

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNEE 2001

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : Pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2001

A la Faculté de Médecine de BICHAT

Par

PICHON Christine

Née le 17 Juin 1972 à Champigny sur Marne

**SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE
ATYPIQUE DE L'ENFANT**

**PRESIDENT DE THESE :
Madame le professeur LOIRAT**

**LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

**DIRECTEUR DE THESE :
Madame le professeur LOIRAT**

Signature du Président de thèse

Cachet de la bibliothèque universitaire

**A Madame le professeur LOIRAT,
qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse**

REMERCIEMENTS

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Docteur BABINET

Monsieur le Professeur BEAUFILS

Monsieur le Professeur KACHANER

Monsieur le Docteur LERAILLEZ

Madame le Docteur LODE

Madame le Professeur LOIRAT

Monsieur le Professeur MONTAGNE

Monsieur le Professeur PONSOT

Cette thèse est dédiée à ma mère à qui je dois d'être ce que je suis.

A mon frère et mon grand-père, avec toute mon affection.

A Sophie et Charles.

Merci à l'équipe du SMUR et à tous mes amis qui m'ont soutenue.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIER CHAPITRE :

PRESENTATION DES CAS CLINIQUES :

I. SHU ATYPIQUES :

- DESCRIPTION DE LA SERIE
- OBSERVATIONS

II. DEFICIT EN PROTEASE DU FACTEUR VON WILLEBRAND :

- OBSERVATIONS
- RECAPITULATIF

DEUXIEME CHAPITRE :

DISCUSSION :

I. SHU ATYPIQUES :

- EPIDEMIOLOGIE
- ETIOLOGIES :
 - A. SHU familiaux : SHU autosomiques récessifs
SHU autosomiques dominants
 - B. Anomalies du complément :
 - Déficit en C3 avec facteur H normal
 - Anomalies du facteur H avec C3 abaissé
- SIGNES CLINIQUES

- ANATOMOPATHOLOGIE
- EVOLUTION :
 - A. Rechutes
 - B. Evolution et séquelles rénales

- TRAITEMENTS :
 - A. Traitements spécifiques (Ig, PFC, EP)
 - B. Traitements du déficit en facteur H

- RECIDIVE DU SHU APRES TRANSPLANTATION RENALE

II. SHU PAR DEFICIT EN PROTEASE DU FACTEUR VON WILLEBRAND (VWF):

- DEFICIT EN PROTEASE DU VWF ET SHU
- LE VWF ET LA PROTEASE DU VWF
- PHYSIOPATHOLOGIE
- EVOLUTION
- TRAITEMENT DU DEFICIT EN PROTEASE DU VWF

CONCLUSION

ABREVIATIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le syndrome hémolytique et urémique, principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant, se définit par la survenue d'une triade caractéristique : anémie hémolytique avec schizocytose, associée à une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. Depuis sa première description par Gasser en 1955⁶⁸, de nombreux cas ont été rapportés et le concept d'hétérogénéité au sein de ce syndrome s'est précisé.

Les éléments épidémiologiques, cliniques, histologiques, physiopathologiques et pronostiques suggèrent que le syndrome hémolytique et urémique n'est pas une seule entité mais un syndrome clinique résultant d'une variété de processus pathologiques¹⁵¹. Trois principaux sous-groupes ont été identifiés :

- Le SHU typique ou épidémique ou entéropathique, qui représente 90 à 95% des SHU de l'enfant, rattaché le plus souvent à une infection à une souche d'E. coli (E. coli de sérotype O157:H7) productrice de vérotoxine^{93, 157}. Il affecte habituellement les jeunes enfants, et survient en été. Il est précédé d'une diarrhée prodromique parfois sanglante, qui survient une semaine environ avant la survenue brutale de la triade caractéristique. Le pronostic est généralement bon.

- Le SHU atypique ou sporadique ou idiopathique, qui représente 5 à 10% des SHU de l'enfant. Il affecte les enfants quel que soit leur âge, un début néonatal précoce étant possible. Il se développe parfois insidieusement, souvent sans prodrome. On ne retrouve généralement pas la notion de diarrhée dans les jours précédents et l'absence d'anurie est un élément faussement rassurant. Des rechutes sont fréquents. Beaucoup de SHU atypiques sont difficiles à distinguer du purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) décrit chez l'adulte. La survenue chez un même patient^{117, 119, 166, 173} ou dans la même famille^{47, 80} d'épisodes de SHU et de PTT suggère que ces deux pathologies sont issus du même processus physiopathologique^{151, 165}. Le SHU atypique peut être familial⁸⁵, parfois transmis sur le mode autosomique dominant, plus souvent chez l'enfant sur le mode autosomique récessif. Certains cas sont associés à déficit en facteur H (FH), à un déficit en C3 sans déficit en facteur H associé. De ces

découvertes découle une prise en charge thérapeutique plus ciblée, notamment par l'utilisation de plasma frais congelé. Le pronostic final est réservé, l'évolution se faisant le plus souvent vers l'insuffisance rénale terminale, la survenue de rechutes avec séquelles rénales et extra-rénales. Enfin, la transplantation rénale est grevée d'un risque important de récurrences sur greffon.

- Les SHU secondaires : chez l'enfant, irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse et acidémie méthyl-malonique principalement, qui seront exclus de la discussion. Chez l'enfant et l'adulte, les étiologies sont variées et regroupent entre autres des maladies auto-immunes, en particulier le lupus érythémateux disséminé et le syndrome des anti-phospholipides, certaines pathologies rénales (glomérulonéphrites membranoprolifératives, néphropathies graves à IgA, basalopathies complexes), des agents pharmacologiques (certaines chimiothérapies, les immunosuppresseurs avec entre autres la ciclosporine et le tacrolimus, la quinine, la ticlopidine, ...), la grossesse et la prise d'une contraception orale.

PREMIER CHAPITRE

PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

I. SHU ATYPIQUES

De 1975 à 2001, 15 enfants ont été pris en charge à l'hôpital BRETONNEAU puis ROBERT DEBRE dans le service de néphrologie en raison d'un SHU atypique.

Le SHU a été classé comme atypique devant les antécédents familiaux, l'âge de survenue précoce, parfois néonatal, ou tardif (>5 ans), l'absence d'épisode de diarrhée glairo-sanglante prodromique, les résultats anatomopathologiques de la ponction biopsie rénale ou de la néphrectomie, ou la survenue de rechutes.

Certains SHU atypiques ont pu être classés en fonction d'une étiologie ou d'un mode de transmission : formes familiales de transmission autosomique récessive, déficit en facteur H, déficit en C3 sans déficit en facteur H associé. Les histoires cliniques les plus illustratives seront détaillées.

DESCRIPTION DE LA SERIE :

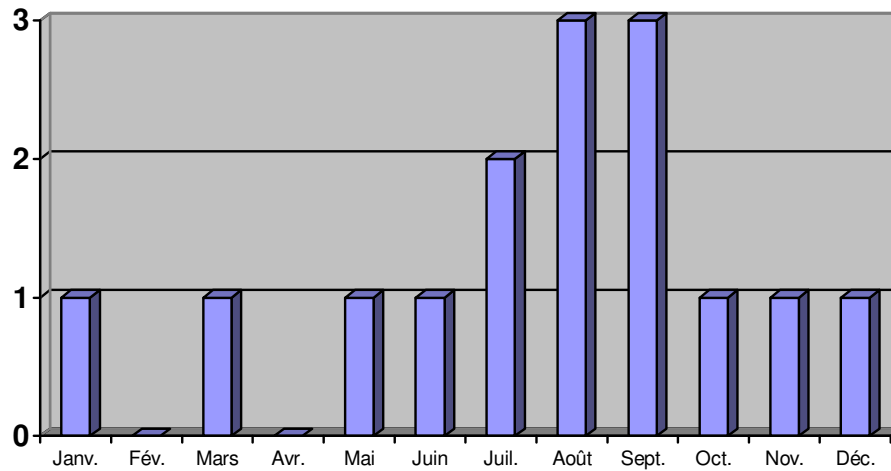
1. Phase aiguë :

- **Epidémiologie :**

Sur les 15 cas de SHU atypiques de la série, on note une prédominance féminine avec 6 garçons et 9 filles atteints (sexe ratio = 0,66).

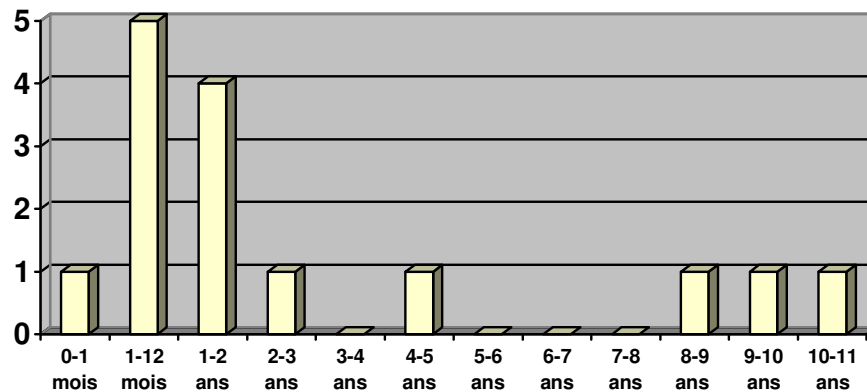
La maladie est survenue un peu plus souvent l'été (Graphique 1).

Date de survenue du SHU (Graphique 1)



L'âge de survenue était extrêmement variable, de 1 semaine à 10 ans, avec un âge moyen de 2 ans 7 mois. Un cas (7%) est survenu à la période néonatale, à l'âge d'une semaine, 9 cas (60%) entre 1 mois et 2 ans, 2 cas (13%) entre 2 et 5 ans et 3 cas (20%) après 5 ans (Graphique 2).

Age de survenue du SHU (Graphique 2)



Une atteinte familiale (deux enfants d'une même fratrie atteints) était présente dans 3 cas (20%), sans consanguinité parentale.

Cas	Date de naissance	Sexe	Age de survenue	SHU familiaux	Consanguinité
1 Léontine N.	01/01/67	F	10 ans	N	N
2 Mélina M.	06/01/71	F	4 ans 2 mois	N	N
3 Pascal L.	29/08/73	M	9 ans	N	N
4 Marion L.	19/07/76	F	1 semaine	N	N
5 Erika A.	09/12/77	F	8 ans	N	N
6 Sabrina C.	15/08/78	F	12 mois	N	N
7 Julian V.	06/04/81	M	29 mois	N	N
8 Mickaël A.	28/05/82	M	12 mois	N	N
9 Marc G.	14/07/83	M	13 mois	N	N
10 El Habib A.	28/08/85	M	12 1/2 mois	N	N
11 Maïmouna B.	23/02/84	F	4 mois	O (sœur)	N
12 Paulèle B.	21/03/90	F	4 1/2 mois	O (sœur)	N
13 Shérone M.	30/07/84	F	3 1/2 mois	O (frère : SHU néonatal, décédé)	N
14 Mickaël G.	24/03/87	M	6 mois	N	N
15 Marie G.	15/08/96	F	1 mois	N	N

- **Symptômes révélateurs (Graphique 3) :**

Dans 2 cas, on note un contexte étiologique particulier. Dans le cas n°4, il s'agissait d'une souffrance périnatale sévère avec collapsus, CIVD, hypotonie avec coma ; dans le cas n°13, une vaccination par Tétracoq avait été réalisée cinq jours avant la maladie.

Un contexte infectieux était présent dans 3 cas (20%). Il s'agissait d'une virose (arbovirus, rhinopharyngite, gastroentérite aiguë) dans les cas n°1, 2 et 10.

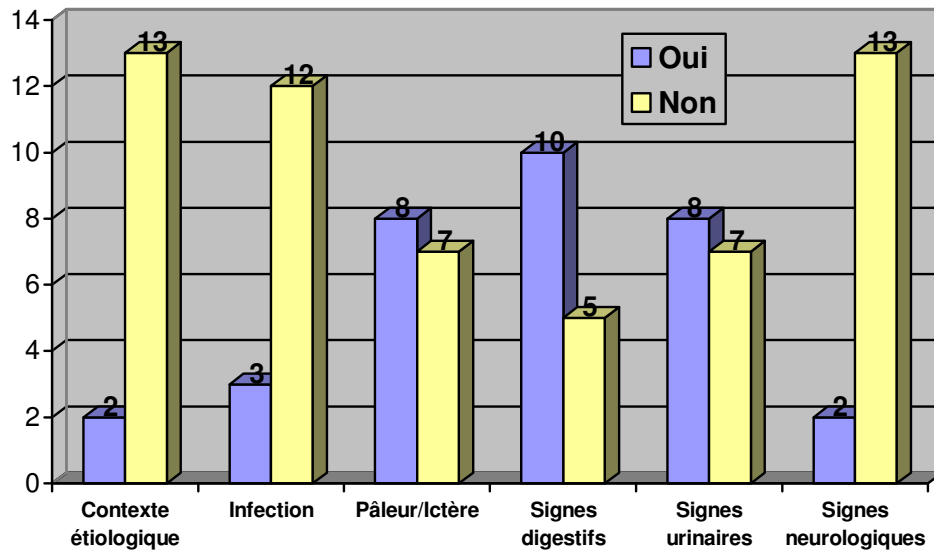
Une pâleur, associée ou non à un ictère modéré (cas n°6 et 14), était présente dans 7 cas (47%). Un cas (cas n°8) présentait un ictère isolé.

Des signes digestifs étaient notés dans 10 cas (67%) : diarrhée dans 3 cas (cas n°3, 10 et 15), dont une diarrhée glairo-sanglante (cas n°3), de méléna dans 2 cas (cas n°6 et 14) et de vomissements dans 9 cas, dont 1 cas d'hématémèse (cas n°6).

Des signes neurologiques étaient présents dans 2 cas (13%) : convulsions (cas n°1), hypotonie avec coma dans un contexte de souffrance périnatale (cas n°4).

Des signes urinaires étaient rapportés par les parents dans 8 cas (53%) : urines foncées ou rouges dans 6 cas (40%) (cas n°2, 6, 8, 11, 14 et 15), oligoanurie dans 1 cas (13%) (cas n°15) et oedèmes dans 2 cas (13%) (cas n°5 et 15).

Symptômes révélateurs (Graphique 3)

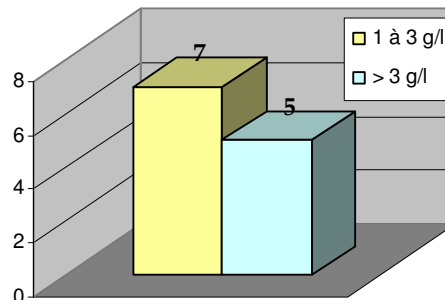


- **Signes cliniques et biologie à la phase aiguë (Graphique 5) :**

Une insuffisance rénale (taux de créatinine sanguine $> 80 \mu\text{mol/l}$) était retrouvée dans 13 cas (87%), avec un taux de créatinine plasmatique moyen de $253 \mu\text{mol/l}$ (97 à $948 \mu\text{mol/l}$), à diurèse conservée dans 10 cas (77%), l'anurie n'étant présente que dans 3 cas (23%) au tout début de la maladie. Une surcharge hydrosodée était notée dans 2 cas (13%).

Chez les enfants à diurèse conservée, une protéinurie $>1\text{g/l}$ était présente dans tous les cas (100%), avec des valeurs extrêmes allant de 1 à 32g/l (Graphique 4).

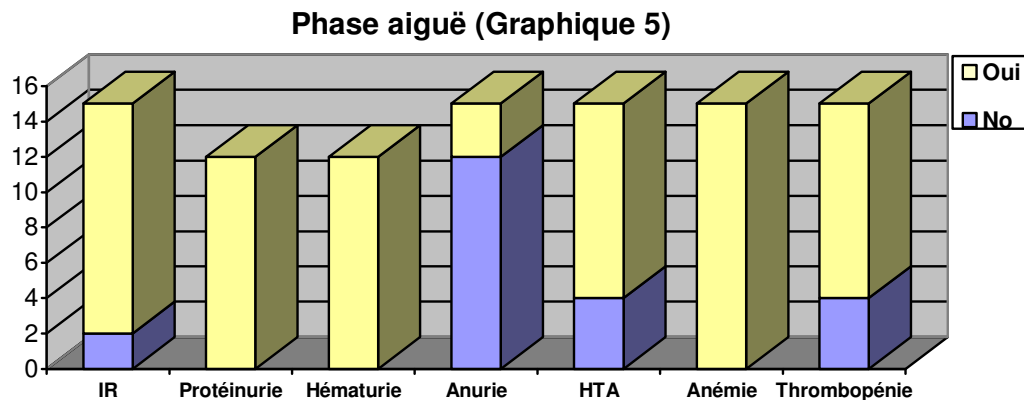
Protéinurie à la phase aiguë (Graph. 4)



Chez ces mêmes enfants, une hématurie était présente dans tous les cas (100%) : microscopique dans 5 cas (33%), macroscopique dans 6 cas (40%), et un cas non précisé.

Une hypertension (HTA) était présente dans 11 cas (73%), nécessitant une déplétion par dialyse (DP ou HD) et/ou un traitement associant le plus souvent au moins deux à trois antihypertenseurs.

L'échographie rénale, réalisée à la phase aiguë dans 11 cas (73%), était non spécifique : normale dans 4 cas (36%), hyperéchogénicité des deux reins dans 7 cas (64%) avec dédifférenciation corticomédullaire dans un cas.



Une anémie (taux d'hémoglobine < 12 g/dl) était retrouvée dans tous les cas, le taux moyen d'hémoglobine étant de 7,2 g/dl (5 à 7,2 g/dl). La schizocytose, recherchée dans 14 cas, précisée dans 11 cas, était en moyenne de 6,6% (2 à 15%).

Une thrombopénie (taux de plaquettes < 150 000/mm³) était présente dans 11 cas (73%), le taux moyen de plaquettes étant de 57 900/mm³ (30 000 à 100 000/mm³).

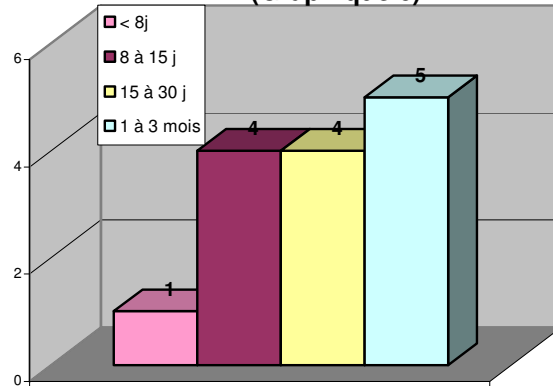
2) Evolution à court terme :

• Sur le plan hématologique :

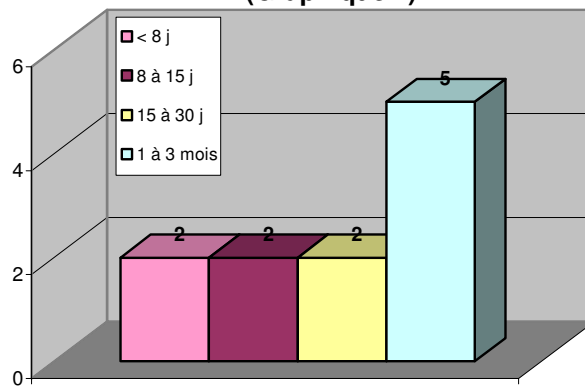
La durée de l'hémolyse a été variable, mais souvent prolongée : < 8 jours dans un cas (7%), de 8 à 15 jours dans 4 cas (29%), de 15 à 30 jours dans 4 cas (29%) et de 1 à 3 mois dans 5 cas (35%) pour les 14 cas documentés (Graphique 6).

Chez les 11 enfants thrombopéniques, la durée de la thrombopénie a été variable également : < 8 jours dans 2 cas (18%), 8 à 15 jours dans 2 cas (18%), 15 à 30 jours dans 2 cas (18%) et 1 à 3 mois dans 5 cas (46%) (Graphique 7).

**Durée de l'hémolyse à la phase aiguë
(Graphique 6)**



**Durée de la thrombopénie à la phase aiguë
(Graphique 7)**



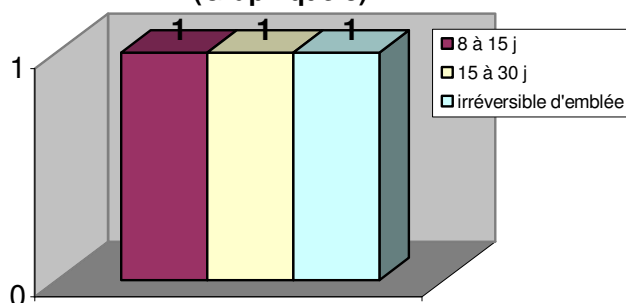
• **Sur le plan rénal :**

L'anurie, présente chez trois enfants au début de la maladie, a duré de 8 à 15 jours dans 1 cas (cas n°15), de 15 à 30 jours dans 1 cas (cas n°6) et a été irréversible dans 1 cas (cas n°3) (Graphique 8).

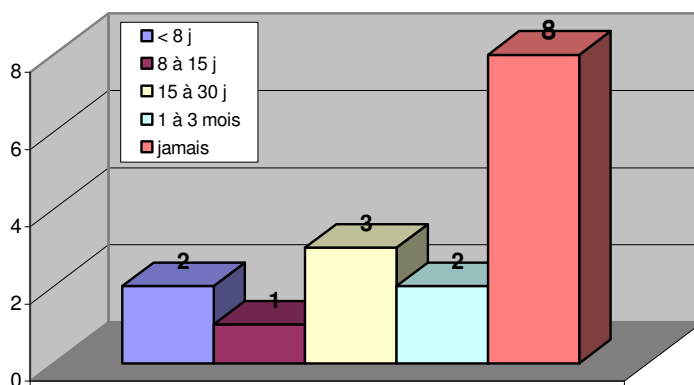
Une anurie est apparue secondairement dans 4 cas (27%) (cas n°2, 8, 13 et 14), avec un délai moyen de 22 jours (14 à 40 jours), et est réapparue dans un cas au troisième mois d'évolution (cas n°15), après récupération initiale d'une diurèse.

A l'issue de la maladie, 6 enfants (40%) étaient anuriques. L'évolution s'est faite vers l'IRT d'un seul tenant dans 6 cas (40%) (cas n°2, 3, 8, 13, 14 et 15) ; 2 cas (13%) ont évolué vers l'IRC avec HTA (cas n°1 et 5) et ont été perdus de vue ; 5 cas (34%) ont gardé comme séquelle une protéinurie/hématurie, isolée dans 3 cas (20%) (cas n°7, 11 et 12) et associée à une HTA dans 2 cas (13%) (cas n°9 et 10) ; enfin, 2 cas (13%) ont récupéré une fonction rénale normale (cas n°4 et 6) (Graphique 9).

**Durée de l'anurie à la phase aiguë
(Graphique 8)**



**Délai de normalisation de la créatinine après la phase aiguë
(Graphique 9)**



- **Autres :**

L'évolution à court terme a été compliquée sur le plan neurologique dans 2 cas (13%) : crises convulsives (cas n°1) ; hydrocéphalie (cas n°4).

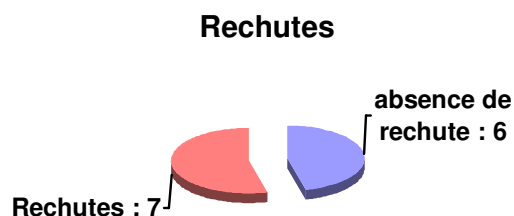
Il n'y a eu aucune complication sur le plan digestif.

Il n'est survenu aucun décès à la phase aiguë.

3) Evolution à moyen et long terme :

- **Rechutes :**

L'évolution a été marquée par la survenue de rechutes dans 7 cas sur 13 (54%), deux patients ayant été perdus de vue. Le nombre moyen de rechutes a été de 3 (1 à 5). L'intervalle entre les rechutes a été variable, en moyenne de 13 mois, mais avec des extrêmes très larges, de 1 semaine à plus de 10 ans et 10 mois.



Dans 5 cas sur 7 (71%), les rechutes ont été favorisées par un épisode infectieux d'allure virale (infections des voies aériennes supérieures, gastro-entérite aiguë, virose) ou bactérienne (otite, septicémie à Klebsielle ou à Staphylocoque, infection urinaire à Pyocyanique).

- **Séquelles à long terme :**

Les séquelles ont été présentes d'emblée dans 13 cas (87%), ou sont apparues après une période de rémission dans 2 cas (13%). La période de rémission a duré en moyenne 20 mois (de 5 mois à 3 ans 9 mois).

La survenue de rechutes a aggravé le pronostic rénal dans 4 cas (57%) (cas n°7, 9, 10 et 11). Avec ou sans rechutes, 1 cas (7%) avait une HTA isolée avec un recul de 20 ans, 2 cas (13%) avaient une protéinurie/hématurie isolée avec un recul de 22 ans (cas n°6) et 11 ans (cas n°12), les 2 cas ayant eu plusieurs rechutes. L'évolution s'est faite vers une IRC avec HTA dans 4 cas (27%), à l'issue de la première poussée dans 2 cas (les 2 cas ayant ensuite été perdus de vue), et après survenue de rechutes dans 2 cas (cas n°10 après une unique rechute 1 mois après la poussée initiale, avec un recul de 6 mois, et cas n° 11 après une deuxième rechute, avec un recul de 17 ans), et vers une IRT dans 8 cas (53%) : dans 6 cas, elle s'est faite d'un seul tenant lors de la première poussée, et dans 2 cas, elle est survenue après une rechute (cas n°7 et 9) dans un délai de 4 à 14 mois. Une transplantation rénale a été réalisée chez 7 patients sur 8 (88%), et un seul a récidivé après greffe (cas n°15).

Parmi ces patients, un cas présentait des séquelles extra-rénales : hydrocéphalie séquellaire avec épilepsie (cas n°4).

Quatre patients sont décédés, dont trois des suites de leur maladie, ce qui aboutit à une mortalité totale de 21%. Le cas n°2 est décédé d'hyperkaliémie en dialyse, le cas n° 4 des suites d'une convulsion prolongée sur épilepsie séquellaire, le cas n°8 d'une hémorragie lors de la détransplantation. Le cas n°13 est décédé d'un traumatisme crânien accidentel.

4) Diagnostic étiologique :

Le dosage du complément a été effectué chez 16 patients, à la phase aiguë ou à distance. L'étude du FH, qui n'est faite que depuis environ dix ans, n'a été effectuée chez que chez 5 patients. Le dosage de l'activité de la protéase du facteur Von Willebrand a été réalisé dans 4 cas.

Dans 5 cas (cas n°5, 6, 11, 14 et 15), on retrouvait une diminution du taux de C3 à la phase aiguë. Pour trois d'entre eux, il s'agissait d'une diminution transitoire

survenue au cours de la poussée initiale (cas n°5), ou au cours d'une rechute (cas n°6) ou à distance de toute poussée (cas n°11 pour lequel cette diminution était compatible avec une consommation par la voie classique du complément). Dans les 2 autres cas, il s'agissait d'une consommation non réfrénée de C3 par activation de la voie alterne secondaire à un déficit en FH dans 1 cas (cas n°14), et sans déficit en facteur H ni déficit des autres protéines régulatrices de la voie alterne dans un autre cas (cas n° 15). Aucune anomalie n'a été retrouvée chez les autres patients, mais pour trois d'entre eux, devant l'existence d'une atteinte dans la fratrie, le diagnostic de SHU atypique transmis sur un mode autosomique récessif a été porté (cas n° 11, 12 et 15).

Cas	C3/C4/CH50 à la phase aiguë	C3/C4/CH50 ultérieurs	Etude du FH	Etude de la protéase du VWF	Diagnostic
1 Léontine N.	Normal	-	-	-	-
2 Mélina M.	-	-	-	-	-
3 Pascal L.	Normal	-	-	-	-
4 Marion L.	-	-	-	-	-
5 Erika A.	Normal	C3 diminué pendant la poussée	-	-	-
6 Sabrina C.	-	Normal sauf 2ème rechute : C3 bas	-	-	-
7 Julian V.	Normal	-	-	-	-
8 Mickaël A.	Normal	-	-	-	-
9 Marc G.	-	Normal	-	-	-
10 El Habib A.	-	-	-	-	-
11 Maïmouna B.	Normal	Normal sauf en Sept.99 : diminution discrète	Normal	Normal	SHU récessif autosomique
12 Paulèle B.	Normal	Normal	Normal	Normal	SHU récessif autosomique
13 Shérone M.	Normal	-	Normal	Normal	SHU récessif autosomique
14 Mickaël G.	C3 bas	C3 bas	Diminué (45-50%)	-	Déficit en FH
15 Marie G.	C3 bas	C3 bas	Normal	Normal	Déficit en C3 isolé

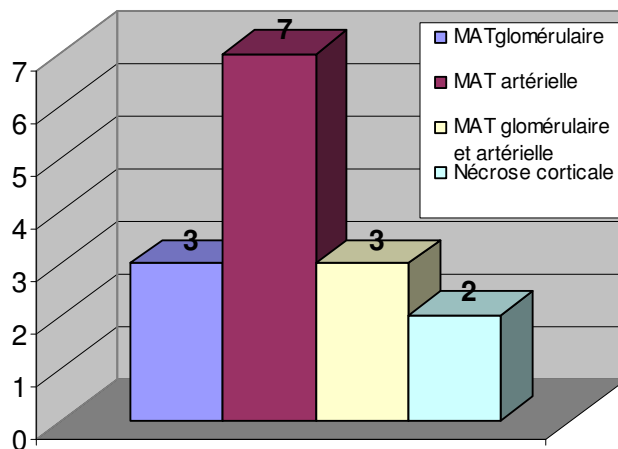
5) Examen anatomopathologique (Tableau et graphique 10):

Un examen anatomopathologique a été réalisé à 20 reprises chez les 15 patients, par ponction biopsie rénale (PBR) (16 cas) ou sur pièce de néphrectomie (2

cas). Il a été effectué à la phase aiguë dans 10 cas (67%), ou à distance dans 5 cas (33%). Trois patients ont eu plusieurs PBR qui ont soit confirmé les résultats précédents (cas n°11), soit mis en évidence l'aggravation de l'atteinte (cas n°6). Pour le cas n° 15 qui a été transplanté, les PBR du greffon rénal ont confirmé la récurrence à 2 reprises.

Les atteintes glomérulaires et artériolaires ont été distinguées en fonction de la prédominance des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) au niveau des glomérules ou au niveau vasculaire lorsque les artères de plus gros calibre étaient touchées (artères interlobulaires). La proportion de glomérules anormaux est indiquée en pourcentage du nombre de glomérules analysables sur le fragment biopsique. Les lésions de MAT étaient artérielles dans 7 cas (47%), glomérulaires dans 3 cas (20%), artérielles et glomérulaires dans 3 cas (20%). Le pourcentage des glomérules lésés était variable, en moyenne de 80% (extrêmes : 30-100%), mais plus important quand l'atteinte était artérielle (92% dans les formes artérielles pures, 92% dans les formes mixtes artérielles et glomérulaires, contre 56% dans les formes glomérulaires pures). Dans 2 cas il existait une nécrose corticale (cas n°1 et 3).

Cas	PBR à la phase aiguë	PBR ultérieure(s)
1 Léontine N.	MAT + nécrose corticale diffuse	-
2 Mélina M.	MAT artérielle (50%)	-
3 Pascal L.	Nécrose corticale	-
4 Marion L.	MAT glomérulaire (45%)	-
5 Erika A.	MAT glomérulaire (100%)	-
6 Sabrina C.	MAT glomérulaire (30%)	MAT glomérulaire (50%) ; puis fibrose glomérulaire (3ème prélèvement)
7 Julian V.	MAT artérielle (100%)	-
8 Mickaël A.	MAT artérielle (100%)	-
9 Marc G.	-	MAT artérielle (100%)
10 El Habib A.	-	MAT artérielle (100%)
11 Maïmouna B.	-	MAT artérielle et glomérulaire (85%), confirmée sur 2ème prélèvement
12 Paulèle B.	-	MAT artérielle
13 Shérone M.	-	MAT artérielle (100%)
14 Mickaël G.	MAT artérielle et glomérulaire (100%)	-
15 Marie G.	MAT artérielle et glomérulaire (néphrectomie)	MAT artérielle et glomérulaire (sur greffon) à 2 reprises

Anatomopathologie (Graphique 10)

6) Traitements :

• **Traitement à la phase aiguë :**

Sur les 15 patients, 14 (93%) ont été transfusés en culots globulaires, avec un nombre moyen de culots globulaires de 5 (extrêmes : 1-15). Un seul cas (cas n°14) a reçu une transfusion d'unités plaquettaires (4 unités au total). Une dialyse a été nécessaire à la phase aiguë dans 7 cas (47%), initialement par dialyse péritonéale. Le délai entre la survenue de l'insuffisance rénale et la mise en route de la dialyse était en moyenne de 9,4 jours (1 à 30 jours). La dialyse a été de courte durée (15 jours) dans un seul cas (14%), et a été poursuivie de façon chronique dans 6 cas sur 7 (86%).

Un traitement spécifique a été tenté dans 9 cas sur 15 (60%) : il s'agissait d'un traitement par Héparine[®] (cas n°2, 4 et 6), anti-agrégants plaquettaires (Aspirine[®], Persantine[®]) (cas n°2 et 11), fibrinolytiques (Urokinase[®]) (cas n°6), immunoglobulines (cas n°13 et 14), plasmaphérèses (cas n°5 et 15) et perfusions de PFC (cas n°5, 9, 13 et 15). Les immunoglobulines ont été perfusées sur la base de 400 mg/kg/24h pendant cinq jours. Le PFC a été institué sur la base de 10 m/kg/j sur des périodes variant de 1 à 7 jours. Ces traitements spécifiques n'ont pas montré d'effet évident sur les processus hémolytiques, ni empêché l'aggravation de la maladie avec survenue d'une IRT dans 4 cas (cas n°2, 13, 14 et 15) et IRC dans 1 cas (cas n°5).

- **Traitement des rechutes :**

Les rechutes ont été traitées par transfusions de culots globulaires avec ou sans unités plaquettaires dans 6 cas sur 7 (86%). La mise sous dialyse a été nécessaire dans 3 cas (43%) (dialyse péritonéale et/ou hémodialyse). Un traitement par plasmaphérèses et/ou perfusions de PFC a été entrepris dans 5 cas (71%). Les perfusions de PFC n'ont pas montré d'efficacité. Les échanges plasmatiques n'ont montré un effet bénéfique que dans le cas n°6 au cours de la deuxième rechute alors que des perfusions de PFC n'avaient eu aucun effet au cours de la première rechute. Un traitement par immunoglobulines a été tenté dans 1 cas (cas n°11) sans succès. Un essai de traitement par Héparine® et Persantine® s'est également avéré inefficace.

- **Binéphrectomie :**

Une binéphrectomie a été réalisée dans 6 cas (40%) après l'évolution finale au stade d'IRT ou lors de la transplantation rénale, en raison d'une HTA.

Dans le cas n°18, la binéphrectomie a été réalisée parce que l'hémolyse et la thrombopénie résistaient aux traitements, et que l'enfant était anurique et en hémodialyse depuis 7 ½ mois. La binéphrectomie a permis la rétrocession des problèmes hématologiques.

Dans les 2 cas porteurs d'une anomalie du complément (cas n°14 et 15), la binéphrectomie n'a pas modifié le profil complémentaire.

- **Transplantation :**

Une transplantation rénale a été réalisée chez sept patients. L'un d'eux a eu 2 transplantations rénales, un autre en a eu trois. L'âge moyen était de 4 ans 9 mois (19 mois à 10 ans 10 mois) lors de la première transplantation, de 6 ans 5 mois (4 ½ ans à 8 ans 3 mois) lors de la deuxième transplantation. Le délai entre la survenue de la maladie et la première greffe était de 2 ans 8 mois (18 mois à 5 ½ ans).

Dans tous les cas, il s'agissait de greffe avec donneur décédé, aucune greffe intra-familiale n'ayant été réalisée devant le risque de récurrence après greffe.

Un cas sur 7 (14%) a récidivé après transplantation : il s'agit du cas n°15 chez qui une récurrence est survenue au treizième jour, suivie de six autres rechutes, toutes traitées par immunoglobulines, la greffe étant toujours fonctionnelle avec 3 ½ ans de recul. Dans deux autres cas (cas n°3 et 14), la greffe est également toujours fonctionnelle avec respectivement 8 ans et 17 ans de recul. La transplantation a été un échec précoce soit par rejet aigu dans 3 cas (cas n°7, 8 et 9) (2 cas sans ciclosporine, dont un avec décès par hémorragie lors de la détransplantation), soit par thrombose de l'artère du greffon (cas n°9), soit par thrombose de la veine du greffon (cas n°9), soit par thrombose ou agénésie de la veine cave inférieure sous rénale (cas n°13) ; elle a été un échec tardif par rejet chronique (néphropathie chronique du greffon) dans un cas (cas n°7). Les deux enfants ayant été transplantés à plusieurs reprises ont perdu leur greffon à chaque fois.

Le traitement immunosuppresseur associait le plus souvent Cortancyl[®], Imurel[®] et Ciclosporine[®]. Parmi les trois cas avec rejet aigu ayant entraîné la perte du greffon, la ciclosporine ne faisait pas partie du traitement immunosuppresseur initial dans 2 cas. Les trois greffes toujours fonctionnelles sont actuellement sous Imurel[®]-Cortancyl[®]-Ciclosporine[®] (cas n°15), Cortancyl[®]-Ciclosporine[®]-Cellcept[®] (cas n°14) et Cortancyl[®]-Imurel[®] (cas n°3). Le traitement immunosuppresseur du cas n°15 n'a pas été modifié après survenue de récurrences sur greffon.

• Traitement des récurrences après transplantation :

Le cas n°15 a eu plusieurs récurrences après greffe. Au cours de la première récurrence, après échec de 12 échanges plasmatiques avec restitution par du plasma frais congelé, un traitement par immunoglobulines (Endobulines[®]) à la dose de 1g/kg/j pendant 5 jours a permis d'enrayer la poussée. Une deuxième et troisième récurrences ont à nouveau été traitées avec succès par perfusions d'immunoglobulines, qui ont ensuite été instituées de façon préventive à intervalles réguliers. Quatre autres récurrences sont ensuite survenues à l'occasion d'infections, et ont été traitées efficacement par perfusions curatives d'Endobulines[®].

OBSERVATIONS CARACTERISTIQUES DE SHU ATYPIQUES

SHU atypique sans étiologie retrouvée : Sabrina C.(cas n°6)

Sabrina est la troisième enfant d'un couple non consanguin bien portant.

Elle a été hospitalisée à l'âge de 1 an pour première poussée de SHU associée à une fièvre avec méléna, hématurie, urines foncées, pâleur, hématomes et pétéchies. Le taux d'hémoglobine était à 7 g/dl avec schizocytes (10%), le taux de plaquettes à 34 000/mm³. L'hémolyse a duré une quinzaine de jours, a nécessité la transfusion de 2 culots globulaires, et le taux de plaquettes s'est normalisé en 3 jours. Elle avait une insuffisance rénale oligoanurique avec protéinurie et hématurie sans HTA, traitée par 3 séances de dialyse péritonéale. Un essai non concluant a été fait avec des fibrinolytiques (Urokinase[®] et Streptokinase[®]). La fonction rénale s'est normalisée en 16 jours, et Sabrina a récupéré de sa première poussée sans séquelle. La PBR retrouvait des lésions de MAT glomérulaire focales.

L'évolution a été marquée par la survenue de trois rechutes sur une période de 14 ans (intervalle : 23 mois à 11 ans 10 mois), précédées chaque fois d'épisodes infectieux (otite, bronchite), et associant une hémolyse avec thrombopénie de durée variable (5 à 14 jours) à une insuffisance rénale à diurèse conservée au cours de la première rechute, anurique au cours des deux suivantes, associée à une protéinurie et une hématurie sans HTA. Cette insuffisance rénale a été traitée par dialyse péritonéale ou hémodialyse transitoires. La dernière rechute a été traitée par échanges plasmatiques avec restitution au PFC viro-inactivé au cours des deux dernières séances. Ces échanges ont été efficaces dès la première séance avec arrêt des processus hémolytiques et reprise d'une diurèse. Les PBR réalisées au cours des rechutes retrouvaient des lésions fibreuses séquellaires de la première poussée, peu étendues.

Une rémission sans séquelle est survenue après chaque poussée, puis est apparue une protéinurie à 0,5 g/l 3 ans 9 mois après la dernière rechute. Avec un recul de 8 ½ ans, Sabrina n'a gardé comme séquelles de sa maladie qu'une protéinurie modérée à 0,58 g/24h et une hématurie microscopique, la fonction glomérulaire est strictement normale.

L'étude du système complémentaire était normal au cours de la première rechute, et retrouvait un C3 discrètement abaissé au cours de la deuxième rechute.

L'étude du facteur H n'a pas été réalisée. L'étude de la protéase du VWF est prévue en 2001.

SHU familiaux récessifs autosomiques : Maïmouna B.(cas n°11)

Maïmouna est la troisième enfant de parents d'origine sénégalaise, non consanguins et bien portants. Elle a un frère de 9 ans et une sœur de 5 ans bien portants également.

A l'âge de 4 mois, Maïmouna a été hospitalisée au décours d'une rhinopharyngite pour hématurie macroscopique s'accompagnant d'une protéinurie à 2,2 g/l sans syndrome néphrotique ni insuffisance rénale ni HTA. Le taux d'hémoglobine était à 7,2 g/dl avec nombreux schizocytes, nécessitant une transfusion de culots globulaires. Les plaquettes étaient paradoxalement augmentées à 950 000/mm³. Les examens morphologiques (échographie et urographie) étaient normaux. Le complément sérique était normal. L'évolution a rapidement été favorable et Maïmouna a ensuite été revue régulièrement en consultation où l'on a constaté la persistance d'une hématurie microscopique, associée à une protéinurie sans syndrome néphrotique ni insuffisance rénale ni HTA.

A l'âge de 7 ½ mois, Maïmouna a été réhospitalisée pour récurrence de l'hématurie macroscopique au décours d'une rhinopharyngite. Le diagnostic de SHU a été porté au cours de cette deuxième hospitalisation. L'enfant avait une hématurie macroscopique associée à un syndrome néphrotique, avec apparition secondaire d'une insuffisance rénale oligo-anurique (créatininémie = 470 µmol/l) avec HTA, nécessitant une épuration par dialyse péritonéale (3 séances). L'échographie retrouvait deux gros reins hyperéchogènes. L'HTA, initialement très sévère, a été contrôlée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'anurie a duré 15 jours et l'enfant a récupéré une fonction glomérulaire normale en un mois environ. Une protéinurie variable de 6 à 26 g/l et une hématurie microscopique ont persisté au décours. Le taux d'hémoglobine était à 7 g/dl avec schizocytose à 16,5%, et le taux de plaquettes à 35 000/mm³. L'hémolyse a duré trois semaines et a nécessité 5 transfusions de culots globulaires, et la thrombopénie s'est corrigée en une dizaine de jours. Un traitement par 4 perfusions de PFC à la dose de 10 ml/kg/perfusion (sous couvert de dialyse) a été tenté ainsi qu'un traitement par

immunoglobulines (2 séries de 5 perfusions quotidiennes de 400 mg/kg à trois semaines d'intervalle), sans efficacité.

La PBR pratiquée au 45^{ème} jour d'évolution retrouvait des lésions de MAT glomérulaire et artérielle touchant la majorité des glomérules, avec dépôts d'IgM et de C3 en immunofluorescence.

A l'âge de 11 mois, Maïmouna est hospitalisée pour une deuxième rechute de son SHU faisant suite à une otite bilatérale : taux d'hémoglobine à 5,6 g/l avec 12% de schizocytes, taux de plaquettes à 60 000/mm³ et insuffisance rénale oligurique ne nécessitant pas d'épuration extra-rénale, associée à une majoration de l'HTA. L'hémolyse et l'insuffisance rénale ont régressé en un mois et l'HTA a persisté au décours.

Maïmouna a ensuite été hospitalisée à plusieurs reprises à l'occasion d'épisodes infectieux ORL provoquant des rechutes à minima de son SHU. Une deuxième PBR réalisée en 1987 a confirmé les résultats de la PBR précédente. A l'âge de 7 ans, la fonction rénale était stable avec une clairance de la créatinine à 80 ml/min/1,73m², associée à une protéinurie à 2 g/l et une hématurie microscopique devenant occasionnellement macroscopique. Puis sa fonction glomérulaire s'est dégradée : actuellement âgée de 17 ½ ans, Maïmouna garde comme séquelles de sa maladie une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine = 21 ml/min/1,73m²) avec hématurie microscopique, protéinurie à 2 g/l sans syndrome néphrotique, et une HTA contrôlée par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Les dosages du complément (C3, C4, CH50, FH et FB) effectués à plusieurs reprises ont toujours été normaux sauf en Septembre 1999 où les résultats étaient compatibles avec une activation transitoire de la voie classique (C3, CH50 et C2 hémolytique diminués) en dehors de toute manifestation clinique. L'étude de la protéase du VWF a montré l'absence de déficit.

SHU familiaux récessifs autosomiques : Paulèle B.(cas n°12)

Paulèle est la sœur cadette de Maïmouna, née 6 ans plus tard.

Elle a été hospitalisée à l'âge de 4 mois pour première poussée de SHU faisant suite à une fièvre avec vomissements. Le taux d'hémoglobine était à 6,8 g/dl avec présence de schizocytes, sans thrombopénie, et il existait une insuffisance rénale

modérée à diurèse conservée (créatininémie = 119 $\mu\text{mol/l}$) avec hématurie, protéinurie, et pics hypertensifs (TA systolique : 140 mmHg). L'échographie rénale montrait deux reins hyperéchogènes. L'hémolyse a duré 3 à 4 semaines. Sur le plan rénal, l'évolution rénale a été favorable : créatininémie = 50 $\mu\text{mol/l}$ à J30, disparition de l'hématurie, une protéinurie à 0,2 g/l. Un traitement par anti-agrégants plaquettaires (Aspirine[®] et Persantine[®]) a été mis en route et poursuivi pendant 7 ans.

L'évolution a été marquée par la survenue de 5 rechutes entre l'âge de 8 mois et l'âge de 3 ans, avec un intervalle entre chaque poussée de 3 ½ mois à 12 mois, précédées pour 4 d'entre elles par une infection des voies aériennes supérieures. Chaque poussée s'est manifestée par une hémolyse avec haptoglobine indosable, schizocytose et thrombopénie, aggravation de la protéinurie avec réapparition d'un syndrome néphrotique et d'une hématurie macroscopique, et insuffisance rénale le plus souvent modérée, à diurèse conservée au cours des 4 premières rechutes, oligurique au cours de la cinquième, associée à des poussées hypertensives contrôlées par traitement médical. L'hémolyse a duré de 1 à 6 semaines, et 3 poussées sur 5 ont nécessité des transfusions de culots globulaires. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire uniquement au cours de la cinquième rechute.

Des traitements spécifiques par veinoglobulines, PFC et échanges plasmatiques ont été tentés au cours des rechutes sans efficacité.

Entre chaque poussée, Paulèle a récupéré une fonction glomérulaire normale. Actuellement âgée de 11 ½ ans, elle a gardé comme séquelles de son SHU une protéinurie à 2,75 g/l, sans syndrome néphrotique, et une hématurie, sans insuffisance rénale ni HTA.

Les dosages du complément réalisés à plusieurs reprises au cours des rechutes ou après rémission sont toujours restés normaux. Le dosage quantitatif du facteur H et le dosage du taux de la protéase du VWF sont également normaux.

SHU familiaux récessifs autosomiques : Shérone M.(cas n°13)

Shérone est la deuxième enfant d'un couple non consanguin sans antécédent particulier.

Son frère, Morgan, né 3 ans plus tôt, a eu un SHU néonatal avec insuffisance rénale sévère ayant évolué en 2 ½ mois vers le décès dans un tableau de défaillance cardiaque. La PBR pratiquée quelques jours avant le décès mettait en évidence des

lésions de micro-angiopathie thrombotique de type artériel. Le reste du bilan ne montrait pas d'anomalie (C3, C4, CH50 normaux).

Après une période néonatale sans particularité, Shérone a été hospitalisée à l'âge de 3 ½ mois au décours d'une vaccination par Tétracoq, pour vomissements, refus alimentaire et pâleur. Le diagnostic de SHU a été porté devant un taux d'hémoglobine à 6,6 g/dl avec schizocytes (6%), un taux de plaquettes à 100 000/mm³, une insuffisance rénale oligurique (traitée par dialyse péritonéale pendant 3 jours) avec hématurie macroscopique, protéinurie, et HTA.

L'évolution a été subintrante, marquée par plusieurs épisodes de déglobulisation nécessitant de nombreuses transfusions de concentrés globulaires (13 CG au total). Un traitement par PFC (7 perfusions) et immunoglobulines (2,5 g sur 5 jours à deux reprises) a été tenté, sans effet sur les processus hémolytiques. L'évolution s'est faite d'une seule tenue vers l'IRT, avec apparition d'une anurie secondaire et irréversible 5 semaines après le début de la maladie. Une hémodialyse a été mise en route à partir de l'âge de 5 mois.

A l'âge de 22 mois, soit 18 ½ mois après le début de sa maladie, Shérone a été binéphrectomisée et transplantée avec un rein de cadavre, qu'elle a perdu en per-opératoire en raison d'une impossibilité de retour veineux par agénésie ou thrombose pré-existante de la veine cave inférieure. L'examen anatomopathologique des reins propres mettait en évidence des lésions de MAT de type artériel avec atteinte de 100% des glomérules.

Actuellement âgée de 17 ans, Shérone est dialysée 4 heures trois fois par semaine, et ne désire pas être réinscrite sur liste d'attente de greffe.

Sur le plan étiologique, le dosage du complément (C3, C4, CH50) est normal. Le taux de facteur H fonctionnel est normal, le taux de facteur H antigène est en cours d'étude, ainsi qu'une recherche de mutation dans le gène de facteur H. Le dosage du taux de la protéase du VWF est également normal.

Déficit en facteur H : Mickaël G.(cas n°14)

Mickaël G. est né en Mars 1987 de parents non consanguins. Son père, originaire de Tunisie, aurait présenté une néphrocalcinose 9 ans auparavant

A l'âge de 6 mois, dans les suites d'une otite traitée par antibiotiques, Mickaël a été hospitalisé pour hématurie macroscopique et méléna révélateurs d'une poussée de SHU : le taux d'hémoglobine était à 6,8 g/dl avec schizocytes (10%), celui des plaquettes à 44 000/mm³, nécessitant la transfusion de 3 culots globulaires et 2 unités plaquettaires à la phase aiguë. Il existait une insuffisance rénale (créatininémie = 360 µmol/l) à diurèse conservée, avec syndrome néphrotique important (protéinurie = 32 g/l et albuminémie = 14 g/l). Une anurie secondaire et irréversible est apparue au quatorzième jour d'évolution, associée à une hypertension artérielle marquée, supérieure au 97,5^e percentile, contrôlée par traitement médical.

La ponction biopsie rénale à l'aiguille réalisée au 17^{ème} jour d'évolution retrouvait des lésions de MAT glomérulaire et artérielle touchant la totalité du prélèvement, avec quelques dépôts de C3 en immunofluorescence.

L'étude du système complémentaire retrouvait un abaissement de la fraction C3, persistant à distance de la poussée.

L'évolution s'est faite d'une seule tenue vers l'IRT, traitée par dialyse péritonéale jusqu'à l'âge de 1 an puis par hémodialyse. Il n'y a eu aucune rechute du SHU. Une néphrectomie gauche a été effectuée à l'âge de 3 ans pour HTA persistante.

Mickaël a été transplanté avec un rein de cadavre à l'âge de 6 ans, soit 5 ½ ans après son SHU. Le traitement immunosuppresseur associait azathioprine, prednisone et ciclosporine. L'immunosuppression a été renforcée (mise sous mycophenolate en remplacement de l'azathioprine) au 10^{ème} mois post-greffe à cause d'un rejet chronique et de la mise sous hormone de croissance.

A plus de 7 ans de la greffe, celle-ci est toujours fonctionnelle, avec une créatinine sanguine aux environs de 120 µmol/l, et une HTA contrôlée par traitement médical. Aucune récurrence sur greffon n'est survenue, malgré la persistance des anomalies du système complémentaire : depuis le début de sa maladie, Mickaël a présenté une consommation permanente par la voie alterne (CH50 modérément abaissé, C3 bas et C4 normal), associée à un déficit en facteur H (taux quantitatif = 45%) avec activité fonctionnelle diminuée, et répercussion sur l'activité fonctionnelle de la protéine I in vitro, corrigée en présence de FH purifié. La réalisation des néphrectomies et transplantation rénale n'ont pas influé sur les taux de C3.

L'étude du système complémentaire réalisé chez ses parents a retrouvé une consommation isolée de C3 chez son père, associée à un déficit en facteur H (déficit quantitatif et fonctionnel), sans répercussion sur l'activité de la protéine I in vitro. Le

bilan était normal chez sa mère. Il s'agit donc d'un déficit partiel en facteur H associé à une consommation isolée du C3, transmis sur le mode autosomique dominant.

Cas n°15 : Marie G.

Marie est une enfant née de parents caucasiens bien portants non consanguins, ayant déjà un premier enfant en bonne santé.

La période néonatale est sans particularité.

A l'âge de 1 mois, devant des vomissements itératifs associés à une diarrhée non glairo-sanglante, une hématurie macroscopique, une oligoanurie avec signes de rétention hydro-sodée, un bilan réalisé en ville retrouvait un taux d'hémoglobine à 9,6 g/dl, un taux de plaquettes à 100 000/mm³ et une insuffisance rénale avec créatininémie à 109 µmol/l.

Marie est hospitalisée pour première poussée de SHU. Pendant l'hospitalisation, plusieurs poussées d'hémolyse nécessitant des transfusions régulières de culots globulaires (une fois tous les 4 jours à une fois par semaine) et de thrombopénie se sont succédées, et l'évolution s'est faite d'une seule tenue vers l'IRT avec HTA sévère, traitée par dialyse péritonéale puis hémodialyse à partir de l'âge de 4 mois. L'HTA a été contrôlée par association de quatre anti-hypertenseurs.

Des essais thérapeutiques par plasmaphérèses et perfusions de PFC se sont avérés inefficaces.

L'échographie rénale retrouvait deux reins hyperéchogènes de taille normale. La recherche des gènes des vérotoxines dans les selles était négative, et les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires et acides organiques urinaires éliminaient une acidémie méthyl-malonique. La recherche du facteur agrégant était négative. L'étude du complément retrouvait une activation de la voie alterne (C3 diminué) avec un taux de FH diminué (taux à 50%).

Pendant la période d'hémodialyse ont persisté des poussées d'hémolyse, avec déglobulisation d'importance variable, et de thrombopénie à intervalles réguliers, environ toutes les trois semaines, jusqu'en Juin 97.

Devant l'évolutivité du SHU, il a été décidé d'une binéphrectomie qui a été réalisée à l'âge d'un an. L'examen anatomopathologique des reins retrouvait des lésions de MAT glomérulaire et artériolaire. Après la binéphrectomie, aucune rechute du SHU n'est survenue, et le traitement antihypertenseur a pu être arrêté.

A l'âge de 19 mois, le 25/03/98, Marie a été transplantée avec un rein de cadavre, ayant 5 identités et une incompatibilité. Le protocole immunosuppresseur comportait : basiliximab (Simulect ®) de J0 à J4, ciclosporine par voie veineuse, relayée par voie orale à J10, prednisone, et azathioprine à partir de la 5^{ème} semaine.

Une première récurrence du SHU est survenue au treizième jour après greffe, (taux d'hémoglobine à 5,9 g/dl, sans schizocyte mais avec haptoglobine effondrée, taux de plaquettes à 32 000/mm³ et protéinurie à 3,2 g/l). Un traitement par échanges plasmatiques avec restitution par du plasma frais congelé a été institué de J13 à J24, soit 12 échanges au total, sans effet bénéfique. Un essai de traitement par immunoglobulines (Endobulines®) a alors été tenté, à la dose de 1 g/kg/j pendant 5 jours. Ce traitement a entraîné une amélioration sur le plan hématologique.

Une deuxième et troisième rechutes sont survenues à J33 et 1 ½ mois après greffe, et ont à nouveau été enrayerées par perfusions d'immunoglobulines (10 g/j pendant 2 jours). Il a été décidé de prendre le relais par perfusion d'Endobulines® 10 g/semaine pendant 1 ½ mois puis les perfusions ont été espacées tous les 10 jours et la dose a progressivement été réduite à 5 g, en raison d'une mauvaise tolérance hémodynamique des perfusions.

Ce traitement a permis une rémission jusqu'à la survenue d'une nouvelle rechute 4 mois après greffe : HTA majeure (pics à 180/120 mmHg), et augmentation de la créatininémie à 100 µmol/l sans autre signe biologique de rejet. Le traitement immunosuppresseur associait alors ciclosporine, azathioprine et prednisone. Une PBR pratiquée en urgence a retrouvé une micro-angiopathie thrombotique avec lésions des artérioles préglomérulaires et des glomérules et des signes de toxicité liés à la ciclosporine, mais pas de signe de rejet. La PBR de contrôle pratiquée une semaine plus tard a confirmé les premiers résultats. Marie a reçu trois perfusions d'Endobulines® à 12 jours d'intervalle, et l'HTA a été traitée par association de cinq anti-hypertenseurs. Puis le relais a été pris par perfusions prophylactiques d'immunoglobulines progressivement espacées, actuellement au rythme d'une perfusion par mois.

L'évolution a été marquée par l'altération de la fonction rénale du greffon, avec une créatininémie à 130 µmol/l en Décembre 1998, et la survenue de trois poussées de SHU à l'occasion d'infections (septicémie à Staphylocoque épidermidis à deux occasions, infection urinaire à Pyocyanique). Ces nouvelles poussées ont été

régressives en quelques jours (de 2 à 6 jours) sous perfusions curatives d'Endobulines[®]. Aucune poussée n'a été notée depuis 26 mois.

Actuellement, 3 ans 5 mois après la greffe, le taux d'hémoglobine se maintient aux alentours de 10 g/dl sous traitement par érythropoïétine, avec haptoglobine à la limite inférieure de la normale, les plaquettes à 300 000/mm³, la créatinine à 200 µmol/l, la protéinurie à 0,14 g/l, et l'hypertension artérielle est traitée par l'association de cinq anti-hypertenseurs.

L'étude du taux d'activité de la protéase du facteur Willebrand réalisé en Février 2000 a retrouvé un taux de 100%.

Les études successives du complément ont montré une importante hypocomplémentémie associée à un déficit permanent en C3 et un abaissement du facteur B inconstant, en rapport avec une activation permanente de la voie alterne quel que soit le moment de l'évolution. Mais jusque là, il n'y a aucun argument en faveur d'un déficit en protéine régulatrice de la voie alterne. Les dosages quantitatifs et qualitatifs de la protéine H et de la protéine I sont normaux, les taux abaissés de FH au début de la maladie étant probablement en rapport avec l'âge. Il n'y a pas d'anticorps anti C3 convertase alterne ou C3 Nef, ni d'auto anticorps anti C3 convertase classique ou C4 Nef. L'étude des protéines du complément des parents et du frère est normale, suggérant qu'il s'agit d'un déficit sporadique.

II. DEFICIT EN PROTEASE DU FACTEUR VON WILLEBRAND

Parmi les patients suivis à l'hôpital Robert Debré pour SHU, quatre d'entre eux présentent un déficit en protéase du facteur Von Willebrand. Les différences sont nombreuses avec les cas de SHU atypiques illustrés ci-dessus et c'est pourquoi un chapitre à part leur est consacré.

1. Cas cliniques :

Cas n°1 : Fanny S.

Fanny est la septième enfant, née le 24/03/95 de parents non consanguins originaires de Haïti.

Un de ses frères, Sylvestre, cinquième enfant de la fratrie, a eu un SHU atypique ayant débuté à la période néonatale : dès la 24ème heure de vie, apparition d'un ictère intense nécessitant trois exsanguino-transfusions, associé à une chute du taux d'hémoglobine de 23 à 13 g/dl et un taux de plaquettes à 10 000/mm³. L'évolution a été favorable en 17 jours, mais il persistait une anémie à 11 g/dl et une thrombopénie à 125000/mm³ à sa sortie de l'hôpital.

Sylvestre a eu ensuite quatre rechutes entre l'âge de 2 ans 3 mois et 5 ans, déclenchées par des infections virales (rhinopharyngite, gastro-entérite aiguë) ou bien survenant en contexte fébrile à 39°, à intervalles irréguliers (de 6 à 16 mois), les prodromes étant à chaque fois identiques (asthénie intense avec pâleur extrême et émission d'urines rouges). La durée des poussées était variable (quelques jours à quelques semaines). Le taux d'hémoglobine était compris entre 4 à 6 g/dl, nécessitant chaque fois la transfusion de culot globulaire, et le taux de plaquettes compris entre 53000 à moins de 10000/mm³, nécessitant une transfusion plaquettaire au cours de la deuxième rechute. Un fond d'hémolyse persistait entre les rechutes.

Une troisième et dernière rechute aboutissant au décès est survenue à l'âge de 5 ans, associée à un tableau d'anasarque avec insuffisance rénale oligo-anurique (créatininémie = 109 micromol/l), protéinurie à 12g/j et surcharge hydro-sodée. Un

essai de corticothérapie avait été tenté sans succès. L'autopsie a retrouvé des signes de MAT artériolaire diffuse (foie, pancréas, rate, reins, surrénales, coeur, poumons).

Les multiples explorations étiologiques étaient restées sans résultat : le dosage du complément (C3, C4, FB), des enzymes érythrocytaires (pyruvate-kinase et G6PD) et l'électrophorèse de l'hémoglobine étaient normaux, et le diagnostic de maladie de Marchiafava-Micheli avait été infirmé.

Fanny est née le 24/03/95. A la période néonatale un ictère précoce et intense apparu dès la onzième heure de vie a été traité par deux exsanguino-transfusions à H24 et H36. Cet ictère était associé à des urines foncées, un taux d'hémoglobine à 12,5 g/dl, un taux de plaquettes à 40 000/mm³, et une insuffisance rénale modérée transitoire (créatininémie = 97µmol/l), d'évolution spontanément favorable.

Fanny a eu cinq rechutes de son SHU atypique, entre l'âge de 12 mois et actuellement, le plus souvent précédées par une infection virale ou bactérienne, et associées à deux reprises à un méléna. La chute des plaquettes au-dessous de <10000/mm³ précédait souvent la chute du taux d'hémoglobine (hémoglobine : 6 et 9 g/dl), associée à des schizocytes et une haptoglobine effondrée. Il existait également une protéinurie d'intensité variable (de 1 à 21 g/l) sans syndrome néphrotique mais d'aggravation progressive au fur et à mesure des poussées, une hématurie micro- ou macroscopique inconstante, une insuffisance rénale modérée (créatininémie = 81 à 84 µmol/l et urée= 6,2 à 7,5 mmol/l) au cours des quatrième et cinquième poussées et une hypertension artérielle (supérieure au 97,5ème percentile + 10 pour la TAS) au cours de la quatrième poussée. L'impression globale était celle d'une aggravation de l'atteinte rénale au fur et à mesure de chaque poussée. La récupération était totale après chaque poussée, sauf depuis la quatrième où Fanny a gardé comme séquelles une protéinurie modérée de 0,2 à 0,4 g/l et une hématurie microscopique inconstante.

Au cours d'une cinquième poussée en Juin 2001, Fanny a présenté des signes neurologiques (troubles de la conscience) pour lesquels une IRM a été effectuée, retrouvant des hypersignaux de la substance blanche. Il s'agit soit d'une atteinte vasculaire cérébrale, soit de séquelles ischémiques de sa maladie. Un contrôle est prévu dans quelques mois.

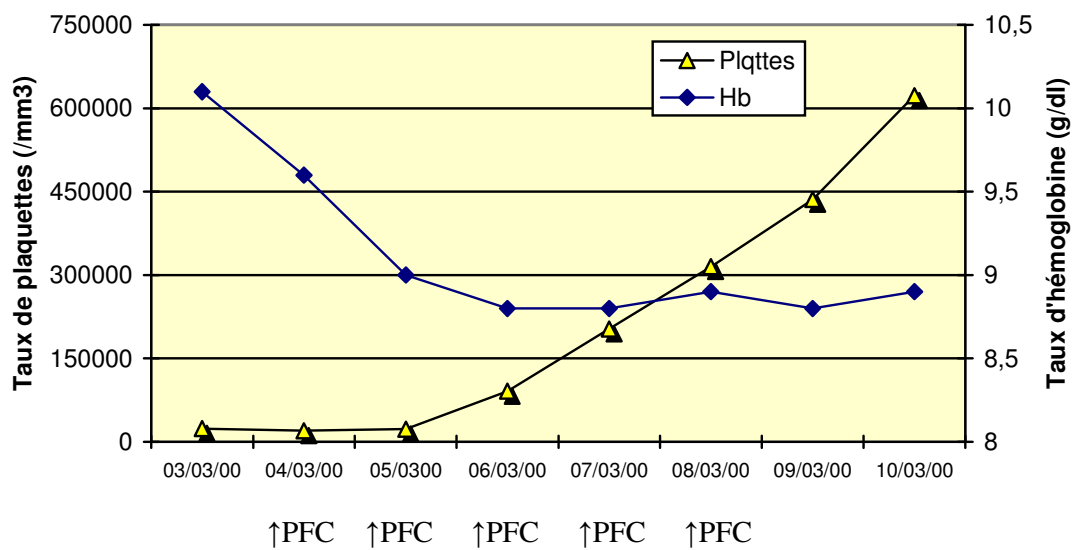
Le diagnostic de SHU atypique par déficit en protéase a été fait en Mars 2000 lors de la troisième rechute, à l'âge de 5 ans : le dosage de la protéase du VWF indiquait

un déficit complet. L'étude de la protéase dans la famille a retrouvé des taux normaux chez son père et un de ses frères (120 % et 150% respectivement), et des taux discrètement abaissés chez sa mère et un de ses frères (80% et 70% respectivement). Les autres examens à visée étiologique étaient normaux : dosage du complément (C3, C4, CH50, FH), électrophorèse de l'hémoglobine, dosage de la vitamine B12, recherche d'une maladie de Marchiafava-Micheli et d'un déficit en pyruvate-kinase ou en G6PD.

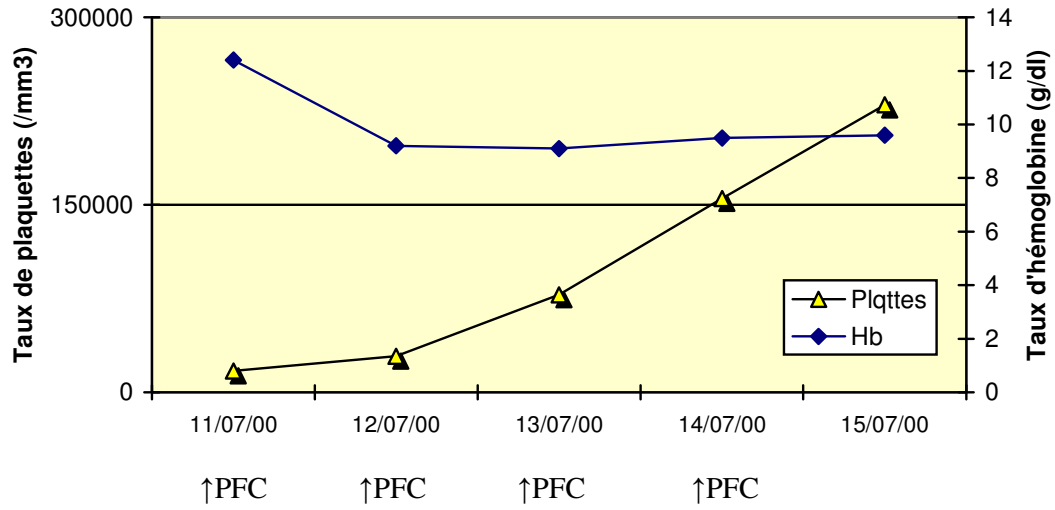
Les deux premières rechutes ont été traitées par transfusions de culots globulaires et de concentrés plaquettaires. Un essai de traitement par immunoglobulines a été tenté lors de la première rechute, sans effet spectaculaire. La deuxième rechute, qui a duré environ cinq semaines, a été traitée successivement par échanges plasmatiques utilisant du PFC puis de l'albumine, sans différence entre les deux substitutifs, puis par deux transfusions de PFC de 10 ml/kg/j qui ont entraîné une amélioration radicale en 48 heures. A partir de la troisième rechute (au cours de laquelle a été fait le diagnostic de déficit en protéase), les poussées ont été enrayerées par perfusions de PFC à la dose de 10 ml/kg/j sur 2 à 6 jours, dès les premiers symptômes d'hémolyse (urines foncées, pâleur, asthénie), entraînant une remontée des plaquettes en 72 heures et une normalisation de la fonction rénale en 24 heures (cinétiques).

A l'heure actuelle, il n'a pas été mis en route de perfusion de PFC préventive, les rechutes étant relativement éloignées et imprévisibles.

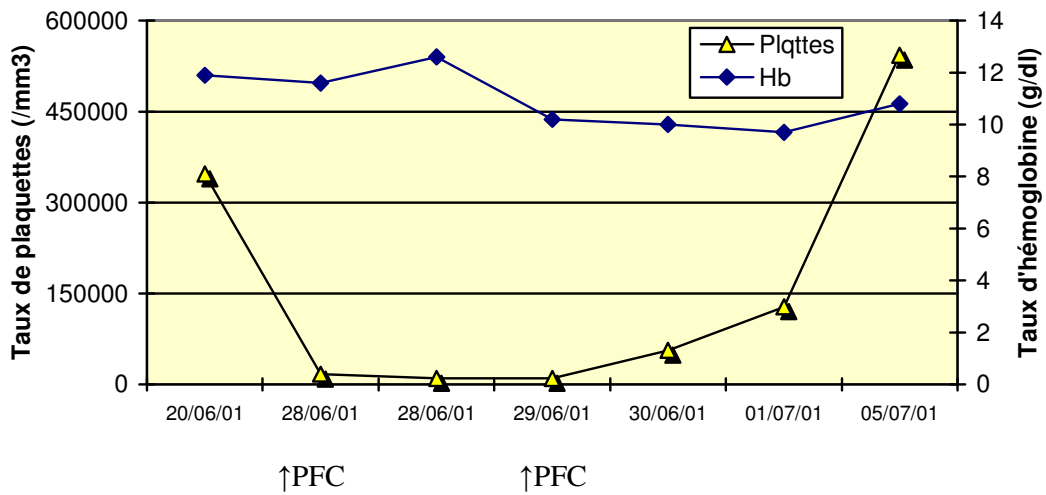
**Cinétiques Hb-Pl en fonction des perfusions de PFC (Fanny S.)
3ème rechute**



**Cinétiques Hb-Pl en fonction des perfusions de PFC (Fanny S.)
4ème rechute**



**Cinétique HB-PL en fonction des perfusions de PFC (Fanny S.)
5ème rechute**



Cas n°2 : Gwenaëlle G.

Gwenaëlle est née le 09/07/92 à Cayenne, de parents non consanguins (mère d'origine haïtienne, père d'origine française).

Les antécédents familiaux retrouvent chez la mère de Gwenaëlle la notion de thrombopénie une dizaine d'années auparavant, sans étiologie retrouvée, et d'évolution spontanément régressive; la survenue d'épisodes de thrombopénie et d'anémie avec hématomes à répétition chez une tante paternelle et ses quatre enfants ; la survenue d'ictère et de douleurs abdominales chez un grand-oncle maternel.

La maladie a débuté très probablement à la période néonatale dans un contexte d'infection à Colibacille, par un ictère sévère nécessitant une exsanguino-transfusion. Puis sont survenues de multiples poussées d'hémolyse-thrombopénie associées à des épisodes d'urines rouges, le plus souvent déclenchés par des épisodes infectieux, à partir de l'âge de six mois : au total, 16 récurrences (Janvier 93, Février 93, Mars 93, Décembre 95, Mars 96, Mai 98, Mai 99, Juin 99, Mars 00, Avril 00, Juin 00, Juillet 00, Août 00, Octobre 00, Décembre 00, Janvier 01), avec une aggravation à partir de Mars 00, les poussées devenant quasi mensuelles.

Les examens à visée étiologique ont éliminé une cause d'anémie hémolytique enzymoprive (déficit en pyruvate-kinase, en G6PD,) ainsi qu'une hémolyse d'origine auto-immune. L'étude du complément (C3, C4, CH50, Facteur H Ag) était normale à deux reprises. Il coexistait par ailleurs une drépanocytose hétérozygote avec suspicion de triplification alpha associée. Le dosage du taux d'activité de la protéase du VWF réalisé le 16/10/00 a mis en évidence un déficit complet. L'étude du gène de la protéase chez Gwenaëlle et sa mère, ainsi que le dosage de la protéase de la mère sont actuellement en cours.

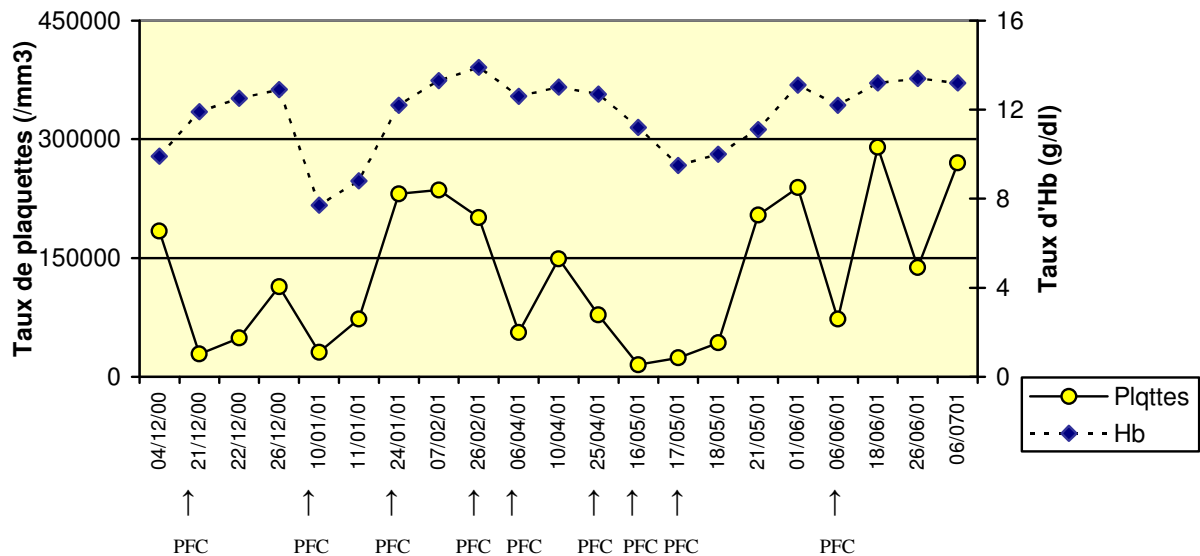
L'échographie rénale réalisée à plusieurs reprises retrouvait deux reins de volume normal et des microcalcifications du rein droit (Octobre 00) et du rein gauche (Février 01), témoins d'une lithiase ou d'infarctus rénaux.

La majorité des poussées a été traitée par transfusions de culots globulaires et de plaquettes jusqu'à ce que soit fait le diagnostic de déficit complet en protéase du VWF en Octobre 2000, à l'âge de 8 ans et 4 mois. Des perfusions de PFC congelé viro-inactivé à la dose de 10 ml/kg/j pendant 4 jours en IVL sur 6 heures ont été mises en route et ont entraîné la remontée du taux de plaquettes dès le lendemain de la première perfusion de PFC avec normalisation en 3 jours, et la remontée du taux d'hémoglobine

en 3 jours. La réapparition d'une thrombopénie à 2 reprises à 4 semaines d'intervalle a été traitée par perfusions de PFC curative puis relayée par une perfusion d'entretien tous les 15 jours à partir de Janvier 01, puis toutes les trois semaines à partir de Mars 01, l'intervalle entre les perfusions ne pouvant plus être augmenté sans réapparition de signes d'hémolyse, en particulier de thrombopénie.

Actuellement âgée de 9 ans, Gwénaëlle a gardé comme séquelles de son SHU à rechutes une faible protéinurie (0,05 à 0,3 g/l), une micro-albuminurie un peu excessive à 145 mg/l et une hématurie microscopique intermittente. La fonction glomérulaire et la TA sont normales.

Cinétiques Hb-plaquettes en fonction des perfusions de PFC (G. Gwénaëlle)



Cas n°3 : Cathy L.

Cathy est une enfant originaire de la Réunion, née le 08/02/83 de parents consanguins (cousins au deuxième degré).

Dans les antécédents familiaux, on retrouve du côté de la mère, 5 frères et 1 sœur, décédés dont 4 pendant les deux premières années de la vie, de pathologie inconnue ; 2 cousins germains du côté paternel, atteints de néphronophtise ; dans la fratrie, 4 enfants décédés dans les premières heures de vie (1 garçon, d'hématémèse, à la première minute de vie ; 3 filles, d'hémorragie, dès les premières heures de vie), et 6 autres enfants bien portants (4 sœurs et 2 frères). A noter, taux de plaquettes et temps de saignement normaux chez la mère, le père, et la fratrie.

La maladie a débuté probablement à la période néonatale au cours d'une septicémie à Klebsielle avec CIVD et anémie, traitée par antibiothérapie et 2 exsanguino- transfusions.

Par la suite, de nombreuses poussées d'hémolyse-thrombopénie (16 poussées) sont survenues, déclenchées dans la majorité des cas par des épisodes infectieux d'allure virale. Les différentes poussées ont été traitées par transfusions de culots globulaires. De nombreuses thérapeutiques ont été tentées, sans succès : corticothérapie, veinoglobulines, Colchicine®, Danazol®, dans l'hypothèse d'un purpura thrombotique thrombocytopenique.

Au cours de la seizième poussée, en 1990, l'hémolyse-thrombopénie habituelle s'est associée à une hypertension artérielle sévère (TA : 17/12) et une insuffisance rénale débutante avec une clairance de la créatinine à 50 ml/1,73m²/min, avec hématurie microscopique et protéinurie non sélective de l'ordre de 2 g/24h. C'est à cette occasion qu'a été évoqué le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique atypique, à l'âge de 8 ans. Lors de cette poussée, une perfusion de PFC a entraîné une amélioration hématologique avec augmentation du taux de plaquettes maximal au dixième jour, mais transitoire avec réapparition de la thrombopénie au 21ème jour, et une récupération d'une fonction glomérulaire normale. Le relais a été pris par perfusions régulières de PFC à partir de 1991, initialement toutes les trois semaines, puis progressivement espacées, actuellement réalisées toutes les 9 semaines.

L'évolution a été marquée par la survenue d'une atteinte vasculaire cérébrale à l'âge de 15 ans 10 mois, sous forme de troubles sensitivomoteurs du membre supérieur droit et de l'hémiface droite, associés à des céphalées. L'IRM cérébrale a retrouvé une lacune para ventriculaire gauche, des lésions au niveau du centre semi ovale et des hypersignaux de la substance blanche évoquant une vascularite. Cathy a été traitée par

corticoïdes pendant 6 semaines. Elle a présenté un nouvel épisode de paresthésies de la main gauche en Novembre 1999 et plus aucun symptôme ensuite.

L'évolution a été marquée également par une atteinte myocardique à type de cardiomyopathie hypertrophique, non expliquée par la seule présence d'une HTA contrôlée par traitement médical. Il s'agit probablement d'une atteinte localisée secondaire à des lésions de micro-angiopathie thrombotique. L'échographie cardiaque a retrouvé une hypertrophie du ventricule gauche avec hypokinésie globale, plus marquée dans la région latéro-apicale, et un thrombus ancien à l'apex. La scintigraphie myocardique de repos réalisée en Août 1996, a mis en évidence une hypofixation relative antérolatérale, plus marquée en région apicale, sans anomalie des autres parois du ventricule gauche.

Actuellement, il persiste toujours des stigmates d'activité de la maladie avec taux d'hémoglobine à 9,7 g/dl, taux de plaquettes à 56000/mm³, présence de schizocytes, et haptoglobine abaissée. Cathy a gardé comme séquelles rénales une HTA, et une protéinurie modérée à 0,1 g/l avec microalbuminurie/24h à 75 mg/l. La fonction glomérulaire est normale.

Le diagnostic étiologique a été confirmé en Mai 2001 par la mise en évidence d'un déficit complet en protéase du VWF.

Cas n°4 : Juanita C.

Juanita est la première enfant de parents non consanguins originaires de l'île Maurice, née le 12/10/98.

La maladie a débuté à la période néonatale dès la douzième heure de vie par un ictère intense nécessitant une exsanguino-transfusion, associé à un taux d'hémoglobine à 6 g/dl, un taux de plaquettes à 51 000/mm³ et une insuffisance rénale à diurèse conservée pendant 6 jours (créatininémie à 180 µmol/l), sans hypertension artérielle.

Une anémie normocytaire modérée avec schizocytes et réticulocytose augmentée a persisté pendant les six premiers mois de la vie. La fonction rénale et la tension artérielle étaient normales, il n'y avait ni protéinurie ni hématurie.

Juanita a eu ensuite trois rechutes de son SHU atypique, à l'âge de 1 mois, 11 mois et 14 mois, secondaires le plus souvent à des infections virales, au cours

desquelles le taux d'hémoglobine chutait à 5-6 g/dl, nécessitant une transfusion de culot globulaire à 2 reprises, et le taux de plaquettes oscillait entre 14 000 et 43 000/mm³, sans atteinte rénale.

En Août 2000, un bilan réalisé en consultation a mis en évidence des stigmates d'hémolyse chronique : Hb à 11 g/dl avec schizocytes (6 %) et hyper-réticulocytose, taux de plaquettes à 35 000/mm³, sans atteinte rénale associée. Aucune rechute du SHU n'est survenue, avec un recul de 19 mois depuis la dernière poussée.

Les différentes explorations à visée étiologique (recherche d'un déficit en pyruvate-kinase et en G6PD, électrophorèse des protéines de la membrane érythrocytaire, examen ektacytométrique, ...) étaient normales. Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires et des acides organiques urinaires ont éliminé le diagnostic d'acidémie méthylmalonique par anomalie de la vitamine B12. L'étude du complément (C3, C4, CH50, C1Inh, C2 hémolytique, C4 hémolytique, FB et FH) était normale chez Juanita et ses parents. Le dosage de l'activité de la protéase réalisée en Février 2000 a mis en évidence un déficit complet.

Une petite sœur, Diya, est née en Mars 2001 à l'hôpital R.DEBRE. Il n'y a pas eu d'hémolyse ni de thrombopénie à la période néonatale : cette enfant n'est probablement pas porteuse du déficit en protéase.

2. Récapitulatif :

L'histoire de ces quatre patientes est particulièrement stéréotypée.

L'origine ethnique était la même : toutes avaient des origines d'Outre-Mer (Haïti, La Réunion, Ile Maurice).

On retrouve une atteinte familiale probable dans 2 cas (cas n°2 et 3), certaine dans un cas (cas n°1). La consanguinité n'était présente que dans un cas (cas n°3).

Dans les quatre cas, la maladie est survenue à la période néonatale précoce, dans les premières heures de vie le plus souvent (cas n°1 et 4). Une infection néonatale était retrouvée dans deux cas : infection à colibacille (cas n°2), septicémie à Klebsielle (cas n°3). Le signe révélateur était un ictère intense dans tous les cas, associé à une anémie et une thrombopénie dans 3 cas (cas n°1, 3 et 4, le cas n°2 n'étant pas précisé) et

une insuffisance rénale à diurèse conservée dans 2 cas (cas n°1 et 4). Un traitement par exsanguino-transfusion a été réalisé dans tous les cas (1 à 2 séances).

Le bilan étiologique à la période néonatale, qui a été négatif dans tous les cas, a comporté entre autres, la recherche d'une acidémie méthyl-malonique.

L'évolution s'est faite vers une récupération totale dans tous les cas après le premier épisode, mais avec survenue de nombreuses rechutes : 10 en moyenne (3 à 16), l'intervalle entre les rechutes étant très variable, en moyenne de 7 mois (1 semaine à 3 ans). Les rechutes étaient plus marquées sur le plan hématologique, la thrombopénie précédant souvent l'anémie. Sur le plan rénal, l'insuffisance rénale n'était pas systématique, seules une protéinurie et/ou une hématurie pouvaient être présentes.

Suite aux multiples rechutes, des séquelles sont apparues dans 3 cas (75%). Sur le plan rénal, il s'agit d'une protéinurie/hématurie dans 3 cas (75%) (cas n°1, 2 et 3), d'une HTA dans 1 cas (25%) (cas n°3). Sur le plan extra-rénal, il s'agit d'une atteinte vasculaire cérébrale dans 2 cas (50%)(cas n°1 et 3) et d'une atteinte myocardique dans 1 cas (25%)(cas n°3).

Des transfusions régulières de culots globulaires éventuellement associées à des transfusions de plaquettes ont fréquemment été effectuées au cours des premières poussées. Un traitement par immunoglobulines a été tenté sans succès dans 2 cas (cas n°1 et 3). Un essai de traitement par corticoïdes, colchicine® et danazol® a été également essayé dans un cas (cas n°3). La mise en route de perfusions de PFC au cours de rechutes dans 3 cas (cas n°1, 2 et 3) a entraîné une amélioration radicale, avec remontée des taux de plaquettes et d'hémoglobine en l'espace de 2 à 10 jours (cas n° 1, 2 et 3). Le PFC a été institué en préventif à intervalles réguliers dans les cas où les rechutes survenaient fréquemment (cas n°2 et 3) : aucune rechute n'est survenu avec un recul de 9 mois dans le cas n°2, et un recul de 10 ans dans le cas n°3, même s'il persiste des stigmates d'hémolyse.

Le diagnostic de déficit complet en protéase du facteur Von Willebrand a été confirmé dans les quatre cas.

DEUXIEME CHAPITRE

DISCUSSION

I. SHU ATYPIQUES

EPIDEMIOLOGIE

Les cas de SHU atypiques sont rares, et représentent environ 10% de la totalité des SHU ^{53, 149, 155, 179}. Certaines études retrouvent une fréquence plus élevée (24 à 50%), en rapport avec un biais de recrutement ^{73, 123, 137, 190}. Dans notre série, le nombre total de SHU soignés sur la même période que les 15 cas rapportés est de l'ordre de 250 cas, ce qui donne une fréquence de 6%. Lors de l'analyse réalisée en 1993, les SHU atypiques représentaient 9% de l'ensemble des SHU pris en charge dans le service (14 cas de SHU atypiques pour 147 SHU typiques).

Les SHU atypiques surviennent quelle que soit la saison ^{53, 91, 97, 112, 122, 155, 179, 192}, contrairement aux SHU typiques qui surviennent surtout le printemps et l'été. Dans l'étude de Fitzpatrick et al.⁵³, 45% des cas seulement surviennent entre Mai et Septembre inclus, 67% dans notre série.

Le sexe de l'enfant ne constitue pas un facteur de risque. En effet, le sexe ratio est variable, avec une prédominance masculine retrouvée dans certaines études ^{53, 121}, tandis que dans notre série, 9 filles pour 6 garçons sont atteints (sexe ratio = 0,66).

Un début très précoce, parfois néonatal comme dans le cas n°4 où la maladie débute à une semaine de vie, ou tardif au-delà de 2 ans (5 cas dans notre série), doit faire évoquer le caractère atypique du SHU qui survient à n'importe quel âge ^{112, 137, 149, 170}. L'âge moyen de survenue de notre série de 2 ans 7 mois est moins élevé que celui de la littérature qui se situe entre 4 ans 6 mois et 4 ans 11 mois ^{53, 137, 149}, probablement par biais de recrutement (10 cas sur 15 soit 67% ont moins de 2 ans dans notre série).

Par ailleurs, le SHU affecte principalement les enfants d'origine caucasienne : 74% de caucasiens, 25% d'asiatiques et 1% d'africain dans l'étude de Fitzpatrick⁵³. Dans notre série, 9 cas (60%) sont d'origine caucasienne, les autres enfants ayant des origines variées : 1 cas (7%) originaire d'Outre-mer, 3 cas (20%) originaires d'Afrique et 2 cas (13%) originaires du Maghreb.

ETIOLOGIE

Les étiologies des SHU atypiques sont très variées mais quelles qu'elles soient, elles passent par la lésion de la cellule endothéliale qui est le mécanisme central du processus physiopathologique à l'origine des lésions de MAT et des manifestations cliniques. Les SHU familiaux transmis sur le mode autosomique récessif et les anomalies du complément (déficit en facteur H et en C3) sont les principales causes retrouvées dans notre série.

A. SHU FAMILIAUX :

Sur les 15 cas de SHU atypiques de notre série, 3 cas (20%) ont été classés dans le groupe des SHU familiaux transmis sur mode autosomique récessif.

La survenue d'un SHU dans une même fratrie a été rapportée pour la première fois par Fison et al⁵² en 1956. Malgré le titre « Acute glomerulonephritis in Infancy », les patients étaient sans aucun doute atteints de SHU. Le premier enfant a débuté sa maladie à l'âge de 5 mois et trois semaines en 1951 et est mort un mois plus tard. Son frère a débuté sa maladie au même âge, en 1952, et est mort deux semaines plus tard. Treize ans plus tard, leur cousin décédait de SHU à l'âge de cinq mois. En 1957, Clement et al³² rapportaient la survenue d' « purpura thrombotique thrombocytopénique (maladie de Moschowitz) » dans une même fratrie, à l'âge de 10, 13 et 10 mois, avec décès dans les trois cas. Les auteurs de la publication précisaient

qu'aucun de ces enfants n'avait souffert de signe neurologique, et que les microthrombi étaient présents uniquement au niveau des reins. C'est en 1965 qu'est rapporté le premier cas de SHU chez des jumeaux : il s'agissait de jumeaux monozygotes, âgés de cinq mois au moment de l'atteinte, qui avait été précédée par une infection des voies aériennes supérieures et de vomissements, et tous les deux sont décédés²⁴.

Par la suite, Gervais et al⁶⁹ et Kaplan et al⁸⁵ ont décrit une famille dans laquelle est survenu un SHU chez deux frères et une soeur, respectivement à l'âge de 8, 7 et 6 mois, en 1969, 1970 et 1974, avec évolution vers le décès dans le premier mois de la maladie. Deux enfants adoptés par les parents entre le décès de leur deuxième enfant et la naissance du troisième n'avaient développé de SHU. Devant ces faits cliniques, Kaplan et al⁸⁵ ont étudié les SHU familiaux rapportés dans la littérature, regroupant 83 patients dans 41 familles. L'analyse de ces cas a permis de distinguer deux groupes de familles :

1) Premier groupe : la survenue du SHU n'est espacée que de quelques jours à quelques semaines, le pronostic est relativement bon, avec un taux de mortalité de 19%, aucune rechute, la plupart des familles vivant dans une zone considérée comme endémique. L'atteinte dans ce groupe était déjà soupçonnée d'être liée à des agents infectieux, dont on sait maintenant qu'il s'agit le plus souvent de *E. coli* O157:H7⁹⁴, avec contamination simultanée de plusieurs membres d'une même famille partageant un environnement commun.

2) Deuxième groupe : la survenue du SHU chez plusieurs membres d'une même famille est espacée de plus d'un an (1 à 14 ans), la plupart de ces patients vivant dans une zone non endémique. Le pronostic est pauvre, les rechutes possibles, et le taux de mortalité est de 68%. Une transmission génétique est en cause, sous la forme autosomique récessive ou dominante⁸⁹.

Les cas de SHU autosomiques récessifs ou dominants représentent environ 5% de la totalité des SHU, et le risque de rechutes ou de récurrences sur greffon, quelle que soit l'origine du donneur et quel que soit le traitement immunosuppresseur, est élevé⁹¹.

1) SHU autosomiques récessifs (Tableau 1):

Dans notre série, la survenue à plusieurs années d'intervalle d'un SHU chez 2 sœurs (cas n°11 et 12) et chez une patiente (cas n°13) ayant eu un frère décédé de SHU néonatal, en l'absence d'antécédent familial, a fait classer ces SHU atypiques dans la catégorie des SHU transmis sur le mode autosomique récessif. Les cas rapportés par Mattoo¹¹⁷ confirment la transmission autosomique récessive : dans cette famille polygame, sur six enfants issus du couple consanguin, quatre ont développé un SHU, tandis que les huit enfants issus du couple non consanguin sont indemnes de toute maladie. Dans nos cas, cependant, aucune consanguinité n'a été rapportée.

Si l'intervalle de survenue dans la fratrie est très variable (6 ans dans les cas n°11 et 12 ; 3 ans dans le cas n°13 ; de 1 à 14 ans dans les cas rapportés par Kaplan⁸⁵), l'âge de survenue est souvent similaire (tableau), comme dans les cas n°11 et 12 où la maladie a débuté à 4 mois dans les 2 cas, même s'il existe quelques exceptions, comme dans le cas n°13 où le SHU est survenu à l'âge de 3 ½ mois chez la patiente et était néonatal chez son frère.

L'âge de survenue de la maladie d'une famille à l'autre est, par contre, très variable. La plupart des patients sont des enfants, la maladie pouvant débuter très précocement, vers l'âge de 1 mois³, mais aussi survenir à l'âge adulte¹⁴⁸. Dans ce dernier cas, l'association du SHU à la prise d'une contraception orale ou la grossesse est retrouvée dans environ la moitié des cas¹⁵.

Il arrive que certains patients n'aient aucun prodrome, tandis que chez d'autres, la maladie est précédée par un épisode infectieux touchant le plus souvent les voies aériennes supérieures, accompagné ou non de vomissements.

L'évolution a été marquée par la survenue de rechutes, respectivement 2 et 5 dans les cas n°11 et 12, favorisées dans la majorité des cas par une infection des voies aériennes supérieures (6 cas sur 7 rechutes). Le risque de rechute(s) est cependant difficile à estimer : dans une revue de la littérature regroupant des enfants et des adultes ayant un SHU autosomique récessif, Kaplan⁸⁹ retrouve un risque de 14%, tandis que le

risque de récurrence toutes formes familiales confondues est de 50% contre seulement 10 à 20% dans les formes non familiales dans la mise au point de Ruggenti ¹⁶⁷.

Les trois enfants ont tous des séquelles rénales plus ou moins sévères : protéinurie et hématurie dans le cas n°12 avec un recul de 8 ans, IRC sévère avec HTA dans le cas n°11 avec un recul de 17 ans, et IRT à l'âge de 5 mois dans le cas n°13. Aucun n'est décédé, bien que le taux de mortalité dans la littérature soit élevé ⁸⁹, environ 65%, et rejoint le taux de mortalité global des SHU atypiques.

2) SHU autosomiques dominants :

Aucun cas de SHU transmis sur le mode autosomique dominant n'a été retrouvé dans notre série, ceux-ci survenant principalement chez l'adulte ^{15, 89, 93, 100}. Cependant, des cas survenant chez des adultes et des enfants au sein d'une même famille ont été rapportés ^{26, 47, 49, 81, 144, 145}, avec atteinte sur deux ou trois générations. Chez la femme, ils sont fréquemment associés (environ 50% des cas) à la prise d'une contraception orale ou à la grossesse ^{15, 145}. Dans certains cas, la survenue du SHU a pu être rattachée à un déficit en C3, ou en facteur H (voir chapitre correspondant). L'anatomopathologie retrouve des lésions de MAT artérielle prédominantes, la morbidité/mortalité dépasse 90%, et l'efficacité des perfusions de PFC et des plasmaphèreses est inconstante ¹⁵.

B . ANOMALIES DU COMPLEMENT :

Une anomalie du complément lors des poussées est fréquente, avec diminution du taux de C3. Des fragments de C3 et de FB dans le plasma de patients ayant un SHU atypique suggèrent l'activation de la voie alterne, bien que la voie classique puisse également être activée ⁷¹. Chez certains patients, l'activation est transitoire, survenant uniquement au cours des poussées et l'amélioration clinique suit de pair la normalisation du complément ^{10, 22, 43}.

En revanche, certains enfants ont une hypocomplémentémie permanente et constitutionnelle, le plus souvent héréditaire. Deux types d'anomalies du complément sont connus :

1) Taux de C3 abaissé avec facteur H normal ²¹² : très rare.

2) Anomalies quantitatives ou qualitatives du facteur H (FH), aboutissant à une activation permanente du complément avec C3 bas ^{25, 104, 136, 138, 141, 147, 165, 170, 188, 203} : c'est l'anomalie la plus fréquente. Il est probable que les cas rapportés comme associés à un taux de C3 abaissé en permanence mais chez qui le FH n'a pas été étudié soient certainement pour certains liés à un déficit en FH ^{16, 26}.

1) DEFICIT EN C3 AVEC FH NORMAL :

Il n'existe qu'un seul cas dans la littérature associé à un taux de C3 abaissé avec taux de facteur H normal. Ce cas a été rapporté par Wyatt et al. ²¹² : il s'agit d'un enfant de sexe féminin ayant fait sa première poussée de SHU à l'âge de 9 ½ mois, suivie de 2 rechutes à un mois d'intervalle à l'âge de 3 ans. Cette enfant a gardé comme séquelles rénales une protéinurie/hématurie et une HTA. Les dosages du complément ont retrouvé un taux de C3 bas en permanence, sans autre anomalie associée, en particulier le taux de facteur H était normal (mais cela n'exclut pas une anomalie fonctionnelle du FH). Le bilan réalisé dans la famille retrouvait les mêmes anomalies chez le père asymptomatique. Il s'agissait d'une forme héréditaire possiblement transmise par un allèle particulier : le C3*^f.

Le cas de Marie G. se rapproche du cas rapporté par Wyatt. Cependant, dans le cas de Marie, l'étude réalisée chez ses parents et son frère ne retrouve aucune anomalie, ce qui implique qu'il s'agit là d'un cas sporadique avec mutation de novo probable. Seule l'étude du gène du C3 pourrait répondre à cette question, mais elle n'est pas effectuée de manière courante. De plus, la réponse au traitement par Ig IV est là aussi un fait isolé : aucun cas de SHU atypique ayant répondu aux perfusions préventives d'Ig IV n'a été publié jusque là.

2) ANOMALIES DU FACTEUR H AVEC C3 BAS :

• Anomalies du facteur H et SHU :

Un déficit partiel en FH (taux de FH à 45%) associé à une consommation isolée du C3 et une activité fonctionnelle du facteur I proportionnellement diminuée, transmis sur le mode autosomique dominant, a été retrouvé dans le cas n°14. Chez son père asymptotique, le taux de FH était diminué (190 mg/l pour une normale comprise entre 340 et 680 mg/l), sans répercussion sur l'activité du facteur I.

La relation entre un taux de C3 bas et un taux diminué de FH a été établie pour la première fois en 1981 par Thompson et Winterborn¹⁸⁸, chez un enfant atteint de SHU avec déficit complet en FH. Ses parents étaient cousins au premier degré et leur taux de FH était abaissé environ de moitié par rapport à la normale, suggérant une transmission autosomique récessive. D'autres cas de C3 bas avec FH diminué, voire absent, ont ensuite été rapportés^{136, 147, 163, 165, 170, 203, 204}, notamment dans une grande famille bédouine décrite à plusieurs reprises (tableau 2).

Dans une étude italienne récente sur 15 cas issus du registre des SHU/PTT récurrents et familiaux, Noris et al.¹³⁹ ont montré que les patients ayant un taux de C3 diminué avaient un risque 17 et 28 fois plus important de développer un SHU comparé respectivement aux membres de leurs familles et à la population générale. Cette hypocomplémentémie était associée à un déficit en FH dans certaines familles : des taux modérément diminués étaient retrouvés chez les membres de la famille des patients atteints. Dans d'autres familles de cette même étude, les taux de FH étaient normaux, mais cela n'excluait pas une anomalie constitutionnelle du FH circulant. En effet, dans une autre famille, l'étude du FH par immunodiffusion radiale a retrouvé des taux de FH normaux chez deux enfants atteints de SHU et leur père asymptotique, mais l'étude par Western Blot a mis en évidence des bandes additionnelles de haut poids moléculaire non retrouvés chez les sujets contrôles¹³⁹. Ces bandes représenteraient une forme dimérique de FH.

Depuis, le séquençage des gènes du FH de patients atteints de SHU a permis de mettre en évidence certaines anomalies génétiques (tableau 3). Les mutations prédominent au niveau du SCR 20 qui semble être un site mutationnel important

prédisposant au SHU. L'ensemble des anomalies décrites aboutit à une molécule de FH plus ou moins tronquée, ou bien altérée dans sa structure ou sa fonctionnalité.

La forme autosomique récessive de SHU semble secondaire à un taux bas de FH dû soit à un défaut de sécrétion de la protéine mutante, suite à la perte du pont disulfure essentiel au transport et à la sécrétion de la protéine, soit à la réduction du taux d'ARNm suite à un arrêt prématuré de la transcription ou bien une diminution de l'expression de l'allèle muté ²⁵. La survenue de la maladie est alors précoce (entre 1 à 20 semaines dans la famille bédouine), sans facteur déclenchant retrouvé. Au contraire, les formes autosomiques dominantes de SHU résultent de la présence dans le plasma d'une protéine de FH anormale mais le taux de FH mesuré est normal. La transmission semble être à pénétrance incomplète : en effet, 40% de porteurs de l'anomalie ne feront pas de SHU. La maladie survient dans la grande enfance ou l'âge adulte, avec souvent comme facteur déclenchant, une infection des voies aériennes supérieures ou une grossesse.

La fréquence estimée d'un déficit homozygote en FH est d'environ 1 pour 400 000 caucasien aux Etats-Unis ⁶. Jusqu'à ce jour, peu de cas de déficits hétérozygotes ou homozygotes en FH ont été rapportés. La revue de la littérature faite par Ault et al ⁶ des patients atteints d'un déficit homozygote ou d'un déficit hétérozygote, retrouve une trentaine de cas aux origines ethniques diverses : caucasienne, africaine, asiatique, bédouine, américaine. Les phénotypes également sont variables : le déficit homozygote en FH aboutit généralement à des taux plasmatiques diminués en FB et C3 (avec taux de FI normal) et en déplétion des protéines terminales C5 et C9, alors que le déficit hétérozygote aboutit à des taux normaux ou diminués de FB, C3, C5 et C9, ces taux étant variables dans le temps. Des taux normaux de FB, C3 et/ou des composants terminaux ne doivent donc pas écarter le diagnostic de déficit hétérozygote en FH.

Dans le cas n°14, l'évolution a été sévère avec installation d'une IRT d'une seule tenue, nécessitant une transplantation rénale, sur laquelle aucune récurrence post-greffe n'est survenue, la greffe étant toujours fonctionnelle avec plus de 7 ans de recul. Cette évolution sévère rejoint celle de la littérature (tableau) : quel que soit le mode de transmission, le pronostic est réservé. La survenue de rechutes est présente dans 18/23

cas documentés (78%), la survenue d'un décès dans 11/24 cas documentés (56%) et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans 12/24 cas documentés (50%). Sur les 6 cas transplantés, il y a eu 2 récurrences certaines sur greffon (33%) et 1 cas où l'on n'a pas pu conclure entre récurrence et rejet, entraînant à chaque fois la perte de la greffe avec décès dans deux cas. Seuls 2/24 cas documentés (8%) ont des séquelles modérées, à type d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale modérée, et 1 cas (4%) a eu une récupération complète.

• Le facteur H :

Le facteur H est une glycoprotéine de 150 kD, sécrétée principalement par le foie, mais aussi par les cellules endothéliales, les macrophages, les plaquettes, les leucocytes^{179, 209}. C'est l'une des protéines plasmatiques les plus abondantes, juste derrière le C3. Les concentrations moyennes chez l'adulte sont de l'ordre de 500 mg/l¹⁹¹. Ces concentrations sont plus faibles chez le nouveau-né et l'enfant, comme pour le C3 (taux de FH au cordon = 61%, chez un nourrisson de 6 mois = 83%)³⁷. Les taux de C3 sont étroitement corrélés aux taux de FH chez l'enfant et l'adulte sain, mais l'inverse n'est pas valable, les taux de FH pouvant être normaux alors que les taux de C3 sont abaissés dans certaines conditions pathologiques^{171, 211}.

Il s'agit de la protéine plasmatique régulatrice la plus importante de la voie alterne, jouant un rôle inhibiteur du C3^{207, 208}. En se liant au C3b, elle prévient la formation de C3bBb (=C3 convertase) et de (C3b)nBb (=C5 convertase), et accélère la dissociation du C3bBb (= decay accelerating activity)²⁰⁷; elle joue le rôle de cofacteur du FI qui dégrade C3b en iC3b par clivage de la chaîne de C3^{143, 208}; enfin, elle permet la distinction entre les surfaces activatrices et les surfaces non activatrices^{119, 172, 215} et empêche également l'auto-destruction des cellules de l'individu par le complément⁶. Le déficit en FH aboutit à la diminution du catabolisme de C3b, l'amplification incontrôlée du clivage de C3, entraînant la diminution des taux de C3 et de FB.

Le gène du facteur H est localisé dans une région comprenant plusieurs gènes de régulation du complément²¹⁵, sur le chromosome 1 en position q32¹⁶⁰ (qui codent aussi pour CR1, CR2, CRR, MCP, C4bp et DAF). Ce gène code pour la répétition de 20 « short consensus repeat » (= SCR)¹⁶⁰, un exon correspondant à un SCR d'environ 60

a.a de longueur. Chaque SCR possède 4 résidus cystéines qui forment 2 ponts disulfures (entre cys1-cys3 et cys2-cys4) essentiels à la conformation structurelle de la molécule⁸². De même, la suite correcte des SCR est cruciale pour la bonne fonctionnalité du facteur H. Le gène du facteur H code sous la forme de 2 ARNm pour deux protéines : une de 150 kD possédant 20 SCR, et une autre de 43 kD possédant 7 SCR, nommée FHL-1 (Facteur H like) et que l'on trouve également dans le plasma à des taux de 1 à 4% du FH total. Ces deux ARNm sont exprimés principalement dans le foie. Il existe également des protéines proches du FH, appelées FHR (FH related), structurellement et antigéniquement comparables au FH, mais codées par des gènes distincts appelés HF2, HF3 et HF4. Ces protéines possèdent 4 à 5 SCR et ont en commun la partie c-terminale du FH.

La molécule de facteur H possède trois sites d'attache pour le C3¹⁷², le premier étant un site pour le C3b avec activité cofacteur pour le FI. Elle possède également des sites de liaison à l'héparine/acide sialique.

• Hypothèses physiopathologiques :

L'hypothèse avancée est que l'absence du FH, protéine régulatrice importante de l'activation du C3, soit par déficit, soit par anomalie fonctionnelle, peut entraîner indirectement de sévères lésions endothéliales après traumatisme minime et favoriser l'agrégation plaquettaire et l'hémolyse caractéristiques du SHU.

L'exposition à un agent intercurrent responsable de lésions endothéliales, comme certains virus, bactéries, toxines, complexes immuns circulants et médicaments toxiques, peuvent initialiser une thrombose intravasculaire localisée, qui stimule la formation C3 convertase (C3bBb) et la déposition de complément dans les vaisseaux. Dans des conditions normales, en modulant l'activité du C3bBb, le FH limite la déposition du complément sur les cellules et prévient ainsi l'« emballement » de l'activation. Au contraire, lorsque le FH est congénitalement déficient, la formation de la C3 convertase et l'activation du complément ne sont plus contrôlés et aboutissent aux lésions microangiopathiques responsables des manifestations cliniques du SHU ¹⁶⁷.

Cependant, l'activation permanente de la voie alterne à elle seule n'est pas responsable de l'atteinte rénale associée au FH. En effet, différentes pathologies rénales ont été rapportées en association avec un déficit homozygote (forme atypique de glomérulonéphrite membranoproliférative ^{20, 111, 114}, hématurie microscopique ²⁰, glomérulopathie à collagène de type III ²⁰¹) ou un déficit hétérozygote (néphropathie à IgA ²¹²). D'autres déficits homozygotes, comme par exemple en FI, qui ont aussi des taux abaissés en C3, FB, C5 et C9, n'ont pas de pathologie rénale associée. Le déficit homozygote ou hétérozygote en FH est également retrouvé en association avec des pathologies autres que rénales, comme le lupus érythémateux disséminé ^{20, 51}, certaines vascularites avec thrombopénie ²¹². Enfin, les cas ayant un déficit en FH peuvent être asymptomatiques. Cela suggère un rôle supplémentaire du FH, différent de celui joué dans la régulation de la voie alterne et/ou l'intervention d'autres facteurs encore non déterminés dans l'état des connaissances actuelles.

SIGNES CLINIQUES

Les principaux signes révélateurs (fièvre, infection, et notamment celles des voies aériennes supérieures, vomissements, convulsions, anémie et/ou ictère) retrouvés dans notre série rejoignent ceux de la littérature et sont aspécifiques ^{53, 179}. D'autres symptômes, tels un rash maculopapuleux ou la survenue de malaises, n'ont pas été retrouvés dans notre série. L'absence d'une diarrhée prodromique, retrouvée dans 12 cas de notre série (80%) est habituelle en cas de SHU atypique.

La précession de la maladie par une vaccination, comme dans le cas n°13, a été citée à de nombreuses reprises ^{47, 69}.

Contrairement à la forme typique où la survenue de la maladie est brutale, dans la forme atypique, le début de la maladie est le plus souvent insidieux, mais une protéinurie, parfois un syndrome néphrotique ^{87, 89}, une hématurie, une HTA, associés à une anémie et une thrombopénie modérée sont possibles.

Sur le plan clinique et biologique, il n'existe pas de critère permettant de distinguer la forme typique de la forme atypique à la phase aiguë, même si certains auteurs ont noté quelques différences. Pour Mizusawa et al ¹²³, la clinique et la biologie sont identiques dans les deux formes de la maladie, sauf le taux de plaquettes qui est retrouvé plus bas dans la forme atypique. Dans la comparaison des deux formes faite par Siegler et al ¹⁷⁹, le taux de créatininémie est plus bas dans le groupe atypique, l'incidence de l'HTA et la nécessité de transfusions de culots globulaires est la même dans les deux groupes, l'oligurie/anurie et la nécessité de mise en route d'une dialyse est moins fréquente en cas de forme atypique, mais la durée de l'oligurie/anurie est superposable dans les deux groupes. Pour Kaplan et al ⁹¹, l'oligurie est quasi inexistante, une HTA plus ou moins incontrôlable peut survenir, parfois dans un second temps, la protéinurie est généralement marquée. L'HTA est rapportée par quelques auteurs avec une plus grande fréquence : 87% et 48% dans la forme atypique contre 17% et 34% dans la forme typique pour Gordjani et al ⁷³ et Tönshoff et al ¹⁹⁰ respectivement.

Mis à part l'âge de survenue, une présentation de la maladie sans diarrhée prodromique et l'existence d'un terrain particulier (cas familiaux), c'est donc plus l'évolution qui permet de classer le SHU en forme typique ou atypique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Actuellement, on ne réalise plus de PBR dans un but diagnostic, sauf dans les cas très difficiles où le diagnostic reste incertain. Dans notre série, un examen

anatomopathologique a été réalisé sur prélèvements par PBR ou bien sur pièces de néphrectomie, chez les 15 patients.

Depuis ses premières descriptions sous le terme de microangiopathie thrombotique ^{76, 77, 186, 200}, qui est la lésion essentielle, trois grands groupes de lésions histologiques ont été individualisés ⁷⁵ : (1) nécrose corticale ; (2) prédominance de lésions glomérulaires ; et (3) prédominance de lésions artériolaires. Des combinaisons variées de lésions glomérulaires, artériolaires et artérielles, de sévérité variable, peuvent se voir à l'examen au microscope optique ⁷⁵. Bien que les reins soient les organes principalement touchés, des lésions de MAT, le plus souvent sous forme de microthrombi, peuvent se former au niveau d'autres viscères, essentiellement le cerveau ^{4, 198}, mais aussi le cœur, les poumons, la thyroïde, le thymus, les nodules lymphatiques, les ovaires, le pancréas, le côlon et les glandes surrénales ⁷⁵. Cependant, les symptômes cliniques peuvent survenir en l'absence de lésions artériolaires ou glomérulaires, comme l'ont rapporté Courtecuisse et al ³⁴, Larbre et al ¹⁰⁷, Lévy et al ¹¹⁰, et Bohle et al ¹⁷.

1) La microangiopathie thrombotique à prédominance glomérulaire :

La lésion glomérulaire caractéristique, le plus souvent de distribution focale, associe un gonflement des cellules endothéliales, leur détachement de la membrane basale, donnant un élargissement de l'espace sous-endothélial (« espace clair ») et un aspect en double contour, à une hypertrophie mésangiale. La membrane glomérulaire est intacte. L'ensemble de ces anomalies aboutit à un rétrécissement voire une occlusion de la lumière capillaire, que peuvent également occlure des thrombi.

L'étude en immunofluorescence retrouve des dépôts de fibrine, et, de façon inconstante des dépôts d'IgM et de C3.

L'atteinte artérielle est modérée, le plus souvent au niveau des artérioles de petits calibres, essentiellement les artérioles préglomérulaires.

Le pourcentage de glomérules atteints est un facteur du pronostic, les glomérules porteurs de lésions de MAT devenant scléreux ⁷⁵.

2) La microangiopathie thrombotique à prédominance artérielle :

Les lésions artérielles prédominent, avec atteinte des artéριοles mais aussi des artères interlobulaires. Leur distribution est irrégulière. On retrouve un rétrécissement et une occlusion de la lumière artérielle, secondaires à l'association de lésions thrombotiques, de nécrose des parois, de gonflement et prolifération intimale et d'épaississement de la couche musculaire ⁷⁵.

L'atteinte glomérulaire est de type ischémique, secondaire à l'atteinte artérielle.

L'étude en immunofluorescence est du même type que dans la MAT glomérulaire : fixation du sérum antifibrine et parfois des sérums anti-IgM et anti-C3 ^{10, 71, 75}.

3) La nécrose corticale :

Il s'agit d'une nécrose sans caractère particulier, pouvant être en foyer ou diffuse. Son étendue est difficile à évaluer sur une simple biopsie. Les lésions de nécrose peuvent être présentes quel que soit le degré de sévérité de l'atteinte histologique et s'associer aux lésions de microangiopathie thrombotique ⁷⁵.

Les résultats anatomopathologiques de notre série ont retrouvé des lésions de MAT à prédominance artérielle ou mixte dans la majorité des cas (10 cas sur 15 soit 67%), des lésions de MAT à prédominance glomérulaire dans 3 cas (20%), et des lésions de nécrose corticale dans 2 cas (13%), dont un associé à des lésions de MAT de type non précisé. Les biopsies réalisées il y a quelques années avaient bien montré que les lésions de MAT à prédominance glomérulaire étaient observées dans les formes typiques, tandis que les lésions de MAT à prédominance artérielle prédominaient dans les formes atypiques ^{75, 113, 156}.

La sévérité de la maladie et son pronostic sont étroitement corrélés à la classification anatomopathologique ^{75, 156, 190}. Sur les 10 cas de MAT à prédominance artérielle ou mixte (glomérulaire et artérielle) de notre série, une protéinurie importante était présente dans tous les cas à diurèse conservée (9 cas sur 10), et une HTA était

retrouvée dans 8 cas sur 10 (80%). L'évolution a été sévère : IRT dans 7 cas (70%) avec décès dans un cas (cas n°2) et transplantation rénale dans les 6 autres cas ; IRC dans 2 cas (20%) (cas n°10 et 11) et protéinurie/hématurie dans 1 cas (10%) (cas n°12) avec 11 ans de recul. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature où une HTA sévère et une protéinurie marquée sont fréquemment notées, l'anurie étant inconstante, avec évolution vers une insuffisance rénale chronique, ainsi qu'un taux de mortalité plus élevé comparé aux cas ayant des lésions uniquement glomérulaires^{75, 156, 190}.

EVOLUTION

A. RECHUTES

Alors que la fréquence des rechutes est estimée à 20% (10 à 78%) des SHU atypiques dans la littérature^{53, 109, 137, 149, 156, 179}, elle est de 54% dans notre série (7 cas sur 13 patients, 2 patients ayant été perdus de vue). Dans 5 cas sur 7 (71%), les rechutes étaient déclenchées par un épisode infectieux, le plus souvent une infection des voies aériennes respiratoires supérieures, comme dans la majorité des cas rapportés⁸⁹.

Le nombre de rechutes est variable : il était en moyenne de 3 chez nos patients (1 à 5 rechutes) chez nos patients, et il varie de 1 à 14 dans l'ensemble des cas retrouvés (tableau 4). L'intervalle entre les poussées est également très variable d'un individu à l'autre et chez un même individu.

Une étiologie particulière peut parfois être mise en évidence : déficit en C3 isolé et SHU familiaux autosomiques récessifs dans les cas n°15, 11 et 12. Dans la revue de la littérature (tableau 4), 34 des 83 patients ont un membre de leur famille atteint (41%). Les rechutes surviennent surtout dans les formes autosomiques récessives^{55, 89}, plus rarement dans les formes familiales dominantes²⁶. Une atteinte familiale, suggérant une transmission génétique, favoriserait la survenue de rechutes. Cependant, il n'est pas exclu que certains patients ayant un SHU avec rechutes en l'absence d'histoire familiale aient une forme transmise malgré tout.

B. EVOLUTION ET SEQUELLES RENALES

Dans notre série, le pronostic est globalement mauvais avec une mortalité dans 4 cas (27%), la survenue de rechutes dans 7 cas sur 13 (54%), avec aggravation secondaire dans 4 cas sur 7 (57%), et la survenue de séquelles dans tous les cas. Les séquelles rénales regroupent une IRT dans 8 cas sur 15 (53%) avec transplantation rénale dans 7 cas sur 8 (88%), une IRC +/- HTA dans 4 cas (27%) des cas avec un recul de 17 ans dans le cas n°11, une HTA isolée dans 1 cas (7%) avec un recul de 20 ans, et une protéinurie isolée dans 2 cas (13%) (cas n°6 et 12) avec un recul de 22 et 11 ans.

Les premières publications concernant les SHU avec rechutes font état d'une évolution à long terme plutôt favorable, avec récupération d'une fonction rénale, absence de constitution d'une insuffisance rénale, même après la survenue de nombreuses rechutes. Au contraire, dans sa première revue de la littérature en 1977, Kaplan ⁸⁶ est plus pessimiste sur le pronostic des SHU avec rechutes : il retrouve un taux de mortalité de 30%, contre 19% en 1992 ⁸⁹, la différence étant probablement expliquée par une meilleure prise en charge (utilisation de perfusions de PFC, échanges plasmatiques, meilleur contrôle de l'HTA).

Dans la revue de littérature actualisée (tableau 4), le taux de mortalité est de 28% (23 cas sur 83) comparable à celui retrouvé en 1977 ⁸⁶. Les séquelles rénales (protéinurie, HTA, IRC et IRT +/- TR) sont relativement fréquentes (16%). Cependant, ce chiffre est probablement sous évalué du fait du peu de renseignements dans certains cas, et d'un recul souvent insuffisant pour évaluer la survenue de séquelles ou non, celles-ci pouvant être très tardives.

Dans cette série, les cas associés à un déficit en FH (n = 11) ont un pronostic plus sévère puisque le taux de mortalité atteint 73% (8/11). Sur les trois survivants, un a évolué vers l'IRT avec nécessité de transplantation rénale (cas 67), un a récupéré grâce à un traitement préventif par perfusions régulières de PFC (cas 69), et pour le dernier cas (cas 61) aucun détail, sinon la notion de survie, n'est donné.

Dans l'ensemble, les SHU atypiques ont une évolution et un pronostic bien moins bons que les formes typiques^{53, 137, 179}. Comparé aux SHU typiques, il y a plus souvent des séquelles chroniques à type de protéinurie, d'HTA sévère, d'insuffisance rénale terminale et une plus haute mortalité dans les SHU atypiques^{41, 42, 91, 99, 190}. Kaplan et al⁸⁹ rapporte même une mortalité supérieure à 90% dans les formes autosomiques dominantes, et 70% dans les formes autosomiques récessives. De même, le risque de récurrence avant ou après transplantation rénale, ou les deux, est important.

Certains patients avec un SHU atypique évoluent vers l'IRC malgré l'absence initiale d'anurie¹⁹⁰. L'absence d'anurie ou de nécessité de mise en route d'une dialyse à la période initiale est donc un élément faussement rassurant. Dans notre série, une anurie était présente dans seulement 19% des cas à la phase aiguë, et une dialyse n'a été nécessaire que dans 37% des cas. Malgré tout, l'évolution a été marquée par l'apparition d'une anurie secondaire dans 6 cas (32%), dont un au cours d'une rechute, avec un délai moyen d'apparition de 47 jours (extrêmes : 14 jours - 3 ½ mois), et nécessité de débiter une dialyse, poursuivie de façon chronique dans tous les cas. Des résultats similaires sont retrouvés par Fitzpatrick⁵³ : sur 20 patients suivis pour SHU non précédé de diarrhée, 15 cas ont nécessité une dialyse. Dans 5 cas, la dialyse a été débutée secondairement avec un délai de 14 jours (extrêmes : 3-31 jours) pour une insuffisance rénale apparue de façon insidieuse.

Initialement, c'est la corrélation entre l'absence de diarrhée prodromique et un moins bon pronostic qui a été notée par Donckerwolcke et al⁴² en 1971 : il retrouve une mortalité de 100% dans le groupe sans diarrhée versus 16% dans le groupe avec diarrhée. Kibel et Barnard⁹⁹ rapportent également un taux de mortalité élevé de 78% dans le groupe sans diarrhée versus 37% dans le groupe avec diarrhée, dans leur publication sur 109 cas en Afrique du Sud (détails de cette étude dans Dolislager et Tune 1978⁴¹). En 1978, Dolislager et Tune⁴¹ rapportent des résultats similaires chez 8 cas californiens, avec une mortalité de 37,5% versus 11%.

Puis le concept de SHU atypique est apparu et en 1982, Habib et al.⁷⁵ ont noté une corrélation entre les cas de SHU atypiques et l'évolution vers l'IRT. L'année suivante, Trompeter et al.¹⁹² ont conclu que la probabilité de récupération complète de la fonction rénale est moins forte dans les cas de SHU atypiques. En 1989, une étude

menée par Lévin et al.¹⁰⁹ a montré que seulement deux enfants sur neuf (22%) ayant un SHU atypique ont eu une récupération complète. Les sept autres ont eu une évolution à rechute avec deux décès et IRT chez les cinq autres. Ces résultats contrastent avec les 81% de récupération complète dans le groupe de SHU typiques. En 1992, Milford et al.¹²¹ ont rapporté les résultats d'une étude menée sur trois ans (1985 à 1988) en Angleterre. Vingt-sept pour cent des patients du groupe de SHU atypiques sont décédés, la moitié a évolué vers l'IRT, alors que le taux de mortalité n'était que de 7,9% et celui de la morbidité de 10% dans le groupe typique. Fitzpatrick et al.⁵³ ont étudié 20 cas de SHU atypiques traités à Londres entre 1968 et 1991. La mortalité était de 25%, 20% ont évolué vers l'IRT, et seulement 10% de la série étaient indemnes de toute séquelle rénale. Sur les 20 patients, 11 ont eu une évolution avec rechutes. Une expérience similaire a été rapportée par Loirat et al.¹¹³ qui ont retrouvé un taux de 46% d'IRT chez leurs patients suivis pour SHU atypique entre 1975 et 1991, contre seulement 3% dans le groupe de SHU typique. En 1994, Tönshoff et al.¹⁹⁰ ont comparé l'évolution de 59 cas de SHU typiques et 21 cas de SHU atypiques en Allemagne. Le taux d'IRC, d'IRT et de mortalité était de 33% dans le groupe atypique contre 17% dans le groupe typique. Plus récemment, Renaud et al.¹⁵⁶ ont étudié l'évolution du SHU de 42 enfants ayant plus de trois ans, dont 21 avaient une forme atypique. L'évolution était bonne dans 86% des cas ayant la forme typique tandis que 81% des formes atypiques avaient évolué vers l'IRT. De plus, une HTA maligne a persisté chez 81% des cas, nécessitant une néphrectomie bilatérale dans 29% des cas ; 43% ont eu une ou plusieurs récurrences et 38% sont décédés.

Deux publications belges de 1994 rapportent des résultats différents. Kelles et al.⁹⁸ ont étudié 95 cas de SHU dont 12 cas atypiques, entre 1970 et 1982. Ils n'ont retrouvé aucune différence dans le taux de mortalité, de séquelles chroniques, ou de survenue d'IRT entre les deux groupes. Proesmans et al.¹⁴⁹ rapportent également leur expérience entre 1969 et 1993 : sur 20 cas de SHU atypiques, 70% ont eu une récupération complète dont deux malgré la survenue de deux rechutes chacun, avec un recul de 10 ans pour 11 d'entre eux ; le taux de mortalité était de 15%, l'évolution vers l'IRT de 10% seulement, et 5% avaient une HTA sévère associée à une insuffisance rénale modérée 12 ans après l'épisode initial.

Les publications concernant l'Amérique du Nord sont limitées. Récemment, Martin et al ¹¹⁶ ont rapporté 117 cas de SHU dont 16 cas atypiques. Les détails concernant ces derniers étaient relativement limités, mais le taux de mortalité était seulement de 6,3%, significativement non différent des 3% du groupe de SHU typiques. En 1996, Siegler et al ¹⁷⁹ rapportent 22 cas de SHU atypiques étudiés sur une période de 24 ans, chez qui l'évolution a été globalement comparable à celle des SHU typiques : le taux de mortalité était nul dans le groupe atypique, l'évolution s'est faite vers l'IRT dans seulement 9 des cas, après la survenue de rechutes, et des séquelles rénales chroniques (HTA, protéinurie, IRC) sont survenues dans 47% des cas. Les auteurs concluent que, mis à part les cas de SHU avec rechutes, les patients ayant un SHU atypique ne sont pas plus à risque de séquelles chroniques que ceux ayant une forme typique de la maladie. Mizusawa et al ¹²³ retrouvent également une évolution et un pronostic comparables dans les deux groupes de SHU étudiés en Australie entre 1979 et 1995.

TRAITEMENTS

De l'hétérogénéité du syndrome découlent les multiples traitements proposés dans la prise en charge thérapeutique du SHU au fil des années. Le traitement comporte deux volets : le traitement symptomatique, et le traitement spécifique.

Les traitements symptomatiques ont permis d'améliorer le pronostic, mais principalement en cas de SHU typique. Les principes sont identiques dans les SHU typiques et atypiques. Ils visent à corriger l'anémie, la thrombopénie en cas de risque hémorragique important, l'HTA et l'insuffisance rénale aiguë.

A. Les traitements à visée étiologique / Traitements spécifiques :

Les traitements spécifiques utilisent les agents pharmacologiques, le PFC et les échanges plasmatiques.

Les essais thérapeutiques concernant les corticoïdes, anticoagulants, agents fibrinolytiques, anti-agrégants plaquettaires et antioxydants ont été réalisés au cours des SHU typiques, et n'ont pas prouvé leur efficacité. Ils ont été tentés de manière

empirique chez les patients de notre série à la phase aiguë (5 cas) ou en cas de rechutes (2 cas), sans effet sur les processus hématologiques ou l'atteinte rénale.

Certains traitements cependant ont parfois été efficaces : il s'agit des perfusions d'immunoglobulines, de PFC et des échanges plasmatiques.

• Perfusions d' immunoglobulines :

Des perfusions d' Ig ont été tentées à la phase aiguë ou en cas de rechutes dans 4 cas (cas n°10, 11, 13 et 14), sans succès, alors qu'ils ont été efficaces en cas de récidives sur greffon dans le cas n°15, en stoppant les processus hémolytiques. Dans la littérature, les perfusions d'immunoglobulines ont été mises en œuvre uniquement dans les cas de SHU typiques et n'ont pas fait preuve de leur efficacité^{91, 113, 177}.

La base théorique de la perfusion d'immunoglobulines repose sur la constatation de l'inhibition in vitro de l'agrégation plaquettaire induite par le plasma de patients par l'addition d'immunoglobulines humaines provenant d'adultes sains^{112, 133}, et sur le rôle inhibiteur que pourraient jouer les immunoglobulines vis-à-vis du complément. En effet, les immunoglobulines IV pourraient bloquer les lésions endothéliales glomérulaires secondaires à l'action du complément selon plusieurs mécanismes^{84, 97}.

- les immunoglobulines agiraient comme nécrophages vis-à-vis des composants C3b et C4b, les déviant de leurs cellules cibles. La diminution de la biodisponibilité des fragments C3b entraînerait la diminution de la formation de C5-convertase, et, de ce fait, de la formation des complexes d'attaque de la membrane (= C5b-9).

- les immunoglobulines augmenteraient l'inhibition du C3b par le facteur H et le facteur I.

- les immunoglobulines entraîneraient une inhibition du complément en se liant au C1q.

Par ailleurs, des anticorps purifiés dirigés contre la séquence Arg-Gly-Asp (RGD) des intégrines (site d'attache de nombreuses protéines adhésives de la matrice) peuvent bloquer l'adhésion des plaquettes au facteur Von Willebrand⁹⁷.

Les immunoglobulines ont également un rôle important dans l'immunorégulation et pourraient intervenir dans les processus pathologiques au cours du SHU^{140, 97}. Elles inhibent in vitro l'activation des cellules endothéliales, en bloquant le processus de transcription de gènes pour certaines molécules d'adhésion induit par le tumor necrosis factor α (TNF α) et l'interleukine-1 β (IL-1 β). Elles interviennent dans la réponse spécifique aux antigènes en présentant ceux-ci aux lymphocytes T-helpers, ce qui aboutit à leur activation, et à la production de cytokines (IL, IF, TNF). En outre, l'organisme produit en permanence des anticorps dirigés contre ses propres cellules. C'est grâce à la production d'anticorps anti-idiotypes qui neutralisent les auto-anticorps que l'auto-destruction est évitée. Dans les Ig IV, on retrouve des fragments de F(ab)2 ayant une forte affinité pour les F(ab)2 des auto-anticorps, ce qui les neutralise. Enfin, les Ig IV saturent les récepteurs du système réticuloendothélial, ce qui bloque ou diminue la réaction monocyttaire et la réaction immune induite.

• Le plasma frais congelé (PFC) et les échanges plasmatiques :

La plupart des données concernant l'utilisation du PFC et des échanges plasmatiques proviennent de l'expérience acquise au cours du PTT, maladie considérée comme appartenant à la même entité que le SHU atypique^{153, 167}.

Dans notre série, un traitement par PFC et/ou échanges plasmatiques a été tenté dans 4 cas à la phase aiguë de la maladie et dans 5 cas en cas de rechutes. L'utilisation de ces traitements, institués de manière empirique en cas de SHU atypique, découle de la mise en évidence de l'efficacité des échanges plasmatiques par 2 études américaines. Dans l'étude de Bell et al¹², qui est une étude prospective non contrôlée et non randomisée, 78 patients ont été traités par corticoïdes et échanges plasmatiques avec restitution avec du PFC à hautes doses (65 à 140 ml/kg/échange). Ce traitement a permis de faire chuter le taux de mortalité à 10% (8 décès sur 78 patients), contre 95% dans la littérature de l'époque. Le traitement n'a cependant pas eu de rôle préventif sur les rechutes puisque celles-ci sont survenues chez 67 patients sur 78 (86%). Dans l'étude de Rock et al¹⁶², qui est un essai thérapeutique randomisé prospectif, 2 groupes de 51 patients chacun, l'un traité par PFC, l'autre traité par échanges plasmatiques avec restitution avec du PFC, ont été comparés. Les échanges plasmatiques se sont montrés

plus efficaces que les perfusions de PFC, avec une mortalité significativement moins importante à court et à long terme : 2 et 11 décès à J9 et 6 mois respectivement dans le groupe traité par échanges versus 8 et 19 décès à J9 et 6 mois dans le groupe traité par PFC. Cependant, le volume de PFC utilisé au cours des échanges était trois fois plus important que dans les perfusions de PFC et peut avoir contribué à l'amélioration observée. Plus récemment, une étude rétrospective sur 20 ans menée par Lara et al ¹⁰⁵ chez des patients atteints de PTT (95%) et de SHU (5%) traités par échanges plasmatiques, a retrouvé un taux de mortalité de 10% (13 décès pour 124 patients).

L'efficacité des échanges plasmatiques chez l'enfant atteint du SHU a rarement été évaluée au cours d'études fiables, la sélection des patients variant énormément d'une étude à l'autre. Gianviti et al ⁷⁰ ont mené une étude rétrospective chez des enfants à haut risque de mauvais pronostic, et traités par échanges plasmatiques ou non. Cette étude n'a pas permis de retrouver une différence significative entre les deux groupes, même si le pronostic apparaît meilleur dans le groupe traité (IRC et IRT uniquement dans le groupe non traité).

Dans notre série, lors de la phase aiguë, sur les deux cas traités par PFC et échanges plasmatiques, 1 cas a évolué vers l'IRC (cas n°5), l'autre vers l'IRT (cas n°15) ; sur les deux cas traités par PFC seul, un cas a évolué vers l'IRT (cas n°13), l'autre vers la récupération (cas n°9), mais il s'agissait sans doute d'une évolution favorable spontanée, la poussée ayant été de courte durée et le PFC administré qu'à une seule occasion. Au cours des rechutes, l'évolution a été la suivante : deux enfants ont été traités par échange plasmatique et ont évolué vers des séquelles rénales à type de protéinurie/hématurie (cas n°6 et 12) ; le cas n°6 est le seul cas où les échanges plasmatiques ont été efficaces (dès la première séance) ; 3 cas ont été traités par PFC et ont évolué vers l'IRT dans 1 cas (cas qui avait récupéré sous PFC seul lors de la première poussée) (cas n°9) et l'IRC avec HTA dans deux cas (cas n°10 et 11) ; aucun décès n'est survenu chez ces patients.

Il n'existe pas d'étude contrôlée dans les cas de SHU atypiques chez l'enfant, et l'utilisation des échanges plasmatiques est anecdotique, avec des résultats variables. Pour Kaplan et al ⁹¹, les échanges plasmatiques peuvent être bénéfiques, surtout dans les formes neurologiques, mais l'effet sur la maladie rénale est moins encourageant.

Fitzpatrick et al ⁵³ rapportent une diminution de la mortalité dans le groupe traité par échanges plasmatiques (1 décès sur 11 patients soit 9% dans le groupe traité versus 4 décès sur 9 patients soit 44% dans le groupe non traité), mais la récupération sans séquelle est identique dans le groupe traité et le groupe non traité ; de plus, l'emploi d'échanges plasmatique n'a pas empêché la survenue de rechutes dont le taux apparaît plus important dans le groupe traité (10 cas avec rechutes sur 11 patients dans le groupe traité versus 1 cas avec rechutes sur 9 patients dans le groupe non traité). Dans l'étude de Neuhaus et al ¹³⁷, 7 patients sur 23 SHU atypiques ont été traités par échanges plasmatiques, dont 2 ayant une évolution avec rechutes : 1 cas (14%) a récupéré complètement, 2 cas (28%) ont gardé des séquelles modérées, et 4 cas (57%) ont évolué vers l'IRT. Chez un cas avec rechutes, aucune nouvelle poussée de la maladie n'est survenue suite à la mise en route d'échanges plasmatiques à intervalles réguliers. Des résultats plutôt encourageants sont rapportés par Renaud et al ¹⁵⁶: 3 patients traités par échanges plasmatiques associés à des perfusions de PFC et 1 patient traité par PFC seul ont récupéré une fonction rénale normale, tandis qu'un seul cas traité par PFC et échanges plasmatiques a évolué vers l'IRT. Robson et Leung ¹⁶¹ rapportent également un cas de SHU atypique traité avec succès par échange plasmatique, après échec du PFC. Enfin, Siegler et al ¹⁷⁹ rapportent un cas de récurrence sur greffon traité efficacement par échanges plasmatiques.

• La néphrectomie :

La réalisation d'une binéphrectomie dans le cas n°15 a entraîné une rémission clinique et hématologique durable, jusqu'à la transplantation rénale après laquelle est survenue une récurrence sur greffon.

La nécessité d'un tissu rénal fonctionnel dans l'évolution du SHU est suspectée : Landau ¹⁰⁴ rapporte le cas d'une fillette de 46 mois chez qui il n'y a plus eu de rechutes du SHU à partir du moment où elle était en IRT, mais qui a expérimenté une récurrence sur greffon après transplantation rénale. L'hypothèse avancée est que les microthrombi présents dans le lit vasculaire des reins encore fonctionnels majorent les forces de cisaillement et auto entretiennent les processus d'agrégation plaquettaires. Dans certains cas de SHU résistants au plasma, la réalisation d'une néphrectomie a

entraîné la rémission clinique et hématologique en ramenant la fragmentation du VWF à la normale ¹⁵⁴.

B. Traitement du déficit en facteur H :

Dans notre série, le seul cas de déficit en facteur H (cas n°14) a été traité par Ig, mais n'a jamais reçu de PFC, ni d'échanges plasmatiques.

A l'heure actuelle, aucun traitement n'a réellement fait preuve de son efficacité dans la prise en charge thérapeutique du SHU par déficit en FH. Malgré un apparent bénéfice des échanges plasmatiques ⁵³ ou de l'apport de plasma rapporté par certains ⁷⁰ faisant supposer qu'un facteur plasmatique est retiré ou au contraire apporté temporairement, Landau et al.¹⁰⁴ n'ont retrouvé aucun résultat probant de l'utilisation de PFC, Ig, ou plasmaphèreses chez 11 patients traités sur une période de 20 ans. Cependant, ils rapportent deux cas de la famille bédouine améliorés transitoirement par perfusions de PFC à la dose de 10 ML/kg/j pendant les rechutes. Mais l'amélioration par PFC ou échanges plasmatiques n'est pas retrouvée par tous ^{141, 165, 204, 213} ou est inconstante et transitoire, et n'empêche souvent pas les rechutes ou récurrences sur greffon avec perte de celui-ci ^{25, 147, 204}.

Malgré tout, Landau et al.¹⁰⁴ rapportent le cas d'un patient amélioré par hyperperfusion de PFC à la dose de 15 à 20 ml/kg x 2 par semaine avec obtention d'une rémission prolongée et récupération d'une fonction rénale correcte. Les épisodes de SHU pourraient être prévenus par perfusions de PFC fréquentes, lorsqu'une correction partielle du taux de FH est obtenue. Le rythme de deux perfusions par semaine est basé sur l'expérience du déficit en FH chez les cochons norvégiens qui voient leur survie améliorée par ce protocole. Dans le cas de Landau et al.¹⁰⁴, le protocole d'hyperperfusion de PFC a permis d'augmenter le FH à des taux subnormaux, suffisants pour prévenir les rechutes (voir cinétiques). Les taux de C3 cependant restent bas, suggérant la poursuite du processus de consommation.

Warwicker et al ²⁰³ rapportent le cas d'un nourrisson de 5 mois appartenant à la famille bédouine et traité avec succès par une série d'échanges plasmatiques, mais

chez qui la perfusion de PFC à la dose de 10 ml/kg/semaine n'a pas empêché la survenue d'une rechute. Plus récemment, Nathanson et al.¹³⁶ rapportent le cas d'un déficit en facteur H traité avec succès par perfusions de PFC, administrées de façon préventive toutes les deux semaines.

Le risque de récurrence étant non négligeable après greffe, si l'efficacité des hyperperfusions se confirmait, elles pourraient avoir un intérêt particulièrement en post-greffe immédiate, en même temps qu'est débuté le traitement immunosuppresseur. Des études supplémentaires semblent cependant nécessaires pour valider cette thérapeutique encore anecdotique.

D'autres traitements ont été essayés, comme les immunoglobulines IV¹⁴¹ mais il n'est fait aucun détail du rythme et des doses des perfusions, et leur utilisation semble s'être soldé par un échec.

Par ailleurs, un des cas rapporté par Landau et al.¹⁰⁴ s'est vu proposer un traitement par interféron gamma pendant deux mois. Le principe repose sur l'augmentation de synthèse de FH par le foie sous stimulation par l'interféron gamma. Mais là encore, les résultats ont été décevants avec une augmentation du taux de FH très modérée (passage de <6mg/dl à 8,2 mg/dl), et en tout cas insuffisante pour prévenir les rechutes.

Le risque de récurrence étant non négligeable après transplantation, avec le plus souvent du greffon, et le FH étant principalement synthétisé au niveau hépatique, certains auteurs ont même été jusqu'à proposer une double greffe : rénale et hépatique !

L'espoir repose donc sur les perspectives thérapeutiques représentées entre autres par l'utilisation de FH recombinant, de stimulant de la synthèse du FH ou bien d'inhibiteurs spécifiques de l'activation du complément comme le CR1 (complement receptor 1) recombinant^{25, 204}, qui a déjà été testé avec succès chez des patients opérés du cœur, pour éviter la réaction médiée par le complément lors de la revascularisation.

RECIDIVE DU SHU APRES TRANSPLANTATION RENALE :

Un seul cas de notre série (cas n°15) sur 7 patients transplantés (14%), et 10 greffes réalisées (10%) a expérimenté une récurrence après greffe. Le risque de récurrence du SHU après transplantation rénale est élevé et survient diversement en fonction de l'étiologie du SHU en cause.

Dans les séries rapportées par différentes unités, la fréquence des récurrences de SHU atypiques après greffe varie de 5% des cas aux Enfants-Malades⁶⁴ à 20% à Hannovre¹³⁴ et en Argentine¹⁵⁷, 36% à Minneapolis¹²², 40% à Zurich¹³⁷, 50% à Londres⁵³. Au total 13 des 59 enfants (22%) greffés pour SHU atypique ont eu une récurrence du SHU sur une ou plusieurs greffes, totalisant 18 récurrences sur 73 greffes (25%). A ces cas s'ajoutent 15 cas individuels avec récurrence du SHU sur une ou deux greffes^{36, 54, 72, 90, 131, 171, 184, 185}.

Le diagnostic de récurrence du SHU après transplantation rénale est un diagnostic difficile à établir et requiert la présence à la fois des signes cliniques et histopathologiques du SHU. Il est cependant parfois difficile de faire la différence avec un rejet vasculaire aigu, une hypertension artérielle maligne, ou la toxicité à la ciclosporine, au FK506, à l'OKT3, et aux ATG.

Le délai entre le SHU et la greffe n'intervient pas dans ce risque, la récurrence survenant aussi bien lors d'une greffe faite quelques mois ou plusieurs années après le SHU. Il s'agit le plus souvent de récurrences précoces, dès les premiers jours ou les premières semaines de la greffe. Des récurrences tardives, plus d'un an après la greffe, sont possibles bien que rares : 2 cas rapportés par Miller et al.¹²², 1 par Fitzpatrick et al.⁵³, 1 par Springate et al.¹⁸⁴ et 1 par Neuhaus et al.¹³⁷, avec récurrence 15 mois, 9 ans 4 mois, 15 et 26 mois, et plus de 4 ans après la greffe respectivement.

De nombreux immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, ATG, OKT3,...) ont été incriminés dans la survenue de SHU (SHU de novo ou récurrence) après transplantation, que ce soit d'organes solides autres que le rein¹⁹, de

greffes de moelle ou de greffes rénale pour une maladie primitive autre que le SHU, tandis que d'autres études les utilisent avec succès^{96, 105, 135, 169}. Malgré tout, les récurrences de SHU après transplantation rénale surviennent indépendamment du traitement utilisé, en particulier que celui-ci comporte ou non de la ciclosporine^{79, 91, 122} ou du FK506^{56, 63, 101}.

Par ailleurs, la récurrence du SHU sur greffon survient quel que soit le type de donneur : donneur vivant ou greffon issu de cadavre⁷⁹. Il se pose alors la difficile question du choix du donneur devant les risques encourus : 1) risque de transmission d'un facteur héréditaire via le greffon, notamment lorsqu'il s'agit d'un SHU récessif autosomique⁹¹; risque de récurrence sur le greffon et de sa perte ; 3) risque de survenue de SHU sur le rein unique du donneur, après don de l'autre rein pour greffe intra-familiale^{14, 79, 91}. Pour toutes ces raisons, la greffe intra-familiale est déconseillée pour la transplantation rénale faisant suite à un SHU atypique.

Les récurrences sur greffe dans le cas n° 15 ont été traitées initialement par échanges plasmatiques avec restitution au PFC, sans résultat. L'administration de gammaglobulines a coïncidé avec la correction de l'hémolyse et ce traitement est poursuivi à ce jour. Avec un recul de plus de deux ans, le taux de créatinine sanguine est à 190 µmol/l, l'enfant a une HTA sévère maîtrisée par le traitement. Aucun autre cas similaire n'a été rapporté dans la littérature. En effet, le traitement des récurrences est souvent le même que celui de la maladie primitive, et ne semble pas plus efficace^{79, 134}. Selon Cameron²³, « tous les traitements qui ont été tentés dans la maladie primitive ont été essayés en cas de récurrences : corticoïdes, anti-agrégants plaquettaires, perfusions de prostaglandines, échanges plasmatiques et perfusions de PFC. Il n'y a pas de preuve, comme avec la maladie initiale, que ces traitements soient efficaces dans le traitement des récurrences ; cela n'a pas empêché que l'on continue de les utiliser, peut-être en désespoir de cause face à la perte d'un greffon ».

La récurrence a conduit à l'échec en quelques jours ou semaines dans la majorité des cas. Cependant, un cas rapporté par Folman et al.⁵⁴ et un par Neuhaus et al.¹³⁷ n'ont perdu leur greffon que 11 mois et 4 ans après la récurrence respectivement ; un cas rapporté par Miller et al.¹²² gardait une créatinine sanguine autour de 200 µmol/l 5 ans après la récurrence ; un cas suivi à Robert Debré (cas n°18) a un taux de créatinine

sanguine autour de 190 $\mu\text{mol/l}$ à 2 ans de la greffe ; enfin, un cas rapporté par Springate¹⁸⁴ a totalement récupéré sa fonction rénale malgré deux récidives à 15 et 26 mois sur le même greffon, traitées par perfusions de PFC.

Il est impossible de prédire si un individu va avoir une récidive sur greffon, d'autant plus s'il n'a jamais eu de rechute au cours de sa maladie, la récidive sur greffon pouvant survenir aussi bien chez des patients n'ayant jamais eu de rechute que ceux en ayant eu plusieurs au cours de leur maladie avant transplantation rénale⁹¹. La survenue d'une récidive sur la première greffe est souvent suivie d'une récidive sur les greffes suivantes. Ce type d'évolution a été rapporté dans 5 cas, avec récidive sur deux greffes successives dans 4 cas^{53, 134, 171}, sur trois greffes successives dans 1 cas¹²². Toutefois, trois enfants qui avaient récidivé sur une première greffe n'ont pas récidivé sur une deuxième greffe faite dans un cas dans un délai non précisé, dans un autre cas 7 mois plus tard^{122, 156}, ni sur une deuxième et troisième greffes faites 11 mois et 14 ans 6 mois plus tard⁶⁴. A l'inverse, 3 enfants qui n'avaient pas récidivé sur une première greffe^{54, 122} ou sur les 4 premières greffes¹²² ont récidivé sur les greffes suivantes, sans qu'un lien avec le type de traitement immunosuppresseur n'apparaisse.

De plus, le taux de survie du greffon est moins important, et sa perte secondaire à un rejet vasculaire chronique est plus fréquente, en cas de transplantation pour SHU comparé aux enfants ayant une autre pathologie rénale primitive⁶⁴. Le taux de survie actuarielle du greffon à 5 ans rapporté par Gagnadoux et al.⁶⁴ est de 37% en cas de greffe sur SHU versus 69% en cas de maladie rénale primitive autre.

Les cas de SHU atypiques associés à une anomalie du complément et greffés sont très peu nombreux, si bien qu'il n'est pas possible de préciser l'importance du risque de récidive. Une seule malade de notre série (14%) (cas n°15) ayant un SHU atypique avec C3 effondré en permanence sans déficit en facteur H, a récidivé au 13^e jour de la greffe, avec de nombreuses poussées d'hémolyse et de thrombopénie, une insuffisance rénale et des lésions de micro-angiopathie thrombotiques glomérulaires et artérielles à la biopsie du greffon. Un cas de la littérature concernant une femme de 32 ans avec SHU atypique à rechutes et C3 bas sans déficit en FH associé, avec une transmission dominante autosomique, a été greffée et a récidivé à J12. Quatre autres

malades ayant un SHU atypique à rechutes avec C3 bas, mais chez qui le FH n'a pas été étudié, ont été greffés et n'ont pas récidivé ^{10,71}.

Parmi les malades ayant un SHU atypique avec C3 bas et déficit en FH (déficit quantitatif ou fonctionnel, partiel ou total), 11 ont été greffés. Un a récidivé à J24 post-greffe (cas sporadique rapporté par Warwick et al ²⁰⁴). Deux autres cas de récurrence sur greffon, un survenant à J7, avec perte du greffon trois mois plus tard, et un autre dans un délai non précisé mais avec perte du greffon, sont rapportés par Caprioli et al ²⁵. Un autre cas rapporté par Roodhooft et al ¹⁶³ a perdu son greffon à J27 et est mort d'hypertension artérielle, sans qu'il soit possible de dire s'il s'agissait d'une récurrence de SHU ou d'un rejet vasculaire. Un dernier cas est rapporté par Landau ¹⁰⁴ : ce cas, qui appartient à la famille bédouine largement décrite dans la littérature, est décédé des suites d'une récurrence à 1 mois de la greffe, associée à la survenue entre J16 et J34 de multiples infarctus cérébraux ischémiques. Les 6 autres cas (1 cas rapporté par Warwick et al ²⁰³, un cas rapporté par Rougier ¹⁶⁵, 3 cas rapportés par Niaudet et al. ¹³⁸ dont un a perdu sa greffe à J7 dans un tableau de rejet vasculaire, communication personnelle de M. Broyer, et un cas à Robert Debré) n'ont pas récidivé.

Le risque de récurrence des SHU à transmission récessive autosomique, sans anomalie du C3 ou de FH, n'est pas connu chez l'enfant. Le risque est très important dans les SHU récessifs autosomiques de l'adulte. La revue de la littérature réalisée par Kaplan et al en 1997 ⁹² rapporte qu'une récurrence est survenue à la suite de 9 greffes sur 14 réalisées chez 11 adultes atteints de SHU récessifs autosomiques. On peut penser que le risque doit également être élevé chez l'enfant.

L'étude systématique du système complémentaire, comportant en particulier l'étude du taux et de l'activité du facteur H, peut-être l'étude du gène du facteur H dans les formes familiales, et l'étude de la protéase du facteur Willebrand probablement impliqué dans certains cas de SHU atypiques et/ou familiaux, devraient permettre de mieux classer les différents types de SHU atypiques, et de préciser quels sont ceux à risque de récurrence après greffe.

II. SHU PAR DEFICIT EN PROTEASE DU FACTEUR VON WILLEBRAND

DEFICIT EN PROTEASE DU VWF ET SHU :

La symptomatologie du SHU est variable, et parfois très proche du PTT, comme dans les 4 cas de notre série, avec une atteinte rénale modérée voir absente. Le PTT et le SHU sont en effet deux entités cliniques proches comportant une anémie d'origine hémolytique et une thrombopénie, des manifestations cliniques différentes surtout rénales dans le SHU, surtout neurologiques dans le PTT. En fait, une atteinte neurologique peut être observée chez des patients atteints de SHU atypique, et une large proportion de patients étiquetés comme PTT ont une atteinte rénale associée¹⁸⁹.

La survenue des symptômes à la période néonatale, l'histoire stéréotypée, avec des rechutes fréquentes et imprévisibles, mais souvent déclenchées par des infections virales, et la réponse "dramatique" au PFC ont fait suspecter un déficit en protéase du VWF. Le dosage du taux d'activité de la protéase a confirmé la présence d'un déficit complet dans les 4 cas. La consanguinité présente dans un cas (cas n°3), l'existence d'une atteinte dans la fratrie certaine dans un cas (cas n°4), probable dans un autre (cas n°3), et les antécédents familiaux de thrombopénie, d'anémie et/ou d'ictère, suggèrent une transmission sur le mode autosomique récessif.

Des cas similaires ont été rapportés par Schulman en 1960¹⁷⁴ et Upshaw en 1978¹⁹⁹. Moake et al en 1982¹²⁹ ont étudié le plasma de la patiente d'Upshaw et ont retrouvé la présence de multimères de VWF de poids moléculaire très élevé. En 1991, Ruggenenti et al¹⁶⁸ rapportent le cas troublant d'un jeune homme ayant eu 5 poussées de SHU depuis la période néonatale jusqu'à l'âge de 15 ans (déclenchées par des infections virales surtout mais aussi bactériennes), puis 9 poussées de PTT, améliorées par échanges plasmatiques ou perfusions de PFC, cette évolution évoquant fortement un déficit en protéase du VWF. En 1992, Chintagumpala et al³¹ rapportent 2 cas de

survenue néonatale très similaires aux cas de notre série : une hémolyse intense associée à un ictère nécessitant une exsanguino-transfusion étaient présents dès les premières heures de vie, l'évolution était marquée par des rechutes fréquentes souvent déclenchées par des infections des voies aériennes supérieures, et le traitement par PFC a entraîné la rémission chez les deux enfants de façon radicale. Le déficit en protéase n'était pas encore connu à cette date, mais des multimères de très grande taille étaient retrouvés pendant les périodes de rémission, suggérant aux auteurs un déficit en protéase du VWF. Récemment, un tel déficit a été mis en évidence chez des patients atteints de PTT ^{1,9,74}.

Dans les cas non familiaux de PTT, le déficit d'activité de la protéase est lié à la présence d'un auto-anticorps de type IgG ^{58, 59, 195}. Le taux d'activité de la protéase mesuré au cours de l'épisode aigu est retrouvé nul dans la plupart des cas et se normalise à la guérison.

Dans les cas familiaux de PTT, le déficit d'activité de la protéase est lié à un déficit congénital dont la transmission se ferait sur le mode autosomique récessif ⁶². Furlan ⁶² rapporte en effet le cas de deux frères atteints de PTT à rechutes chez qui le dosage de l'activité de la protéase a montré un déficit complet, tandis que les taux étaient inférieurs à la normale chez les deux parents asymptomatiques et normaux chez leur sœur bien portante. D'autres cas de PTT chroniques à rechutes chez des enfants ayant un déficit complet en protéase, avec étude de l'activité de la protéase dans la famille, ont été rapportés ^{1, 9, 74}. Une consanguinité était notée dans 2 familles ^{9, 74}, et l'étude la protéase a retrouvé des taux diminués (25 à 70%) chez les deux parents dans chaque cas, parfois chez un frère ou une sœur, tous asymptomatiques, suggérant que ces membres soient porteurs hétérozygotes du déficit.

Alors que l'activité de la protéase du VWF a initialement été retrouvée normale en cas de SHU familial ou sporadique ^{58, 59}, de récentes données indiquent que le déficit en protéase est également associé au SHU atypique : Te LOO et al ¹⁸⁷ ont récemment rapporté un cas de SHU associé à un déficit complet en protéase. Il s'agit d'un garçon né de parents consanguins, ayant eu à partir de l'âge de 23 mois, 8 poussées d'hémolyse associant anémie-thrombopénie-schizocytose à une insuffisance rénale d'aggravation progressive. Les perfusions de PFC lors des poussées puis en

préventif tous les 15 jours se sont révélées efficaces, contrairement aux immunoglobulines qui n'avaient que diminué l'hémolyse sans totalement la stopper, et sans empêcher la progression de l'insuffisance rénale. Les antécédents familiaux retrouvaient une sœur décédée à la naissance, chez qui l'autopsie avait révélé une MAT artériolaire diffuse. L'étude de l'activité de la protéase a retrouvé un déficit complet (<1%) chez le propositus, et un déficit partiel chez sa mère et un de ses frères asymptomatiques, en accord avec une transmission autosomique récessive.

L'équipe de Ruggerenti a également retrouvé un déficit complet de la protéase chez deux patients atteints de SHU à rechutes¹⁶⁷.

LE FACTEUR VON WILLEBRAND ET LA PROTEASE DU VWF.

Le VWF est une grande glycoprotéine plasmatique circulant sous forme de multimères dont la taille varie de 500 à 5000 kD⁵⁷. Sa principale fonction est l'initiation de l'hémostase primaire par le biais de l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium des vaisseaux lésés. Il contribue également à la formation d'agrégats plaquettaires par liaison aux GP Ib et GP IIb/IIIa (Fig. 1).

Le facteur Von Willebrand est synthétisé sous la forme d'un large précurseur polypeptidique d'un poids moléculaire supérieur à 15000 kD (les multimères extra larges) dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Sa synthèse passe par les étapes suivantes¹⁸³ (Fig.2):

- dans le réticulum endoplasmique, les sous-unités précurseurs protéiniques (de 250 kD chacune) sont dimérisées par des ponts disulfures entre leurs domaines carboxy-terminaux. Chaque sous-unité porte un site "liant"⁶¹ pour le collagène et les récepteurs plaquettaires GP Ib et IIb/IIIa.
- Dans l'appareil de Golgi, les dimères sont polymérisés par liaisons covalentes à leur partie amino-terminale.

La taille finale des multimères extra larges supérieure au diamètre d'une plaquette non activée ⁵⁷(Fig.3).

Les multimères extra larges sont stockés sous leur forme native dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et dans les granules α des plaquettes, mais ne circulent pas sous cette forme dans le plasma ^{183, 196}. Le relargage de VWF par la cellule endothéliale est médié par la thrombine, l'histamine, la fibrine, la xanthine oxydase et par une augmentation soudaine des forces de cisaillement ⁶⁵. Dès leur sécrétion par la cellule endothéliale, ils sont aussitôt dégradés par une protéase en polypeptides de plus petite taille : 189 kD, 176 kD et 140 kD qui en sont les formes plasmatiques circulantes. Normalement, seuls les multimères de bas poids moléculaire (500 à 2500 kD) ou de poids moléculaire intermédiaire (3000 à 5000 kD) sont présents dans la circulation. S'il y a un déficit en protéase du VWF, des multimères extra larges (PM > 15000 kD) apparaissent, qui induisent une augmentation de l'agrégation plaquettaire.

Le pouvoir agrégant du multimère est fonction de sa taille mais aussi de sa conformation structurelle. Étudiée au microscope électronique, la plupart des molécules de VWF (87 %) apparaît sous la forme de bobines de fil (enroulées) tandis qu'une petite partie seulement (13 %) apparaît sous forme déroulée ¹⁸¹.

Chez un sujet sain et dans des conditions physiologiques normales, le VWF circulant ne lie pas les plaquettes intactes, les sites d'amorçage au GP Ib n'étant pas suffisamment exposés. Un changement de conformation du multimère est nécessaire : il peut être obtenu par la liaison du VWF à des substrats physiologiques tels le collagène et d'autres structures micro fibrillaires. Par ailleurs, différentes études, telles celles de Tsai¹⁹³ et de Moake ^{128, 130} ont montré qu'un haut niveau de force de cisaillement comme celui que l'on rencontre dans les petites artères et artérioles, modifie la conformation structurelle du multimère extra large en déroulant cette longue molécule flexible, ce qui démasque les sites de clivage de la protéase et augmente l'exposition des récepteurs membranaires au GPIb et GPIIb/IIIa plaquettaire ¹⁴⁶.

De par la répétition des sites "liant" des sous-unités ainsi que la longueur de la molécule, il résulte un nombre important de liaisons possibles à la fois avec les fibrilles

du sous-endothélium et avec les plaquettes⁵⁷. Ces multiples interactions augmentent considérablement l'affinité du VWF à ses ligands physiologiques et l'on comprend que la taille du multimère soit un déterminant important de son efficacité dans l'hémostase. Les multimères extra larges dont la taille est très supérieure à celle des formes plasmatiques de VWF, ont une affinité très importante pour les plaquettes en situation de haut niveau de cisaillement^{29, 30, 66, 95, 130} : ils sont 5 à 15 fois plus puissants que la plus grande forme plasmatique de VWF à initier une agrégation plaquettaire¹³⁰. Ils paraissent aussi suffisamment adhésifs pour se lier aux plaquettes circulantes intactes, même en l'absence d'exposition à la surface du sous endothélium (voir schéma).

La protéolyse du VWF est une étape normale chez un individu sain. Elle aboutit à la formation de fragments de trois tailles différentes (189, 176 et 140 kD) qui en sont les formes plasmatiques circulantes¹⁹³.

Moake et al¹²⁷ ont proposé l'existence d'une double intervention enzymatique dans la protéolyse physiologique du VWF : d'abord l'action d'une réductase clivant les ponts disulfures des dimères N- et C- terminaux du VWF, générant des fragments monomériques (correspondant à la répétition des sous-unités) puis protéolyse irréversible par la protéase spécifique du VWF. Furlan⁶⁰ et Tsai¹⁹⁴ ont récemment mis en évidence cette protéase d'un PM d'environ 300 kD qui clive le pont peptidique entre les résidus Tyrosine en position 842 et Méthionine en position 843, lieu de clivage *in vivo*³⁹. La protéase nécessite la présence de cations bivalents pour son activation, est inhibée par les agents chélateurs de calcium, et est activée uniquement en conditions de basses forces ioniques et ou en cas de forces de cisaillement élevées^{60, 193, 194}.

PHYSIOPATHOLOGIE

Moake et al.^{124, 129, 130} et Asada et al⁵ ont montré que l'agrégation plaquettaire excessive était associée à la présence anormale dans le plasma de multimères extra larges et dans les thrombi vasculaires d'une accumulation de VWF. L'augmentation des multimères extra larges dans le plasma de patients atteints de PTT^{31, 48, 62, 65, 115, 129, 125} ou de SHU^{65, 115, 125, 128, 164} survient après activation, lésion ou destruction des cellules endothéliales. La lésion endothéliale peut survenir suite à une exposition à une

endotoxine bactérienne, des anticorps, des complexes immuns circulants, un stress oxydatif ou à certains médicaments.

Les patients porteurs du déficit en protéase sont incapables de dégrader les multimères extra larges^{59, 126, 129}, qui, en conditions de hautes forces de cisaillement, sont consommés avec une très forte affinité dans le processus d'agrégation plaquettaire intravasculaire^{30, 66, 128, 130}, et disparaissent du plasma pendant la poussée pour réapparaître lors de la rémission^{30, 58, 95, 124, 129, 130}. Ces phénomènes aboutissent à la formation de microthrombi vasculaires à l'origine de la symptomatologie clinique de la maladie.

EVOLUTION

Le pronostic des 4 cas de SHU par déficit en protéase de notre série est globalement meilleur que celui du groupe de SHU atypiques : malgré la survenue de nombreuses rechutes, le taux de mortalité est nul, et 1 cas (25%) (cas n°4) a totalement récupéré.

Les séquelles rénales sont modérées : fonction glomérulaire normale dans tous les cas, protéinurie (0,1 à 0,4 g/l) dans 3 cas (75%) (cas n°1, 2, 3), associée à une hématurie microscopique inconstante dans 2 cas (50%) (cas n°1 et 2), et HTA dans 1 cas (25%) (cas n°3). Les séquelles extra-rénales sont assez fréquentes, présentes dans 2 cas (50%) avec lésions vasculaires cérébrales dans 2 cas (cas n°1 et 3), ayant récupéré sur le plan clinique, et atteinte myocardique secondaire à des lésions de microangiopathie thrombotique dans un cas (25%) (cas n°3).

L'atteinte rénale est rapportée dans la littérature principalement au cours des poussées, et alors limitée à une hématurie et/ou une protéinurie modérée, régressant après la poussée^{9, 74, 187}. Un seul cas d'insuffisance rénale a été rapporté : il s'agissait d'une insuffisance rénale modérée d'aggravation progressive ayant en partie régressé sous perfusions de PFC¹⁸⁷. L'atteinte neurologique est également peu fréquente : un seul cas, avec lésions d'infarctus hémorragique, et ayant totalement récupéré, a été rapporté dans la littérature, par Häberle⁷⁴.

Il faut cependant garder à l'esprit le risque d'atteinte multiviscérale qui peut survenir à tout moment et entraîner le décès, comme ça a été le cas pour le frère du cas n°1.

TRAITEMENT :

Avant la découverte du déficit en protéase, les poussées de SHU de notre série étaient traitées principalement par transfusions de culots globulaires, éventuellement associés à des unités plaquettaires, avec le risque de transmission virale que cela comporte. Des essais de traitements par immunoglobulines (n°1 et 3), ainsi que par corticoïdes, colchicine[®] et danazol[®] (cas n°3), fréquemment employés dans le PTT de l'adulte, se sont avérés inefficaces.

La mise en route à visée curative de perfusions de PFC viro-inactivé, à la dose de 10 ml/kg/j, par voie intra-veineuse sur 6 heures, 3 à 4 jours consécutifs, a entraîné la remontée spectaculaire du taux de plaquettes en 24 à 48 heures, avec normalisation dans les 3 à 10 jours, la remontée du taux d'hémoglobine, et la normalisation de la fonction rénale lorsque celle-ci était altérée (cas n°1). Effectuées dès les premiers symptômes de la maladie dans le cas n°1 (urines rouges, asthénie, chute des plaquettes avant même la chute de l'hémoglobine), les perfusions de PFC ont permis d'enrayer rapidement les nouvelles poussées.

Avant que ne soit découvert le déficit en protéase, l'hypothèse du déficit d'un facteur plasmatique à l'origine de la maladie avait été suspectée devant l'efficacité des transfusions de sang total puis de plasma chez un enfant atteint de PTT chronique à rechute¹⁷⁴. En 1978, Upshaw et al¹⁹⁹ confirment cette hypothèse devant une meilleure réponse aux transfusions de sang total par rapport aux culots globulaires, et la rémission rapidement obtenue après perfusions de PFC. L'efficacité des perfusions de PFC a ensuite été rapportée dans 3 cas de déficit probable en protéase du VWF rapportés par Ruggenenti et al¹⁶⁸ et Chintagumpala et al³¹ : alors que les traitements par immunoglobulines et corticoïdes avaient été inefficaces, les patients ont répondu de façon spectaculaire aux perfusions de PFC. La mise en évidence d'un déficit en

protéase est devenue primordiale pour guider l'attitude thérapeutique puisque l'apport par le PFC de la protéase manquante a prouvé son efficacité dans le traitement curatif des poussées de SHU et de PTT associés à ce déficit^{1, 9, 74, 187}.

L'activité de la protéase n'est pas altérée par les processus de viro-inactivation, comme l'utilisation de solvant/détergent^{59, 126}, et lorsqu'il est mesuré, le taux d'activité de la protéase contenue dans certains dérivés plasmatiques (PFC, cryosupernatant, S/D PFC) est de 100 %. (voir tableau)

L'efficacité des perfusions de plasma frais congelé (PFC) est habituellement admise devant l'arrêt des processus hémolytiques et la normalisation du taux de plaquettes, qui survient entre j4 et j14 après perfusion de PFC^{9, 31, 61, 126, 174, 199}, comme dans notre série.

	Schulman et al (1960)	Upshaw et al (1978)	Chintagumpala et al (1992)	Moake et al (1994)	Furlan et al (1999)	Barbot et al (2001)
Délai de normalisation du taux de plaquettes après perfusion de PFC	J9 à J11	J9 à J10	J3	J7	J4 à J7	J7 à J14

Après une simple perfusion de PFC ou de cryosupernatant, les ULVWF diminuent voire disparaissent en 30 à 90 minutes, au moins temporairement, ce qui suggère leur dégradation par la protéase manquante apportée par le PFC^{124, 95}. L'étude de Moake¹²⁴ montre qu'ils réapparaissent ensuite dans les 10 à 24 heures suivant la perfusion de PFC. Par ailleurs, la demi-vie de la protéase est relativement longue pour une enzyme. Elle est retrouvée à 3,3 jours et 2,1 jours par Furlan et al.⁶¹, et à 2,6 jours par Barbot⁹. En comparant les cinétiques des taux de plaquettes et des taux d'activité de la protéase, Barbot et al.⁹ ont remarqué que le taux de plaquettes recommence à chuter quand le taux d'activité de la protéase passe en dessous de 5 %. Ils en déduisent qu'un taux minimal d'activité de la protéase supérieur ou égal à 5 % est suffisant pour protéolyser les multimères extra larges et prévenir la formation de microthrombi plaquettaires. Un seul sujet de notre série a bénéficié de l'étude de la cinétique (Fanny

S.), qui retrouve un taux d'activité de la protéase de 100% 1 heure et de 20% à 18 heures après la fin de la perfusion.

Les doses habituelles sont de l'ordre de 10 ml/kg/j, et l'étude de Barbot ⁹ a même montré qu'au-delà de 20 Kg, une perfusion de 200 ml de PFC était toujours efficace.

Le rythme des poussées est imprévisible et variable d'un enfant à l'autre et chez un même enfant. Dans le cas n°4, après 4 poussées de SHU, aucune rechute n'est survenue, avec un recul de 19 mois. Dans le cas n°1, les rechutes étaient espacées (4 à 24 mois). Il est difficile dans ces conditions de proposer de façon systématique une administration préventive de PFC. Dans les cas n°3 et 4 au contraire, le rythme des poussées semblait relativement constant, toutes les 4 semaines environ, et ces enfants se sont vus proposer des perfusions de PFC à un rythme régulier, comme cela a été institué dans certains cas de la littérature ^{9, 31, 187}. Cette démarche thérapeutique est sous-tendue par le risque de poussées plus graves avec lésions vasculaires de MAT notamment au niveau rénal, avec insuffisance rénale séquellaire éventuelle, ou bien touchant d'autres viscères, en particulier le système nerveux central, avec risque de séquelles graves sur accident vasculaire cérébral, voire de décès, comme ça a été le cas chez le frère du cas n°1. Dans les cas n°3 et 4, les perfusions régulières de PFC ont permis d'éviter de nouvelles poussées, sans empêcher toutefois la survenue de complications neurologiques et cardiaques dans le cas n°3.

Cette attitude systématique peut être contrebalancée par le risque de transmission virale et le risque de développer des allo anticorps contre la protéase, chez ces patients congénitalement déficitaires, ce qui aurait pour conséquence l'intolérance aux perfusions de PFC. Ces risques semblent être cependant très faibles comme le montre l'étude de Barbot ⁹ où leur patiente, après 160 perfusions de PFC, est indemne de toute maladie virale (cliniquement et biologiquement), et ne possède pas d'allo anticorps. Un autre risque est celui de développer une insuffisance rénale après administration de PFC, les protéines contenues dans celui-ci étant réabsorbées par le tubule et pouvant entraîner une souffrance tubulaire. Mais ce risque ne semble survenir qu'après administration quotidienne et répétée de PFC ⁴⁴, ce qui n'est pas le cas chez nos patients.

Les perfusions de PFC ont donc un intérêt majeur avec des risques faibles, et sont justifiées dans le traitement des déficits en protéase, en attendant que soit disponible la protéase purifiée ou recombinante.

Par ailleurs, les rechutes ont souvent été précédées dans la majorité des cas par une infection virale, comme c'est le cas dans la littérature ^{1, 9, 62, 95, 88} et un traitement précoce des infections permettrait peut-être d'atténuer le risque de rechute.

CONCLUSION

Les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques sont liés à des processus pathologiques variés, mais ont le plus souvent un pronostic réservé, en particulier sur le plan rénal. Cependant, les progrès récents dans la mise en évidence d'étiologies telles que le déficit en facteur H ou le déficit en protéase du facteur Von Willebrand, et la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui s'y rattachent, ont permis de cibler la prise en charge thérapeutique de ces patients, et d'en améliorer le pronostic.

Les perspectives thérapeutiques sont par ailleurs importantes : purification de la protéase, FH recombinant, stimulants de la synthèse de facteur H, inhibiteur spécifiques de l'activation du complément, greffe de foie, thérapie génique, ...

Toutefois, dans la plupart des cas, le mécanisme de la maladie reste inconnu et les traitements tentés (PFC, échanges plasmatiques) inefficaces. Le risque de récurrence après greffe est élevé. Le caractère génétique, avec une transmission autosomique récessive dans certains cas, impose le conseil génétique.

ABREVIATIONS

CG : culot globulaire

EP : échanges plasmatiques

EST : exsanguino-transfusion

FH : facteur H

HTA : hypertension artérielle

HU : hématurie

Ig : immunoglobulines

IR : insuffisance rénale

IRC : insuffisance rénale chronique

IRT : insuffisance rénale terminale

MAT : microangiopathie thrombotique

PBR : ponction biopsie rénale

PM : poids moléculaire

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique

PU : protéinurie

SHU : syndrome hémolytique et urémique

VWF : facteur Von Willebrand

BIBLIOGRAPHIE

- 1** -Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, Liesner R, Mackie IJ, Machin SJ. Von Willebrand factor-cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000 ; 111 : 1215-22.
- 2** -Anagnou NP, Papanicolaou N, Fessas PH. Recurrent attacks of hemolytic uremic syndrome. *Haematologia* 1991 ; 24 : 101-5.
- 3** -Anthony PP, Kaplan AB. Fatal haemolytic uraemic syndrome in two sibs. *Arch Dis Child* 1968 ; 43 : 316-8.
- 4** -Argyle JC, Hogg RJ, Pysher TJ, Silva FG, Siegler RL. A clinicopathological study of 24 children with hemolytic uremic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 52-8.
- 5** -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.
- 6** -Ault BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 1045-53.
- 7** -Ault BH, Schmidt BZ, Fowler NL, et al. Human factor H deficiency : mutations in framework cysteine residus and block in H protein secretion and intracellular catabolism. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 25168-75.
- 8** -Balfe JW: personal communication to Kaplan BS, Thompson PD and de Chadarevian JP. The hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1976 ; 23 : 761-77.
- 9** -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 Von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001; 113 : 649-51.
- 10** -Barre P, Kaplan BS, de Chadarevian JP, Drummond KN. Haemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia, serum C3Nef, and glomerular deposits of C3. *Arch Pathol Lab Med* 1977 ; 101 : 357-61.
- 11** -Barsaouis S, Haffani M, Oueslati A, Toumi MH, Bousnina S. A propos d'un nouveau cas de syndrome hémolytique et urémique à rechutes. *La Tunisie médicale* 1991 ; 69 : 183-7.
- 12** -Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 398-403.
- 13** -Belobradkova J, Nozicka Z. Hemolytico-uremicky syndrom. *Cas Lek Cesk* 1972 ; 111 : 85-90.
- 14** -Bergstein J, Michael A Jr, Kjellstrand C, Simmons R, Najarian J. Hemolytic-uremic syndrome in adult sisters. *Transplantation* 1974 ; 17 : 487-90.
- 15** -Berns JS, Kaplan BS, Mackow RC, Hefter LG. Inherited hemolytic uremic syndrome in adults. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19 : 331-4.
- 16** -Bogdanovic R, Cvoric A, Nikolic V, Sindjic M. Recurrent haemolytic-uraemic syndrome with hypocomplementemia : a case report. *Pediatr Nephrol* 1988 ; 2 : 236-8.
- 17** -Bohle A, Helmchen U, Grund KE et al. Malignant nephrosclerosis in patients with hemolytic uremic syndrome (primary malignant nephrosclerosis). In Grundman E, Kirsten WH (eds.) : current topics in pathology. Berlin and Heidelberg, Springer-Verlag, 1977 ; 65 : 81-113.

- 18** –Bokenkamp A, Hoyer PF, Offner G, Helmchen U, Brodehl J. Recurrent haemolytic uraemic syndrome in a boy with focal and segmental glomerulosclerosis. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 791-2.
- 19** –Bonser RS, Adu D, Franklin I et al. Ciclosporin-induced haemolytic uraemic syndrome in liver allograft recipient. *Lancet* 1984(letter); 2 :1337.
- 20** –Brai M, Miasiano G, Maringhini S, et al. Combines homozygous factor H and heterozygous C2 deficiency in an Italian family. *J Clin Immunol* 1988 ; 8 : 50-6.
- 21** –Brasher C, Siegler RL. The hemolytic uremic syndrome. *West J Med* 1981 ; 134 : 193-7.
- 22** –Cameron JS. Recurrent disease in renal allografts. *Kidney Int* 1993 ; 44 : S91-S94
- 23** –Cameron JS, Vick R. Letter : Plasma-C3 in haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973 ; 2 : 975
- 24** –Campbell S, Carre IJ. Fatal haemolytic uraemic syndrome and idiopathic hyperlipidemia in monozygotic twins. *Arch Dis Child* 1965 ; 40 : 654-8.
- 25** –Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S et al. The molecular basis of familial haemolytic uremic syndrome : mutation analysis of factor H reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 297-307.
- 26** –Carreras L, Romero R, Requesens C, Oliver Aj, Carrera M, Clavo M, Alsina J. Familial hypocomplementemic hemolytic-uremic syndrome with HLA-A3,B7 haplotype. *JAMA* 1981 ; 245 : 602-4.
- 27** –Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1963 ; 269 : 1195-1203.
- 28** –Chan JCM, Eleff MG, Campbell RA. The hemolytic-syndrome in nonrelated adopted siblings. *J Pediatr* 1969 ; 75 : 1050-3.
- 29** –Chow TW, Hellums JD, Moake JL, Kroll MH. Shear stress-induced Von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib initiates calcium influx associated with aggregation. *Blood* 1992 ; 80 : 113-20.
- 30** –Chow TW, Turner NA, Chintagumpala M, Mc Pherson PD, Nolasco LH, Rice L, Hellums JD et al. Increased Von Willebrand factor binding to platelets in single episode and recurrent types of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1998 ; 57 : 293-302.
- 31** –Chintagumpala MM, Hurwitz RL, Moake JL, Mahoney DH, Steuber CP. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in infants with large Von Willebrand factors multimers during remission. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 49-53.
- 32** –Clement R, Bernard J, Papainnou A, Mathe G, Habib R, Designolle M. Purpura thrombotique thrombocytopenique (maladie de Moschowitz) chez un enfant de dix mois. *Press Med* 1957 ; 65 : 2144-6.
- 33** –Coulthard MG. An evaluation of treatment with heparin in the haemolytic-uraemic syndrome succesfully treated by peritoneal dialysis. *Arch Dis Child* 1980 ; 55 : 393-397.
- 34** –Courtecuisse V, Dommergues J-P, Rivron J, Chaon P. Syndrome hémolytique et urémique familial avec biopsie normale. *Arch Dis Child* 1975 ; 32 : 749-55.
- 35** –Dacie JV. Haemolytic-uraemic syndrome. In : *The Hemolytic Anemias*, ed.2.J.&A. Churchill, Ltd, London, 1967 : 841-907.
- 36** –Davin JC, Gruppen M, Bouts AHM, Groothoff JW, Ploos Van Amstel S, Surachno J et al. Relapse of atypical haemolytic uraemic syndrome after kidney transplantation : role of ATG and failure of mycophenolate mofetil as rescue therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 984-7.
- 37** –Davis CA, Vallota EH, Forristal J. Serum complement levels in infancy : age related changes. *Pediatr Res* 1979 ; 13 : 1043-6.

- 38** -De Jong MCJW, Monnens LA. Recurrent haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Padologie* 1976 ; 11 : 521-7.
- 39** -Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggieri ZM. Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA Von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6306-10.
- 40** -Devictor D, Nathanson M, Perelman R. Syndrome hémolytique à rechutes. A propos d'un cas à biopsie rénale non caractéristique. *Med Infant* 1978 ; 85 : 895-900.
- 41** -Dolislager D, Tune B. The hemolytic-uremic syndrome. Spectrum of severity and significance of prodrome. *Am J Dis Child* 1978 ; 132 : 55-58.
- 42** -Donckerwolcke RA : Prospective survey of the hemolytic-uremic syndrome. In Read before the Second International Symposium of Pediatric Nephrology, Paris, 1971.
- 43** -Drukker A, Winterborn M, Bennett B, Churg J, Spitzer A, Greifer I. Recurrent hemolytic-uremic syndrome : A case report. *Clin Nephrol* 1975 ; 4 : 68-72.
- 44** -Eddy AA, Geary DF, Balfe JW, Clark WF, Bauml R. Prolongation of acute renal failure in two patients with haemolytic-uremic syndrome due to excessive plasma infusion therapy. *Pediatr Nephrol* 1989 ; 3 : 420-3.
- 45** -Edelsten AD, Tuck S. Familial haemolytic-uraemic syndrome. *Dis Child* 1978 ; 53 : 255-6.
- 46** -Egli F, Stalder G, Gloor F, Duckert F, Keller F, Hottinger A. Heparintherapie des hamolytisch-uramischen syndroms. *Helv Pediatr Acta* 1969 ; 24 : 13-37.
- 47** -Elias M, Horowitz J, Tal I, Kohn D, Flatau E : thrombotic thrombocytopenic purpura and uraemic syndrome in three siblings. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 644-6.
- 48** -Farooq AS and Lian ECY. Novel platelet-agglutinating protein from a thrombotic thrombocytopenic purpura plasma. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 1330-7.
- 49** -Farr PR, Roberts S, Morley AR, Dewar TJ, Roberts BF, Uldall PR : the haemolytic-uremic syndrome : a family study. *Q J Med* 1975 ; 44 : 161-88.
- 50** -Feldhoff C, Pistor K, Bachmann H, Horacek U, Olbing H. Hemolytic uremic syndrome in three siblings. *Clin Nephrol* 1984 ; 22 : 44-6.
- 51** -Fijen CA, Kuijper EJ, Te Bulte M, Van de Heuvel MM, Holdrinet AC, Sim RB et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiency state in a deutch family. *Clin Exp Immunol* 1996 ; 105 : 511-6.
- 52** -Fison TN. Acute glomerulonephritis in infancy. *Arch Dis Child* 1956 ; 31 : 101-9.
- 53** -Fitzpatrick MM, Walters MDS, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TH. Atypical (non-diarrhea associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 532-7.
- 54** -Folman R, Arbus GS, Churchill B, Gaum L, Huber J. Recurrence of the hemolytic uremic syndrome in a 3 ½ year-old child, 4 months after second renal transplantation. *Clin Nephrol* 1978 ; 10 : 121-7.
- 55** -Fong JSC, de Chadeverian JP, Kaplan BS. Hemolytic-uremic syndrome : current concepts and management. *Pediatr Clin North Am* 1982 ; 29 : 835-56.
- 56** -Franz M, Regele H, Schmaldienst S, Stummvollhk et al. Posttransplant hemolytic uremic syndrome in adult retransplanted kidney graft recipients : advantage of FK506 therapy? *Nephron* 1996 ; 74 : 512.
- 57** -Furlan M. Role de la protéase clivant le facteur Von Willebrand dans le purpura thombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Dans : *Actualités néphrologiques 2000*, eds Flammarion : 189-197.

- 58** –Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 592-600.
- 59** -Furlan M., Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1578-84.
- 60** -Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease of human plasma cleaving Von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996 ; 87 : 4223-34.
- 61** -Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B. Recovery and half-life of Von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis and haemostasis* 1999; 81 : 8-13.
- 62** -Furlan M., Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of Von Willebrand – cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997 ; 89 : 3097-103.
- 63** -Furlong T, Storb R, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ. Clinical outcome after conversion to FK506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transplantation* 2000 ; 26 : 985-91.
- 64** -Gagnadoux MF, Habib R, Niaudet P, Broyer M. Results of renal transplantation in childhood hemolytic-uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 1908.
- 65** -Galbusera M, Noris M, Rossi C, Orsio S, Caprioli J, Ruggeri ZM et al. Increased fragmentation of Von Willebrand Factor, due to abnormal cleavage on the subunit, parallels disease activity in recurrent hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and discloses predisposition in families. *Blood* 1999 ; 94 : 610-20.
- 66** -Galbusera M, Remuzzi A, Benigni A, Rossi C, Remuzzi G. A novel interpretation of the role of Von Willebrand factor in thrombotic microangiopathies based on platelet adhesion studies at high shear rate flow. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 : 695-702.
- 67** –Gasser C. Hämolytisch-urämisches syndrom. In : *Handbuch der Kinderheilkunde* (H. Opitz, F. S. Schmid, eds.) Springer-Verlag, Berlin, 1967 : 951-63.
- 68** -Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebeman RE and Oechslin R : Hämolytisch-urämische syndrome : bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1955 ; 85 : 905-9.
- 69** -Gervais M, Richardson JB, Chiu J, Drummond KN. Immunofluorescent and histologic findings in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 1971 ; 47 : 352-9.
- 70** -Gianviti A, Perna A, Caringela A, Edefonti A, Penza R, Remuzzi G et al. Plasma exchange in children with hemolytic-uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am J Kidn Dis* 1993 ; 22 : 264-6.
- 71** -Gonzalo A, Mampaso F, Gallego N, Bellas C, Segui J, Ortuno J. Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C3 in the involved renal tissue. *Clin Nephrol* 1981 ; 16 : 193-9.
- 72** -Goodman DJ, Walker RG, Birchall IE, D'Apice AJF, Powell HR, Kincaid Smith P. Recurrent haemolytic uraemic syndrome in a transplant recipient on orthoclone (OKT3). *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 240-1.
- 73** -Gordjani N, Sutor AH, Zimmerhackl LB, Brandis M. Hemolytic uremic syndromes in childhood. *Sem Thromb Hemost* 1997 ; 23 : 281-93.

- 74** -Häberle J, Kehrel B, Ritter J, Jürgens H, Lämmle B, Furlan M. New strategies in diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura : case report and review. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : 883-7.
- 75** -Habib R, Levy M, Gagnadoux MF, Broyer M. Prognosis of the haemolytic uraemic syndrome in children. *Adv Nephrol* 1982 ; vol II : 99-128.
- 76** -Habib R, Mathieu H, Royer P. Maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein chez l'enfant. *Rev Fr Et Clin Biol* 1958 ; 3 : 891-5.
- 77** -Habib R, Mathieu H, Royer P. Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. Aspects cliniques et anatomiques dans 27 observations. *Nephron* 1967 ; 4 : 139-72.
- 78** -Hagge WF, Holley KE, Burke EG, Stickler GB. Hemolytic uremic syndrome in two siblings. *N Engl J Med* 1967 ; 277 : 138-9.
- 79** -Hebert D, Kim EM, Sibley RK, Mauer MS. Post- transplantation outcome of patients with haemolytic-uremic syndrome : update. *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 162-7.
- 80** -Hellman RM, Jackson DV, Buss DH : thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in HLA- identical siblings. *An Intern Med* 1980 ; 93 : 283-4.
- 81** -Hogewind BL, de le Rivière GB, Van Es LA, Veltkamp JJ : familial occurrence of haemolytic uraemic syndrome. *Acta Med Scand* 1980 ; 207 : 73-7.
- 82** -Janatova J, Reid KB, Willis AC. Disulfide bonds are localized within the short consensus repeat units of complement regulatory proteins : C4b-binding protein. *Biochemistry* 1989 ; 28 : 4757-61.
- 83** -Janssen F, Potvliege PR, Vainsel M, Vis H-L. Le pronostic à court et à long terme du syndrome hémolytique et urémique. *Arch Fr Pediatr* 1974 ; 31 : 59-69.
- 84** -Jefferson A, Suga SI, Kim YG, Pippin G, Gordon KL et al. Intravenous immunoglobulin protects against experimental thrombotic microangiopathy. *Kidney Int.* 2001 ; 60 : 1018-25.
- 85** -Kaplan BS, Chesney RW and Drummond KN : hemolytic-uremic syndrome in families. *N Engl J of Med* 1975 ; 292 : 1090-2.
- 86** -Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes : an important subset. *Cli Nephrol* 1977 ; 8 : 495-8.
- 87** - Kaplan BS. Another steep forward in our understanding of the haemolytic uremic syndromes : tying up some loose ends. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 30-2.
- 88** -Kaplan BS. Recalling Barnard and Kibel's hypothesis on haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 466-7.
- 89** -Kaplan BS and Kaplan P. Hemolytic uremic syndrome in families. In : Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. Hemolytic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. New York, Marcel Dekker 1992 ; 213-225.
- 90** -Kaplan BS, Leonard MB. Autosomal dominant hemolytic uremic syndrome : variable phenotypes and transplant results. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 464-8.
- 91** -Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 11:26-33.
- 92** -Kaplan BS, Papadimitriou M, Brezin JH, Tomlanovitch SJ, Zulkharnain. Renal transplantation in adults with autosomal recessive inheritance of haemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 760-5.

- 93** -Karlsberg RP, Lacher JW, Bartecchi CE. Adult hemolytic-uremic syndrome. Familial variant. Arch Int Med 1977 ; 137 : 1155-7.
- 94** -Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing E. coli in stools. Lancet 1983 ; I : 619-20.
- 95** -Karpman D, Lethagen S, Kristoffersson AC, Isaksson C, Holmberg L. Von Willebrand mediates increased platelet retention in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. Thromb Haemost 1997 ; 78 : 1456-62.
- 96** -Kaufman DB, Kaplan B, Kanwar YS, Abecassis M, Stuart FP. The successful use of tacrolimus (FK506) in a pancreas-kidney transplant recipient with recurrent ciclosporine-associated hemolytic uremic syndrome. Transplantation 1995 ; 59 : 1737-9.
- 97** -Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 2001 ; 345 : 747-55.
- 98** -Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W. Childhood haemolytic uremic syndrome : long-term outcome and prognostic features. Eur J Pediatr 1994 ; 153 : 38-42.
- 99** -Kibel MA, Barnard PJ : the haemolytic-uraemic syndrome : a survey in southern Africa. S Afr Med J 1968 ; 42 : 692-8.
- 100** -Kirchner KA, Smith RM, Gockerman JP, Luke RG. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura : microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal insufficiency occurring in consecutive generations. Nephron 1982 ; 30 : 28-30.
- 101** -Kottarathil AA, Little MA, Dorman AM, Walshe JJ. Hemolytic-uremic syndrome in association with both ciclosporine and tacrolimus. Transpl Int 2000 ; 13 : 443-7.
- 102** -Kreisinger J, Janda J. Zweiterkrankung eines hämolytisch-uräemischen Syndroms bei einem 8 jährigen Mädchen. Monatsschr Kinderheilkd 1980 ; 128 : 435-7.
- 103** -Kunzer W : Personal communication, 1976. In Kaplan BS : hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes : an important subset. Clin Nephrol 1977 ; 8 : 495-8.
- 104** -Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial haemolytic uremic syndrome associated with complement factor deficiency. J Pediatr 2001 ; 138 : 412-7.
- 105** -Lapointe M, Baillie M et al . Ciclosporine-induced hemolytic-uremic syndrome and hemorrhagic colitis following renal transplantation. Clin Transplant 1999 ; 13 : 526-30.
- 106** -Lara PN, Coe TL, Hong Zhou, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Am J Med 1999 ; 107 : 573-579.
- 107** -Larbre F, Dechelette E, Sellem C, Parchoux B, Marchal A. Le syndrome hémolytique et urémique récidivant. A propos de 6 observations recueillies dans la région Rhône-Alpes. Pédiatrie 1979 ; 34 : 433-41.
- 108** -Levin M, Elkon KB, Noakes TJC, Buckle AM, Dillom MJ, Hardisty RM, Barratt TM. Inhibitor of prostacycline production in sporadic haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child 1983 ; 58 : 703-8.
- 109** -Levin M, Walters MDS, Barratt TM. Hemolytic uremic syndrome. Adv Pediatr Infect Dis 1989 ; 4 : 51-82.
- 110** -Levy M, Gagnadoux MF, Habib R : Pathology of hemolytic-uremic syndrome in children. Hemostasis, prostaglandins and renal disease. Edited by Remuzzi G, Mecca G, de Gaetano G. New York, Raven Press 1980 ; 383-97.

111 -Levy M, Halbwachs-Mecarelli L, Gubler MC, et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 949-56.

112 -Lian ECY, Mui PTK, Siddiqui FA, Chiu AYY, Chiu LLS. Inhibition of platelet-aggregating activity in thrombotic thrombocytopenic purpura plasma by normal adult immunoglobulin G. *J Clin Invest* 1984 ; 73 : 548-55.

113 -Loirat C, Baudouin V, Sonsino E, Mariani-Kurdjian P, Elion J. Hemolytic-uremic syndrome in the child. *Adv Nephrol* 1993 ; 22 : 141-68.

114 -Lopez-Larrea C, Dieguez M, Enguix A, Dominguez O, Marin B, Gomez F. A familial deficiency complement factor H. *Biochem Soc Trans* 1987 ; 15 : 648-9.

115 -Mannucci PM, Lombardi R, Lattuada A, Ruggenti P, Vigano GL, Barbui T et al. Enhanced proteolysis of plasma Von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic uremic syndrome. *Blood* 1989 ; 74 : 978-83.

116 -Martin DL, McDonald KL, White KE, Sola JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the haemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1161-7.

117 -Mattoo TJ, Mahmood MA, Al-Harbi MS, Mikail I. Familial, recurrent hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 814-6.

118 -McWhinney JB, Packer JT, Miller G, Greendyke RM : Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Blood* 1962 ; 19 : 181-99.

119 -Meri S, Pangburn MK. Discrimination between activators and non-activators of the alternative pathway of complement; regulation via a sialic acid-polyanion binding site on factor H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 3982-6.

120 -Mettler NE. Isolation of a microtubule from patients with hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and from mites in the United States. *N Engl J Med* 1969 ; 281 : 1026-7.

121 -Milford D. The haemolytic uremic syndrome in the United Kingdom. In : Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL. Hemolytic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. New York, Marcel Dekker 1992 ; 39-59.

122 -Miller RB, Burke BA, Schmidt WJ, Gillingham KJ, Matas AJ, Mauer M et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome in renal transplant : a single-centre report. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1425-30.

123 -Mizusawa Y, Pitcher LA, Burke JR, Falk MC, Mizushima W. Survey of haemolytic-uraemic syndrome in Queensland 1979-1995. *MJA* 1996 ; 165 : 188-91.

124 - Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH, Rudy CK, Hong SL, Weinstein MJ et al. Effects of fresh-frozen plasma and its cryosupernatant fraction on Von Willebrand factor multimeric forms in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1985 ; 65 : 1232-6.

125 -Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH, Rudy CK, Weinstein MJ, Colannino NM et al. Abnormal VIII : Von Willebrand patterns in the plasma of patients with the hemolytic-uremic syndrome. *Blood* 1984 ; 64 : 592-8.

126 -Moake JL, Chintagumpala M, Turner N, McPherson P, Nolasco L, Steuber C et al. Solvent/detergent-treated plasma suppresses shear-induced platelet aggregation and prevents episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994 ; 84 : 490-7.

127 -Moake JL, Chow TW. Thrombotic thrombocytopenic purpura : understanding a disease no longer rare. *Am J Med* 1998 ; 316 : 105-19.

- 128** -Moake JL, Mc Pherson PD. Abnormalities of Von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic-uremic syndrome. *Am J med* 1989 ; 87 : 9N-15N
- 129** -Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J et al. Unusually large plasma factor VIII-von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1432-5.
- 130** -Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma Von Willebrand factor(VWF) multimers and unusually large VWF forms derived from endothelial cells in shear-stress induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986 ; 78 : 1456-61
- 131** -Mochon M, Kaiser BA, De Chadarevian JP, Polinsky MS, Baluarte HJ. Cerebral infarct with recurrence of hemolytic-uremic syndrome in a child following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 550-2.
- 132** -Monn E. Hemolytic-uremic syndrome in two sisters due to a deficiency in prostacyclin metabolism. In Sixth International Symposium of Paediatric Nephrology. Hannover. Abstracts. *Eur J Pediatr* 1983 ; 144 : 199.
- 133** -Monnens L, Vandemeer W, Langenhuisen C, Van Munster P, Van Oostrom C. Platelet-aggregating factor in the epidemic form of hemolytic uremic syndrome in childhood. *Clin Nephrol* 1985 ; 24 : 135-7.
- 134** -Muller T, Sikora P, Offner G, Hoyer PF, Brodehl J. Recurrence of renal disease after kidney transplantation in children : 24 years of experience in a single center. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 82-90.
- 135** -Myers JN, Shabshab SF, Burton NA, Nathan SD. Successful use of cyclosporine in along transplant recipient with Tacrolimus-associated haemolytic uremic syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1999 ; 18 : 1024-6.
- 136** -Nathanson S, Fremieux-Bacchi V, Deschenes G. Successful plasma therapy in haemolytic uremic syndrome with factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 554-6.
- 137** -Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uremic syndrome. *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 518-21.
- 138** -Niaudet P, Dudley J, Soto B, May A, Levy M, Gubler MC. Déficit en facteur H et atteinte rénale. *Ann Pediatr (Paris)* 1999 ; 46 : 99-103.
- 139** -Norris M, Ruggenti P, Perna A, Orisio S, Caprioli J, Skerka C et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura : role of factor H abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 281-93.
- 140** -Oates JA, Wood JJA. Drug therapy. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 107-16.
- 141** -Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, Katz Y, Kaschko L, Carmi R et al. Hypocomplementemic autosomal recessive haemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 619-24.
- 142** -Olgaard K, Madsen S, Jacobsen SV. Recurrent attacks of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and uremia-hemolytic uremic syndrome? *Acta Med Scand* 1974 ; 196 : 541-3.
- 143** -Pangburn MK, Schreiber RD, Muller-Eberhard HJ. Human complement C3b inactivator : isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein β 1H for cleavage of C3b and C4b in solution. *J Exp Med* 1977 ; 147 : 257-70.
- 144** -Perret B, Gaze H, Zimmermann A, Oetliker O. Syndrome hémolytique et urémique familial non endémique : néphrectomie et transplantation. *Helv Paediatr Acta* 1979 ; 34 : 167-76.
- 145** -Petermann A, Offermann G, Distler A, Sharma M. Familial haemolytic-uremic syndrome in three generations. *Am J kidney Dis.* 1998 ; 32 : 1063-7.

- 146** -Peterson DM, Stathopoulos NA, Giorgio TD, Hellums JD, Moake JL. Shear-induced platelet aggregation requires Von Willebrand factor and platelet membrane glycoproteins Ib and IIb/IIIa. *Blood* 1987 ; 69 : 625-8.
- 147** -Pichette V, Querin S, Schürch W, Brun G, Lehner-Netsch G, Delage JM. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 936-41.
- 148** -Pirson Y, Lefebvre C, Arnout C, vyn Ypersele de Strihou C. Hemolytic-uremic syndrome in three adult siblings : a familial study and evolution. *Clin Nephrol* 1987 ; 28 : 250-5.
- 149** -Proesmans W. Typical and atypical haemolytic uremic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 1996 ; 19 : 205-8.
- 150** -Qazi QH, Schutte EJ : haemolytic-uraemic syndrome in sibs. *Arch Dis Child* 1977 ; 52 : 337-8.
- 151** -Rao SP, Sutton AL, Falter ML, Robinson MG. Chronic microangiopathic hemolytic anemia. Association with *Escherichia coli* infections. *N Y State Med* 1979 ; 79 : 1763-5.
- 152** -Rapin F, Astruc J, Echenne B, Rodiere M. Syndrome hémolytique et urémique récidivant à propos d'une observation chez une fille de 19 mois. *Revue de Pédiatrie* n°5 – Mai 1988.
- 153** -Remuzzi G. HUS and TTP : variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 292-308.
- 154** -Remuzzi G, Galbusera M, Salvadori M, Rizzoni G, Paris S, Ruggenti P. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 282-6.
- 155** -Remuzzi G, Ruggenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 2-19.
- 156** -Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux MF et al. Haemolytic uraemic syndrome : prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 24-9.
- 157** -Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 1708-19.
- 158** -Rifle G, Chalopin JM, Genin R, Justrabo E, Severac J, Balte F. Syndrome hémolytique et urémique récidivant. Nécrose corticale irréversible sous oestro-progestatifs. *J Urol Nephrol (Paris)* 1979 ; 85 : 331.
- 159** -Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Welles JG, Davis BR et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 681-5.
- 160** -Ripoche J, Day AJ, Harris TJR, Sim RB. The complete amino acid sequence of human complement factor H. *Biochem J* 1988 ; 249 : 593-602.
- 161** -Robson WL, Leung AK. The successful treatment of atypical haemolytic uremic syndrome with plasmapheresis. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 : 119-22.
- 162** -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.
- 163** -Roodhooft Am, McLean RH, Elst E, Van Acker KJ : recurrent haemolytic uraemic syndrome and acquired hypomorphic variant of the third component of complement. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 597-9.
- 164** -Rose PE, Enayat SM, Sunderland R, Short PE, Williams CE, Hill FGH. Abnormalities of factor VIII related protein multimers in the haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 1984 ; 59 : 1135-40.
- 165** -Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, Fremeaux-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.

- 166** -Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M. Néphrologie pédiatrique 1 col. Flammarion Edit 1975-Paris.
- 167** -Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathie, haemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 831-46.
- 168** -Ruggenenti P, Remuzzi G, Rossi EC. To the editor. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1065-6.
- 169** -Said T, Al-Mousawi M, Samhan M, Lao N. Ciclosporin conversion to cell-cept in a cadaveric renal allograft recipient with haemolytic uremic syndrome. *Transplantation Proceedings* 1999 ; 31 : 3295-7.
- 170** -Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P, Weiss L, Gubler MC, Broyer M. Syndrome hémolytique et urémique atypique de l'enfant. Dans : Journées parisiennes de pédiatrie, eds Flammarion 1998 ; 9-18.
- 171** -Scantlebury VP, Shapiro R, McCauley J, Jordan M, Vivas C, Irish W et al. Renal transplantation under ciclosporine and FK506 for hemolytic uremic syndrome. *Transpl Proc* 1995 ; 24 : 842-3.
- 172** -Sharma AJ, Pangburn MK. Identification of three physically and fonctionally distinct binding sites for C3b in human complement factor H by deletion mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 10996-11001.
- 173** -Shigematsu H, Dikman SH, Churg J, Grishman E, Duffy. Mesangial involvement in hemolytic-uremic syndrome. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 1976 ; 85 : 349-62.
- 174** -Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chrponic thrombocytopenic due to its deficiency. *J Hematol* 1960 ; 16 : 943-57.
- 175** -Shumway CN, Miller G : hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura and renal disease. *Blood* 1957 ; 12 : 1045-60.
- 176** -Siegler RC : Personal communication, 1976. In Kaplan BS : hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes : an important subset. *Cli Nephrol* 1977 ; 8 : 495-8.
- 177** -Siegler RL. Management of hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1988 ; 91 : 1012-4.
- 178** -Siegler RL. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 42 : 1505-29.
- 179** -Siegler RL, Pavia AT, Hansen FL, Christofferson RD, Cook JB. Atypical haemolytic-uremic syndrome: a comparison with post-diarrheal disease. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 505-11.
- 180** -Sim RB, Kolble K, McAlleer MA, Dominguez O and Dee V.M. Genetics and deficiencies of the sol9ble regulatory proteins of the complement system. *Inter Rev Immunol* 1993 ;10 : 63-86.
- 181**-Slyter H, Loscalzo J, Bockenstedt P, Handin RI. Native conformation of human Von Willebrand factor. Analysis by electron microscopy and quasi-elastic light scattering. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 8559-63.
- 182** -Spirer Z, Knobel B, Earon J, Heyman I, Bogair N. Recurrent hemolytic uremic syndrome. A report of two cases. *Helv Paediatr* 1977 ; 32 : 165-72.
- 183** -Sporn LA, Victor J, Marder , Denisa D, Wagner. Inducible secretion of large, biologically potent Von Willebrand factor multimers. *Cell* 1986 ; 46 : 185-90.
- 184** -Springate J, Fildes R, Anthone C, Brentjens J, O'Shea M, Feld L. Recurrent haemolytic uraemic syndrome after renal transplantation. *Transplant* 1988 ; 20 : 559-61.
- 185** -Strom TB, McCluskey RT. Case record of the Massachussetts General Hospital. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1032-40.

- 186** -Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952 ; 2 : 897-903.
- 187** -TeLoo DMWM, Levchenko E, Furlan M, Roosendaal GPM, Van Den Heuvel LPWJ. Autosomal recessive inheritance of Von Willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 762-5.
- 188** -Thompson RA, Winterborn MH : Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of β 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 46 : 110-4.
- 189** -Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s : clinical features, response to treatment, and the impact of the human immuno-deficiency virus epidemic. *Blood* 1992 ; 80 : 1890-5.
- 190** -Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldeherr R, Schärer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron* 1994 ; 68 : 63-70.
- 191** -Trachman H. The 4 H club : health, happiness, factor H, and HUS. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 303-5.
- 192** -Trompeter RS, Schwartz R, Chantler C, Dillon MJ, Haycock GB, Kay R et al. Haemolytic uraemic syndrome in childhood : analysis of prognostic features. *Arch Dis Child* 1983 ; 58 : 101-5.
- 193** -Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of Von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994 ; 83 : 2171-9.
- 194** -Tsai HM. Physiologic cleavage of Von Willebrand factor by a plasma protease is dependant on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996 ; 87 : 4235-44.
- 195** -Tsai HM, Lian EC. Antibodies to Von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339 :1585-94.
- 196** - Tsai HM, Nagel RM, Hatcher VB, Sussman II. Multimeric composition of endothelial cell-derived Von Willebrand factor. *Blood* 1989 ; 73 : 2074-6.
- 197** -Tune BM, Leawith TJ, Gribble TJ. The hemolytic uremic syndrome in California. A review of 28 non heparinized cases with long term in follow-up. *J Pediatr* 1973 ; 82 : 304
- 198** -Upadhyaya K, Barwick K, Fishaut M, et al. The importance of non renal involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1980 ; 65 : 115-20.
- 199** -Upshaw JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 1350-2
- 200** -Vitsky BH, Suzuki Y, Strauss L, Churg J. The hemolytic-uremic syndrome : a study of renal pathologic alterations. *Am J Pathol* 1969 ; 57 : 627-47.
- 201** -Vogt BA, Wyatt RJ, Burke BA et al. Inherited factor H deficiency and collagen type III glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 11-15.
- 202** -Voyer LE, Wainsztein RE, Quadri BE, Corti SE. Hemolytic uremic syndrome in families-an Argentinian experience. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 70-72.
- 203** -Warwicker P, Donne RL, Goodship JA, Goodship THJ, Howie AJ, Kumararatne DS et al. Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1229-33
- 204** -Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 836-44.
- 205** -Wehinger H, Zollinger HU, Schenck W, Kunzer W. Hamolytisch-uramisches syndrom (Gasser). Bericht über zwei kinder mit ungewöhnlichem verlauf. *Klin Wschr* 1968 : 874-81.

- 206** -Westra B. recurrent haemolytic-uraemic syndrome treatment with and without heparin. *N Z Med J* 1974 ; 80 : 209-10.
- 207** -Weiler JM, Daha MR, Austen KF, Fearon DT. Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein β 1H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976 ; 73 : 3268-72.
- 208** -Whaley K, Rudy S. Modulation of C3b haemolytic activity by a plasma protein distinct from C3b inactivator. *Science* 1976 ; 193 : 1011-3.
- 207** -Willoughby MLN, Murphy AV, McNorris S, Jewell FG. Coagulation studies in haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 1972 ; 47 : 766-71.
- 208** -Wilson BJ, Flynn JT. Familial, atypical haemolytic-uremic syndrome in a premature infant. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 782-4.
- 209** -Wyatt RJ, Forristal J, Davis CA, Colman TH, West CD. Control of serum C3 levels by β 1 H and C3b inactivators. *J Lab Clin Med* 1980 ; 95 : 905-17.
- 210** -Wyatt RG, Jones D, Stapleton B, Roy S, Odom TW, McLean RH. Recurrent hemolytic-uremic syndrome with the hypomorphic fast allele of the third component of complement. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 564-6.
- 211** -Ying L, Katz Y, Schlesinger M, Carmi R, Shalev H, Haider N et al. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical haemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 1538-46.
- 212** -Zachwieja J, Strzykala K, Golda W, Maciejewski J. Familial, recurrent haemolytic-uraemic syndrome with hypocomplementaemia. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 221-2.
- 213** -Zipfel PF, Skerka C. Complement factor H and related protease : an expanding family o complement regulatory potents? *Immunol Today* 1994 ; 15 : 121-6.

RESUME

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique de l'enfant constitue un groupe hétérogène répondant à des mécanismes divers. Nous rapportons une série de 19 cas, séparés en deux groupes.

Le premier groupe (15 cas) comprend des SHU familiaux autosomiques récessifs, des SHU avec déficit en C3 associés ou non à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur H, et des SHU atypiques de mécanisme inconnu. La maladie survient à tout âge. L'évolution est marquée par la survenue fréquente de rechutes, une mortalité et une morbidité élevées, avec évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans 8 cas sur 15 (53%), nécessitant une transplantation rénale dans 7 cas sur 8 (88%), avec un risque de récurrence après greffe imprévisible (1 cas sur 10 transplantations rénales réalisées). Aucun traitement n'a fait preuve d'efficacité.

Le deuxième groupe (4 cas) est constitué par les SHU atypiques associés à un déficit en protéase. Le début de la maladie est néonatal, et l'atteinte hématologique (hémolyse et thrombopénie) prédomine initialement. L'évolution est marquée par la survenue de nombreuses rechutes. Une atteinte multiviscérale est possible, notamment rénale et cérébrale, avec risque de séquelles graves, voire de décès. L'administration de plasma frais congelé, qui apporte la protéase manquante, semble efficace pour prévenir les rechutes.

MOTS CLES :

- Syndrome hémolytique et urémique
- Récurrence
- Facteur Von Willebrand
- Complément