

# SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE DE L'ENFANT

**Dr. François Cachat**

**Dr. Hassib Chehade**

**Unité de Néphrologie Pédiatrique**

**CHUV et FBM**

**Lausanne**

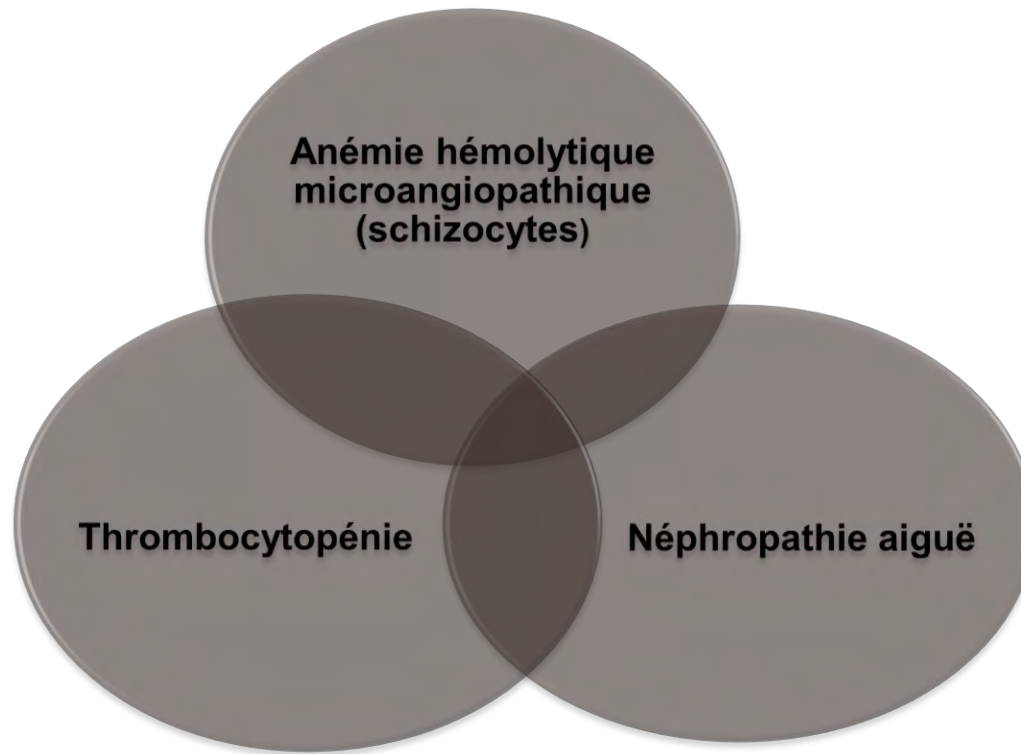
# Buts



- Présentation de la physio(patho)logie du SHU
- Présentation des différentes formes de SHU, de leur traitements, de leurs pronostics
- Discussion

# Syndrome hémolytique et urémique

## □ Triade biologique



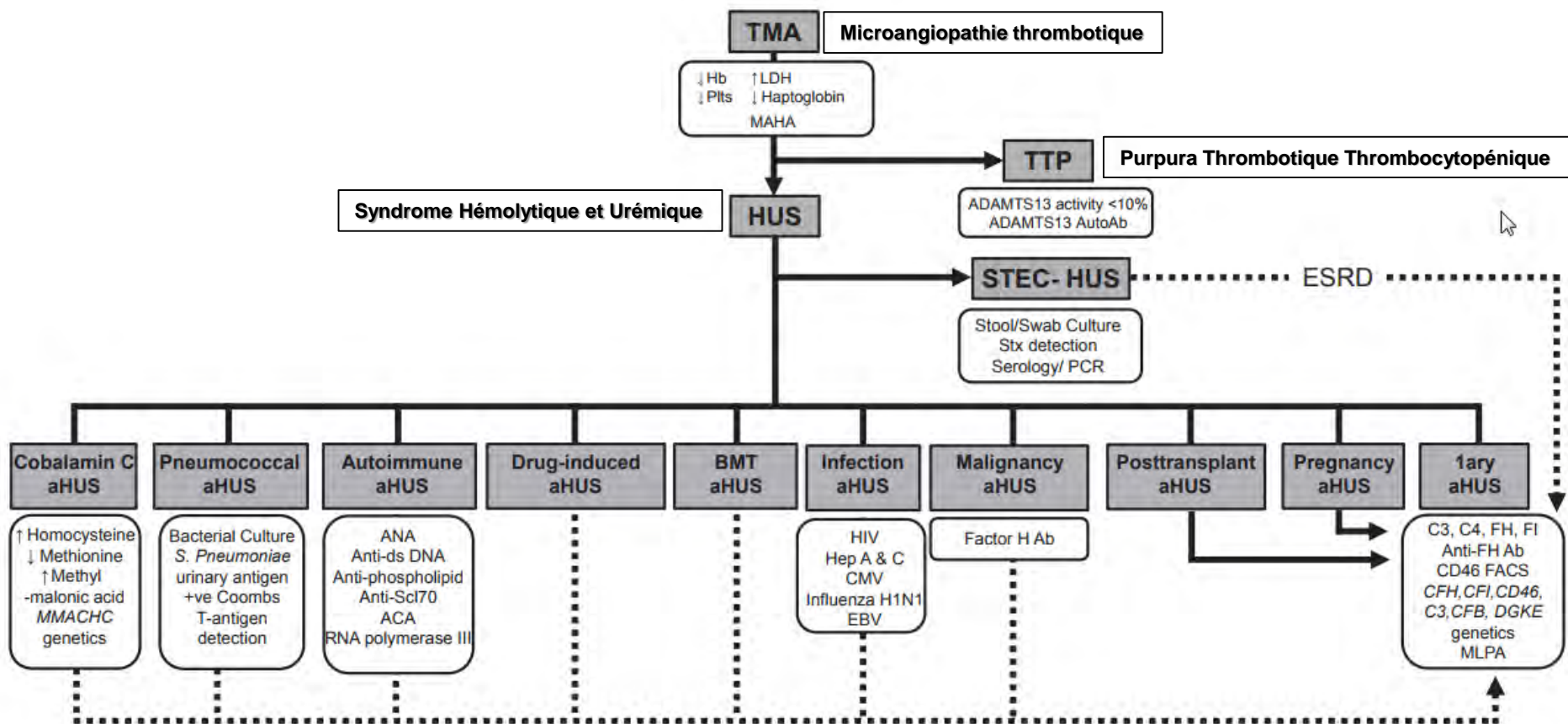
# HISTORIQUE

- En 1925: **Moschowitz** décrit un syndrome nouveau chez une fille de 16 ans (anémie hémolytique, signes neurologiques, syndrome hémorragique et insuffisance rénale)
- En 1950: nomenclature **PTT** (Purpura Thrombotique Thrombocytopénique) (adultes)
- En 1955: **Gasser / Gauthier (Zurich)** décrit le syndrome **hémolytique et urémique** (tableau similaire chez 5 patients adultes avec une prédominance de l'insuffisance rénale)

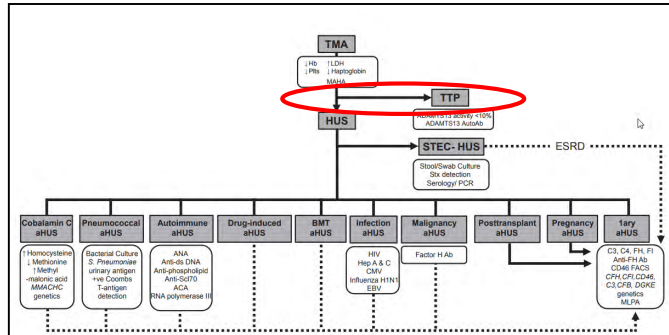
# HISTORIQUE

- 1990-2000: découverte von Willebrand Cleaving enzyme (**ADAMTS 13**) (**Bern**)
- 2000+ : compréhension **moléculaires** SHU héréditaires atypiques, **voies du complément**
- 2000 + : traitement **eculizumab**

# Microangiopathie thrombotique



# Spectre clinique SHU-PTT

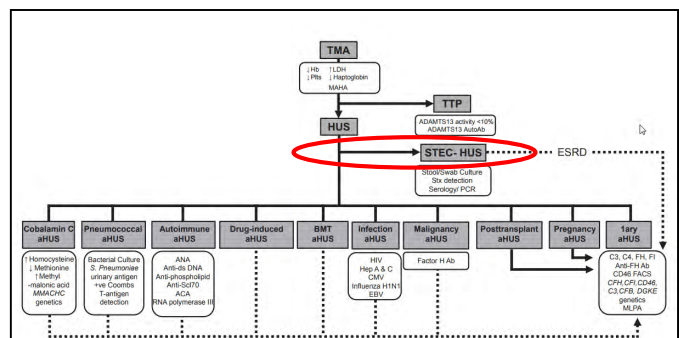


## ADAMTS 13

### Von Willebrand cleaving enzyme

	Clinical diagnosis*	
	TTP	HUS
<b>Number of subjects</b>	66	45
<b>Clinical characteristics *</b>		
Hemolytic anemia	100	100
Thrombocytopenia	94	60
Neurologic changes	<b>90</b>	15
Fever	50	21
Acute anuric renal failure	2	<b>98</b>
<b>Laboratory findings *</b>		
Mean platelet count (per $\mu$ L)	35,000	95,000
Mean creatinine (mg/dL)	1.8	4.1
Decreased protease activity	89	13
Protease inhibitor present	51	0

# Syndrome hémolytique et urémique



- **90%** des cas pédiatriques sont « **typiques** » et dues à **Escherichia coli** productrices de shigatoxines:

Sérotype O157:H7 : ~70% des cas

- **10%** sont « **atypiques** »:

Infection à pneumocoque : 40%

Anomalies de la **voie alterne du complément**: 50%

**Médicamenteux**: 10%

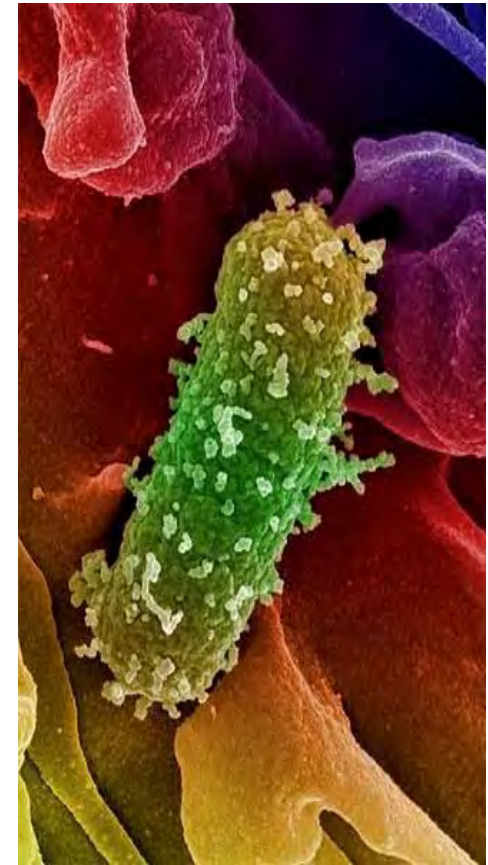


# SHU typique à vérotoxines

- E. Coli Vérotoxiques: 1<sup>ère</sup> cause d'insuffisance rénale aiguë de l'enfant de moins de 3 ans  
Europe et USA: 3-6 cas / 100'000 patients < 5 ans / an
- TRIADE + Prodromes infectieux digestifs +  
âge < 10 ans (+ souvent entre 6 mois et 4 ans)
- **Mortalité: 3-5%** (atteinte cérébrale)

# SHU typique à vérotoxines

- ↑ incidence pendant l'été
- ~10% des patients infectés par *E.coli* O157:H7 développe un SHU
- Incubation 3-8 jours
- Vecteurs majeurs de *E. coli* O157:H7: vaches
- Consommation produits crus: viande, fromage, légumes, fruits
- Contamination interhumaine



# SHU typique: présentation initiale

- Diarrhée prodromique (90% des cas)  
Sanglante 58%  
Intervalle diarrhée-SHU 5.5 j (0-24j)
- Anémie (100% des cas): Nadir de l'Hb à la 1<sup>ère</sup> semaine
- Thrombopénie (60% des cas)
- Insuffisance rénale (97% des cas)

*Decludt B et al. Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in children in France. The Société de Néphrologie Pédiatrique. Epidemiol Infect. 2000;124(2):215-20.*

# SHU typique: Bilan à faire

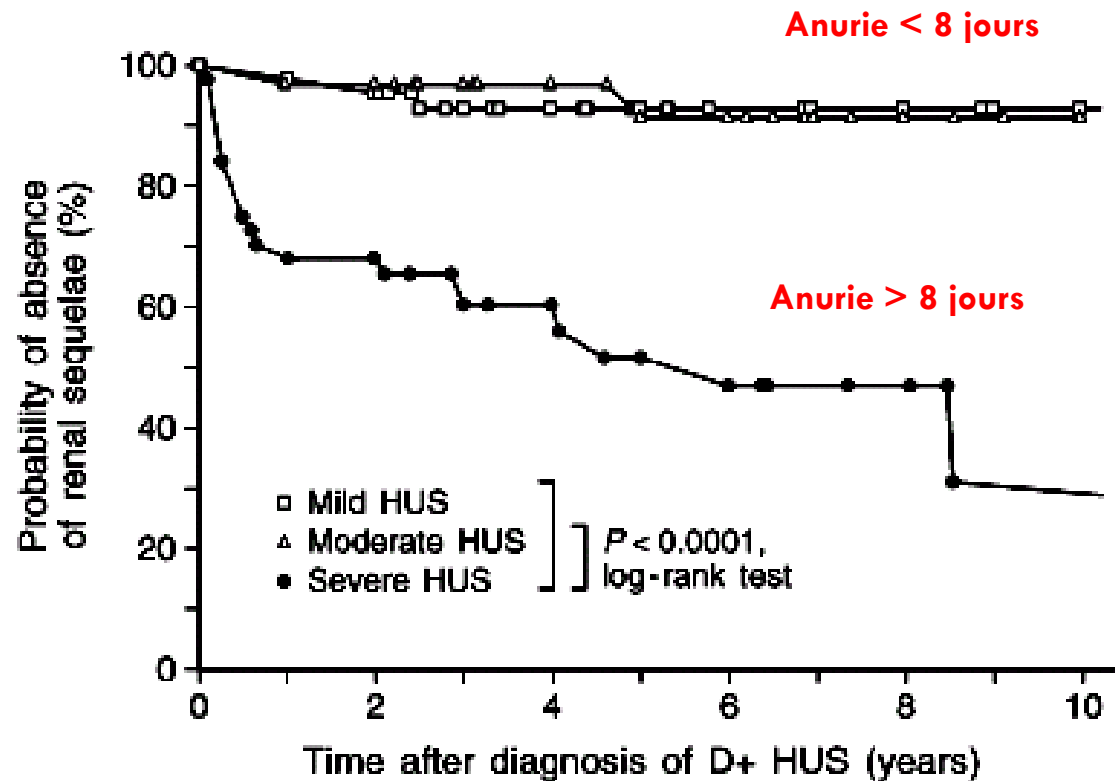
- FSC+ frottis + réticulocytes
- Bilan hémolyse (LDH, haptoglobine, bilirubine, Coombs)
- Bilan immunologique (C3, C4, C5b-9, Activité ADAMST 13, Ac anti-ADAMST 13)
- Bilan de la fonction rénale (sanguin et urinaire)
- Culture selles, recherche de Shigatoxine dans selles
- Sérologie anti LPS (lipopolysaccharide)

**Bilan SI POSSIBLE avant toute transfusion**

# SHU typique: Bilan à faire

- **Dépister l'atteinte d'autres organes**
- Tests hépatiques, enzymes cardiaques et pancréatiques
- ECG ( $\pm$  US cardiaque)
- IRM cérébrale si atteinte neurologique

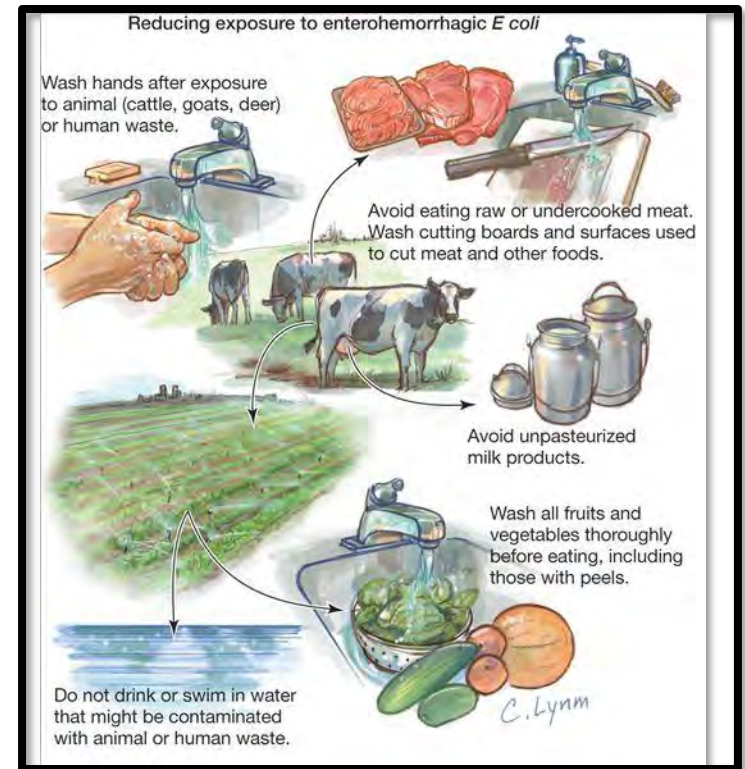
# SHU typique: Evolution de la fonction rénale



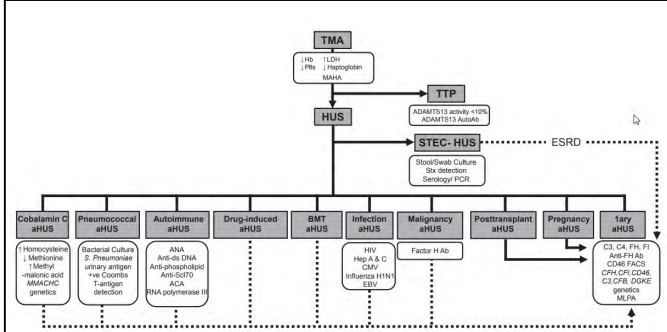
Hüsemann D et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol.* 1999 ;13(8):672-7.

# SHU typique: prévention

- Lavage des mains avec un détergent après contact direct avec les aliments à risques
- Viandes bien cuites et ne pas hacher la viande à la machine (couper en petits morceaux)
- Laitages pasteurisés



# SHU atypique par dérégulation du système de complément: Historique



- Thompson 1981 SHU chronique + activation complémentaire par la voie alterne: déficit en facteur H circulant
- Ault 1997 Séquençage et première mutation chez un malade
- Nathanson 2001, Landau 2001 Premiers succès du plasma frais congelé



# SHU atypique par déficit en facteur H

- 10-20% des SHU atypiques par activation de la voie alterne du complément
- Formes familiales et sporadiques avec une transmission AD ou AR
- Se présente avant l'âge de 1 an dans 80% des cas (Ictère néonatal, anémie hémolytique, syndrome néphritique, atteinte multiviscérale)

# SHU atypique par déficit en facteur I

- Décrit dans des cas sporadiques de SHU atypique
- Début < 2 ans
- La majorité sont des mutations hétérozygotes sans risque infectieux augmenté avec un C3 normal ou bas
- Si mutation homozygote: susceptibilité pour des infections surtout à des germes encapsulés (meningococcus, pneumococcus, hemophilus) ; C3 bas
- Efficacité du PFC
- Récurrence sur la greffe 50-100%

*Dragon-Durey, M-A, et al, 2005, Springer Semin Immun 27:359-374.*  
*Kavanagh, D, et al, 2005, J Am Soc Nephrol 16:2150-2155.*

# SHU atypique par déficit en CD46/MCP

- Protéine cofacteur membranaire
- Décrit seulement dans des formes familiales de SHU atypique
- Début entre 1 et 10 ans
- Mutation heterozygote dans 80% des cas
- Absence de consommation complémentaire
- Pas de récurrence sur greffe
- Pronostic plus favorable

*Fremaux-Bacchi, V, et al, 2006, J Am Soc Nephrol 17:2017-2025*

# SHU atypique par déficit en Cobalamine C

- Anomalie du métabolisme de la vitamin B12 (cobalamine):
  - Acidurie Méthyl-Malonique
  - Homocytinurie
- Début < 6mois:
  - SHU avec défaillance multiviscérale
  - Atteinte neurologique grave (convulsions, hypotonie, retard de developpement pysho-moteur)
  - Mortalité élevée
- Début retardé:
  - Syndrome hémolytique latent
  - Atteinte rénale de sévérité variable

# SHU atypique à pneumocoque

- Triade SHU + prodrome infectieux à pneumocoque
- Touchent essentiellement les enfants de moins de 2 ans
- La positivité du test de Coombs direct et du test d'activation T confirment le diagnostic. Le test d'activation de l'antigène T est très sensible (proche de 100%) mais peu spécifique (50%)
- Morbidité plus importante que le STEC  
Evolution vers l'insuffisance rénale terminale dans 10 à 16% des cas

# SHU atypique à pneumocoque

Production de neuraminidase par *S. Pneumoniae*



Clivage de l'acide N-acetyl-neuraminique des protéines de surface des globules rouges (GR), plaquettes et endothélium rénaux



Mise à nu de l'antigène de Thomsen-Friedenreich (T) reconnu par les IgM anti-T normalement présentes dans le plasma



Microangiopathie thrombotique

# SHU atypique à pneumocoque

- Traitement symptomatique
- Ne pas perfuser de plasma
- Transfuser avec GR et plaquettes lavés tant que le test d'agglutinabilité est positif

# SHU atypique à pneumocoque

## □ Diagnostic différentiel:

**Table 1** Major laboratory findings in acute anemia associated with ARF. (*D+HUS* diarrhea-positive hemolytic uremic syndrome, *D-HUS* diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome)

Disorder	Platelets	Schistocytes	C3	Coombs' test	Frequency
D + HUS (verotoxin <sup>+</sup> <i>E.coli</i> )	Low	Yes	Normal	Negative	High
D-HUS ( <i>S. pneumoniae</i> )	Low	Yes	Normal	Positive	Low
D-HUS (factor H deficiency)	Low	Yes	Low	Negative	Rare
PSGN and HUS	Low	Yes	Low	Negative	Rare
PSGN and SCD	Normal	No	Low or normal	Negative	Rare
PSGN and AIHA	Normal	No	Low	Positive	Rare



# SHU atypique à pneumocoque

## □ Serotypes:

**TABLE 2.** Comparison of 7 Children With *Streptococcus Pneumoniae*-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (SP-HUS) Contrasted to 435 Children With Invasive Pneumococcal Disease (IPD): 1997–2008

Characteristics	SP-HUS N = 7 (% of Total)	IPD N = 435 (% of Total)	P
Median age (mo)	16 mo (range, 9–84)	24 mo (IQR: 11–54)	0.61
Pneumonia	6 (86)	197 (45)	0.051
Empyema	5 (71)	106 (24)	0.012
Meningitis	2 (29)	67 (15)	0.30
Intensive care unit	6 (86)	165 (38)	0.015
Ventilatory support	4 (57)	80 (18)	0.027
Median length of stay (d)	21 d (range, 8–29)	8 d (IQR: 3–13)	0.007
Death	0	20 (5)	0.29
<i>S. pneumoniae</i> serotypes			
1	1 (14)	40 (9)	0.50
3	2 (29)	26 (6)	0.067
7F	2 (29)	53 (12)	0.21
14	1 (14)	28 (6)	0.39
22	1 (14)	21 (5)	0.30

# SHU typique: Traitement

- Dialyse si:
  - Anurie  $> 24h$
  - Natrémie  $< 125 \text{ mmol/l}$  + acidose  $< 15 \text{ mmol/l}$
  - Kaliémie  $> 6.5 \text{ mmol/l}$
  - Nécessité de transfusion
  
- Transfusion si  $Hb < 7 \text{ g/l}$ . Risque : péjoration HTA, hyperkaliémie

**Attention!**

**Pas d'antibiotique (lyse bactérienne)**

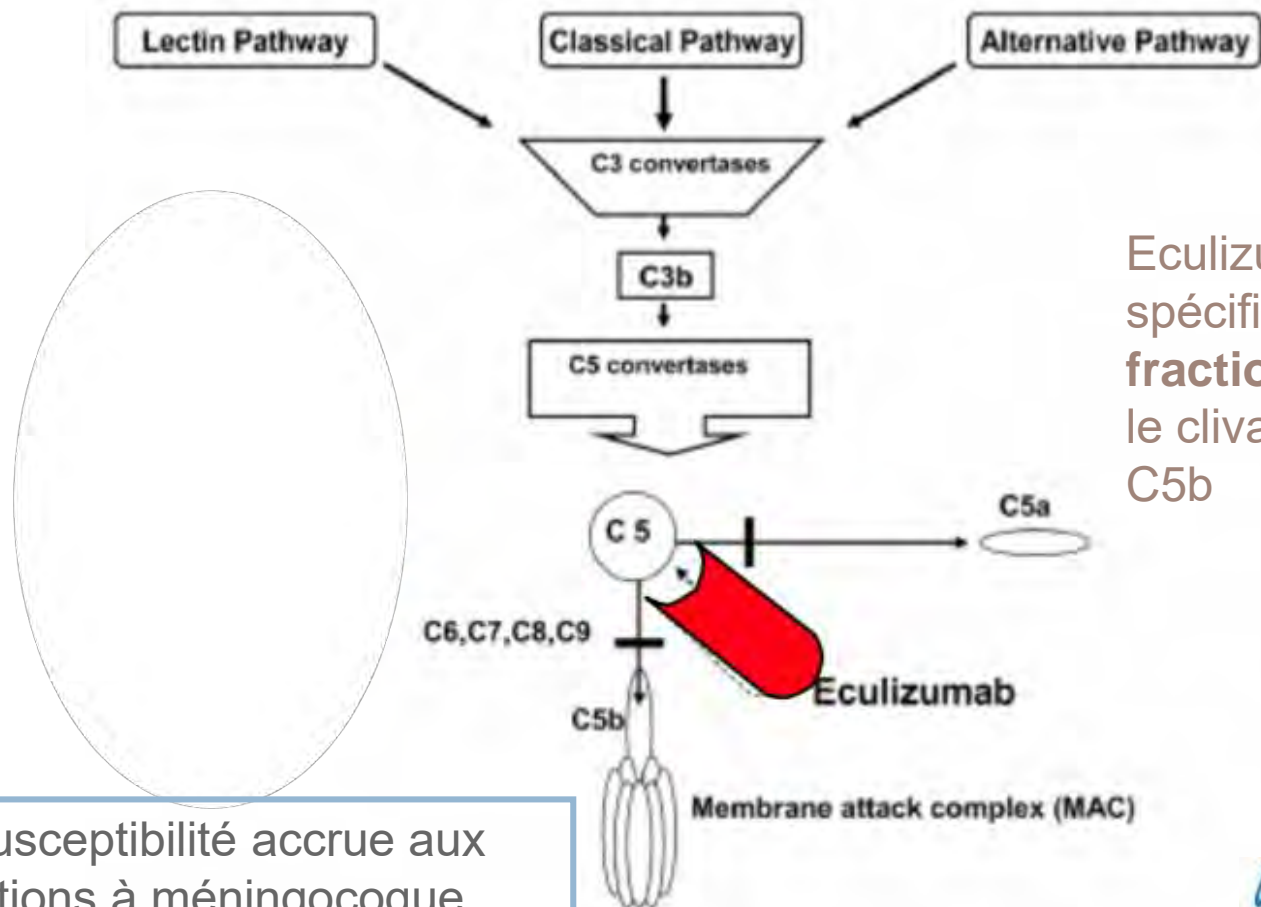
**Eviter transfusions plaquettaires (pourraient entretenir le processus micro thrombotique )**

# SHU typique: Nouveautés thérapeutiques

- **Analogues du récepteur cellulaire (Gb3)**
- Dans un essai prospectif contrôlé, le Synsorb-Pk®, a été donné per os à des enfants atteints de STEC. Il n'a pas été observé de différence du taux de décès, de complications extra-rénales et de fréquence de dialyse entre le groupe traité et le groupe placebo

*Trachtman H et al. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1337-1344*

# Eculizumab



Eculizumab se lie spécifiquement à la **fraction C5** et bloque le clivage en C5a et C5b

→ Susceptibilité accrue aux infections à méningocoque

# SHU typique: Eculizumab

**1<sup>ère</sup> utilisation en 2011 en pédiatrie par Lapeyraque et al**

3 patients de 3 ans, avec un SHU sévère nécessitant une HD et des PP. Devant l'apparition de symptômes neurologiques, des injections d'ECZ sont réalisées

Amélioration pour les 3 patients avec une récupération neurologique rapide, arrêt de la dialyse après 3 à 16 jours et une normalisation des marqueurs biologiques de la maladie

# SHU typique: Eculizumab

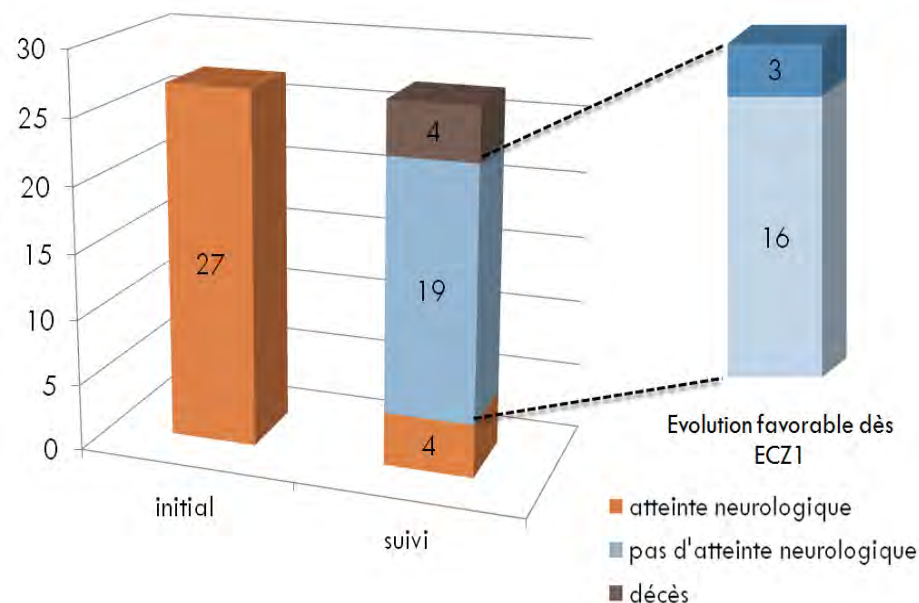
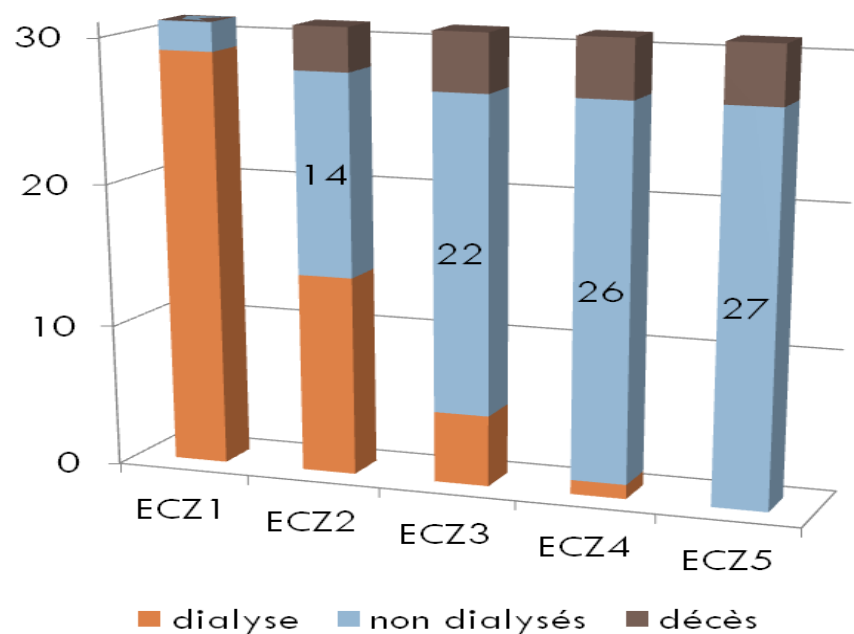
L'épidémie allemande a été marquée par une utilisation à grande échelle de l'ECZ dans le SHU typique. Les résultats<sup>1,2</sup> ne retrouvent pas d'efficacité de ce traitement sur les différents marqueurs d'évolution clinico-biologiques

La généralisation de ces résultats à l'ensemble des cas de SHU doit être prudente. En effet la population (surtout des femmes) et le germe responsable (O104:H4 colibacille entéroaggrégatif) de cette épidémie n'étaient pas ceux classiquement retrouvés

1. Kielstein JT et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *NDT* 2012; 27(10):3807-15.
2. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4565.

# SHU typique: Eculizumab

## □ Syndrome Hémolytique et Urémique typique:



**Eculizumab in Shiga-toxin associated hemolytic and uremic syndrome: a multicenter pediatric study. PERCHERON Lucas et al (Toulouse 2013)**  
**(Néphropédiatrie CHUV a participé comme centre suisse en 2012 – 2 cas traités)**

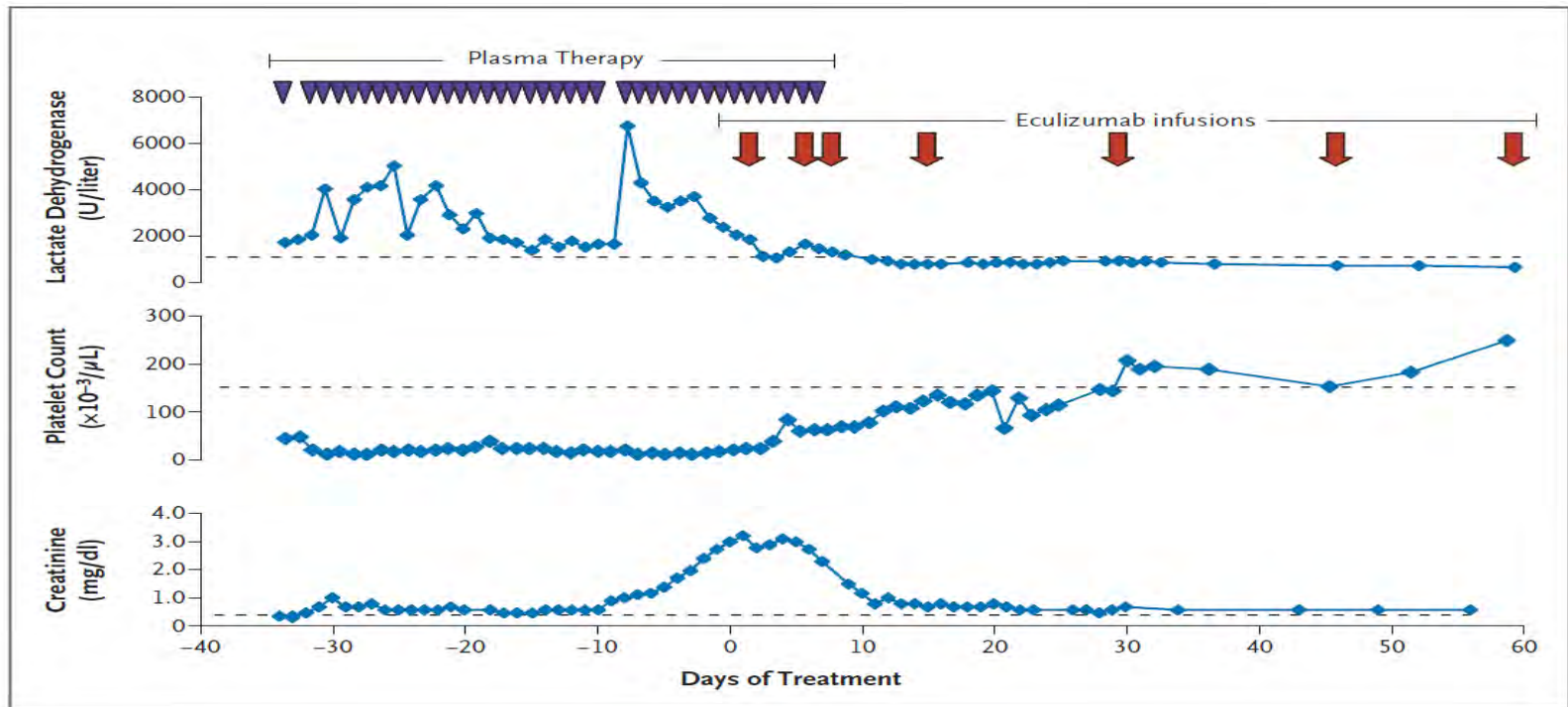
# SHU atypique: Traitement

- Traitement non-spécifique de support  
( même que SHU typique)
  
- **Traitement spécifique**
  - Eculizumab
  - Echanges plasmatiques avec plasma frais congelé (PFC)

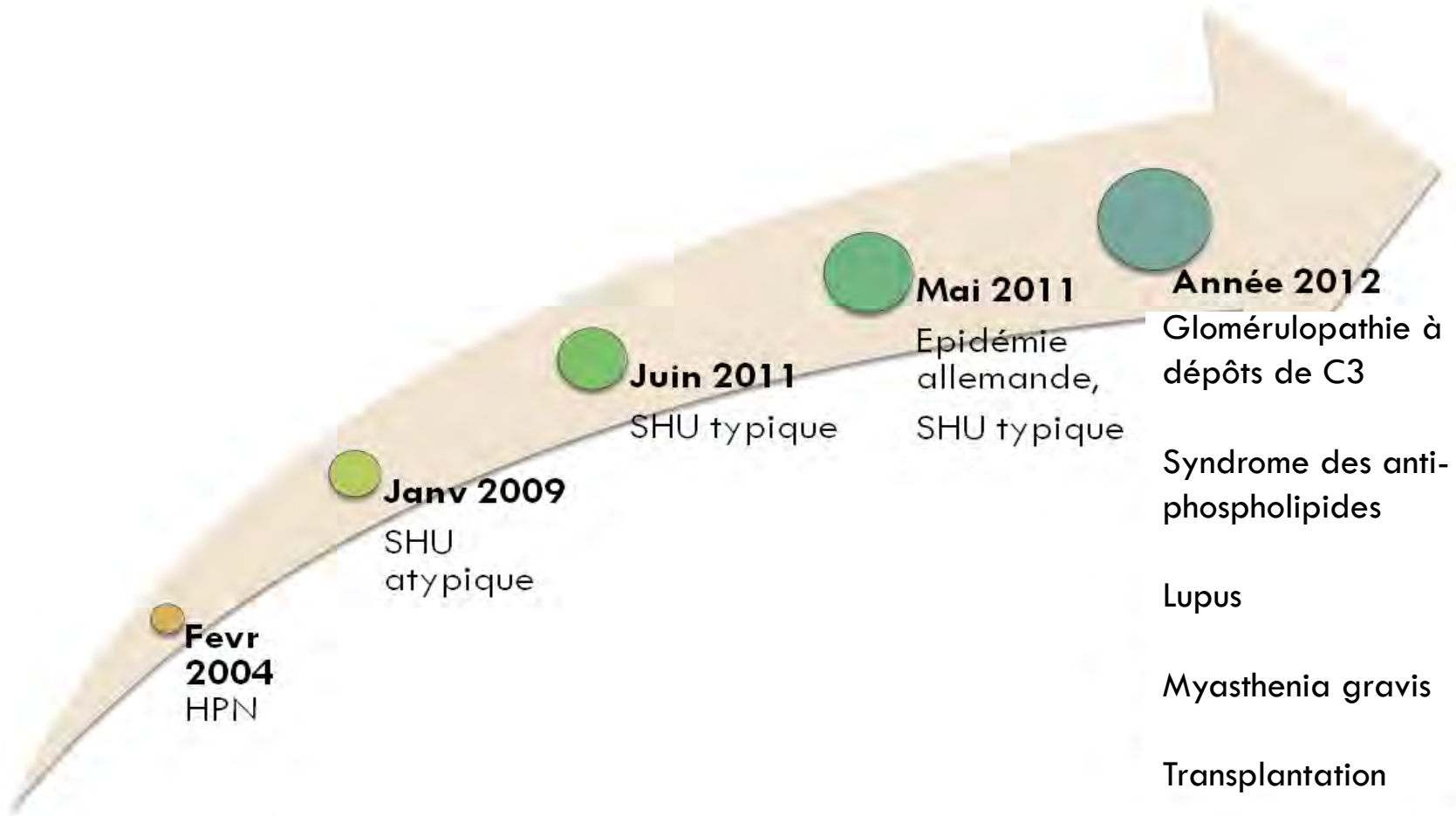


# SHU atypique: Eculizumab

**1ère utilisation en pédiatrie en 2009** par Gruppo et al. dans un **SHU atypique** chez un enfant de 18 mois



# Eculizumab: Indications



# Syndrome hémolytique et urémique:

## Take home message

- SHU : maladie rare mais sévère, souvent léthale
- SHU : maladie chronique si associée à déficit de la voie du complément
- Identifier les patients avec SHU
- Caractériser les patients
- Administrer le traitement idoine
- Demander avis / aide
- Enroller les patients dans études prospectives



**MERCI DE VOTRE ATTENTION**