

TRAITEMENT DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE DE L'ADULTE

par

P. RUGGENENTI et G. REMUZZI*

DÉFINITIONS

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) associe une anémie hémolytique mécanique avec schizocytes, une thrombopénie, une insuffisance rénale et parfois des manifestations neurologiques. Les anomalies histologiques caractéristiques combinent élargissement de l'espace sous-endothélial et thrombi plaquettaires dans la lumière des petits vaisseaux du rein et d'autres organes, notamment le tube digestif et le cerveau. La consommation plaquettaire et la fragmentation des hématies dans la microcirculation lésée rendent compte de la thrombopénie et de l'anémie hémolytique [1-3]. Parfois, et notamment chez l'adulte le tableau clinique est dominé par des troubles neurologiques variés, convulsion, lenteur d'idéation ou coma, et l'atteinte rénale peut être modérée ou absente. On préfère alors le terme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) pour désigner une microangiopathie qui partage cependant avec le SHU les mêmes anomalies histologiques et des mécanismes physiopathologiques identiques. C'est donc la distribution différente des lésions de microangiopathie qui est responsable d'un tableau clinique de SHU ou de PTT. Pour cette raison le terme SHU/PTT est utilisé en pratique pour désigner les deux syndromes, notamment chez l'adulte ou dans les formes atypiques ou secondaires, au cours desquelles un chevauchement des faits propres au SHU et au PTT est banal.

* Mario Negri Institute for Pharmacological Research and Division of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti di Bergamo, 24128 Bergamo. Clinical Research Center for Rare Diseases « Aldo e Cele Dacco », Villa Camozzi-Ranica (BG), Italie.

MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES PERTINENTS EN VU DU TRAITEMENT

La dysfonction endothéliale est un facteur crucial dans la séquence aboutissant à la thrombose des petits vaisseaux propres au SHU/PTT. À l'appui de cette interprétation figurent les données établissant la toxicité directe pour les cellules endothéliales de la plupart des agents promoteurs de SHU, par exemple les endotoxines bactériennes, les vérotoxines, les anticorps et les immuns complexes, et certains médicaments. De plus la vérotoxine peut se lier spécifiquement à des récepteurs des leucocytes circulants qui sont alors activés et adhèrent à la paroi vasculaire. C'est ainsi que plusieurs médiateurs issus des leucocytes activés lèsent directement la cellule endothéliale qui libère dans la microcirculation des multimères vWF de très grande taille. À son tour, l'agression de la cellule endothéliale provoque une expansion sous-endothéliale ainsi qu'un gonflement et une prolifération myo-intimale aboutissant au rétrécissement ou à l'oblitération de la lumière vasculaire. Le rétrécissement vasculaire augmente les résistances, et donc les forces de cisaillements qui altèrent la fonction et le métabolisme du vWF, et l'interaction des plaquettes avec l'endothélium. Dans les conditions normales, l'écoulement du flux sanguin est laminaire et les multimères vWF circulent sous forme repliée. Sous l'effet des lésions du gonflement et de l'endothélium, l'écoulement du flux sanguin devient turbulent dans la lumière vasculaire rétrécie. L'augmentation consécutive de la force de cisaillement peut induire une activation plaquettaire et l'absence de repliement des multimères vWF. Ces multimères non repliés deviennent accessibles à l'activité de protéases circulantes aboutissant à une fragmentation anormale. Les fragments vWF se lient aux plaquettes activées et contribuent à l'aggrégation plaquettaire et à la formation des thrombi. Cette hypothèse est compatible avec les données montrant que le plasma normal soumis *in vitro* à une augmentation des forces de cisaillement aboutit à une fragmentation des vWF identique à ce qui est observé *in vivo* à l'occasion des phases aiguës de SHU/PTT [4]. Les forces de cisaillement modifient aussi la synthèse et la libération endothéliale d'oxyde nitrique (NO). NO induit le relargage de TNF- α et d'interleukine-1 (IL-1) à partir des cellules inflammatoires, stimule l'activation leucocytaire et amplifie les conséquences de l'inflammation [5].

Les traitements spécifiques visent donc à prévenir ou à limiter cette cascade d'événements qui aboutissent à la thrombose intravasculaire et aux lésions tissulaires, en particulier dans le SHU de l'adulte qui est caractérisé par un pronostic sévère et une mortalité élevée. Dans cette article nous distinguerons parmi les SHU de l'adulte, les formes dites typiques car associées à une infection à *E. coli* produisant une vérotoxine, les formes atypiques qui regroupent les maladies récidivantes ou familiales, ou celles résistantes à l'usage de plasma, et les formes secondaires associées à un cancer, à une transplantation ou à la grossesse.

SHU TYPIQUE (ASSOCIÉ À UNE VÉROTOXINE)

Le SHU typique (épidémique), principalement dû à une infection par *E. coli* O157: H7 (voir revue dans [1]) est associé à une diarrhée prodromique à laquelle succède une insuffisance rénale aiguë ; il est également désigné sous la forme D + SHU. D + SHU passe pour une maladie au pronostic favorable, avec une récu-

pération complète dans environ 90 p. 100 des cas. Cependant, 3 à 5 p. 100 des malades meurent à la phase aiguë, 5 p. 100 conservent des séquelles rénales ou extra-rénales graves et environ 40 p. 100 ont un débit de filtration glomérulaire diminué dix ans plus tard. Les facteurs prédictifs de la sévérité du SHU incluent un âge inférieur à 2 ans, des prodromes digestifs sévères, une leucocytose élevée et une anurie précoce. La persistance de l'anurie au-delà du dixième jour, la nécessité de dialyse à la phase aiguë, et la persistance d'une protéinurie au douzième mois sont associés à un risque accru d'insuffisance rénale chronique à long terme. Une nécrose corticale focale ou l'atteinte de plus de 50 p. 100 des glomérules sont également prédictifs d'un pronostic médiocre.

Le diagnostic repose sur la détection de *E. coli* O157:H7 dans la coproculture. Dans certains laboratoires de recherche des tests sérologiques de dépistage d'anticorps dirigés contre la vérotoxine ou le lipopolysaccharide O157 peuvent être effectués ; des tests pour la détection rapide dans les selles d'*E. coli* O157:H7 et de la toxine semblable à celle de *Shigella* (*shiga-like toxin*) sont en cours de développement.

La viande de bœuf hachée insuffisamment cuite est la source d'infection la plus banale mais jambon, dindonneau, fromage, lait non pasteurisé et eau ont également été impliqués. Secondairement, la transmission interindividuelle constitue une source importante de dissémination dans les institutions, notamment dans les centres de soins externes et les cliniques. Pour prévenir la transmission, tout patient infecté doit être exclu des centres des soins jusqu'à ce que la recherche d'*E. coli* O157:H7 dans les selles soit négative deux fois consécutivement. Cependant le lavage des mains reste la principale mesure préventive.

La mise au repos du tube digestif est importante au cours de la colite entéro-hémorragique associée au D + SHU, en association à un contrôle attentif du bilan hydroélectrolytique afin d'éviter l'hyperhydratation notamment chez les patients oligoanuriques. Une transfusion sanguine peut être nécessaire si l'anémie secondaire à l'hémolyse mécanique est symptomatique. La dialyse, combinée à la correction des anomalies hydroélectrolytiques et de l'anémie, a joué un rôle considérable dans la réduction de mortalité globale ces quarantes dernières années. Aucun traitement antibiotique n'est utile et le triméthoprime-sulfaméthoxazole pourrait même accroître la production de toxine. Les antispasmodiques sont également contre-indiqués puisqu'ils accroissent d'une part le risque de SHU chez les patients ayant une diarrhée sanglante et une infection à *E. coli* O157:H7 et d'autre part la sévérité des troubles neurologiques chez les patients ayant un SHU.

Les tentatives de traitements spécifiques pour prévenir ou limiter le processus de microangiopathie associées au D + SHU de l'adulte n'ont fait l'objet d'aucune étude contrôlée. Cependant dans le SHU de l'adulte, il existe un consensus pour l'apport de plasma (perfusion ou échange) en particulier dans les formes les plus sévères avec atteinte neurologique. Ce traitement reste controversé pour le SHU associé à une infection à *E. coli*. Un travail très récent apporte des arguments en faveur d'un effet bénéfique des échanges plasmatiques dans une grande série de SHU/PTT épidémique liée à *E. coli* ayant affecté des adultes écossais en 1996 [6]. Fait notable, seuls 10 des 22 patients (45 p. 100) traités par échanges plasmatiques durant l'épidémie écossaise sont décédés, alors que 11 des 12 patients (90 p. 100) qui avaient développé un SHU/PTT épidémique dans une clinique canadienne et avaient reçu un traitement conservateur étaient morts. Ces travaux non contrôlés ont leurs limites ; ils suggèrent néanmoins que chez l'adulte l'apport de plasma est une bonne option pour le SHU/PTT provoqué par la vérotoxine d'*E. coli*.

L'héparine et les agents antithrombotiques exposent à un risque accru de saignement et doivent être évités. Il serait utile de tester si l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui distingue la fibrine et la fibrine liée au plasminogène confère un meilleur rapport risque/bénéfice dans le traitement du SHU.

De nouveaux traitements destinés à prévenir l'exposition des organes cibles à la vérotoxine sont en cours d'évaluation : résines liant la toxine après administration orale, et immunisation active ou passive. Pour lier les toxines pathogènes dans la lumière du tube digestif, un grand nombre d'oligosaccharides spécifiques ont été fixés à des transporteurs inertes. Le chromosorbe est une molécule plate-forme inerte — dioxyde de silicone — chimiquement lié à un oligosaccharide spécifiquement façonné pour avoir une capacité de liaison maximale des toxines entériques. Ainsi le chromosorbe neutralise l'activité biologique de la toxine A dans les prélèvements de selles et prévient les lésions des cellules en culture. Son efficacité *in vivo* est en cours d'évaluation dans deux essais cliniques destinés à tester si le chromosorbe prévient la survenue de SHU chez les enfants souffrant de colite hémorragique associée à *E. coli*, ou limite la gravité de l'insuffisance rénale aiguë, ou les complications extrarénales chez les patients ayant un SHU authentifié.

SHU ATYPIQUE

Les SHU atypiques peuvent être regroupés dans deux paradigmes cliniques, le premier associant des prodromes digestifs sévères, une anurie aiguë et une hypertension maligne. Cette forme est associée à une mortalité élevée liée aux lésions digestives ou à l'atteinte neurologique. Dans environ 50 p. 100 des cas, l'insuffisance rénale est définitive. Dans le second, il n'y a au contraire pas de diarrhée prodromique, la détérioration de la fonction rénale est progressive et l'atteinte neurologique est apparentée à celle du PTT. Ces formes peuvent être familiales, récidivant volontiers, ou progressent vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès du patient.

L'évolution des formes les plus sévères de SHU typique, souvent décrites après une infection à *E. coli* producteur de vérotoxine (VTEC), dépend principalement de la qualité du traitement symptomatique et des possibilités de limiter les conséquences de l'infection. Des informations récentes suggèrent que l'apport de plasma améliore l'évolution de ces observations chez l'adulte (voir « SHU typique »). Le SHU sans diarrhée constitue très probablement une forme de la maladie plus proche du PTT susceptible de nécessiter un traitement plus ciblé pour interrompre la progression de la microangiopathie. Ces formes atypiques récidivent plus volontiers après transplantation rénale [7]. Chez les enfants avec SHU atypique, un travail rétrospectif suggère que la perfusion de plasma ou les échanges plasmatiques diminuent les risques d'insuffisance rénale résiduelle ou d'insuffisance rénale terminale [8]. Chez l'adulte, des études non contrôlées suggèrent que la perfusion de plasma ou les échanges diminuent considérablement la mortalité et le risque d'insuffisance rénale terminale [1-3]. Cependant la perfusion de plasma ou les échanges plasmatiques sont contre-indiqués chez les patients ayant un SHU associé à une pneumonie à streptocoque, puisque le plasma des adultes contient des anticorps dirigés contre l'antigène de Thomsen-Friedenreich qui peuvent hâter la polyagglutination et l'hémolyse. Ces patients doivent recevoir une antibiothérapie et des culots globulaires lavés. Sang total et plasma doivent être évités. L'infusion

de prostacycline a été testée dans le but de corriger le déficit mentionné et de contrôler l'hypertension, mais son utilité reste à prouver. Finalement pour limiter les troubles neurologiques dans le SHU atypique, l'emploi d'immunoglobulines intraveineuses a été suggéré mais leur efficacité n'est pas mieux établie.

SHU/PTT RÉSISTANT AU PLASMA

De temps en temps, le SHU ou le PTT ne sont pas sensibles à l'apport de plasma et le pronostic est invariablement sombre si des traitements alternatifs ne sont pas efficaces. Chez un petit nombre de patients insensibles à des échanges répétés ou à des perfusions de plasma frais congelé, l'apport du surnageant d'un cryoprécipité — c'est-à-dire un plasma débarrassé d'un cryoprécipité contenant les plus volumineux multimères plasmatiques vWF, le fibrinogène et la fibronectine — a été efficace [9]. La logique de cette approche est la suivante : le surnageant du cryoprécipité apporterait les agents bénéfiques présents dans le plasma total tout en étant débarrassé des facteurs potentiellement délétères, incluant les multimères vWF de grande taille qui participeraient à la formation des thrombi intravasculaires.

La néphrectomie bilatérale peut être un recours efficace chez les rares patients dont le SHU atypique comporte un risque de mort imminente en raison d'une thrombopénie sévère associée à une hypertension réfractaire ou à des signes d'encéphalopathie hypertensive. Dans ces formes dramatiques, une rémission clinique et hématologique complète a été observée dans les deux semaines succédant à la néphrectomie bilatérale [10]. Quelles justifications à cette approche ? L'ablation des reins débarrasse d'un site majeur de la fragmentation des vWF qui limiterait l'activation plaquettaire et protégerait d'une diffusion plus vaste des lésions microvasculaires [10]. Cependant la néphrectomie bilatérale est irréversible et ne doit être considérée que si la totalité des autres approches a échoué. Sont donc candidats les patients résistants à l'apport de plasma définis par l'absence d'amélioration clinique ou biologique après 20 perfusions ; ou les patients dépendants de l'apport de plasma, qui doivent être continuellement perfusés pour demeurer en rémission et chez lesquels le compte des plaquettes chute invariablement avec des stigmates d'hémolyse dans les jours qui suivent l'arrêt du plasma.

Une néphrectomie ne doit pas être envisagée sans qu'une biopsie rénale effectuée dès que le compte plaquettaire permet ce geste en toute sécurité, éventuellement après un apport de plasma, n'ait montré les lésions diffuses et chroniques caractéristiques de la maladie et associant des thromboses artériolaires et une prolifération myo-intimale. Finalement une néphrectomie ne doit être envisagée qu'en présence d'une menace vitale : altération neurologique majeure, coma, ou saignement incontrôlé secondaire à une thrombopénie réfractaire.

SHU/PTT FAMILIAL

Ces formes ont un mode de transmission hétérogène, récessif ou dominant ; à l'intérieur d'une même famille il s'agit de SHU ou de PTT ou plus rarement de l'une et l'autre formes de la maladie [1]. Pour ces raisons, le terme SHU/PTT est

préférable dans les formes familiales de microangiopathie thrombotique. La pathogénie est inconnue. Un abaissement de la fraction C3 du complément est parfois rapporté dans le SHU ou le PTT familial [11]. Un conseil génétique est indiqué si d'autres grossesses sont envisagées. Malheureusement aucun marqueur n'est disponible qui identifierait les hétérozygotes ou aiderait à un diagnostic anténatal par amniocentèse ou biopsie des villosités chorales. Habituellement le pronostic est mauvais et le décès ou l'insuffisance rénale chronique sont observés chez 50 à 100 p. 100 des patients. Aucun traitement spécifique n'est disponible. L'apport de plasma est habituellement recommandé mais son efficacité est limitée.

SHU/PTT SECONDAIRE

Les formes secondaires de SHU et de PTT sont virtuellement indiscernables dans la grande majorité des cas et sont donc mieux désignés par le terme SHU/PTT. Habituellement le pronostic des SHU/PTT secondaires dépend du pronostic de la maladie sous-jacente. Lorsque celle-ci peut être interrompue ou traitée, la microangiopathie s'apaise également. Les maladies sous-jacentes qui ne répondent à aucun traitement sont presque invariablement associées à un pronostic sévère, dont le SHU/PTT est la complication ultime. Les formes secondaires de SHU/PTT sont principalement observées dans les circonstances citées ci-dessous.

Grossesse

Pendant la grossesse la microangiopathie peut se manifester comme un PTT aigu, un syndrome HELLP associant hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques et thrombopénie, ou un SHU [12]. Distinguer ces situations peut aider à définir l'approche thérapeutique la plus appropriée.

PTT

Il débute avant la fin de la 25^e semaine de grossesse dans 89 p. 100 des cas. Plus tardivement, les anomalies cliniques du PTT et de la prééclampsie peuvent s'intriquer. En dépit d'une expérience limitée, l'apport de plasma s'accompagne d'un abaissement de la mortalité maternelle de 68 p. 100 à environ 0 p. 100 dans les séries rapportées [12]. L'accouchement n'est indiqué que chez les patientes qui ne répondent pas aux perfusions de plasma. À l'inverse, l'accouchement reste le traitement de choix de la prééclampsie et du syndrome HELLP.

La mesure de l'activité antithrombine III (AT III) plasmatique serait un test utile pour distinguer PTT et prééclampsie. Avant la 28^e semaine de gestation, si l'activité plasmatique AT III est normale, il s'agit probablement d'un PTT. L'apport de plasma peut être testé et lorsqu'il est efficace, il doit être poursuivi jusqu'au terme et/ou la rémission complète de la maladie. Si l'apport de plasma est un échec, l'accouchement reste une procédure de sauvetage. Le rôle des autres traitements fréquemment employés dans le PTT idiopathique reste incertain.

Au-delà de la 34^e semaine de grossesse, la prééclampsie est plus vraisemblable et souvent associée à un abaissement de l'activité plasmatique de l'AT III. L'accouchement est le traitement de choix auquel succède habituellement une récupération complète en 24-48 heures. La persistance de la maladie peut être une indication à

tester l'efficacité de l'apport de plasma. Entre la 28^e et la 34^e semaine, le traitement optimal reste controversé. Certains sont partisans qu'un accouchement soit effectué de principe ; d'autres estiment qu'en l'absence de souffrance fœtale, et si l'activité plasmatique d'AT III est normale, l'efficacité du plasma peut être testée avant de provoquer l'accouchement [2, 3].

Syndrome HELLP

Le syndrome HELLP est une forme de prééclampsie sévère où hypertension et insuffisance rénale sont associées à une hémolyse mécanique et à des anomalies hépatiques. Ce syndrome est observé principalement chez les femmes blanches multipares ayant des antécédents de grossesses qui se sont mal achevées, et il survient dans 70 p. 100 des cas avant l'accouchement. Dans le post-partum les symptômes débutent habituellement 24 à 48 heures après l'accouchement, parfois à l'issue d'une grossesse dépourvue de complication [12]. Le diagnostic repose sur 1) une hémolyse (définie par la présence de schizocytes et une élévation des LDH \geq à 600 UI/l), 2) une augmentation des enzymes hépatiques (SGOT $>$ 70 UI/l) et 3) une thrombopénie ($<$ à 100 000/mm³) [12]. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est observée chez 25 p. 100 des patientes. L'hémorragie intrahépatique, l'hématome sous-capsulaire du foie ou la rupture du foie sont des complications rares qui mettent en jeu le pronostic vital. Les mortalités maternelle et périnatale varient respectivement de 0 à 24 p. 100 et de 7,7 à 60 p. 100. Dans la période périnatale, la plupart des décès sont la conséquence d'un hématome rétropéritonéal, d'une asphyxie intra-utérine ou d'une prématurité majeure. Un retard de croissance peut être observé chez 44 p. 100 des nouveau-nés.

Le seul traitement définitif est l'interruption de la grossesse. Hydralazine ou dihydralazine sont des médicaments de première intention pour contrôler l'hypertension induite par la grossesse, alors que le sulfate de magnésium est utile pour prévenir et traiter les convulsions. La dialyse péritonéale et l'hémodialyse ont été utilisées pour traiter l'insuffisance rénale aiguë. Des transfusions plaquettaires sont utiles en cas d'hémorragie ou de thrombopénie sévère, inférieure à 20 000/mm³. Après l'accouchement, les symptômes et les anomalies biologiques du syndrome HELLP ne s'améliorent pas chez environ 5 p. 100 des patientes. Habituellement coexistent des anomalies du système nerveux central, une insuffisance rénale ou cardiopulmonaire et une coagulation intravasculaire. Des études non contrôlées suggèrent que les échanges plasmatiques sont utiles pour hâter la guérison chez les femmes dont la maladie persiste au delà de la 72^e heure après l'accouchement. Cependant l'apport de plasma est inefficace pendant la grossesse, et peut accentuer les risques fœtaux et maternels lorsqu'il est utilisé pour différer l'accouchement. Des résultats préliminaires suggèrent que dans le post-partum une corticothérapie peut hâter la guérison alors qu'avant l'accouchement, elle permet de différer la délivrance des fœtus non encore viables, et réduire les besoins transfusionnels maternels.

SHU du post-partum

Par définition le SHU du post-partum survient dans un délai de six mois après un accouchement normal [1]. L'évolution clinique est habituellement fulminante. Le traitement symptomatique est capital, et peut inclure dialyse, transfusion et apport prudent

de fluides. On ignore si l'apport de plasma améliore la survie ou limite les séquelles rénales. Les agents antiplaquettaires, l'héparine et les traitements antithrombotiques peuvent accroître les risques de saignement et n'ont pas d'efficacité prouvée.

Infection par le VIH

SHU et PTT sont deux complications du SIDA qui pourraient constituer 30 p. 100 des causes de SHU/PTT hospitalisés. L'apport de plasma semble la seule approche possible. Des séries non publiées suggèrent que la survie chez les patients VIH indemnes de SIDA est comparable à ce qui est observé dans le PTT idiopathique. Au contraire, les patients avec un PTT associé au SIDA ont invariablement un mauvais pronostic et ne semblent pas tirer bénéfice de l'apport de plasma [2].

Cancer et chimiothérapie

Le SHU/PTT complique presque 6 p. 100 des cancers métastatiques. Le pronostic est effroyable et la plupart des patients meurent en quelques semaines. Une maladie dont les caractéristiques sont semblables au SHU a été rapportée chez 2 à 10 p. 100 des patients cancéreux traités par la mitomycine, en particulier lorsque la dose cumulative est supérieure à 60 mg, ou que plus d'un cycle de ce traitement est administré. Les polychimiothérapies incluant sels de platine ou bléomycine pourraient également induire un SHU. Le délai médian avant le décès est d'environ 4 semaines. Les patients qui survivent à la phase aiguë restent le plus souvent en dialyse périodique, ou décèdent ultérieurement d'une récurrence de la tumeur ou des métastases.

Les traitements sont très peu efficaces. L'apport de dérivés sanguins pour corriger les anémies symptomatiques produit souvent une exacerbation du syndrome, avec une aggravation rapide de l'hémolyse, une détérioration de la fonction rénale et un œdème pulmonaire. Il est possible que l'administration conjointe de stéroïdes pendant le traitement par la mitomycine ait un effet protecteur, qui doit être confirmé dans des essais prospectifs contrôlés. Les échanges plasmatiques ou des perfusions de plasma à travers des filtres contenant la protéine A du staphylocoque ont été testés avec l'objectif de soustraire des immuns complexes circulants, mais leur efficacité n'est pas établie.

Transplantation

La transplantation rénale est le traitement de choix du patient lorsqu'un SHU typique évolue vers une insuffisance rénale terminale. Les données de la littérature suggèrent que le risque de récurrence du SHU après une transplantation à l'aide d'un rein de cadavre est d'environ 13 p. 100, et que la cyclosporine n'accroît pas ce risque [2]. À l'opposé, le risque de récurrence est d'environ 30 p. 100 lorsque le greffon provient d'un donneur vivant, si l'on se fie aux rares données disponibles. Les raisons de cette dissociation ne sont pas connues.

On a souligné que le risque de récurrence est plus élevé chez les patients dont le SHU est récidivant ou familial, alors qu'il est négligeable chez les enfants ayant souffert d'un SHU typique. Un taux de récurrence de 67 p. 100 a été rapporté chez 18 enfants ayant développé un SHU atypique, alors qu'il était de 17 p. 100 chez 6 enfants ayant un D + SHU typique [7].

Le pronostic des SHU du transplanté est médiocre, et dans une série le taux de destruction des greffons à cinq ans était de 63 p. 100 [13]. Chez 25 enfants en insuffisance rénale terminale secondaire à un SHU, la survie des greffons à un an et à cinq ans était de 66 et 37 p. 100 respectivement, alors qu'elle était de 80 et 69 p. 100 chez tous les autres enfants transplantés. Dans cette série, aucune récurrence de SHU n'était survenue et la perte des greffons était apparemment due à un excès de rejet vasculaire chronique. La valeur de cette constatation est difficile à apprécier en raison des difficultés à différencier rejet vasculaire et SHU récidivant.

Un diagnostic précoce et l'arrêt de la cyclosporine interrompent parfois le syndrome. Par contre, substituer à la cyclosporine des agents immuno-suppresseurs plus récents dérivés des peptides fongiques, comme le FK-506 n'est pas efficace. Les études non contrôlées suggèrent que l'apport intraveineux d'immunoglobulines peut traiter efficacement le SHU/PTT sans perte du greffon. Ces constatations demandent cependant à être confirmées dans des études contrôlées.

CONCLUSION

Il existe un consensus sur l'utilisation du plasma par perfusion ou échange pour tenter d'interrompre la microangiopathie au cours du PTT et dans le SHU survenant chez l'adulte ou dans une forme atypique, pour réduire le risque de décès ou de séquelle définitive. Des données récentes suggèrent que le plasma doit aussi être utilisé dans le SHU de l'adulte associé à une vérotoxine. À l'inverse, cette approche est rarement efficace dans les formes secondaires, dont le pronostic dépend principalement de la maladie en cause, et le rapport risque/bénéfice n'est pas établi dans le SHU typique de l'enfant, qui guérit habituellement spontanément. Lorsque l'indication existe, le traitement spécifique doit être débuté dès que possible pour hâter la guérison et réduire les risques de séquelles. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce qu'une rémission complète de la maladie soit obtenue.

Le compte des plaquettes et la concentration de LDH sont les tests les plus sensibles pour apprécier la réponse au traitement. Dans les situations où coexistent un déficit de production des plaquettes (SHU/PTT associé à un cancer ou au SIDA) la concentration de LDH est un indicateur plus fiable de l'activité de la maladie que le compte des plaquettes. Dans le SHU/PTT associé à la grossesse, une surveillance des transaminases peut être utile.

La manipulation du plasma est le seul traitement d'efficacité établie dans certaines formes de SHU/PTT. La perfusion de plasma frais congelé doit apporter l'équivalent d'une masse plasmatisée (environ 30 ml/kg de poids sec) pendant les 24 premières heures et environ 20 ml/kg les jours suivants. Diurétiques ou ultrafiltrations peuvent être utiles pour éviter une surcharge volémique. Les échanges plasmatiques visent habituellement à remplacer une ou deux masses plasmatiques chaque jour. Les mêmes volumes doivent être utilisés si c'est le surnageant d'un cryoprécipité qui est utilisé en perfusion ou en échange plasmatique.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Docteur Dominique Chauveau qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. REMUZZI G, RUGGENENTI P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*, 1995, **47**, 2-19.
2. RUGGENENTI P, REMUZZI G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*, 1996, **56**, 191-207.
3. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BERTANI T. Thrombotic microangiopathies. *In* : CC Tisher, BM Brenner. *Renal pathology*, 2nd edition, Philadelphia, Lippincott Company, 1994 : 1154-1184.
4. MANNUCCI PM, LOMBARDI R, LATTUADA A et al. Enhanced proteolysis of plasma von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 1989, **74**, 978-983.
5. NORIS M, RUGGENENTI P, TODESCHINI M et al. Increased nitric oxide formation in recurrent thrombotic microangiopathies : a possible mediator of microvascular injury. *Am J Kidney Dis*, 1996, **27**, 790-796.
6. DUNDAS S, MURPHY J, SOUTAR RL et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet*, 1999, **354**, 1327-1330.
7. MILLER R, BURKE B, MATAS A et al. Recurrence (R) of hemolytic uremic syndrome (HUS) in renal allografts : a single center report. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **5**, 1024 (abstract).
8. GIANVITI A, PERNA A, CARINGELLA A et al. Plasma exchange in children with hemolytic-uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am J Kidney Dis*, 1993, **22**, 264-266.
9. BYRNES JJ, MOAKE JL, KLUG P et al. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*, 1990, **34**, 169-174.
10. REMUZZI G, GALBUSERA M, SALVADORI M et al. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma. *Kidney Int*, 1996, **49**, 282-286.
11. NORIS M, RUGGENENTI P, PERNA A et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura : role of factor H abnormalities. Italian registry of familial and recurrent hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 281-293.
12. WEINER CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol*, 1987, **24**, 119-129.
13. GAGNADOUX MF, BROYER M, HABIB R. Renal transplantation in hemolytic-uremic syndrome. Report of 31 cases. *In* : Proc VIII Congr Int Ped Nephrol Assoc, Toronto, August 27-September 1, 1989 (abstract).