

Expertise Médicale Continue en néphrologie

Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte[☆]

Hemolytic uremic syndrome in adults

Alexandre Hertig, Christophe Ridel, Éric Rondeau^{*}

Service des urgences néphrologiques et transplantation rénale, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Syndrome hémolytique et urémique
Shigatoxines
Insuffisance rénale
Facteur H
Échanges plasmatiques

RÉSUMÉ

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est dû à une microangiopathie thrombotique intrarénale, entraînant une hypertension artérielle et une insuffisance rénale aiguë (IRA). Sa pathogénie comprend une lésion/activation de l'endothélium, essentiellement au niveau rénal, induite par des entérotoxines bactériennes, des médicaments toxiques, ou des autoanticorps. Une hyperactivation de la voie alterne du complément en rapport avec un déficit hétérozygote en protéines régulatrices (facteur H, facteur I ou protéine MCP) peut aussi être associée à un SHU. Plus rarement, les microthromboses sont liées à un déficit acquis ou congénital en protéase du facteur de von Willebrand. L'anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, la thrombopénie sans coagulation intravasculaire disséminée, et l'insuffisance rénale sont caractéristiques. Dans les SHU typiques, une diarrhée prodromique, volontiers sanglante, est observée, en rapport avec une infection par une entérobactérie pathogène, souvent le *E. coli* O157 : H7. Le SHU peut aussi être observé dans le post-partum, et est alors en rapport avec un déficit en facteur H. Il peut aussi compliquer un traitement par mitomycine C, gemcitabine, ciclosporine A, ou tacrolimus, et plus récemment le bevacizumab, un anticorps anti-VEGF. Les SHU atypiques, sans diarrhée prodromique, qu'ils soient sporadiques ou familiaux, peuvent révéler un déficit hétérozygote en facteur H, facteur I ou protéine MCP. Des formes autoimmunes avec anticorps anti-facteur H ont aussi été décrites, ainsi que des mutations avec gain de fonction du facteur B ou du C3. Plus récemment des mutations de la thrombomoduline, qui participe aussi à la régulation de la voie alterne, ont été décrites dans des formes familiales de SHU. Certains SHU compliquent l'évolution de néphropathies chroniques : néphroangiosclérose, glomérulonéphrites chroniques, néphrite radique, sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides. Le pronostic s'est amélioré, avec une survie des malades de plus de 85 % à 1 an. L'insuffisance rénale chronique séquellaire est observée dans 20 à 65 % des cas. Les perfusions de plasma frais ou les échanges plasmatiques permettent le plus souvent de corriger l'hémolyse et la thrombopénie. La corticothérapie est discutée, ainsi que les immunosuppresseurs dans les formes autoimmunes réfractaires ou à rechute, liées parfois à un déficit en protéase du facteur de von Willebrand. Un anticorps anti-C5, l'eculizumab, est actuellement à l'essai mais semble être très efficace dans les formes liées à une hyperactivation de la voie alterne du complément. En cas d'insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale est possible mais le risque de récurrence, quasi nul dans les formes postinfectieuses, est de 70 à 80 % dans les formes liées à un déficit en facteur H, I ou en protéine MCP.

© 2010 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is related to a renal thrombotic microangiopathy, inducing hypertension and acute renal failure (ARF). Its pathogenesis involves an activation/lesion of microvascular endothelial cells, mainly in the renal vasculature, secondary to bacterial toxins, drugs, or autoantibodies. An overactivation of the complement alternate pathway secondary to a heterozygote deficiency of regulatory proteins (factor H, factor I or MCP) or to an activating mutation of factor B or C3 can also result in HUS. Less frequently, renal microthrombi are due to an acquired or a constitutional

Keywords:

Hemolytic uremic syndrome
Shigatoxin
Renal failure
Factor H
Plasma exchanges

[☆] Cet article est paru initialement dans EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Néphrologie 18-046-D-10, 2008. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.rondeau@tnn.aphp.fr (É. Rondeau).

deficiency in ADAMTS-13, the protease cleaving von Willebrand factor. Hemolytic anemia with schistocytes, thrombocytopenia without evidence of disseminated intravascular coagulation, and renal failure are consistently found. In typical HUS, a prodromal diarrhea, with blood in the stools, is observed, related to pathogenic enterobacteria, most frequently *E. Coli* O157:H7. HUS may also occur in the post partum period, and is then related to a factor H or factor I deficiency. HUS may also occur after various treatments such as mitomycin C, gemcitabine, ciclosporin A, or tacrolimus, and as reported more recently bevacizumab, an anti VEGF antibody. Atypical HUS are not associated with diarrhea, may be sporadic or familial, and can be related to an overactivation of the complement alternate pathway. More recently, some of them have been related to a mutation of thrombomodulin, which also regulates the alternate pathway of complement. In adults, several HUS are encountered in the course of chronic nephropathies: nephroangiosclerosis, chronic glomerulonephritis, post irradiation nephropathy, scleroderma, disseminated lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome. Overall the prognosis of HUS has improved, with a patient survival greater than 85% at 1 year. Chronic renal failure is observed as a sequella in 20 to 65% of the cases. Plasma infusions and plasma exchanges are effective in most of the cases to treat hemolysis and thrombocytopenia. Steroid therapy is debated, as well as immunosuppressive drugs, including rituximab, in autoimmune forms. A new monoclonal anti-C5 antibody is tested, and seems to be effective in atypical HUS with abnormal complement alternate pathway activation. If terminal renal failure occurs, renal transplantation can be performed but the risk of recurrence, which very low in post infectious forms of HUS, is about 70 to 80% in genetic forms of complement regulatory protein deficiency.

© 2010 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Nous détaillons ici les caractéristiques et les données récentes concernant le syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte, complétant ainsi le chapitre sur les microangiopathies thrombotiques récemment actualisé, et le chapitre sur le SHU de l'enfant qui est développé par ailleurs [1]. La microangiopathie thrombotique est un syndrome anatomoclinique qui consiste en l'association d'une anémie hémolytique de type microangiopathique, d'une thrombopénie périphérique et de lésions thrombotiques des microvaisseaux [2]. Ces microthromboses diffuses, expliquant la thrombopénie, créent des résistances au passage des globules rouges qui se fragmentent en schizocytes. Les thromboses peuvent toucher préférentiellement le cerveau et le rein, mais aussi le cœur et pratiquement tous les autres organes vitaux.

On distingue parmi les microangiopathies thrombotiques, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) d'une part, et le SHU d'autre part [3]. Le PTT a un début souvent brutal et est caractérisé par le développement de thromboses artérielles ou capillaires dans le cerveau, le cœur et d'autres organes. L'hypertension et l'insuffisance rénale sévère sont rares. Cette maladie est due à une carence congénitale ou acquise en ADAMTS13, protéase du facteur de von Willebrand [4,5].

Le SHU est une entité différente où l'atteinte rénale est prédominante et qui, dans les formes typiques postinfectieuses, est précédée d'une diarrhée hémorragique. La pathogénie du SHU fait appel à une lésion endothéliale d'origine infectieuse, toxique ou immunologique [6,7]. D'autres pathologies telles que le lupus érythémateux disséminé, la greffe de moelle ou la transplantation d'organes solides, les traitements chimiothérapeutiques, les coagulopathies de consommation et les cancers métastasés peuvent également se compliquer de microangiopathies thrombotiques avec des atteintes neurologiques et rénales variables [2,8,9].

2. Physiopathologie

Deux phénomènes semblent jouer un rôle important : l'agrégation plaquettaire intravasculaire et l'altération des propriétés de la cellule endothéliale qui passe d'une activité antiagrégante plaquettaire, antithrombotique et profibrinolytique, à une activité proagrégante, prothrombotique et antifibrinolytique. Différents agents responsables de microangiopathie thrombotique, toxiques, infectieux ou immunologiques peuvent effectivement entraîner des lésions endothéliales. Un déficit d'activité fibrinolytique local dans les microvaisseaux atteints a été démontré, probablement en

rapport avec un excès d'inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI-1) [10]. En immunofluorescence indirecte, nous avons mis en évidence des dépôts de PAI-1 au sein de la fibrine dans les lésions de microangiopathie thrombotique de l'enfant et de l'adulte (Fig. 1). Cependant, la cascade d'événements entre la lésion endothéliale et les microthromboses n'est pas toujours claire et semble différente dans le SHU et le PTT. Dans tous les cas, les lésions des cellules endothéliales induisent des agrégats plaquettaires, entraînant des microthromboses [4,11–13].

2.1. Lésions endothéliales et SHU lié aux shigatoxines

Les SHU épidémiques associés à des diarrhées sont dus à certaines souches d'entérobactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* principalement) sécrétant des entérotoxines bactériennes [14]. En 1977, Konowalchuk et al. ont isolé une toxine sécrétée par une souche d'*E. coli* responsable de diarrhée hémorragique et de SHU chez l'enfant [15]. Cette toxine a un effet cytotoxique sur les cellules Vero, cellules du rein de singe vert africain, et est appelée verotoxine ou shigatoxine. La plupart des SHU postdiarrhée sont dus à une infection par *E. coli* O157 : H7 producteur de shigatoxines ou par *S. dysenteriae* sérotype 1 [7,16]. Il a été montré que les shigatoxines 1 et les shigatoxines 2 peuvent se lier à un récepteur de surface cellulaire le globotriaosylcéramide (Gb3), être internalisées dans les endosomes et aller inhiber l'élongation des chaînes protéiques au niveau de l'acide ribonucléique (ARN) de transfert sur les ribosomes. Il en résulte une inhibition de la synthèse protéique dans les cellules cibles telles que les cellules endothéliales glomérulaires [17]. Le détachement, l'apoptose ou la nécrose de ces cellules conduit à l'exposition de la membrane basale sous-jacente, thrombogénique, qui va causer l'activation des plaquettes et l'activation de la coagulation.

Cette séquence d'événements est confirmée par l'observation d'un gonflement endothélial et d'un détachement des cellules endothéliales, d'une adhésion des plaquettes à la membrane basale et de dépôts de fibrine dans les lésions de SHU humain ou animal. Plus récemment, des lésions de SHU ont pu être induites par l'injection de shigatoxine à des souris déficientes en ADAMTS13 [18].

Les shigatoxines peuvent aussi être cytotoxiques pour les cellules mésangiales et les cellules rénales tubulaires, participant ainsi à la gravité de l'insuffisance rénale. Les shigatoxines augmentent l'expression endothéliale de molécules d'adhésion telles que E sélectine, ICAM-1 ou VCAM-1 et favorisent l'adhésion

des leucocytes et des plaquettes. Enfin, les shigatoxines peuvent augmenter l'expression d'interleukine 6 et de MCP1 dans le rein ainsi que l'expression de TNF α et d'interleukine 1 β dans les monocytes macrophages. Ces cytokines augmentent l'expression de Gb3 à la surface endothéliale, rendant les cellules plus susceptibles à l'effet cytotoxique des shigatoxines. Il a aussi été montré que les shigatoxines peuvent être transportées par les leucocytes depuis le côlon jusqu'au rein par voie sanguine [19].

Les patients ayant un SHU postdiarrhée ont en général un taux normal ou modérément diminué d'ADAMTS13 et n'ont pas d'anticorps inhibiteurs circulants. Contrairement aux lésions observées au cours du PTT, les thrombis dans les glomérules rénaux au cours du SHU postdiarrhée contiennent de la fibrine et des plaquettes, très peu de facteur de von Willebrand. En présence d'ADAMTS13, l'augmentation des forces de cisaillement liée aux thromboses microvasculaires entraîne une accentuation du clivage du facteur de von Willebrand circulant, augmentant ainsi les formes de petit poids moléculaire.

2.2. Lésions endothéliales et SHU atypiques

Dans le SHU atypique non précédé par une infection à entérobactérie sécrétrice de verotoxine, la pathogénie est différente. Celui-ci peut être génétiquement transmis et est alors souvent récidivant [20].

Les SHU atypiques dans leur forme familiale ont été rapportés à des mutations sur une des trois protéines impliquées dans la régulation de l'activation de la voie alterne du complément [11,14,21–30]. Certains SHU atypiques sporadiques sont également liés à ce type de mutation. Deux de ces protéines, le facteur H du complément et le cofacteur membranaire CD46 sont des membres de la régulation de la voie alterne du complément dont les gènes sont localisés sur le chromosome 1 en position 1q32 (Fig. 2) [31–33]. Ces deux protéines sont des cofacteurs du facteur I qui est une sérine protéase circulante qui clive et inactive le C3b fixé à la surface cellulaire ainsi que le C4b en présence d'un cofacteur. Ces SHU sont transmis de façon autosomique dominante avec une pénétrance extrêmement variable [34]. De plus, le déficit homozygote en facteur H ou en facteur I peut être associé au développement d'une glomérulonéphrite membranoproliférative sans SHU [35,36]. Les raisons de ces variations phénotypiques chez ces patients restent inconnues. Une analyse des haplotypes a suggéré que le risque de SHU atypique pourrait aussi être lié au gène du facteur H ou de la protéine *membrane cofactor protein* (MCP) alors qu'aucune mutation n'avait été mise en évidence dans l'un ou l'autre gène [33]. Des SHU atypiques ont aussi été décrits chez des patients porteurs de mutations avec gain de fonction du facteur B ou du C3, qui aboutissent aussi à une hyperactivation de la voie alterne du complément. Enfin, plus récemment quelques rares formes de SHU atypiques ont été rattachées à une mutation

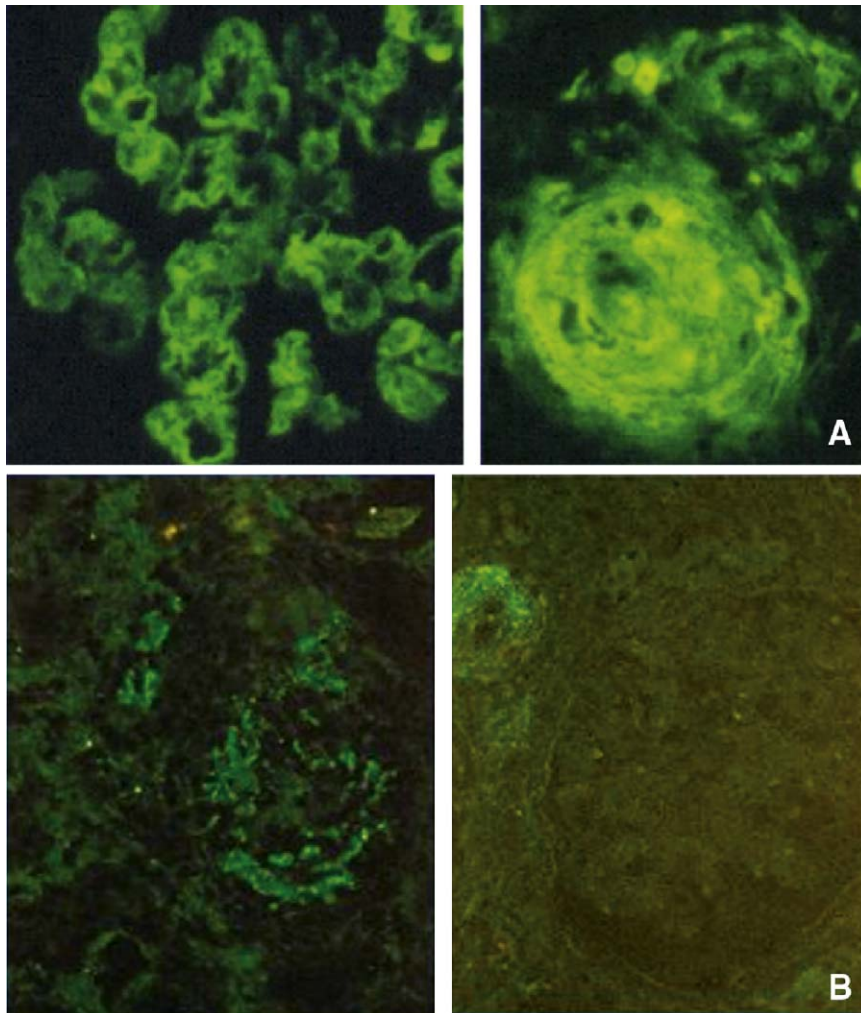


Fig. 1. Immunofluorescence indirecte montrant les dépôts glomérulaires et vasculaires de fibrine (A) et de PAI (B) au cours du syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte.

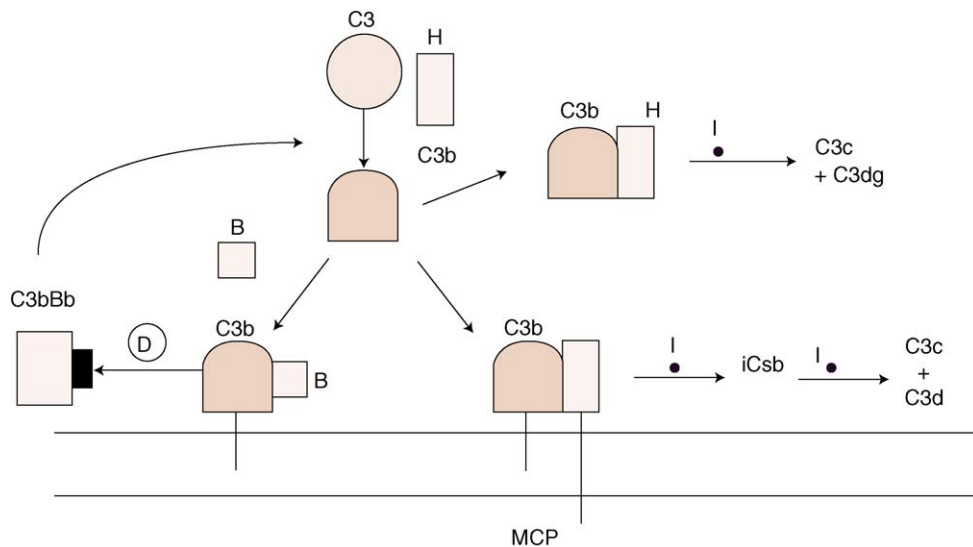


Fig. 2. Activation de la voie alterne du complément. Le C3 est partiellement clivé en C3b par la C3 convertase. Le C3b peut alors se lier au facteur H et devenir un substrat pour le facteur I, sérine protéase qui dégrade le C3b en dérivés inactifs. Le C3b peut aussi se lier à la protéine membranaire MCP (membrane cofactor protein, ou CD46), et être alors clivé par le facteur I en dérivés inactifs. Enfin, le C3b peut se lier au facteur B et ce complexe est alors partiellement clivé par le facteur D et aboutit à la formation de la C3 convertase alterne C3bBb, qui va à son tour cliver le C3 et amplifier la réaction. La C3 convertase permet aussi l'activation de la phase finale du complément et la formation du complexe C5b9.

de la thrombomoduline, qui peut aussi participer à la régulation de la voie alterne du complément. Le rôle d'autres facteurs de régulation de l'activation du complément n'est pas exclu. Plus rarement, des autoanticorps dirigés contre le facteur H ont été décrits chez des patients présentant un SHU atypique [37]. Ces anomalies génétiques restent parfois asymptomatiques, suggérant qu'il s'agit de facteurs de susceptibilité et que d'autres facteurs, jouant le rôle de facteur déclenchant, sont nécessaires pour l'expression de la maladie. Comment l'activation de la voie alterne entraîne-t-elle les lésions endothéliales est pour l'instant une question non complètement résolue [38]. De même, pourquoi le rein est-il le siège principal, même si non exclusif, des lésions thrombotiques ? Cela pourrait être lié à une plus forte expression de Gb3 pour les cellules endothéliales et vasculaires rénales dans les formes postinfectieuses, ou à une moindre capacité de protection contre l'activation du complément et le complexe d'attaque membranaire [39].

Le diagnostic des SHU atypiques nécessite des investigations de la voie alterne du complément avec un dosage notamment du C3 et du C4. De même, il peut exister une diminution des taux de facteur H et de facteur I ou de l'expression de la protéine MCP à la surface des leucocytes. Cependant, parfois l'activation du complément n'est pas toujours présente et certaines mutations ne modifient pas l'expression des protéines mutées. Dès lors, des analyses fonctionnelles ainsi que des études génétiques détaillées sont souvent nécessaires pour démontrer l'implication de la régulation de l'activation du complément dans la pathogénie du SHU [30].

Tous les SHU ne sont pas expliqués par des lésions endothéliales liées aux shigatoxines ou à une anomalie du complément. La lésion endothéliale pourrait aussi être d'origine toxique après mitomycine C par exemple ou auto-immune, puisque des anticorps cytotoxiques anticellules endothéliales ont été mis en évidence dans certains cas de SHU [25,40].

Dans le PTT en revanche, il n'existe pas d'anomalie du facteur H, mais un déficit constitutionnel ou acquis de l'activité de la protéase du facteur de von Willebrand [22,23,41]. Les complexes de hauts poids moléculaires, dits ultralarges complexes du facteur de von Willebrand contenus dans les cellules endothéliales sont libérés dans la circulation où ils entraînent l'agrégation plaquettaire, et

tout particulièrement dans les capillaires où le shear stress est important [23,24,42]. À la phase aiguë des PTT, ces complexes ultralarges sont retrouvés dans le sang des patients [11,42]. Il faut noter que dans les cas de PTT familiaux, ces complexes ultralarges persistent après l'épisode aigu, suggérant qu'un autre cofacteur serait nécessaire à l'expression du PTT.

Dans le sang circulant, ADAMTS13 est une métalloprotéase à zinc capable de cliver le facteur de von Willebrand pour autant qu'un ou plusieurs de ces sites de clivage soit(ent) exposé(s) par les forces de cisaillement. Un effet antithrombotique de ADAMTS13 a été parfaitement démontré récemment [43]. Le déficit en ADAMTS13 entraîne une accumulation des formes multimériques de haut poids moléculaire du facteur de von Willebrand. Ces formes de haut poids moléculaire peuvent s'allonger sous l'effet des forces de cisaillement et favoriser l'adhésion et l'agrégation des plaquettes et la formation des microthromboses vasculaires.

Les formes de haut poids moléculaire du facteur de von Willebrand peuvent être identifiées dans la circulation sanguine avec souvent en parallèle une réduction importante de l'activité ADAMTS13, inférieure à 10 % de la valeur contrôle normale.

De grandes études ont confirmé la prévalence du déficit en ADAMTS13 chez les patients ayant une forme acquise de PTT, le déficit étant mis en évidence dans plus de 80 % des cas [24,41]. Les autres cas correspondent soit à un PTT sans déficit de la protéase circulante dont la physiopathologie reste encore indéterminée ou à des cas différents de microangiopathie thrombotique (MAT) tels que le lupus érythémateux disséminé, les cancers métastatiques, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne ou les syndromes hémolytiques urémiques atypiques. La thrombospondine 1 peut inhiber le clivage du facteur de von Willebrand par la protéase ADAMTS13 et est peut-être impliquée dans la pathogénie de certains PTT [44].

Le déficit en ADAMTS13 peut être héréditaire ou, plus fréquemment, acquis.

Dans les formes héréditaires de déficit en ADAMTS13 plus de 55 mutations du gène ont été décrites [4]. L'une d'elles, la 4143insA, a été détectée à la fois chez les patients homozygotes et hétérozygotes dans plusieurs familles européennes, suggérant qu'elles puissent avoir un précurseur ancestral commun. En plus des mutations, au moins 26 polymorphismes ont été décrits dans le

gène de l'ADAMTS13. Ces polymorphismes sont parfois associés à des modifications de l'expression de l'ADAMTS13 [45].

Les déficits acquis en ADAMTS13 sont beaucoup plus fréquents. La présence d'anticorps inhibiteurs de cette activité peut être démontrée dans 50 à 90 % des cas de PTT acquis. Chez les patients dont les anticorps inhibiteurs sont à un taux trop faible pour être détectés par l'inhibition de l'activité d'un plasma témoin, des tests *enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) peuvent être employés. Néanmoins, ces tests peuvent donner des faux positifs dans 10 à 15 % des cas de la population générale sans PTT.

Les causes de l'apparition de ces anticorps inhibiteurs anti-ADAMTS13 restent mal connues et sont parfois favorisées par un traitement par la ticlopidine ou le clopidogrel ou au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [46–48]. Le taux d'ADAMTS13 reste parfois bas alors qu'il existe une rémission clinique. Ces patients sont à risque élevé de rechute. Dans le PTT chronique, les anticorps inhibiteurs anti-ADAMTS13 persistent à des taux élevés empêchant la remontée du taux d'ADAMTS13 circulant. Chez ces patients, le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 a été utilisé avec succès [49].

3. Signes cliniques et biologiques

3.1. Signes cliniques

Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence annuelle chez l'adulte a été estimée à environ 0,1 cas pour 100 000 [50]. Les symptômes les plus fréquents comprennent : asthénie, troubles psychiques, purpura, hémorragie, douleur abdominale, fièvre. Une diarrhée prodromique, volontiers sanglante, précédant de quelques jours l'hospitalisation est évocatrice d'une infection par entérobactérie pathogène, mais peut aussi se voir chez des patients non infectés souffrant d'une ischémie colique dans le cadre de la microangiopathie. Plus rarement, ictère, myalgies, arthralgies sont notés. Les troubles neurologiques centraux vont de la simple céphalée avec confusion aux déficits moteurs, aphasie, troubles visuels, crises convulsives et coma [51–53]. L'atteinte rénale, au premier plan dans le SHU et très fréquente au cours du PTT, est caractérisée par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique et une protéinurie. L'insuffisance rénale aiguë (IRA), souvent oligoanurique, est associée habituellement à une hypertension artérielle (HTA) sévère [52] et complique 10 à 20 % des cas des SHU de l'adulte. L'examen du fond d'œil peut retrouver un œdème papillaire, des hémorragies rétinienues et du vitré. Un décollement rétinien est possible. Plus rarement sont observés une arythmie ou une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire aiguë en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires, un diabète par atteinte pancréatique, ou une rhabdomyolyse par atteinte musculaire [53–56]. Le **Tableau 1** rapporte les signes et leur fréquence dans une série personnelle observée à l'hôpital Tenon, et montre que l'HTA maligne, les signes neurologiques, l'IRA sévère, voire la défaillance respiratoire ne sont pas rares. Le

Tableau 1

Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte. Présentation clinique : 55 patients, 37 hommes, 18 femmes ; âge médian : 41 ans (extrêmes 19–88) (d'après Tostivint et al., 2002 [57] [69]).

Signes	Nombre (%)
Fièvre	15 (27 %)
Pression artérielle moyenne (mmHg)	112.5
HTA maligne	12 (21 %)
Diarrhée	16 (29 %)
Signes neurologiques	25 (45 %)
Recours à l'hémodialyse	22 (40 %)
Ventilation mécanique	15 (27 %)

HTA : hypertension artérielle.

Tableau 2

Quelles explorations faire devant une suspicion de syndrome hémolytique et urémique chez l'adulte ?

NFS plaquettes, réticulocytes, schizocytes
Haptoglobine, LDH ; test de Coombs ; TP, TCA
Urée, créatinine, ionogramme sanguin, protéinurie, ECBU
Fond d'œil, ECG, IRM cérébrale ^a
Coproculture ; recherche de verotoxine dans les selles (PCR) ; sérodiagnostic des entérobactéries
Dosage de la protéase du facteur de von Willebrand ^b ; et dosage du complément sérique (C3, C4, CH50) ^b
Étude du facteur H et du facteur I (dosage antigénique ^b , dosage d'activité ^b , séquençage du gène)
Étude de la protéine MCP (CD46) sur les leucocytes
Recherche de facteurs antinucléaires, et d'anticorps anti-ADN
Sérothèque ^b , plasmathèque ^b
Ponction-biopsie rénale (éventuellement transjugulaire) ^a

NFS : numération formule sanguine ; LDH : lactico-déshydrogénase ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée ; ECBU : examen cyto-bactériologique des urines ; ECG : électrocardiogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PCR : polymérase chain reaction ; ADN : acide désoxyribonucléique.

^a Selon indications particulières.

^b AVANT toute perfusion de plasma.

Tableau 2 résume les explorations nécessaires devant un malade atteint de SHU.

3.2. Signes biologiques

L'anémie hémolytique de type microangiopathique est caractéristique. Il s'agit d'une anémie, au début modérée, hémolytique de type mécanique due à la fragmentation des hématies sur les microagrégats obstruant les petits vaisseaux, aboutissant à la formation d'hématies fragmentées ou schizocytes. Parallèlement, la réticulocytose est augmentée, ainsi que le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique, l'hémoglobémie, l'hémoglobinurie, la bilirubine non conjuguée. L'haptoglobine sérique est diminuée [10,58,59]. Le test de Coombs est négatif.

La thrombopénie est constante, parfois très profonde (moins de 10 000 plaquettes/mm³), liée à une consommation périphérique importante non compensée par l'augmentation de production médullaire dont témoigne l'augmentation des mégacaryocytes sur le frottis de moelle.

Il n'y a pas de signe de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les temps de Quick et temps de céphaline activée sont normaux. Les taux de fibrinogène et des autres facteurs de coagulation sont normaux dans plus de 90 % des cas [54]. Il existe cependant une discrète augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) dans le sang et l'urine, témoignant d'une activation minimale de la fibrinolyse. Une diminution de l'agrégabilité plaquettaire in vitro liée à la préactivation des plaquettes in vivo a été montrée [60].

Une baisse du complément sérique (CH50, C3 et C4) a été observée chez certains malades, cela est peu fréquent mais de pronostic défavorable [61,62]. Un dosage des différents composants du complément, dont le facteur H, le facteur I, et la protéine MCP doit être effectué avant toute transfusion de plasma. De même, un dosage d'ADAMTS13, avec recherche d'inhibiteur, doit être effectué.

4. Anatomopathologie

La ponction-biopsie rénale (PBR) au cours du SHU avec IRA a un intérêt diagnostique et pronostique [63,64]. La thrombopénie empêche souvent de réaliser ce geste par voie percutanée mais la technique de biopsie rénale par voie transjugulaire permet maintenant d'obtenir de bons fragments de rein chez ces patients [65]. Les lésions peuvent toucher les glomérules, les artéoles préglomérulaires et les artères intrarénales [64,66].

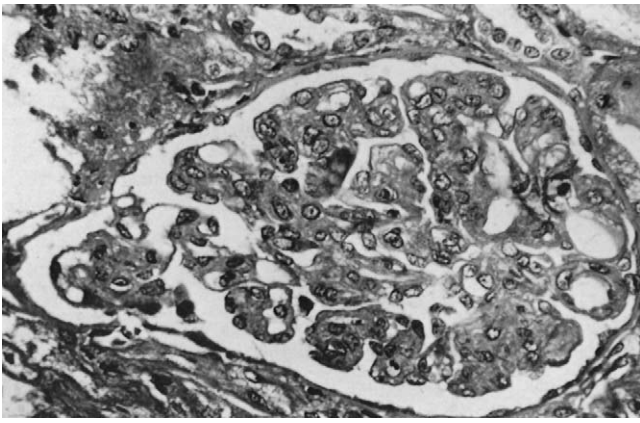


Fig. 3. Lésions glomérulaires au cours d'une microangiopathie thrombotique : épaississement des parois capillaires et dépôts clairs sous-endothéliaux (trichrome Mallory $\times 400$).

Les lésions glomérulaires typiques associent un gonflement des cellules endothéliales et un élargissement de l'espace sous-endothélial qui réduisent le diamètre des capillaires glomérulaires (Fig. 3 et 4). Des thrombi obstruent ces capillaires. Ils sont composés de plaquettes agglutinées et dégranulées et de fibrine polymérisée. Des dépôts abondants de PAI1, inhibiteur de la fibrinolyse, peuvent être observés (Fig. 5 et 6) [67]. Les dépôts clairs sous-endothéliaux pourraient correspondre à des protéines plasmatiques s'accumulant à ce niveau du fait de l'augmentation de la perméabilité de la barrière endothéliale. Ils pourraient aussi représenter des extensions des thrombi plaquettaires à partir de la lumière du capillaire lésé [66,68]. Rarement, une expansion mésangiale, une nécrose inflammatoire, voire une prolifération extracapillaire sont observées. En immunofluorescence, des dépôts d'immunoglobuline G (IgG), d'IgM et de complément sont présents de façon très inconstante [69,70].

Les lésions artériolaires et artérielles sont irrégulières et constituées de thromboses faites d'agrégats plaquettaires et de fibrine, associées à une prolifération cellulaire intimale. Contrairement aux angéites nécrosantes, il n'y a pas de réaction inflammatoire à l'intérieur et autour de la paroi vasculaire. Cette obstruction artériolaire entraîne une rétraction ischémique des glomérules en aval. Au maximum, une nécrose corticale est possible [66]. Des lésions semblables de la microcirculation ont été

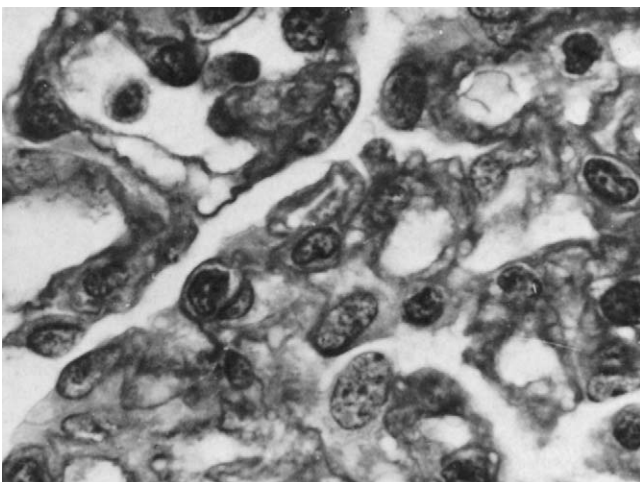


Fig. 4. Volumineux dépôts clairs sous-endothéliaux au cours d'une microangiopathie thrombotique (trichrome Mallory $\times 1000$).

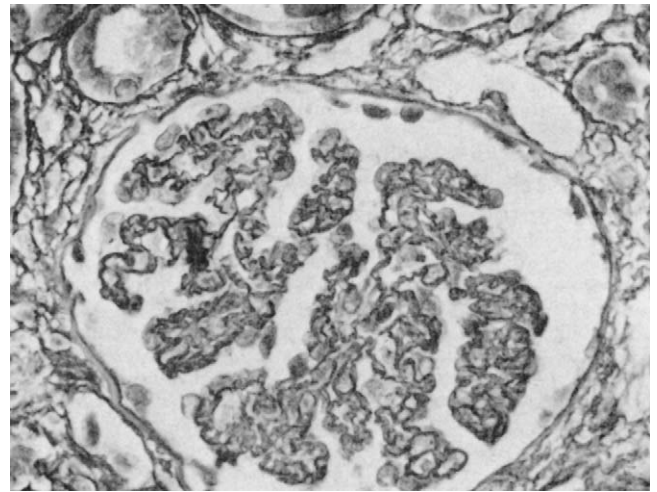


Fig. 5. Lésions glomérulaires au cours d'une néphroangiosclérose : plissement et épaississement des parois capillaires (réticuline $\times 400$).

démonstrées dans d'autres organes. Les lésions artérielles sont de pronostic moins favorable, une insuffisance rénale plus ou moins sévère pouvant persister après l'épisode initial [63,64]. D'autres lésions, glomérulaires ou vasculaires chroniques, préexistantes, peuvent être découvertes à l'occasion du SHU et sont propres à chaque étiologie. L'existence, en revanche, d'une nécrose tubulaire aiguë sur la biopsie est de pronostic favorable [57].

5. Traitement

5.1. Prise en charge de l'insuffisance rénale

Le développement de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de SHU impose une surveillance très précise et régulière de l'état d'hydratation pour éviter la surcharge hydrosodée et les épisodes d'hypertension artérielle et d'œdème pulmonaire [7]. Le recours à la dialyse peut être nécessaire. En cas de surcharge manifeste, des diurétiques à forte dose type furosémide 125 à 500 mg par voie veineuse peuvent être utilisés pour augmenter la diurèse. Leur surdosage peut conduire à des épisodes de déshydratation qui augmentent le risque de microthrombose intrarénale. La dialyse soustractive ou l'ultrafiltration isolée sont en général plus efficaces. L'hypertension artérielle doit être traitée avec des agents vasodilatateurs et en particulier par des inhibiteurs

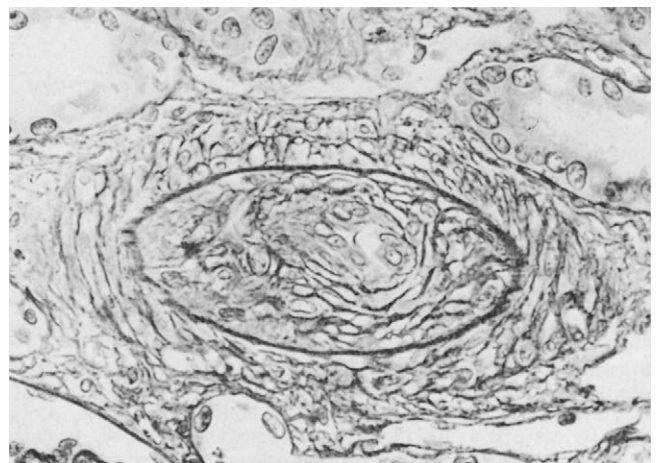


Fig. 6. Lésions artérielles avec prolifération en « bulbe d'oignon » au cours d'une néphroangiosclérose (trichrome Mallory $\times 400$).

de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (IEC/ARAII), associés ou non aux inhibiteurs calciques ou les bêtabloquants ; ils permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. Il s'agit d'un élément essentiel du traitement symptomatique avec un objectif tensionnel strict ne dépassant pas 120 mmHg de systolique. Il est nécessaire également d'éviter tout médicament néphrotoxique et les agents opiacés qui peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale [7]. Un traitement systématique par acide folique peut être administré pour aider à la correction de l'anémie. Les complications extrarénales du SHU doivent également être systématiquement dépistées.

Les complications neurologiques centrales sont parfois graves et sont des facteurs importants de morbidité et de mortalité. Un scanner cérébral ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) est nécessaire en cas de manifestations neurologiques.

En cas de diarrhée aiguë sanglante, les patients doivent être admis à l'hôpital et isolés. Une réhydratation par voie intraveineuse et le maintien d'un apport hydrique suffisant permettent de limiter la sévérité de l'atteinte rénale, surtout si cette hydratation est débutée avant l'apparition de l'insuffisance rénale [7].

Les antibiotiques ne doivent pas être administrés à ces patients au risque d'augmenter la fréquence du SHU par un mécanisme qui reste encore mal connu mais qui fait probablement appel à une lyse bactérienne massive dans la lumière digestive [71]. De même, il n'est pas recommandé d'administrer des agents inhibiteurs de la motilité digestive ou des dérivés opiacés car ils semblent également augmenter le risque de SHU ou de complications neurologiques.

Les patients qui développent un SHU peuvent devenir assez rapidement sévèrement anémiques et le recours aux transfusions est parfois nécessaire. Celles-ci doivent cependant être prudentes car elles peuvent favoriser l'hypertension artérielle. Il est préférable d'éviter les transfusions de plaquettes, à moins d'une hémorragie clinique significative ou d'un geste invasif envisagé. En effet, les perfusions de plaquettes semblent aggraver les microthromboses.

L'insuffisance rénale récupère parfois intégralement après le SHU mais en fonction de la sévérité de l'épisode initial et de la nécessité de dialyse, des séquelles restent possibles dans 10 à 30 % des cas. En cas d'insuffisance rénale chronique, la maladie s'éteint habituellement quand le stade de la dialyse est atteint.

5.2. Échanges plasmatiques

La présentation des PTT et des SHU de l'adulte est souvent complexe, ne permettant pas de prédire précisément s'il s'agit d'un déficit en ADAMTS13 ou d'un autre mécanisme. Il est donc recommandé dans ces formes d'entreprendre rapidement des perfusions de plasma ou des échanges plasmatiques et de surveiller l'évolution clinique. Bien entendu, le plasma frais est le liquide de substitution qui doit être employé au cours des échanges plasmatiques pour ces patients.

Chez l'adulte, les échanges plasmatiques sont le seul traitement pour lequel il existe des preuves d'une efficacité pour le traitement du PTT [5,72]. Un essai prospectif randomisé a comparé les échanges plasmatiques à la perfusion de plasma [73]. Cet essai a démontré une amélioration significative de la survie à 6 mois chez les patients recevant des échanges plasmatiques comparés à ceux recevant des perfusions de plasma. Certains patients initialement traités par perfusion de plasma ont secondairement reçu des échanges plasmatiques avec efficacité. La réponse initiale était également meilleure dans le bras échange plasmatique. La perfusion de plasma reste utile chez les patients ayant un PTT

quand l'échange plasmatique ne peut pas être administré d'emblée.

Il semble parfois difficile de distinguer le PTT des autres maladies comportant une microangiopathie thrombotique. Les échanges plasmatiques sont recommandés chez ceux pour qui les critères diagnostiques de PTT sont retrouvés. Leur efficacité dans les autres cas reste incertaine ou peu probable, comme après greffe de moelle. De même, leur efficacité au cours du SHU postdiarrhée ou lié à des toxiques médicamenteux reste incertaine, même si l'étude rétrospective de Dundas le suggère [74–76]. La durée optimale du traitement est encore inconnue [76].

L'intérêt des échanges plasmatiques dans les SHU atypiques liés à un déficit en facteur H, facteur I ou protéine CD46 est probable. Cependant, une étude récente ne montre pas de bénéfice des échanges plasmatiques sur une courte série de patients ayant un déficit en protéine CD46 [77].

Il semble que les échanges plasmatiques quotidiens doivent être continués jusqu'à ce que le chiffre de plaquettes soit stabilisé et normal. Le taux de LDH qui reflète à la fois l'ischémie tissulaire et l'hémolyse est également un bon marqueur de la réponse au traitement. Il est important de connaître les risques liés à la pratique des échanges plasmatiques. Sur une cohorte de 206 patients consécutifs observés sur une période de 9 ans, 5 (soit 2 %) sont décédés de complications liées aux échanges plasmatiques (3 hémorragies liées à la mise en place d'un cathéter veineux central et 2 sur septicémie à point de départ de cathéter) ; 53 autres patients (26 %) ont eu des complications liées aux échanges plasmatiques, incluant des infections systémiques, une thrombose veineuse et une hypotension nécessitant de la dopamine. Cependant, compte tenu du bénéfice de ce traitement dans cette maladie, il est important de pratiquer les échanges plasmatiques [2,5].

5.3. Immunosuppresseurs

Pour prévenir un rebond à l'arrêt des échanges plasmatiques ou une rechute après une phase de rémission, une corticothérapie doit être prescrite en plus des échanges plasmatiques (0,5 à 1 mg/kg/j jusqu'à la rémission). Plusieurs études ont confirmé l'intérêt des glucocorticoïdes dans cette maladie même si certains patients ont pu guérir en l'absence de traitement corticoïde [78]. D'autres traitements immunosuppresseurs sont aujourd'hui recommandés en cas de forme résistante tels que l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), le cyclophosphamide, la vincristine voire la cyclosporine. Des essais cliniques de qualité manquent pour préciser les indications de ces traitements.

La splénectomie ou le rituximab pourraient diminuer la fréquence des rechutes [49].

L'eculizumab, anticorps monoclonal humanisé anti C5, est utilisé avec succès dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, où l'hémolyse est due à une activation du complément à la surface des globules rouges. Les lésions endothéliales du SHU atypique sont liées à l'activation non contrôlée du complément à la surface endothéliale. Il a donc été proposé d'administrer l'eculizumab à des patients atteints de SHU atypiques associés à des mutations du facteur H ou du facteur I. Deux travaux préliminaires publiés dans le *New England Journal of Medicine* rapportent des effets favorables de ce traitement, dans un cas de SHU récidivant sur un greffon rénal et dans un cas de SHU congénital à rechute [79,80]. Chez la patiente transplantée, une seule injection d'eculizumab semble avoir induit la guérison prolongée de la rechute sur le greffon. D'autres études sur plus de cas sont nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants.

Les autres traitements (anticoagulants, aspirine, vitamine E, etc.) n'ont pas montré d'efficacité et ne sont donc pas recommandés.

Tableau 3

Pronostic des patients adultes atteints de syndrome hémolytique et urémique (SHU) en fonction de l'étiologie (1990–1998).

Étiologies	Nombre	Décès	Survie	
			FR normale	IRC ± HD
SHU de novo	16	2 (12,5 %)	11 (68,7 %) ^a	3 (18,7 %)
SHU et sida	19	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)	4 (21 %)
SHU et néphropathies sous-jacentes	11	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)	7 (63,6 %)
SHU et greffes	7	0	2 (28,2 %)	5 (71,4 %)
SHU autres	4	1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)

IRC : insuffisance rénale chronique ; HD : hémodialyse ; FR : fréquence des rechutes.

^a $p < 0,02$ comparé aux autres groupes.

6. Évolution et pronostic

Le SHU de l'adulte a un pronostic variable selon la cause. Dans la série de l'hôpital Tenon (Tableau 3), nous avons observé une mortalité immédiate faible de 12,5 % chez les patients ayant un SHU de novo, et une récupération excellente de la fonction rénale dans plus de 70 % des cas. Les SHU postinfectieux ne récidivent pas. En revanche, ceux liés à un déficit en facteurs régulateurs de la voie alterne du complément récidivent fréquemment et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. Le pronostic vital est très sombre chez les patients positifs au VIH ayant un SHU, et le pronostic rénal est mauvais chez les patients ayant une néphropathie sous-jacente. Les facteurs indépendants de mortalité étaient la sérologie VIH positive et la nécessité de dialyse. L'hémodialyse chronique est nécessaire en l'absence de récupération de la fonction rénale, et la transplantation rénale ne doit être envisagée qu'après un bilan approfondi (cf. infra).

7. Circonstances étiologiques particulières

Elles sont nombreuses et variées chez l'adulte (Tableau 4). Dans notre série de 55 cas de SHU de l'adulte [69], tous confirmés par la biopsie rénale, les étiologies retrouvées peuvent être classées en deux grands groupes : les SHU dits de novo, c'est-à-dire sur rein antérieurement sain (72,7 %) et les SHU secondaires compliquant une néphropathie sous-jacente (27,2 %) [57]. Cette distinction est essentielle car le pronostic rénal est radicalement différent, la récupération étant la règle pour les SHU de novo, alors que l'insuffisance rénale chronique parfois terminale peut faire suite à un SHU sur néphropathie antérieure [57].

7.1. Formes postinfectieuses ou idiopathiques

L'incidence du SHU post-*E. coli* O157 : H7 est particulièrement importante chez l'enfant. Cette forme postinfectieuse existe néanmoins chez l'adulte et même chez le sujet âgé et justifie la recherche systématique de la toxine dans les selles de tous les patients présentant un SHU [76]. L'intervalle entre l'ingestion de l'aliment contaminé et la survenue de la diarrhée varie de 2 à 12 jours [7]. Typiquement, les infections à *E. coli* O157 : H7 induisent une diarrhée non sanglante de 1 à 3 jours, après quoi la diarrhée devient sanglante. L'atteinte colique peut être relativement sévère. Cependant, il existe aussi des infections mineures au *E. coli* O157 : H7 qui ont été retrouvées chez des patients n'ayant pas de diarrhée. La plupart des patients ne sont pas fébriles durant la diarrhée, bien qu'ils signalent parfois la présence de fièvre à la phase initiale.

La cause prédominante du SHU dans le monde est l'infection par *E. coli* O157 : H7, qui peut être détectée en mettant en culture les fèces sur un milieu agar contenant du sorbitol (MacConkey agar). Des tests commerciaux sont également disponibles pour la détection directe de la shigatoxine, éventuellement pour des souches différentes du O157 : H7 [81].

La thrombopénie est la première à apparaître chez la plupart des patients, suivie par l'hémolyse et l'insuffisance rénale. Certains facteurs de risque ont été bien caractérisés tels qu'une hyperleucocytose, une déclaration précoce des symptômes, l'administration d'antibiotiques ou l'utilisation d'agents antispasmodiques. L'insuffisance rénale aiguë est souvent sévère, oligoanurique, associée à une HTA, parfois un œdème pulmonaire. La protéinurie est habituellement entre 1 et 2 g/24 h mais peut être néphrotique. La PBR permet de reconnaître les formes avec atteinte artériolaire prédominante, de pronostic plus défavorable que les formes avec atteinte glomérulaire exclusive ou prédominante [63,64]. Le traitement symptomatique par hémodialyse et antihypertenseurs et le traitement étiopathogénique par plasma frais chez l'adulte ont bouleversé le pronostic de ces formes autrefois catastrophiques [76].

Outre les infections par entérobactéries pathogènes sécrétant la shigatoxine, d'autres infections bactériennes peuvent se compliquer de SHU par un mécanisme différent. Ainsi, la physiopathologie du SHU à pneumocoque est en rapport avec la production d'une enzyme, la neuraminidase, qui met à nu l'antigène Thomsen-Friedenreich (AgTF) à la surface des érythrocytes, des plaquettes et des cellules glomérulaires. Les anticorps naturels circulants anti-AgTF reconnaissent cet antigène et cette réaction est à l'origine des signes cliniques et biologiques du SHU.

De nombreux virus (entérovirus, VIH) et en particulier le cytomégalovirus (CMV) chez le patient transplanté sont impliqués dans le déclenchement d'une microangiopathie thrombotique [82–85]. L'infection par le VIH et le sida sont des facteurs de risque de développer une maladie rénale, et en particulier un syndrome hémolytique et urémique [85]. Le SHU chez les patients VIH est plus fréquent et plus grave que dans la population générale et a une mortalité élevée. Dans une série rapportée dans notre centre, le

Tableau 4

Étiologies des 55 syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) dans le service de néphrologie A (hôpital Tenon) entre 1990 et 1998. Les SHU de novo sont définis sur rein antérieurement sain alors que les SHU surajoutés surviennent sur une néphropathie sous-jacente.

Étiologie	Nombre (%)
SHU de novo	40 (72,7 %)
Post-Escherichia coli O157-H7	3 (5,4 %)
Puerpéral (post-partum et contraception)	2 (3,6 %)
Médicaments	0
VIH	18 (32,7 %)
Cancer	5 (9,1 %)
Greffes de foie ou de moelle	2 (3,6 %)
Idiopathique	10 (18,2 %)
SHU surajoutés	15 (27,2 %)
Lupus érythémateux disséminé	1 (1,8 %)
Sclérodermie	2 (3,6 %)
Néphroangiosclérose	4 (7,2 %)
Néphropathie indéterminée	1 (1,8 %)
Glomérulonéphrite membranoproliférative	2 (3,6 %)
Post-transplantation rénale	5 (9 %)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

VIH représentait un tiers des cas de SHU. Exceptionnellement, les patients positifs au VIH peuvent développer un déficit acquis en ADAMTS13 par autoanticorps mais dans la majorité des cas, il n'y a pas d'explication évidente au développement de la microangiopathie thrombotique. Le VIH ou d'autres infections virales associées, notamment le CMV, peuvent favoriser le développement des lésions endothéliales [85].

7.2. Syndromes hémolytiques et urémiques atypiques

À côté de ces SHU postdiarrhéiques, il a été décrit des SHU atypiques sans prodrome évident qui représentent environ 20 % des SHU de l'enfant. Un lien assez clair a été établi entre ces SHU atypiques et des mutations des gènes codant pour des protéines régulatrices de la voie alterne du complément [30].

Ces mutations ont été retrouvées aussi bien dans les formes familiales que dans des cas sporadiques. Ces anomalies de régulation de la voie alterne peuvent être associées à une hypocomplémentémie avec une baisse du C3. Celle-ci est cependant inconstante et n'est pas nécessaire au diagnostic.

7.2.1. SHU lié à une mutation du gène du facteur H

Il ne semble pas y avoir d'hétérogénéité clinique liée à un type spécifique de mutation du gène du facteur H [36]. En revanche, globalement ces SHU atypiques ont une évolution extrêmement variable, certains ne comportant qu'une poussée sans récurrence avec une restitution ad integrum de la fonction rénale tandis que d'autres ont des poussées successives évoluant vers l'insuffisance rénale terminale.

La maladie débute habituellement dans l'enfance mais des formes à début tardif chez l'adulte ont été rapportées. Il a aussi été décrit des formes découvertes après le stade terminal de l'insuffisance rénale, lors d'une récurrence d'un SHU sur un transplant rénal.

Des formes auto-immunes de SHU liées à un déficit en facteur H ont été décrites avec la caractérisation d'anticorps antifacteurs H chez des enfants ayant un SHU atypique [37]. L'activité facteur H circulante était diminuée chez ces patients et corrélée pour deux d'entre eux au titre des anticorps antifacteurs H circulants. Les taux antigéniques de facteur H et le gène du facteur H étaient normaux chez tous les patients. D'autres autoanticorps tels que des facteurs antinucléaires étaient également assez fréquemment retrouvés, même s'il n'y avait pas d'autre maladie auto-immune caractérisée. Ces formes peuvent relever d'un traitement immunosuppresseur et d'échanges plasmatiques.

7.2.2. SHU et protéine CD46 ou membrane cofacteur protéine

Des mutations de la protéine MCP ont été initialement décrites dans des formes familiales de SHU avec une transmission autosomique récessive [31,32].

L'âge de début de la maladie est variable, après quelques mois de vie, à l'adolescence ou chez le jeune adulte. La première poussée peut évoluer d'emblée vers l'insuffisance rénale terminale. Dans tous les cas, il y a une diminution d'expression membranaire de la protéine MCP [33].

7.2.3. SHU et facteur I

Chez des patients ayant des taux de C3 sans évidence de mutation du facteur H, il a été recherché et mis en évidence des mutations du facteur I en cas de SHU atypique [35]. Le déficit complet en facteur I a été décrit comme une maladie récessive habituellement associée à des infections répétées à pyogènes. Plus récemment, des SHU atypiques ont été décrits en rapport avec des

mutations du facteur I à l'état hétérozygote avec parfois révélation tardive, éventuellement dans le post-partum.

Après une évolution à rechute, l'insuffisance rénale terminale conduit en général à l'hémodialyse. Une récurrence du SHU sur un transplant rénal a également été décrite.

Ainsi de plus en plus, les SHU atypiques peuvent être rapportés à des mutations souvent à l'état hétérozygote de protéines régulatrices de la voie alterne du complément. Il reste cependant des formes inexplicables qui correspondent peut-être à des mutations d'autres molécules régulatrices, bien qu'aucune mutation n'ait été retrouvée chez des patients ayant un SHU familial ou sporadique en ce qui concerne le gène du CR1 ou de la protéine DAF (CD55).

7.2.4. SHU et ADAMTS13

Il est tout à fait exceptionnel qu'un déficit en ADAMTS13, qui caractérise le PTT, conduise à la mise en hémodialyse et aucune donnée épidémiologique n'est disponible actuellement. Une atteinte rénale, limitée à une protéinurie et une insuffisance rénale modérée peut être observée dans 20 à 30 % des cas.

Les signes cliniques sont extrêmement variés liés à la présence de microthrombi dans plusieurs organes. Environ la moitié des patients ayant un PTT ont des troubles neurologiques centraux assez sévères d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie tels que des crises convulsives ou des déficits moteurs focaux, éventuellement rapidement régressifs [2]. Il est important d'exclure à ce stade les autres maladies telles que le sepsis sévère, le cancer métastasé ou l'hypertension artérielle maligne. Il n'y a pas de CIVD. Le PTT prédomine chez les femmes à l'âge adulte. Le risque semble augmenté chez les sujets de race noire et chez les patients obèses.

Dans la forme néonatale du PTT, les patients se présentent habituellement avec des épisodes périodiques de thrombopénie et d'anémie hémolytique microangiopathique qui s'améliorent assez rapidement avec la perfusion de plasma parfois sur plusieurs années [86]. Dans les formes moins sévères, le PTT peut apparaître plus tardivement dans la vie et rechuter périodiquement. Dans une série de 25 cas de PTT héréditaires, 30 % des patients avaient des déficits neurologiques chroniques dus à des accidents ischémiques. Une IRA est survenue au moins une fois dans cinq cas. À chaque fois, cependant, cette IRA était réversible chez les patients traités rapidement par plasma. L'IRC a également été décrite chez les patients ayant un PTT héréditaire qui n'avaient pas reçu de perfusion de plasma. Il a également été décrit un cas de PTT héréditaire ayant développé une IRC probablement en rapport avec un déficit concomitant en facteur H [87].

7.3. SHU et grossesse

Le SHU de la grossesse survient habituellement au cours du troisième trimestre de grossesse et pose des problèmes diagnostiques avec certaines formes de prééclampsie et le syndrome haemolysis, elevated liver enzymes low platelet count (HELLP) où HTA, protéinurie, anémie hémolytique microangiopathique, thrombopénie et insuffisance rénale peuvent s'observer. Les signes de CIVD absents dans le SHU sont habituellement présents dans la prééclampsie [88]. En l'absence de traitement, une mortalité fœtale d'environ 80 % a été rapportée. À l'inverse, la perfusion de plasma frais a permis de contrôler le SHU, de prolonger la grossesse et d'améliorer considérablement le pronostic fœtal et maternel [89].

Le SHU peut également apparaître dans le post-partum après un accouchement normal et un intervalle libre sans symptôme de quelques semaines à quelques mois [88,90]. Ce SHU du post-partum est souvent plus sévère que celui qui survient au cours de la

grossesse, avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale [88]. Il semble que ces formes sévères correspondent à la révélation tardive d'un déficit hétérozygote en facteur H ou plus rarement en facteur I. Le PTT peut aussi apparaître ou récidiver pendant la grossesse. Le risque maternel et fœtal est faible mais doit être connu.

Un travail récent a montré que 4 femmes sur 11 ayant fait un HELLP syndrome avaient des anomalies moléculaires (2 cas de mutations du facteur I, 1 cas de mutation du facteur H, et un cas de mutation du facteur MCP). Aucun antécédent particulier n'était à noter chez ces femmes, avant l'apparition du HELLP, et aucune n'a eu par la suite un SHU atypique [91]. Le HELLP syndrome, qui est le plus souvent observé dans le contexte d'une pré-éclampsie, fait partie des microangiopathies thrombotiques mais jusqu'à présent sa pathogénie était inconnue. Ce travail nécessite d'être confirmé sur de plus grands effectifs, mais encourage dès maintenant à faire cette enquête génétique devant tout HELLP syndrome.

7.4. SHU et PTT des cancers et après chimiothérapie

Des signes évocateurs de SHU ou de PTT ont été observés au cours des leucémies aiguës promyélocyaires, des cancers de la prostate, des carcinomes gastriques ou pancréatiques [92,93]. Des signes de CIVD sont souvent associés et les lésions pourraient être en rapport avec des embolies tumorales [94]. Une étude récente a montré que 10 patients sur 351 qui avaient été initialement étiquetés SHU ou PTT et traités par échanges plasmatiques s'étaient par la suite avérés porteurs d'un cancer métastatique diffus [95]. Ces patients se distinguent de ceux ayant un PTT idiopathique par une durée d'évolution plus longue, des signes respiratoires plus fréquents, des lactico-déshydrogénases (LDH) plus élevées et une moins bonne réponse thérapeutique aux échanges plasmatiques. Le diagnostic de cancer a été fait par la biopsie médullaire dans six cas. Dans la littérature, 19 autres cas similaires de SHU ou de PTT ont été rapportés depuis 1965 [95]. Bien que rare, ce tableau mérite d'être connu et justifie la biopsie médullaire en cas de doute. Le SHU peut être en rapport avec la maladie elle-même ou son traitement. Les SHU après chimiothérapie ont été observés essentiellement chez les malades traités par mitomycine C et plus récemment gemcitabine [63,84,96]. D'autres substances médicamenteuses (cisplatine, associé à la bléomycine, la vinblastine ou la vindésine) ont aussi été incriminées. L'arrêt de la chimiothérapie et les échanges plasmatiques permettent le plus souvent de traiter efficacement ces SHU. L'évolution est surtout celle de la maladie cancéreuse.

Des SHU ou PTT parfois sévères ont aussi été rapportés après allogreffe de moelle mais les critères diagnostiques sont parfois flous, de sorte que l'incidence réelle et les conséquences de ces MAT sont difficiles à établir [97]. Un consensus international récent a été obtenu pour définir ce syndrome et permettre des études prospectives d'évaluation des facteurs de risque et de traitements [98]. Il ne semble pas y avoir de variation différente de ADAMTS13 après greffe de moelle en présence ou en l'absence de MAT [99]. La MAT post-greffe de moelle semble plus fréquente après dose intensive myéloablatrice (étoposide ou busulfan, et cyclophosphamide, associée à l'irradiation corporelle totale, voire thiotépa, melphalan ou carboplatine, et sérum antilymphocytaire), donneur non apparenté et déplétion cellulaire T induite par les fortes doses de corticoïdes [100]. La ciclosporine A donnée après la greffe peut aussi se compliquer de MAT.

7.5. Autres causes médicamenteuses

De très nombreux médicaments ont été aussi mis en cause dans des cas de SHU sur reins sains : le tacrolimus (1 à 5 % des patients), la ciclosporine A, l'interféron α , le clopidogrel et la quinine

[21,76,83,94,101,102]. Tous les tableaux peuvent être observés, de la simple constatation histologique à la défaillance multiviscérale. Le mécanisme n'est souvent pas expliqué, mais, comme après une prise de quinine, différents autoanticorps peuvent parfois être retrouvés dans le sérum du patient, en particulier contre les glycoprotéines de la membrane plaquettaire GpIIb/IIIa, mais aussi contre les érythrocytes, les leucocytes et les cellules endothéliales [83]. Des formes de MAT rénales sont actuellement rapportées avec les nouveaux anti-vasculaire endothélium growth factor (VEGF) (bêvacizumab) [103,104] ou inhibiteurs de la tyrosine kinase du VEGF (sunitinib).

7.6. SHU et sclérodémie

L'IRA de la sclérodémie est rare, mais classique. Elle peut survenir, selon les séries, chez 10 à 40 % des malades sclérodermiques [105–108]. Elle se manifeste par un SHU, le plus souvent avec HTA maligne. La sclérodémie, de type acrosclérose, est habituellement connue lors de l'apparition de l'insuffisance rénale mais celle-ci peut être révélatrice dans 5 à 10 % des cas [109]. Une majoration des signes viscéraux, une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire peuvent précéder la « crise vasculorénale ». La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticoïdes a été incriminée comme facteur déclenchant [105,106,108]. L'HTA, lorsqu'elle est présente, peut dépasser 200/120 mmHg. Cependant, malgré des lésions rénales sévères et un authentique SHU, certains malades ne sont pas hypertendus. Les lésions au fond d'œil sont constantes avec nodules dysoriques et/ou décollement de rétine, non corrélées avec le niveau de la pression artérielle [108]. La biopsie rénale montre des lésions essentiellement vasculaires, touchant surtout les artères interlobulaires, sièges d'une endartérite proliférante ou fibreuse circonférencielle réduisant la lumière vasculaire. L'endartère est infiltrée par un matériel mucoïde, assez caractéristique de la sclérodémie ou par un matériel fibrinoïde. Des nécroses corticales ou corticomédullaires segmentaires sont possibles, détectables aussi par l'angiographie rénale. Plus tardivement, des lésions de néphroangiosclérose dues à l'HTA maligne peuvent se surajouter touchant principalement les artéoles pré- et post-glomérulaires avec endartérite proliférante et nécrose fibrinoïde.

Le pronostic de l'IRA au cours de la sclérodémie, autrefois catastrophique, reste péjoratif, la mortalité pouvant atteindre 50 % la première année, par accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou cachexie. Il s'améliore depuis l'emploi des IEC/ARAII [110,111]. Hémodialyse et transplantation peuvent être pratiquées [112]. Des récupérations tardives de la fonction rénale sont observées après plusieurs semaines ou mois d'hémodialyse, la correction des chiffres tensionnels permettant la régression lente des lésions d'endartérite et de nécrose fibrinoïde [108,113].

7.7. Néphroangiosclérose maligne

Elle se manifeste par une HTA maligne avec une pression artérielle diastolique supérieure à 130 mmHg, et retentissement viscéral majeur. Elle peut survenir spontanément mais fait suite le plus souvent à une HTA ancienne pas ou mal contrôlée, quelle qu'en soit l'étiologie. Parfois elle complique l'évolution d'une glomérulonéphrite chronique et marque souvent le stade ultime de la néphropathie et de l'insuffisance rénale.

L'atteinte rénale est marquée par une IRA ou rapidement progressive, pouvant devenir oligoanurique. Le plus souvent cependant, les malades signalent une phase polyuropolydipsique précédant leur hospitalisation, associée à une asthénie et à un amaigrissement. Des états de cachexie peuvent s'installer rapidement. La protéinurie est minime. Il n'y a pas d'hématurie. Les troubles visuels et les lésions au fond d'œil sont habituelles :

hémorragies, exsudats, œdème papillaire. L'encéphalopathie hypertensive est parfois au premier plan avec céphalées, confusion, somnolence, voire coma, convulsions généralisées ou hémorragie cérébroméningée. Une insuffisance ventriculaire gauche, liée à l'importante augmentation des résistances vasculaires périphériques, peut entraîner un œdème pulmonaire.

Au plan biologique, une anémie hémolytique de type microangiopathique est fréquente ; la thrombopénie est absente ou peu marquée. Une augmentation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase [CPK], aldolase) peut témoigner de l'ischémie musculaire due à la vasoconstriction périphérique extrême. La rénine plasmatique est constamment extrêmement élevée. Le volume plasmatique, qui peut être mesuré par dilution isotopique de l'albumine marquée à l'iode ou par dilution du bleu Evans, est souvent diminué du fait de la polyurie induite par l'HTA [114].

Après contrôle de l'HTA et des troubles de l'hémostase, une PBR peut être pratiquée. Elle montre des lésions caractéristiques d'endartérite proliférative majeure touchant les artères interlobulaires et surtout les artérioles pré- et post-glomérulaires. La prolifération exubérante des cellules musculaires lisses en position intinale aboutit à la formation des lésions classiques en « bulbe d'oignon » qui peut être retrouvée aussi dans le SHU de la sclérodémie (Figs. 4 et 5). De façon plus caractéristique, une nécrose des cellules musculaires lisses et des infiltrats de fibrine dans la paroi vasculaire peuvent être observés, constituant les lésions de nécrose fibrinoïde. Une nécrose fibrinoïde de l'artériole afférente, éventuellement étendue au glomérule, est très caractéristique de la néphroangiosclérose maligne et n'est pas observée dans les autres néphropathies vasculaires. Une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et une augmentation du nombre de cellules contenant de la rénine ont été observées [115].

La pathogénie de l'HTA maligne au cours de la néphroangiosclérose maligne fait intervenir avant tout une sécrétion importante de rénine et la génération d'angiotensine II intrarénale et systémique. L'endartérite proliférative et la nécrose fibrinoïde réduisent la lumière vasculaire et entraînent une ischémie glomérulaire à l'origine de la sécrétion de rénine. Cette sécrétion de rénine augmente la vasoconstriction et l'HTA, majorant l'endartérite proliférative, et donc l'ischémie rénale qui, à son tour, stimule la sécrétion de rénine. Un cercle vicieux d'auto-aggravation s'installe ainsi, aboutissant à l'HTA maligne avec IRA. Les lésions d'endartérite proliférative peuvent être secondaires à une hypertension ancienne mal contrôlée, mais elles peuvent aussi apparaître chez des sujets jeunes sans antécédent particulier. Cette néphroangiosclérose primitive est à rapprocher des lésions vasculaires observées chez le rat spontanément hypertendu (SHR), dont les lésions artérielles et glomérulaires apparaissent et progressent malgré le contrôle de l'HTA. Il pourrait s'agir d'une maladie primitive de la cellule endothéliale ou de la cellule musculaire lisse artérielle.

Outre l'hémodialyse qui permet de corriger les désordres hydroélectrolytiques, le traitement de l'IRA au cours de l'HTA maligne fait essentiellement appel au traitement antihypertenseur. Le patient doit être hospitalisé en unité de soins intensifs. Les IEC seuls ou associés à d'autres vasodilatateurs, en particulier les ARAL, sont ici aussi remarquablement efficaces et ont complètement remplacé la binéphrectomie qui était autrefois nécessaire. L'hypotension brutale à l'introduction des IEC/ARA2, liée à l'hypovolémie, peut entraîner une ischémie rétinienne rénale ou cérébrale, de sorte qu'une expansion volémique doit être associée. Il convient bien entendu d'éviter les diurétiques et l'ultrafiltration en début de traitement. La normalisation de la pression artérielle s'accompagne initialement d'une aggravation de l'insuffisance rénale, voire d'une réduction de la diurèse. Elle est cependant indispensable pour prévenir l'installation de nouvelles lésions artériolaires. Cette aggravation à court terme n'empêche pas une

amélioration à long terme de la fonction rénale en quelques semaines ou quelques mois, permettant parfois d'interrompre le traitement par dialyse. Ce délai pourrait correspondre au temps nécessaire à la régression de l'endartérite proliférative. Durant cette période, l'hémodialyse itérative et le traitement antihypertenseur doivent être rigoureusement maintenus. Les autres traitements étiopathogéniques (corticoïdes, plasma frais congelé) n'ont pas été évalués dans cette circonstance et ne nous semblent pas justifiés.

7.8. SHU et lupus

Un SHU ou un PTT peut survenir au cours du lupus érythémateux disséminé ou du syndrome des antiphospholipides [116]. Il a été rapporté pour 2 à 8 % des patients atteints de lupus. Il peut survenir à tout âge et parfois précéder la découverte du lupus. Il existe parfois des autoanticorps dirigés contre la protéase du facteur de von Willebrand. Le traitement immunosuppresseur et les échanges plasmatiques sont efficaces pour obtenir la rémission du tableau de microangiopathie thrombotique. Le SHU est une complication rare du syndrome des antiphospholipides. Il y a habituellement une hypertension artérielle sévère, une protéinurie variable, une insuffisance rénale. Des thromboses capillaires glomérulaires peuvent être associées aux microthromboses artérielles ou artériolaires. Elles évoluent vers la sclérose glomérulaire et l'insuffisance rénale. Les traitements immunosuppresseurs et les échanges plasmatiques sont habituellement employés avec succès [2].

7.9. SHU et greffe rénale

La fréquence de la récurrence du SHU après greffe rénale varie selon la cause initiale. Dans tous les cas, qu'il s'agisse d'une MAT de novo ou d'une récurrence, cette complication sur le greffon augmente le risque de perte du greffon et de mortalité. Dans une étude récente du registre de l'United States Renal Data System (USRDS), il a été démontré que parmi les patients dont la maladie rénale chronique était un SHU, 29,2 % développaient ultérieurement une microangiopathie thrombotique sur leur greffon contre 0,8 % des patients ayant une maladie rénale chronique d'autre origine [117]. L'incidence de la microangiopathie thrombotique chez les transplantés rénaux était de 5,6 épisodes par 1000 personnes/année, avec une incidence plus élevée des récurrences que des MAT de novo [117].

Le risque de microangiopathie thrombotique est plus élevé dans les 3 premiers mois après la greffe. La survie du patient ayant présenté une microangiopathie thrombotique est approximativement de 50 % à 3 ans. Dans une étude collaborative du Groupe coopératif de transplantation d'Île-de-France (GCIF), la récurrence du SHU après transplantation rénale a été étudiée chez 16 patients ayant un SHU en apparence primitif, responsable de l'insuffisance rénale terminale [118]. Cette étude a montré un taux de récurrence extrêmement élevé puisque 56 % des patients avaient une récurrence certaine et 25 % une récurrence possible. La récurrence était associée à un pronostic très péjoratif de la greffe puisque la survie du greffon rénal était inférieure à 20 % à 5 ans. En revanche, en l'absence de récurrence, la survie était comparable aux autres transplantations [118]. Chez l'enfant, il n'y a pas de récurrence ou tout à fait exceptionnellement chez les patients ayant présenté un SHU typique postdiarrhée (1 sur 137 greffons). En revanche, cette récurrence est beaucoup plus fréquente en cas de SHU atypique (18 sur 77 greffons soit 23 %) [119]. Il semble donc possible de recommander une transplantation chez les patients ayant fait un SHU typique associé à une diarrhée. En revanche, il faut être prudent chez les patients ayant un SHU atypique, en particulier chez l'adulte avec une hypocomplémentémie et a fortiori si une

mutation du facteur H ou du facteur I a été mise en évidence. En effet, dans ces cas, la récurrence survient dans environ 70 % des cas. Il n'y a pas de récurrence chez les patients porteurs d'une mutation de la protéine MCP, car cette protéine est exprimée par les cellules du greffon. De même, les exceptionnels cas d'insuffisance rénale terminale associée à des déficits en protéase du facteur de von Willebrand sont exposés à la récurrence. Dans tous les cas, il est préférable d'éviter les donneurs familiaux qui sont éventuellement eux aussi porteurs de mutations et prédisposés à développer un SHU. Actuellement, il est proposé d'effectuer la transplantation sous couvert de perfusions régulières de plasma tous les 15 jours à 3 semaines. Ce type de traitement n'a pas pu être évalué sur de grandes séries [119].

Conflit d'intérêt


Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- Niaudet P. Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie-Maladies infectieuses, 4-084-D-15, 2004.
- Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, et al. Purpura thrombotique thrombocytopenique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-020-D-10, 2005.
- Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:834–9.
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, Mcgee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488–94.
- George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927–35.
- Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2006;70:16–23.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073–8.
- Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001;8:286–93.
- Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423–31.
- Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987;24:71–81.
- Galbusera M, Noris M, Rossi C, Orisio S, Caprioli J, Ruggeri Z, et al. Increased fragmentation of von Willebrand factor, due to abnormal cleavage of the subunit, parallels disease activity in recurrent hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombo.
- George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D, Ellis C. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apheris* 1998;13:120–5.
- Karch H, Bitzan M, Pietsch R, Stenger KO, von Wulffen H, Heesemann J, et al. Purified verotoxins of *Escherichia coli* O157. H7 decrease prostacyclin synthesis by endothelial cells. *Microb Pathog* 1988;5:215–21.
- Koster F, Levin J, Walker L, Tung KS. Hemolytic uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl J Med* 1978;298:927–33.
- Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977;18:775–9.
- Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983;1:619–20.
- Lingwood CA. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron* 1994;66:21–8.
- Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shiga toxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest* 2005;115:2752–61.
- Te Loo DM, Monnens LA, Van der Velden TJ, Vermeer M, Preysers F, Demacker PN, et al. Binding and transfer of verotoxin by polynuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;95:3396–402.
- Petermann A, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Familial haemolytic-uremic syndrome in three generations. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1063–7.
- Chinnakotla S, Leone JP, Fidler ME, Hammeke MD, Tarantolo S. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in a kidney/pancreas transplant recipient. *Transplantation* 2000;70:550–2.
- Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;82:592–600.
- Furlan M, Lämmle B. Haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: new insights into underlying biochemical mechanism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1112–4.
- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578–84.
- Leung DY, Moake JL, Havens PL, Kim M, Pober JS. Lytic antiendothelial cell antibodies in haemolytic-uremic syndrome. *Lancet* 1988;2:183–6.
- Noris M, Remuzzi G, Are HUS. TTP genetically determined? *Kidney Int* 1998;53:1085–6.
- Pichette V, Querin S, Schurch W, Brun G, Lehmer-Netsch G, Delage JM. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am J Kidney Dis* 1994;24:936–41.
- Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, Frémeaux-Bacchi V, Blouin J, Deschenes G, et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2318–26.
- Bonnardeaux A, Pichette V. Complement dysregulation in haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2003;362:1514–5.
- Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uremic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:359–74.
- Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uremic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542–7.
- Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial haemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12966–71.
- Frémeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2017–25.
- Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297–307.
- Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uremic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:E84.
- Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with haemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:787–95.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical haemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–63.
- Zipfel PF. Hemolytic uremic syndrome: how do factor H mutants mediate endothelial damage? *Trends Immunol* 2001;22:345–8.
- Manuelian T, Hellwege J, Meri S, Caprioli J, Noris M, Heinen S, et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in haemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003;111:1181–90.
- Burns ER, Zucker-Franklin D. Pathologic effects of plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura on platelets and cultured vascular endothelial cells. *Blood* 1982;60:1030–7.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585–94.
- Galbusera M, Benigni A, Paris S, Ruggenti P, Zoja C, Rossi C, et al. Unrecognized pattern of von Willebrand factor abnormalities in hemolytic and uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1234–41.
- Chauhan AK, Motto DG, Lamb CB, Bergmeier W, Dockal M, Plaimauer B, et al. Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13. *J Exp Med* 2006;203:767–76.
- Bonnefoy A, Daenens K, Feys HB, De Vos R, Vandervoort P, Vermynen J, et al. Thrombospondin-1 controls vascular platelet recruitment and thrombus adherence in mice by protecting (sub)endothelial VWF from cleavage by ADAMTS13. *Blood* 2006;107:955–64.
- Savasan S, Lee SK, Ginsburg D, Tsai HM. ADAMTS13 gene mutation in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with previously reported normal VWF cleaving protease activity. *Blood* 2003;101:4449–51.
- Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998;128:541–4.
- Page Y, Tardy B, Zeni F, Comtet C, Terrana R, Bertrand JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;337:774–6.
- Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773–7.
- Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932–7.
- Petit RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty-year review. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:350–5.

- [51] Bos AP, Donckerwolcke RA, Van Vught AJ. The hemolytic-uremic syndrome: prognostic significance of neurological abnormalities. *Helv Paediatr Acta* 1985;40:381–9.
- [52] Eknayan G, Riggs SA. Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 1986;6:117–31.
- [53] Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 1981;60:413–28.
- [54] Bone RC, Henry JE, Petterson J. Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1978;65:262–70.
- [55] Andreoli SP, Bergstein JM. Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1982;100:541–5.
- [56] Andreoli SP, Bergstein JM. Acute rhabdomyolysis associated with haemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1983;103:78–80.
- [57] Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1228–34.
- [58] Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *Prog Hemost Thromb* 1982;6:287–337.
- [59] Byrnes JJ, Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic-uraemic syndrome: evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Hematol* 1986;15:413–42.
- [60] Fong JS, Kaplan BS. Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: evidence for platelet "exhaustion". *Blood* 1982;60:564–70.
- [61] Kaplan BS, Thomson PC, McNab GM. Serum complement levels in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1973;2:1505–6.
- [62] Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, Leschke M, Willers R, Grabensee B. Haemolytic-uremic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:76–81.
- [63] French cooperative study group for adult HUS. Adult hemolytic uremic syndrome with renal microangiopathy. Outcome according to therapeutic protocol in 53 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143(suppl 1):27–32.
- [64] Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer JD, Riche G. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome) clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 1979;15:548–55.
- [65] Mal P, Meyrier A, Callard P, Kleinknecht D, Altmann JJ, Beaugrand M. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int* 1992;41:445–9.
- [66] Kwaan HC. Role of fibrinolysis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987;24:101–9.
- [67] Rondeau É, Mougnot B, Lacave R, Peraldi MN, Kruihof EK, Sraer JD. Plasminogen activator inhibitor in renal fibrin deposits of human nephropathies. *Clin Nephrol* 1990;33:55–60.
- [68] Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985;38:469–79.
- [69] Gonzalo A, Mampaso F, Gallego N. Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C3 in the involved renal tissue. *Clin Nephrol* 1981;16:193–9.
- [70] Mant MJ, Cauchi MN, Medley G. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of a case with possible immune etiology. *Blood* 1972;40:416–21.
- [71] Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930–6.
- [72] Georges JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223–9.
- [73] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393–7.
- [74] Loirat C, Somsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma: a multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 1988;2:279–85.
- [75] Baker KR, Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:23–8.
- [76] Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999;354:1327–30.
- [77] Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–79.
- [78] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.
- [79] Nürnberger J, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, Kribben A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 Jan 29;360(5):542–4.
- [80] Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 Jan 29;360(5):544–6.
- [81] Stapp JR, Jelacic S, Yea YL, Klein EJ, Fischer M, Clausen CR, et al. Comparison of *Escherichia coli* O157:H7 antigen detection in stool and broth cultures to that in sorbitol-MacConkey agar stool cultures. *J Clin Microbiol* 2000;38:3404–6.
- [82] Badid C, McGregor B, Faivre JM, Guerard A, Juillard L, Fouque D, et al. Renal thrombotic microangiopathy induced by interferon. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:846–8.
- [83] Crum NF, Gable P. Quinine-induced hemolytic-uremic syndrome. *South Med J* 2000;93:726–8.
- [84] Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999;85:2023–32.
- [85] Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau É, Sraer JD. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1578–85.
- [86] Barbot J, Costa E, Guerra M, Barreirinho MS, Isvarlal P, Robles R, et al. Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of vonWillebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001;113:649–51.
- [87] Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, Donadelli R, Bresin E, Castelletti F, et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with DAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1177–83.
- [88] Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 1987;24:119–29.
- [89] Sibai MD. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109:956–66.
- [90] Kanfer A. Insuffisances rénales aiguës gravidiques et du post-partum. *Rev Prat* 1977;27:503–9.
- [91] Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, et al. *Blood* 2008 Dec 1;112(12):4542–5.
- [92] Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura: hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:217–21.
- [93] Ortega Marcos O, Escuin F, Miguel JL, Gomez-Fernandez P, Perez Fontan M, Selgas R, et al. Hemolytic uremic syndrome in a patient with gastric adenocarcinoma: partial recovery of renal function after gastrectomy. *Clin Nephrol* 1985;24:265–8.
- [94] Donald D, Dawson AA. Microangiopathic haemolytic anaemia associated with malignant haemangio-endothelioma. *J Clin Pathol* 1971;24:456–9.
- [95] Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 2007;12:11–9.
- [96] Murgu AJ. Thrombotic microangiopathy in cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24:161–77.
- [97] Kojouri K, George JN. Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2007;19:148–54.
- [98] Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007;92:95–100.
- [99] Peyvandi F, Siboni SM, Lambertenghi Delilieri D, Lavoretano S, De Fazio N, Moroni B, et al. Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2006;134:187–95.
- [100] Hahn T, Alam AR, Lawrence D, Ford L, Baer MR, Bambach B, et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic blood and marrow transplantation is associated with dose-intensive myeloablative conditioning regimens, unrelated donor, and methylprednisolone T-cell depletion. *Transplantation* 2004;78:1515–22.
- [101] Gisselbrecht M, Cohen P, Lortholary O, Jarrousse B, Gayraud M, Lecompte I, et al. Quinine-induced immune thrombocytopenic purpura followed by hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;33:133–7.
- [102] Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK-506-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 1999;67:539–44.
- [103] Frangié C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:177–8.
- [104] Roncone D, Satoskar A, Nadasy T, Monk JP, Rovin BH. Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:287–93.
- [105] Cannon PJ, Hassar M, Case DB, Casarella WJ, Sommers SC, Le Roy EC. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 1974;53:1–46.
- [106] Cannon PJ. Le rein de la sclérodémie. In: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP, editors. *Néphrologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1979 p. 650–8.
- [107] Medsger Jr TA, Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life table analysis of clinical and demographic factors in 358 male US veteran patients. *J Chronic Dis* 1973;26:647–60.
- [108] Riche G, Mougnot B, Roland J. Atteintes rénales des sclérodermies. *Ann Med Interne (Paris)* 1984;135:594–600.
- [109] Steen VD, Medsger Jr TA, Osial Jr TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984;76:779–86.
- [110] Lam M, Ricanati E, Khan MA, Kushner I. Reversal of severe renal failure in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1978;89:642–3.
- [111] Lopez Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA, Cheigh JS, Stenzel KH, Laragh JH. Reversal of vascular and renal crisis of scleroderma by oral angiotensin converting enzyme blockade. *N Engl J Med* 1979;300:1417–9.

- [112] Merino GE, Sutherland DE, Kjellstrand CM, Simmons RL, Najarian JS. Renal transplantation for progressive systemic sclerosis with renal failure. Case report and review of previous experience. *Am J Surg* 1977;133:745–9.
- [113] Simon NM, Graham MB, Kyser FA. Resolution of renal failure with malignant hypertension in scleroderma. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1979;67:533–9.
- [114] Vigneau C, Rondeau É. Hemolytic and uremic syndrome in the adult. *Néphrologie* 2002;23:165–71.
- [115] Nochy D, Barres D, Camilleri JP, Bariety J, Corvol P, Menard J. Abnormalities of renin-containing cells in human glomerular and vascular renal diseases. *Kidney Int* 1983;23:375–9.
- [116] Uthman I, Khamasha M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:360–7.
- [117] Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1058–68.
- [118] Lahlou A, Lang P, Charpentier B, Barrou B, Glotz D, Baron C, et al. Hemolytic uremic syndrome. Recurrence after renal transplantation. Groupe Coopératif de l'Île-de-France. *Medicine* 2000;79:90–102.
- [119] Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of haemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1095–101.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com