

Physiopathologie

Multimères de FvW. La micro-angiopathie thrombotique est due à la formation de multimères du facteur von Willebrand (FvW) inhabituellement longs. Dans le PTT, la *cleaving protease* du FvW plasmatique normale est absente, ce qui entraîne la formation des multimères du FvW ultralongs. La défaillance de cette protéine peut être d'origine congénitale ou liée au développement d'auto-anticorps (inhibiteurs dirigés contre la protéase). Dans le SHU et le HELLP syndrome, l'absence de la protéase n'a pu être mise en évidence.

Manifestations. Des thromboses dans la microcirculation entraînent des manifestations secondaires à type de symptômes neurologiques, d'insuffisance rénale, d'infarctus mésentérique, etc. Ainsi, il existe un tableau clinique contradictoire avec un syndrome hémorragique, dû à la thrombopénie (purpura), associé à une tendance à la thrombose concomitante.

Signes cliniques typiques

Les symptômes sont très variés. L'anémie et la thrombopénie (Tableau 8.5) se manifestent par leurs conséquences, à savoir des microthrombi et des hémorragies.

- Souvent la symptomatologie neurologique est au premier plan (crises convulsives, troubles du comportement, paresthésies, aphasie, coma progressif).
- Les autres symptômes sont une fièvre, une insuffisance rénale, des micro-infarctus viscéraux avec des douleurs (intervention pour une appendicite, une cholécystite).
- Dans le HELLP syndrome, la micro-angiopathie et la thrombopénie sont associées à un tableau de pré-éclampsie avec une hypertension artérielle, une protéinurie, des œdèmes et une insuffisance rénale.

Diagnostic différentiel

- Sepsis avec coagulopathie de consommation.
- Cholécystite, appendicite.
- Thrombopénie d'origine immunitaire, syndrome de Evans (association d'une anémie auto-immune et d'un PTI).
- Hémoglobinurie nocturne paroxystique.

8.12 Micro-angiopathies thrombotiques

Définition et classification

Les micro-angiopathies thrombotiques sont des affections aiguës associant une thrombopénie, une hémolyse micro-angiopathique et diverses manifestations organiques. Il s'agit majoritairement de maladies acquises, mais des formes familiales ont aussi été décrites. Les micro-angiopathies secondaires sont observées dans le cadre des pathologies tumorales, des infections à VIH ou à *E. coli* (type 0157/H7), après la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, après la prise de certains médicaments (clopidogrel, ciclosporine, œstrogènes, mitomycine C) ou dans le cadre d'une grossesse.

On rassemble sous l'appellation de micro-angiopathies thrombotiques, trois tableaux cliniques vraisemblablement apparentés.

- Le purpura thrombotique thrombopénique (PTT, *maladie de Moschowitz*) est une affection peu fréquente, caractérisée par 5 symptômes principaux : une hémolyse micro-angiopathique, une thrombopénie mégacaryocytaire, de la fièvre, des accidents neurologiques et une insuffisance rénale aiguë.
- Chez l'enfant, l'hémolyse micro-angiopathique est caractérisée principalement par une insuffisance rénale et est appelée *syndrome hémolytique et urémique* (SHU).
- Chez les femmes au 3^e trimestre de la grossesse, la maladie se manifeste par le *HELLP syndrome* (*hemolysis, elevated liver test, low platelets*) accompagnant souvent une pré-éclampsie.
- En l'absence de traitement, la mortalité des patients atteints de micro-angiopathies thrombotiques est de 100%. Le pronostic est bien meilleur en cas de traitement précoce.

Anamnèse

Pour le diagnostic

- Date et heure du début des symptômes.
- Signes d'hémorragie, fièvre, douleurs, symptômes d'anémie.

Pour l'étiologie

- Prises médicamenteuses (œstrogènes), grossesse.
- Affection maligne.

Examen initial

Signes cliniques

Inspection. Fièvre, signes neurologiques, ictère, pâleur cutanée, pétéchie.

Examens diagnostiques

Biologie

- Numération-formule sanguine: thrombopénie obligatoire! anémie.
- Frottis sanguin: présence obligatoire de fragments de cellules (Fig. 8.10, planche couleur VIII), érythroblastes.
- Réticulocytes: augmentés du fait de l'hémolyse.
- Bilirubine (augmentée, particulièrement la forme libre), LDH (augmentée), créatinine et urée (élévation).
- Test de Coombs négatif.
- Urines: protéinurie et microhématurie.
- Recherche de la cleaving protéase du FvW et des inhibiteurs dirigés contre cette protéine (ne pas attendre le résultat pour débiter le traitement).

Traitement

L'objectif du traitement est de remplacer les facteurs manquants (protéase, contenue dans le PFC) et d'éliminer les auto-anticorps (inhibiteurs). Cela est possible grâce aux échanges plasmatiques et un remplacement du plasma par du PFC.

- *Échange plasmatique avec remplacement par du PFC:* traitement de premier choix. Procédure: 3-5 L/j avec 100 % de remplacement par du PFC. Au début quotidiennement puis à répéter 3 fois par semaine en fonction de l'évolution clinique (NP A).

- *Perfusion de plasma frais congelé (PFC):* en l'absence de disponibilité immédiate des échanges plasmatiques, il faut commencer par la perfusion de PFC. Débuter par 30 mL/kg/j, c'est-à-dire pour un adulte 1500-3000 mL/j. Facteur limitant: insuffisance rénale avec oligurie qui entraîne rapidement une surcharge volémique (NP A).
- *Échange de sang total:* en l'absence d'appareil d'aphérèse disponible, il est possible de réaliser un échange de sang total de 2 à 3 L en utilisant du PFC et des culots globulaires.
- *Inhibition de l'agrégation plaquettaire* avec 100 mg/j d'acide acétylsalicylique p.o. nécessaire en cas de PTT chronique. N'est pas souvent utilisée pendant la phase aiguë du fait du risque hémorragique tant que le nombre des plaquettes n'est pas remonté (NP C).
- *En cas de HELLP syndrome:* déclenchement de l'accouchement. En l'absence d'amélioration, même traitement qu'en cas de PTT/SHU (NP D).
- *Transfusion de thrombocytes:* en principe seulement en cas d'hémorragies menaçant le pronostic vital, car les thrombocytes transfusés sont immédiatement consommés et peuvent potentiellement entraîner des thromboses (NP D).
- *Autres traitements:* l'efficacité d'un traitement par la prednisone, la vincristine, le cyclophosphamide et les immunoglobulines à hautes doses, ainsi que la splénectomie n'a pu être prouvée. Ces médicaments et techniques ne font pas partie du traitement en urgence du PTT/SHU.

Surveillance et suivi du patient

- Les meilleurs paramètres de surveillance sont le nombre de thrombocytes, la présence de fragments de cellules et le taux de LDH.
- Une aggravation des symptômes cliniques (apparition de signes neurologiques) ou de l'insuffisance rénale peut être considérée comme une progression de la maladie. L'amélioration clinique n'est cependant que très lente.

Points importants

Les hémolyses micro-angiopathiques peuvent révéler à n'importe quel moment. Une reconnaissance précoce peut parfois permettre de corriger l'évolution de la maladie par la réintroduction précoce d'un traitement par les antiagrégants plaquettaires (voir ci-dessus) (NP C).