

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2011

Thèse N° 127/11

# **SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE CHEZ L'ENFANT (A propos de 15 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/09/2011

PAR

Mme. BOUZIANE FATIMA ZAHRA

Née le 18 Octobre 1985 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome hémolytique et urémique - Enfant - Microangiopathie thrombotique  
Anémie hémolytique - Thrombopénie - Insuffisance rénale

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. AIT OUAMAR HASSAN.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur de Anatomie pathologique	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIQ.....	
Professeur agrégé de Néphrologie	

# PLAN

INTRODUCTION .....	7
RAPPELS .....	10
I. Anatomie pathologique du SHU .....	11
A. Néphron normal .....	11
1. Le glomérule .....	11
2. Les tubules rénaux .....	13
B. Aspects anatomopathologiques de SHU : .....	15
1. La microangiopathie thrombotique : .....	16
2. En macroscopie : .....	19
3. En microscopie optique : .....	19
4. En immunofluorescence : .....	19
5. En microscopie électronique : .....	19
II. Physiopathologie de SHU : .....	21
A. Physiopathologie du SHU typique : .....	21
1. Généralités : .....	21
2. Physiopathologie de la microangiopathie thrombotique de SHU liée à E. coli :H7 : .....	22
3. Anomalies du système de coagulation : .....	29
B. Physiopathologie du SHU atypique : .....	30
1. Déficit en protéase du facteur von Willebrand (ADAMTS 13) : .....	30
2. Anomalie du métabolisme de la vitamine B12 : .....	32
3. Anomalie de la voie alterne du complément : .....	33
a. La voie alterne du complément : .....	33
b. Anomalies de la voie alterne du complément impliquée dans le SHU atypique : .....	35
III. Les causes rares du SHU chez l'enfant : .....	39
1. SHU après infection à Pneumocoque : .....	39
2. SHU secondaire à une infection à Shigella dysenterie type 1 : .....	39
3. SHU autosomique récessif d'étiologie inconnue : .....	39
4. SHU autosomique dominant d'étiologie inconnue : .....	40
5. SHU secondaires à des traitements médicamenteux : .....	40
6. Autres SHU secondaire : .....	40

MATERIELS ET METHODES .....	41
I. Objectifs :.....	42
II. Patients et Méthodes :.....	42
III. Fiche d'exploitation :.....	43
RESULTATS ET ANALYSE .....	48
I. Données Epidémiologiques : .....	49
1. Incidence :.....	49
2. Age de survenue :.....	49
3. Sexe ratio :.....	51
4. Saison :.....	51
5. Prodromes : .....	51
6. Antibiothérapie et ralentisseurs de transit : .....	53
II. Données microbiologiques :.....	53
III. Aspects cliniques en phase aiguë : .....	53
1. Atteinte rénale : .....	53
2. Atteinte digestive : .....	54
3. Atteinte neurologique :.....	54
4. Atteinte hépatique:.....	55
5. Atteinte pancréatique : .....	55
6. Atteinte cardiaque : .....	55
7. Atteinte pulmonaire :.....	56
IV. Aspects Paracliniques :.....	56
1. Biologie : .....	56
a. Atteinte hématologique : .....	56
b. Bilan néphrologique :.....	57
2. Anatomopathologie :.....	58
3. Imagerie : .....	58
V. Aspects thérapeutiques :.....	59
1. Correction de l'anémie : .....	59
2. Traitement de l'insuffisance rénale : .....	59
3. Traitement de l'HTA : .....	59
VI. Aspects évolutifs :.....	61
DISCUSSION .....	62
I. Critères épidémiologiques : .....	63
1. Incidence :.....	63

2. L'âge et le sexe de survenue :	63
3. La recrudescence saisonnière :	64
2. Le rôle des antibiotiques et de ralentisseurs de transit :	64
a. L'antibiothérapie :	64
b. Les ralentisseurs de transit :	65
II. Critères microbiologique et génétiques :	65
1. Isolement et identification des VTEC (67,68) :	66
2. Détection des vérotoxines libres dans les selles	67
3. Mise en évidence des gènes de virulence	67
4. Diagnostic sérologique (67, 68,72) :	68
5. Typage moléculaire	68
III. Aspects cliniques et paracliniques en phase aiguë :	71
1. Les prodromes digestifs :	71
2. L'atteinte rénale	71
3. L'atteinte hématologique	72
4. L'atteinte digestive	72
5. L'atteinte neurologique	72
6. L'atteinte hépatique	73
7. L'atteinte pancréatique	73
8. L'atteinte cardiaque	73
IV. Critères évolutifs :	74
V. Facteurs pronostiques :	75
VI. Traitement du SHU de l'enfant :	77
6. Traitement symptomatique :	77
a. Epuration extrarénale:	78
b. Traitement de l'HTA :	78
c. Traitement de l'anémie :	79
d. Autres traitements symptomatiques :	79
e. Immunosuppresseurs :	80
7. Traitement spécifique des SHU atypiques :	80
VII. Prévention :	82
CONCLUSION	84
RESUME	87
BIBLIOGRAPHIE	96

# Abréviations

AG	: Atteinte glomérulaire
ATB	: Antibiotique
AVCH	: Accident vasculaire cérébrale hémorragique
AVCI	: Accident vasculaire cérébrale ischémique
BFP	: bundi forming pili
C	: Complément coli
C3G	: Céphalosporine 3 <sup>ème</sup> génération
CFH	: Cofacteur H
CG	: Culots globulaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMD	: Cardiomyopathie dilatée
CMG	: Cardiomégalie
CMH	: Cardiomyopathie hypertrophique
Co	: Coenzyme
Colite IH	: Colite ischémo hémorragique
Ct	: Corticothérapie
Cycl	: Cyclophosphamide
DP	: Dialyse péritonéale
E. coli	: Escherichia coli
EAST1	: entérotoxine thermostable
EBV	: Virus Ebstein Barr
EP	: Epanchement péritonéale
EspP	: sérine protéase
F	: Féminin
FB	: Facteur B

FH	: Facteur H
FI	: Facteur I
G	: Gentamicyne
Gb3	: globotriosylcéramide
Gp	: Glycoprotéine
HD	: Hémodialyse
HMG	: Hépatomégalie
HTA	: Hypertension artérielle
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	: Inhibiteur calcique
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgM	: Immunglobuline M
IL	: Interleukine
IM	: Insuffisance mitrale
IRA	: insuffisance rénale aiguë
IRC	: Insuffisance rénale chronique
LEE	: locus of enterocyte effacement
LPS	: lipopolysaccharide
M	: Masculin
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MCP	: Membrane cofactor protein
NO	: Nitric oxyde
PAI	: plasminogène
PBR	: ponction biopsie rénale
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
Prot	: Protéinurie

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique  
RT : Ralentisseur de transit  
RTX : repeats in toxin  
SH : Surcharge hilaire  
SHU : syndrome hémolytique et urémique  
STEC : Escherichia coli producteur de shigatoxine  
Stx : Shigatoxine  
VTEC : Escherichia coli producteur de vérotoxine  
vWF : von Willebrand factor

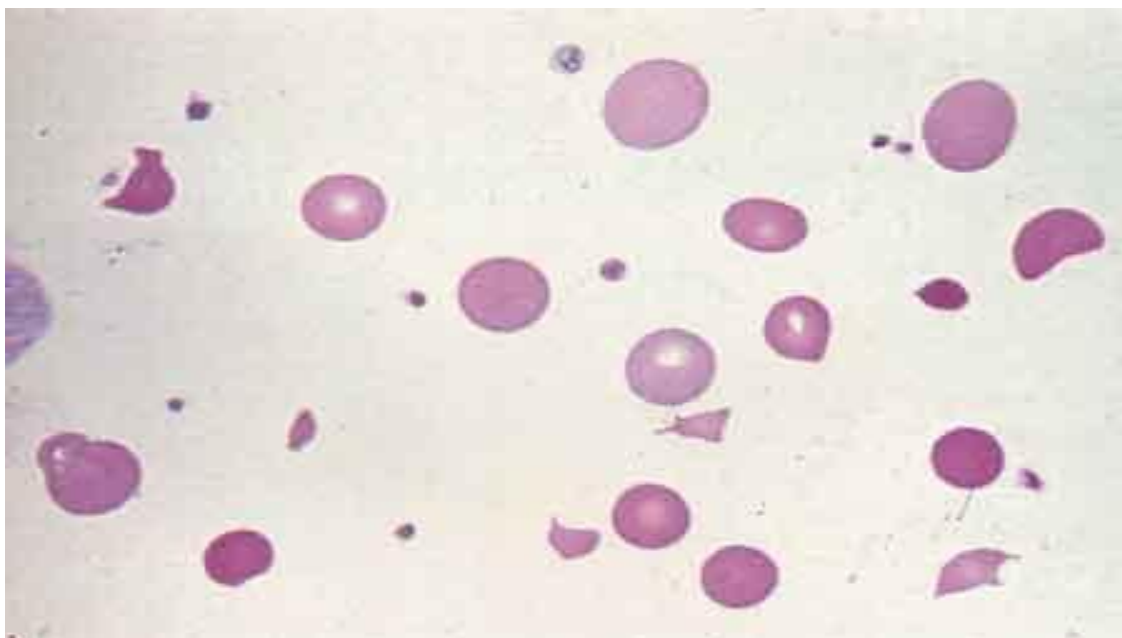
# INTRODUCTION

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) fait partie des microangiopathies thrombotiques. Ce groupe d'affections qui réunit le SHU et le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) se caractérise par la formation de thrombi dans la microvascularisation.

Le SHU est une maladie de description relativement récente (1956).

Il se définit par une triade clinico-biologique associant :

- Une anémie hémolytique microangiopathique non auto-immune qui se définit par :
  - Hémoglobine < 10g/dL ;
  - Présence de schizocytes sur lame ( $\geq 2\%$ ) (figure1);
  - Test de coombs direct négatif
- Une thrombopénie (plaquettes < 140000/mm<sup>3</sup>), de consommation ;
- Une insuffisance rénale aigue (IRA) (définie par une créatinine >60mmol/L avant 2ans et >70mmol/L après 2ans)(2).



*Figure1 : Schizocytes en microscopie optique(2).*

Le SHU représente la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de 1 mois à 3 ans. Il s'agit d'une pathologie hétérogène, on en reconnaît ainsi trois types distincts et fort différents l'un de l'autre :

- Le SHU typique, encore appelé SHU post-diarrhéique (SHU D+) : il s'agit de la forme de loin la plus fréquente (90 à 95% des SHU). Le SHU fait habituellement suite à une diarrhée prodromique, le plus souvent sanglante, due à un germe producteur de shigatoxine, encore appelée vérotoxine. Ce germe est le plus souvent un *Escherichia coli*, le sérotype le plus fréquent est O157 /H7. Cette forme de SHU concerne principalement l'enfant de moins de 3 ans chez qui elle constitue la cause la plus fréquente d'IRA. Le pronostic global et rénal est le plus souvent favorable.
- Le SHU secondaire (rare) : on reconnaît des SHU secondaires à certains traitements ou actes médicaux : allogreffe de moelle, chimiothérapie, irradiation corporelle totale, etc. Un SHU peut également se rencontrer chez les patients porteurs d'une acidémie méthylmalonique.
- Le SHU atypique, non post diarrhéique (SHU D-) : beaucoup plus rare (5% des SHU), ce type de SHU n'est pas précédé de diarrhée prodromique. Il s'agit le plus souvent de formes récurrentes de SHU ; on reconnaît des formes familiales génétiquement transmises. Dans cette forme de SHU le pronostic est moins bon que le SHU typique.

A la lumière des données de la littérature, et de notre modeste expérience basée sur 15 cas, l'objectif de notre travail est de mettre le point sur:

- Les aspects anatomopathologiques ;
- Les mécanismes physiopathologiques ;
- Aspects épidémiologiques ;
- Aspects microbiologiques ;
- Aspects cliniques et paracliniques ;
- Critères évolutifs et pronostiques ;

# RAPPELS

# I. Anatomie pathologique du SHU :

## A. Néphron normal :

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il permet la formation d'urine, un rein humain adulte en compte entre 900 000 et 1,6 million.

Il est composé de plusieurs parties :

- le corpuscule de Malpighi ou glomérule
- le tubule contourné proximal
- le tubule droit proximal
- Anse du néphron
- la partie descendante du tubule intermédiaire
- la partie ascendante du tubule intermédiaire
- le tubule droit distal
- le tubule contourné distal

Le tube contourné distal se jette dans le tube collecteur. Ce dernier dérivant embryologiquement du bourgeon urétéral (et non du blastème métanéphrogène comme le néphron) il n'est pas considéré comme faisant partie du néphron

### 1. Le glomérule

Structure du glomérule mesure entre 200 et 300  $\mu\text{m}$  et est formé des structures suivantes :

- Le flocculus, boule de capillaires sanguines issus de l'artériole afférente. Le flocculus permet la filtration du sang et la formation de l'urine primitive. Les capillaires se rassemblent ensuite pour former l'artériole efférente.
- La capsule de Bowman, sac borgne formé de deux feuillets de cellules, entourant le flocculus, recueillant l'urine primitive et débouchant à son autre extrémité dans le tubule contourné proximal.

- Le mésangium, tissu interstitiel composé de cellules dites mésangiales et d'une matrice intercellulaire. Les cellules mésangiales sont des fibroblastes spécialisés. Elles ont des propriétés contractiles, macrophagiques et peuvent synthétiser de la matrice extracellulaire et du collagène. Elles sécrètent en outre des prostaglandines, des endothélines et des cytokines. En se contractant, sous l'influence des endothélines, les cellules mésangiales contrôlent le flux sanguin dans les capillaires et influencent ainsi la filtration glomérulaire.
- Les podocytes, cellules formant le feuillet interne de la capsule de Bowman. Elles entourent les cellules des capillaires glomérulaires, notamment grâce à des prolongements cytoplasmiques ou pieds. Le réseau dense formé par ces prolongements représente une structure importante du filtre glomérulaire.

#### Ø Le filtre glomérulaire

La fonction du glomérule est de filtrer le sang des capillaires glomérulaires et de former l'urine primitive, appelée également ultra-filtrat.

La barrière de filtration du glomérule est composée de trois couches:

3. l'endothélium fenestré des capillaires, pourvu de petits pores de 50 à 100 nm (nanomètres) de diamètre, qui permet le passage de substances comme l'eau, le sodium, l'urée, le glucose et les petites protéines, mais empêche celui des éléments cellulaires du sang (leucocytes, érythrocytes, etc.) et des macromolécules dont le poids moléculaire est égal ou supérieur à 68 000Da.
4. la lame basale (d'une épaisseur de 240 à 340 nm), empêchant le passage des grosses protéines.

5. les fentes de filtration (d'une épaisseur de 25 nm) formées par les podocytes et recouvertes d'un mince diaphragme de 4 nm d'épaisseur. Ces fentes empêchent le passage des petites protéines.
- De plus, il existe dans ce filtre une restriction liée à la charge électrique des glycoprotéines polyanioniques de surface (Sulfate d'héparane|héparan sulfate) recouvrant les structures de la barrière capillaire. Les molécules chargées positivement ou neutralement sont donc filtrées plus facilement

#### Ø Formation de l'urine primitive

La filtration du sang s'effectue au niveau des capillaires du flocculus. Cette filtration, passive, est due au gradient de pression qui existe entre la pression artérielle de l'artériole afférente et la pression, plus basse, du glomérule lui-même.

Le taux de filtration glomérulaire (volume d'urine primitive de l'ensemble des glomérules par unité de temps) est normalement de 100 à 120 ml/min. Chez l'adulte, environ 180 litres sont filtrés chaque jour, mais l'urine primaire est par la suite réabsorbée à 99 % dans les tubules, menant à une production finale d'urine d'environ 1,5 litres par jour.

## 2. Les tubules rénaux

Le système tubulaire est une succession de tubules qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Le passage par les tubules rénaux permet notamment la réabsorption d'une grande partie de l'eau filtrée par le glomérule ainsi que la sécrétion et la réabsorption de certaines molécules. Le système tubulaire peut-être divisé en plusieurs parties. Cette division n'est pas arbitraire mais prend en compte les différences de structure histologique et de fonction des segments concernés.

### Ø Tubule contourné proximal

C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale et mesure 12 à 14 mm. Avec 50 à 60  $\mu\text{m}$  de diamètre, il est aussi le plus large.

Il est bordé par un épithélium cubique unistratifié, dont la bordure apicale est en brosse.

70 % de l'eau, du glucose, du sodium, du potassium et du chlore présents dans l'urine primaire sont réabsorbés à ce niveau.

### Ø Tubule droit proximal

Plongeant dans la médullaire rénale, il a une structure proche de celle du tube contourné proximal, même si les microvillosités de la bordure en brosse sont plus courtes.

### Ø *Tubule intermédiaire*

Ceux des néphrons situés dans le cortex superficiel et moyen sont très courts, alors que ceux des néphrons juxta médullaires (proches de la médullaire) sont longs. Leur épithélium est pavimenteux, c'est-à-dire très aplati avec un noyau ovalaire.

### Ø *Tubule droit distal*

D'un diamètre de 25 à 35  $\mu\text{m}$ , il débute dans la médullaire externe et remonte dans le cortex.

Son épithélium, cubique simple, présente une quasi-absence de différenciation morphologique de son pôle apical, avec uniquement quelques microvillosités, courtes et irrégulières.

### Ø *Tubule contourné distal*

D'un diamètre de 40  $\mu\text{m}$ , il est entièrement situé dans la corticale rénale. Il est histologiquement identique au tubule droit distal.

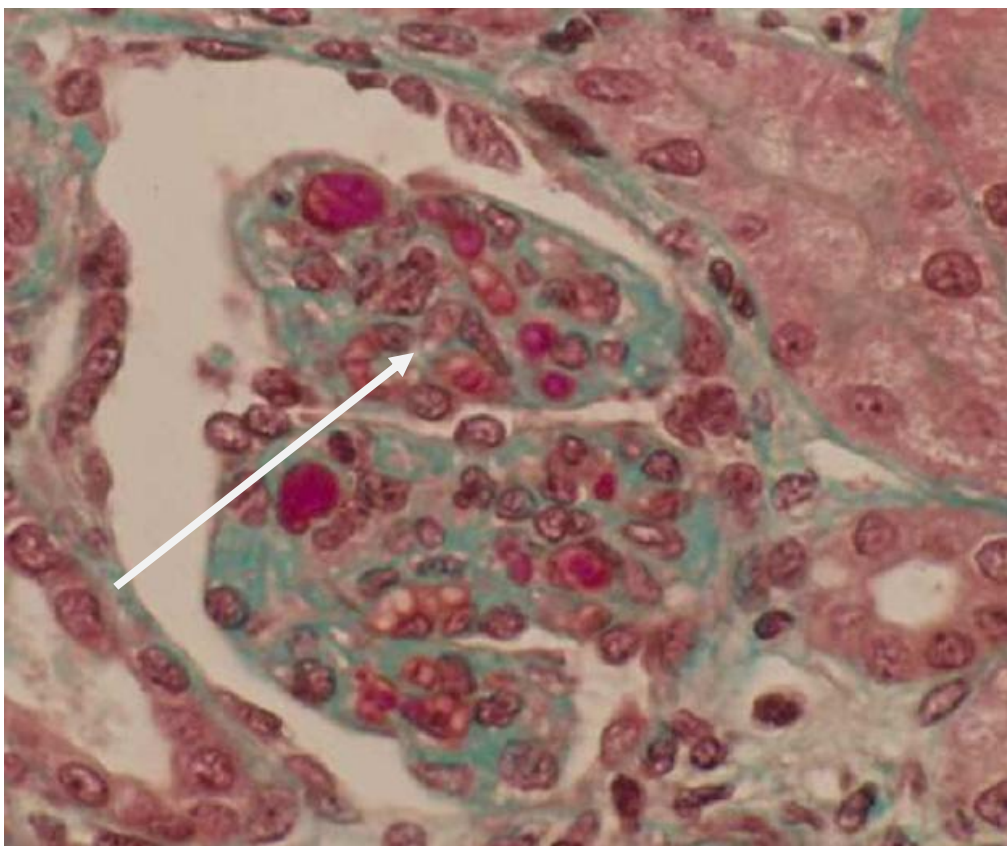
Dans sa partie initiale, la réabsorption de sodium se fait par co-transport sodium-chlore. Dans la deuxième partie, elle est réglée par l'aldostérone, et se fait donc par des canaux à sodium, en échange de potassium.

Le tube distal est imperméable à l'eau. Il se jette dans le tube collecteur.

## B. Aspects anatomopathologiques de SHU :

Le SHU fait partie des microangiopathies thrombotiques (2), ces affections sont caractérisées histologiquement par des thromboses des artérioles et des capillaires (figure 1).

Dans les cas de SHU, les lésions thrombotiques affectent essentiellement le rein, mais d'autres organes peuvent être atteints (encéphale, tube digestif, cœur...) les lésions vasculaires observées sont les mêmes quel que soit l'organe.



*Figure2 : thrombus intracapillaires (microscopie optique)(3)*

La ponction biopsie rénale (PBR) a été abandonnée dans le SHU typique. En effet, le diagnostic est clinique et biologique, d'autre part, sur la plan évolutif plusieurs études ont bien montré qu'il existait une corrélation entre la gravité des lésions anatomopathologiques retrouvées à la PBR, la durée d'anurie et l'évolution rénale (3, 4, 5, 6). Il convient cependant de connaître les lésions histologique de SHU atypique, notamment en cas d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

Les lésions histologiques rénales se répartissent en lésions glomérulaires et en lésions des artères de petits calibres (artères interlobulaires, artérioles afférentes).

Deux types principaux de lésions peuvent être observées: la microangiopathie thrombotique et la nécrose corticale.

#### 1. La microangiopathie thrombotique :

Les lésions de microangiopathie thrombotique touchent les vaisseaux qui sont de petit calibre: glomérulaires, artérioles afférentes et artères interlobulaires. Dans le SHU typique, on retrouve essentiellement des atteintes glomérulaires alors que dans le SHU atypique, ce sont surtout les artérioles et les artères de petit calibre qui sont touchées. Cette prédominance de lésions peut être un paramètre de distinction entre les deux types de SHU, le SHU typique et le SHU atypique.

#### Ø Les lésions glomérulaires :

Les lésions se présentent souvent sous forme de glomérules d'aspect rétracté, les lumières capillaires n'étant plus visibles, l'obstruction de la lumière capillaire glomérulaire est due à plusieurs phénomènes :

- Dégénérescence et turgescence des cellules endothéliales,
- Accumulation sous endothéliale et mésangiale d'un matériel fibrineux d'aspect fibrillaire, avec parfois aspect en double contour de la membrane basale glomérulaire,
- Présence de thromboses des anses capillaire glomérulaire ;

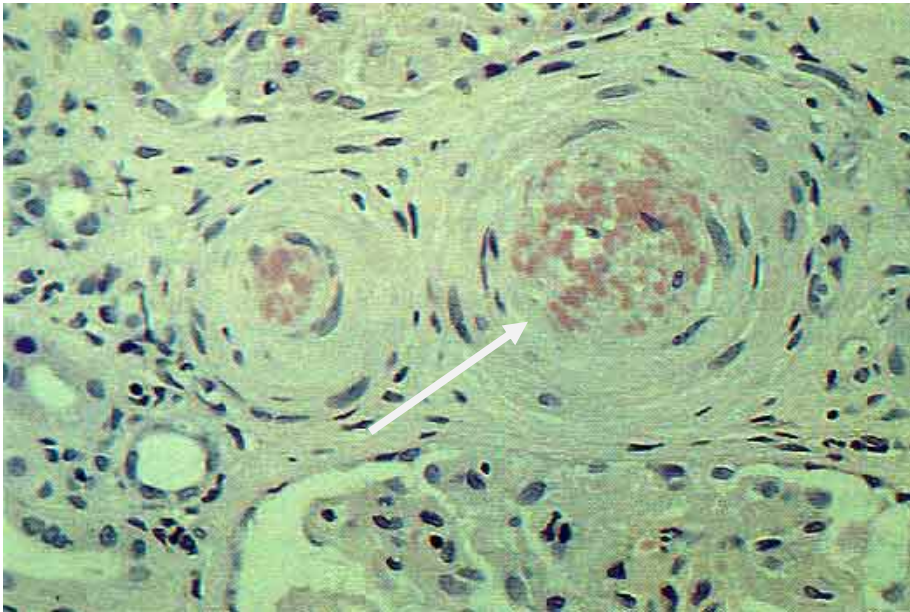


Figure3 : lésions artérielles rénales prolifératives avec occlusion quasi complète de la lumière glomérulaire (microscopie optique)(4)

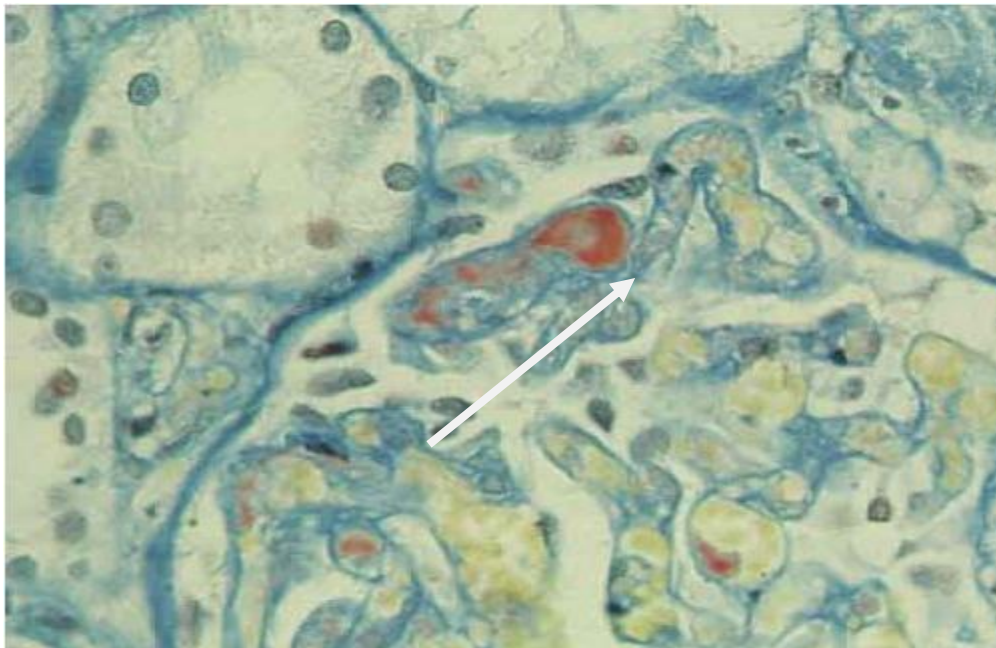


Figure 4 : Dépôt de fibrine (coloration orange) dans les capillaires glomérulaires au cours d'une MAT (microscopie optique)(4).

D'autres régions, en amont des zones de thrombose, présentent un aspect d'apopléxie glomérulaire avec des anses capillaires distendues, congestives, remplies d'hématies.

Des lésions de mésangiolyse peuvent être retrouvées avec parfois formation de microanevrismes capillaires . Les cellules épithéliales sont turgescents. Des croissants segmentaires peuvent être observés dans les glomérules les plus sévèrement atteints. Les glomérules lésés évoluent vers la sclérose.

Dans les cas de lésions des artérioles afférentes ou des artères interlobulaires, les glomérules en aval peuvent présenter un aspect ischémique voir une glomérulosclérose.

#### Ø Les lésions vasculaires :

Les lésions vasculaires des artères de petit calibre touchent essentiellement les artérioles afférentes et les artères interlobulaires . On observe :

- Des thrombi intraluminaux ,
- Un épaissement de l'endothélium (endothélium turgescents), avec des dépôts de fibrine et d'érythrocytes fragmentées dans le sous endothélium et dans la média avec nécrose des myocytes réalisant ainsi un aspect de nécrose fibrinoïde ,
- A un stade tardif, une prolifération myointimale avec épaissement en bulbe d'oignon de l'intima et rétrécissement de la lumière vasculaire .

#### Ø La nécrose corticale :

La nécrose corticale représente la lésion la plus grave que l'on puisse rencontrer dans le SHU. Elle correspond à une nécrose ischémique plus ou moins étendue de la corticale rénale secondaire à une obstruction thrombotique des artères inter lobulaire ou des artérioles afférentes rénales.

## 2. En macroscopie :

A la phase d'état, le rein apparaît augmenté de volume, en surface, la corticale présente des zones de couleur blanc jaunâtre, très pale, correspondant aux territoires d'infarctus blanc, et des foyers congestifs et hémorragiques, qui sont des zones d'infarctus rouges. A la coupe, on retrouve ces zones d'infarctus au niveau du cortex, la médullaire est quand à elle respectée. Après évolution, les zones lésées se rétractent donnant à la surface rénale un aspect irrégulier.

## 3. En microscopie optique :

On observe au niveau du cortex des lésions de nécrose ischémique intéressant les différentes structures néphrogéniques ( aspect éosinophile) .

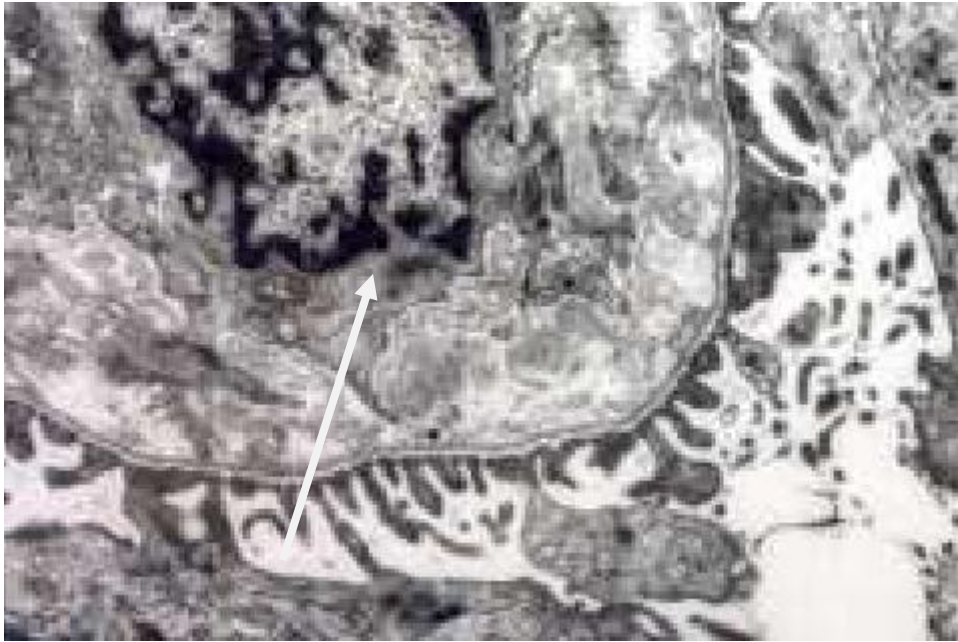
Secondairement apparaît un processus inflammatoire de résorption avec présence d'un infiltrat à polynucléaires et à macrophages.

## 4. En immunofluorescence :

On observe dans le SHU des dépôts de fibrines, et le plus souvent d'IgM, de C1q et C3 le long de la paroi capillaire et dans le mésangium des glomérules lésés ainsi que dans la paroi des vaisseaux thrombosés. Les thrombi contiennent le facteur von Willbrand.

## 5. En microscopie électronique :

On observe une turgescence et dégénérescence des cellules endothéliales glomérulaires avec l'accumulation en sous endothélial d'un matériel floconneux peu dense aux électrons correspondant aux faisceaux de fibrine et à des hématies fragmentés.



*Figure 5: Dépôts sous endothéliaux (microscopie électronique)(5)*

Dans les formes sévères, le mésangium est remplacé par un matériel lâche, acellulaire et peu dense aux électrons, dans les artérioles, on observe les mêmes lésions endothéliales, des dépôts intraluminaux sous-endothéliaux et parfois intramusculaires de fibrine et de globules rouges fragmentés, ainsi qu'une nécrose des myocytes.

## II. Physiopathologie de SHU :

Le SHU est une microangiopathie thrombotique , c'est à dire une affection caractérisée par la présence de thrombi dans la microvascularisation . Cette microangiopathie touche de façon constante le rein et de manière variable d'autres organes, au premier rang desquels le système nerveux central. L'atteinte extrarénale est plus fréquemment rencontrée dans les SHU atypiques que dans les SHU typiques.

Si les lésions anatomopathologiques des SHU typique et atypique sont proches les unes des autres, en revanche leur physiopathologie est très différente. Nous décrirons dans un premier temps la physiopathologie du SHU typique, puis nous nous intéresserons à celle du SHU atypique.

### A. Physiopathologie du SHU typique :

#### 1. Généralités :

Le SHU typique, encore appelé SHU post diarrhéique (SHU D+), survient le plus souvent dans les suites d'une diarrhée, fréquemment hémorragique, à germe producteurs de shigatoxine (ST ou Stx) encore appelée vérotoxine (VT). Parmi les germes pouvant être impliqués, on trouve de façon largement prédominante *Escherichia coli* producteur de shigatoxine (STEC) ou vérotoxine (VTEC). Le pathovar VTEC fait parti du groupe des *Escherichia coli* entérohémorragique (VTEC)(7). D'autres bactéries à tropisme digestif peuvent être responsables de SHU : *Shigella dysenteriae*, qui produit la shigatoxine, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*(7). Plus rarement, d'autres bactéries (*Streptococcus pneumoniae*, *Rickettsias* ) et même certains virus (EBV , virus influenza, coxsackies ) peuvent être à l'origine de SHU.

Le cas le plus typique est donc l'infection par VTEC ; le sérotype le plus souvent retrouvé est O157 :H7. Parmi les autres sérotypes responsables de SHU, citons : O111, O26, O103, O126.

Les VTEC sont capables d'adhérer à la bordure en brosse des entérocytes et de produire des vérotoxines (VT) encore appelées shigatoxines (ST).

Nous prendrons dans cet exposé pour modèle de description le cas de l'E. coli O157 /H7.

Le réservoir de ce germe se situe au niveau de tube digestif du bétail, en particulier celui des bovidés. La transmission est le plus souvent indirecte par ingestion de viande de bœuf contaminée, mal cuite. Des épidémies ont eu lieu, en particulier aux états unis, suite à la consommation de steak haché mal cuit. La contamination de la viande est due aux mauvaises conditions d'hygiène lors de l'abattage ; un lot entier de steak peut facilement être contaminé du fait du mélange des morceaux de viande lors de la fabrication. Rarement, on observe une contamination indirecte interhumaine (contamination oro-fécale) ou directe lors d'un contact avec le bétail.

Du fait des épidémies de SHU lié à E. coli producteur de vérotoxine, le SHU typique post-diarrhéique a également été appelé SHU épidémique, par opposition au SHU sporadique (SHU atypique). Nous n'utiliseront pas cette terminologie dans ce travail : en effet, la plupart des SHU typiques survenant de façon sporadique, l'utilisation de cette terminologie pourrait porter à confusion.

## 2. Physiopathologie de la microangiopathie thrombotique de SHU liée à E. coli :H7 :

E. coli O157 :H7 possède plusieurs facteurs de virulence (7, 8, 9, 10):

- Des facteurs d'attachement-effacement dont les gènes sont situés sur un locus chromosomique nommé LEE (locus of entérocyte effacement) ;

parmi ces facteurs figure l'intimine (gène eae), protéine membranaire de 94kd ;

- Deux shigatoxines (ou vérotoxines) nommées shigatoxine 1 et 2 (stx 1 et 2) ou vérotoxine 1 et 2 (VT1 et VT2) ; les gènes codant pour les shigatoxines 1 et 2 sont situés dans un bactériophage. Ces stx sont formées d'une sous unité A, responsable de l'activité toxique, et de 5 sous-unités B permettant la liaison de stx à son récepteur x spécifique glycolipidique: le globotriosylcéramide (Gb3).
- Une entérohémolysine (gène hlyA) fait parti des toxines RTX (repeats in toxin) ;
- Gène rpoS : code pour un facteur permettant la résistance du germe à l'acidité gastrique ;
- EspP : sérine protéase ;
- EAST1 : entérotoxine thermostable.

Après ingestion, VTEC progresse dans le tube digestif et parvient jusqu'au colon. là, VTEC se lie au pôle apical des cellules épithéliales digestives (entérocytes) au niveau de leur bordure en brosse. Cette adhésion se déroule en deux temps(10) : D'abord une adhésion localisée par l'intermédiaire de pili BFP (bundi forming pili) puis une adhésion étroite par adhésion de l'intimine sur des structures concaves (en piedestal) située au pôle apical des entérocytes. Il apparaît au site de liaison un effacement de la bordure en brosse. Ce mécanisme se nomme phénomène d'attachement-effacement. VTEC pénètre alors dans l'entérocyte. Là, VTEC se multiplie et provoque la mort cellulaire. VTEC va aussi produire les shigatoxines qui vont contribuer à détruire la muqueuse intestinale déjà lésée. Les shigatoxines vont alors atteindre les vaisseaux de la circulation splanchnique. De plus, suite à la liaison de stx1 au Gb3 et sous l'action de l'entérohémolyse, les entérocytes synthétisent l'IL-8 et d'autres chimiokines qui vont recruter dans le colon et activer

des polynucléaires neutrophiles et des macrophages (7, 10). Le lipopolysaccharide (LPS) ou endotoxine participe également au recrutement des cellules de l'inflammation (7). Ces cellules de l'inflammation ainsi activées vont participer avec la stx à la destruction de la muqueuse colique avec pour conséquence une diarrhée invasive, le plus souvent sanglante. L'entérohémolysine est une exotoxine capable de former des pores dans la membrane bilipidique des entérocytes avec ainsi libération d'hémoglobine ; le fer contenu dans l'hémoglobine favoriserait la croissance d'E.coli O157 :H7 au niveau de tube digestif (10) .

Stx 1 et 2 ainsi le système vasculaire intestinal puis la circulation générale en se fixant à la surface des plaquettes, des macrophages ou des PNN. Arrivées dans la circulation rénale, les stx se lient au Gb3 des cellules endothéliales glomérulaires ou artériolaires, des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires et des cellules mésangiales.

Après fixation au Gb3 par les sous-unités B, la sous-unité A de stx subit une endocytose, puis, arrivée dans le réticulum endoplasmique, subit une protéolyse et une réduction de pont disulfure aboutissant au clivage de la sous-unité A1 et A2. La sous-unité A1 va inactiver l'ARN ribosomal avec pour conséquence l'inhibition de la synthèse protéique par la cellule rénale aboutissant à la mort cellulaire (7,12). Une récente étude (13) montre également que stx induit une augmentation de la sensibilité des cellules rénales à l'effet toxique des produit de l'hème (par la down-régulation de l'hème-oxydase-1).

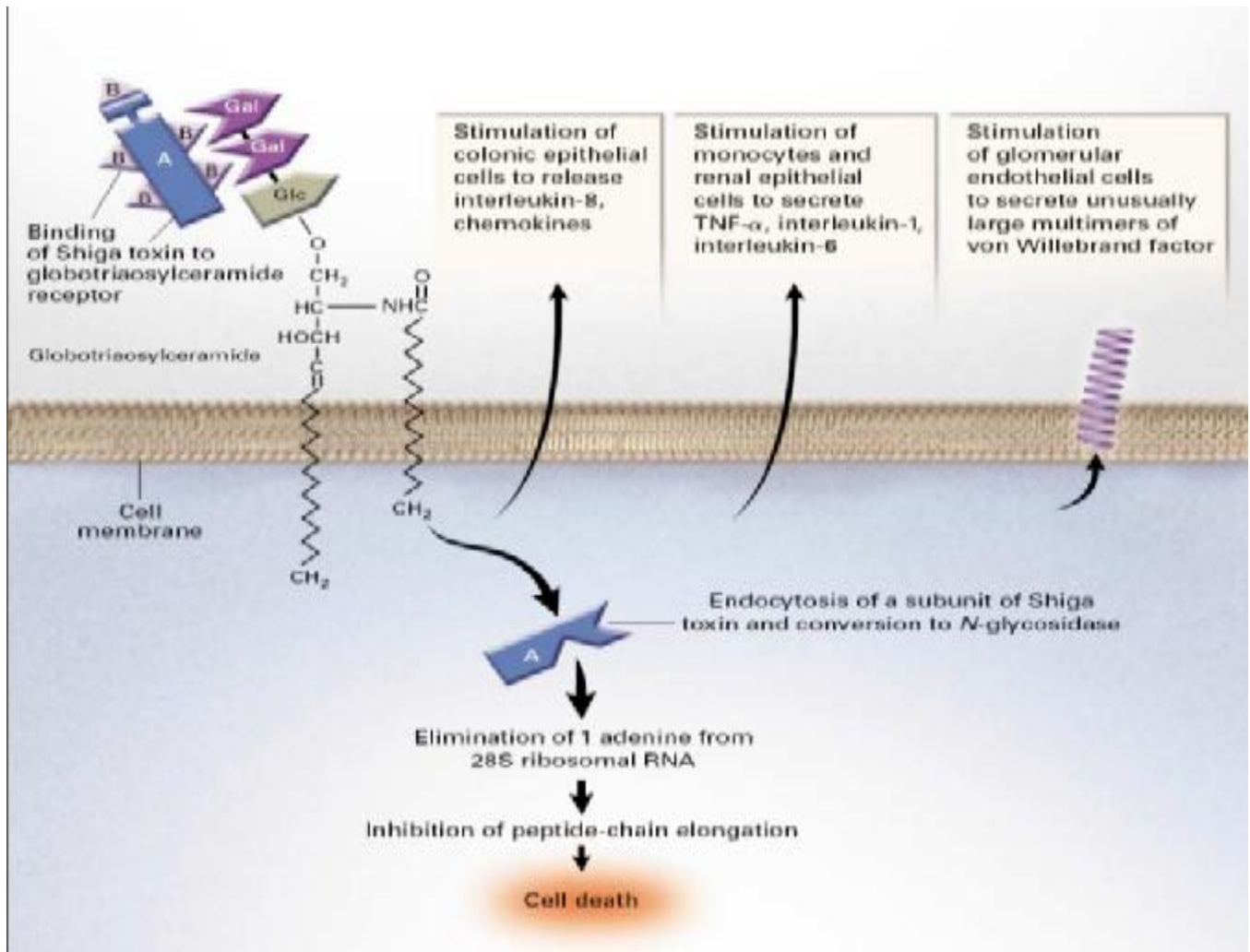


Figure 6 : Activité physiopathologique de la shigatoxine .(7)

Stx stimule la production de différentes cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) par les macrophages et les cellules rénales (7). Ces cytokines stimulent l'expression du Gb3 à la surface des cellules endothéliales glomérulaires et augmentent ainsi l'adhésion de stx à ces cellules. Elles induisent également une réaction inflammatoire locale en mobilisant au niveau rénal et en activant les PNN et les macrophages (10). Le LPS bactérien semble également participer au développement de la réaction inflammatoire (11). Cette réaction inflammatoire contribue à aggraver les lésions cellulaires rénales.

Stx 1 provoque au niveau de la cellule endothéliale glomérulaire l'exposition et la sécrétion de multimères de von Willebrand factor (vWF) anormalement long ( pour lesquels les plaquettes ont une particulière affinité d'adhésion ) ainsi que

l'expression d'autres molécules favorisant l'adhésion plaquettaire (normalement le récepteur à la vitronectine et la P-sélectine) (7). De plus, les contraintes de cisaillement élevées retrouvées dans la microvascularisation favorisant la sécrétion de multimères de vWF anormalement longs et favorisant la réaction inflammatoire (via la production de NO). Stx1 se lie également aux plaquettes et les activent (7). Tout ceci provoque l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales glomérulaires par la Gplb, l'activation et l'agrégation plaquettaire .

On outre, la desquamation des cellules endothéliales détruites provoque l'exposition du sous-endothélium au courant circulatoire (12). La présence normale de longs multimères de vWF dans le sous-endothélium provoque l'adhésion plaquettaire par leur récepteur Gplb, l'activation et l'agrégation plaquettaire (7).

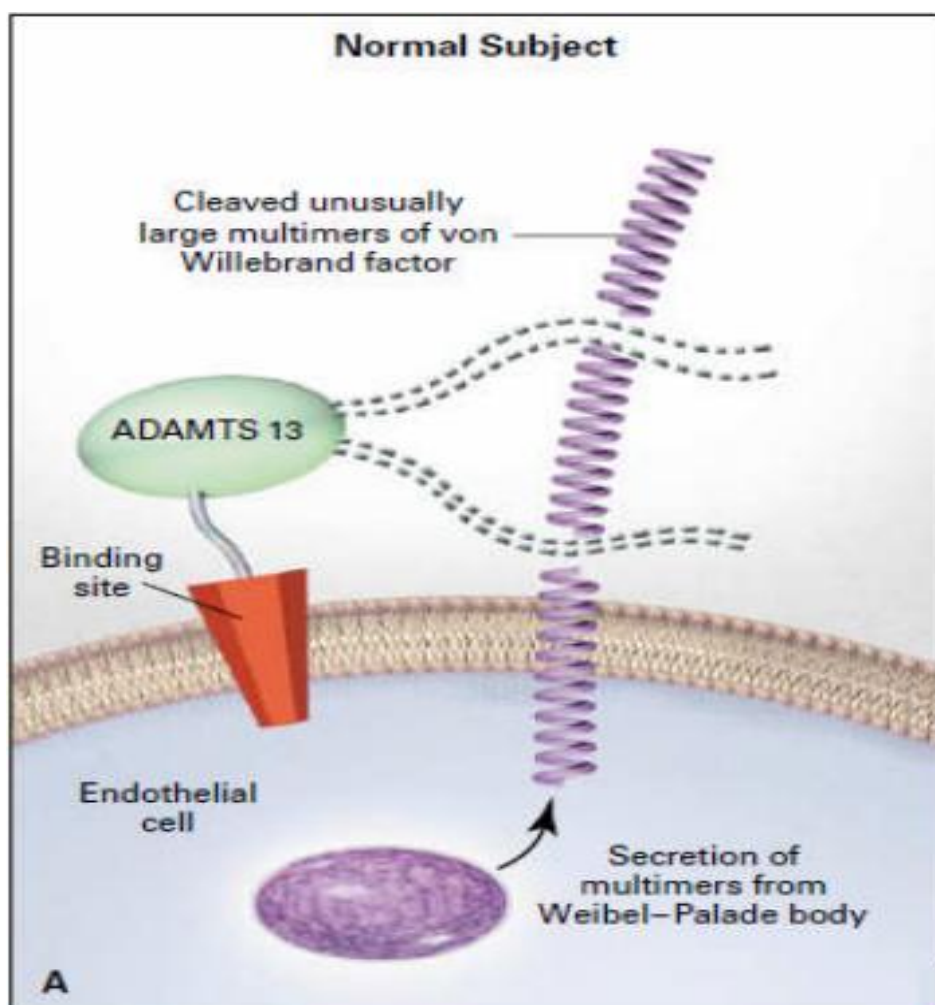
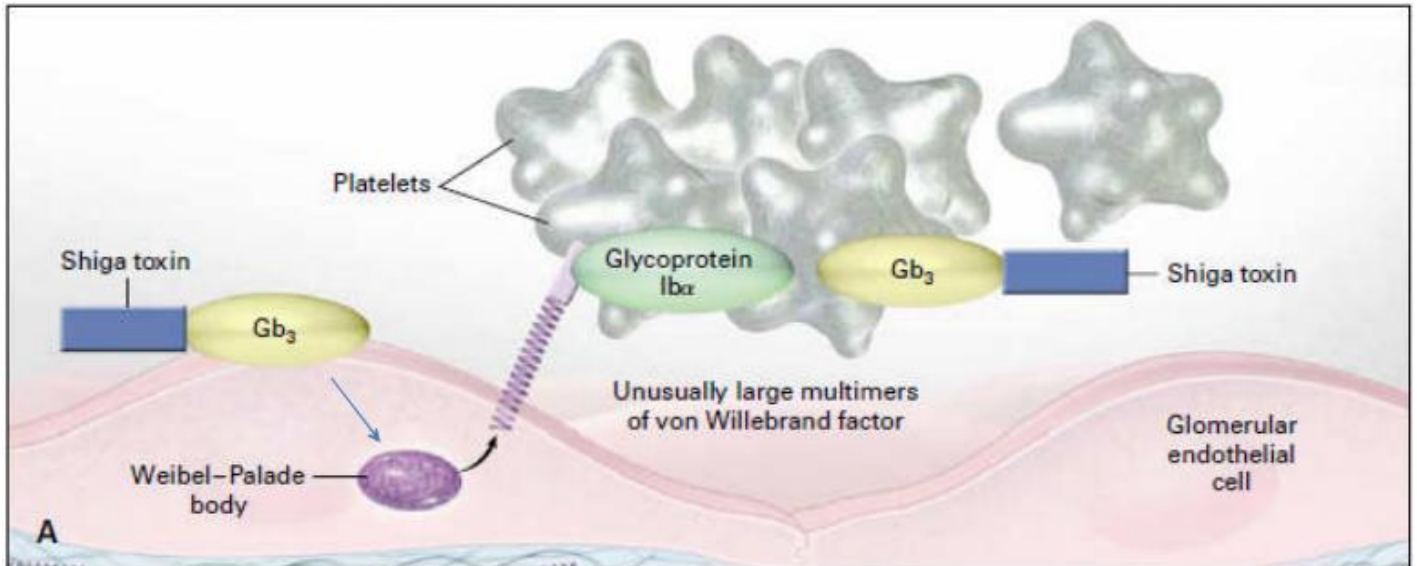


Figure 7 :Situation physiologique(7).



*Figure 8 : Fixation de la stx à la cellule endothéliale glomérulaire, sécrétion de multimères de vWF anormalement longs, adhésion plaquettaire par la glycoprotéine Ib à ces multimères, activation plaquettaire par la stx et agrégation plaquettaire(7).*

Les plaquettes ainsi activées vont lier la fibrinogène par leur récepteur GpIIb/IIIa et vont donc s'agréger (ce phénomène se produisant dans la microcirculation, c'est-à-dire dans les vaisseaux à contraintes de cisaillement élevées). L'exposition du sous-endothélium au courant circulatoire va également provoquer l'activation de la cascade de la coagulation (voie exogène) par l'exposition du facteur tissulaire permettant l'activation du facteur VII ; ceci aboutit, in fine, à la synthèse de fibrine (7).

On aboutit ainsi à la formation de thrombi fibrino-plaquettaires plus ou moins obstructifs dans la microvascularisation d'où le nom de microangiopathie thrombotique avec consommation plaquettaire, destruction mécanique des globules rouges au contact de thrombi, anémie hémolytique avec schizocytose et défaillance d'organes du aux thrombi, insuffisance rénale aigue dans le cas des lésions localisées au rein (figure8).

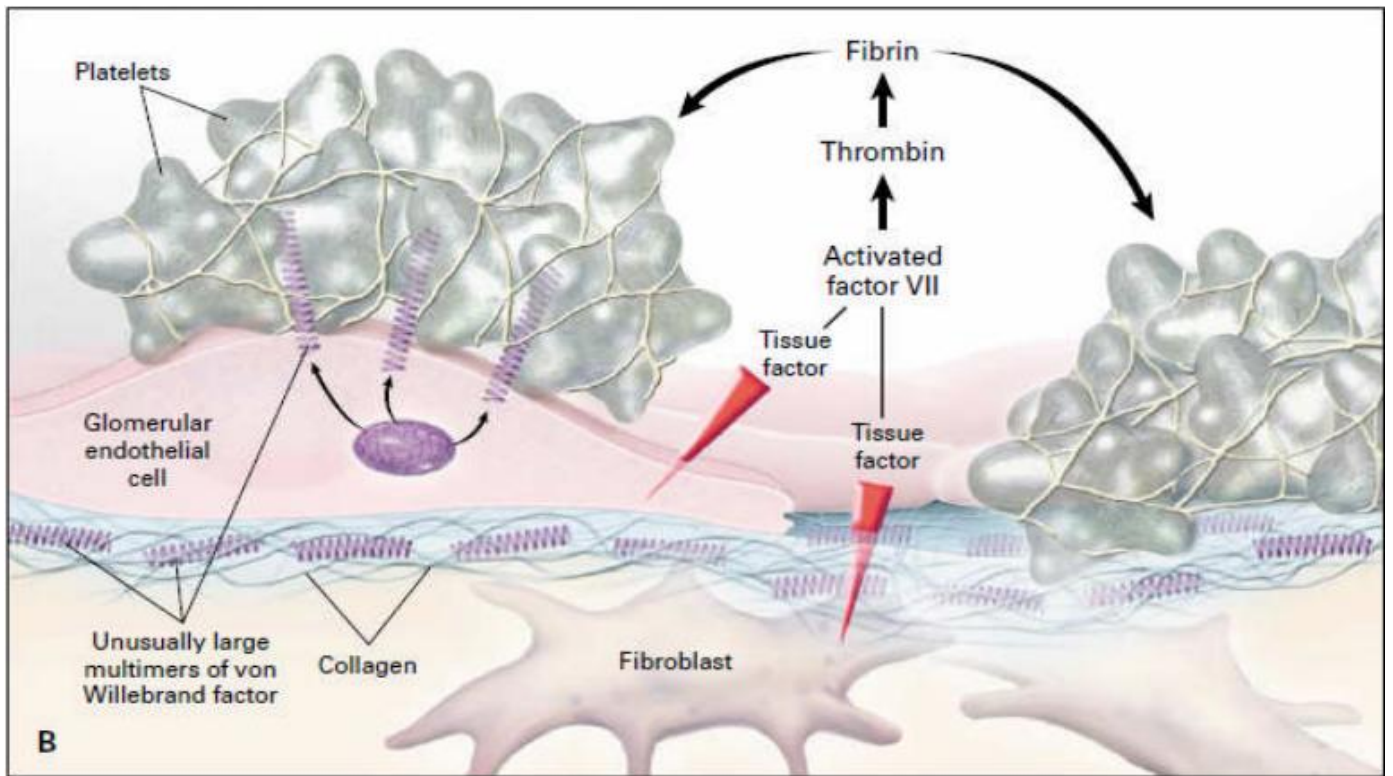


Figure 9 : activation de la cascade de la coagulation (voie exogène) et formation de thrombi fibrino-plaquettaires dans la microcirculation(11) .

La localisation préférentielle des lésions de microangiopathie thrombotique au niveau du rein dans la SHU typique pourrait s'expliquer par une densité de Gb3 particulièrement importante au niveau de cet organe chez l'enfant(11) .

D'autre part, les lésions se localisent aux vaisseaux de petit calibre. Dans ce type de vaisseaux à fortes contraintes de cisaillement, les cellules endothéliales sécrètent une grande quantité de NO ( rôle de mécano-récepteurs). Le NO stimule la production de TNF et d'IL-1 par les cellules de l'inflammation. Il se lie également à des radicaux  $O_2^-$  (anions superoxydes) pour former des radicaux libres hautement cytotoxiques : les radicaux hydroxyl. Ces deux propriétés de NO pourraient expliquer en partie la localisation des lésions au niveau de la microcirculation (11) .

### 3. Anomalies du système de coagulation :

Le SHU est une microangiopathie thrombotique et se différencie, sur le plan biologique, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) par un taux de fibrinogène normal voire élevé, un TP et TCA normaux (11, 14, 15) (voire une diminution de TCA ) (15), ainsi que par la présence de schizocytes.

On observe cependant des modifications de la coagulation et de fibrinolyse dans le SHU.

L'ensemble des auteurs s'accordent à retrouver une activation de la coagulation comme en attestent l'augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine, des complexes thrombino-anti-thrombine III et l'augmentation des D-dimères (12, 14, 15, 16, 17, 18).

Quant à la fibrinolyse, si certains auteurs la considèrent déficiente (14, 16, 17, 18) d'autres la retrouvent, au contraire activée. Les premiers retrouvent une augmentation quantitative de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogènes-1 (PAI-1), une augmentation de son activité, une augmentation quantitative de l'activateur de plasminogène (de type tissulaire t-PA et de type urokinase u-Pa) associée à une diminution de son activité. Wayn et al (14), décrivent une augmentation des complexes t-PA/PAI-1. Or, le t-PA ainsi complexé à une demi-vie de 5 minutes alors que celle du t-PA seul est de 2,4 minutes (19). Le PAI-1 a comme effet d'inhiber l'action de t-PA. Pour Wayne et al, l'augmentation de PAI-1 aboutit ainsi à une augmentation quantitative, mais à une inhibition qualitative de t-Pa aboutissant à un déficit de fibrinolyse. Ces anomalies procoagulantes de fibrinolyse (ainsi que celle de la coagulation) apparaissent avant même l'IRA, il émet l'hypothèse que ces désordres participent à la physiopathologie du SHU et à l'apparition des lésions rénales à l'origine de l'insuffisance rénale aigue .

Une autre étude récente (12,15) retrouve une activité de la fibrinolyse. Ainsi, Van Ge et et al. (15) retrouvent une augmentation du t-PA et de l-u-PA, par contre,

il décrit un taux d'antigène PAI-1 actif et une activité PAI-1 normaux dans la SHU comparé à d'autres causes d'insuffisance rénale. IL retrouve ainsi une augmentation quantitative de l'antigène PAI-1, mais distingue le PAI-1 actif se révèle normale, l'augmentation globale du taux de PAI-1 étant donc reliée à une augmentation de sa forme latente vraisemblablement relaguée dans le sérum du fait de l'intense activation plaquettaire. Il en résulte une activation globale de la fibrinolyse liée à l'augmentation du PA.

Au total, même si les données concernant la fibrinolyse sont contradictoire, l'activation de la coagulation peut favoriser la formation des thrombi fibrino-plaquettaires dans le SHU typique.

En conclusion, la fibrinolyse au cours de SHU constitue un domaine de recherche dans les années prochaines, pour mettre en évidence les mécanismes qui empêchent la fibrinolyse d'arrêter le développement de SHU, ainsi la possibilité de procéder à des nouvelles thérapeutiques pour faire face à cette pathologie.

## B. Physiopathologie du SHU atypique :

### 1. Déficit en protéase du facteur von Willebrand (ADAMTS 13) :

Le facteur von Willbrand (vWF) est une glycoprotéine d'adhésion synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes et stockée dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et dans les granules alpha des plaquettes. Son gène est situé sur le chromosome 12 (20).

Le vWF est sécrété sous forme multimérique, les sous-unités de vWF étant reliées entre elles par des ponts disulfures. Chaque sous-unité du vWF a un point moléculaire de 250kD, les multimères ont un poids moléculaire allant de 500kD (dimère) à 10000 kD. Les multimères les plus longs possèdent une affinité particulière pour les plaquettes (20).

En situation physiologique, les multimères de vWF sont sécrétés dans le plasma essentiellement par les cellules endothéliales. A la surface des cellules endothéliales se trouve une protéine chargée de cliver les multimères de vWF sécrétés pour éviter la présence de trop longs multimères dans le serum : l'ADAMTS 13 ou protéase du vWF. Le vWF est également sécrété par la cellule endothéliale vers le sous-endothélium sous forme de long multimères(20).

L'ADAMTS 13 est une métalloprotéase, faisant parti de la famille de protéases zinc-calcium-dépendantes (7,21). Synthétisée essentiellement par le foie, son gène est situé en 9q34(7,21). Elle possède des domaines thrombospondine-1 like par lesquels elle s'attacherait à la cellule endothéliale par sa séquence RGD (séquence arganine -glycine-aspartate) (7).

Plusieurs auteurs ont montré la diminution de l'activité de l'ADAMS 13 dans certains cas de SHU atypique familial (et de purpura thrombotique thrombocytopénique) (7,21,22,23,24,25,26,27,28).

Les multimères de vWF anormalement longs sécrétés par les cellules endothéliales ont tendance à rester ancrés dans la membrane plasmique de ces cellules , mais peuvent également être sécrétés dans la circulation (7,21). Ils vont se lier aux plaquettes circulantes au niveau de la sous-unité alpha de la glycoprotéine Gplb plaquettaire, elle-même faisant partie du complexe Gplb/IX/V de la surface plaquettaire. Cette liaison induit l'activation plaquettaire, avec ainsi liaison des multimères de vWF également aux récepteurs plaquettaires GpIIb/IIIa (7,20). Ceci aboutit à une agrégation paquettaire avec formation de thrombi plaquettaires dans la microcirculation, cette formation de thrombi ne se retrouve in vitro que dans les conditions de contrainte de cisaillement élevées comme c'est le cas dans la microcirculation.

Si la plupart des auteurs décrivent la diminution (voire l'absence) d'activité de l'ADAMTS 13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique et non dans le

SHU, des études récentes montrent que la diminution de l'activité de l'ADAMTS 13 est retrouvée dans une catégorie particulière de SHU atypique.

Ce type particulier de SHU atypique non post-diarrhéique est caractérisé par son début précoce à la période néonatale, de fréquentes et sévères rechutes avec manifestations hématologiques (anémie hémolytique, thrombopénie), manifestations rénales (IRA) et cérébrales et parfois une évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale et l'HTA. Ce tableau correspond en fait au syndrome d'Upshaw-Schulmman ou encore au purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) congénital, la frontière entre SHU et PTT étant donc ici artificielle. D'aucuns affirment d'ailleurs que PTT et SHU sont deux variantes d'un seul syndrome(29,30) .

Le déficit de l'activité de l'ADAMTS 13 retrouvée dans le SHU atypique est d'origine génétique. La transmission est autosomique récessive. Plusieurs mutations ont été décrites dans le gène de l'ADAMTS 13 : mutations ponctuelles d'un nucléotide induisant une modification d'un acide aminé (mutation faux-sens ) ou l'apparition d'un codant non-sens (synthèse d'une protéine tronquée), délétion de plusieurs nucléotides. Les sujets ayant un déficit en ADAMTS 13 sont soit homozygote, soit hétérozygote composite (7,21,29).

Notons que dans le cas du PTT, on observe le plus souvent un déficit acquis en ADAMTS 13 par la présence d'anticorps anti-ADAMTS 13, alors que dans le cas de SHU atypique, il s'agit d'un déficit congénital.

En conclusion, le type de déficit en ADAMTS 13 constitue un paramètre de distinction entre le SHU et le PTT, ainsi la présence ou non d'anticorps anti-ADAMTS 13 permet de poser le diagnostic et de préciser le type de microangiopathie thrombotique.

## 2. Anomalie du métabolisme de la vitamine B12 :

La vitamine B12 ou cobalamine est le coenzyme de la méthionine synthase qui transforme l'homocystéine en méthionine. C'est aussi le coenzyme de la

méthylmalonyl CoA mutase qui transforme méthylmalonyl CoA en succinyl CoA. Les enfants ayant une mutation de la cobalamine C ont un déficit fonctionnel de la méthylmalonyl CoA mutase et de la méthylmalonyl méthionine syntase responsable d'acidémie méthylmalonique avec homocystinurie. Environ un quart des patients ayant cette mutation développent un SHU (31). Les premiers symptômes apparaissent dans la période néonatale avec une anorexie, des vomissements, une hypotonie, des convulsions et une léthargie. Les premiers signes de SHU surviennent entre la fin du premier mois et le troisième mois. L'anémie hémolytique avec schizocytes est sévère et s'accompagne d'une macrocytose. La thrombopénie est fréquente. L'atteinte rénale est marquée par une hématurie, une protéinurie et une insuffisance rénale. La chromatographie des acides aminés et organiques montre une augmentation considérable d'homocystéines et une diminution de la méthionine dans le plasma et une excrétion urinaire importante d'homocystéine et d'acide méthylmalonique. Le traitement doit être débuté précocement (hydroxycobalamine, acide folinique et bétaine). Le pronostic vital et neurologique dépend de la précocité du traitement(32).

### 3. Anomalie de la voie alterne du complément :

#### a. La voie alterne du complément :

Le système du complément comprend plus de 30 protéines, solubles ou membranaires, à activité enzymatique ou régulatrice, et constitue un élément fondamental de l'immunité innée. Le système du complément module la réponse adaptative et participe à la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns circulants. Il permet aussi l'opsonisation et la lyse directe des pathogènes. Son activation favorise le recrutement des cellules inflammatoires au site de l'infection (33). La voie alterne, qui représente la première ligne de défense contre l'infection, a la particularité à l'opposé des autres voies d'activation du complément,

d'être active en permanence. Le clivage de C3 par une C3 convertase formée en permanence en phase fluide génère en continu de petites quantités de C3b. Si le C3b ne rencontre pas de pathogène constituant pour lui une surface activatrice amplificatrice, il est rapidement inactivé par un système complexe de régulation dans la circulation sanguine ou sur les tissus du soi (Figure 10). En revanche, sa fixation covalente à une surface activatrice lui permet de recruter le facteur B (FB). La fixation de FB sur le C3b induit un changement de conformation du FB qui expose alors un site de clivage pour une sérine protéase .

Le fragment Bb généré s'associe de manière non covalente avec le fragment C3b, forme la C3 convertase alterne (C3bBb). Cet enzyme clive C3 en deux fragments : le C3a, une anaphylatoxine de petit poids moléculaire, libérée en phase soluble et le C3b qui exprime transitoirement un site labile permettant sa fixation covalente par une liaison thioester au pathogène.

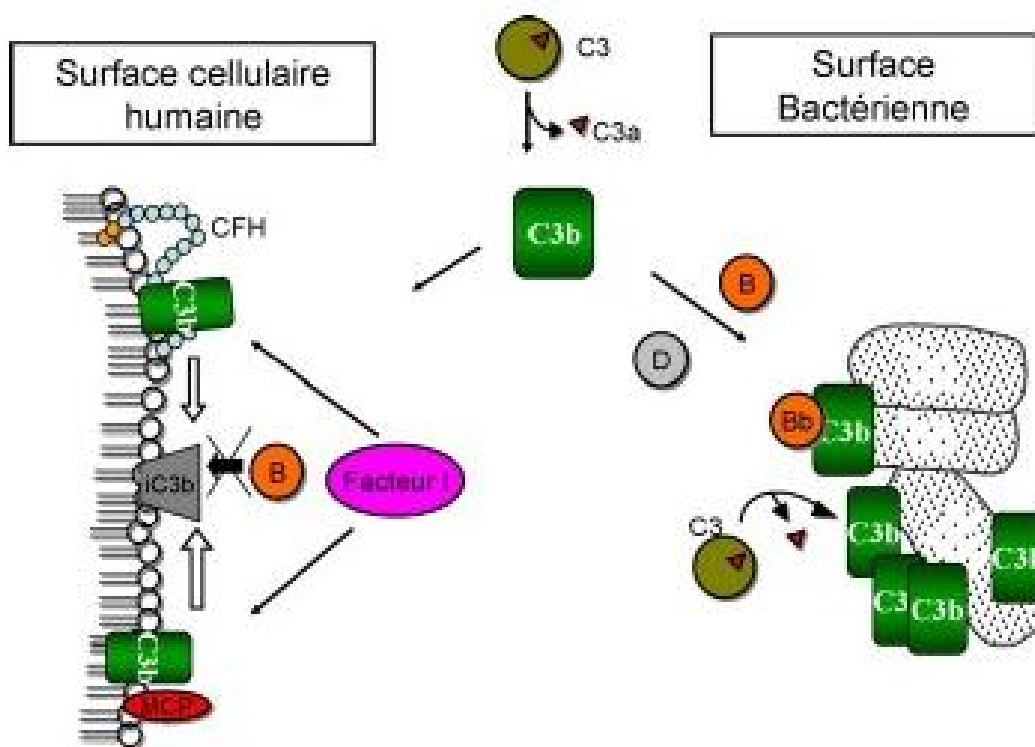


Figure 10 : Schéma d'activation et d'amplification de la voie alterne du complément(33).

La voie alterne du complément fait l'objet d'une régulation physiologique fine à plusieurs niveaux (34) (Fig.9). L'inhibition de la formation de la C3 convertase alterne par le facteur H (FH) constitue un premier niveau de régulation; le FH est une protéine hautement glycosylée de 155 kD d'origine majoritairement hépatique, circulant sous forme active dans le plasma à la concentration de 500 mg/L(35). L'autre étape de régulation porte sur l'inactivation des fragments C3b par clivage protéolytique par une protéase à serine circulante, le facteur I (FI). Ce clivage nécessite la présence d'un cofacteur sérique (FH) ou membranaire : Membrane cofactor protein (MCP), ou CD46. Le FI est une glycoprotéine de 88 kD, appartenant à la famille des sérines protéases. Cette enzyme d'origine majoritaire hépatique circule dans le plasma sous forme active à la concentration de 35 mg/l(36,37).

b. Anomalies de la voie alterne du complément impliquée dans le SHU atypique :

Ø Déficit en facteur H

Plusieurs observations de cas familiaux de SHU avec un taux bas de C3 secondaire à une activation de la voie alterne du complément ont été rapportées. Certains cas étaient associés à un taux bas de CFH. Warwicker et al. ont rapporté en 1998 une liaison entre SHU atypique et le locus RCA sur le chromosome 1 (38). Des mutations du gène du CFH ont été mises en évidence dans plusieurs familles où le SHU était transmis de façon autosomique récessive ou autosomique dominante (39,40,41,42,43). Ces mutations s'accompagnent chez certains patients d'un taux bas de CFH lui-même responsable d'une activation de la voie alterne du complément, alors que chez d'autres patients, le taux circulant de CFH est normal. À ce jour, plus de 65 mutations ont été décrites chez environ 200 patients (44). Des mutations du gène du CFH sont retrouvées dans environ 15% des cas de SHU atypique sporadique et 40% des cas familiaux (45,46). Le SHU débute souvent chez

le nourrisson ou durant l'enfance. L'anémie hémolytique est sévère, évoluant par poussées avec un taux d'haptoglobine qui reste souvent constamment bas. L'hypertension est habituellement marquée et l'évolution se fait le plus souvent vers une détérioration de la fonction rénale. La maladie peut survenir de façon sporadique ou dans un contexte d'atteinte familiale (40,41,42,43). Les patients présentant une forme autosomique récessive ont un taux très bas de CFH et un taux bas de C3 et de CH50. À l'inverse, les patients présentant une mutation hétérozygote ont un taux de CFH normal ou discrètement diminué et un taux de C3 normal ou diminué. De même, l'activité biologique du CFH peut être normale ou diminuée.

Des taux normaux de CFH et de C3 n'éliminent donc pas une mutation du CFH et il est nécessaire dans cette situation d'effectuer une étude génétique à la recherche d'une mutation et/ou en cas d'atteinte familiale, une étude de liaison. Le traitement par perfusions de plasma frais congelé peut être efficace dans certains cas, mais ces perfusions doivent être répétées à intervalles réguliers de deux fois par semaine à deux fois par mois.

#### Ø Déficit en facteur I

Des mutations du CF I, autre protéine régulatrice de la voie alterne du complément, ont été trouvées chez des patients atteints de SHU atypique. Kavanagh et al. ont retrouvé ce type de mutation chez deux patients sur 76 (47).

#### Ø Déficit en MCP

Des mutations hétérozygotes ou homozygotes d'une glyco-protéine de surface, membrane cofactor protein (MCP), Cofacteur du facteur I ont été identifiées chez des patients atteints de SHU atypique avec taux bas de C3, mais sans mutations du gène du facteur H (48). Dans une étude récente de Frémeaux-Bacchietal. Portant sur 120 patients, une mutation de MCP a été retrouvée chez 11 d'entre eux (49). Ces mutations ont pour conséquence une diminution de

l'expression de MCP à la surface des cellules et la perte de la capacité de prévenir l'activation du complément. Le SHU n'évolue que rarement vers l'insuffisance rénale.

### Ø Autres mutations de protéines du complément

En 2008, Goicoechea de Jorge et al. ont rapporté des mutations hétérozygotes du gène du facteur B chez des patients atteints de SHU atypique. Ces mutations sont associées à un gain de fonction, augmentant la capacité du facteur B de se lier au C3b (50).

### Ø Auto-anticorps antifacteurH

Dragon-Dureyetal.ont rapporté la présence d'autoanticorps anti facteur H chez trois enfants atteints de SHU atypique à rechutes (51). L'activité du CFH était diminuée tandis que le dosage du CFH était normal et qu'il n'existait pas de mutation du gène du CFH. Le traitement fait intervenir des échanges plasmatiques et une immunosuppression.

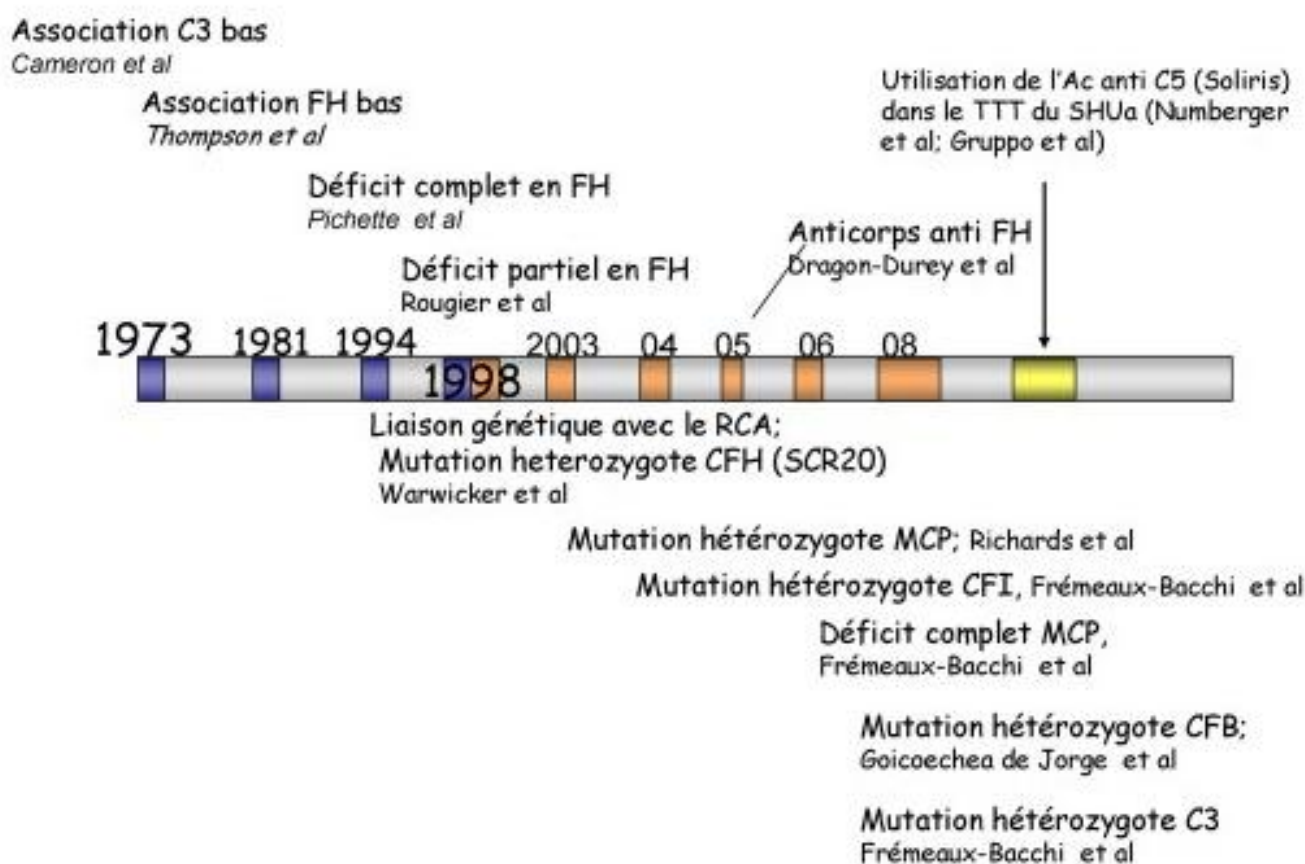


Figure 11 : Historique des découvertes(51).

Ø La perte du contrôle du complément :

Les mutations des protéines citées ci dessus (FH, FI, MCP) aboutissent à une perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément qui sont à l'origine des lésions de MAT (Fig.11). La formation du complexe C5b9 à la surface des cellules endothéliales, vraisemblablement à proximité d'une brèche vasculaire, a le potentiel pour donner à la cellule un phénotype procoagulant (52). Le complément active aussi les plaquettes, qui participent à la formation du thrombus vasculaire(53). Les facteurs à l'origine de la prédominance des lésions au niveau de l'endothélium des glomérules rénaux sont encore inconnus.

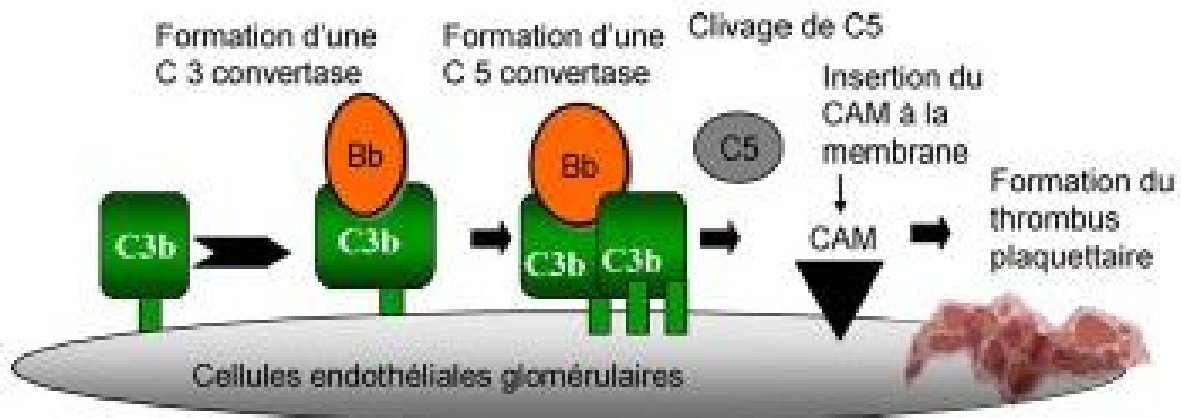


Figure 12 : Représentation schématique des mécanismes secondaires à l'activation de la voie alterne du complément aboutissant à la formation du thrombus(51).

### III. Les causes rares du SHU chez l'enfant :

#### 1. SHU après infection à Pneumocoque :

Le SHU s'observe quelques jours après le début de l'infection, une pneumonie ou moins souvent une méningite(87). L'anémie, la thrombopénie et l'insuffisance rénale sont plus sévères et plus prolongées que dans le SHU post diarrhéique.

Au cours de l'infection à pneumocoque, la neuramindase libérée clive l'acide sialique du glicolix exposant l'antigène de Thomsen-Friedenreich (antigène T). Cet antigène est reconnu par des anticorps naturels de type IgM présents dans le plasma et cela explique l'agglutination in vitro des hématies du patient en présence d'un sérum compatible pour les groupes sanguins ABO. Néanmoins, comme il s'agit d'un anticorps actif seulement à froid, l'agglutination ne se produit pas in vitro.

La mortalité durant la phase aigue reste élevée et nombre de ces patients évoluent vers l'insuffisance rénale chronique malgré une amélioration initiale de la fonction rénale(88).

#### 2. SHU secondaire à une infection à Shigella dysenterie type 1 :

Cette forme de SHU est fréquente en Inde, au Bangladesh et en Afrique du Sud(89). La pathogénie du SHU est identique à celle des SHU secondaire à une infection par E. coli O157, mais la maladie est plus sévère avec une mortalité de 15% durant la phase aigue et une évolution vers l'insuffisance rénale chronique dans 40% des cas.

#### 3. SHU autosomique récessif d'étiologie inconnue :

Le SHU autosomique récessif sans cause identifié se voit surtout chez l'enfant avec un début parfois précoce en période néonatale(90). La maladie débute habituellement au même âge chez les membres d'une même fratrie. Le début est

souvent progressif et des rechutes sont fréquentes. La maladie évolue le plus souvent vers l'insuffisance rénale terminale.

#### 4. SHU autosomique dominant d'étiologie inconnue :

Cette forme de SHU est moins fréquente que la précédente. Le début de la maladie survient à des âges différents chez les membres d'une même famille. La maladie peut débuter dans l'enfance. Le pronostic est le plus souvent défavorable(90,91).

#### 5. SHU secondaires à des traitements médicamenteux :

Un SHU peut être observé chez des patients transplantés, traités par cyclosporine ou tacrolimus. Un SHU peut s'observer en cas de traitement cytotoxique tel que mitomycine C, Bléomycine ou cisplatine. D'autres drogues telles que la ticlopidine et la quinine peuvent entraîner un SHU(92).

#### 6. Autres SHU secondaire :

Un SHU peut être observé au cours de lupus érythémateux disséminé et au du syndrome des antis phospholipides.

# MATERIELS ET METHODES

## I. Objectifs :

Les objectifs de ce travail sont de décrire l'épidémiologie, les caractéristiques microbiologiques, les éléments cliniques, para cliniques et évolutifs du SHU chez les enfants de notre série et de mettre en évidence des facteurs pronostiques d'une évolution rénale péjorative.

## II. Patients et Méthodes :

Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus l'ensemble des cas de SHU survenu chez des enfants de moins de 15ans et pris en charge de façon initiale ou secondaire au service de néphrologie pédiatrique a l'hôpital d'enfants de Rabat. L'étude s'est étendue sur une durée de 3 ans (2007 -Aout 2011).

Le diagnostic de SHU a été retenu quand les trois critères suivants ont été retrouvés :

- Anémie (hémoglobine < 10g/dl) hémolytique avec présence de schizocytes sur le frottis et test de coombs direct négatif
- Thrombopénie (< 150000/mm<sup>3</sup>)
- Insuffisance rénale aiguë (créatinine > 60 µmol avant 2 ans et > 70 µmol.l après 2 ans)

Les données épidémiologiques recueillies sont : l'année, le mois et l'âge de survenue, le sexe et l'existence de cas familiaux de diarrhée ou de SHU.

Sur le plan microbiologique, la mise en évidence d'un germe producteur de vérotoxine a été recherchée par la coproculture. On a recherché également toute autre mise en évidence d'agent infectieux pouvant être à l'origine du SHU.

Les données cliniques et paracliniques recueillies pour la description du SHU et pour l'analyse des facteurs pronostiques ont été: l'existence d'une oligoanurie

(définie par une diurèse  $< 1\text{ml/kg/heure}$ ), d'une IR et la nécessité d'une dialyse ainsi que leur durée respective, la présence d'une HTA. Sont également recueillis les chiffres d'hémoglobine et de plaquettes au diagnostic ainsi que la nécessité et le nombre de transfusion de globules rouges et de plaquettes. Sur le plan digestif, on recherche l'existence d'une diarrhée précédant le SHU, son type (glairosanglante ou non) et le délai entre le début de celle-ci et le diagnostic du SHU, la présence d'une iléocolite ischémique hémorragique ou d'un prolapsus rectal, et la prise d'antibiotique ou de ralentisseurs du transit dans les jours précédents la survenue du SHU. Les atteintes hépatique (hépatomégalie, choléstase, cytolyse) et pancréatiques endocrines (hyperglycémie, intolérance au glucose, diabète sucré) et ou exocrine (augmentation de l'amylasémie et ou de la lipasémie) ont été toutes recherchées comme les atteintes neurologiques (Convulsions, troubles de la conscience, déficit focal, anomalie de l'imagerie), cardiaque ou pulmonaire.

Sur le plan évolutif, on a recherché la persistance d'une HTA, une protéinurie associées ou non à une insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine  $< 80\text{ml/min/1,73m}^2$  ou à l'insuffisance rénale chronique terminale par une clairance de la créatinine  $< 10\text{ml/min/1,73m}^2$ .

### III. Fiche d'exploitation :

Pour explorer les données relevées à partir des dossiers des malades, nous avons établi une fiche d'exploitation que nous avons appliquée pour chaque cas : permettant d'analyser les différents paramètres anamnésiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs (voir annexes).

## IV. Observations :

Observation	Année	Age	Sexe	Saison	ANTD				
					prise d' ATB ou de ralentisseurs de transit	ANTD de SHU	Cas d'entourage	consanguinité	Prise alimentaire
1	2007	6 mois	F	Hiver	.	.	.	.	produit laitier (fromage)
2	2007	7 mois	M	printemps	ATB	.	.	.	.
3	2007	5 ans	M	été	.	.	.	+1er degré	.
4	2008	22 mois	M	printemps	ATB	.	.	+1er degré	.
5	2008	5 ans	M	été	.	.	.	.	lait non pasteurisé
6	2008	8 ans	M	été	.	.	.	+1er degré	.
7	2009	5 ans	F	printemps	.	.	.	.	.
8	2009	2 ans 4 mois	F	été	ATB	.	.	.	.
9	2010	1 an	M	Hiver	ATB	.	.	.	.
10	2010	2 ans	F	Hiver	.	.	.	.	.
11	2010	4 ans 6 mois	M	printemps	.	.	.	+1er degré	.
12	2011	16 mois	M	Hiver	.	.	.	.	lait non pasteurisé
13	2011	3 ans	F	printemps	RT	.	.	.	lait non pasteurisé
14	2011	8 ans	M	été	ATB,RT	.	.	.	.
15	2011	10 ans	M	été	.	.	.	.	.

F : Féminin

M : Masculin

ATB : Antibiotique

RT : Ralentisseur de transit

Clinique																
Observation	signes généraux				Phase prodromique				Phase d'état							
	Fièvre	AEG	Pâleur	Diarrhée	Vom	DI/Abdo	Atteinte rénale			HTA	Atteinte cardiaque	Atteinte hépatique	Atteinte digestive	Atteinte pancréatique	Atteinte pulmonaire	Atteinte neurologique
							Oligo-anurie	Hématurie	Œdème généralisé							
1	+	+	+	DL	+	-	+	+	+	CMH	-	-	-	-	-	-
2	-	+	+	DGS	+	-	+	+	+	CMH	HMG+cytolyse	-	-	-	-	-
3	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	AVCH
4	-	+	+	DGS	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	+	DGS	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	+	-	-	-	-	+	+	CMH	-	-	-	-	-	-
7	-	+	+	DL	+	-	+	+	+	CMH	HMG	-	-	-	-	Conv+aph+sg foc
8	+	+	+	DL	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	+	+	DGS	+	-	-	+	+	-	cytolyse	-	-	-	-	-
10	-	-	+	-	+	-	+	+	+	CMD	-	colite IH	-	-	-	-
11	-	-	+	-	-	-	+	+	+	CMD	-	-	-	-	-	AVCI
12	-	+	-	DGS	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	+	DGS	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	+	DGS	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	+	+	+	DL	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

D : Diarrhée ; GS : Glairosanglante ; L : Liquidienne ; CMH : Cardiomyopathie hypertrophique ; CMD : Cardiomyopathie dilatée ; HMG : Hépatomégalie ; Colite IH : Colite ischémique hémorragique ; AVCH : Accident vasculaire cérébrale hémorragique ; AVCI : Accident vasculaire cérébrale ischémique

Parasclmiquc																
Observation	Biologie										Microbiolo- gie (coprocult- ure)	Anapath (PBR)	Imagerie			
	Hb (g/dl)	Schizocyte	Pla (elle/mm3)	Gb (elle/mm3)	LDH (U/litre)	Haptoglobine	C3	Protéinurie	Urée (g/l)	créatinine (mg/l)			TDM cérébrale	Echographie abdominale	Echographie cœur	Rx thorax
1	8,4	+	91 000	7200	1014	1,3	*	74 mg/g/24h	1,8	24,2	E. coli	NF	NF	CMG+HVG+IM	nle	
2	6	+	51 000	18 000	2251	0,4	*	2,44 g/l	1,33	40	*	NF	NF	CMGH	nle	
3	10	+	50 000	10 330	1575	0,9	W	3 g/l	1,75	44,2	*	Thrombose artérielle	AVCH	NF	nle	
4	4	+	51 800	25 000	940	1,07	*	50 mg/g/24h	4,88	10	NF	NF	NF	NF	nle	
5	1,5	+	88 000	14 500	1773	1	*	27 mg/g/24h	3,5	173	NF	NF	NF	NF	SH	
6	5,8	+	158 000	6200	7291	0,97	nl	164 mg/g/24h	0,9	16	*	NF	NF	CMGH	SH	
7	6	+	58 000	9200	4091	0,3	W	49 mg/g/24h	4,73	57	*	Thrombose artérielle	NF	FC+HMG+EP	CMG+SH	
8	6,5	+	25700	10 000	1468	1,87	*	30 mg/g/24h	1,85	50	*	NF	NF	NF	nle	
9	6,5	+	51 900	31 500	813	0,24	*	3 g/l	1,71	50,2	Rotavirus	NF	NF	NF	nle	
10	10	+	25 000	5160	2327	0,08	W	5,7 g/l	2,23	25	*	NF	NF	CMGD	nle	
11	4	+	40 000	9940	2426	0,08	W	9 g/l	2,69	49	*	NF	AVCI	CMGD	nle	
12	10,8	+	180 000	7600	1900	0,07	*	2,87 g/l	1,95	45	*	NF	NF	NF	nle	
13	4,5	+	90 000	10 000	926	1,5	*	73 mg/g/24h	3,4	83,9	*	NF	NF	NF	nle	
14	8,4	+	59 000	2600	1087	0,8	*	44 mg/g/24h	2,71	28	NF	NF	NF	NF	nle	
15	5	+	125 000	5800	2245	0,08	*	241 mg/g/24h	1,79	33	NF	NF	NF	NF	nle	

EP : Epanchement péritonéale ; CMG : Cardiomégalie ; SH : Surcharge hilaire ; IM : Insuffisance mitrale ; HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

Observation	Traitements prescrits										Recul		
	ATB	Dialyse	Transfusion	Antihypertenseur	Immunosuppresseur	Plasmaphérese	Diurétique	Evolution hospitalière	durée	récidive	Sequelles		
1	-	-	2CG	EC,IC	-	-	+	décès	-	-	-		
2	-	HD	3CG	EC,IC,βbloquant	Ct	-	+	Amélioration	4ans	-	AG(Prot)		
3	-	HD	4CG	EC,IC,βbloquant	Ct	+	+	Amélioration	2ans	-	AG(Prot)		
4	-	HD	4CG	EC,IC	Ct	-	+	Amélioration	19mois	-	-		
5	C3G+G	DP	4CG	-	-	-	+	Amélioration	2ans	-	-		
6	-	-	2CG	EC,IC	Ct	+	+	Amélioration	1an	-	AG(Prot)		
7	-	HD	2CG	EC,IC,βbloquant	Ct+Cycl	+	+	Amélioration	2ans	+ après 7 mois	IRC		
8	-	-	1CG	-	Ct	-	+	Amélioration	1an6mois	-	-		
9	-	-	1CG	EC,IC	Ct	-	+	Amélioration	1an	-	-		
10	G+Flagyl	HD	2CG	EC,IC	Ct+Cyclo	-	+	Amélioration	1an	-	HTA		
11	-	HD	2CG	EC,IC,βbloquant	Ct+Cycl	-	+	Amélioration	1an	-	HTA + AG(Prot)		
12	-	HD	1CG	EC,βbloquant	-	-	+	Amélioration	9mois	-	AG(Prot)		
13	-	HD	2CG	-	-	-	+	Amélioration	5mois	-	-		
14	-	-	1CG	-	-	-	+	décès	1mois	-	-		
15	-	-	2CG	-	-	-	+	Amélioration	1mois	-	-		

HD : Hémodialyse ; DP : Dialyse péritonéale ; CG : Culots globulaire ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; Ct : Cortico thérapie ; Cycl : Cyclophosphamide ; AG : Atteinte glomérulaire ; Prot : Protéinurie ; IRC : Insuffisance rénale chronique ; IC : Inhibiteur calcique ; C3G : Céphalosporine 3<sup>ème</sup> génération ; G : Gentamicyne

# RESULTATS ET ANALYSE

Notre série comprend 15 cas colligés entre 2007 et Aout 2011. Dix cas sur 15 (66.66%) correspondent à des SHU typiques très probables du fait de leur présentation clinique et par la mise en évidence de E. coli producteur de vérotoxine (VTEC) dans 1 seul cas. Dans les 5 autres cas, les caractéristiques cliniques et évolutives peuvent orienter vers un SHU atypique.

## I. Données Epidémiologiques :

### 1. Incidence :

Le SHU a représenté 0,4 % des hospitalisations à l'unité de néphrologie au cours de la période d'étude (16/2800). L'incidence du SHU a été relativement stable avec en moyenne 3 cas /an, soit une incidence moyenne de 1.77 cas/100 000 enfants de moins de 15/an.

*Tableau 1 : Le nombre de malades hospitalisés pour SHU au service de pédiatrie au CHU de Rabat :*

Année	Nombre de cas
2007	3
2008	3
2009	2
2010	3
2011	4

### 2. Age de survenue :

L'âge moyen de survenue était de 63 mois avec des extrêmes de 6 mois à 10 ans. La médiane d'âge était de 54 mois, 13 % des cas sont survenus avant 1 an (2

cas sur 15 ) ; 40% des cas sont survenus entre 1an et 3 ans ( 6 cas sur 15) soit 53 % des cas sont survenus avant 3 ans (8 cas sur 15).

Tableau 2 : Nombre de cas de SHU en fonction des tranches :

Tranches d'age	Nombre de cas	Pourcentage
<1 an	2	14%
1 à 2 ans	4	27%
2 à 3 ans	2	14%
>3 ans	7	47%

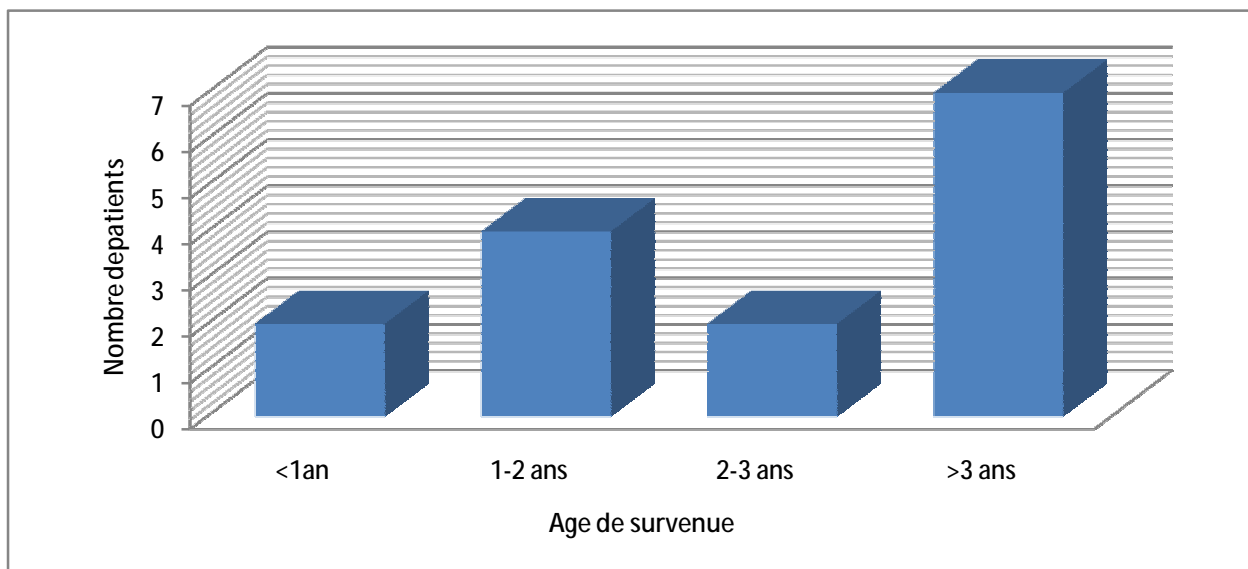


Figure 13 : Répartition des cas de SHU en fonction d'âge

### 3. Sexe ratio :

Sur les 15 cas, 10 cas étaient de sexe masculin. Le sexe-ratio G/F = 2.

Tableau 3 : Répartition des cas de SHU de notre série en fonction du sexe :

	Garçons	Filles
Nombres de cas	10	5
Pourcentage	67%	33%

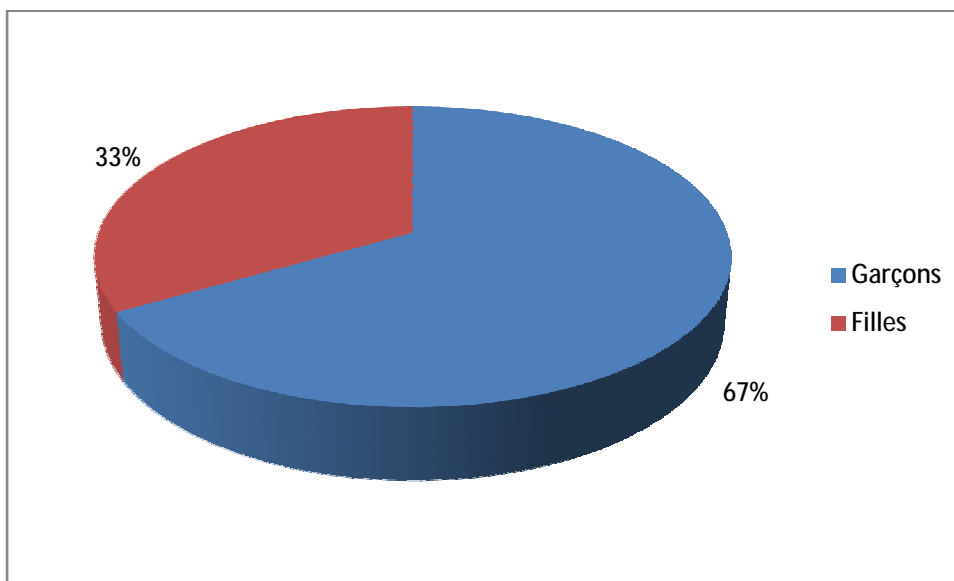


Figure 14 : Répartition des cas de SHU en fonction du sexe

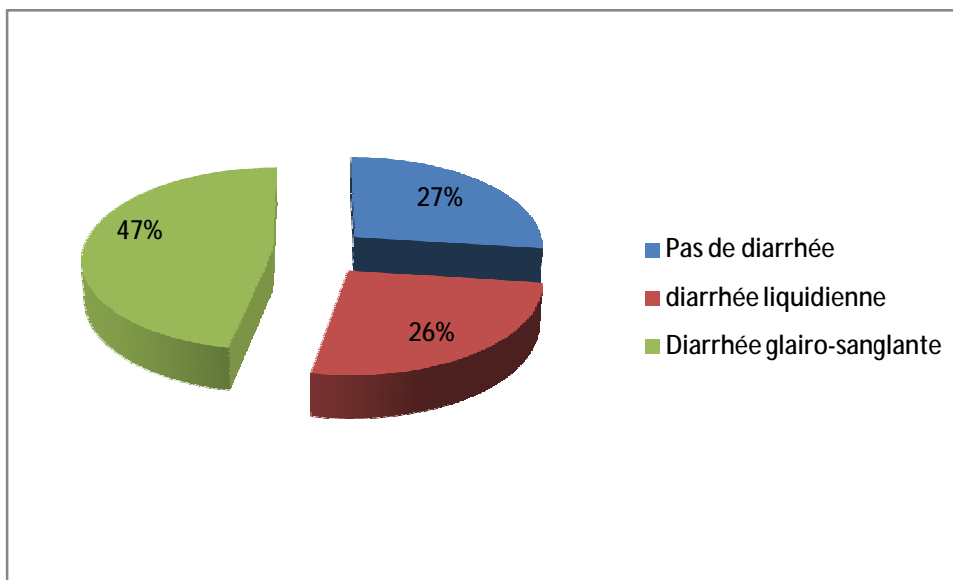
### 4. Saison :

On a noté une prédominance estivale dans les cas de SHU typique (7 cas sur 10). La source de contamination a été suspectée comme ayant pour origine le lait non pasteurisé dans 4 cas de SHU typique.

### 5. Prodromes :

Une diarrhée prodromique est présente dans 73 % des cas (11 cas sur 15), notant que tous les cas de SHU typique ont été précédés par une diarrhée

prodromique ; celle ci est glairosanglante dans 47% des cas (7 cas sur 15) et liquidienne dans les autres 4 cas (26% ). L'intervalle entre le début de la diarrhée et le diagnostic du SHU est en moyenne d'une semaine.



*Figure 15 : Présentation de la diarrhée et type de diarrhée chez les patients de notre série*

Les vomissements sont présentés chez 11 patients/15 (soit 73 % cas).

Une douleur abdominale est notée chez 3 patients /15 (soit 20% des cas)

*Tableau 4 : Manifestations cliniques en phase prodromique chez les patients de notre série*

	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Diarrhée	11	73
Vomissement	11	73
Douleur abdominale	3	20

## 6. Antibiothérapie et ralentisseurs de transit :

La prise d'antibiothérapie dans les jours précédant la survenue du SHU a été notée dans 5 cas sur 15 (33 % des cas), elle est à base de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime et Métronidazole dans 4 cas (soit 27 % des cas), et à base de Céphalosporine 3<sup>ème</sup> génération et Métronidazole dans 1 seul cas (soit 7 % des cas), la prise de ralentisseurs de transit a été noté chez 2 cas sur 15 (soit 13 % cas).

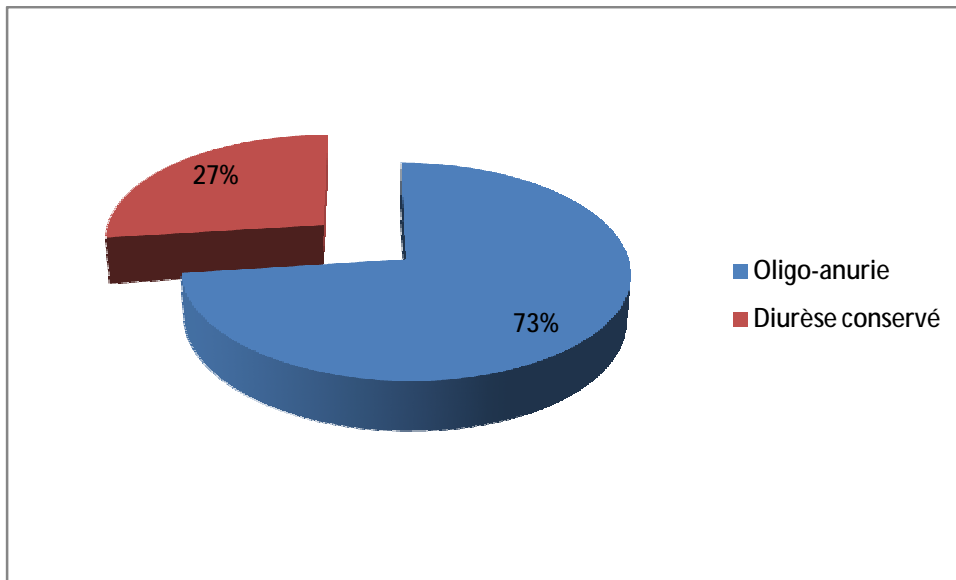
## II. Données microbiologiques :

Le seul examen pratiqué dans notre série à la recherche d'E. coli producteur de vérotoxines est la coproculture , celle ci est revenue positive chez 2 patients, un cas était positif pour E. coli, l'autre cas, c'était une infection par Rotavirus.

## III. Aspects cliniques en phase aigue :

### 1. Atteinte rénale :

L'insuffisance rénale aigue a été oligoanurique chez 11 patients sur 15 (soit 73%), la durée de celle ci a été de 10 jours en moyenne; avec une médiane de 10 jours et des extrêmes allant de 3 à 20 jours.



*Figure 16 : Fréquence de l'oligoanurie chez les patients de notre série*

Une hématurie a été noté chez 8 patients/15 (soit 53% des cas), elle a été macroscopique dans la moitié des cas et microscopique dans l'autre moitié.

Par ailleurs; 10 patients /15 ont présenté une HTA en phase aigüe (67%).

Des œdèmes généralisés ont été observés chez 9 patients/15 (soit 60% des cas).

## 2. Atteinte digestive :

Une entérite et/ou une colite ischémo-hémorragique a concerné 1 cas sur 15 soit 7 % des cas, cette atteinte s'est apparu après l'installation de l'atteinte rénale. Aucun cas da prolapsus rectal n'a été signalé.

## 3. Atteinte neurologique :

3 patients/15 ont présenté une atteinte neurologique (20% des cas) représentée par :

- des convulsions avec des troubles de la conscience, aphasie et signes de focalisation dans un cas.

- un AVC hémorragique dans un cas
- un AVC ischémique dans un cas.

#### 4. Atteinte hépatique:

Elle a été notée chez 3 patients sur 15 (20 % des cas).

- une cytolyse avec hépatomégalie dans un seul cas
- une hépatomégalie dans un seul cas.
- une cytolyse avec hépatomégalie dans un seul cas.

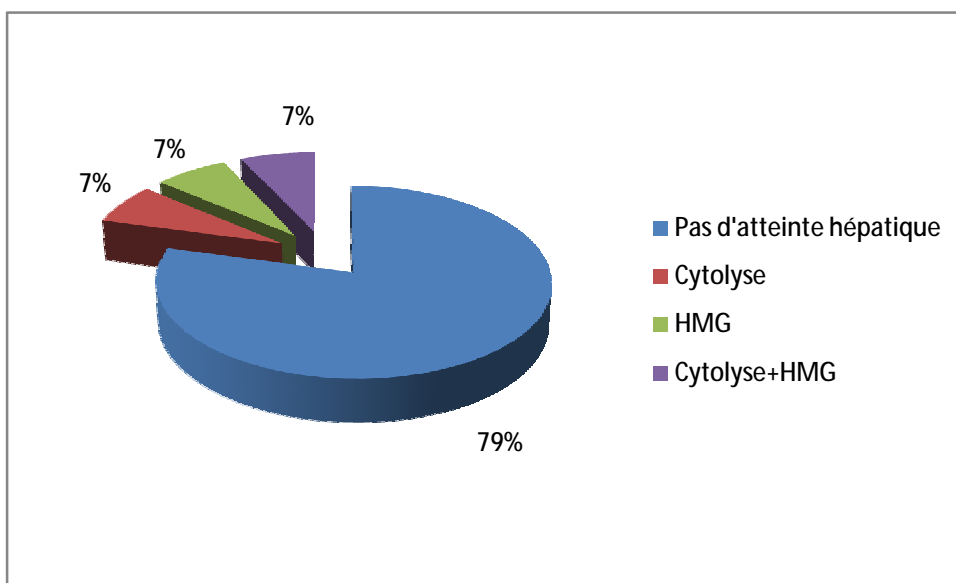


Figure 17 : Atteinte hépatique chez les patients de notre série

#### 5. Atteinte pancréatique :

Aucun des 15 patients n'a présenté d'atteinte pancréatique exocrine ou endocrine dans notre série.

#### 6. Atteinte cardiaque :

On a noté une atteinte cardiaque chez 6 patients sur 15 (soit 40%) ; il s'agissait pour 4 (27 % des cas) d'entre eux d'une cardiomyopathie hypertrophique et pour les autres 2 cas (13% des cas) d'une cardiomyopathie dilatée.

## 7. Atteinte pulmonaire :

Aucun cas d'atteinte pulmonaire n'est à signaler dans notre série.

Au total 60% de notre série ont présenté une ou plusieurs atteintes extrarénales au cours de SHU ( 9 patients ).

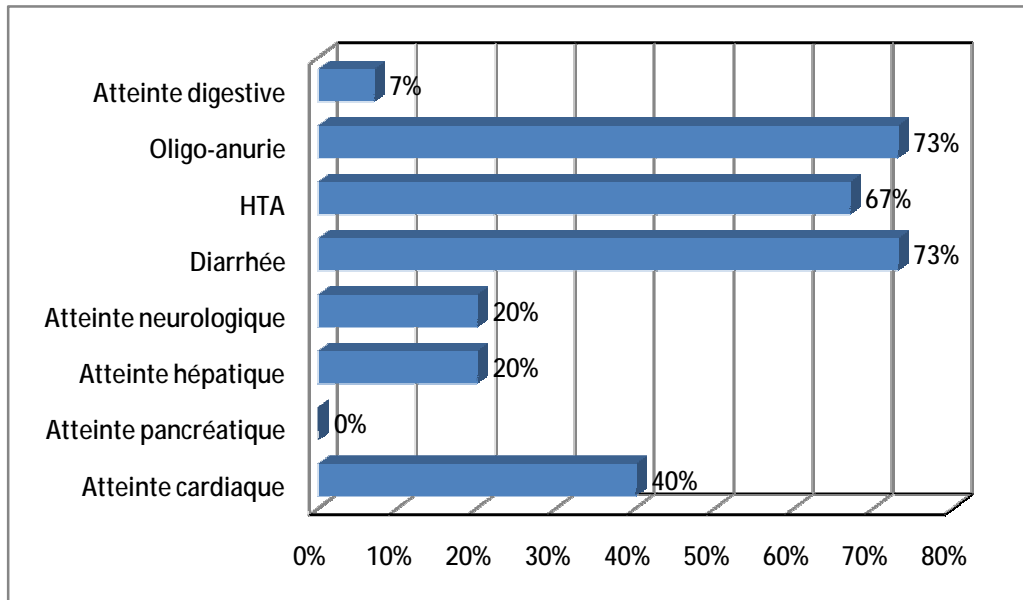


Figure18 : Manifestations cliniques du SHU dans notre série

## IV. Aspects Paraclinique :

### 1. Biologie :

#### a. Atteinte hématologique :

La numération formulaire sanguine a été pratiquée chez tous nos malades objectivant :

- Anémie :

Le taux moyen d'hémoglobine est de 6.15 g/dl,. La médiane est de g/dl avec des extrêmes allant de 1.5g/dl à 10.8g/dl, il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire , et son origine hémolytique était confirmé par les dosages suivants :

- La présence de schizocytes dans le frottis sanguin, avec un taux >1%, chez tous les patients.

- Le lactate déshydrogénase (LDH) était élevé dans 15 cas/15 soit 100% des cas
- haptoglobine était diminuée dans 7 cas/15 (soit 47% des cas).
- Thrombopénie :

Tous les patients ont présenté une thrombopénie, avec un taux moyen des plaquettes de 102 500 élé/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 25 000élé /mm<sup>3</sup> et 180 000élé/mm<sup>3</sup> :

- 13 patients /15 ont présenté d'emblée la thrombopénie.
- 2 patients/15 ont présenté la thrombopénie au cours de l'évolution de la maladie.

- Hyperleucocytose à PNN :

8 patients/15 (soit 60 % des patients) ont présenté une hyperleucocytose, sans foyer infectieux cliniquement ou biologiquement décelable avec des chiffres de leucocytes allant de 2600 élé/mm<sup>3</sup> à 32 500 élé/mm<sup>3</sup>.

b. Bilan néphrologique :

- Insuffisance rénale

Tous les patients ont présenté une insuffisance rénale à la phase phase aigue, dont la gravité était variable d'un malade à l'autre, les chiffres de l'urée et de créatinine étaient respectivement en moyenne de 2.89 g/l et de 94.5mg/l, avec des chiffres allant de 0.9g/l à 4.88g/l pour l'urée, et de 16mg/l à 173mg/l pour la créatinine.

- La protéinurie :

Devant la sévérité de l'atteinte rénale et les œdèmes, la protéinurie a été demandé chez tous nos patients, revenue néphrologique avec hypoalbuminémie.

- Complément sérique C3 :

Un dosage des complément sérique C3 a été pratiqué chez les patients suspects de SHU atypique, ce dosage est revenu diminué chez 4 patients/15 (soit 27% des cas).

*Tableau 5 : Les données biologiques chez les patients de notre série :*

	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Anémie	15	100
Schizocytes	15	100
Thrombopénie	13	87
Hyperleucocytose	9	60
Diminution de l'haptoglobine	7	47
Elévation de LDH	15	100
Insuffisance rénale	15	100
C3 ↓	4	27
Protéinurie	15	100

## 2. Anatomopathologie :

Le diagnostic de SHU est clinique et biologique, l'étude anatomopathologique n'est pas indispensable pour le diagnostic, de ce fait, elle n'a été réalisée que dans 2 cas /15

## 3. Imagerie :

Les patients de notre série ont tous bénéficié d'une radiographie thoracique, mettant en évidence une cardiomégalie avec surcharge hilare et pleurésie dans 1

seul cas, et un surcharge hilaire dans 2 autres cas, pour les autres cas, la radiographie thoracique était normale.

L'échographie abdominorénale a montré un épanchement péritonéal dans 6 cas, soit 40% des cas, une HSMG dans 2 cas/15, soit 13% des cas.

Une TDM cérébrale a été réalisée chez les patients ayant présenté des signes neurologiques, mettant en évidence un AVC ischémique dans un seul cas, et un AVC hémorragique dans un autre cas.

Une échographie cardiaque a été réalisée chez les patients ayant présenté des signes cardiaques, mettant en évidence une cardiomyopathie hypertrophique dans 4 cas (soit 27% des cas), et une cardiomyopathie dilatée dans 2 cas (soit 13 %).

## V. Aspects thérapeutiques :

### 1. Correction de l'anémie :

Le taux bas de l'hémoglobine chez tous les patients nous a imposé de transfuser, avec un nombre moyen de culots globulaires de 2.25, la médiane est de 2, avec des extrêmes allant de 1 à 4 culots globulaires.

### 2. Traitement de l'insuffisance rénale :

La gravité de celle-ci a indiqué la dialyse pour 8 patients/15 (soit 53%), 7 patients d'entre eux ont bénéficié d'une hémodialyse, 1 seul patient a bénéficié d'une dialyse péritonéale. La durée de dialyse est en moyenne de 25 semaines, avec des extrêmes allant de 2 semaines à 1 an.

### 3. Traitement de l'HTA :

Les patients ayant présenté une hypertension artérielle ont reçus des antihypertenseurs à base de :

- d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion + inhibiteurs calcique chez 4 patients.
- d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion + inhibiteurs calcique +  $\beta$  bloquants chez 4 patients.

Les immunosuppresseurs ont été administrés à 12 patients/15 (soit 80% des cas), il s'agit d'une corticothérapie chez 9 patients, et d'une association de corticothérapie et de cyclophosphamide chez 3 patients, la corticothérapie a été administrée sous forme de bolus relayé par voie orale.

## VI. Aspects évolutifs :

La durée de suivi de nos malades dépend de plusieurs facteurs, en particulier la gravité du tableau initiale, et l'évolution dans les premiers mois, la durée moyenne de suivi était de 26.5 mois; avec des extrêmes allant de 5 mois à 48 mois, Les plus longs suivis concernent les patients qui évoluent vers une atteinte rénale glomérulaire avec ou sans insuffisance rénale chronique.

Les signes hématologiques sont améliorés à la fin de la phase aigue.

La durée moyenne de l'insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse est de 25 semaines, avec des extrêmes allant de 2 semaines à 1 an. 5 patients ont gardé comme séquelle une atteinte glomérulaire avec une protéinurie qui s'est amélioré pendant le suivi (soit 33%),

L'HTA s'est amélioré progressivement au cours de suivie, 2 patients (14% des cas) ont gardé une HTA sequellaire.

1 patient soit 7 % des cas a développé une insuffisance rénale chronique non terminale lors d'une deuxième poussée de SHU atypique.

Le taux de mortalité est de 14 % (2 patient sur 15).

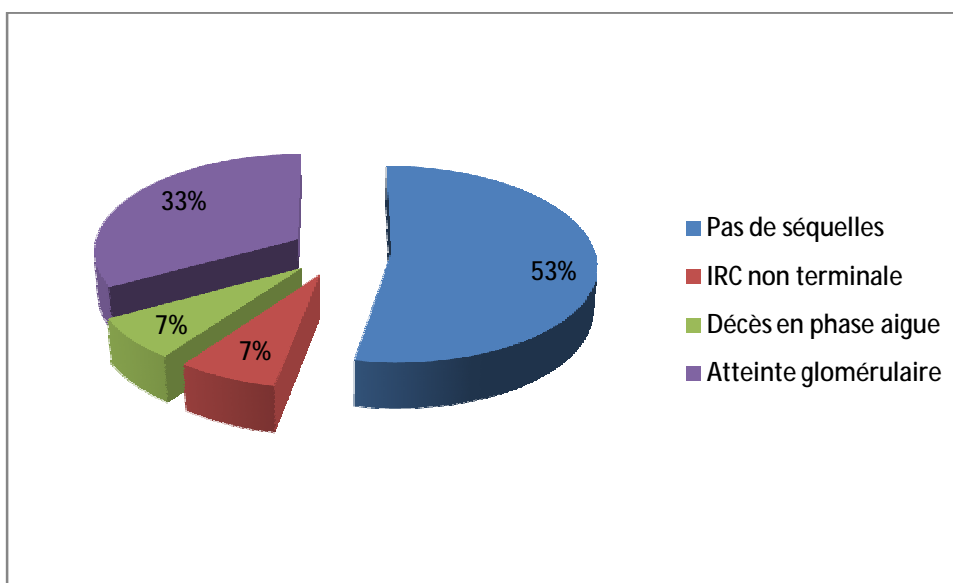


Figure 19 : Evolution du SHU

# DISCUSSION

## I. Critères épidémiologiques :

### 1. Incidence :

L'analyse des données épidémiologiques de notre série de Rabat de 2007 à Aout 2011 et celles rencontrées dans la littérature se rapprochent.

Ainsi, si l'incidence du SHU à Rabat est de 1,77/100 000 enfants de moins de 15 ans /an, elle est de 1 à 2 /100 000 en Europe occidentale et en Amérique du Nord (56) avec une exception dans une étude italienne(55) retrouvant une incidence de 0,2/100 000 /an. En France(57), elle est de 0.94/100 000, Notons que l'incidence en Argentine(59) est bien élevée (2.2 /100 000 enfants de moins de 15 ans), ceci peut être expliqué par les conditions d'hygiène moins favorables que dans les pays occidentaux.

### 2. L'âge et le sexe de survenue :

Dans une étude rétrospective portant sur 27 enfants réalisée en Auvergne (France) (57) à l'université de CLERMONT-FERRAND en 2005, l'âge moyen était de 30 mois, avec un sexe ratio G/F de 1,5.

Dans une étude réalisée en Argentine(59) en 1997, portant sur 30 enfants, l'âge moyen était de 18 mois, le sexe ratio G/F est proche de 1.

Dans une étude réalisée récemment au Norvège(58), portant sur 10 enfants l'âge moyen était de 5 ans, le sexe ratio G/F est de 1.5.

Et dans une étude réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca en 2003 (54), portant sur 23 enfants de la période de 1990 à 1999, l'âge moyen était de 16 mois, le sexe ratio G/F est de 2.28.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue est de 37 mois, la médiane est de 60 mois, avec des extrêmes allant de 6 mois à 8 ans, avec un sexe ratio G/F de 2.

Les données de la littérature et de notre série confirment que le SHU est une pathologie du nourrisson et du petit enfant, en particulier du sexe masculin, la moyenne d'âge variant de 16 à 60 mois (soit 5 ans) selon les études (54, 57, 58,59), alors que l'âge moyen dans notre série est au alentours de 63 mois.

*Tableau 6 : L'âge moyen et le sexe ratio selon les différentes séries*

	Notre série	France	Norvège	Argentine	Casablanca
L'âge moyen de survenue (mois)	63	18	30	60	16
Sexe ratio G/F	2	1	1.5	1.5	2.28

### 3. La recrudescence saisonnière :

Dans notre série, on a constaté le cas de SHU typiques, on note un pic estival du SHU typique, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

### 4. Le rôle des antibiotiques et de ralentisseurs de transit :

#### a. L'antibiothérapie :

Quant au rôle des antibiotiques dans le déclenchement de SHU chez les sujets ayant une infection à VTEC, certaines études tendent à prouver le rôle néfaste de l'usage d'antibiotique lors d'une diarrhée à VTEC (60,61) alors que d'autres auteurs tel Bell et al. ne trouvent pas de rôle favorisant des antibiotiques sur le développement d'un SHU (62). Cependant de rares auteurs tel Ikeda et al retrouvent au contraire un effet protecteur de l'antibiothérapie, avec un effet bénéfique de la prise précoce d'une antibiothérapie par Fosfomycine lors d'une infection à VTEC(63).

Dans notre série, 5 patients/15 (33% des cas) ont été traité par une antibiothérapie dans les jours précédents les prodromes digestifs, le plus souvent à base de Triméthoprim + Méthronidazole, le rôle de cette antibiothérapie doit être confirmé par une étude rétrospective.

b. Les ralentisseurs de transit :

Le rôle néfaste des ralentisseurs de transit lors d'une diarrhée à VTEC est quant à lui bien établi(64), ces médicaments, et en ralentissant le transit, favorisent la multiplication des vérotoxines, leur adhésion à l'épithélium intestinal, ainsi que son agression.

Au total, le rôle de la prise d'antibiotiques et de ralentisseurs de transit, au cours des jours précédants, dans le déclenchement de SHU est bien affirmé par notre étude, ainsi que par les données de la littérature.

*Tableau 7 : Fréquence de prise d'antibiotique et de ralentisseurs de transit selon les différentes études*

	Notre série	France	Norvège	Argentine
Prise d'antibiotique	33%	37%	70%	20%
Prise de ralentisseurs de transit	13%	11%	20%	13%

## II. Critères microbiologique et génétiques :

Le diagnostic des infections à VETC et en particulier à E. coli O157 : H7 est difficile, cette bactérie étant rapidement éliminée du tube digestif ; la quantité présente dans les selles reste très faible surtout au moment du SHU. Une étude, réalisée par Tarr et al. , a montré qu'au cours du SHU, le recueil des selles

doit s'effectuer au maximum 4 h 6 jours après le début des prodromes digestifs (65).

Le diagnostic repose d'une part sur la mise en évidence dans les selles des VTEC et/ou des gènes de virulence et d'autre part sur l'augmentation du titre sérique des anticorps spécifiques anti-lipopolysaccharide (LPS) .

### 1. Isolement et identification des VTEC (67,68) :

L'isolement de *E. coli* O157 : H7 repose sur le caractère phénotypique particulier de ce sérotype (non fermentation du sorbitol en 24 heures) facilitant sa détection au sein d'une flore mixte sur un milieu approprié (gélose Mac-Conkey-Sorbitol). La non fermentation du sorbitol conduit à une agglutination des colonies suspectées par un antisérum spécifique antiO157 et anti-H7 après l'identification biochimique complète de la bactérie qui doit toujours être confirmée, de nombreux micro-organismes présentant une agglutination croisée avec *E. coli* O157 : H7 : *Brucella abortus*, *Salmonella* groupe N, *Vibrio cholera*, *Yersinia enterocolitica* 09, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia hermannii*. La sensibilité du Mac-Conkey sorbitol peut être augmentée en supplémentant le milieu en céfixime et en tellurite de potassium. Il existe également des méthodes d'enrichissement utilisant une séparation immunomagnétique à l'aide de billes recouvertes d'anticorps anti-LPS de *E. coli* O157.

La mise en évidence des autres VTEC est plus difficile, ces souches fermentant le sorbitol. Il faudra utiliser des techniques d'identification sur les colonies isolées d'*E. coli*: utilisation d'anticorps monoclonaux anti-Stx1 et Stx2, hybridation sur colonies l'aide de sondes d'ADN spécifiques des gènes stx1 et stx2 (66,67). Les colonies productrices seront alors isolées puis sérotypées.

## 2. Détection des vérotoxines libres dans les selles

La technique de référence pour la recherche de stx libres sur filtrat de selles est la cytotoxicité sur cellules Vero ou HeLA, spécifique si elle est neutralisée par un antisérum anti-stx. Spécifique, ce test est difficile à mettre en œuvre et ne peut être utilisé qu'en laboratoire spécialisé. Des techniques immunologiques de type ELISA, de valeur très inégale selon les études, ont été développées (66,67,68).

La meilleure connaissance des vérotoxines peut constituer une base thérapeutique, par la détermination des anti vérotoxines qui peuvent arrêter le processus physiopathologique de SHU typique.

## 3. Mise en évidence des gènes de virulence

Elle constitue la méthode la plus sensible pour détecter les VTEC. Cependant, elle ne peut actuellement être réalisée que par des laboratoires spécialisés.

Les gènes stx, eae et ehxA peuvent être détectés soit par hybridation sur colonies à l'aide de sondes nucléiques spécifiques, soit par amplification génique (PCR) sur les colonies suspectes ou directement sur les selles (66,67,69). Compte-tenu de la présence en très faible quantité des VTEC dans les selles, l'amplification génique in situ par PCR des gènes codant pour stx1 et stx2 dans les selles représente une méthode très sensible (68,70,71).

La connaissance des gènes de virulence pourrait mettre en relief les sérotypes pouvant aggraver l'épithélium et qui risquent de libérer les vérotoxines dans la circulation, ceci a une importance pour diagnostic et éventuellement la prévention du SHU

#### 4. Diagnostic sérologique (67, 68,72) :

La détection des anticorps anti-lipopolysaccharide des différents sérotypes est réalisée avec différentes techniques: Elisa, immunoblotting, hémagglutination. Les trois classes d'anticorps (IgG, IgM et IgA) sont détectables précocement, un titre souvent très élevé et permettent d'attester de l'infection, même plusieurs semaines après le début des prodromes digestifs. La recherche de ces anticorps est indispensable pour le diagnostic lorsque l'on ne peut mettre en évidence directement les gènes codant pour les stx et/ou les VTEC dans les selles, en particulier pour les études épidémiologiques. La recherche des anti- corps anti-LPS permet également d'identifier les autres sérotypes producteurs de VTEC. La plus grande prévalence des infections à E. coli O157 : H7 par rapport et celles dues aux autres sérotypes paraît être surestimée en raison de la facilité avec laquelle ce sérotype peut être mis en évidence. Cependant, la sérologie LPS O157 a permis récemment de confirmer cette prévalence plus élevée. Plusieurs études ont en effet montré l'existence d'une infection VTEC dans 70 à 90 % des cas de SHU typiques avec une prédominance de O157 dans plus de 80 % des cas, alors que les examens de selles n'étaient positifs que dans 30 à 50 % des cas (66,67,68,72).

#### 5. Typage moléculaire

Des méthodes de typage moléculaire ont été utilisées lors d'épidémies [2, 15] pour mettre en évidence une identité de souches voire une clonalité de certains sérotypes, comme cela a été démontré pour E. Coli O157 : H7 en Amérique du Nord (73).

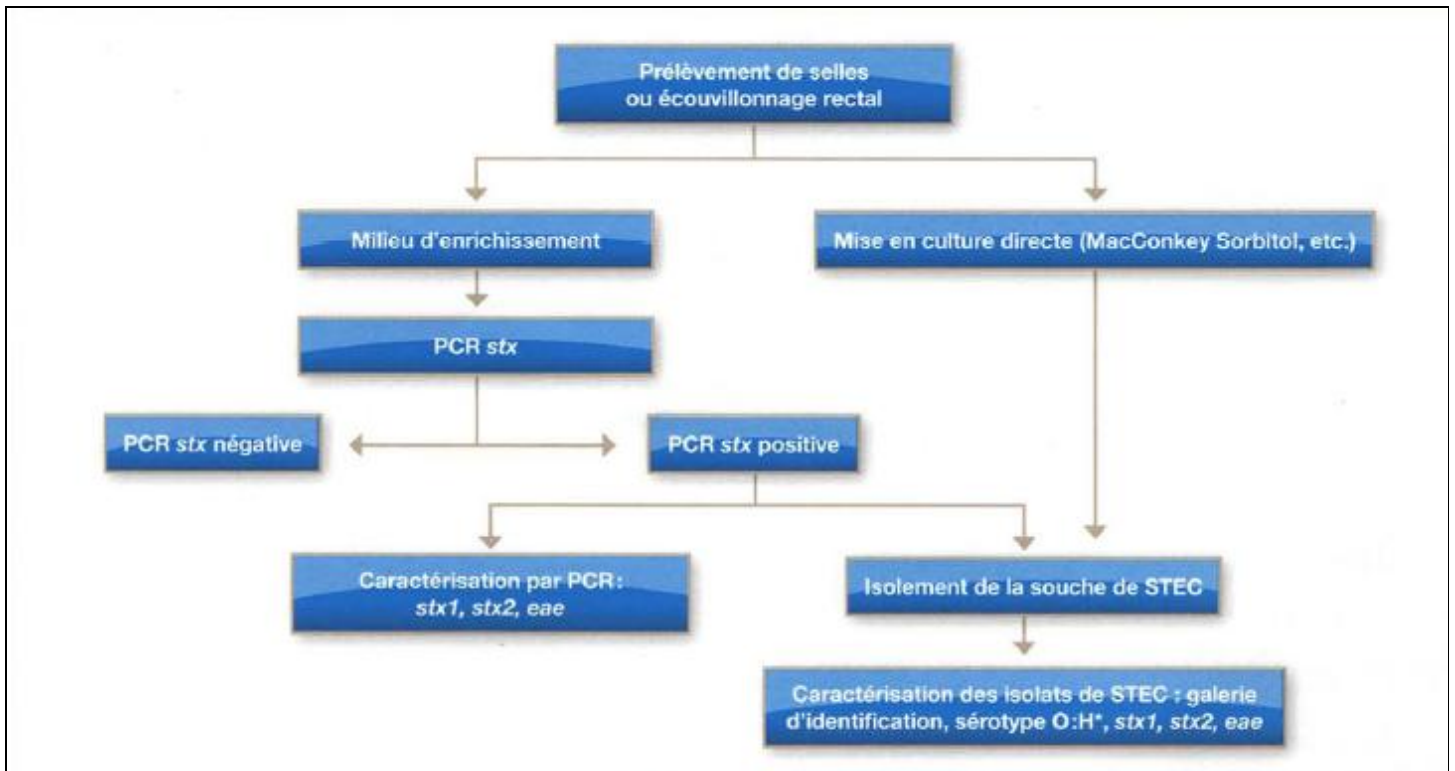


Figure 20 : Etapes de diagnostic microbiologique des infections *E. coli* producteurs de shigatoxines.

Le taux de mise en évidence d'une infection à VTEC dans notre série (7%) est inférieur à celui retrouvé dans d'autres études : 86% pour Loirat(74), 33% en France(57), 90% en Norvège(58), et 50% pour l'étude argentinienne (59), cette différence peut s'expliquer par l'absence de mise en œuvre de méthode de diagnostic d'infection à VTEC dans un tiers des cas de notre série. En effet chez les enfants ayant bénéficié d'une recherche de stigmates d'infection à VTEC, le taux de positivité est de 9%, ce faible taux de positivité s'explique par le retard de prélèvement des selles. Par ailleurs, parmi les cas positifs pour VTEC, le germe le plus souvent mis en évidence est *E. coli* O157 :H7 selon les études précédemment citées(57,58), alors que dans notre série le sérologie n'a pas été pratiquée, une infection à Rotavirus a été mis en évidence dans deux cas de notre série (soit 16% des cas), dans 4% dans l'étude française(57), et dans 30% dans l'étude argentinienne(59).

Par ailleurs la survenue d'un SHU dans les suites d'une infection à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Shigella dysenteriae* a largement été décrite dans la littérature (75, 76), contrairement à notre série où aucun de ces germes n'a été trouvé.

En ce qui concerne les cas de SHU associés à la mise en évidence d'une infection à entérovirus, une étude italienne (77) réalisée en 2002 a montré que le taux de mise en évidence d'une infection à Entérovirus (de type autre que poliovirus) était de 34.5% dans le SHU positifs pour VTEC et de 41.9% dans les SHU négatifs pour VTEC, la différence n'étant pas statistiquement significative. La présence de stigmata d'infection à Rotavirus dans notre série ainsi que dans les séries française et argentinienne peut ne pas avoir d'effet sur le déclenchement de SHU, et n'être qu'une coïncidence.

*Tableau 8 : Répartition des cas de SHU dans les différentes études selon les données de la microbiologie*

	Notre série	France	Norvège	Argentine
E. coli (VTEC)	7%	33%	90%	52%
Rotavirus	7%	4%	0	30%
Echovirus	0	5%	0	0
Pas d'étiologie infectieuse	86%	58%	10%	82%

### III. Aspects cliniques et paracliniques en phase aiguë :

Le début du SHU survient brusquement et le diagnostic repose surtout sur l'atteinte rénale et hématologique

#### 1. Les prodromes digestifs :

Dans la littérature, la présence d'une diarrhée prodromique est retrouvée dans une grande majorité des cas de SHU typique : 80% à 100% des cas selon les études (54,57,58,59), alors que dans notre étude, elle est retrouvée dans 73% des cas.

La majorité des cas de diarrhée rapportés dans notre série sont des diarrhées glairosanglantes, ce qui est proche des données de littérature qui montre la large prédominance des diarrhées sanglantes, et ce qui semble bien cohérent avec le caractère entérohémorragique et entéroinvasif des VTEC(86). L'intervalle entre le début de diarrhée et la survenue de SHU est en moyenne de 6 à 8 jours selon les études, ce qui est en concordance avec nos constatations.

#### 2. L'atteinte rénale :

Sur le plan rénal, on observe un taux d'anurie de 73%, ce qui est concordant avec les données de la plupart des études qui décrivent des taux de 33% à 86% .La durée d'anurie est rarement rapportée dans la littérature, elle est de 9 jours dans l'étude de Spizziri et al, elle est de 10,7 jours dans notre série. Les données publiées font état d'une proportion importante de patients dialysés de l'ordre de 44% à 82% (53% dans notre série).

L'HTA est retrouvée en phase aiguë dans 41 à 66% des cas selon les études (54, 57, 58,59) soit une variation considérable d'une série à l'autre. Dans notre série, le taux est de 67%. Les différences observées peuvent peut-être s'expliquer par l'utilisation de normes différentes selon les études

### 3. L'atteinte hématologique :

Sur le plan hématologique, l'anémie hémolytique avec présence de schizocytes, élévation du du LDH, et diminution de l'haptoglobine, ainsi que la thrombopénie au diagnostic sont retrouvées dans 100% et 87% des cas respectivement dans notre série , ce qui semble très rapproché des données de la littérature, dont l'anémie est retrouvée dans 100% dans toutes les études(54,57,58,59), alors que la thrombopénie est retrouvée dans 90 à 93% selon les études(54,54,58,59) .Tous les cas de notre série ont cependant développé une anémie et une thrombopénie au cours de leur épisode de SHU , l'absence de thrombopénie au diagnostic dans certains cas pouvant s'expliquer par la précocité de la première numération-formule sanguine.

### 4. L'atteinte digestive :

La fréquence des entérocolites ischémohémorragique constatée dans notre série (7%) est également proche de celle rapportée dans la littérature (entre 10 et 20% pour Loirat(74) , 14% pour Kelles et al) (82).

### 5. L'atteinte neurologique :

Les données de la littérature (54,57,58,59) confirment la fréquence des atteintes du système nerveux centrale au cours du SHU avec des proportions allant de 26 à 66% des cas (20% dans notre série), mais vu que les patients ayant présenté des signes neurologique dans notre série ont présenter une HTA, un question se pose sur l'étiologie de ces atteintes sont lié à l'HTA ou au SHU ?

## 6. L'atteinte hépatique :

Une atteinte hépatique est constatée dans 26 à 48% des cas selon les études (54, 57,59), contre une fréquence de 20% dans notre étude.

## 7. L'atteinte pancréatique :

10 à 20% des patients ont une pancréatite d'après les données de la littérature(58,59) : aucun patient de notre série n'a présenté d'atteinte pancréatique, cependant, le dosage de l'amylasémie et de l'amylasurie n'a pas été systématique.

## 8. L'atteinte cardiaque :

Les atteintes cardiaques ne sont pas rares dans notre série (40%des cas), elles sont à type de cardiomyopathies, contre une fréquence rare allant de 7 à 8% selon les études (57, 58,59), pour ces atteintes la même question se pose, sont ils secondaire à l'HTA, ou au SHU?

Au total, une atteinte extra-rénale est fréquente dans notre série 60% des cas, ce qui est concordant avec les données de la littérature : 50 à 66% selon les études (54, 57, 58,59).

*Tableau 9: Les différentes atteintes de SHU selon les études :*

		Notre série	France	Norvège	Argentine	Casablanca
Prodromes digestifs	Diarrhée	73%	89%	80%	93%	82%
Atteinte rénale	oligoanurie	73%	37%	80%	86%	91%
	HTA	67%	66%	50%	50%	17.4%
Atteinte digestive		7%	11%	30%	10%	4%
Atteinte cardiaque		40%	7%	0%	8%	0%
Atteinte pancréatique		0%	0%	20%	10%	0%
Atteinte hépatique		20%	48%	0%	26%	0%
Atteinte neurologique		20%	52%	50%	66%	26%
Atteinte hématologique	Anémie	100%	100%	100%	100%	100%
	Thrombopénie	87%	92.5%	90%	93%	82%

#### IV. Critères évolutifs :

Le taux de mortalité du SHU, se situant entre 4 et 10% selon les séries (57, 58,59), il est de 14% dans notre série, contre un taux de mortalité très élevé à Casablanca 52%.La mortalité du SHU est liée en majeure partie aux atteintes multiviscérales.

Sur le plan de l'évolution rénale, les résultats de notre série sont proches de ceux rapportés dans la littérature. Ainsi, la proportion de patients qui présentent des séquelles rénales à type de protéinurie et /ou d'HTA et /ou insuffisance rénale chronique varie de 10 à 40% selon les études (54, 57, 58,59), 5 à 10% des cas ont évolué vers une insuffisance rénale chronique terminale selon ces études dans notre série, l'évolution est marquée par une insuffisance rénale chronique non terminale dans 6.66% des cas. La série ayant la durée de suivie la plus longue (15 à 28 ans) est celle de Gagnadoux et al (5) : elle montre des résultats bien plus péjoratifs avec une évolution vers une atteinte rénale séquellaire dans 66% des cas, dont 14% ont une insuffisance rénale chronique non terminale, et 10% ont une insuffisance rénale terminale.

L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique sévère après la phase aigue du SHU se fait habituellement après une période de récupération (parfois seulement partielle ) de la fonction rénale, Certains, comme Rapetto( 59), suggèrent que la réduction du nombre de néphrons fonctionnels suite à la phase aigue du SHU entraine une hypofiltration compensatrice des néphrons restant ce qui conduit , à plus ou moins longue échéance , à une altération de ces néphrons . L'ensemble de ces résultats montrent la nécessité d'un suivi rénal prolongé après un SHU typique, en particulier si des facteurs de risques d'évolution rénale péjorative sont identifiés.

## V. Facteurs pronostiques :

Comme nous l'avons rapporté ci dessus, 5 à 40% des patients ayant présenté un SHU sont en IRC après 5 à 25 ans de suivi, Ceci justifie de repérer des facteurs pronostiques d'une évolution rénale péjorative, d'autant que l'IRC peut apparaître très à distance de la phase aiguë du SHU. Ces facteurs pronostiques peuvent ainsi guider la durée et la périodicité du suivi néphrologique post-SHU.

La ponction-biopsie rénale (PBR) était pratiquée dans le SHU typique et seyait de marqueur pronostique. Gagnadoux et al(5) ont notamment montré que le pronostic rénal était meilleur en cas de lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) touchant moins de 50% de glomérules ; les lésions de nécrose corticale sont, quant à elles, celle de la signification pronostique est la plus péjorative.

La PBR cependant était abandonnée dans le SHU typique car la grande majorité des auteurs ont montré que le pronostic évolutif rénal était étroitement relié à la durée d'anurie lors de la phase aiguë (3, 4, 57, 58, 59, 78,79). Une durée d'anurie supérieure à 7 à 8 jours est de pronostic particulièrement péjoratif (3, 4,78). La durée d'anurie est donc aussi corrélée avec la gravité de l'atteinte histologique rénale. Elle constitue, de loin, le facteur pronostique qui fait l'objet du plus grand consensus.

De façon similaire et en toute logique, la durée de dialyse est un facteur pronostic d'évolution rénale péjorative (59,78). Ainsi, les patients dialysés se superposent, à quelques exception près, à ceux présentent une anurie et la durée de dialyse est souvent proche de celle de l'anurie.

Ceci est affirmée par les données de notre étude, vu que une évolution rénale sévère a été observée chez tous les patients ayant présenté une insuffisance rénale sévère oligoanurique, surtout si la durée d'anurie dépassent 7 jours, et ayant nécessité une dialyse.

Plusieurs auteurs ont décrit une corrélation entre le chiffre de globules blancs, en particulier le nombre de PNN (74,80,81), et le risque d'évolution rénale péjorative. Certains avancent l'hypothèse que cette corrélation s'explique par le fait que les PNN constituent le transporteur sanguin de la shigatoxine du tube digestif vers les organes cibles.

Dans notre série 9 patients/15 ont présenté une hyperleucocytose à PNN, au diagnostic, l'évolution de 7 patients parmi eux est marquée par des atteintes séquellaires à type de d'HTA, d'atteinte glomérulaire et d'insuffisance rénale chronique

Par ailleurs, certains auteurs (59,74,) retrouvent une corrélation entre la présence de lésions sévères du système nerveux centrale ou le système digestif avec atteinte colique sévère voire prolapsus rectal et l'évolution rénale péjorative .Ceci pourrait s'expliquer par le parallélisme entre la gravité de l'atteinte extra rénale et celle de l'atteinte rénale.

Hüsman et al(4) retrouvent comme facteurs pronostique l'HTA en phase aiguë (en plus d'anurie) : cependant, l'HTA peut n'être que le reflet de la sévérité de l'atteinte rénale ou celui de l'expansion du compartiment liquidien en rapport avec l'anurie ; le rôle propre de l'HTA dans l'évolution rénale reste donc à déterminer. D'ailleurs, Kelles et al (82) .ne retrouvent pas l'HTA comme facteur pronostic.

Les patients ayant présenté une HTA dans notre série (67% des cas) ont présenté une atteinte rénale séquellaire avec une insuffisance rénale chronique chez un patient.

Signalons que le pronostic de SHU est moins bon chez les enfants que chez les nourrissons, ce qui confirme que l'âge diminué de diagnostic est un facteur de bon pronostic, ce qui est confirmé par les données de la littérature(83).

Au total, les données de la littérature ont permis de montrer que l'évolution vers une atteinte rénale chronique dans les suites d'un SHU typique est fonction de :

- De la présence d'une anurie et de sa durée ;
- De la nécessité d'une dialyse et de sa durée ;
- Du nombre de PNN au diagnostic ;
- De la présence d'une HTA maligne ;
- Et de la présence d'atteinte(s) extrarénale(s) sévère(s).

## VI. Traitement du SHU de l'enfant :

La forte diminution du taux de mortalité dans les dernières années est essentiellement due à l'amélioration du traitement conservateur, en particulier chez les très jeunes enfants. L'utilisation de médicaments antihypertenseurs très efficaces, et les progrès dans le domaine des techniques d'hémodialyse et de dialyse péritonéale, ont beaucoup contribué à la diminution de la mortalité.

### 1. Traitement symptomatique :

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

Quelle que soit la situation, la mise en œuvre de mesure symptomatique peut pallier les conséquences les plus graves du SHU.

a. Epuration extrarénale:

Le développement de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de SHU impose une surveillance très précise et régulière de l'état d'hydratation pour éviter la surcharge hydrosodée et les épisodes d'hypertension artérielle et d'œdème pulmonaire. Le recours à la dialyse peut être nécessaire. En cas de surcharge manifeste, des diurétiques à forte dose type furosémide par voie veineuse peuvent être utilisés pour augmenter la diurèse. Leur surdosage peut conduire à des épisodes de déshydratation qui augmentent le risque de micro thromboses intrarénales. La dialyse soustractive ou l'ultrafiltration isolée sont en général plus efficaces

L'insuffisance rénale récupère parfois intégralement après le SHU mais en fonction de la sévérité de l'épisode initial et de la nécessité de dialyse, des séquelles restent possibles dans 10 à 30% des cas. En cas d'insuffisance rénale chronique, la maladie s'éteint habituellement quand le stade de la dialyse est atteint(94).

Dans notre série 53% des patients ont été dialysés pour une durée allant de 2 semaines à 1 an.

b. Traitement de l'HTA :

L'hypertension artérielle doit être traitée avec des agents vasodilatateurs et en particulier par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (IEC/ARAII), associés ou non aux inhibiteurs calciques ou les bêtabloquants; ils permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. Il s'agit d'un élément essentiel du traitement symptomatique avec un objectif tensionnel strict ne dépassant pas 120 mm Hg de systolique. Il est nécessaire également d'éviter tout

médicament néphrotoxique et les agents opiacés qui peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Dans notre série les antihypertenseurs qui ont été administré sont

- IEC+IC chez 4 patients.
- IEC+IC+ $\beta$ bloquant chez 4 patients.

c. Traitement de l'anémie :

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

Un traitement systématique par acide folique peut être administré pour aider à la correction de l'anémie.

d. Autres traitements symptomatiques :

En cas de diarrhée aigue sanglante, les patients doivent être admis à l'hôpital et isolés. Une réhydratation par voie intraveineuse et le maintien d'un apport hydrique suffisant permettent de limiter la sévérité de l'atteinte rénale, surtout si cette hydratation est débutée avant l'apparition de l'insuffisance rénale (93).

Les antibiotiques ne doivent pas être administrés à ces patients au risque d'augmenter la fréquence du SHU par un mécanisme qui reste encore mal connu mais qui fait probablement appel à une lyse bactérienne massive dans la lumière digestive (94). De même, il n'est pas recommandé d'administrer des agents inhibiteurs de la motilité digestive ou des dérivés opiacés car ils semblent également augmenter le risque de SHU ou de complications neurologiques.

e. Immunosuppresseurs :

Plusieurs études ont confirmé l'intérêt des glucocorticoïdes dans cette maladie même si certains patients ont pu guérir en l'absence de traitement corticoïde (95). D'autres traitements immunosuppresseurs sont aujourd'hui recommandés en cas de forme résistante tels que l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), le cyclophosphamide, la vincristine voire la cyclosporine. Des essais cliniques de qualité manquent pour préciser les indications de ces traitements.

La splénectomie ou le rituximab pourraient diminuer la fréquence des rechutes (96).

Dans notre série, 80% des patients ont reçu des immunosuppresseurs à base de d'une corticothérapie chez 9 patients, et d'une association de corticothérapie et de cyclophosphamide chez 3 patients.

## 2. Traitement spécifique des SHU atypiques :

Le traitement des SHUa par les perfusions de plasma frais congelé (PFC) ou par les échanges plasmatiques (EP) a été entrepris il y a de nombreuses années, bien avant que la logique de ces traitements ne soit démontrée. En effet, le PFC apporte les différents facteurs circulants du complément, en particulier du FH et du FI. Les perfusions de PFC ne peuvent pas dépasser un volume de 10 ml/kg de poids, ou au maximum 20 ml/kg, et ne sont envisageables que si la fonction rénale est conservée et la tension artérielle normale. Les EP soustraient 40 à 60 ml/kg du plasma du patient, et restituent en parallèle un volume équivalent de plasma humain normal. Les EP permettent donc d'administrer des quantités beaucoup plus importantes de PFC, et donc de FH ou de FI.

Par ailleurs, ils permettent peut-être la soustraction de facteurs circulants qui entretiennent le processus du SHU (tels que des facteurs agrégants, ou ce qu'on appelle des cytokines, qui contribuent aux lésions des parois vasculaires). Quelques

observations récentes dans la littérature médicale et dans notre expérience illustrent l'efficacité des EP avec restitution au PFC, ou des perfusions de PFC chez des patients ayant une mutation du FH. Il devrait en être de même en cas de mutation du FI. Quelques cas de SHU atypiques inexplicables ont également une réponse favorable aux EP. Notons que les EP sont efficaces en cas d'anticorps anti FH, soustraits par les EP, en association à un traitement immunosuppresseur.

En pratique, le traitement actuellement recommandé est pour la 1ère poussée de SHU atypique et pour les rechutes, la plasmathérapie intensive, c'est-à-dire des EP avec restitution au PFC, quotidiens pendant au moins 1 semaine et jusqu'à ce que les plaquettes soient normalisées depuis quelques jours, puis espacés progressivement. A titre préventif, un EP par semaine est en règle générale nécessaire.

Pour les patients porteurs d'une mutation de MCP, l'efficacité de ces traitements est douteuse puisque le plasma n'apporte pas de MCP. Nous continuons néanmoins à réaliser des EP lors des poussées dans l'espoir de soustraire des facteurs nocifs et peut être d'apporter des facteurs bénéfiques. En revanche, les EP ou les perfusions de PFC à titre préventif ne semblent pas être justifiés.

Une autre thérapeutique qui pourrait se développer dans les années à venir est l'administration d'un inhibiteur du complément, sous la forme d'un anticorps monoclonal humanisé tel que l'eculizumab. Il s'agit d'un anticorps anti-C5 qui bloque l'activation terminale du complément. Le FH étant synthétisé par le foie, il était logique de proposer une greffe de foie chez les patients ayant un SHUa sévère lié à une mutation du FH.

En cas de mutation du FH et du FI, la prévention et le traitement de la récurrence du SHU après greffe de rein repose sur les EP quotidiens. Un EP doit être fait juste avant l'intervention, et du PFC doit être perfusé pendant l'intervention. Les EP sont maintenus au moins 1 semaine après la greffe, puis sont espacés progressivement à un EP par semaine. Le taux de récurrence après greffe dans les SHU inexplicables n'étant

que de l'ordre de 30 %, on est en droit dans ces cas de ne débiter le programme EP que si des signes de récurrence apparaissent, et non pas à titre préventif.

Dans un avenir proche, l'administration de concentré de FH sera une solution plus pratique pour entourer la greffe de rein chez les patients ayant une mutation du FH. Enfin, la greffe combinée foie + rein est une solution raisonnable chez les patients ayant une mutation du FH ou du FI, si elle est entourée d'une plasmathérapie intensive(97).

## VII. Prévention :

La transmission des bactéries *Escherichia coli* à l'être humain se fait par la consommation d'aliments contaminés. Les principaux aliments à risques sont la viande consommée crue ou insuffisamment cuite, le lait cru ou les produits laitiers au lait cru, ainsi que les végétaux consommés crus (salades et légumes par exemple). La bactérie peut aussi se propager par contact direct avec une personne infectée, via des matières fécales. La transmission à l'être humain peut enfin se faire par contact direct avec des animaux contaminés ou avec l'environnement contaminé par leurs excréments.

Mesures d'hygiène :

Selon les recommandations de l'OMS il existe 5 clefs pour des aliments plus sûrs résumés ci-dessous(98) :

1. Tout d'abord il faut se laver les mains. Il est très important de se laver ou de se désinfecter les mains après être allé aux toilettes, avant de toucher les aliments, après avoir manipulé des aliments crus et avant de manger. La désinfection des mains est plus efficace pour tuer les bactéries qu'un lavage simple des mains. Elle est donc préférable à chaque fois. Le lavage des mains reste toutefois obligatoire afin d'éliminer les salissures visibles des mains. En raison de la

nature agressive de cette bactérie, si vous êtes en contact avec quelqu'un qui montre des symptômes d'ECEH, il est primordial de vous laver les mains après contact avec cette personne.

2. Nettoyer et désinfecter les surfaces et ustensiles en contact avec les denrées alimentaires avant le contact avec des aliments. Conserver séparément les aliments crus des aliments prêts à consommer afin d'éviter une contamination croisée et les laver minutieusement.

3. Faire bien cuire les aliments. Les bactéries ECEH sont détruites à condition d'atteindre une température de 70°C (160°F). L'utilisation d'un thermomètre est recommandée pour s'assurer que les aliments atteignent bien 70°C.

4. Toujours utiliser de l'eau saine pour la cuisine et le nettoyage.

5. Conserver les aliments à une bonne température. Les aliments froids doivent être conservés au froid (en-dessous de 4°C) et les aliments chauds doivent rester chauds (au-dessus de 65°C) (98)

# CONCLUSION

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une atteinte rénale secondaire à des lésions de microangiopathie thrombotique.

C'est une pathologie du nourrisson et du petit enfant, il présente la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans.

Sur le plan anatomopathologique, le SHU typique se caractérise essentiellement par des atteintes glomérulaires alors que dans le SHU atypique, ce sont surtout les artérioles et les artères de petit calibre qui sont touchées. Cette prédominance de lésions peut être un paramètre de distinction entre ces deux types de SHU.

La physiopathologie de SHU typique est très différente de celle de SHU atypique.

La forme typique est la plus fréquente chez l'enfant survenant après un épisode de diarrhée à *Escherichia coli* entéropathogène. D'autres germes peuvent être en cause tels que *Shigella dysenteriae* ou pneumocoque. Le SHU typique survient le plus souvent dans un contexte sporadique, mais peut survenir également dans un contexte épidémique, d'où la nécessité d'une surveillance épidémiologique, surtout en période estivale où une recrudescence de SHU est observée.

La forme atypique est moins fréquente, de diagnostic généralement difficile, et de pronostic réservé, d'où la nécessité de bien connaître cette entité.

L'insuffisance rénale est réversible dans la majorité des cas, mais des séquelles rénales à long terme s'observent chez environ un tiers des patients, en particulier lorsque la durée de l'anurie initiale dépasse une semaine. Le traitement de cette forme est purement symptomatique (transfusion de culot globulaire, traitement de l'insuffisance rénale aiguë).

Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques peut constituer une base pour des avancées thérapeutiques permettant d'arrêter le processus aboutissant au SHU.

La présence d'une anurie et de sa durée, la présence d'une hypertension artérielle maligne, la nécessité d'une dialyse et sa durée, le nombre de PNN au diagnostic, ainsi que la présence d'atteintes extrarénales, sont des facteurs pronostic d'une insuffisance rénale péjorative.

Le pronostic de SHU s'est nettement amélioré grâce à une meilleure prise en charge symptomatique, et au progrès de l'épuration extrarénale.

Une surveillance prolongée et rapprochée est indispensable quelque soit le type de SHU.

La prévention de SHU typique est possible.

# RESUME

# Résumé

Le syndrome hémolytique et urémique est une microangiopathie thrombotique caractérisée par une triade clinico-biologique associant une insuffisance rénale aiguë, une anémie hémolytique microangiopathique et une thrombopénie.

L'objectif de cette thèse est de faire une mise au point sur cette pathologie à travers les données de la littérature et l'étude rétrospective descriptive de 15 cas de SHU colligés entre les années 2007 et 2011 au sein de l'unité de néphrologie pédiatrique à l'hôpital des enfants au CHU Ibn Sina de Rabat.

L'analyse de notre série montre :

- 67% des cas correspondent à des SHU typiques très probables, pour les autres cas, il pourrait s'agir de SHU atypique du fait de ses caractéristiques cliniques et évolutives.
- L'âge moyen de nos malades est de 63 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 10 ans, et le sexe ratio est de 2.  
73% des patients ont présenté une diarrhée prodromique qui a été le plus souvent glairo-sanglante, avec un délai entre le début de la diarrhée et le SHU de 7 jours en moyenne.
- l'insuffisance rénale est oligoanurique dans 73% des cas, HTA est retrouvée dans 67% des cas, une anémie hémolytique est retrouvée chez 100% des cas, 87% des patients avaient une thrombopénie au moment de diagnostic, les autres l'ont développée secondairement, l'atteinte extrarénale a concerné 60% des patients, l'atteinte cardiaque est la plus fréquente 40% des cas, une atteinte digestive est observée chez 7% des patients, une atteinte neurologique est retrouvée dans 20% des cas, une atteinte hépatique est retrouvée dans 20% des cas, le taux de mise en évidence d'une infection à E. coli est de 7% des cas.

- Sur le plan thérapeutique, la dialyse a été indiquée chez 53%, tous les patients ont reçus des antihypertenseurs, et ont été transfusé en culots globulaire, les immunosupresseurs ont été administré chez 80% des patients.
- Sur le plan évolutif, le taux de mortalité est de 7%, une atteinte séquellaire à type d'atteinte glomérulaire est rapporté dans 33%des cas, une HTA dans 67% des cas, l'évolution vers une insuffisance rénale chronique non terminale concerne 7% des cas. Aucun patient n'a développé une insuffisance rénale terminale, mais une surveillance à long terme reste indispensable, surtout si les facteurs pronostic d'une atteinte rénale péjorative sont présentes.

L'amélioration du pronostic de SHU dépend essentiellement de l'amélioration du traitement conservateur, l'utilisation de médicaments antihypertenseurs très efficace, et les progrès dans le domaine des techniques d'hémodialyse et de dialyse péritonéale.

# ABSTRACT

The Hemolytic and uremic syndrome is a thrombotic microangiopathy characterized by a clinical and biological triad combining acute renal failure, microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia.

The aim of this study is to build up a state of art about this pathology through the literature data and the retrospective study on 15 SHU cases collected between the years 2007 to 2011 in the Pediatric Nephrology Unit at Children's Hospital at Ibn Sina Hospital in Rabat

Analysis of our cases shows :

67% cases correspond very likely to typical HUS, for others it could be atypical HUS because of its clinical and scalable features.

- The average age of our patients is 63 months and ranged from 6 months to 10 years. The sex ratio is 2.
- 73% of patients has presented a prodromal diarrhea, which was most often glairosanglante, with an average delay of 7 days between the onset of diarrhea and HUS.
- Renal failure is oligoanuric in 73 % cases, hypertension was found in 67 % cases, hemolytic anemia was found in 100% of cases, 87 % of patients had thrombocytopenia at the time of diagnosis, The others have developed it secondarily, an external concern 60 % of patient, cardiac involvement is the most common 40% cases, digestive impairment is observed in 7% of patients, neurological impairment was found in 20%,an hepatic impairment was found in 20 % cases, the rate of infection with E. coli is 7 % cases.

- On the therapy, dialysis was indicated in 53 %, all patients received antihypertensive drugs, and were transfused with red blood cells, the immunosuppressive was administered to 80 patients %.
- On the evolutionary, the mortality rate is 7 %, sequelae glomerular impairment was reported in 33 % cases, hypertension in 67 % cases, the move towards a non-terminal chronic renal failure concerns 7% cases. No patient developed a terminal renal failure, but a long-term monitoring is needed close and prolonged, especially if the prognosis factors of pejoratif renal failure are present.

The HUS prognosis improvement depends mainly on the improvement of conservative treatment, the use of antihypertensive drugs is very effective, and the upgrade of hemodialysis and peritoneal dialysis technics.

## ملخص

متلازمة انحلال الدم يوريمي هي اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري و التي تتميز بثالوث سريري وبيولوجي حيث تجمع القصور الكلوي الحادة، اعتلال الصفائح وفقر الدم الانحلالي .

الهدف من هذه الأطروحة هو التركيز على هذا المرض عبر البيانات والكتابات الوصفية بالاضافة الى دراسة بأثر رجعي من 15 حالة من حالات متلازمة انحلال الدم يوريمي جمعت بين عامي 2007 و 2011 في وحدة أمراض الكلى للأطفال في مستشفى الاطفال بمستشفى ابن سينا في الرباط .

تحليل السلسلة تبين لنا :

- 67% من الحالات تتوافق، من المرجح جدا، مع متلازمة انحلال الدم يوريمي نموذجية ، بالنسبة للآخرين يمكن أن يكون متلازمة انحلال الدم يوريمي شاذة بسبب معالمه السريرية.
- يبلغ متوسط عمر المرضى 63 شهرا ، وتراوحت اعمارهم بين 6 أشهر إلى 10 سنوات ونسبة الجنس هي 2 - ان 73 % من المرضى من الإسهال، الذي كان في معظم الأحيان دموي، مع تأخير بين الإصابة بالإسهال و متلازمة انحلال الدم يوريمي بحوالي 7 أيام .

- كان الفشل الكلوي مع انقطاع البول بنسبة ضئيلة في 73 % من الحالات، وجدت حالات ارتفاع ضغط الدم في 67 % ، وجد فقر الدم الانحلالي في كل الحالات، 87 % من المرضى ابانوا عن خلل الصفائح في وقت التشخيص ، والبعض الآخر طورها ثانويا،كانت الاصابات خارج الكلية عند 60 % من المرضى ، الاصابات القلبية هي الأكثر شيوعا حيث مثلت 40 % ، كما لوحظ ضعف في الجهاز الهضمي عند 7 % من المرضى ، وجدت الاصابات العصبية عند 20 % ،تم العثور على تلف الكبد في 20 % من الحالات ، ومعدل الإصابة بفيروس المظاهرة القولونية هي 7 % من الحالات،

- في ما يخص العلاج،أشير إلى غسيل الكلى في 53 % ، تلقى جميع المرضى الأدوية الخافضة للضغط مع نقل خلايا الدم الحمراء ،و منحت مقويات المناعة في 80 % .

- على التطور ، معدل وفيات الأطفال هو 7 % ،بلغ عقابيل من نوع كبيبي 33 % ،ارتفاع ضغط الدم في 67 % ،التطور نحو فشل كلوي مزمن غير نهائي عند 7% من الحالات، ما من مريض ابان عن فشل كلوي نهائي، ولكن هناك حاجة إلى رصد طويل الأجل ،خصوصا إذا كانت عوامل التكهن من قصور كلوي موجودة .
- تحسين التكهن بمتلازمة انحلال الدم يوريمي يعتمد بشكل رئيسي على تحسين العلاج المحافظ ،

واستخدام الأدوية الخافضة للضغط الفعالة جدا ، والتقدم في تقنيات غسيل الكلى وغسيل الكلى البريتوني.

## **Liste des tableaux :**

Tableau 1 :Le nombre de malades hospitalisés pour SHU au service de pédiatrie au CHU de Rabat :.....	49
Tableau 2 :Nombre de cas de SHU en fonction des tranches :.....	50
Tableau 3 :Répartition des cas de SHU de notre série en fonction du sexe : .....	51
Tableau 4 :manifestations cliniques en phase prodromique chez les patients de notre série .....	52
Tableau 5 : Les données biologiques chez les patients de notre série :.....	58
Tableau 6 :L'âge moyen et le sexe ratio dans les différentes séries.....	64
Tableau 7 :Fréquence de prise d'antibiotique et de ralentisseurs de transit selon les différentes études .....	65
Tableau 8 :Répartition des cas de SHU dans les différentes études selon les données de la microbiologie .....	70
Tableau 9 : Les différentes atteintes de SHU selon les études .....	73

## Liste des figures :

Figure 1 : _Schizocytes en microscopie optique.	8
Figure 2 : _thrombus intracapillaires (microscopie optique)	15
Figure 3 : _lésions artérielles rénales prolifératives avec occlusion quasi complète de la lumière glomérulaire (microscopie optique)	17
Figure 4 : _Dépôt de fibrine (coloration orange) dans les capillaires glomérulaires au cours d'une MAT (microscopie optique).	17
Figure 5 : _Dépôts sous endothéliaux(microscopie électronique)	20
Figure 6 : _Activité physiopathologique de la shigatoxine .	25
Figure 7 : _Situation phisologique.	26
Figure 8 : _Fixation de la stx à la cellule endothéliale glomérulaire , sécrétion de multimères de vWF anormalement longs,adhésion plaquettaire par la glycoprotéine Ib à ces multimères ,activation plaquettares par la stx et agrégation plaquettaire.	27
Figure 9 : _activation de la cascade de la coagulation (voie exogène) et formationde thrombi fibrino-plaquettares dans la microcirculation .	28
Figure 10 :Schéma d'activation et d'amplification de la voie alterne du complément.	34
Figure 11 :Historique des découvertes.	37
Figure 12 :Représentation schématique des mécanismes secondaires à l'activation de la voie alterne du complément aboutissant à la formation du thrombus.	38
Figure 13 :Répartition des cas de SHU en fonction d'âge	50
Figure 14 :Répartition des cas de SHU en fonction du sexe	51
Figure 15 :Présentation de la diarrhée et type de diarrhée chez les patients de notre série	52
Figure 16 :Fréquence de l'oligo-anurie chez les patients de notre série	54

Figure 17 :Atteinte hépatique chez les patients de notre série_____	55
Figure 18 :Principales caractéristiques cliniques du SHU_____	56
Figure 19 :Evolution du SHU_____	61
Figure 20 :Etapas de dignostic des infections E.coli producteurs de shiga-toxines.____	69

# BIBLIOGRAPHIE

1. Haeghebaert S, Vaillant V, Espié E, Bouvet Ph, Grimont F et le réseau des néphrologues pédiatres Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant de moins de 15 ans, 2001 in Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n 20,13 Mai2003
2. GS Hill ; La biopsie rénale dans les syndromes hémolytiques et urémiques In La biopsie rénale, Droz D et Lantz B, Editions Inserm, 1997, p.365-77
3. Loirat C, Baudouin V, Syndrome hémolytique et urémique in Progrès en pédiatrie n 9, néphrologie pédiatrique, Edition Doin
4. Hüseman D, Gellermann D, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrich JHH, Filler G Long-term prognostic of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow *Pediatr Nephrol* (1999);13:672-7
5. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic uremic syndrome *Clin nephrol* (1996);46(1):39-41
6. Rapetto HA et al. Epidemic hemolytic uremic syndrome in children *Kidney Int* (1997);52:1708-19
7. JL Moake Trombotic microangiopathies *N Engl j Med* (2002);347(8):589-600
8. Moxley RA *Escherichia coli* o157: H7: an update on intestinal colonization and virulence mechanisms *Anim Health Res Rev*(2004);5(1):15-33
9. Ludwig K, Müller-Wiefel DE Pathmechanisms in the hemolytic uremic syndrome *Nephrol Dial Transplant* (1998);13:23-7

10. Merani-Kurkdjian P, Bingen E  
Syndrome hémolytique et urémique : aspects microbiologiques  
Arch Pédiatr (2001) ;8(suppl 4) :785-91
  
11. Ruggenti P, Remuzzi G  
Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies  
Journal of nephrology (1998);11(6): 300-10
  
12. Proesmans Wat  
The role of coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome  
Semin Thromb hemost (2001);27(3):201-5
  
13. Bitzan M, Bickford BB, Foster GH  
Verotoxin (shigatoxin) sensitizes renal epithelial cells to increased heme toxicity: possible implications for the hemolytic uremic syndrome  
J Am Soc Nephrol (2004);15:2334-43
  
14. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, Williams GD, Watkins SL, Igrashi T, Tarr PI  
Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic- uremic syndrome  
N Engl J Med (2002);346:23-32
  
15. Van Greet C, ProesmansW, Arnout j, Vermylen J, Declerck PJ  
Activation of both coagulation and fibrinolysis in childhood hemolytic uremic syndrome  
Kidney Int (1998);54:1324-30
  
16. Nevard CH, Jurd KM, Lane DA, Philippou H, Haycock GB, Hunt BJ  
Activation of coagulation and fibrinolysis in childhood diarrhea-associated haemolytic uraemic syndrome  
Thrombotic haemost (1997);78(6): 1450-5

17. Bergstein JM, Riley M, Bang NU  
Role of plasminogen-activator inhibitor type 1 in the pathogenesis and outcome of the hemolytic and uremic syndrome  
N Engl J Med (1992);327(11):755-9
18. Monzel D, Levi M, Dooijewaard G, Peters M, ten Cate JW  
Impaired fibrinolysis in the hemolytic-uremic syndrome in childhood  
AnnHematol (1994); 68(1):43-8
19. WL Chandler, MC Alessi, MF Aillaud, P Henderson, P Vague, I Juhan- Vague  
Clearance of tissue plasminogen activator (t PA) and tPA/plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1) complex, Relationship to elevated TPA antigen in patients with high PAI-1 activity levels circulation (1997) ;96 :761-8
20. Israels LG, Israels ED  
Von Willebrand Factor  
In Mechanisms in hematology, 1997,
21. Veyradier A, Lavergne JM, Ribba AS, Obert B, Loirat C, Meyer D, Girma JP  
Ten candidate ADAMTS 13 mutations in six French families with congenital thrombotic  
J Thromb Haemost (2004);2(3):424-9
22. Marques MB, Mayfield CA, Blackall DP  
Thrombotic thrombocytopenic purpura: from platelet aggregates to plasma  
Am J Clin Plathl (2004); 121 suppl: S 89-96
23. Veyradier A, Obert B, Haddad E, Cloarec S, Nivet H, Foulard M, Le Delattre P, Lakhdari M, Meyer D, Girma JP, Loirat C  
Severe deficiency of the specific von willbrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome  
J Pediatr (2003); 142(3): 310-7

24. Hovinga JA, Studt JD, Alberio L, Lammie B  
Von willbrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity determination in the diagnosis of thrombotic microangiopathie: the Swiss experience  
Semin Hematol (2004); 41(1): 75-82
25. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Fujimura Y  
The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic hremic syndrome  
Semin Hematol (2004);41(1):68-74
26. George JN, Vesely SK, Terell DR  
The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome(TTP-HUS) registry: a community perspective of patients with clinically dignosed TTP-HUS  
Semin Hematol (2004);41(1):60-7
27. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM  
Mutations in a member of the ADAMTS 13 gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura Nature (2001);413:488-94
28. Tsai HM  
Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura  
Semin Thromb Hemost (2004);30(5):549-57
29. Licht C, Stapenhorst L, Simon T, Budde U, Schneppenheim R, Hoppe B  
Two novel ADAMTS 13 gene mutations in thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome  
Kidney Int (2004):66(3):955-8

30. Noris M, Ruggenenti P, Perna A, Orisio S, Caprioli J, Skerka C, Vasilie B, Zipfel PF, Remuzzi J  
Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura  
*JAmSocNephrol*(1999);10:281-93
31. Kind T, Levy J, Lee M, Kaicker S, Nicholson JF, Kane SA.  
Cobalamin C disease presenting as hemolytic-uremic syndrome  
in the neonatal period. *JPediatrHematolOncol*2002;24:  
327-9.
32. Niaudet P, Gagnadoux M, Broyer M, et al. Hemolytic-uremic syndrome: hereditary forms and forms associated with hereditary diseases.  
*AdvNephrolNeckerHosp*2000;30:261-80.
33. Walport MJ. Complement. First of two parts. *NEnglJMed*2001;344:1058-66.
34. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *AnnuRevMed*2008;59:293-309.
35. Schmidt CO, Herbert AP, Hocking HG, Uhrin D, Barlow PN. Translational mini-Review series on complement factor H: structural and functional correlations for factor H. *ClinExpImmunol*2011;151:14-24.
36. Jozsi M, Zipfel PF. Factor H family proteins and human diseases. *TrendsImmunol*2008;29:380-7.
37. Wu J, Wu YQ, Ricklin D, Janssen BJ, Lambris JD, Gros P. Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *NatImmunol*2009;10:728-33.
38. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into haemolytic-uraemic syndrome. *KidneyInt*1998;53:836-44.

39. Warwicker P, Donne RL, Goodship JA, Goodship TH, Howie AJ, Kumararatne DS, et al. Familial relapsing haemolytic-uraemic Syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1229-33.
40. Buddles MR, Donne RL, Richards A, Goodship J, Goodship TH. Complement factor H gene mutation associated with autosomal Recessive atypical haemolytic-uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2011;66:1721-2.
41. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel P, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. Italian registry of familial and recurrent HUS/TTP. The Molecular basis of familial haemolytic-uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hotspot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297-307.
42. Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, Katz Y, Kachko L, Carmi R, et al. Hypocomplementemic autosomal recessive haemolytic-Uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol* 1998;12:619-24.
43. 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.
44. Gagnadoux M, Broyer M, et al. Hemolytic-uremic syndrome: hereditary forms and forms associated with hereditary diseases. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2008;30:261-80.
45. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. International registry of recurrent and familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and F Mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79.

46. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Mannuelian T, Skerka C, Lenk D, et al. Haemolytic-uraemic syndrome and Mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003;40:676-81.
47. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical haemolytic-uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;16:2150-5.
48. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. International registry of recurrent and familial HUS/TTP. Familial haemolytic-uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542-7.
49. Fremeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, et al. Genetic and functional analyses of Membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical haemolytic-uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2017-25.
50. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in Complement factor B are associated with atypical haemolytic-uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:240-5.
51. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with Atypical haemolytic-uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555-63.
52. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035-50.

53. Karpman D, Manea M, Vaziri-Sani F, Stahl I A L, Kristoffersson A C. Platelet Activation in hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006;32: 128-45.
54. *Medecine du Maghreb* n117 syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant à Casablanca.
55. Zipfel P F, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. Italian registry of familial and recurrent HUS/TTP. The molecular basis of familial haemolytic-uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hotspot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297-307
56. Vaillant V, Espié E, Bouvet Ph, Grimont F et le réseau des néphrologues pédiatres Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant de moins de 15 ans, 2001 in *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n 20, 13 Mai 2003
57. Thèse de médecine : syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant université de CLERMONT-FERRAND en 2005
58. Department of Paediatrics, Oslo University hospital, Ulleval, Kirkeveien 166, 0407 Oslo, Norway
59. Rapetto HA et al. Epidemic hemolytic uremic syndrome in children *Kidney Int* (1997);52:1708-19
60. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections *N Engl J Med* (2002);342(26):1930-6

61. Pava AT, Nicols CR, Green DP  
Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in Institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations  
*J Pediatr* (1990);116:544-51
62. Vermeyen HM, Karch H, Brandis M, Zimmerhackl LB  
Enterohamorrhagic *E. coli* infections: Following transmission routes  
*Pediatr Nephrol* (2000);14(1):73-83
63. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nahkanishi N, Tataru K  
Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying  
*Escherichia coli* O157:H7 infection  
*Clin Nephrol*(1999); 52(6):357-62
64. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI  
Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections  
*Pediatrics* (1997);100(1):E12
65. Tart PI, Neill MA, Clausen CR, Watkins SL, Christie DL, Hickman RO. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome : importance of early cultures in establishing the etiology. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 553-6.
66. Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989 ; 2 : 15-38.
67. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin producing *Escherichia coli* infections. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 450-79.
68. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 142-201.

69. Frankel G, Phillips AD, Rosenshine I, Dougan G, Kaper JB, Knutton S. Enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* : more subversive elements. *Mol Microbiol* 1998 ; 30 : 911-21.
70. Paton AW, Paton JC, Goldwater PN, Heuzenroeder MW, Manning PA. Direct detection of *Escherichia coli* Shiga-like toxin genes in primary fecal cultures by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993 ; 31 : 3063-7.
71. Cavé H, Mariani-Kurkdjian R, Granchamp B, Elion J, Denaour E. Reliability of PCR directly from stool samples : usefulness of an internal control. *Bio Techniques* 1994 ; 16 : 809-10.
72. Chart H. Serodiagnosis of infection caused by *Escherichia coli* O157 : H7 and other Verotoxin producing *Escherichia coli*. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1993 ; 1 : 8-12.
73. Whittam TS, Wachsmuth IK, Wilson RA. Genetic evidence of clonal descent of *Escherichia coli* O157 : H7 associated with hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *J Infect Dis* 1988 ; 157 : 1124-33.
74. Loirat C  
Syndrome hémolytique et urémique typique post diarrhée : aspects cliniques  
*Arch Pédiatr* (2001) ;8(suppl4) :776-84
75. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H  
Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course  
*Am J Kidney Dis* (2004);43(6):976-82

76. Brimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M  
Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of Shigelle in Kwazulu/Natal  
*Pediatr Nephrol* (1997);11(5):560-4
77. De Petris L, Gianviti A, Caione D, Innocenzi D, Edefonti A, Montini G, De Palo T, Tozzi AE, Caprioli A, Rizzoni G  
Role of non-polio enterovirus infection in pediatric hemolytic uremic syndrome  
*Pediatr Nephrol*(2002); 17(10):852-5
78. Green DA, Murphy WG, Utley Ws  
Hemolytic uraemic syndrome: prognostic factors  
*Clin Lab Haematol* (2000);22(1):11-4
79. Loirat C  
Act Nephrol Hop Necker 1992  
Editions Flammarion
80. Havens PL, O'Rourke PP, Hahn J, Higgins J, Walker AM  
Laboratory and clinical variables to predict outcome in hemolytic uremic syndrome  
*Am J Dis Child* (1988);142(9):961-4
81. Walters MD, Matthei IU, Kay R, Dillon MJ, Barratt TM  
The polymerphuclear leucocyte count in childhood hemolytic uremic syndrome  
*Pediatr Nephrol* (1989);3(2):130-4
82. Kells A, Van Dyck M, Proesmans W  
Childhood haemolytic uraemic syndrome : long-term outcome and prognostic features  
*Eur J Pediatr* (1994); 153(1): 38-42
83. Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M, Habib R  
Haemolytic ureamic syndrome : prognostic factors in children over 3 years of age  
*Pediatr Nephrol* (1995);9(1): 24-9

84. Loirat C, Baudouin V, Sonsino E, et al. Hemolytic-uremic syndrome in the child. *Adv Nephrol* 1993;22:141-68.
85. Siegler R. Spectrum of extrarenal involvement in post diarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994;125:511-8.
86. Loirat C, Taylor CM. Hemolytic-uremic syndromes. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed., Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p.887-915.
87. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and haemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 2002;110:366-71.
88. Nathanson S, Deschenes G. Prognosis of Streptococcus pneumoniae-induced haemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;16:362-5.
89. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post dysenteric haemolytic-uremic syndrome in children during an epidemic of Shigella dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997;11:560-4.
90. Kaplan BS, Kaplan P. Hemolytic-uremic syndrome in families. In: Kaplan BS, Trompeter R, Moake J, editors. *Hemolytic-uremic Syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura*. New York: Dekker; 1992. p.213-25.
91. Kaplan B, Leonard M. Autosomal dominant haemolytic-uremic syndrome: variable phenotypes and transplant results. *Pediatr Nephrol* 2008;14:464-8.

92. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic Thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2008;135:1047-51.
93. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and Haemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-8.
94. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6.
95. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic Thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403.
96. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932-7
97. LOIRAT C, FREMEAUX-BACCHI V Service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris, Service d'Immunologie Biologique, HEGP, Paris NEPHROGÈNE N°45 Avril 2007
98. EHEC Fact Sheet FR v1 JUN 8 2011 Diversey Copyright © 2011, JohnsonDiversey, Inc.