

Thrombopénie et insuffisance rénale aiguë

Thrombocytopenia and acute kidney injury

T. Baudoux¹, P. Madhoun^{2,3}, E. Carlier⁴, T. Richard⁴ et M. Vanhaeverbeek⁵

¹Département de Médecine Interne, Hôpital Erasme,

²Département de Néphrologie, C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale,

³Département de Néphrologie, Hôpital Erasme, Département des Soins Intensifs,

⁵de Médecine Interne, C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale

RESUME

Un homme de 31 ans est adressé aux urgences pour fièvre, douleurs abdominales et vomissements. La biologie réalisée à l'admission montre un syndrome inflammatoire, une thrombopénie et une insuffisance rénale sévère avec une protéinurie supérieure à 3 g/24 h. Le bilan permettra de conclure à une néphrite interstitielle aiguë et une sérologie reviendra positive pour un Hantavirus. Au travers de ce cas clinique, nous illustrons le diagnostic différentiel des insuffisances rénales aiguës et rappelons la théorie des fièvres hémorragiques à Hantavirus : la présentation classique associe un syndrome grippal, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. Le Hantavirus est endémique dans certaines régions d'Europe et en Belgique. Ce tableau clinique doit évoquer le diagnostic si le patient a séjourné dans une zone à risque.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 520-4

ABSTRACT

A 31-year old man is addressed to the emergency department for fever, abdominal pain and vomiting. Laboratory tests reveal an inflammatory syndrome, thrombocytopenia, acute kidney injury associated with major proteinuria (more than 3 g/24 h). Evaluation will conclude to an acute interstitial nephritis and the serology is positive for Hantavirus. This clinical case illustrates differential diagnosis of acute renal failure and reminds the theory of hemorrhagic fever with renal syndrome : usual clinical presentation is " flue " - like symptoms, thrombocytopenia and acute renal failure. Hantavirus is endemic in some area in Europe and in Belgium. This clinical presentation should suggest the diagnosis if the patient has stayed in an endemic area.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 520-4

Key words : thrombocytopenia, acute kidney injury, Hantavirus, Puumala

INTRODUCTION

Les fièvres hémorragiques constituent une cause importante de maladie chez l'homme et posent un problème de santé publique à l'échelle mondiale. La plupart d'entre elles sont des zoonoses et sont transmises à l'homme par des piqûres de tiques, de moustiques ou de manière indirecte par les fèces et les urines de rongeurs. La majorité des agents responsables sont rares en Europe et en Belgique et le syndrome associé aux fièvres hémorragiques est souvent considéré comme une maladie d'importation ou tout simplement comme une maladie tropicale. Cependant, certains des virus responsables sont endémiques en Europe et en Belgique. En effet, le *Puumalavirus*, un sérotype du *Hantavirus* est

responsable d'une centaine de cas annuels en Belgique. Au travers d'un cas clinique, nous illustrons le diagnostic différentiel des insuffisances rénales aiguës puis revoyons les fièvres hémorragiques associées au *Puumalavirus*.

CAS CLINIQUE

Un jeune homme de 31 ans, sans emploi, se présente aux urgences avec des vomissements abondants, de l'inappétence, de la fièvre et des épigastralgies depuis 6 jours ainsi que de la diarrhée depuis le jour de l'admission. Un traitement empirique par ciprofloxacine a été instauré par le médecin traitant 5 jours avant l'hospitalisation sans amélioration clinique. A l'anamnèse, le patient ne présente aucun antécédent

particulier, ne rapporte pas de voyage récent, admet un éthyisme et un tabagisme modéré sans consommation d'autre drogue. Le patient ne prend aucun traitement chronique et n'a pas pris d'anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) depuis le début des symptômes. A l'examen physique, la température est de 37,4 °C, la tension artérielle de 119/71 mmHg et la fréquence cardiaque de 88/minute. Le patient est abattu, présente un érythème conjonctival et une sensibilité abdominale diffuse ; on ne note pas de pétéchie ou de purpura. La biologie réalisée aux urgences montre une thrombopénie à 38.000/mm³, une hyperleucocytose à 18.000/mm³ avec 77 % de polynucléaires neutrophiles sans anémie. On note également une insuffisance rénale avec une urée à 119 mg/dl et une créatinine à 3,3 mg/dl ainsi qu'une albumine à 2,2 g/dl. La coagulation (aPTT et PTT) est conservée et les DDimères sont augmentés de même que les LDH (663 mU/ml). On n'observe pas d'augmentation des transaminases ou des CPK. Le patient est hospitalisé pour une suspicion de gastro-entérite avec une insuffisance rénale prérénale et une coagulation intravasculaire disséminée. La suite du bilan infirmera cette hypothèse.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'insuffisance rénale aiguë se définit par une chute de la filtration glomérulaire et se caractérise biologiquement par une élévation marquée de la créatinine et de l'urée. L'hyperkaliémie, la surcharge hydrique ou l'acidose qui en résultent peuvent être une menace directe pour la survie du patient et une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide s'impose. Les insuffisances rénales aiguës sont classiquement divisées en trois catégories : intra-rénale (10-50 % des cas), prérénale (40-70 % des cas) et postrénale (10 % des cas). Le lendemain de l'admission, une échographie des voies urinaires est réalisée. Elle permet de confirmer le caractère aigu de l'insuffisance rénale (différenciation corticomédullaire préservée, reins non atrophiés : volume modérément augmenté) et d'exclure une composante postrénale à l'insuffisance rénale : aucun obstacle n'est visualisé sur les voies urinaires. Aucune amélioration de la fonction rénale n'est observée après remplissage vasculaire. Par ailleurs, malgré les vomissements et la diarrhée rapportés à l'anamnèse, le patient ne présente pas de signe d'hypovolémie évident à l'admission : absence d'hypotension orthostatique et de tachycardie. Au vu de l'histoire clinique et de l'évolution, les causes prérénales et postrénales d'insuffisance rénale sont écartées.

Les nécroses tubulaires, les glomérulopathies, les néphrites interstitielles et les atteintes vasculaires représentent les atteintes parenchymateuses possibles. Une fraction excrétrice de Na⁺ calculée à 1,5 % est en faveur d'une origine rénale. Une biologie complémentaire, un examen des urines et des coprocultures ainsi que des sérologies sont réalisés (tableaux 1 et 2).

Tableau 1 : Biologie complémentaire.

Biologie	Résultats
Facteur anti-nucléaire, anticorps anticytoplasme des neutrophiles et anticorps anti-membrane basale	Absence
Cryoglobulines	Absence
ASLO	121 UI/ml (N < 116 UI/ml)
Schizocytes	Absence
Haptoglobine	246 mg/dl (N = 36-195)
Immunoélectrophorèse	Normale
Sérologie Toxoplasmose	IgM négatif ; IgG 151 UI/ml
Sérologie <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Négatif
Sérologie CMV	IgM négatif ; IgG > 125 UI/ml
Sérologie Leptospirose	Négatif
Sérologie EBV	IgM négatif ; IgG 700 UI/ml
Sérologie <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	IgM négatif ; IgG 20,8 UI/ml
Sérologie <i>Adenovirus</i>	Négatif
Sérologie <i>Pool Enterovirus</i>	Négatif
Sérologie HCV, HBV, HAV	Négatif
Sérologie HIV	Négatif
Sérologie <i>Legionella</i>	Négatif
Sérologie <i>Salmonella</i>	Négatif
Sérologie <i>Brucella</i>	Négatif
Sérologie <i>Borellia</i>	Négatif
Sérologie <i>Hantavirus (ratio)</i>	IgG négatif ; IgM 14,72 (N < 0,9)

Les nécroses tubulaires aiguës représentent la première cause d'insuffisance rénale parenchymateuse. L'absence de contact avec une substance néphrotoxique, d'argument pour un *crush syndrome*, un choc septique ou hypovolémique permet d'exclure ce diagnostic. Les causes vasculaires d'insuffisances rénales aiguës sont fréquentes chez les patients âgés avec une athéromatose avancée, mais atypiques chez le sujet jeune. Par ailleurs, l'occlusion de l'artère rénale d'origine embolique est rare et n'explique une insuffisance rénale aiguë que si le rein controlatéral ne fonctionne déjà plus. Une cause vasculaire est donc exclue. L'absence de schizocyte et l'absence de diminution du taux d'haptoglobine plaident contre une microangiopathie thrombotique. Une atteinte glomérulaire ou interstitielle reste possible¹. Vu l'absence d'amélioration de la fonction rénale au 5^{ème} jour, une biopsie rénale est réalisée. Elle montre un infiltrat inflammatoire de l'interstitium (lymphocytes, plasmocytes, rares polynucléaires éosinophiles et

Tableau 2 : Examens des urines.

Jour d'hospitalisation	Durée de la récolte urinaire	Volume de la récolte urinaire	Cellules/champs		Protéinurie
			Leucocytes	Globules rouges	
2 ^{ème}	Echantillon	(-)	Absence	51-100	140 mg/dl
5 ^{ème}	24 heures	6.000 ml	(-)	(-)	3,54 g/24 h (*)

(*) : protéinurie non sélective d'origine glomérulaire ; (-) : données non disponibles.

neutrophiles) sans atteinte glomérulaire. L'examen en immunofluorescence est non contributif. Devant une néphrite interstitielle, une étiologie médicamenteuse doit toujours être suspectée car elle représente de loin la première cause (plus de deux tiers des cas). Les AINS et les antibiotiques sont principalement concernés mais de nombreux autres médicaments peuvent également être impliqués^{2,3}. Au vu de l'évolution clinique et de l'anamnèse, une cause médicamenteuse à la néphrite interstitielle est peu probable. Les autres causes de néphrites interstitielles sont les agents infectieux (rubéole, CMV, EBV, HIV, HCV, HBV, *Hantavirus*, leptospirose, borréliose, toxoplasmose, leishmaniose, Staphylocoque, Streptocoque, *Campylobacter*, diphtérie, syphilis, Mycoplasme) et les maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose et cirrhose biliaire primitive). Une maladie auto-immune doit être exclue mais reste moins probable compte tenu de la clinique et de l'anamnèse ; une infection doit avant tout être recherchée. Les coprocultures et les hémocultures restent négatives. Les sérologies demandées sont reprises dans le tableau 1. Le patient a été traité de manière conservatrice avec administration de paracétamol, de perfusions salines et d'anti-nauséeux. En cours de séjour, on observe une évolution clinique favorable spontanée. Au huitième jour d'hospitalisation, la fonction rénale est en voie de normalisation (créatinine 1,5 mg/dl et urée 36 mg/dl) et la thrombopénie s'est résolue (272.000/mm³). Le patient se sent nettement mieux et signe une sortie exigée. La sérologie pour le *Hantavirus* reviendra positive après son départ. Trois semaines plus tard, une biologie est réalisée en ambulatoire qui montre une normalisation de la fonction rénale (créatinine 0,89 mg/dl et urée 23 mg/dl) et de la thrombopénie (269.000/mm³). Un graphique reprend l'évolution de la créatininémie et du taux de plaquettes (figure 1).

DISCUSSION

Selon le sérotype (plus de 20) impliqué, le *Hantavirus* peut être responsable de trois grands syndromes cliniques. Le premier, le syndrome pulmonaire humain (*human pulmonary syndrome* - HPS) qu'on retrouve presque exclusivement en Amérique et dont la mortalité peut atteindre 50 %. Le deuxième, la fièvre hémorragique avec atteinte rénale (*Hemorrhagic fever with renal syndrome* - HFRS) dont la mortalité peut atteindre 15 %, que l'on retrouve dans les Balkans et en Asie. Enfin la néphropathie

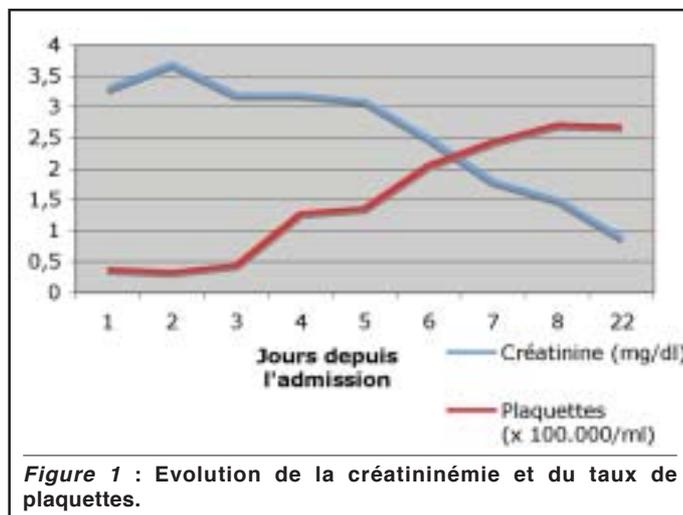


Figure 1 : Evolution de la créatininémie et du taux de plaquettes.

épidémique (*nephropathia epidemica* - NE) dont la mortalité est inférieure à 1 %, est la forme retrouvée en Belgique et en Europe Occidentale. Dans cet article, nous revoyons la forme NE illustrée par ce cas clinique.

Ce cas clinique est caractéristique des épisodes infectieux dus au *Puumala Virus* (PUUV), le *Hantavirus* endémique en Europe Occidentale et en Belgique. Le *Hantavirus* est un virus à RNA et fait partie des *Bunyaviridae virus* dont le principal réservoir est constitué par un rongeur (porteur sain). Pour le PUUV, il s'agit d'un campagnol : *Clethrionomys glareolus* (figure 2). La distribution géographique du virus est donc intimement liée à celle de son hôte. L'homme n'est pas un réservoir naturel. La contamination se fait suite à l'aérosolisation du virus contenu dans la salive, les fèces ou les urines des rongeurs. En Belgique, on dénombre de 100 à 200 cas/an, principalement dans les régions de l'Entre-Sambre-et-Meuse et les Ardennes. Une étude récente menée en Belgique a démontré qu'il existe un lien étroit entre l'incidence annuelle des hantaviroses et le climat. Ceci s'explique par l'abondance de nourriture disponible pour les rongeurs corrélée au climat⁴. Un contact visuel avec des campagnols, le travail en forêt ou la manipulation de rongeurs en laboratoire sont des facteurs de risque⁵. La période d'incubation est de 2 à 4 semaines. Ce virus est classiquement responsable d'une forme légère de fièvre hémorragique avec insuffisance rénale. Néanmoins, des formes sévères de type HFRS ont aussi été décrites suite à des infections à PUUV⁶ et les cas d'importations dus à d'autres sérotypes plus virulents (*Saaremaa Virus*, *Dobrava Virus*, *Seoul Virus*, *Hantaanvirus*, *Sin Nombre Virus*, *Andes Virus*) ne sont



Figure 2 : *Clethrionomys glareolus* ou campagnol.

pas exceptionnels. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, les céphalées, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements. La thrombopénie, l'insuffisance rénale et l'hématurie sont présentes dans plus de 75 % des cas⁷. L'importance de la protéinurie est variable mais peut atteindre 12 g/24 h et atteint des valeurs comparables à celles retrouvées dans le syndrome néphrotique dans 25 % des cas⁸. Cette protéinurie est classiquement non sélective, ce qui indique son origine glomérulaire. En outre, un infiltrat pulmonaire ou des épanchements pleuraux sont décrits dans 20 % des cas. Les autres signes et symptômes sont repris dans le tableau 3.

Le mécanisme physiopathologique principal est une augmentation de la perméabilité endothéliale. Les *Hantavirus* se répliquent surtout dans les macrophages et dans les cellules endothéliales (rein et poumons surtout), mais il n'y a pas d'effet toxique direct du virus sur ces cellules. Il semble que l'augmentation de la perméabilité capillaire soit le résultat d'un dysfonctionnement de la protéine alphaV3 integrine. Celle-ci joue un rôle essentiel dans l'entrée du virus dans la cellule. Par ailleurs, cette protéine joue également un rôle important dans l'agrégation plaquettaire, l'adhésion cellulaire et l'intégrité de la barrière vasculaire. Il a pu être démontré que l'interaction du virus avec cette protéine était responsable d'une altération de ses fonctions expliquant l'augmentation de la perméabilité vasculaire observée⁹.

Le traitement est supportif^{7,9}, rarement les patients nécessitent une dialyse transitoire. La ribavirine a fait ses preuves dans certaines études chez des patients infectés par des sérotypes responsables de formes sévères de la maladie (HFRS), mais son indication reste douteuse dans les formes légères qu'on trouve en Europe Occidentale. Un cas de thrombocytopénie sévère et prolongée répondant aux corticoïdes a également été publié¹⁰. Les complications, outre l'insuffisance rénale aiguë, sont rares. Des cas de Guillain-Barré, de péricardite, d'encéphalite ou de panhypopituitarisme sur hémorragie hypophysaire ont

Tableau 3 : Signes et symptômes en cas de fièvres hémorragiques à *Puumalavirus*³.

Signes et symptômes	Fréquences (%)
Fièvre	97-100
Céphalées	62-90
Douleurs abdominales	64-75
Douleurs dorsales	63-82
Nausées et vomissements	33-83
Vertiges	12-25
Pétéchies (localisation fréquente au palais)	12
Conjonctivite	14
Hémorragie digestive	2
Hypotension (< 90/60 mmHg)	1-2
Trouble de la vision	10-35
Oligurie (< 0,5 l/j)	54-70
Polyurie (> 2 l/j)	97-100
Leucocytose (> 10.000/mm ³)	23-57
Thrombopénie (< 52-75.000/mm ³)	56-68
Protéinurie	84-100
Hématurie	58-85
Créatinine > 1,69 mg/l	90
Élévation des transaminases	41-60
Recours transitoire à la dialyse	5-7

été décrits, mais la mortalité globale reste inférieure à 1 %^{7,9}. Certaines études rapportent une augmentation de la tension artérielle et de la protéinurie cinq ans après une infection à *Hantavirus* par rapport à un groupe contrôle mais cette différence disparaît dix ans après l'infection^{9,10}. Le diagnostic est suspecté sur base de la clinique et confirmé par la sérologie, en effet les IgM et les IgG sont déjà présents à la phase clinique de la maladie. La biopsie rénale montre classiquement une néphrite tubulo-interstitielle. Malgré l'importance de la protéinurie, les lésions glomérulaires sont généralement peu importantes ; une hypercellularité et une expansion du mésangium peuvent s'observer en microscopie optique^{6,8}. Des tests diagnostiques par PCR existent, mais leur utilisation reste controversée. Plus récemment, l'ARN a également été mis en évidence dans la salive de sujets atteints¹³.

CONCLUSIONS

Ce cas clinique illustre la complexité du diagnostic différentiel des insuffisances rénales aiguës d'origine rénale. La clinique, si elle est parfois spécifique, permet rarement à elle seule de faire un diagnostic de certitude. Devant l'éventail de diagnostics possibles, la solution viendra souvent d'examen

complémentaires comme l'anatomie pathologique, des sérologies ou la recherche d'auto-anticorps par exemple. La réalisation ou non d'une biopsie rénale est une question centrale au cours de la prise en charge. L'absence d'évolution rapidement favorable, la présence de signes cliniques et biologiques plaidant pour une maladie systémique et la présence d'une protéinurie et d'une hématurie sont des arguments pour la biopsie. En effet, certaines glomérulonéphrites rapidement progressives nécessitent un traitement rapide et la décision de traiter se fera sur base de l'histologie. Par ailleurs, ce cas clinique est aussi illustratif de l'importance de l'épidémiologie dans le diagnostic différentiel du clinicien. La clinique des fièvres à *Puumalavirus* est peu spécifique conduisant souvent à des retards de diagnostic dans les zones non endémiques¹⁴. En Belgique, les cas de PUUV se concentrent dans la région de l'Entre-Sambre-et-Meuse et les Ardennes où notre patient réside. Un séjour en zone endémique est un indice supplémentaire important dans la stratégie diagnostique. Pour notre patient, une anamnèse orientée *a posteriori* n'a pas mis d'autre facteur d'exposition en évidence que l'utilisation de bois de chauffage entreposé dans une remise.

Les fièvres hémorragiques restent des maladies méconnues en Europe Occidentale. Cependant, certaines d'entre elles ne sont pas exceptionnelles en Belgique comme la fièvre hémorragique associée au *Puumalavirus*.

Devant un tableau de gastro-entérite d'évolution atypique, associée à une thrombopénie et une insuffisance rénale d'origine rénale, ce diagnostic doit rapidement être évoqué, surtout lorsque le patient a séjourné dans une zone endémique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hilton R : Acute renal failure. *BMJ* 2006 ; 333 : 786-90
2. Michel DM, CJ Kelly : Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 506-15
3. Baker RJ, Pusey CD : The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 8-11

4. Tersago K, Verhagen R, Servais A, Heyman P, Ducoffre G, Leirs H : Hantavirus disease (nephropathia epidemica) in Belgium : effects of tree seed production and climate. *Epidemiol Infect* 2008 ; 7 : 1-7
5. Van Looek F, Thomas I, Clement J, Ghoois S : A Case-Control Study after a Hantavirus Infection Outbreak in the South of Belgium : Who Is at Risk ? *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 834-9
6. Ferluga D, Vizjak A : Hantavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1653-8
7. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A : Hantavirus infection in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 10 : 653-61
8. Mustonen J, Helin H, Pietila K *et al.* : Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 121-6
9. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ : Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3669-79
10. Dunst R, Mettang T, Kuhlmann U : Severe thrombocytopenia and response to corticosteroids in a case of nephropathia epidemica. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 116-20
11. Mäkelä S, Ala-Houhala I, Mustonen J *et al.* : Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int* 2000 ; 4 : 1711-8
12. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO *et al.* : Ten years prognosis of Puumala Hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2006 ; 11 : 2043-8
13. Petterson L, Klingström J, Hardestam J, Lundkvist A : Hantavirus RNA in saliva from patients with Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 3 : 406-11
14. Wichmann D, Slenczka W, Alter P, Boehm S, Feldman H : Hemorrhagic fever with renal syndrome : diagnostic problems with a known disease. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 3414-6

Correspondance et tirés à part :

T. BAUDOUX
Boulevard G. Van Haelen 201
1190 Bruxelles
E-mail : tbaudoux@ulb.ac.be

Travail reçu le 11 février 2009 ; accepté dans sa version définitive le 29 août 2009.