'efficacité de ce traitement dans le PTT avec déficit de l'ADAMTS13 est clairement démontrée; les résultats sont plus ambivalents pour

les autres microangiopathies thrombotiques [4]. Chez notre patient, l'amélioration de la thrombopénie et de l'hémolyse, ainsi que l'activité ADAMTS13 normale, motivent la mise en suspens de la plasmaphérèse. La transfusion de PFC ne constitue qu'une mesure transitoire si l'initiation d'une plasmaphérèse est impossible. Un traitement immunosuppresseur tel que l'éculizumab (anti complément C5) serait indiqué pour un SHU atypique et le rituximab (anti CD20) peut être considéré en cas d'échec de la première ligne de traitement du PTT [5], ce qui n'a pas été nécessaire chez ce patient.

Discussion

Les signes cliniques d'un PTT-SHU atypique sont souvent frustrés. Ils comprennent des manifestations neurologiques, comme des céphalées ou une confusion légère, à raison de 40–70% des patients, en particulier chez ceux avec un déficit significatif de l'ADAMTS13. Un état fébrile n'est pas courant hormis en cas d'infection sous-jacente. Une atteinte cardiaque sous forme d'une insuffisance aiguë est diagnostiquée chez 9,5% des patients [1].

Le diagnostic est principalement basé sur la présence d'une anémie microangiopathique et d'une thrombopénie. Le diagnostic différentiel doit comprendre entre autre la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), le syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides et l'hypertension maligne [1].

Une anamnèse détaillée à la recherche d'infections concomitantes comme le HIV et les hépatites est d'utilité majeure. Parmi les patients HIV positifs, ceux qui développent une microangiopathie thrombotique présentent souvent des taux de CD4+ plus bas, une virémie plus élevée, un stade SIDA et une infection à hépatite C sous-jacente [3].

Le bilan paraclinique primaire doit inclure une formule sanguine complète, un frottis sanguin à la recherche de schistocytes, un bilan d'hémolyse, une crase et une recherche d'atteinte d'organes [1]. Seuls deux éléments sont requis pour diagnostiquer une microangiopathie thrombotique: une anémie hémolytique microangiopathique (MAHA) et une thrombopénie sans autre cause apparente. Un traitement par plasmaphérèse doit alors être considéré immédiatement [4]. Simultanément, l'activité de l'ADAMTS13 (protéase responsable du clivage du facteur von Willebrand) doit être déterminée afin de préciser l'étiologie. Un déficit sévère (activité inférieure à 10%) confirme le diagnostic de PTT. Une activité entre 10 et 50% n'est pas spécifique et peut être présente dans des états inflammatoires d'étiologies diverses. Par contre, une activité normale (>50%) est en défaveur d'un PTT [1]. L'examen clé pour

confirmer une microangiopathie thrombotique reste la biopsie d'un organe atteint qui, bien qu'invasive, permet seule d'objectiver des microthrombi [2].

La suspicion d'un PTT-SHU est une urgence médicale. La plasmaphérèse doit être initiée immédiatement. Elle est réalisée par des séances quotidiennes jusqu'à l'amélioration biologique de la thrombopénie et de l'hémolyse [1]. Elle est arrêtée en cas d'activité ADAMTS13 normale. On considère les transfusions de PFC comme traitement d'urgence uniquement en cas de non-disponibilité de la plasmaphérèse. La corticothérapie parallèle est indiquée dès le début. Une immunosuppression autre que par corticothérapie est considérée dans les situations d'évolution défavorable au niveau neurologique ou de réponse inadéquate au traitement de première ligne [5]. L'éculizumab, tout en constituant une option thérapeutique dans le SHU atypique, n'a pas démontré sa supériorité dans le PTT et les études contrôlées manquent [5]. De plus, son coût élevé, la

durée du traitement a priori longue et la nécessité de vaccination contre le méningocoque, sont des points importants à prendre en compte pour la prise en charge.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Bibliographie

- 1 Alberio L. My patient is thrombocytopenic! Is (s)he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia. *Hämostaseologie*. 2013;33:83–94.
- 2 Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011;118:1452.
- 3 Becker S, Fusco G, Fusko J, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active retroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:267.
- 4 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:393.
- 5 Tsai E, Chapin J, Laurence JC, Tsai HM. Use of eculizumab in the treatment of a case of refractory, ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: additional data and clinical follow-up. *Br J Haematol*. 2013;162:558–9.
- 6 Stanley L Schrier. Diagnosis of hemolytic anemia in the adult: Algorithm of «Evaluation of unexplained hemolytic anemia». <http://www.uptodate.com> (consulté le 25.07.2016).
- 7 Bertrand Godeau. Centre de Référence National de Prise en Charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte CHU Henri Mondor, Créteil. Diagnostic des anémies hémolytiques. <http://www.snfmi.org> (consulté le 25.07.2016).

Correspondance:
 Dr méd. Agni Markopoulou
 Centre Hospitalier
 Universitaire Vaudois
 Bugnon 21
 CH-1011 Lausanne
 agnimarkopoulou[at]
 gmail.com

Réponses correctes:

1. e), 2. e), 3. b), 4. b), 5. d)