

Le Syndrome hémolytique et urémique

Formes héréditaires et non héréditaires

■ Prof. Jacques Clèdes, Néphrologie, CHRU Cavale blanche, Brest.

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) regroupe trois manifestations cliniques :

- une anémie due à la destruction des globules rouges (ou hémolyse) dans la circulation : c'est une anémie hémolytique ;
- une diminution du nombre de plaquettes (ou thrombopénie) ;
- une réduction brutale des fonctions d'épuration du rein.

Le trouble initial et principal est l'apparition de caillots dans les petits vaisseaux sanguins du rein : ce phénomène porte le nom de thrombose. Les plaquettes, nécessaires à la coagulation, sont utilisées pour former les caillots et leur nombre diminue. Les globules rouges se détruisent au contact des thromboses et l'anémie hémolytique apparaît. Les globules rouges acquièrent des formes anormales qui témoignent des contraintes qu'ils ont subies (on les nomme shizocytes). Ces thromboses provoquent enfin l'obstruction des glomérules, les filtres du rein, ce qui entraîne une diminution des fonctions d'épuration habituelle.

Lorsqu'on examine le rein atteint de SHU au microscope optique, on constate l'oblitération des glomérules (qui, rappelons-le, sont formés par un peloton de capillaires sanguins) ; cette oblitération est provoquée par le gonflement des parois des capillaires glomérulaires et par la présence de caillots. Parfois les caillots s'étendent dans les artères de plus gros calibre qui sortent des glomérules. A ces aspects, on donne le nom de "microangiopathie thrombotique" (microangiopathie : atteinte des petits vaisseaux sanguins ; thrombotique : obstruction par des caillots).

Dans le SHU, l'atteinte est principalement ou uniquement rénale. Une maladie distincte a un mécanisme semblable (constitution de thrombose dans les vaisseaux) et une même expression sanguine, c'est-à-dire une anémie hémolytique et une thrombopénie. Mais d'autres viscères, et en premier lieu, le cerveau sont atteints ; les reins sont en revanche épargnés. Cette maladie porte le nom de purpura thrombotique thrombocytopénique ou maladie de Moschowitz. Elle est sévère et affecte surtout les adultes.

Ces deux maladies, SHU et purpura thrombotique thrombocytopénique, font partie de la famille des microangiopathies thrombotiques.

A quel âge et dans quelles circonstances le SHU se déclare-t-il ?

1. Dans sa forme habituelle, le SHU est une maladie du jeune enfant.

Le SHU survient lors d'une intoxication alimentaire par des souches de germes bactériens (Shigella, Colibacille). La toxine de ces germes lèse les cellules de la couche interne des vaisseaux (les cellules endothéliales) et, en activant ces cellules, provoquent les thromboses dans les vaisseaux.

Ces infections sont contractées par la consommation d'aliments contaminés (viandes, fromages, boissons). Cette maladie frappe souvent plusieurs personnes dans la même collectivité ou la même famille exposée au risque infectieux. Nous les appellerons SHU post-infectieux.

La maladie commence par des douleurs abdominales et des diarrhées muqueuses ou sanglantes, signes de la toxiinfection. Puis apparaissent les signes de SHU : la pâleur et l'essoufflement, témoins de l'anémie, des hémorragies cutanées (petites taches rouges sombres ou taches purpuriques), des hémorragies des gencives, voire des hémorragies viscérales, témoins de la thrombopénie.

Les urines deviennent beaucoup moins abondantes ; à cause de la présence dans l'urine de l'hémoglobine provenant des hématies détruites, elles se colorent en rouge-brun. Si l'enfant continue à s'alimenter, il accumule de l'eau et du sel dans les tissus ; il peut avoir des œdèmes, développer une hypertension artérielle. Les dosages sanguins montrent l'anémie hémolytique particulière, la thrombopénie ainsi que l'augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine qui témoignent de la diminution de la filtration du sang dans les reins.

L'enfant doit être hospitalisé et un traitement symptomatique mis en œuvre.

Malgré la gravité immédiate, la maladie guérit en une quinzaine de jours. Le rein reprend un fonctionnement normal, le nombre des plaquettes et des globules rouges se normalise. Le tableau clinique est suffisamment caractéristique pour qu'il ne soit habituellement pas nécessaire de pratiquer une biopsie rénale.

2. Sans être exceptionnel, le SHU est plus rare dans l'adolescence et la vie adulte.

Le SHU est parfois post-infectieux. Parfois il succède à des causes diverses ; citons des observations de SHU survenant après la prise de contraceptifs oraux, de certains médicaments anti-rejet de greffe, après une grossesse.

L'évolution plus grave peut conduire, dans la continuité de l'accident aigu à une insuffisance rénale chronique terminale.

Existe-t-il des formes familiales de SHU ?

Si les membres d'une même famille sont exposés au risque bactérien, des enfants et des parents peuvent être atteints de SHU, sans que l'on parle de forme familiale. En revanche, plusieurs membres d'une même famille peuvent être atteints à des âges différents et à distance les uns des autres. Ils peuvent présenter un épisode ou plusieurs épisodes de SHU ou de purpura thrombotique thrombocytopénique. Ce sont dans ces formes familiales que l'on suspecte une anomalie génétique pouvant être responsable de la maladie. La transmission de la maladie dans la famille peut se faire, soit sur le mode récessif, soit sur le mode dominant. **Dans la forme récessive**, chacun des parents porte un exemplaire du gène défectueux (ou muté), mais ils ne sont pas malades. La maladie apparaît chez l'enfant qui est porteur du gène muté en deux exemplaires parce qu'il a reçu de son père et de sa mère ce gène muté. Le SHU débute sans cause décelable, de façon inopinée, souvent insidieusement. L'anémie et la thrombopénie sont moins intenses que dans le SHU infectieux ; l'atteinte rénale est parfois moins importante. Mais les récurrences sont fréquentes, et chaque épisode laisse sur le rein des séquelles irréversibles qui, après plusieurs rechutes, vont conduire à l'insuffisance rénale terminale, nécessitant la mise en dialyse. **Dans la forme dominante**, l'un des parents, porteur du gène muté en un seul exemplaire, est atteint et peut transmettre la maladie à ses enfants. La maladie peut débuter tardivement à l'âge adulte ; plusieurs rechutes successives sont possibles. Il peut arriver que l'un des enfants de la famille, ou même plusieurs des enfants, présentent des épisodes de SHU avant que le parent porteur de la mutation ne fasse lui-même sa première atteinte. Quelque soit le mode de transmission, récessif ou dominant, seule l'histoire de la maladie et les antécédents familiaux permettent de conclure au caractère probablement génétique de la maladie. Il n'existe pas de marqueur. Il est souvent nécessaire, pour assurer le diagnostic, de

pratiquer une biopsie rénale. Dans quelques familles, on retrouve une anomalie immunologique. Brièvement, le sang véhicule un système de défense anti-infectieux, dont la mise au contact d'un agent bactérien provoque l'apparition en cascade de molécules biologiquement actives. Elles vont provoquer les phénomènes de l'inflammation, de la formation de thromboses et de la destruction de bactéries. Cette série de molécules qui s'activent les unes après les autres porte le nom de système du complément. Sa mise en œuvre (ou activation) et son déroulement sont modulés par l'influence de facteurs activateurs et de facteurs inhibiteurs. L'absence de l'un des facteurs inhibiteurs (le facteur H) est responsable d'une activation permanente du système du complément et, à l'occasion de circonstances favorables de nature inconnue, de la survenue inopinée de poussées de SHU. La présence d'un abaissement d'une des fractions du complément chez les sujets atteints témoigne de l'activation de ce système.

Les SHU post-infectieux et familiaux ont-ils la même évolution ?

La plupart des enfants atteints d'un SHU post-infectieux guérissent et vivent normalement. La rechute est exceptionnelle. Quelques enfants, dont les glomérules et les artérioles ont conservé des lésions cicatricielles, présenteront une hypertension artérielle ou une diminution de la filtration des reins, et pourront développer une insuffisance rénale chronique. Dans les formes héréditaires, les épisodes de SHU se répètent et altèrent de plus en plus le fonctionnement des reins. Ces formes évoluent au bout d'un certain temps vers l'insuffisance rénale chronique.

Quel est le traitement du SHU ?

On ne connaît pas l'anomalie biologique responsable de l'apparition d'un épisode de SHU : il n'existe donc pas de traitement curateur. Des travaux expérimentaux permettent d'envisager la possibilité de la disparition d'une substance présente normalement dans le sang, et d'éviter la coagulation. Dans cette optique, on a proposé des injections de plasma normal, le résultat n'a pas été satisfaisant. L'apparition d'une certaine substance provoquant la coagulation à l'intérieur des vaisseaux a été démontrée au cours du purpura thrombotique thrombocytopénique. Le retrait de cette molécule par la soustraction du plasma du malade et son remplacement par du plasma normal (la plasmaphérèse) s'est montré efficace dans cette maladie. Cette solution thérapeutique n'est pas aussi efficace au cours du SHU. Quelle que soit la situation, la mise en œuvre de mesures symptomatiques peut pallier les conséquences les plus graves du SHU :

- le régime restrictif en eau et en sel évite l'aggravation de la surcharge du cœur et des vaisseaux en cas de diminution du volume des urines ;
- les diurétiques à haute dose accroissent l'élimination rénale du sel et de l'eau ;
- la tension artérielle est normalisée par des médicaments anti-hypertenseurs ;
- des transfusions sanguines peuvent être nécessaires pour atténuer les effets de l'anémie ;
- la dialyse en période aiguë évite l'intoxication par l'accumulation des produits du métabolisme, normalement éliminés par l'urine.

Lorsque les reins sont définitivement incapables de jouer leur rôle, la dialyse et la transplantation sont nécessaires. Malheureusement, le SHU héréditaire peut récidiver sur le greffon et conduire à sa perte. De plus, certains médicaments, qui assurent la tolérance du greffon, sont susceptibles de provoquer une microangiopathie (ciclosporine, tacrolimus). La greffe familiale n'est pas recommandée. Comme il n'existe pas de marqueur de l'anomalie génétique, il n'est pas possible d'identifier les personnes qui sont

indemnes, et qui pourraient sans risque particulier se proposer pour un don d'organes.

Peut-on prévenir le SHU ?

Le SHU post-infectieux de la première enfance peut être évité par :

1. des précautions alimentaires.

- la cuisson soignée de la viande,
- l'éviction de fromages au lait cru,
- des boissons sécurisées ;

2. des précautions générales

- le lavage des mains.

Bien que dans les formes familiales, il soit rare que la poussée se produise à l'occasion d'un épisode infectieux bactérien, ces mêmes mesures doivent cependant être appliquées. Dans le SHU héréditaire, on ignore le mécanisme et les circonstances qui suscitent l'accident clinique. Il est difficile de préconiser une attitude préventive. Il n'est pas avisé d'exposer ces personnes à des circonstances connues pour être la cause de SHU :

- les œstrogènes à titre contraceptif, qui ont été tenus responsables de cas de SHU, ne sont pas recommandés ;
- au cours de la grossesse, et plus particulièrement à l'accouchement, des accidents de microangiopathie thrombotique peuvent survenir. Bien que ces cas soient rares, cette information sur ce risque éventuel doit être apportée à toute jeune femme porteuse d'un SHU héréditaire.

Existe-t-il un espoir de mise en œuvre d'un traitement préventif dans le SHU familial ?

Ce n'est malheureusement pas prévisible dans un proche avenir. Bien sûr, lorsqu'il existe une anomalie bien caractérisée, comme l'absence de la molécule interrompant l'activation du complément, la compensation du déficit pourrait théoriquement éviter l'apparition de la maladie. Il n'existe cependant aucune preuve que cela puisse se vérifier dans la pratique. Dans ce cas précis, et sous réserve de la confirmation de l'efficacité de la compensation, la thérapie génique pourrait permettre d'implanter le gène fabriquant la molécule absente, de la produire et d'éviter la maladie. Les cellules endothéliales, qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins, sont certainement les acteurs décisifs de la constitution d'un SHU. Des recherches nombreuses et fructueuses sur leur fonctionnement sont en cours. Elles permettront d'élucider les mécanismes de la microangiopathie thrombotique et d'en proposer la correction. Dans la majorité des formes familiales, on ignore la cause intime du trouble. Il n'est donc pas possible d'envisager un traitement préventif. Il est désolant pour le médecin d'avouer une telle ignorance et de ne pouvoir apporter d'amélioration. Il est surtout angoissant pour les familles de vivre une telle impuissance. Cette situation doit être améliorée par l'information la plus complète et la plus concrète. Un soutien psychologique peut être proposé à l'ensemble des familles, aux membres atteints et aux personnes indemnes, afin de leur permettre d'exprimer leurs sentiments, leurs angoisses, leurs espoirs, d'accentuer les liens de solidarité familiale et d'écarter, si nécessaire, la culpabilité consciente ou inconsciente.