

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - Paul Sabatier

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2012

2012 TOU31618

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue par **PERCHERON Lucas**

Interne des hôpitaux

Le 11 décembre 2012

**Eculizumab dans la prise en charge du syndrome
hémolytique et urémique typique de l'enfant :
étude rétrospective multicentrique**

Directeur de Thèse : GARNIER Arnaud

JURY

Mr le Professeur DECRAMER Stéphane, président

Mr le Professeur CHAIX Yves, assesseur

Mr le Professeur OLIVES Jean-Pierre, assesseur

Mr le Maître de conférence DELOBEL Pierre, assesseur

Mr le Docteur GARNIER Arnaud, suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2011

Professeurs honoraires

| | | | |
|----------------------|---------------------|------------------------------|-------------------|
| Doyen Honoraire | M. LAZORTES G. | Professeur Honoraire | M. BOUNHOURS |
| Doyen Honoraire | M. PUEL P. | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL | Professeur Honoraire | M. CARTON |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTES Y. | Professeur Honoraire | Mme PUEL J. |
| Doyen Honoraire | M. CHAP H. | Professeur Honoraire | M. GOUZI |
| Professeur Honoraire | M. COMMANAY | Professeur Honoraire associé | M. DUTAU |
| Professeur Honoraire | M. CLAUD | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE | Professeur Honoraire | M. PASCAL |
| Professeur Honoraire | Mme ENJALBERT | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. GAYRAL | Professeur Honoraire | M. SALVADOR M. |
| Professeur Honoraire | M. GEDEON | Professeur Honoraire | M. SOLEILHAVOUP |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE | Professeur Honoraire | M. BONEU |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT | Professeur Honoraire | M. BAYARD |
| Professeur Honoraire | M. SARRASIN | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE |
| Professeur Honoraire | M. GAY | Professeur Honoraire | M. FABIÉ |
| Professeur Honoraire | M. DOUSTE-BLAZY L. | Professeur Honoraire | M. BARTHE |
| Professeur Honoraire | M. ARLET J. | Professeur Honoraire | M. CABARROT |
| Professeur Honoraire | M. RIBET | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES | Professeur Honoraire | M. DUFFAUT |
| Professeur Honoraire | M. MIGUERES | Professeur Honoraire | M. ESCAT |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS | Professeur Honoraire | M. ESCANDE |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE | Professeur Honoraire | M. SARRAMON |
| Professeur Honoraire | M. FABRE J. | Professeur Honoraire | M. CARATERO |
| Professeur Honoraire | M. FEDOU | Professeur Honoraire | M. CONTÉ |
| Professeur Honoraire | M. LARENG | Professeur Honoraire | M. ALBAREDE |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS | Professeur Honoraire | M. PRIS |
| Professeur Honoraire | M. GALINIER | Professeur Honoraire | M. CATHALA |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME | Professeur Honoraire | M. BAZEX |
| Professeur Honoraire | M. BASTIDE | Professeur Honoraire | M. ADER |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE |
| Professeur Honoraire | M. DAVID | Professeur Honoraire | M. CARLES |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER | Professeur Honoraire | M. LOUVET |
| Professeur Honoraire | M. GAUBERT | Professeur Honoraire | M. BONAFÉ |
| Professeur Honoraire | M. GUILHEM | Professeur Honoraire | M. VAYSSE |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG M.B. | Professeur Honoraire | M. ESQUERRE |
| Professeur Honoraire | M. BES | Professeur Honoraire | M. GUITARD |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET | Professeur Honoraire | M. LAZORTES F. |
| Professeur Honoraire | M. GARRIGUES | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER | Professeur Honoraire | M. CERENE |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES | Professeur Honoraire | M. FOURNIAL |
| Professeur Honoraire | M. REGIS | Professeur Honoraire | M. HOFF |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS | Professeur Honoraire | M. REME |
| Professeur Honoraire | M. LARROUY | Professeur Honoraire | M. FAUVEL |
| Professeur Honoraire | M. JUSKIEWENSKI | Professeur Honoraire | M. BOCCALON |
| Professeur Honoraire | M. PUJOL | Professeur Honoraire | M. FREXINOS |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI | Professeur Honoraire | M. CARRIERE |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU | Professeur Honoraire | M. MANSAT M. |
| Professeur Honoraire | M. PAGES | Professeur Honoraire | M. ROLLAND |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT |
| Professeur Honoraire | M. GUIRAUD | Professeur Honoraire | M. CAHUZAC |
| Professeur Honoraire | M. SUC | Professeur Honoraire | M. RIBOT |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE | Professeur Honoraire | M. DELSOL |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA | Professeur Honoraire | Mme ARLET |

Professeurs émérites

| | |
|-------------------------|-----------------------------|
| Professeur GHISOLFI | Professeur CARATERO |
| Professeur JUSKIEWENSKI | Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL |
| Professeur LARROUY | Professeur COSTAGLIOLA |
| Professeur ALBAREDE | Professeur JL. ADER |
| Professeur CONTÉ | Professeur Y. LAZORTES |
| Professeur MURAT | Professeur L. LARENG |
| Professeur MANELFE | Professeur F. JOFFRE |
| Professeur LOUVET | Professeur J. CORBERAND |
| Professeur SOLEILHAVOUP | Professeur B. BONEU |
| Professeur SARRAMON | |

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

| | |
|--------------------------|--|
| M. AMAR J. | Thérapeutique |
| M. ADOUE D. | Médecine Interne, Gériatrie |
| M. ATTAL M. (C.E) | Hématologie |
| M. ARNE J.L. (C.E) | Ophthalmologie |
| M. BLANCHER A. | Immunologie (option Biologique) |
| M. BONNEVILLE P. | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. |
| M. BOSSAVY J.P. | Chirurgie Vasculaire |
| M. BROUSSET P. (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. BUGAT R.(C.E) | Cancérologie |
| M. CARRIE D. | Cardiologie |
| M. CHAP H. (C.E) | Biochimie |
| M. CHAUVEAU D. | Néphrologie |
| M. CHOLLET F. (C.E) | Neurologie |
| M. CLANET M. (C.E) | Neurologie |
| M. DAHAN M. (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. DABERNAT H. | Bactériologie-Virologie |
| M. DALY-SCHVEITZER N. | Cancérologie |
| M. DEGUINE O. | O.R.L. |
| M. DUCOMMUN B. | Cancérologie |
| M. FERRIERES J. | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. FRAYSSE B. (C.E) | O.R.L. |
| M. IZOPET J. | Bactériologie-Virologie |
| M. LIBLAU R. | Immunologie |
| M. LANG T. | Biostatistique Informatique Médicale |
| M. LANGIN D. | Nutrition |
| M. LAUQUE D. | Médecine Interne |
| M. MAGNAVAL J.F. | Parasitologie |
| M. MALAVAUD B. | Urologie |
| M. MARCHOU B. | Maladies Infectieuses |
| M. MONROZIES X. | Gynécologie Obstétrique |
| M. MONTASTRUC J.L. (C.E) | Pharmacologie |
| M. MOSCOVICI J | Anatomie et Chirurgie Pédiatrique |
| Mme MOYAL E. | Cancérologie |
| Mme NOURHASEHMI F. | Gériatrie |
| M. OLIVES J.P. | Pédiatrie |
| M. OSWALD E. | Bactériologie-Virologie |
| M. PARINAUD J. | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. |
| M. PERRET B. (C.E) | Biochimie |
| M. POURRAT J. | Néphrologie |
| M. PRADERE B. | Chirurgie Générale |
| M. QUERLEU D. (C.E) | Cancérologie |
| M. RAILHAC J.J. (C.E) | Radiologie |
| M. RASCOL O. | Pharmacologie |
| M. RISCHMANN P. | Urologie |
| M. RIVIERE D. | Physiologie |
| M. SALES DE GAUZY J. | Chirurgie Infantile |
| M. SERRE G. (C.E) | Biologie Cellulaire |
| M. SIMON J. | Biophysique |
| M. TELMON N. | Médecine Légale |
| M. TREMOULET M. | Neurochirurgie |
| M. VINEL J.P. (C.E) | Hépatogastro-entérologie |
| M. VOIGT J.J. (C.E.) | Anatomie Pathologique |

P.U. - P.H.

2ème classe

| | |
|--------------------|-----------------------------------|
| Mme BEYNE-RAUZY O. | Médecine Interne |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie |
| M. BRASSAT D. | Neurologie |
| M. BUREAU Ch. | Hépatogastro-entéro |
| M. CALVAS P. | Génétique |
| M. CARRERE N. | Chirurgie Générale |
| Mme CASPER Ch. | Pédiatrie |
| M. CHAIX Y. | Pédiatrie |
| M. COGNARD C. | Neuroradiologie |
| M. DE BOISSEZON X. | Médecine Physique et Réadapt Fonc |
| M. FOURCADE O. | Anesthésiologie |
| M. FOURNIÉ B. | Rhumatologie |
| M. FOURNIÉ P. | Ophthalmologie |
| Mme GENESTAL M. | Réanimation Médicale |
| Mme LAMANT L. | Anatomie Pathologique |
| M. LAROCHE M. | Rhumatologie |
| M. LAUWERS F. | Anatomie |
| M. LEOBON B. | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. MANSAT P. | Chirurgie Orthopédique |
| M. MAZIERES J. | Pneumologie |
| M. MOLINIER L. | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. PAOLI J.R. | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. PARANT O. | Gynécologie Obstétrique |
| M. PATHAK A. | Pharmacologie |
| M. PAUL C. | Dermatologie |
| M. PAYOUX P. | Biophysique |
| M. PAYRASTRE B. | Hématologie |
| M. PORTIER G. | Chirurgie Digestive |
| M. PERON J.M. | Hépatogastro-entérologie |
| M. RECHER Ch. | Hématologie |
| M. RONCALLI J. | Cardiologie |
| M. SANS N. | Radiologie |
| M. SOL J-Ch. | Neurochirurgie |
| Mme WEBER-VIVAT M. | Biologie cellulaire |

P.U.

| | |
|---------------|-------------------|
| M. OUSTRIC S. | Médecine Générale |
|---------------|-------------------|

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

| | |
|-------------------------|---|
| M. ABBAL M. | Immunologie |
| M. ALRIC L. | Médecine Interne |
| M. ARLET Ph. (C.E.) | Médecine Interne |
| M. ARNAL J.F. | Physiologie |
| Mme BERRY I. | Biophysique |
| M. BOUTAULT F. (C.E) | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. BUSCAIL L. | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. CANTAGREL A. | Rhumatologie |
| M. CARON Ph. | Endocrinologie |
| M. CHAMONTIN B. (C.E) | Thérapeutique |
| M. CHAVOIN J.P. (C.E.) | Chirurgie Plastique et Reconstructive |
| M. CHIRON Ph. | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| Mlle DELISLE M.B. (C.E) | Anatomie Pathologie |
| M. DIDIER A. | Pneumologie |
| M. DURAND D. (C.E) | Néphrologie |
| M. ESCOURROU J. (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. FOURTANIER G. (C.E) | Chirurgie Digestive |
| M. GALINIER M. | Cardiologie |
| M. GERAUD G. | Neurologie |
| M. GLOCK Y. | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| M. GRAND A. (CE) | Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention |
| Mme HANAIRE H. | Endocrinologie |
| M. LAGARRIGUE J. (C.E.) | Neurochirurgie |
| M. LARRUE V. | Neurologie |
| M. LAURENT G. (C.E.) | Hématologie |
| M. LEVADE T. | Biochimie |
| M. MALECAZE F. (C.E) | Ophthalmologie |
| Mme MARTY N. | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. MASSIP P. | Maladies Infectieuses |
| M. MAZIERES B. | Rhumatologie |
| M. PESSEY J.J. (C.E) | O. R. L. |
| M. PLANTE P. | Urologie |
| M. PUGET J. (C.E.) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. RAYNAUD J-Ph. | Psychiatrie Infantile |
| M. REME J.M. | Gynécologie-Obstétrique |
| M. RITZ P. | Nutrition |
| M. ROCHE H. (C.E) | Cancérologie |
| M. ROSTAING L. | Néphrologie |
| M. ROUGE D. (C.E) | Médecine Légale |
| M. ROUSSEAU H. | Radiologie |
| M. SALVAYRE R. (C.E.) | Biochimie |
| M. SAMI E K. (C.E) | Anesthésiologie Réanimation |
| M. SCHMITT L. (C.E) | Psychiatrie |
| M. SENARD J.M. | Pharmacologie |
| M. SERRANO E. | O. R. L. |
| M. SOULIE M. | Urologie |
| M. SUC B. | Chirurgie Digestive |
| Mme TAUBER M.T. | Pédiatrie |
| M. VELLAS B. (C.E) | Gériatrie |

P.U. - P.H.

2ème classe

| | |
|-----------------------|--|
| M. ACAR Ph. | Pédiatrie |
| Mme ANDRIEU S. | Epidémiologie |
| M. BERRY A. | Parasitologie |
| M. BONNEVILLE F. | Radiologie |
| M. BROUCHET L. | Chir. Thoracique et cardio-vasculaire |
| M. BUJAN L. | Uro-Andrologie |
| Mme BURA-RIVIERE A. | Médecine Vasculaire |
| M. CHABANON G. | Bactériologie Virologie |
| M. CHAYNES P. | Anatomie |
| M. CHAUFOUR X. | Chirurgie Vasculaire |
| M. CONSTANTIN A. | Rhumatologie |
| M. COURBON F. | Biophysique |
| Mme COURTADE SAIDI M. | Histologie Embryologie |
| M. DAMBRIN C. | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| M. DECRAMER S. | Pédiatrie |
| M. DELABESSE E. | Hématologie |
| M. DELORD J.P. | Cancérologie |
| M. ELBAZ M. | Cardiologie |
| M. GALINIER Ph. | Chirurgie Infantile |
| M. GOURDY P. | Endocrinologie |
| M. GROLEAU RAOUX J.L. | Chirurgie plastique |
| Mme GUIMBAUD R | Cancérologie |
| M. KAMAR N. | Néphrologie |
| M. LEGUEVAQUE P. | Chirurgie Générale et Gynécologie |
| M. MARQUE Ph | Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme MAZEREUEUW J | Dermatologie |
| M. MINVILLE V. | Anesthésiologie Réanimation |
| M. OTAL Ph | Radiologie |
| M. ROLLAND Y. | Gériatrie |
| M. ROUX F.E. | Neurochirurgie |
| M. SAILLER L. | Médecine Interne |
| M. SELVES J. | Anatomie Pathologique |
| M. SOULAT J.M. | Médecine du Travail |
| M. TACK I. | Physiologie |
| M. VAYSSIERE Ch. | Gynécologie Obstétrique |
| M. VERGEZ S. | O.R.L. |
| Mme URO-COSTE E. | Anatomie Pathologique |

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| M. APOIL P. A. | Immunologie |
| Mme ARNAUD C. | Epidémiologie |
| M. BIETH E. | Génétique |
| Mme BONGARD V. | Epidémiologie |
| Mme COURBON C. | Pharmacologie |
| Mme CASPAR BAUGUIL S. | Nutrition |
| Mme CASSAING S. | Parasitologie |
| Mme CONCINA D. | Anesthésie-Réanimation |
| M. CONGY N. | Immunologie |
| M. CORRE J. | Hématologie |
| M. COULAIS Y. | Biophysique |
| Mme DAMASE C. | Pharmacologie |
| Mme de GLISEZENSKY I. | Physiologie |
| Mme DELMAS C. | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme DE-MAS V. | Hématologie |
| Mme DUGUET A.M. | Médecine Légale |
| Mme DULY-BOUHANICK B. | Thérapeutique |
| M. DUPUI Ph. | Physiologie |
| Mme FAUVEL J. | Biochimie |
| Mme FILLAUX J. | Parasitologie |
| M. GANTET P. | Biophysique |
| Mme GENNERO I. | Biochimie |
| M. HAMDY S. | Biochimie |
| Mme HITZEL A. | Biophysique |
| M. JALBERT F. | Stomato et Maxillo Faciale |
| Mme LAPEYRE MESTRE M. | Pharmacologie |
| M. LAURENT C. | Anatomie Pathologique |
| Mme LE TINNIER A. | Médecine du Travail |
| M. LOPEZ R. | Anatomie |
| M. MONTOYA R. | Physiologie |
| Mme MOREAU M. | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| M. PARIENTE J. | Neurologie |
| M. PILLARD F. | Physiologie |
| Mme PRERE M.F. | Bactériologie Virologie |
| Mme PUISSANT B. | Immunologie |
| Mme RAGAB J. | Biochimie |
| Mme RAYMOND S. | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY F. | Biochimie |
| Mme SAUNE K. | Bactériologie Virologie |
| Mme SOLER V. | Ophthalmologie |
| Mme SOMMET A. | Pharmacologie |
| M. TAFANI J.A. | Biophysique |
| Mlle TREMOLLIÈRES F. | Biologie du développement |
| M. TRICOIRE J.L. | Anatomie et Chirurgie Orthopédique |
| M. VINCENT C. | Biologie Cellulaire |

M.C.U. - P.H.

| | |
|-------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL F. | Bactério. Virologie Hygiène |
| Mme ARCHAMBAUD M. | Bactério. Virologie Hygiène |
| M. BES J.C. | Histologie - Embryologie |
| Mme BROUCHET-GOMEZ A. | Anatomie Pathologique |
| M. CAMBUS J.P. | Hématologie |
| Mme CANTERO A. | Biochimie |
| Mme CARFAGNA L. | Pédiatrie |
| Mme CASSOL E. | Biophysique |
| Mme CAUSSE E. | Biochimie |
| Mme CLAVE D. | Bactériologie Virologie |
| M. CLAVEL C. | Biologie Cellulaire |
| Mme COLLIN L. | Cytologie |
| M. DE BOISSEZON X. | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. DEDOUIT F. | Médecine Légale |
| M. DE GRAEVE J.S. | Biochimie |
| M. DELOBEL P. | Maladies Infectieuses |
| M. DELPLA P.A. | Médecine Légale |
| Mme ESQUIROL Y. | Médecine du travail |
| Mme ESCOURROU G. | Anatomie Pathologique |
| Mme GALINIER A. | Nutrition |
| Mme GARDETTE V. | Epidémiologie |
| Mme GRARE M. | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER C. | Anatomie Pathologique |
| M. HUYGHE E. | Urologie |
| Mme INGUENEAU C. | Biochimie |
| M. LAHARRAGUE P. | Hématologie |
| Mme LAPRIE A. | Cancérologie |
| M. LEANDRI R. | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. MARCHEIX B. | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| M. MARQUES B. | Histologie - Embryologie |
| Mme MAUPAS F. | Biochimie |
| M. MIEUSSET R. | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme M'RINI C. | Physiologie |
| M. MUSCARI F. | Chirurgie Digestive |
| Mme PERIQUET B. | Nutrition |
| Mme PRADDAUDE F. | Physiologie |
| M. PRADERE J. | Biophysique |
| M. RAMI J. | Physiologie |
| M. RIMAILHO J. | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES M. | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| M. TKACZUK J. | Immunologie |
| M. VALLET P. | Physiologie |
| Mme VEZZOSI D. | Endocrinologie |
| M. VICTOR G. | Biophysique |
| | M.C.U. |
| M. BISMUTH S. | Médecine Générale |

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.

Octobre 2011

Remerciements

Au professeur Stéphane Decramer, Président du jury

C'est un grand honneur pour moi que tu aies accepté de présider ce jury. Merci pour ton authenticité et ta spontanéité. Ton approche humaine et globale des enfants, tes connaissances et ta façon de les partager, ta culture et ton ouverture d'esprit force mon profond respect. J'ai beaucoup de plaisir à apprendre et travailler à tes côtés.

Au professeur Yves Chaix,

Je souhaite vous remercier pour votre bienveillance, votre écoute, votre disponibilité et votre rigueur qui m'ont permis de beaucoup apprendre à vos côtés. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au professeur Jean-Pierre Olives,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre regard sur ce travail me fait un grand honneur.

Au Maitre de conférences Pierre Delobel,

Je souhaite vous remercier de m'avoir si bien accueilli dans votre service et m'avoir ouvert le monde des maladies infectieuses. Votre gentillesse, vos connaissances impressionnantes, votre écoute et votre humilité sont pour moi un exemple à suivre. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mon directeur de thèse Arnaud Garnier,

Merci pour ton aide précieuse, tes remarques justes, ta patience, ton regard critique et constructif. Je te remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Aux médecins ayant participé au recueil,

Au Dr Harambat à Bordeaux, au Dr Eckart à Caen, au Dr Bourdat-Michel à Grenoble, au Dr Chehade à Lausanne, au Dr Leroy à Lille, au Dr Sellier-Leclerc à Lyon, au Dr Adra à Montpellier, au Dr Lapeyraque à Montréal, au Dr Allain-Launay à Nantes, au Pr Bérard à Nice, au Dr Frémeaux-Bacchi à Paris George Pompidou, au Dr Bouchireb à Paris Necker, au Dr Kwon à Paris Robert Debré, au Dr Pièturement à Reims et au Dr Merieau à Tours je tiens à adresser mes sincères remerciements pour les données qu'ils nous ont fournies, pour leur aide au recueil et pour leurs réponses à mes (nombreuses) sollicitations.

A Jehanne,

Tu es le sel de ma vie.

A ma famille,

Merci de m'avoir soutenu, encouragé et porté par votre confiance.

A mes amis,

Merci pour votre présence, votre écoute et pour tous ces moments précieux passés ensemble.

A mes co-internes et collègues,

Merci pour les rires et les cafés sur la terrasse mais aussi pour votre aide dans le travail. Je voulais vous remercier également pour avoir rendu plus léger ou plus supportable certains moments difficiles et certaines journées interminables.

Merci au reste de l'équipe de Néphrologie Pédiatrique : Flavio Bandin, Karine Brochard, Christine Pajot pour votre accueil et votre bienveillance.

Merci aux services de Maladies Infectieuses, de Neuropédiatrie, d'Hématopédiatrie, de Pneumopédiatrie et de Néonatalogie pour votre accueil et votre enseignement

Et merci aux enfants

Table des matières

| | |
|--|-----------------------------|
| Introduction | 6 |
| Généralités | 8 |
| 1. Le syndrome hémolytique et urémique | 8 |
| a) Epidémiologie, mode de contamination | 8 |
| b) Escherichia Coli | 12 |
| c) Physiopathologie et rôle des toxines..... | 15 |
| 2. Complément | 19 |
| a) Le système du complément..... | 19 |
| b) Implication de la voie alterne dans le SHU atypique..... | 22 |
| c) Lien physiopathologique entre le SHU typique et le système du complément..... | 25 |
| 3. Eculizumab | 29 |
| a) Définition | 29 |
| b) Usage initial dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne | 31 |
| c) Utilisation dans le SHU atypique | 32 |
| d) Première utilisation dans le SHU typique sévère | 34 |
| e) Epidémie allemande | 35 |
| Matériel et méthodes :..... | 38 |
| 1. Population | 38 |
| 2. Mode de recueil | 38 |
| 3. Facteur étudié et critères de jugement | 40 |
| Résultats | 41 |
| 1. Population | Erreur ! Signet non défini. |
| a) Caractéristiques initiales | Erreur ! Signet non défini. |
| b) Eléments bactériologiques..... | 44 |

| | |
|--|----|
| 2. Facteurs confondants | 45 |
| a) Antibiothérapie..... | 45 |
| b) Plasma frais congelé, échanges plasmatiques et immunoadsorption | 45 |
| 3. Utilisation de l'eculizumab | 47 |
| a) Bonnes pratiques : vaccination et antibioprophylaxie | 47 |
| b) Modalité d'utilisation de l'eculizumab | 47 |
| c) Indication de l'eculizumab..... | 48 |
| 4. Efficacité de l'eculizumab | 49 |
| a) Evolution clinique | 49 |
| b) Evolution biologique | 52 |
| | |
| Discussion | 54 |
| | |
| Conclusion | 59 |
| | |
| Bibliographie | 60 |
| | |
| Annexe 1 | 69 |

Introduction

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une microangiopathie thrombotique (MAT) définie par la triade anémie hémolytique mécanique avec schizocytose, thrombopénie périphérique par consommation et insuffisance rénale aiguë. Sur le plan histologique, les capillaires glomérulaires présentent une apparence en double contour et une obstruction de leur lumière. Il existe également la présence de thrombi dans d'autres organes tels que le tube digestif ou le cerveau.

Les SHU typiques représentent 90 à 95% des microangiopathies de l'enfant. Ils sont liés à une atteinte toxique de l'endothélium lors d'une infection à *Escherichia Coli* entérohémorragique (EHEC). Ce sont des épisodes uniques apparaissant dans un contexte infectieux avec la présence de prodromes digestifs dans la majorité des cas. La dénomination STEC ou *E. Coli* sécréteurs de shiga-toxines concerne tous les *E. Coli* présentant des gènes codant pour une vérotoxine ou Shiga-like toxine. Tous les STEC ne sont pas pathogènes pour l'homme. Les EHEC quant à eux sont tous les STEC pathogènes pour l'homme.

5 à 10% des SHU sont dits atypiques. Ils surviennent souvent hors prodromes digestifs et comportent souvent des signes extra-rénaux (notamment neurologiques). Ils sont dus dans 50% des cas à des anomalies constitutionnelles ou acquises de protéines intervenant dans l'activation du complément ou dans l'hémostase. Les épisodes sont volontiers récidivants.

Il existe également des SHU secondaires liés à des causes variées comme une infection à pneumocoque, au VIH ou à certains traitements comme la ciclosporine ou la gemcitabine.

Le syndrome hémolytique et urémique typique débute classiquement par un tableau de gastro-entérite aiguë souvent fébrile, avec des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée souvent sanglante, durant 1 à 15 jours. Après cette phase prodromique de colonisation par un EHEC apparaît la phase « toxique ». Les vérotoxines vont être responsables d'une atteinte endothéliale responsable de thrombi diffus sur lesquels les globules rouges vont buter et se fragmenter. Sur le plan biologique on retrouvera une thrombopénie et une anémie hémolytique (haptoglobine effondrée et LDH augmentées) avec schizocytose. Les lésions vasculaires se situent préférentiellement au niveau rénal, neurologique et digestif.

Le SHU présente une incidence de 60 à 160 cas par an en France. Cette pathologie est la première cause d'insuffisance rénale aiguë organique chez l'enfant de moins de 3 ans. D'autres atteintes d'organe sévères notamment neurologique sont possibles. Le SHU est responsable de décès dans 2 à 3% des cas. Des séquelles à long terme sont fréquemment observées. Une étude rétrospective sur 5 ans recrutant 619 cas de SHU retrouve des séquelles chez 30% des patients (1) dont : une hypertension artérielle était présente dans 9% des cas dont 1,4% d'apparition secondaire, 19% de protéinurie, 9% d'insuffisance rénale chronique ayant nécessité une transplantation rénale dans 1,4% des cas. Des séquelles neurologiques étaient observées dans 4% des cas.

De nombreux traitements spécifiques ont été étudiés dans cette pathologie. Cependant, à ce jour aucun n'a permis d'observer une amélioration significative du pronostic vital et fonctionnel.

Des éléments récents de physiopathologie impliquant la voie alterne du complément ont amené les néphrologues à utiliser un inhibiteur de la voie terminale du complément, l'eculizumab, dans le SHU typique.

Nous avons réalisé au cours de notre étude un recueil rétrospectif de 31 cas pédiatriques de SHU typiques traités par eculizumab. Notre objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab dans le SHU sévère de l'enfant sur la réversibilité des symptômes rénaux et extra-rénaux. Notre objectif secondaire était d'évaluer les bonnes pratiques concernant l'utilisation de l'eculizumab.

Généralités

1. Le syndrome hémolytique et urémique

a) Epidémiologie, mode de contamination

Les infections à *Escherichia Coli* sécréteurs de vérotoxine sont responsables de différentes manifestations cliniques. La plus fréquente est l'apparition, dans un contexte fébrile, de diarrhée parfois hémorragique. Elle peut être associée à des douleurs abdominales et à des vomissements. La période d'incubation est de 1 à 8 jours avec une médiane de 3 jours. L'infection évolue alors soit vers la guérison spontanée soit vers l'apparition d'une microangiopathie thrombotique (2).

L'apparition d'un syndrome hémolytique et urémique après une infection symptomatique à STEC est estimée selon les séries et le type de contamination, sporadique ou épidémique, de 5 à 15% (figure 1). La population concernée est essentiellement pédiatrique ce que confirme deux études américaines issues du réseau de surveillance alimentaire. Dans l'étude de Ong et coll. portant sur une surveillance de 2000 à 2007, 6,3% des personnes infectées à STEC ont présenté un SHU. 71% avaient moins de 5 ans (3). Dans l'étude de Tserenpuntsag et coll., 15% des personnes infectées ont présenté un SHU dont 66% avaient moins de 15 ans (4). En 2011, sur 162 cas de SHU de moins de 15 ans recensés par l'institut de veille sanitaire, 61% concernaient des enfants de moins de 3 ans (médiane 34 mois)(5). L'incidence maximale depuis 1996 en France chez les enfants de moins de 3 ans est estimée à 2,3/100.000 enfants par an.

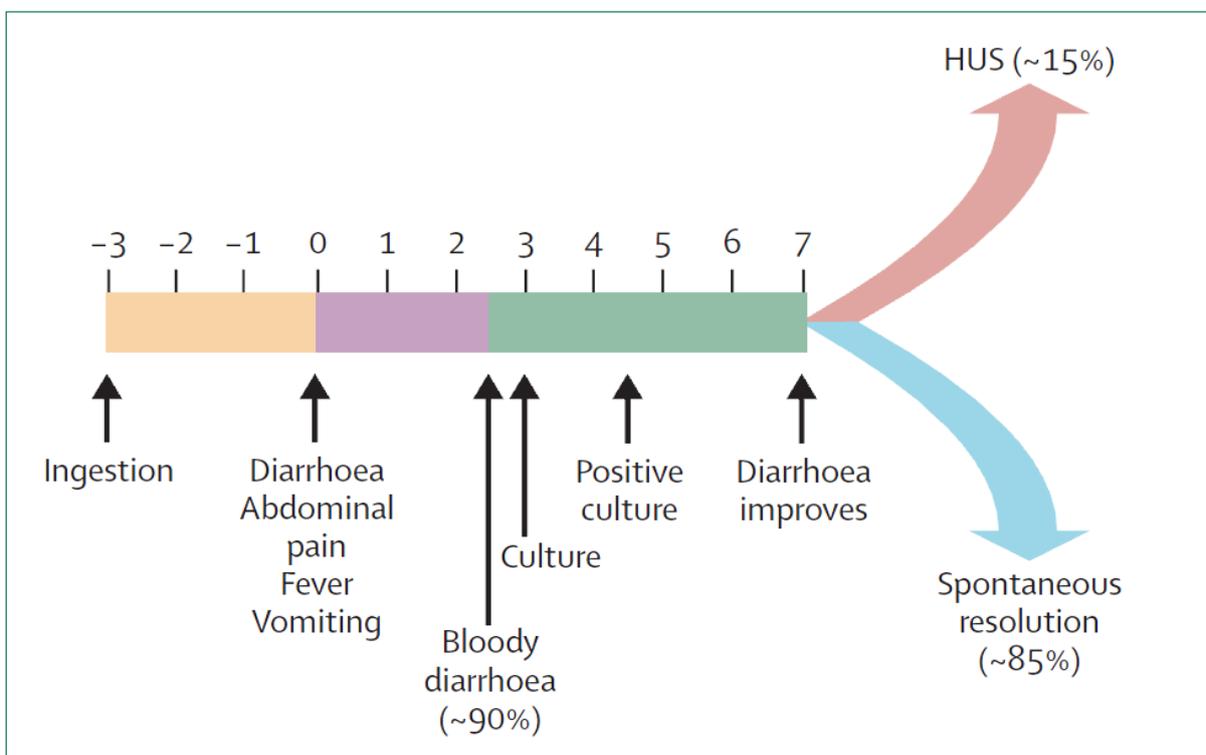


Figure 1 : évolution clinique d'une infection à *E. Coli* sécréteur de vérotoxines (6)

L'infection à *E. Coli* précédant un SHU est une maladie contagieuse. Le réservoir naturel des STEC est animal avec une prédominance nette chez les ruminants notamment les bovins (en Allemagne en 1997 une étude retrouvait 63.2% de portage de STEC chez les bovins (7)) . Les fèces des animaux porteurs vont contaminer leurs troupeaux et leur environnement (eau, végétaux). Ils sont des hôtes intermédiaires alors que l'homme représente un hôte terminal.

La contamination à STEC peut être de cause variée. La principale contamination retrouvée est alimentaire dans 66% des cas. Elle concerne l'ingestion de viande (bœuf, mouton, chèvres, cerf, produits transformés à base de porc), de lait et de produits laitiers non pasteurisés ainsi que de légumes crus, de cidre et de jus de pommes non pasteurisés. Dans 20% des cas, il s'agit d'une contamination hydrique par eau de boisson contaminée. La transmission interhumaine concerne 12% des contaminations par contact rapproché avec des personnes symptomatiques (8). Enfin des transmissions par contact direct avec des animaux de ferme et leur environnement ont également été décrites. (9)

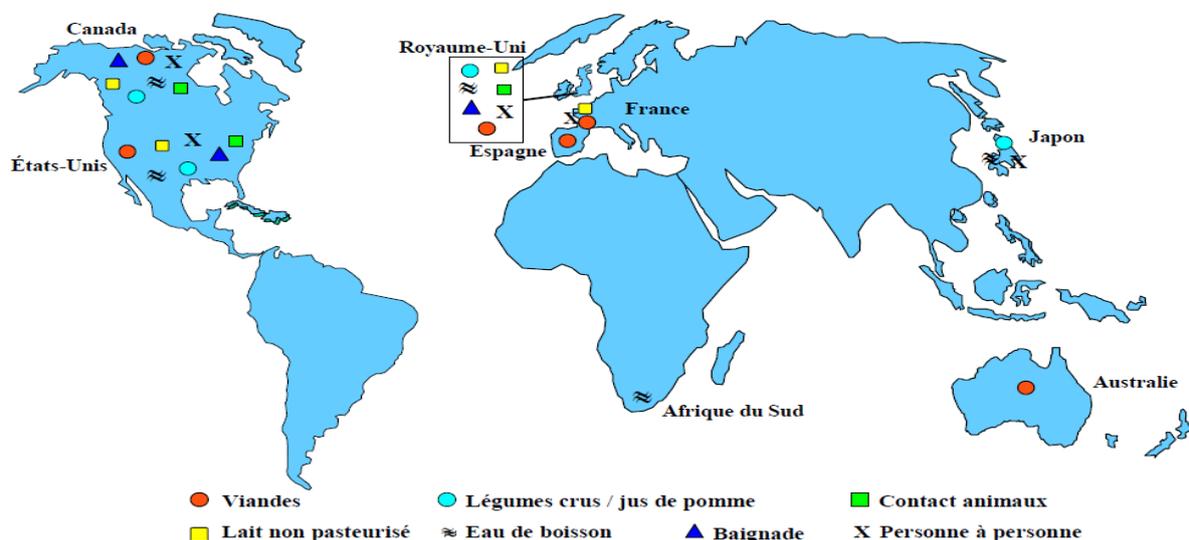


Figure 2 : répartition géographique des épidémies d'infection à STEC dans le monde (avec les modes de transmission identifiés), AFSSA, 2003 (10)

L'évolution est le plus souvent épidémique avec des disparités saisonnières et régionales. Le risque de développer un syndrome hémolytique et urémique est plus important en été ou en automne et dans les régions à agriculture ovine ou bovine intensive comme la Bretagne, la Normandie ou la Franche Comté (figures 3 et 4).

Nbre de cas

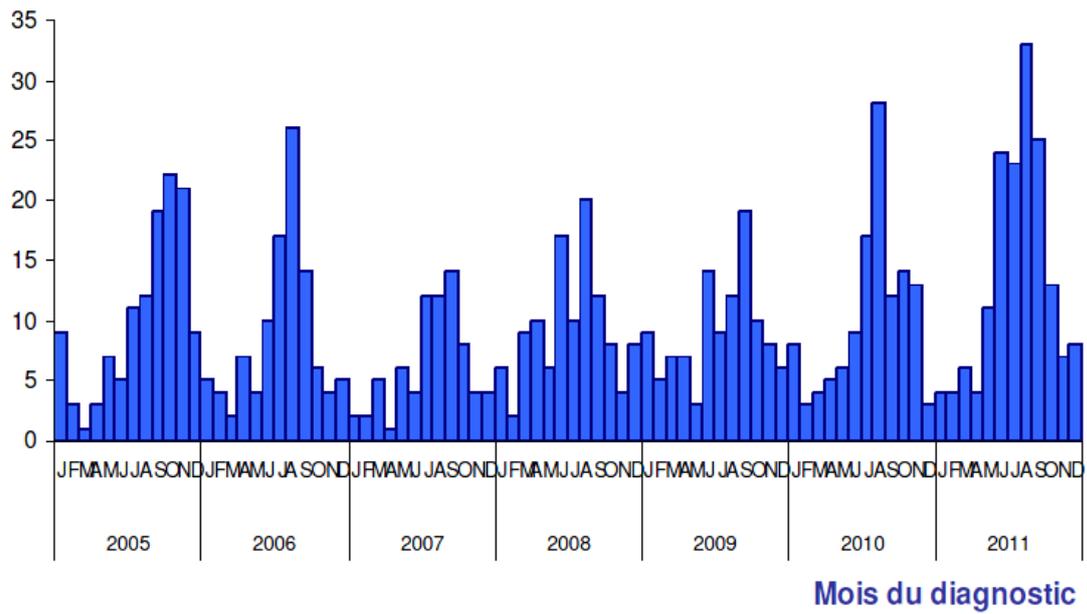


Figure 3: distribution mensuelle du nombre de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans. France, 2005- 2011 (5)

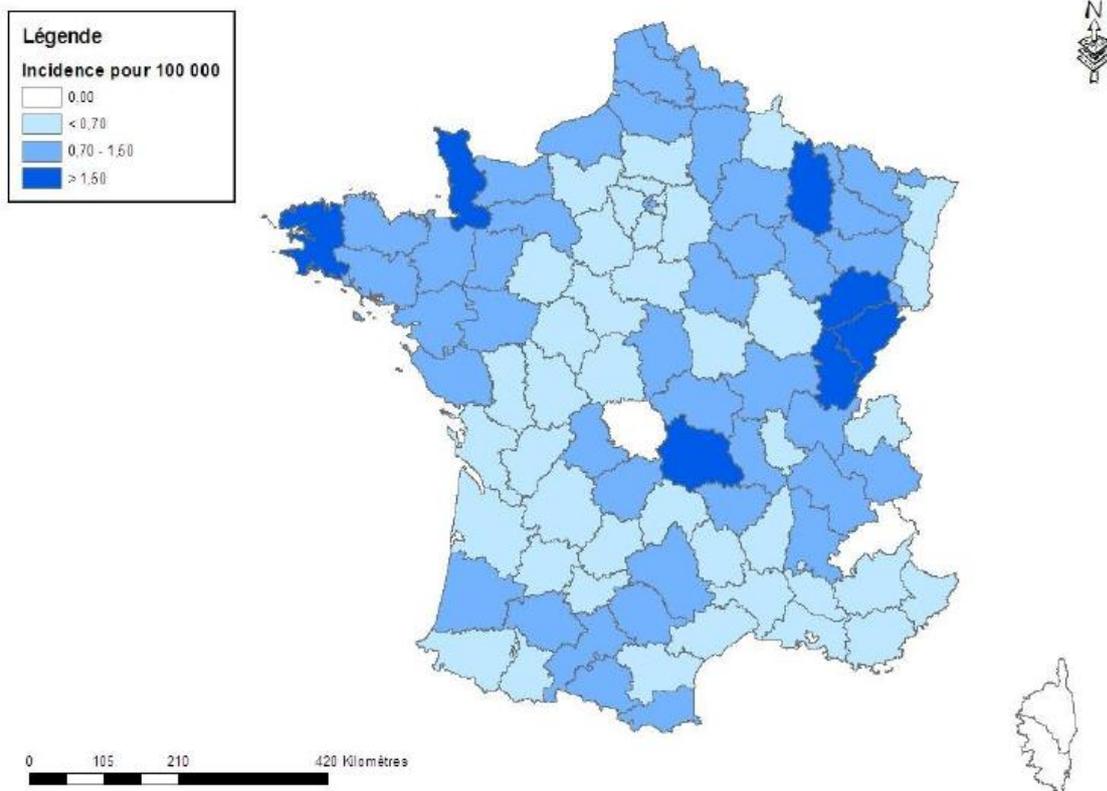


Figure 4: incidence annuelle moyenne départementale du SHU par 100.000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2011 (5)

L'analyse des grandes épidémies à *E. Coli* a permis de retrouver des facteurs de sensibilité aux infections à STEC et au développement d'un SHU

- **L'âge** : enfants de moins de 15 ans (et en particulier les moins de 3 ans) et en moindre mesure les personnes âgées de plus de 65 ans. (11)
- **L'immunité** : les familles d'éleveurs seraient protégées par une exposition répétée à des STEC (12)
- **Le groupe sanguin** : une absence de réaction avec l'antisérum anti-P (antigène de surface érythrocytaire) serait significativement associée à des formes sévères de la maladie (13).
- **Une période d'incubation courte** : serait associée à une plus grande prévalence de complications. Cela pourrait être expliqué par la présence d'un inoculum plus important (11).
- **Un traitement antibiotique antérieur à l'infection** : semble être un facteur de risque de complications, ce qui pose la question du rôle protecteur de la flore intestinale (11) (14)
- **Une hyperleucocytose (>15 G/l) et/ou une hypoalbuminémie** : sont associés au risque de développer un SHU sévère (15)

b) *Escherichia Coli*

L'*Escherichia Coli*, ou colibacille, est une bactérie gram négative découverte en 1885 par Theodor Escherich dans des selles de nourrissons. C'est un hôte commensal de l'homme et des animaux homéothermes. Il constitue 80% de notre flore digestive.

Des études phylogénétiques étudiant l'ARN ribosomal 16S ont démontré la présence d'un ancêtre commun entre *E. Coli* et *Salmonella*. Les *shigella* auraient émergé des *E. Coli* il y a environ 80 millions d'années. Cette appartenance de l'espèce *Shigella* à l'espèce *Escherichia Coli* pourrait être justifié par la présence de 75% de données communes entre ces deux bactéries (16)

Il existe plusieurs pathotypes intestinaux d'*E. Coli*, décrits en fonction des signes cliniques induits et des facteurs de pathogénicité exprimés. Ce sont les *E. Coli* entérotoxigène, les *E. Coli* entérotoxigènes, les *E. Coli* entéroaggrégatifs, les *E. Coli* entéroinvasifs et les *E. Coli* entérohémorragiques responsables dans la majorité des cas des SHU.

Il existe plusieurs antigènes permettant d'identifier plus précisément cette bactérie:

- Les antigènes somatiques O, contribuant au lipopolysaccharide de surface, permettent la différenciation en sérogroupes.
- Les antigènes flagellaires H sont peu utiles dans l'identification mais permettent sur le plan épidémiologique de retrouver des souches communes
- Les antigènes de surface ou d'enveloppe K dont il existe 3 types (L, A, B)

La quantité de STEC dans les selles étant parfois très faible, il est souvent nécessaire de réaliser un enrichissement des selles pour mieux les identifier (eau peptonée tamponnée additionnée de vancomycine et de céfixime). La culture sur un milieu sorbitol MacConkey agar (image 2) couplée à l'activité B-glucuronidase négative permet une identification de l'*E. Coli* O157 qui ne fermente pas le sorbitol, contrairement aux autres colibacilles. Cette culture est de sensibilité moyenne mais d'assez bonne spécificité. Le milieu sur gélose au sang de mouton permet de dépister le caractère hémolytique des *E. Coli* qui possèdent pour la plupart une entérohémolysine (E-hlyA). Il est indiqué pour les souches non O157. Une fois la colonie retrouvée, leur identification est réalisée par agglutination sur des antisérums spécifiques. Dans les études épidémiologiques, ces méthodes d'identification peuvent être sensibilisées par une immunoséparation magnétique (billes revêtues d'anticorps) ou par électrophorèse à champ pulsé (comparaison entre les souches isolées chez l'homme et l'animal).

Une fois l'identification faite, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) recommande un envoi des cultures aux laboratoires de référence pour réaliser une confirmation (10)

Des PCR utilisées pour la recherche de gènes *stx1*, *stx2* et *Eae* codant pour les vérotoxines et la protéine d'adhésivité peuvent être réalisées. Leur positivité confirme le diagnostic d'infection à STEC et peut être disponible en quelques heures. Dans un second temps l'isolement de la bactérie responsable sera nécessaire pour explorer l'ensemble de ses gènes de virulence.

Ces différentes explorations peuvent être complétées par un diagnostic sérologique sur des séras précoces et tardifs (J0 et J15 d'évolution). Les anticorps anti-lipopolysaccharides (IgG, A et M) sont détectables précocement et permettent d'attester de l'infection pendant plusieurs semaines. Ces sérologies peuvent apporter une identification du sérotype en cause.

En pratique clinique, l'identification d'un STEC se réalise par deux types de prélèvements :

- un prélèvement de selles sur lequel va être réalisé :
 - une culture standard et une culture sur milieu sorbitol MacConkey agar
 - des PCR à la recherche de vérotoxines
- deux sérologies à 15 jours d'intervalle à la recherche d'anticorps anti-lipopolysaccharides

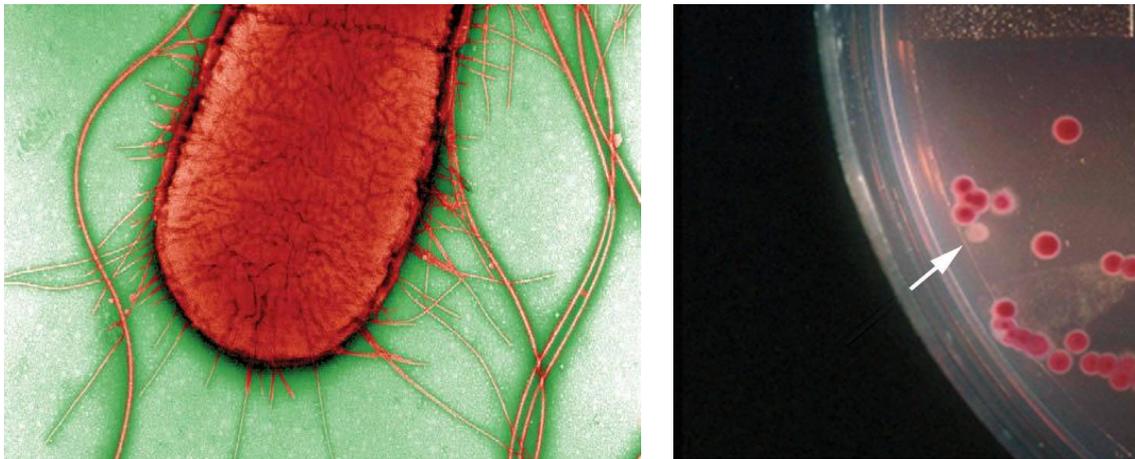


Image 1 (gauche): isolement d'un *E.Coli* O157 par microscope électronique. Scotland, 1996 (17)

Image 2 (droite) : *E.Coli* O157 sur disque avec milieu sorbitol MacConkey (la flèche distingue la colonie O157H7) (6)

Plusieurs sérotypes de STEC ont été identifiés comme responsables de syndrome hémolytique et urémique (figure 5). Le principal sérotype identifié comme pathogène chez l'homme est le O157H7. Depuis 1996, il représente 57% des cas de SHU en France. Dans le rapport de l'INVS, d'autres sérotypes sont identifiés parmi lesquels le O26 et le O121. (5)

Le profil des STEC est très variable selon les pays. Au Royaume Uni le sérotype O157 est représenté à 99.6% contre seulement 30.5% en Allemagne où la prévalence d'autres sérotypes est plus importante. L'année 2011 a été marquée par une épidémie sévère à *E. Coli* O104 en Allemagne qui présentait des caractéristiques d' *E. Coli* entéroaggrégatif et entérohémorragique (18).

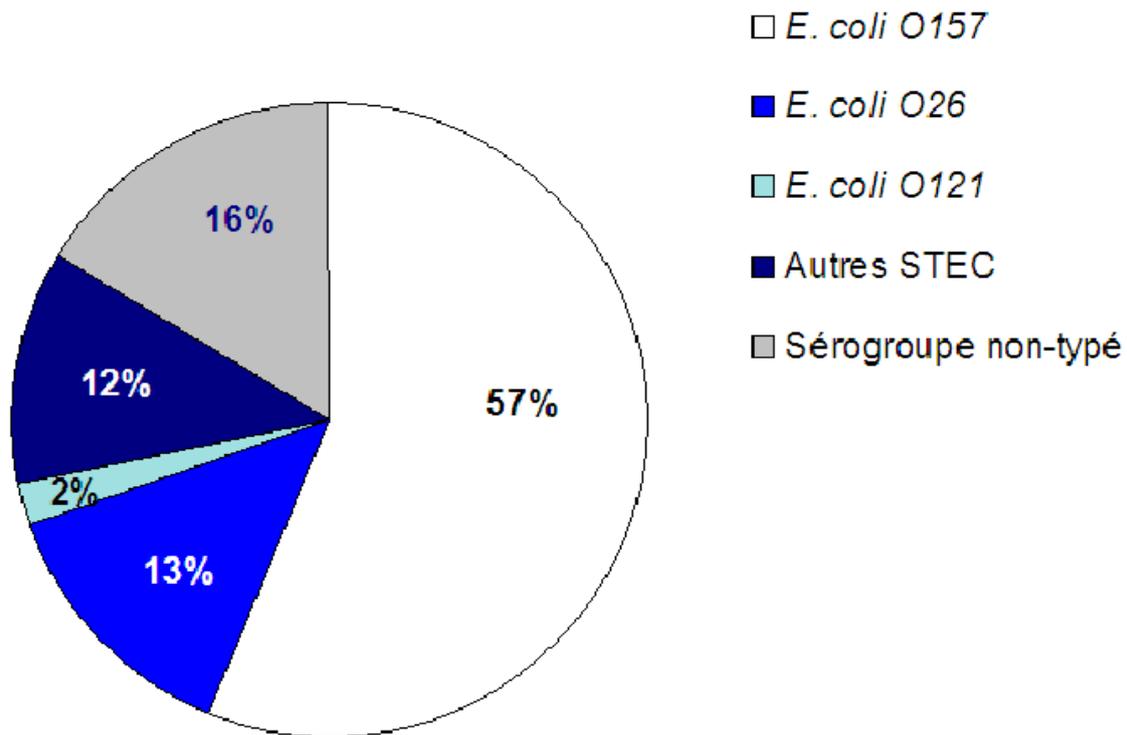


Figure 5: principaux sérogroupes de STEC isolées des selles chez l'enfant de moins de 15 ans atteints de SHU. INVS, France, 1996-2011 (5)

Après ingestion, les STEC sont particulièrement résistants à l'acidité (19), notamment gastrique, ce qui va leur permettre de coloniser le tube digestif. Dans le colon et le caecum, un de leurs principaux mécanismes de virulence va être leur capacité à produire des lésions d'attachement-effacement. La bactérie, en se fixant, va effacer les microvillosités des cellules de l'épithélium intestinal, puis construire par de l'actine cellulaire un piédestal sur lesquels les bactéries vont pouvoir s'enchâsser. La résorption des microvillosités intestinales provoquerait des lésions responsables des symptômes diarrhéiques observés initialement.

c) Physiopathologie et rôle des toxines

Les vérotoxines ou shigatoxines ont été nommées d'après leur première observation dans des infections à *Shigella dysenteriae*. Elles ont également été nommées vérotoxines par leur cytotoxicité envers les cellules Vero utilisées classiquement dans les disques de cultures bactériennes (tissu rénal de singe vert d'Afrique). Sur le plan moléculaire ces toxines sont constituées d'une sous-unité A possédant une activité N-glycosidase et cinq sous-unités B de liaison.

On ne connaît pas le mécanisme de sécrétion des vérotoxines par l'*E. Coli*. Plusieurs hypothèses sont retenues : une sécrétion directe, un relargage après lyse bactérienne ou le rôle de vésicules membranaires (responsables de transfert de gènes et de toxines).

Les toxines stx1 ou stx2, via leurs sous-unités B, vont se fixer sur un récepteur membranaire, le globotriosyl céramide Gb3 au niveau de la membrane cytoplasmique des cellules cibles. Elles vont ensuite être internalisées par un processus d'endocytose. Dans la cellule, elles vont être transportées jusqu'au réticulum endoplasmique. La sous-unité A y est scindée en deux parties A1 et A2. A1 va bloquer l'activité du ribosome (sous-unité 60S) par son activité N-glycosidase. Cette action va conduire à l'arrêt des synthèses protéiques et la mort cellulaire. Les toxines vont avoir également sur leurs cellules cibles une action apoptotique directe dont le mécanisme est encore inconnu. Enfin elles induiraient, via les sous-unités B, une production de cytokines par les cellules épithéliales intestinales (Figure 6).

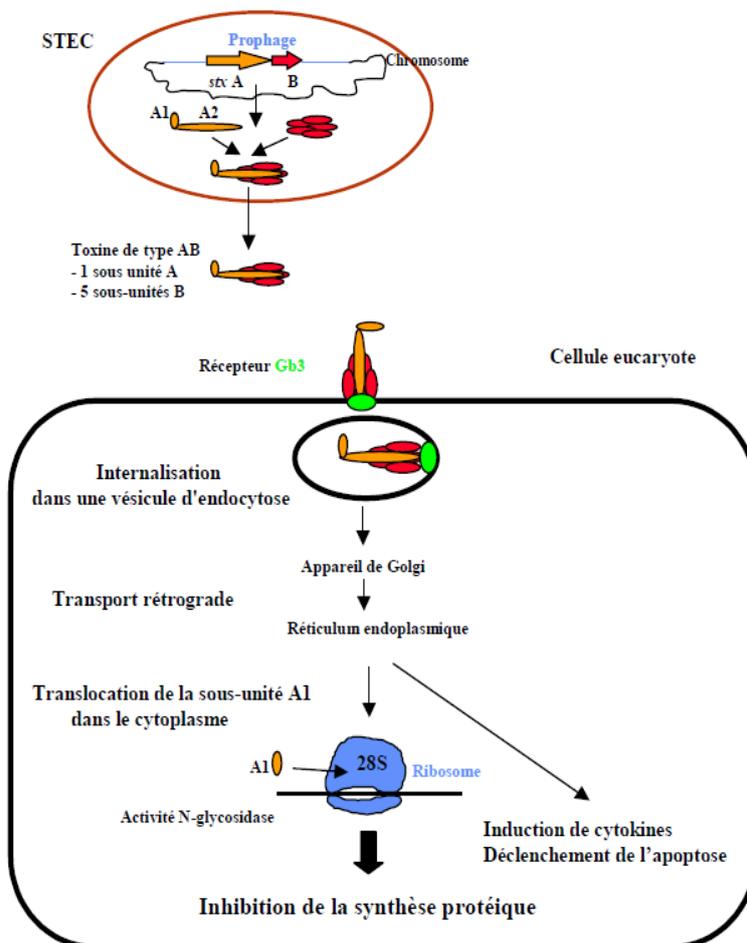


Figure 6 : Mécanisme d'action des Shiga-toxines, adapté de Pradel, 2001

La protéine E-HlyA, ou entérohémolysine, pourrait contribuer à la destruction des cellules intestinales par son activité porogène (20). Cependant, le gène codant pour cette protéine est inconstamment retrouvée chez les malades. Son rôle reste donc encore discuté dans le développement de la maladie.

L'agression des cellules intestinales va induire un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles qui, activés par une sécrétion d'IL8 et de chimiokines (21) vont potentialiser les lésions de l'épithélium intestinal.

Le mécanisme de traversée de l'épithélium intestinal jusqu'à la circulation systémique est encore mal connu. Les toxines stx1 pourraient utiliser un transporteur cellulaire différent du Gb3 leur permettant une translocation sans lésion cellulaire (22). La toxine stx2 se lierait spécifiquement aux neutrophiles (23) qui favoriseraient son transport au cours de la transmigration. De plus, la simple désorganisation de l'épithélium intestinal, qui rend ses jonctions intercellulaires perméables, pourrait également favoriser ce passage systémique.

Une fois dans la circulation sanguine, les toxines vont migrer jusqu'aux cellules cibles. Le transport sanguin serait favorisé par la fixation des toxines sur les plaquettes, les monocytes (24) et les polynucléaires neutrophiles (25). Il n'existe pas de transport retrouvé par fixation au niveau des globules rouges. Une liaison de forte affinité des toxines avec l'antigène anti-P empêcherait même leur migration vers les cellules cibles (26)

La fixation des toxines au niveau des leucocytes induit une sécrétion de cytokines. Ces cytokines vont jouer un rôle synergique dans le développement du SHU. Ils vont induire, via les monocytes une sécrétion de Tumor nécrosis factor alpha (TNF α) et d'Interleukine 1. Ces cytokines vont également induire une expression membranaire de Gb3, notamment au niveau des cellules glomérulaires et tubulaires, qui va potentialiser l'internalisation des Shiga-toxines (24) et ainsi les lésions cellulaires (27)(28). Une production par les macrophages d'IL6 et d'IL 12 majeure la cytotoxicité et permet le recrutement de cellules NK (figure 7)

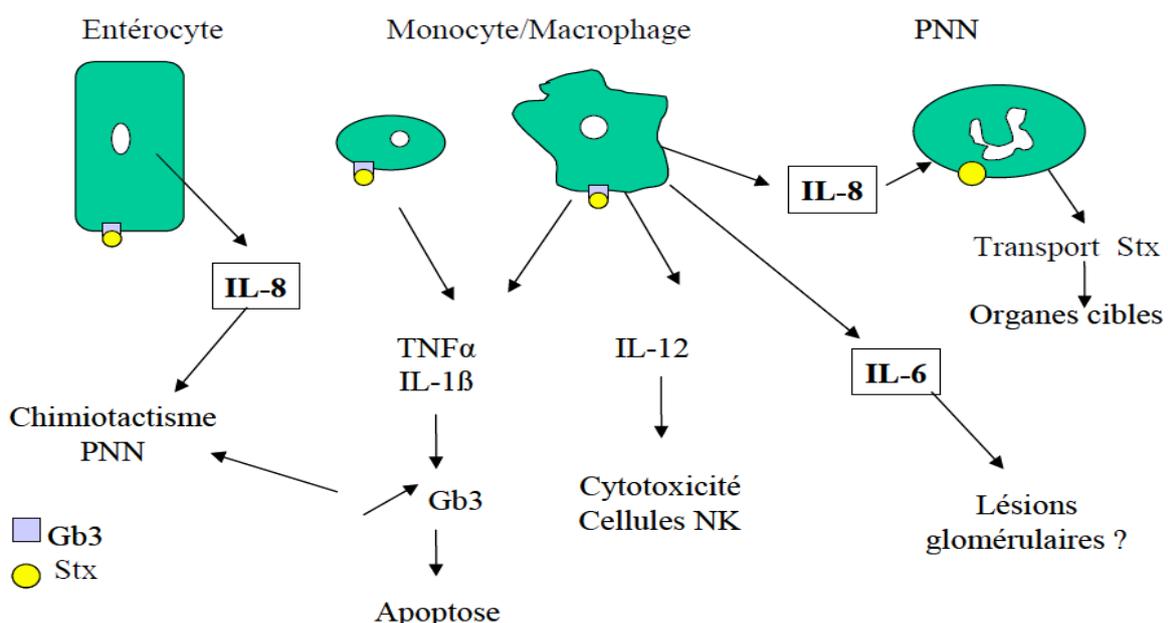


Figure 7: rôle synergique des Shiga-toxines et des cytokines, Tatewaki, 2000 (30)

Au niveau des plaquettes, la liaison des toxines avec le récepteur Gb₃ à leur surface va permettre la présentation de molécules d'adhésion à la surface des cellules, leur activation (dégranulation avec sécrétion de β thromboglobuline, de facteur 4 plaquettaire et de P-sélectine) et leur fixation au facteur de Willebrand. (Figure 8, partie A)

Les cellules endothéliales humaines sont riches en récepteur Gb₃, en particulier au niveau colique, glomérulaire et du système nerveux central. Une étude récente de Khan et coll. retrouve une fixation glomérulaire plus importante des toxines stx1 et stx2 chez les enfants (29). Cette différence pourrait être liée à l'absence de camouflage des récepteurs Gb₃ par le cholestérol et expliquerait la prédisposition pédiatrique pour cette infection.

Au niveau des cellules endothéliales, les Shiga-toxines vont favoriser la production de fibrine et de multimères de facteurs Von-Willebrand. De plus elles vont conduire à la libération de facteur tissulaire et de facteur VIII activé, générant un état procoagulant local (figure 8 partie B) (31). Les cytokines et chimiokines, relarguées par les cellules endothéliales et les monocytes seraient également impliqués dans l'activation plaquettaire.

Enfin, les toxines stx1 et 2 inhibent l'activité de la protéase du facteur Von Willebrand empêchant le clivage des multimères (27).

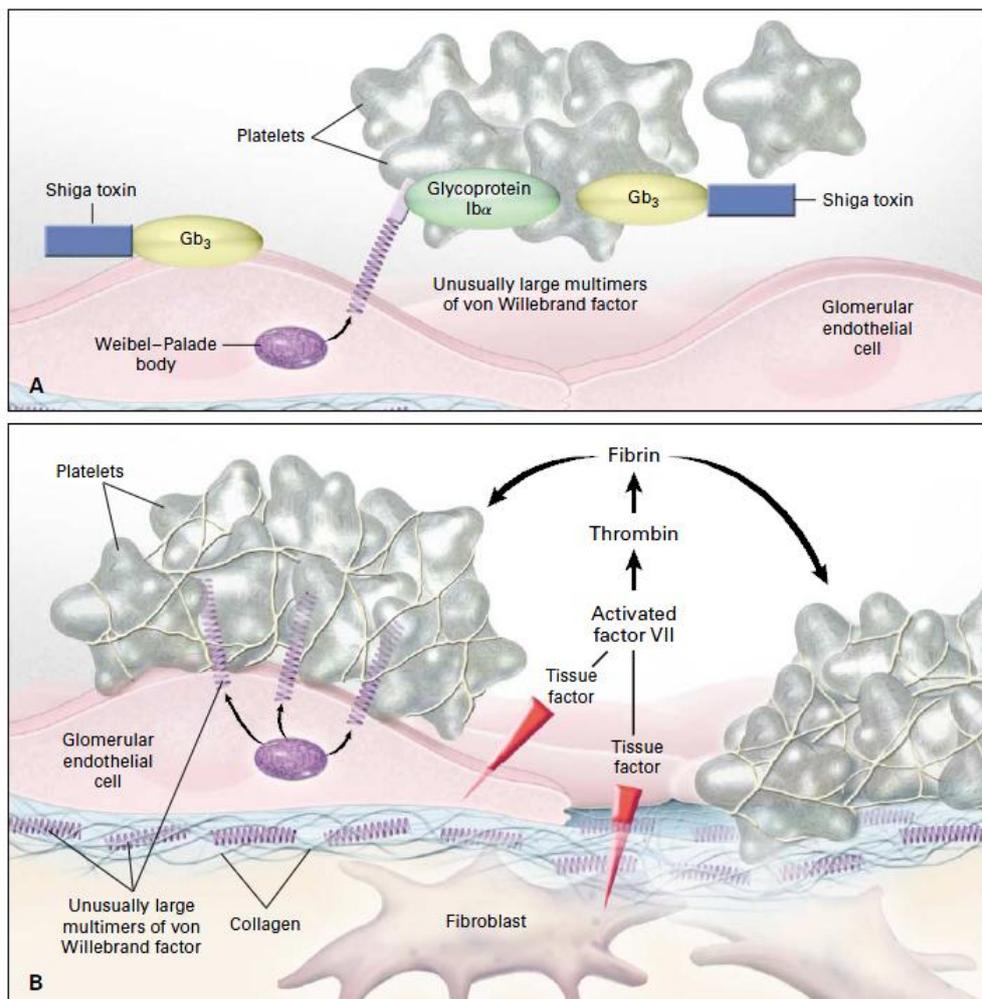


Figure 8: proposition de mécanisme dans la formation des agrégats plaquettaires au cours du syndrome hémolytique et urémique, Moake, NEJM, 2002 (27)

Concernant l'atteinte neurologique présente au cours de SHU, une étude de Lucero et coll. retrouve in vivo une action cytotoxique de la toxine (32). Une injection intra péritonéale de Stx2 chez le rat est responsable d'une diminution du taux d'aquaporine 1 et 4 dans le cerveau murin et de lésions cérébrales. Les anomalies de l'aquaporine 4 seraient responsables d'une altération du fonctionnement cérébral. De plus, une fixation au récepteur Gb3, présent sur les pieds des cellules astrocytaires, serait responsable d'une lésion de la barrière hémato-encéphalique, d'une inflammation locale et d'un œdème cérébral.

En résumé, l'*E. Coli* va se fixer et désorganiser l'épithélium intestinal au niveau colique. Il va sécréter des toxines qui vont être internalisées, via le récepteur Gb3, et détruire la cellule intestinale. S'en suit un recrutement des polynucléaires et une inflammation locale qui vont favoriser le passage systémique des toxines. Par fixation sur les leucocytes, les toxines vont atteindre leurs cellules cibles dans les endothélii rénaux, digestifs et neurologiques. La destruction de ces cellules, directe et médiée par des cytokines, entraîne une cascade procoagulante responsable du phénomène de MAT avec ischémie et souffrance d'organe secondaire.

Les lésions induites par les toxines permettraient une explication grossière de la physiopathologie de cette maladie. Cependant l'utilisation en pratique clinique d'un anticorps monoclonal antiGb3, qui empêche la fixation des toxines à ses cellules cibles, a montré des résultats décevants (33). Le mécanisme toxinique à lui seul n'expliquerait donc pas l'aggravation rapide de l'état clinique des patients et les lésions d'organes destructrices.

Le rôle du complément dans la physiopathologie du SHU apporte quelques réponses.

2. Complément

a) Le système du complément

Le complément participe au système immunitaire inné. La majorité des protéines de ce système sont thermolabiles et plasmatiques. La découverte par J Bordet (prix Nobel, 1919) d'une activité antimicrobienne distincte des anticorps par chauffage a été la première mise en évidence du complément. Par la suite, elle a été appelée l'activité « complémentaire » par Paul Ehrlich (prix Nobel 1908).

Le système du complément regroupe 35 protéines plasmatiques ou membranaires, jouant un rôle majeur dans l'élimination des micro-organismes. Il participe à la destruction directe des pathogènes, à l'opsonisation, à la réponse inflammatoire et à l'élimination des complexes antigène-anticorps. Cet ensemble de protéines est abondant, correspondant à 3g/l de plasma et 15 à 25% des globulines plasmatiques. Les protéines du complément sont produites par les hépatocytes en majorité mais également par les monocytes et les macrophages.

Le fonctionnement du complément se déroule par activation en cascade avec de nombreuses boucles d'amplification. Lorsque certains éléments vont être en relation avec des micro-organismes, trois voies d'activation, par ordre de découverte, classique, alterne et des lectines, vont être mises en place amenant à une phase effectrice de destruction bactérienne (figure 9)

Les protéines de la voie classique ont été nommées C1, C2 jusqu'à C9 par ordre de découverte. Lorsque ces protéines sont clivées elles sont nommées Cx suivi de la lettre « a » pour le petit fragment et « b » pour le plus grand (sauf pour C2 pour des raisons historiques). Celles de la voie alterne se nomment facteurs (B, D, P). Interviennent également de nombreuses protéines régulatrices comme le C1 inhibiteur, le facteur I, le facteur H, ...

La voie alterne du complément est fondamentale dans le SHU typique ou atypique comme nous le développerons ultérieurement. Elle est activée par reconnaissance directe de micro-organismes par C3b. La fixation du C3b au micro-organisme va lui permettre de lier le facteur B (complexe C3B) qui est alors clivé par la protéase D en Ba et Bb. C3b et Bb associés vont créer la C3-convertase-alterne qui clive C3 créant ainsi une boucle d'amplification. La liaison C3bBb est stabilisée par la protéine properdine. C3b va s'associer à la C3-convertase-alterne (C3bBbC3b) pour former la C5-convertase-alterne clivant C5 (figure 9).

Les trois voies d'activation du complément conduisent à la création des protéines C3a, C3b, C5a et C5b. Les protéines C3b et C5b vont être membranaires alors que C3a et C5a seront des anaphylatoxines systémiques.

Le C3b a plusieurs rôles dans la lutte antibactérienne. Il va se comporter comme une opsonine à la surface d'un micro-organisme et va alors permettre la fixation aux phagocytes et la destruction de ce micro-organisme. Le C3b va également se lier à des complexes immuns et permettre une liaison, via le récepteur CR1, aux globules rouges et aux monocytes (34). La liaison des composants C3 et C5 à des récepteurs cellulaires va permettre une cascade inflammatoire participant à l'élimination de micro-organismes (35).

Le C5b, par la voie terminale du complément, va former le complexe d'attaque membranaire. En restant lié à la paroi bactérienne, le C5b va fixer C6 puis C7. C7 s'insère alors dans la partie lipidique de la membrane et recrute C8. Le complexe C5b-C6-C7-C8 se lie à plusieurs facteurs C9 qui vont se polymériser pour créer un pore de 10nm de diamètre dans la membrane plasmatisque. Cet ensemble, nommé complexe d'attaque membranaire, modifie l'équilibre osmotique des bactéries induisant la mort cellulaire.

L'activité fonctionnelle de la voie terminale du complément est mesurée par le CH50. Il correspond à la plus petite quantité de sérum nécessaire à la lyse de 50% des globules rouges sensibilisés par des Ac anti-hématies (36).

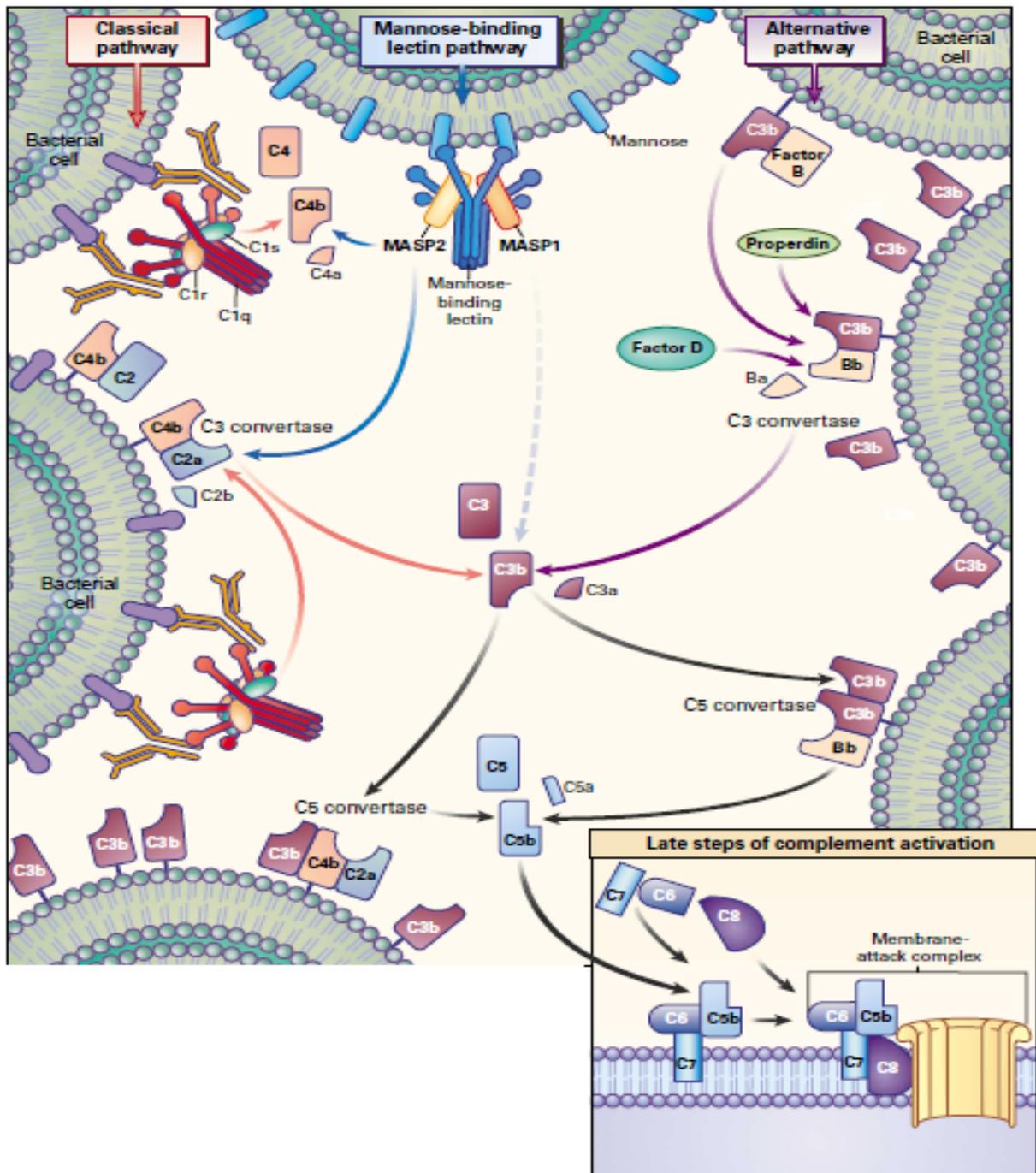


Figure 9 : schématisation des trois modes d'activation du complément, Mackay, 2001 (37)

Il existe de nombreux facteurs de régulation du complément. Le principal est son activation éphémère. La demi-vie des complexes enzymatiques (C3bBb par exemple) est de 1 à 3 minutes. De plus les protéines du complément (C3 ou C3b par exemple) vont avoir des activités faibles en solution.

C3b va subir des protéolyse. Le facteur H (CFH) va lier le C3b ce qui permet au facteur I de le cliver pour créer le fragment iC3b (figure 10). La liaison hyperaffine du CFH au C3b et l'inactivation du C3b en iC3b interromp alors la boucle d'activation du complément en empêchant la formation de C3 convertase.

La présence de thrombomoduline (THBD) sur les cellules de l'hôte joue un rôle de cofacteur du CFH. De plus, elle stimule l'activation du thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI). Une fois clivé en TAFIa, il va inhiber les anaphylatoxines C3a et C5a et induire une fibrinolyse (Figure 10) (38).

C3b et C4b sont liés aux cellules de l'hôte par des protéines membranaires. C3b se lie au MCP (membranaire protein co-factor ou CD46), au facteur H, au récepteur CR1, au DAF et au MIRL (facteur accélérant le déclin ou CD55 et le membrane inhibitor of reactive lysis ou CD59). C4b se lie au C4BP (C4 binding protéine) et au DAF. La liaison de C3b et C4b à ces protéines empêche alors la formation de convertase et l'activation non dirigée et non contrôlable du complément. Le MIRL évite également la polymérisation de C9 et ainsi évite la création du complexe d'attaque membranaire sur les cellules de l'hôte (37).

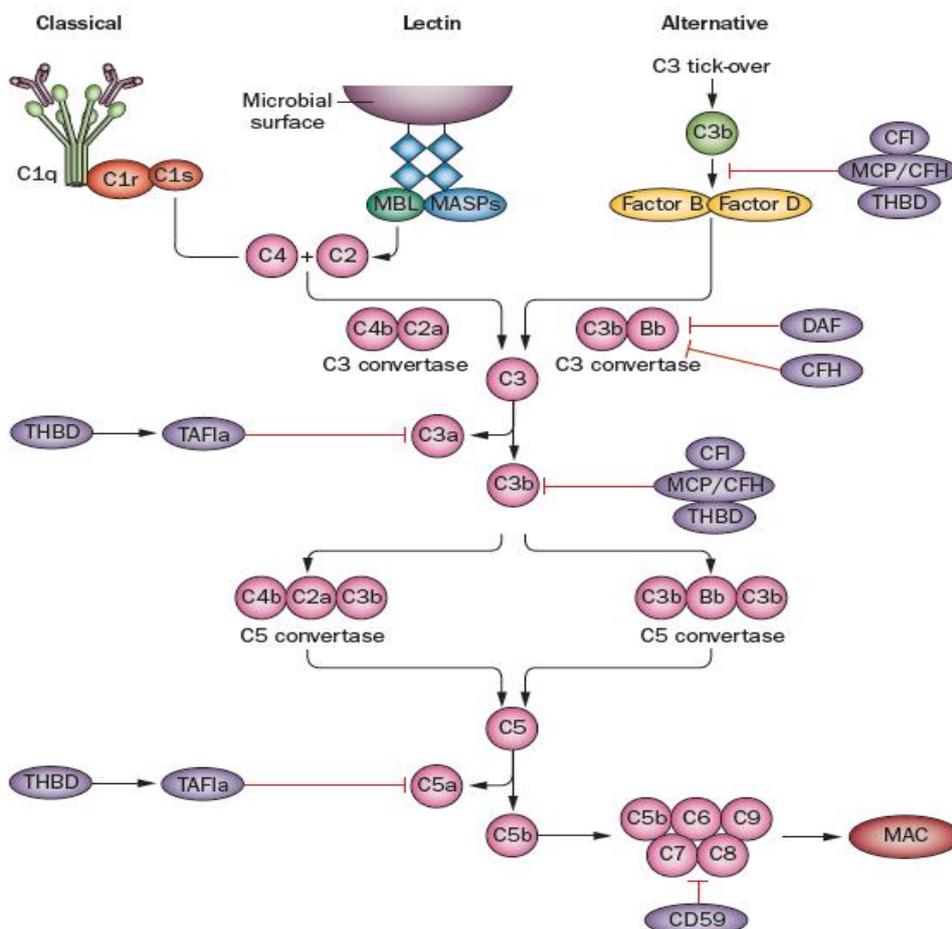


Figure 10 : résumé des voies d'activation du complément et de leurs facteurs de régulation, Noris, Nature review nephrology, 2012 (39)

b) Implication de la voie alterne dans le SHU atypique

Le rôle du complément dans la physiopathologie du SHU atypique a été évoqué en 1973 avec la découverte de taux diminués de C3 chez certains patients (40). La survenue de SHU familiaux a été décrite la première fois par Fison en 1956. (41) Depuis, notamment par les travaux de Kaplan et col. (42)(43), la définition du SHU atypique s'est élargie incluant les SHU non induits par une infection bactérienne, un cancer, une transplantation, une prise médicamenteuse ou une maladie auto-immune. Il constitue alors une maladie liée dans 50% des cas à une anomalie de régulation de la voie alterne du complément. Le SHU atypique représente 5 à 10% des SHU de l'enfant. Ces formes peuvent survenir à tout âge, évoluent souvent par poussées et sont souvent plus graves (44) avec environ 50% d'insuffisance terminale à 1 an d'évolution et 37% de décès (45). La maladie est familiale dans 20% des cas avec une transmission essentiellement autosomique et une pénétrance de 50% environ. Sur les 200 cas pédiatriques décrits dans la littérature, une ou plusieurs mutations dans des gènes codant pour des protéines de la voie alterne du complément ont été retrouvées dans 50 à 70% des cas.

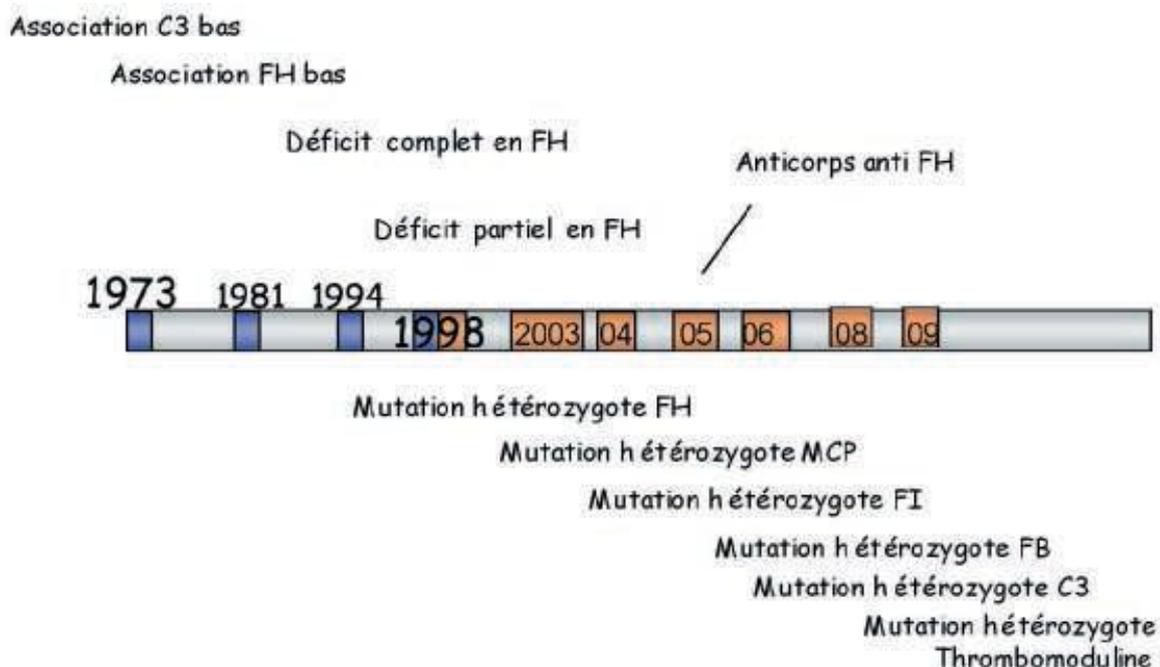


Figure 11: historique du rôle du complément dans le SHU atypique, Loirat et Fremeaux-Bacchi, orphanet, 2011 (46)

En 1998, une mutation est découverte dans le gène codant pour le Facteur H (CFH) (47). Ce gène, localisé sur le locus 1q32, est présent au sein d'une région codant pour de nombreuses protéines du complément qui ont une structure commune proche (48). Depuis ce premier travail, plus de 100 mutations (figure 11) ont été décrites pour le gène du CFH qui est responsable de 20 à 30% des SHU atypiques (49).

La majorité de ces mutations entraînent des défauts qualitatifs du CFH. Un dosage quantitatif normal de C3 et de CFH ne permet donc pas d'éliminer son rôle dans la maladie. (50)

Quelques mutations homozygotes ont été décrites avec des taux plasmatiques de C3 et de CFH effondrés mais la majorité des anomalies retrouvées sont hétérozygotes (48). Un dérivé plasmatique du CFH est en cours de développement par le laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies.

Une dysfonction du CFH peut être aussi liée à la présence d'anticorps anti facteur H qui sont observés chez 10 à 12% des enfants présentant un SHU atypique. L'apparition de ces anticorps semble liée à une prédisposition génétique. Le rôle d'un déficit en facteur H-related protéine 1 dans la formation des anticorps a été évoqué (51).

La protéine MCP, ou CD46, est exprimée par toutes les cellules humaines (hormis les érythrocytes). En association avec le facteur I, elle lie C3b et C4b empêchant ainsi la cascade d'activation de la voie alterne du complément sur les cellules de l'hôte. Le gène codant pour MCP est lui aussi localisé en position 1q32. Plusieurs mutations ont été retrouvées et sont responsables d'un défaut de liaison du C3b. Elles seraient responsables de 5 à 15% des SHU atypiques. Sur les différents cas publiés dans la littérature, on ne retrouve pas de récurrence de SHU après transplantation rénale contrairement aux autres causes de SHU atypique.

Des mutations du Facteur I ont également été rapportées dans la survenue de SHU atypiques. La fréquence de ces mutations dans les SHU atypiques est estimée entre 4 et 10% selon les séries. Elles sont associées dans 30% des cas à une autre mutation impliquée dans le SHU atypique (46).

1 à 4% des SHU atypiques sont liés à une mutation activatrice du gène codant pour le facteur B. Des mutations hétérozygotes induisent une liaison hyper-affine avec le C3b augmentant l'activité de la C3-convertase et créant une résistance au Facteur H.

Des mutations activatrices de C3 ont été décrites dans 2 à 10% des SHU atypiques. Ils induisent un défaut de liaison du C3 à la protéine MCP ou une liaison hyper-affine au facteur B. Les taux plasmatiques de C3 sont diminués dans 70-80% des cas.

3 à 5% des mutations retrouvées impliquent quant à elles la thrombomoduline. Ces mutations sont responsables d'une diminution de la dégradation du C3 sur la surface des cellules de l'hôte mais également d'une diminution d'activité du cofacteur TAFI (52).

La plupart des anomalies génétiques retrouvées dans les SHU atypiques créent une activation incontrôlée de la voie alterne du complément.

Une étude récente a retrouvé une mutation de MCP (membrane cofactor protein) dans un cas de SHU typique. Il y était décrit le cas d'une patiente de 4 ans qui a présenté un SHU typique à *E.Coli* O55 sécréteur de vérotoxine. La présentation était extrêmement sévère sur le plan hématologique, rénal et neurologique. Les auteurs ont évoqué le rôle aggravant de cette mutation dans sa présentation clinique. Par cette association entre un SHU typique et une mutation d'un régulateur de la voie alterne du complément, cette observation met en évidence un mécanisme similaire entre ces deux pathologies (53).

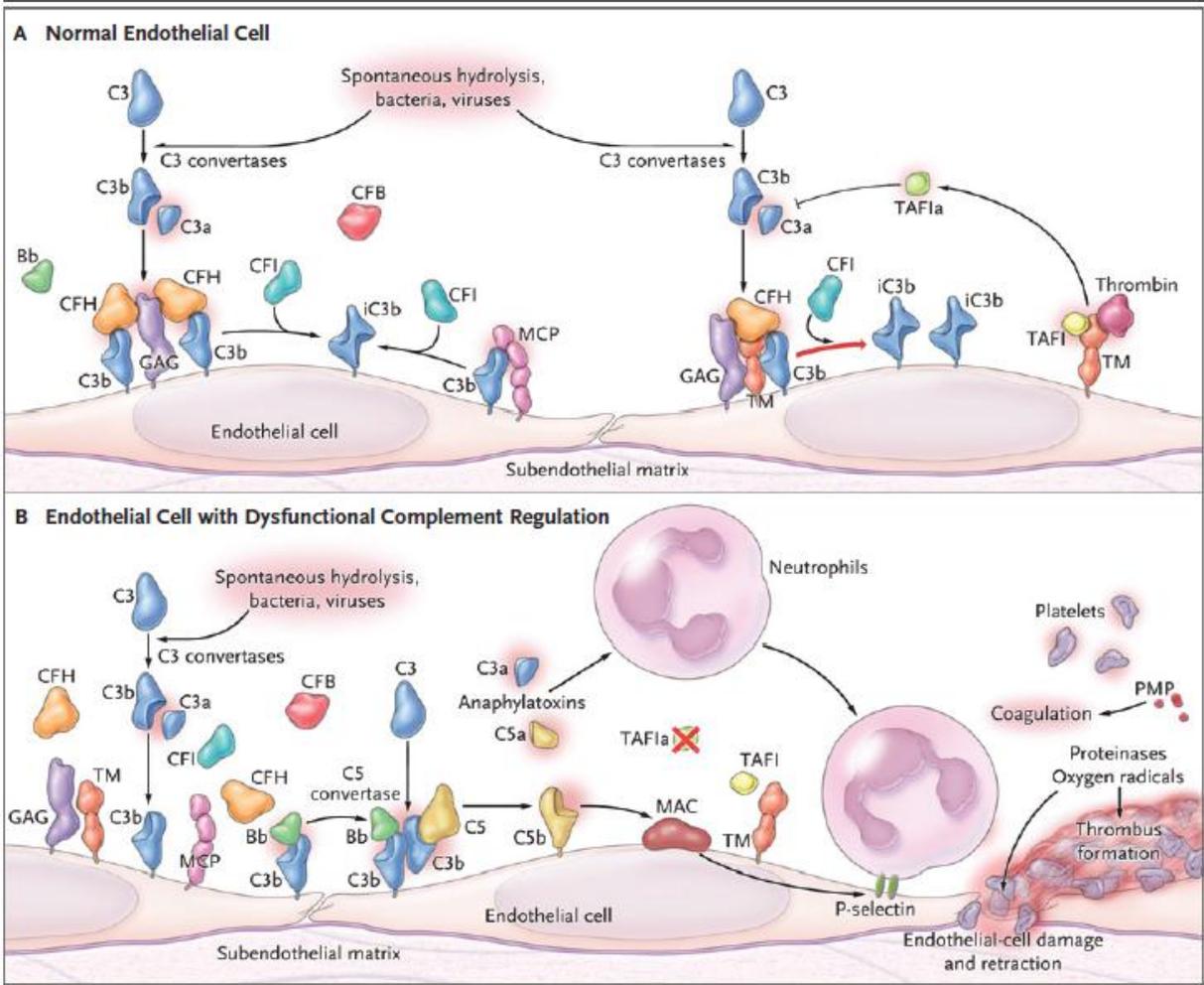


Figure 12 : modèle physiopathologique des troubles de régulation de la voie alterne du complément dans le SHU atypique, Noris et coll., 2009 (54)

c) Lien physiopathologique entre le SHU typique et le système du complément

L'activation du complément crée de nombreuses perturbations dans le phénotype des cellules. Elle va notamment induire une stimulation du système immunitaire. Dans une étude *in vivo* et *in vitro* de Dobrina et coll., il est démontré que le complément stimule le recrutement, la migration trans-endothéliale et le relargage de cytokines pro-inflammatoires (55) ce qui pourrait contribuer au développement des lésions endothéliales.

Un profil thromborésistant est généré par l'action conjointe des anaphylatoxines C3a et C5a et du dépôt de complexes d'attaque membranaire. Ces molécules induisent l'exocytose de P-selectine et de métamères de facteurs de Von-Willebrand (56), une dysfonction du facteur tissulaire (57), la perte de protéoglycane de type héparine sulfate à la surface des cellules (58) et des réarrangements du cytosquelette responsables d'une augmentation de l'exposition aux molécules circulantes pro-coagulantes. Le complément présente également une action directe sur le fonctionnement plaquettaire. Les sous-unités C3a et C5a peuvent se fixer sur les plaquettes et potentialiser leur activation (59).

De plus l'action du complexe d'attaque membranaire à la surface des plaquettes va stimuler la dégranulation plaquettaire et la libération de microparticules pro-coagulantes (60). Cette observation était retrouvée dans des études sur le SHU atypique (61). Dans une étude chez la souris déficiente en C3, la fonction plaquettaire était diminuée (62).

Depuis 30 ans, des études font part de la présence de taux diminués de C3 plasmatique et d'une augmentation des taux sériques de C3b chez les patients présentant un SHU typique (63). Une diminution de taux de C3, présente dans moins de 5% des cas, a même été évoquée comme facteur prédictif de gravité dans les SHU typiques (64).

En 1980, Monens et coll. ont retrouvé des taux diminués de C3 et la présence des produits de dégradation de deux composants de la voie alterne du complément chez des enfants (le C3b et le facteur Ba) (65). Dans une autre étude, une élévation précoce et transitoire du facteurs Bb et du complexe d'attaque membranaire, chez 17 enfants présentant un SHU typique, a été retrouvée (66). Ces résultats indiquent une activation de la voie alterne du complément à la phase initiale du SHU typique.

L'activation du complément par Stx2 a été retrouvée par Orth et coll. dans une étude *in vivo* (67). Elle était concentration-dépendante mais nécessitait des doses très importantes de Stx2, rendant l'interprétation clinique difficile. L'élément majeur retrouvé dans cette publication est l'action exercée par Stx2 qui se lie au CFH de façon compétitive vis-à-vis de C3b. Cependant, une inactivation partielle du facteur H ne peut pas expliquer à elle seule le développement d'un SHU. Chez les souris présentant un déficit hétérozygote en facteur H, le risque de développer un SHU n'est pas significativement augmenté mais l'apparition de lésions tubulaires rénales était majorée (50).

Deux études récentes de Stahl et de Morigi confirment le rôle du complément dans la physiopathologie du SHU typique.

L'étude de Stahl et co (34) objective le dépôt de C3 sur les plaquettes, les monocytes et les neutrophiles. C3b va lier les plaquettes par la P-selectine et les neutrophiles et monocytes par le récepteur CR1. Au cours du SHU, les plaquettes et leucocytes vont libérer des particules, chargées à leurs surfaces de C3 et C9, qui jouent un rôle dans le processus de phagocytose. Les taux circulants de C3 sur les membranes cellulaires étaient de 30% au cours d'un SHU contre 12% pour les cas contrôles et 14% pour les sujets en rémission.

La libération de microparticules s'observait de façon isolée après injection de stx1, de Stx2 ou de LPS ; elle était cependant maximale en cas d'injection conjointe de Stx2 et de LPS. Ces éléments évoquent l'activation du complément sur la surface des cellules circulantes et son rôle probable dans le chimiotactisme, la cascade pro-inflammatoire et procoagulante du SHU. Cette étude retrouvait également des taux de C4 diminués chez 2 patients témoignant d'une activation conjointe des voies classiques et des lectines.

Dans l'étude de Morigi et coll. (56), l'exploration in vitro et in vivo de tissus endothélial humain et rénal murin permet une meilleure compréhension de l'association entre le système du complément et le SHU. Tout d'abord, les shigatoxines induiraient directement l'activation du complément au niveau du tissu endothélial. Après injection de sérum humain, il était observé un dépôt de C3 et de thrombus plus important sur les cellules traitées par la toxine. Les microthrombi étaient évités en cas d'injection d'un inhibiteur du complément, le sCR1. Cependant, ils ne l'étaient pas en cas d'injection d'une solution MgCl₂-EGTA, qui inhibe de façon sélective la voie classique du complément (figure 13, A). Cette expérience in vitro confirme l'activation directe de la voie alterne du complément par la toxine Stx1, son rôle dans le dépôt de C3 et dans la perte de thrombo-résistance au niveau de l'épithélium endothélial.

Pour confirmer l'action prothrombotique du complément in vivo, Morigi et coll. ont utilisé des souris présentant un déficit en facteur B, empêchant ainsi l'activation de la voie alterne du complément. Il est alors démontré une augmentation importante du taux de thrombomoduline, une diminution du dépôt de fibrine et une diminution de la thrombopénie par rapport au groupe contrôle. Les anomalies glomérulaires étaient diminués et la fonction rénale préservée. Ces éléments évoquent donc la responsabilité de l'activation du complément dans l'apparition du processus thrombotique glomérulaire au cours du SHU (figure 14). La sous-unité C3a est responsable d'une majoration de la thrombogénèse notamment par une diminution du taux membranaire de thrombomoduline. L'injection d'anticorps anti-C3a permettait une réduction significative de l'état prothrombotique sur les biopsies rénales des souris.

Le second élément important de cette étude est le rôle central de la P-sélectine dans la liaison du C3 à la surface membranaire. La P-selectine est une lectine membranaire des plaquettes et leucocytes ayant la capacité de lier C3b. L'injection de Stx1 sur les cellules endothéliales induit une augmentation de l'expression de P-selectine à l'endroit du dépôt de C3 (figure 13, C). L'ajout d'anticorps anti-P-selectine ou de ligand PSGL-1 (ligand compétitif à la P-selectine) diminue significativement le dépôt en C3 contrairement à l'injection d'anticorps polyvalents (figure 13, E). Ces éléments sont confirmés in vivo dans le tissu rénal murin traité par co-injection LPS-Stx2. L'injection d'anticorps anti-P-selectine ou de ligand PSGL-1 réduit les dépôts glomérulaires de C3 mais également la formation de thrombus. Le C3a induirait donc l'expression de P-selectine et, par sa liaison, l'apparition de thrombus (figure 15).

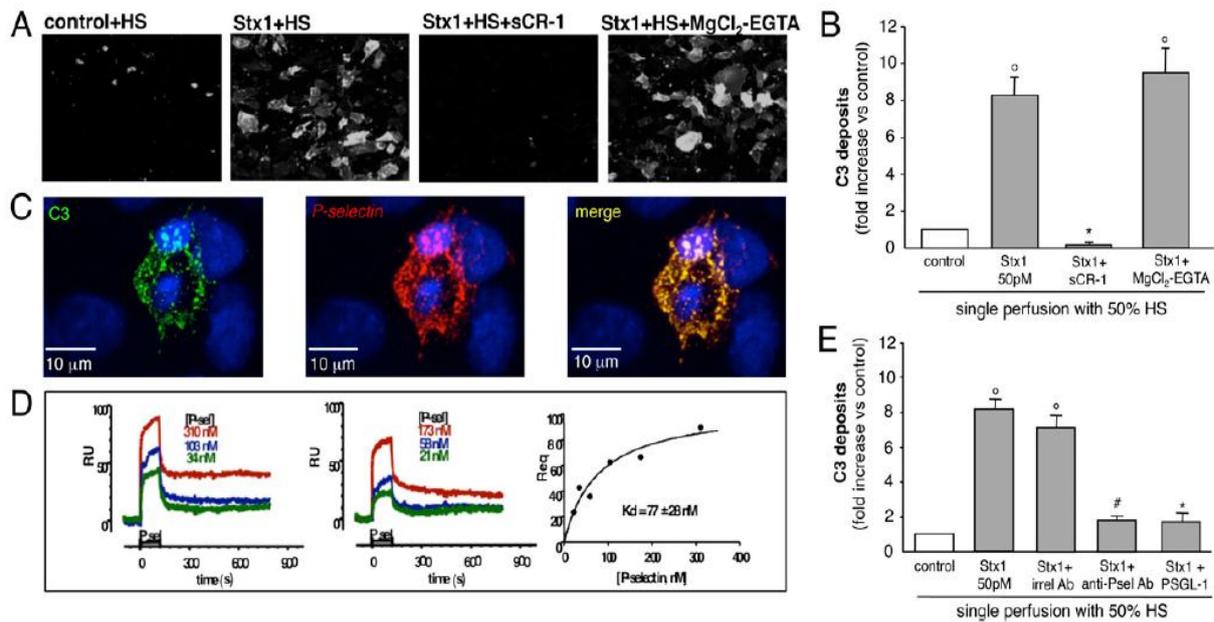


Figure 13: induction de thrombus et d'un dépôt de C3 sur des cellules endothéliales humaines via la P-sélectine par la toxine Stx1. Morigi, 2011, (56)
(Legende: HS=human serum, sCR1=soluble complement receptor 1, EGTA=ethylene glycol tetra acetic acid)

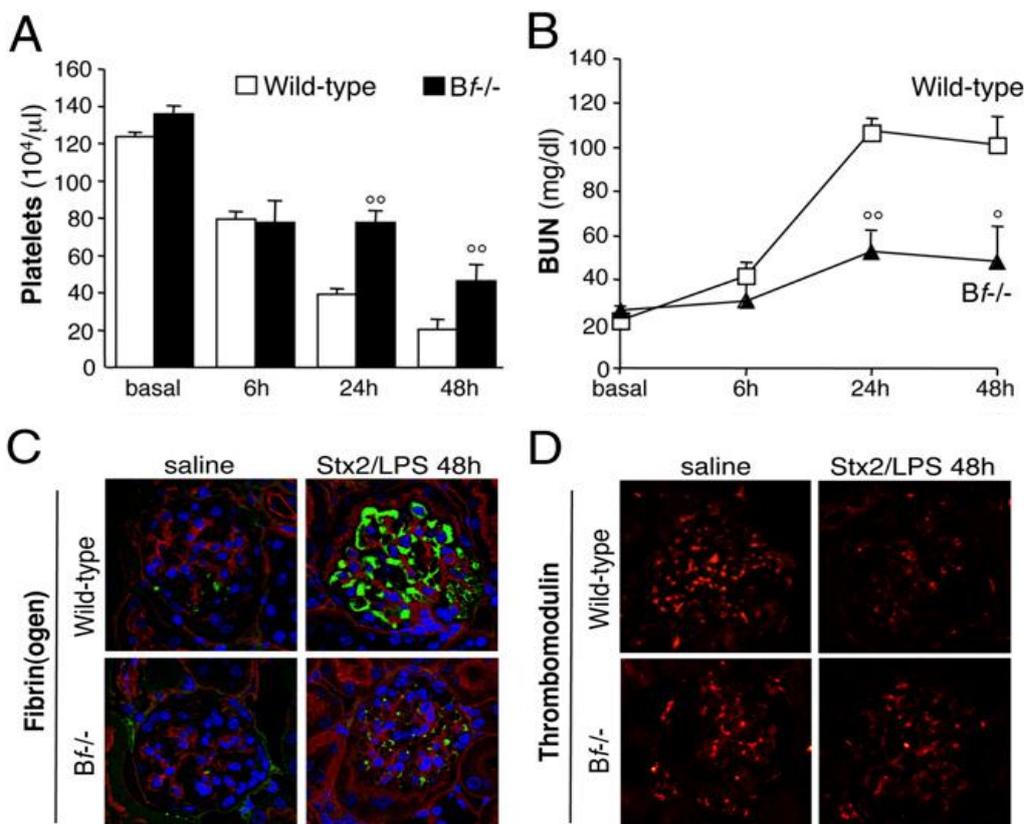


Figure 14: état prothrombotique glomérulaire lié à l'activation de la voie alterne du complément chez la souris. Morigi, 2011 (56)

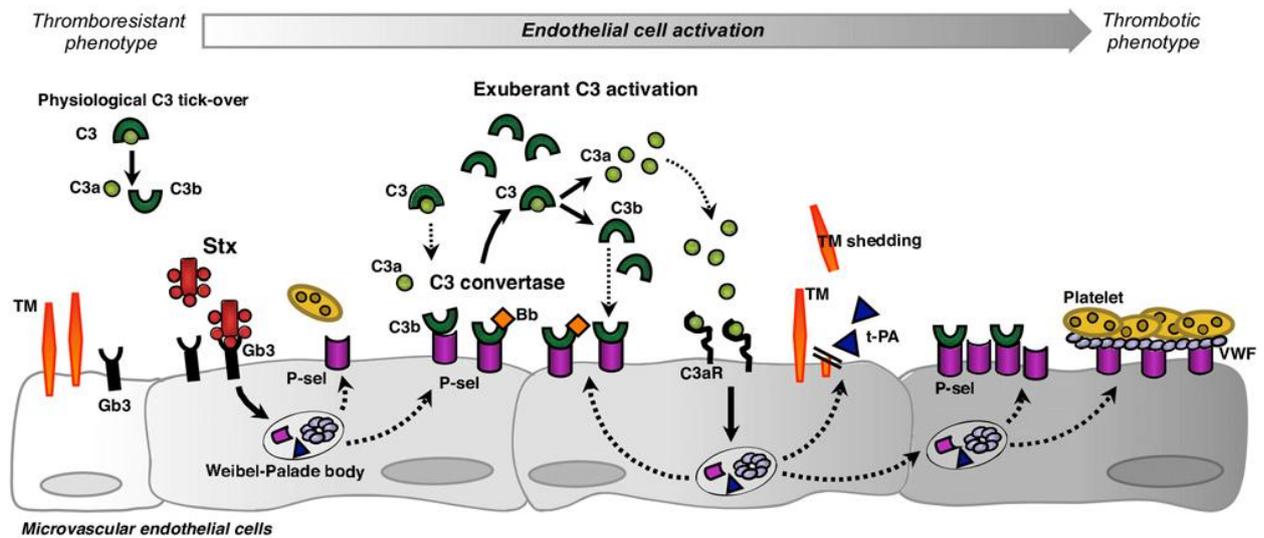


Figure 15 : synthèse physiopathologique proposée. Morigi, 2011 (56)

Une étude *in vivo* réalisé par Orth et coll. (68) contredit cependant les éléments précédents. La serine protéase EspP est un marqueur de virulence de STEC car il augmente son adhésion à l'épithélium colique. Dans une étude épidémiologique, cette protéine était présente dans 22% des STEC isolés dans l'environnement et dans 53% des *E.Coli* responsables de SHU ($p=0,032$) (69). EspP n'a aucun effet sur les facteurs H ou I. Elle clive C3, C3b et C5 et va être responsable d'une perte d'activité du complément. Cette étude met pour la première fois en évidence une inactivation partielle du complément par un facteur de virulence de STEC et, par cette observation, remet en question le rôle unique et central du complément dans la physiopathologie du SHU.

Le rôle de l'activation du complément dans le SHU typique est un élément récemment évoqué. Plusieurs études retrouvent une activation de la voie alterne du complément, une diminution de l'activité du CFH et un rôle dans l'apparition de lésions thrombotiques. Cependant la présence d'un facteur de virulence diminuant l'activité du complément et l'observation de taux diminués de C4 dans certaines études peuvent faire discuter le rôle unique de l'activation de la voie alterne du complément dans la physiopathologie du SHU.

3. Eculizumab

a) Définition

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée. Il inhibe ainsi son clivage en C5a et C5b et empêche la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9. Il préserve les protéines des voies proximales du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns. L'eculizumab est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés avec un poids total d'environ 148 kDa.

La demi-vie d'élimination est de 297 h (12,4j environ).

La demi-vie de l'eculizumab a été également évaluée lors d'échanges plasmatiques. Un échange plasmatique d'1 heure entraîne une réduction d'environ 50 % des concentrations d'eculizumab et la demi-vie d'élimination de l'eculizumab a été réduite de 1,3 heure (70) (71). Les concentrations sériques ne sont pas modifiées au cours de la dialyse

Les posologies recommandées dans le SHU atypique sont résumées dans le tableau suivant. L'administration se fait par injection intraveineuse sur 25 à 45 minutes. Aucune donnée consensuelle de durée de traitement n'était retenue.

| Poids du patient | Phase initiale | Phase d'entretien |
|------------------|-------------------------------------|--|
| ≥ 40 kg | 900 mg / semaine pendant 4 semaines | 1200 mg à la 5 ^e semaine puis 1200 mg toutes les 2 semaines |
| 30 - < 40 kg | 600 mg / semaine pendant 2 semaines | 900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines |
| 20 - < 30 kg | 600 mg / semaine pendant 2 semaines | 600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines |
| 10 - < 20 kg | 600 mg / semaine pendant 1 semaine | 300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines |
| 5 - < 10 kg | 300 mg / semaine pendant 1 semaine | 300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines |

Tableau 1 : posologies recommandées pour l'eculizumab en pédiatrie, european medicines agency, 2007 (71)

La principale contre-indication à l'eculizumab est la présence d'une infection active à *Neisseria Meningitidis* (71)(72). Une vaccination tétravalente anti-méningocoque doit donc être réalisée 2 semaines avant la mise en place du traitement. La mise en place d'une antibioprophylaxie initiale est recommandée si le délai d'attente entre vaccination et eculizumab doit être écourté.

Peu d'effets secondaires ont été identifiés dans les différentes études cliniques. Les éléments très fréquemment retrouvés étaient des céphalées et une leucopénie. Dans les événements fréquents étaient retrouvés une infection invasive à méningocoque, une réaction allergique, un vertige, une toux ou un coryza, des troubles du transit, une arthralgie.

Dans la population pédiatrique, une étude rétrospective sur 19 patients (étude C09-001) retrouvait un profil de sécurité similaire à la population adulte. Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés étaient diarrhée, vomissement, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures et céphalée. Des précautions d'emploi sont recommandées quant à l'arrêt de l'eculizumab. Des rechutes précoces pour l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et des complications sévères pour le SHU atypiques ont été observé après arrêt brutal du traitement.

Le cout d'un flacon de 300mg en milieu hospitalier est d'environ 4450 euros.

b) Usage initial dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie rare. La forme la plus classique de cette maladie est une anémie hémolytique acquise d'origine corpusculaire du sujet jeune. Une leucopénie et/ou une thrombopénie peuvent être associées. La principale complication de cette maladie est l'apparition d'épisodes thrombotiques. La médiane de survie de 10 à 15 ans. Les autres complications sont un syndrome douloureux, une pancytopénie, un syndrome myélodysplasique ou l'apparition d'une leucémie aigue (73).

Cette maladie est due à une mutation du gène *PIG-A* (phosphatidylinositol glycan class A) située sur le chromosome X. Elle entraîne une sensibilité anormale des cellules à l'activité du complément. La mutation de la protéine d'ancrage cellulaire glycosyl-phosphatidyl-inositol va entraîner une perte d'activité de deux facteurs de régulation du complément : le CD55 ou DAF (facteur accélérant le déclin) et le CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of réactive lysis). (74)

La première utilisation de l'eculizumab a été décrite par Hillmen et coll. en 2004. Elle retrouvait une diminution très importante de l'hémolyse (figure 16), une diminution du taux d'érythrocyte de type III (clone avec un déficit complet), une diminution de la nécessité de transfusion, une réduction des épisodes d'hémoglobinurie et une amélioration de la qualité de vie (75).

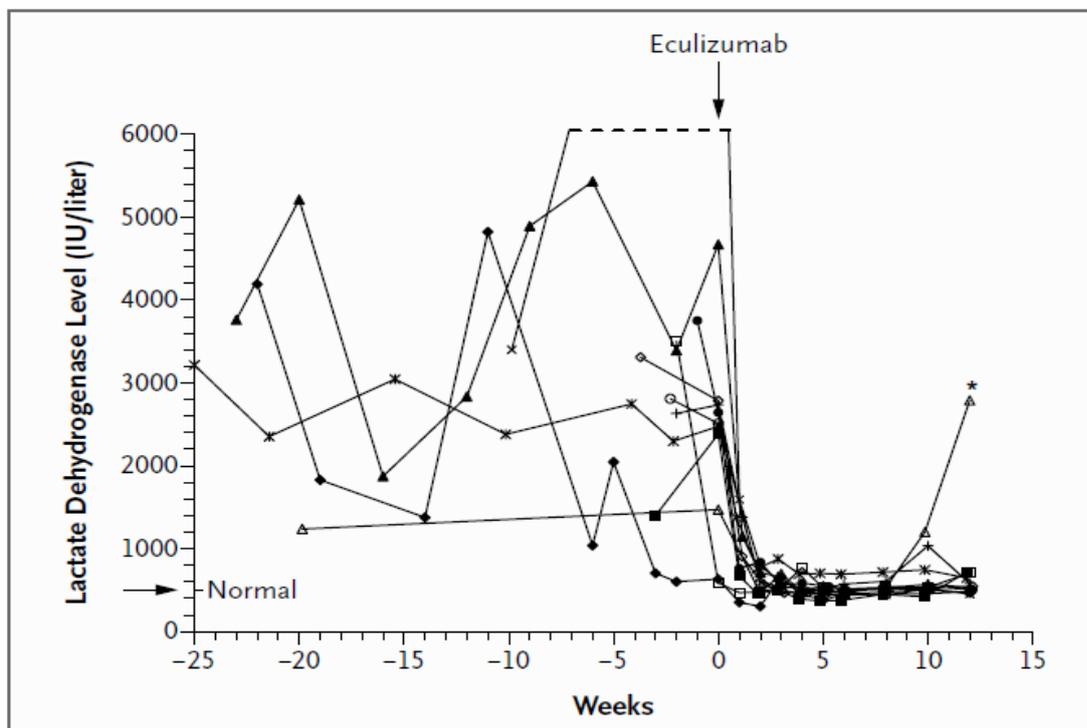


Figure 16 : Analyse du taux de LDH 25 semaines avant et 15 semaines après eculizumab, Hillmen, 2004 (75)

Ces différents résultats se sont confirmés par la suite dans des études contre placebo (76) ou sur des méta-analyses (77)(78). Ils ont conduit à la première mise en place d'AMM pour l'eculizumab.

c) Utilisation dans le SHU atypique

En 2009, deux publications rapportent simultanément l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU atypique. Dans la première, Gruppo et coll. décrit un patient de 18 mois. Au huitième jour de vie, il développe un SHU atypique sévère sans mutation retrouvée. Après la quatrième récurrence et une aggravation clinico-biologique malgré des échanges plasmatiques quotidiens, un traitement par eculizumab est initié (figure 17). Une amélioration est observée à 48 heures de traitement et une rémission est obtenue au dixième jour du traitement jusqu'à la fin des 4 mois d'observation (79).

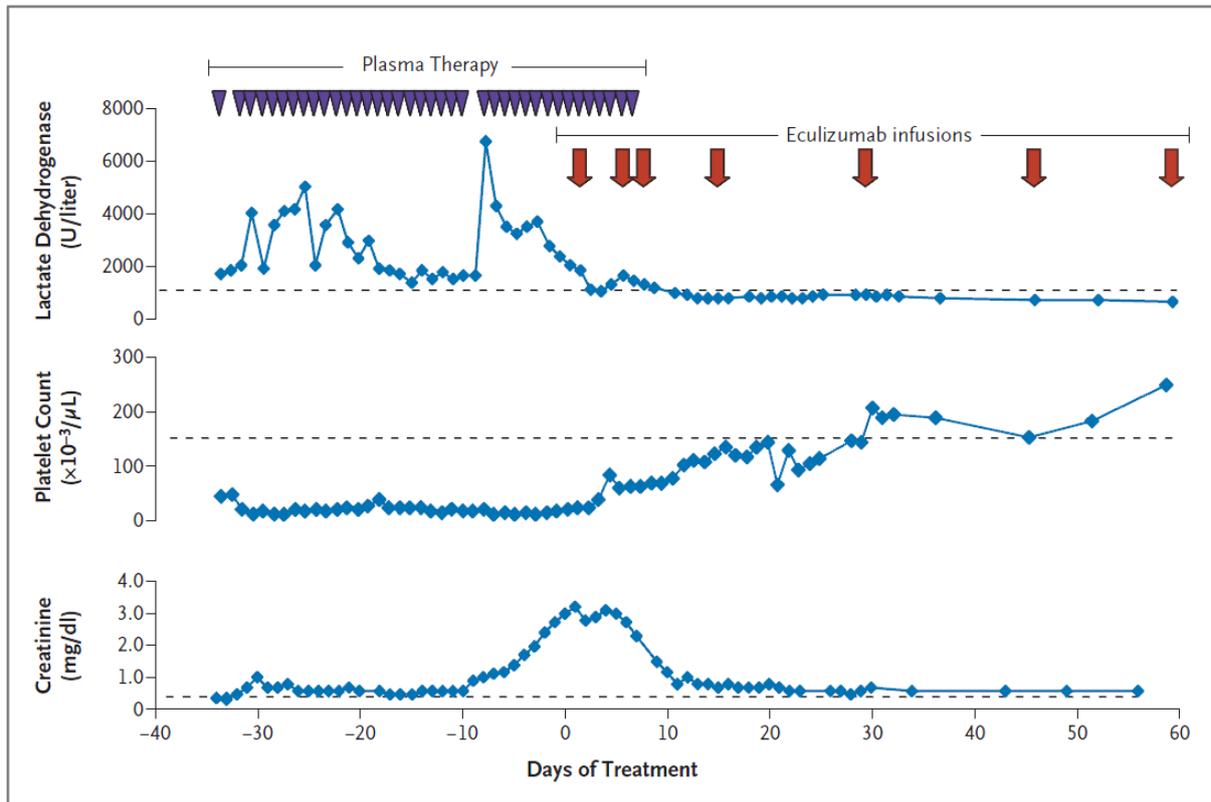


Figure 17 : réponse à l'eculizumab chez un patient présentant un SHU atypique congénital, Gruppo et coll., 2009 (79)

La seconde étude est celle de Nürnberger et coll.. Il s'agit d'une femme de 37 ans présentant une mutation hétérozygote du facteur H responsable d'un SHU atypique apparu à 25 ans. Après 5 ans de dialyse et l'échec d'une première greffe rénale pour récurrence de SHU, elle va bénéficier d'une seconde greffe à nouveau compliquée de récurrence. L'eculizumab est introduit. Il est alors observé une diminution rapide de l'hémolyse et la restauration de la fonction du transplant (figure 18). (80)

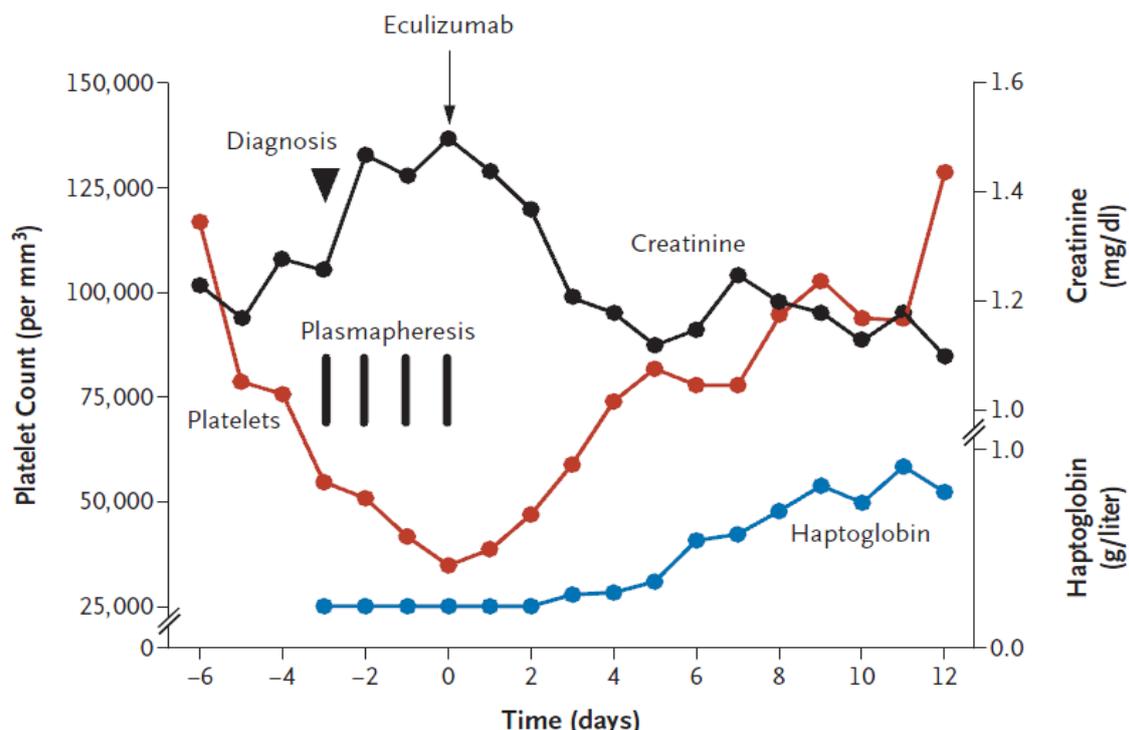


Figure 18 : évolution des différents paramètres biologiques avant et après prise en charge par eculizumab, Nürnberger, 2009 (80)

A la suite de ces deux observations, de nombreux cas cliniques ont été publiés rapportant une efficacité de ce traitement dans les SHU atypiques (81) (82)(83) (84). Alexion pharmaceuticals, laboratoire fabriquant l'eculizumab, a mené 3 études cliniques permettant l'autorisation de mise sur le marché pour le SHU atypique (annexe 1) (85). Ces trois études retrouvent des résultats extrêmement probants.

d) Première utilisation dans le SHU typique sévère

Le syndrome hémolytique et urémique typique est une maladie extrêmement sévère pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique validé. Les publications apportant des arguments physiopathologiques sur l'implication de l'activation de la voie alterne du complément dans le SHU typique et l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU atypique avec des résultats satisfaisants ont amené les praticiens à utiliser ce traitement dans le SHU typique.

La première utilisation de l'eculizumab dans le SHU typique a été rapportée en 2011 par Lapeyraque et coll. (63). 3 patients, âgés chacun de 3 ans, ont présentés un SHU sévère nécessitant une hémodialyse et des échanges plasmatiques. Devant l'apparition de symptômes neurologiques menaçants, des injections d'eculizumab sont réalisées. Une amélioration est observée pour tous les patients (figure 19) avec une récupération neurologique rapide, un arrêt de la dialyse après 3 à 16 jours et une normalisation des marqueurs biologiques de la maladie. Une rémission après 6 mois de surveillance était observée et toutes les analyses génétiques à la recherche de SHU atypiques étaient normales. C'est à la suite de cette première observation que l'eculizumab a été utilisé dans la prise en charge du SHU typique sévères.

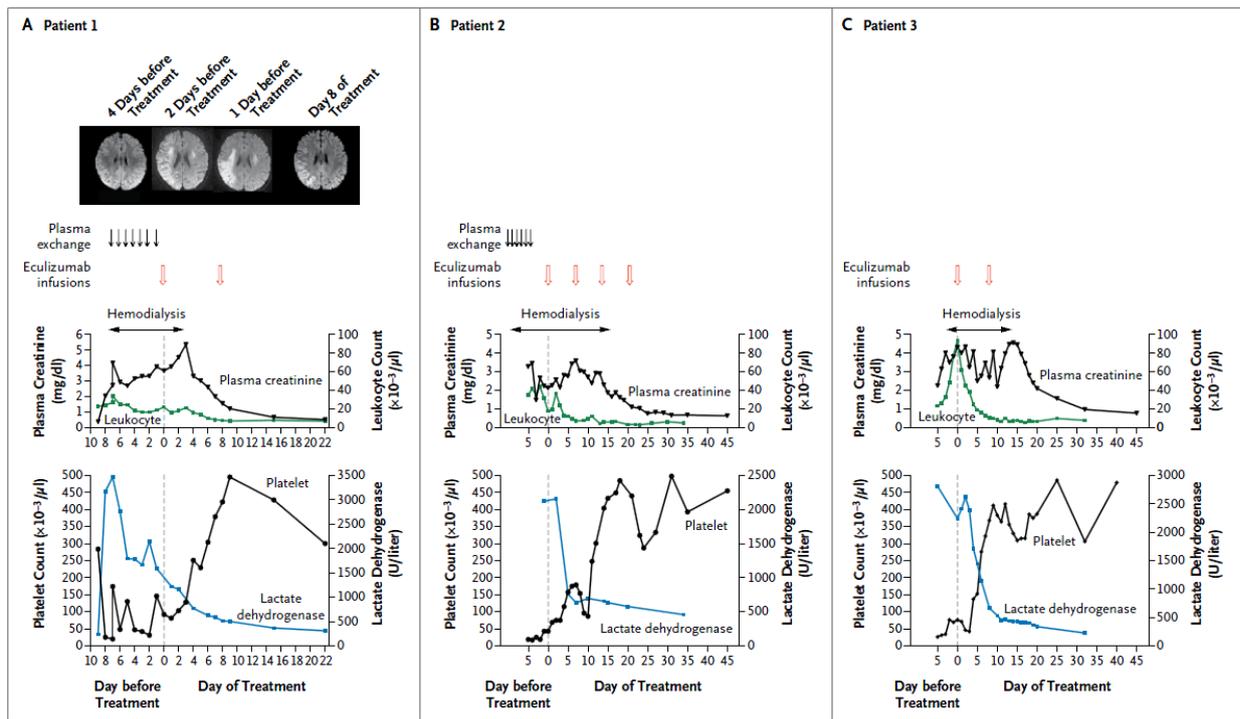


Figure 19 : Réponse au traitement par eculizumab chez 3 enfants présentant un SHU typique et une aggravation neurologique rapide, Lapeyraque et coll., 2011(63)

e) Epidémie allemande

L'année 2011 a été marquée par la plus grande épidémie de SHU typique en Allemagne. La contamination par un *E. Coli* O104:H4, provenant de pousses de soja contaminées (86), a entraîné 3842 cas de colites hémorragiques, 855 de SHU et 53 décès.

Le germe responsable de ces infections était différent de ceux retrouvés classiquement dans le SHU. Il s'agissait d'un colibacille entéroaggrégatif (et non entérohémorragique) ayant acquis plusieurs facteurs de virulence d'EHEC : un facteur d'antibiorésistance et surtout un gène codant pour Stx2 (87) (88).

Les personnes atteintes étaient majoritairement des femmes de 30 ou 40 ans, autre élément inhabituel. Le fait que la population la plus friande de pousse de soja soit les femmes jeunes pourrait en être une explication (89).

Une description des cas pédiatriques de cette épidémie nous est fournie par deux publications. Dans l'étude de Loos et coll. (90) concernant 90 enfants, l'âge médian était de 11,5 ans (2 à 3,5 ans dans les études précédentes). La présentation initiale retrouvait une diarrhée sanglante dans 96% des cas. 71% des patients ont nécessité une dialyse de 11 jours en moyenne et 26% présentaient des complications neurologiques comprenant des convulsions, des troubles de la conscience et des troubles visuels. Après 4 mois de suivi, 5,5% des patients présentaient une atteinte neurologique et 4,4% étaient atteints d'insuffisance rénale chronique. Dans l'étude de Kemper et coll. (91) reportant 33 cas traités à Hambourg, les résultats sont similaires avec 1 décès, environ 65% de dialyse et environ 25% de complications neurologiques initiales.

Cette épidémie a permis d'évaluer les traitements utilisés dans le SHU avec une force statistique importante. Dans la publication de Kielstein et coll. (89), 491 SHU ont été analysés. L'âge médian était de 46 ans et 71% des patients étaient de sexe féminin. Cette étude comparait trois prises en charge : 57 patients traités par « best supportive care » (BSC recommandé dans une revue de la littérature publiée dans Cochrane Database (92)), 241 par échanges plasmatiques (EP) et 193 par l'association eculizumab et échange plasmatique (EP/Ecu). Les critères principaux étaient la survie, la nécessité d'une ventilation invasive, les complications neurologiques, la nécessité de dialyse, la durée d'hospitalisation et l'évolution du taux de créatinine. La survie était diminuée dans le groupe BSC mais identique entre le groupe EP et EP/Ecu. Dans le groupe EP/Ecu, la durée d'hospitalisation, la nécessité de ventilation et le taux médian de créatinine étaient plus élevés. Aucune différence n'était observée sur l'évolution neurologique et la durée de dialyse. L'interprétation de ces résultats est cependant très difficile du fait d'une disparité de population importante entre les groupes. Le type de traitement était en effet décidé en fonction de la gravité de la présentation initiale. Les patients les plus sévères étaient traités par EP/Ecu et les moins sévères par BSC.

L'étude de Menne et coll. (93) permet une meilleure estimation de l'efficacité de l'eculizumab dans la prise en charge du SHU typique. 298 patients étaient inclus dont 67 traités par eculizumab. La grande force statistique de cette étude est l'utilisation d'un groupe contrôle de 65 patients dont les caractéristiques initiales et les traitements associés ont été appariés. Aucun bénéfice significatif dans l'utilisation de l'eculizumab n'était retrouvé : pas de diminution de la durée de dialyse, pas de diminution de temps de ventilation invasive, pas de diminution du taux de convulsions et pas d'amélioration de la survie. Les paramètres biologiques comme le taux de LDH, d'hémoglobine, de plaquettes ou de créatinine n'étaient pas améliorés de façon significative par rapport au groupe contrôle (figure 20). L'interprétation clinique est cependant difficile car le délai d'administration de l'eculizumab était retardé et la présentation clinique était plus sévère dans le groupe avec eculizumab. Aucun effet secondaire n'a été rapporté avec ce traitement.

L'élément inédit de cette étude est l'effet bénéfique d'une antibiothérapie large spectre par méropénem-ciprofloxacine et rifampicine chez les patients hospitalisés en réanimation. Il était observé une diminution des complications neurologiques, une diminution de la nécessité de chirurgie digestive et une amélioration de la survie.

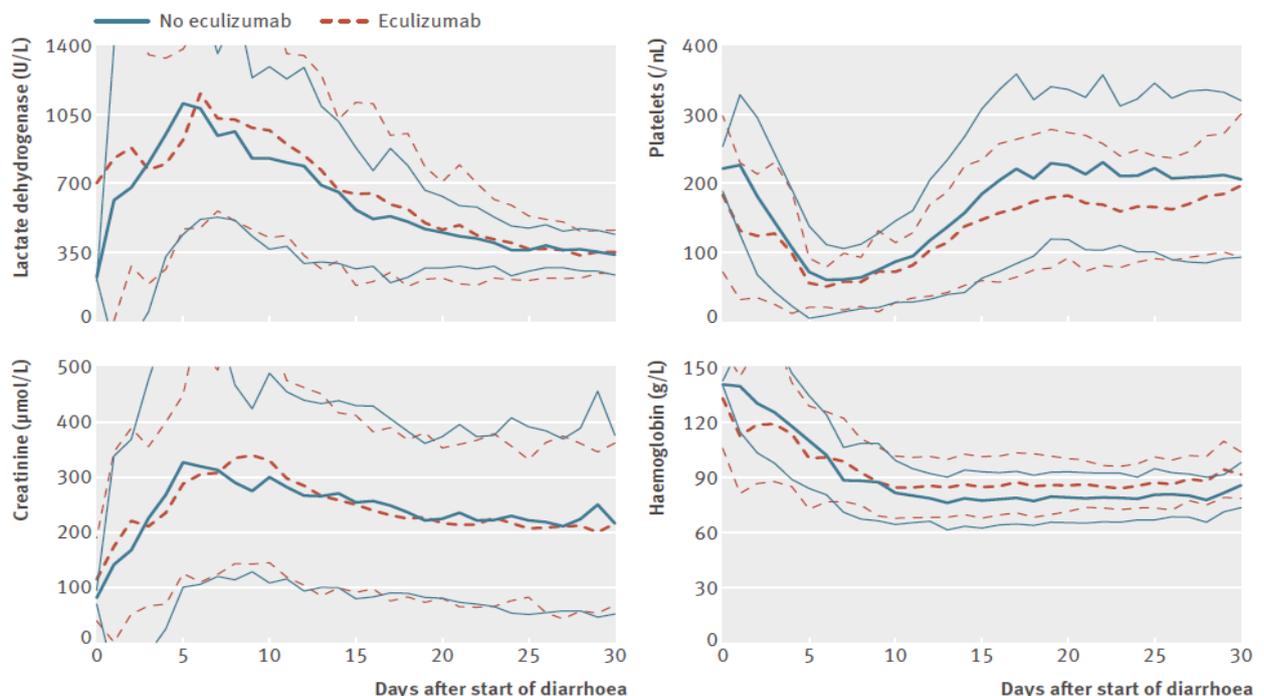


Figure 20: taux de plaquettes, de LDH, de créatinine et d'hémoglobine chez 67 patients traités par eculizumab et 65 cas contrôles appariés, Menne et coll., 2012 (93)

L'épidémie allemande a été marquée par une utilisation à grande échelle de l'eculizumab dans le SHU typique. Les résultats, publiés en septembre 2012, ne retrouvent pas d'efficacité de ce traitement sur les différents marqueurs clinico-biologiques d'évolution. La généralisation de ces résultats à l'ensemble des cas de SHU doit cependant être prudente. En effet la population et le germe responsable de cette épidémie n'étaient pas ceux classiquement retrouvés.

| | Kielstein et coll., Nephrol dial transplant, 2012 (89) | Menne et coll., BMC, 2012 (93) |
|------------------------------|--|--|
| Type d'étude | rétrospective | rétrospective |
| Nombre de patients | 491 | 298 |
| Age médian | 46 ans (31-62) | 47,7 ans (29,3-66,1) |
| Femmes (%) | 71% | 71% |
| Traité par ECZ | 193 (39%) | 67 (22,5%) |
| Dialyse | 281 (57%) Groupe ECZ 145 (75%) | 106 (54%) Groupe ECZ 51 (76,1%) OR 1 |
| Atteinte neurologique | 339 (69%) Groupe ECZ 172 (89%) | 143 (48%) Groupe ECZ 49 (73%) |
| Décès | 20 (4,1%) Groupe ECZ 5 (2,6%) | 12 (4%) Groupe ECZ 3 (4,5%) OR 0,28 |
| EP vs BSC | Non significatif | Non significatif |
| ATB | nd | Amélioration globale |
| ECZ+EP vs EP | Non significatif | Non significatif |
| Limites | Groupes non comparables <i>E. Coli</i> O104 :H4 | Exclusion de 97 patients inclus dans une autre étude ; <i>E. Coli</i> O104 :H4 |

Tableau 2 : tableau récapitulatif des 2 études rétrospectives concernant l'épidémie allemande

En parallèle de l'épidémie allemande, l'eculizumab a été utilisé dans de nombreux centres de Néphrologie Pédiatrique. Nous avons voulu, au travers de notre étude, en évaluer l'efficacité dans les SHU typiques sévères pédiatriques.

Matériel et méthodes :

1. Population

Nous avons sollicité à partir du 14/09/2011 les différents centres inscrits sur la liste de diffusion de la Société Française de Néphrologie Pédiatrique. Nous avons inclus le dernier patient le 26/10/2012. 14 services de Néphrologie Pédiatrique de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) nous ont fournis des informations sur leurs patients. Les centres concernés étaient les CHU de Bordeaux, Caen, Robert Debré, Grenoble, Lille, Lyon, Montpellier, Nantes, Necker enfants malades, Nice, Reims, Toulouse et Tours. D'autres centres comme le CHU Sainte-Justine à Montréal et le CHU Vaudois de Lausanne ont rejoint l'étude secondairement.

Les patients recensés étaient tous les patients pédiatriques présentant un SHU typique traité par eculizumab.

Les critères diagnostiques retenus étaient la présence:

. Des critères de SHU:

Une anémie hémolytique mécanique

Une thrombopénie < 150000 plaquettes/mm³

Une insuffisance rénale aigue (créatininémie ou clairance)

. Des arguments pour un SHU typique:

Une diarrhée glairosanglante prodromique

Et/ou une infection documentée à STEC (culture bactérienne ou positivité de la PCR pour Stx1, Stx2 ou Eae).

Nous avons exclus les patients présentant un tableau de SHU atypique

2. Mode de recueil

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif des données, via un tableau Excel, et avec l'aide des médecins de l'équipe en charge de l'enfant. Les données analysées étaient issues du dossier clinique, des comptes rendus d'examen complémentaires et des comptes rendus d'hospitalisation. Tous les éléments manquants étaient recueillis auprès des médecins référents par appel téléphonique ou par courrier électronique.

Le recueil présentait plusieurs sous-parties.

- la première partie du recueil concernait l'identité du patient, son poids, sa taille, sa date de naissance, son groupe ethnique, sa provenance géographique, l'identité du médecin référent de l'enfant et du médecin ayant réalisé le recueil.
- La seconde partie du recueil concernait la bactérie et la toxine en cause dans le SHU. Nous y avons documenté le sérotype d'*E.Coli* identifié, la présence de toxine Stx1 et/ou Stx2 et la présence du facteur d'adhérence Eae.
- Des données épidémiologiques ont ensuite été répertoriées. Nous avons noté la date de diagnostic et l'âge au diagnostic.

La présentation clinique a été recueillie avec la présence ou non d'une diarrhée inaugurale, d'une hypertension artérielle (HTA), d'une fièvre, de l'existence d'une atteinte rénale (protéinurie, insuffisance rénale aigue).

Les complications et critères de sévérité étaient également répertoriés dans cette sous-partie avec la présence d'une anurie et/ou la nécessité de dialyse, la présence d'une atteinte pancréatique, la présence et le type d'atteinte neurologique, la réalisation ou non d'une imagerie cérébrale, la présence de lésions de MAT sur cette dernière, la présence et le type d'atteinte digestive ainsi que la présence et le type d'atteinte cardiaque.

Sur le plan paraclinique ont été recueillis plusieurs critères biologiques diagnostiques ou de gravité du SHU dont le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes, la présence de schizocytes, le taux d'haptoglobine, le taux de polynucléaires neutrophiles, le taux de créatinine, le débit de filtration glomérulaire calculé par la formule de Schwartz 2009, le taux de protéinurie et celui de lactate déshydrogénase (LDH).

- La quatrième partie du recueil concernait la prise en charge thérapeutique réalisée hors eculizumab. L'utilisation et la durée de dialyse, l'utilisation d'antibiotiques avec pour chacun le type de molécule et la durée, l'utilisation et la dose de perfusion de plasma frais congelé (PFC), la réalisation, la dose, la durée d'échanges plasmatiques et sa réalisation contre du PFC, la réalisation d'immunoabsorption et le cas échéant la dose et la durée y étaient répertoriés.
- Nous avons ensuite consigné les éléments de prophylaxie infectieuse liés à l'utilisation de l'eculizumab soit l'administration de vaccin anti-méningococcique et d'antibioprophylaxie ainsi que le type utilisé.
- La sixième partie concernait le traitement par eculizumab en lui-même : Le taux initial de CH50, le taux de CH50 sérique après traitement, le nombre d'injection et la dose avec pour chaque administration le recueil de critères d'efficacité. Nous avons recueilli les éléments biologiques analysés au moment de chaque injection : hémoglobinémie, thrombocytémie, créatininémie, clairance de la créatinine calculée par la formule de Schwartz 2009, protéinurie et taux de LDH. Nous avons également recueilli après la première injection d'eculizumab la présence subjective d'une amélioration clinique neurologique ou cardiaque.
- La dernière partie concernait le suivi.
Sur le plan clinique, nous y avons recueilli: décès et date de décès, date de suivi, présence d'une complication liée à l'utilisation de l'eculizumab, présence et type de séquelle neurologique, présence et type de séquelle digestive, présence et type de séquelle cardiaque, présence d'atteinte pancréatique, présence d'HTA, présence ou non de dialyse à la date du suivi.
Sur le plan paraclinique ont également été recueillis: hémoglobinémie, thrombocytémie, polynucléose neutrophile, haptoglobine, présence de schizocytes, taux de LDH, créatininémie, débit de filtration glomérulaire calculé par la formule de Schwartz 2009 et protéinurie.

| | H | I | S | T | U | V | W | X |
|----|-------------------|-----------------|-----------|----------------------|--|--------------------------|---------------|---------------------|
| 1 | Provenance | Médecin | HTA (1/0) | atteinte neuro (1/0) | type | Imagerie cérébrale (1/0) | type imagerie | MAT cérébrale (1/0) |
| 1 | Provenance | Médecin | HTA (1/0) | atteinte neuro (1/0) | type | Imagerie cérébrale (1/0) | type imagerie | MAT cérébrale (1/0) |
| 2 | Tours | Merieau | 1 | 1 | mouvements anormaux, trouble de conscience, convulsion | 1 | IRM | 1 |
| 3 | Reims | Pietrement | 1 | 1 | glasgow 8-10/15, trouble conscience, confusion, convulsion, myosis | 1 | IRM | 1 |
| 4 | Bordeaux | Harambat | 0 | 0 | | 0 | | |
| 5 | Bordeaux | Llanas | 0 | 1 | confusion, hallucinations | 1 | IRM | 0 |
| 6 | Bordeaux | Llanas | 0 | 0 | | 0 | | |
| 7 | Bordeaux | Llanas | 0 | 0 | convulsions tonico-cloniques généralisées | 1 | IRM | 0 |
| 8 | Bordeaux | Llanas | 0 | 1 | syndrome pyramidal | 1 | IRM | 0 |
| 9 | Lyon | Sellier-Leclerc | 1 | 1 | confusion, agitation, DTS | 1 | IRM | 1 |
| 10 | Toulouse | Garnier | 1 | 1 | trouble de la conscience | 1 | IRM | 1 |
| 11 | Montpellier | Thibault | 0 | 1 | trouble élocution, nystagmus, clonies partielles (paupières, membres) | 1 | IRM | 1 |
| 12 | Caen | Eckart | 0 | 0 | | 0 | | 0 |
| 13 | Lille | Leroy | 0 | 1 | état de mal convulsif | 1 | IRM | 1 |
| 14 | Lille | Leroy | 0 | 1 | troubles de conscience sans signes focaux, sans crise convulsive | 1 | IRM | 1 |
| 15 | Grenoble | Bourdat-Michel | 1 | 1 | convulsion | 1 | TDM et IRM | 1 |
| 16 | Toulouse | Garnier | 1 | 0 | | 0 | | 0 |
| 17 | Nantes | Allain Launey | 0 | 1 | encephalite ischémique diffuse | 1 | TDM et IRM | 1 |
| 18 | Meaux/RdB | Fila | 0 | 1 | Troubles de conscience, oedème cérébral cytotoxique | 1 | IRM | 1 |
| 19 | Fontainebleau/RdB | Fila | 1 | 1 | crises convulsives tonico-cloniques puis troubles conscience + S. pyr | 1 | TDM et IRM | 0 |
| 20 | RdB | Macher | 1 | 1 | convulsions, coma | 1 | IRM | 1 |
| 21 | NCK | Krug | 1 | 1 | convulsion le 27/08/11 | 1 | IRM | 1 |
| 22 | NCK | Salomon | 1 | 1 | état de mal convulsif le 08/10/10 | 1 | IRM | 1 |
| 23 | NCK | Krug | 1 | 1 | convulsions et hémiparésie droite (amélioration dans les 12h suivant E | 1 | IRM | 1 |
| 24 | NCK | Boyer | 0 | 1 | hallucinations puis convulsions généralisées le 29/03/11 | 1 | IRM | 1 |
| 25 | NCK | Krug | 1 | 1 | convulsion (pas récursive après ECZ1) | 1 | IRM | 1 |
| 26 | NCK | Niaudet | 0 | 1 | trouble de la conscience | 1 | IRM | 1 |
| 27 | NCK | Krug | 1 | 1 | convulsion (pas récursive après ECZ1) | 1 | IRM | 1 |
| 28 | Nantes | Allain Launey | 1 | 1 | Troubles du comportement + diplopie | 1 | IRM | 0 |
| 29 | Nice | Bérard | 0 | 1 | coma + Sd quadripyéramidal | 1 | IRM | 1 |
| 30 | Montreal | ALLapeyraque | 0 | 1 | confusion, somnolence, vision embrouillée | 1 | IRM | 0 |
| 31 | Montreal | Allapeyraque | 0 | 1 | somnolence, confusion, absences, tremblements des extrémités | 1 | IRM | 0 |
| 32 | | | | | | | | |

Figure 21 : extrait du tableau de recueil EXCEL utilisé

3. Facteur étudié et critères de jugement

Nous avons étudié l'évolution clinique et biologique des patients au cours du traitement par eculizumab et lors du suivi. Nous avons étudié l'efficacité subjective observée après la première injection d'eculizumab. De plus nous avons comparé les données de notre cohorte aux données d'évolution clinico-biologiques de cohortes historiques afin d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab à court et moyen terme.

Notre objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab dans le SHU sévère de l'enfant sur la réversibilité des symptômes rénaux et extra-rénaux. Notre objectif secondaire était d'évaluer les bonnes pratiques concernant l'utilisation de l'eculizumab.

Résultats

1. Population

a) Caractéristiques initiales

Trente et un patients ont été inclus (figure 22) provenant de 15 centres de Néphrologie Pédiatrique : 13 centres en France, un centre en Suisse à Lausanne et un centre au Canada à Montréal. Ils ont été traités entre le 07/10/10 et le 21/09/12

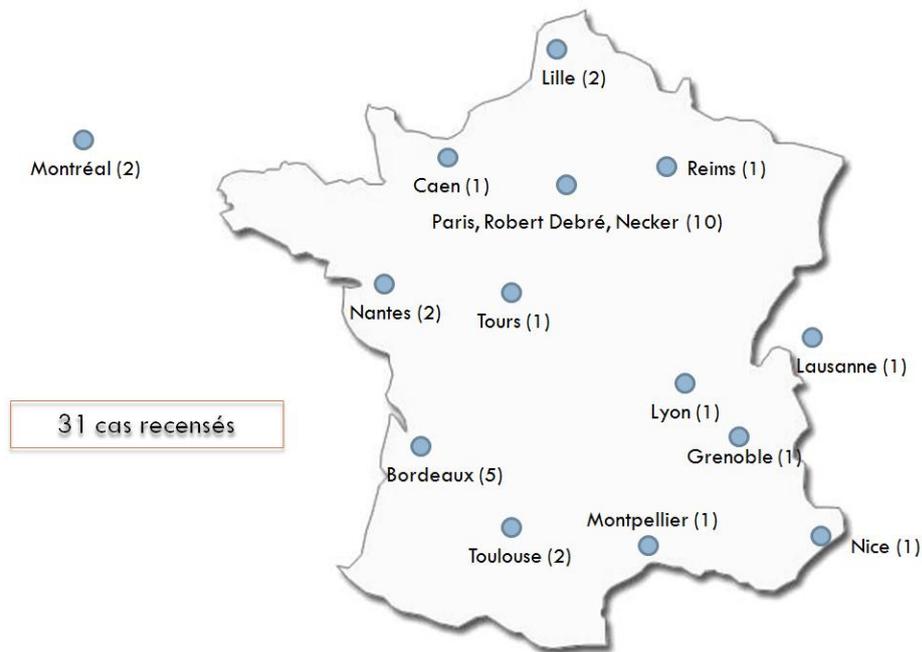
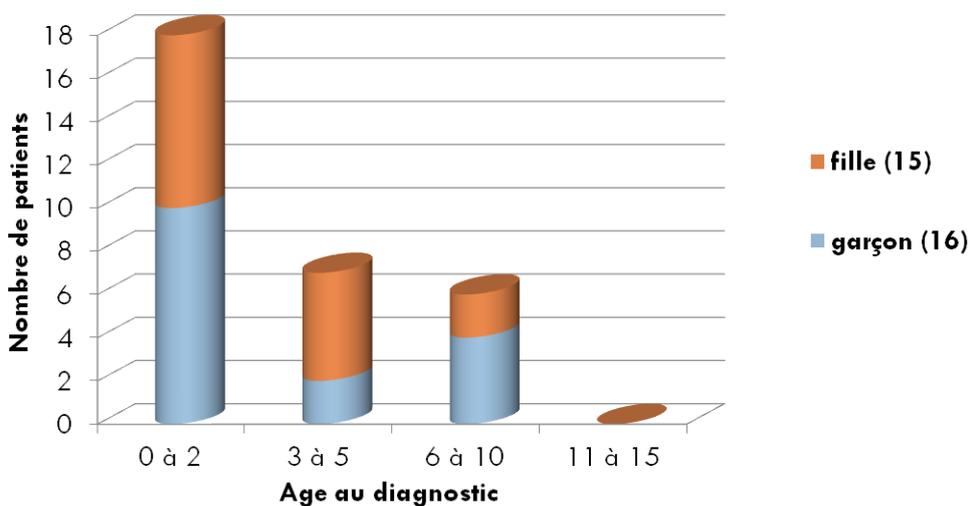


Figure 22 : origine géographique des patients recensés

L'âge médian au diagnostic était de 34 mois (9-119). Le sexe ratio était équilibré avec 48,4% de filles (graphique 1).



Graphique 1 : âge au diagnostic en année

| Population (n=31) | |
|--|--|
| Age au diagnostic, médiane | 34 mois (9-119) |
| Fille, n (%) | 16 patients (48,4%) |
| Poids, médiane | 12,9 Kg (9-36) |
| Taille, médiane | 94 cm (47-140) |
| Origine ethnique | |
| - Caucasien | 28 patients (90,3%) |
| - africain | 3 patients (9,7%) |
| Diarrhée prodromique, n (%) | 31 patients (100%) |
| Fièvre, n (%) | 11 patients (35,5%) |
| HTA | 15 patients (48,4%) |
| Atteinte rénale | |
| - Total, n (%) | 30 patients (96,8%) |
| - Créatininémie, médiane | 292 µmol/l (37-868) |
| - DFG (Schwartz 2009), médiane | 12 ml/min/1,73m ² (4,5-105,1) |
| - Dialyse | 29 patients (93,5%) |
| o Durée, médiane | 9 jours (2-74) |
| Atteinte hématologique | |
| - Anémie, médiane | 8 g/dl (4,1-12,2) |
| - Thrombopénie, médiane | 41000/mm ³ (10000-300000) |
| - LDH, médiane | 3157 UI/l (449-6864) |
| - Polynucléaires neutrophiles, médiane | 12530/mm ³ (4090-30750) |
| Atteinte neurologique | |
| - Total, n (%) | 27 patients (87%) |
| - Trouble de la conscience, n (%) | 14 patients (51,9%) |
| - convulsion, n (%) | 16 patients (59,3%) |
| - confusion, n (%) | 6 patients (22,2%) |
| - syndrome pyramidal, n (%) | 4 patients (14,8%) |
| - syndrome extra-pyramidal, n (%) | 1 patient (3,7%) |
| - imagerie, n (%) | 27 patients (100%) |
| o lésions évocatrices de MAT, n (%) | 20 patients (74,1%) |
| Atteinte digestive | |
| - total, n (%) | 18 patients (58%) |
| - colite, n (%) | 13 patients (72,2%) |
| - cytolyse hépatique, n (%) | 6 patients (33,3%) |
| - cholangite ischémique, n (%) | 1 patient (5,6%) |
| Atteinte pancréatique, n (%) | 13 patients (41,9%) |
| Atteinte cardiaque | |
| - total, n (%) | 7 patients (22,6%) |
| - choc cardiogénique, n (%) | 4 patients (57,1%) |
| - arrêt cardiaque brutal, n (%) | 1 patient (14,3%) |
| - Myocardite, n (%) | 1 patient (14,3%) |
| - Dilatation VG isolée, n (%) | 1 patient (14,3%) |
| Décès, n (%) | 4 patients (12,9%) |

Tableau 3 : caractéristiques globales des patients

La présentation initiale des patients était celle classiquement observée dans le SHU avec la présence dans tous les cas d'une diarrhée prodromique glairosanglante et d'une fièvre dans 35,5% des cas.

Un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose était fréquemment noté. En médiane le taux de polynucléaires neutrophiles était de 12530 /mm³ (4090-30750). Seul 42% (13 patients) présentaient un taux supérieur à 15000/mm³.

Concernant les critères diagnostiques initiaux du SHU,

- une anémie hémolytique avec schizocytose était présente dans tous les cas. Le taux médian d'hémoglobine au diagnostic était de 8 g/dl (4,1-12,2), le taux médian de LDH était de 3157UI/l (449-6864), une schizocytose était présente dans 74,2% des cas et l'haptoglobine était effondrée dans 74,2% des cas.
- Une thrombopénie inférieure à 150000 /mm³ était présente dans 97% des cas avec un taux médian de 41000/mm³ (10000-300000).
- Une atteinte rénale était observée chez 97% des patients avec une créatininémie médiane à 292 µmol/l (37-868), un DFG médian calculé par la formule de Schwartz 2009 à 12 ml/min/1,73m² (4,5-105,1), une anurie chez 61,3% des patients et un recours nécessaire à la dialyse dans 93,5% des cas. Une HTA était présente chez 15 patients (48,4%). Les valeurs de protéinurie n'étaient disponibles que pour 12 patients, elle était supérieure à 0,3 g/l chez 11 d'entre eux (92%)

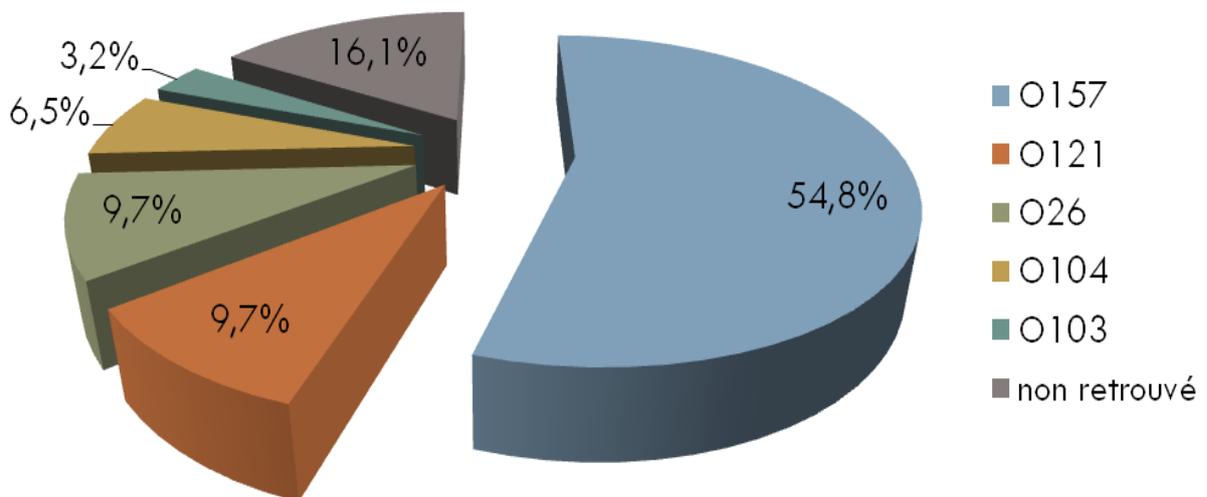
Plusieurs autres atteintes d'organes étaient présentes.

- 27 patients (87%) présentaient des symptômes neurologiques parmi lesquels des troubles de la conscience (14, 51,9%), des convulsions (16, 59,3%), des confusions (6, 22,2%), des syndromes pyramidaux (4, 14,8%), un syndrome extrapyramidal (1, 3,7%) et une diplopie (1, 3,7%). Une IRM a été réalisée chez tous les patients atteints. Elle retrouvait dans 74,1% des cas (20 patients) des signes radiologiques évocateurs de MAT dans le contexte.
- 7 patients (22,6%) présentaient une atteinte cardiaque dont 4 ont présenté un choc cardiogénique, 1 arrêt cardiaque brutal, 1 myocardite, 1 dilatation du ventricule gauche isolée et 1 dilatation coronaire asymptomatique. Des élévations isolées de la troponine ont été également observées mais elles étaient non significatives.
- 20 patients ont présenté une atteinte pancréatique et/ou digestive (64,5%) dont 13 (41,9%) ont présenté une pancréatite, 13 (65%) une colite hémorragique, 6 (30%) une cytolyse hépatique isolée et 1 cas (5%) de cholangite ischémique.

b) Eléments bactériologiques

29 patients sur 31 (93,5%) avaient une confirmation bactériologique et/ou par PCR de l'infection à STEC. Pour les 2 patients restants, le diagnostic de SHU typique a été retenu sur la présentation initiale.

Concernant la culture bactériologique, elle était positive chez 27 patients soit 87,1% des cas. Parmi les cultures positives, on retrouvait 63% d'*E. Coli* O157H7, 11,1% de O121, 11,1% de O26, 7,4% de O104 et 3,7% de O26 (graphique 2). Cette distribution correspondait à celle décrite par l'INVS en 2011 (94). 2 des 3 patients infectés par un *E. Coli* O121 sont décédés.



Graphique 2 : distribution du type d'*E Coli* retrouvé en pourcentage chez 31 enfants

La recherche de toxine par PCR a été réalisée chez 29 patients et s'est révélée positive pour 27. Parmi les PCR positives, 26 (96,3%) étaient positives pour Stx2, 18 (78,2%) pour Eae et 4 (14,8%) pour Stx1. On retrouvait une association fréquente de Stx2 avec les autres facteurs de virulence : avec Stx 1 dans 16% des cas, avec Eaea dans 65% des cas, des trois dans 8% des cas (figure23). 2 des 4 patients pour lesquels Stx1 était retrouvée sont décédés.

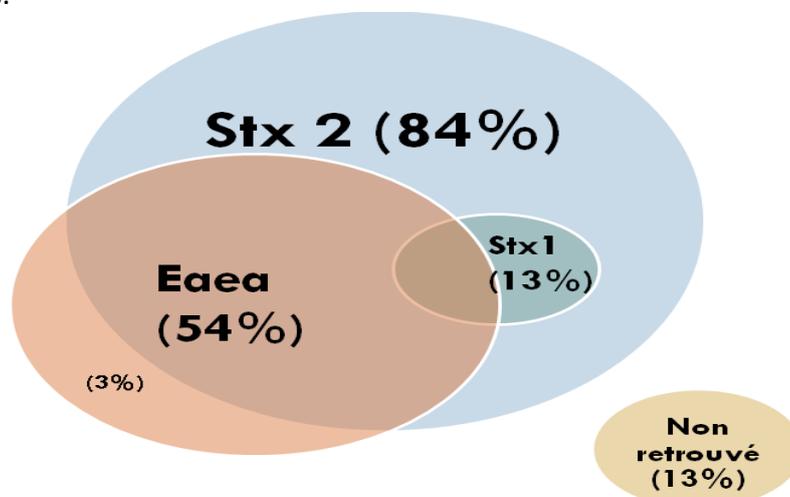


Figure 23 : Résultats en pourcentage des PCR de facteurs de virulence chez 31 patients

2. Facteurs confondants

a) Antibiothérapie

19 patients ont reçu une antibiothérapie initiale et tous les patients ont reçu une antibioprofylaxie secondaire.

Une antibiothérapie à large spectre, hors macrolide seul, était utilisée chez 15 patients. Les modalités de ce traitement étaient très variables, d'un traitement par amoxicilline-acide clavulanique à des prises en charges plus complexes comme azithromycine-métronidazole-ceftazidime ou vancomycine-ceftriaxone-gentamicine. Parmi ces patients, deux sont décédés et deux présentaient une séquelle neurologique (13,3%). Dans le sous-groupe sans antibiothérapie large spectre, la prévalence de décès et d'atteinte neurologique était identique.

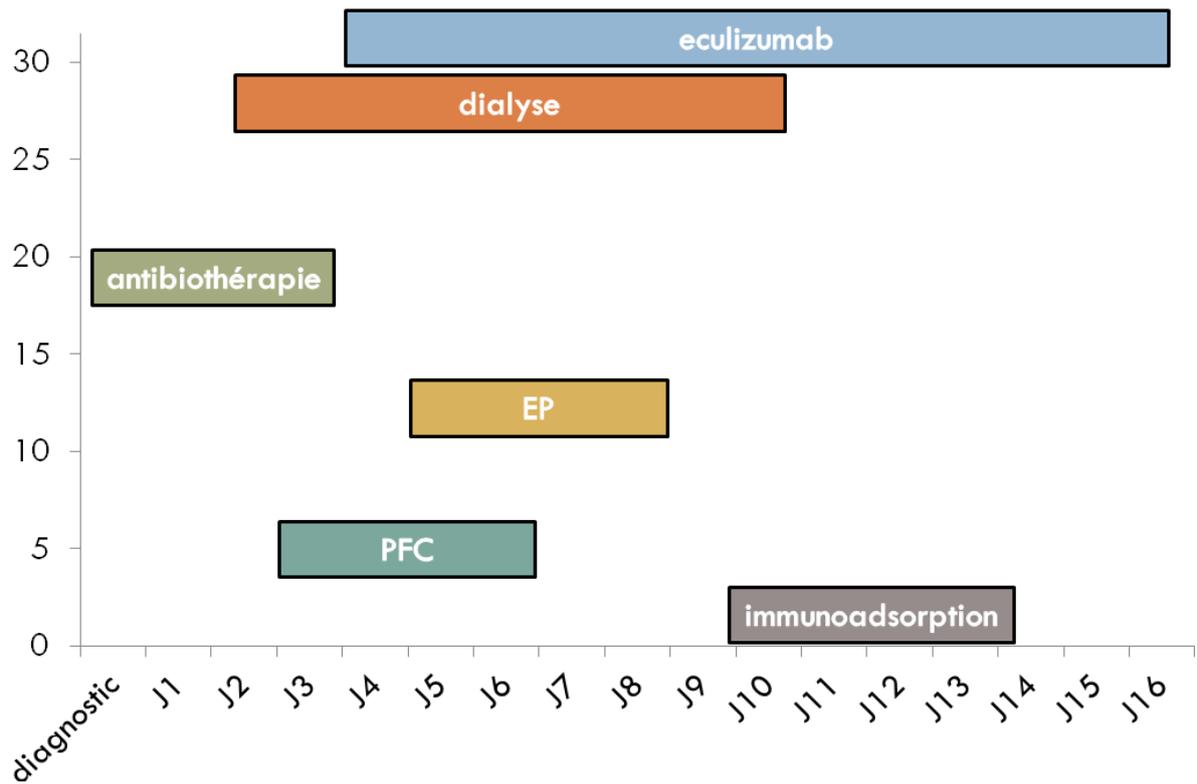
Un traitement par azithromycine a été mis en place pour 14 patients, initialement ou au moment du premier eculizumab. Dans le sous-groupe avec macrolide, aucun n'a présenté de séquelles neurologiques et un des patients est décédé (7%). Dans le groupe sans azithromycine, 25% présentaient des séquelles neurologiques et 3 patients (18%) sont décédés.

b) Plasma frais congelé, échanges plasmatiques et immunoadsorption

5 patients (16,1%) ont bénéficié de perfusion de PFC. Deux perfusions par patient (1-7) à la dose totale moyenne de 26 ml/Kg (10-60) ont été réalisées. La première perfusion était réalisée en médiane 5 jours (1-20) après le diagnostic et 1 jour avant l'eculizumab (-7 - +16). 2 patients ont reçu des perfusions de PFC après injection du premier eculizumab.

Des échanges plasmatiques (EP) ont été réalisés pour 12 patients (38,7%). En moyenne, 3,3 EP par patient ont été pratiqués à la dose de 60 ml/kg et contre du PFC dans 90,9% des cas. Le premier EP était réalisé en médiane 2 jours après le diagnostic et 1 jour avant le premier eculizumab. 6 patients ont poursuivi les EP après initiation de ce traitement dont 5 moins de 48 heures après l'injection. Une nouvelle injection d'eculizumab après EP a été réalisée pour 4 d'entre eux.

Un seul patient a bénéficié d'immunoadsorption. 5 séances ont été réalisées. La première séance était à 10 jours du diagnostic de SHU et le lendemain du dernier eculizumab (trois injections).



Graphique 4 : ensemble des traitements répartis par nombre de patient, dates de début et durées médianes respectives

3. Utilisation de l'eculizumab

a) Bonnes pratiques : vaccination et antibioprofylaxie

Tous les patients ont bénéficié d'une vaccination anti-méningococcique, le vaccin était tétravalent dans 84% des cas (26 patients).

Une antibioprofylaxie était donnée chez tous les patients. Elle consistait en oracilline seule pour 14 patients, zythromax puis oracilline pour 12 patients, zythromax seul pour 2 d'entre eux, amoxicilline seul pour 1 patient. 2 patients étaient traités avec une antibiothérapie large spectre (vancomycine zinnat et vancomycine-claforan-flagyl) au moment de l'eculizumab.

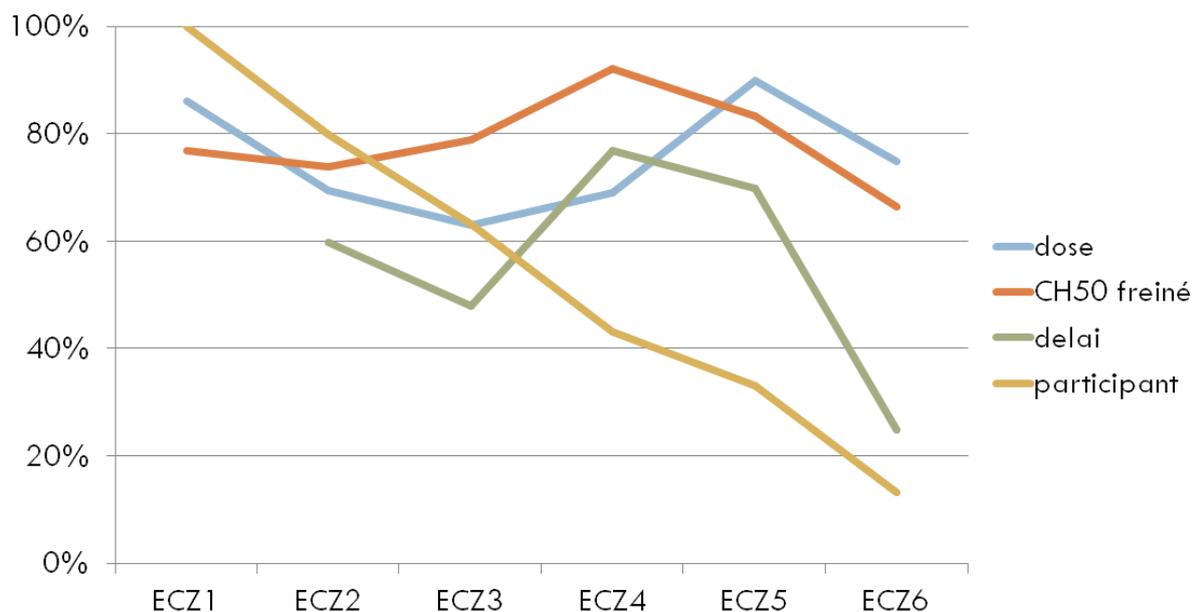
b) Modalité d'utilisation de l'eculizumab

En médiane, 3 injections (1-9) d'eculizumab ont été réalisées par patients. La première débutait après un délai médian de 3 jours (0-16) par rapport au diagnostic. L'intervalle entre la première et la dernière injection était de 13 jours (0-78).

L'utilisation de l'eculizumab était globalement en accord avec les recommandations (graphique 5). Il existait cependant une disparité entre les équipes concernant le délai et la dose utilisée. La dose différait des recommandations dans 23,6% des cas et le délai dans 40% des cas. Une adaptation du délai et de la dose de réinjection était fréquemment réalisée en fonction du dosage de CH50 et de la réalisation d'échanges plasmatiques (graphique 5)

On observait dans 22,6% des cas un freinage incomplet du complément. Cette particularité était observable dès la première injection. Une surveillance biologique de la ré-ascension du CH50 était réalisée et parfois utilisée pour décider d'une nouvelle injection. Certaines équipes ont augmenté la dose d'eculizumab pour améliorer le freinage du complément.

Aucune complication spécifique n'a été rapportée liée à l'utilisation de l'eculizumab.



Graphique 5 : pourcentage d'adéquation d'utilisation de l'eculizumab par rapport aux recommandations et taux de freinage de l'activité du complément après chaque injection

c) Indication de l'eculizumab

Dans notre série, l'eculizumab était indiqué devant la présence d'une ou plusieurs atteintes sévères d'organes.

Un seul patient ne présentait pas d'atteinte d'organe sévère. Il s'agissait d'un enfant de 3 ans et demi qui avait été hospitalisé pour diarrhée glairosanglante dans un contexte de SHU sévère chez sa mère. Devant l'apparition de signes d'hémolyse sans atteinte rénale initiale, les cliniciens ont pris la décision de débiter précocement un traitement par eculizumab. Son évolution, marquée transitoirement par l'apparition de protéinurie, a été favorable.

L'indication d'eculizumab était une atteinte neurologique sévère chez 22 patients (71%), neurologique et cardiaque chez 5 patients (16%), cardiaque seule chez un patient (3,2%), rénale chez un patient, pancréatique et hépatique chez un patient (tableau 4).

| | Rénale | Neurologique | Cardiologique | Pancréatique | digestive | |
|----------------|--------|--------------|---------------|--------------|-----------|--|
| Tours | | | | | | |
| Reims | | | | | | |
| Bordeaux 1 | | | | | | |
| Bordeaux 2 | | | | | | |
| Bordeaux 3 | | | | | | |
| Bordeaux 4 | | | | | | |
| Bordeaux 5 | | | | | | |
| Lyon | | | | | | |
| Toulouse 1 | | | | | | |
| Montpellier | | | | | | |
| Caen | | | | | | |
| Lille 1 | | | | | | |
| Lille 2 | | | | | | |
| Grenoble | | | | | | |
| Toulouse 2 | | | | | | |
| Nantes 1 | | | | | | |
| Robert Debré 1 | | | | | | |
| Robert Debré 2 | | | | | | |
| Robert Debré 3 | | | | | | |
| Necker 1 | | | | | | |
| Necker 2 | | | | | | |
| Necker 3 | | | | | | |
| Necker 4 | | | | | | |
| Necker 5 | | | | | | |
| Necker 6 | | | | | | |
| Necker 7 | | | | | | |
| Nantes 2 | | | | | | |
| Nice | | | | | | |
| Montreal 1 | | | | | | |
| Montréal 2 | | | | | | |
| Lausanne | | | | | | |

Indication de l'eculizumab

Atteinte d'organe

Tableau 4 : atteintes d'organes et indication d'eculizumab dans notre cohorte par patient

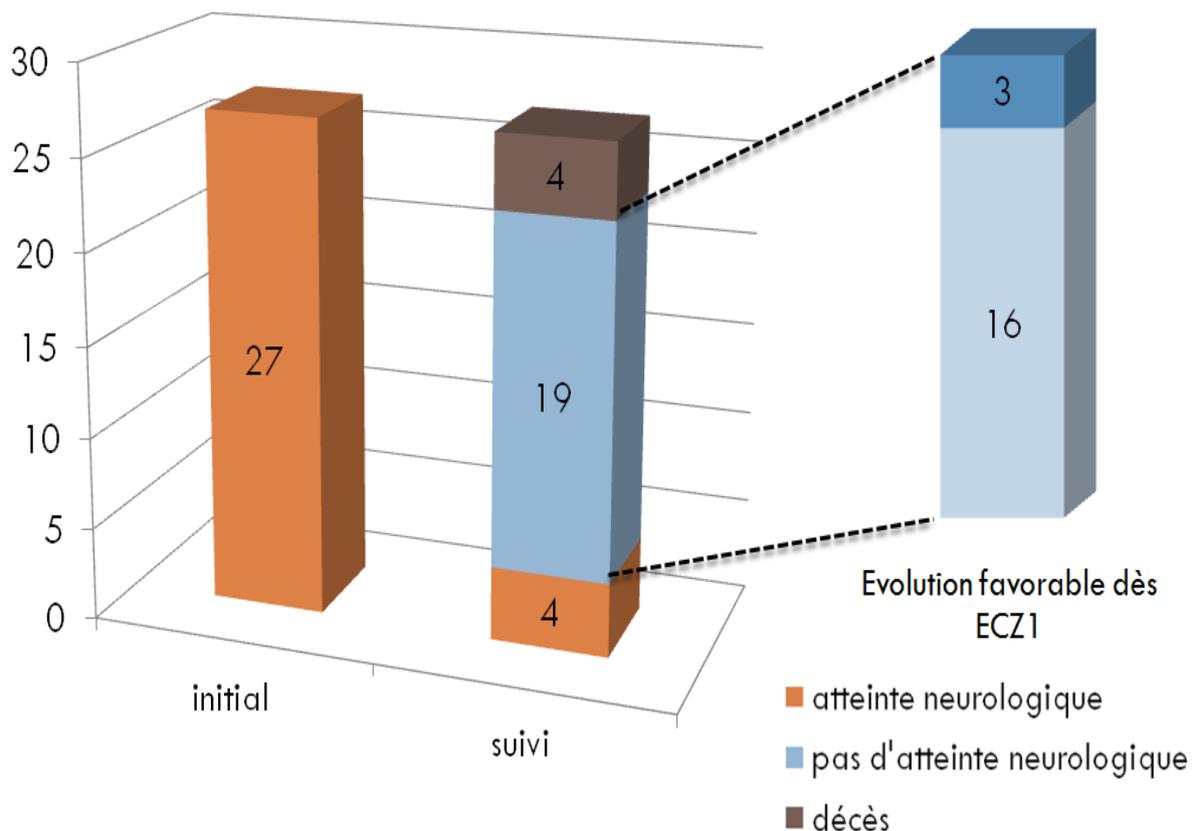
4. Efficacité de l'eculizumab

a) Evolution clinique

Un suivi médian à 152 jours (18-483), soit 5 mois après le diagnostic, a été réalisé.

Quatre patients (12,9%) sont décédés. Les causes de décès étaient cardiaques pour deux d'entre eux : un arrêt cardiaque brutal et une hyperkaliémie chez un patient présentant une myocardite sévère. Les deux autres causes de décès étaient neurologiques par engagement cérébral. Le délai médian de décès était de 7 jours après le diagnostic (1-9) soit 2 jours après le premier eculizumab (0 - 6).

- Sur le plan neurologique : chez les 27 patients présentant une atteinte neurologique initiale, 4 (14,8%) sont décédés précocement, 16 (59%) ont présenté une amélioration clinique dès la première injection d'eculizumab. Au terme du suivi, 4 patients (14,8%) présentaient des séquelles neurologiques : un patient avec hypotonie axiale ; un patient avec spasticité, dystonie et EEG anormal ; un patient présentant des troubles du comportement (IRM normalisée) ; un patient présentant un syndrome extrapyramidal en cours d'amélioration.



Graphique 6 : évolution neurologique à court et moyen terme chez les 27 patients présentant une atteinte initiale

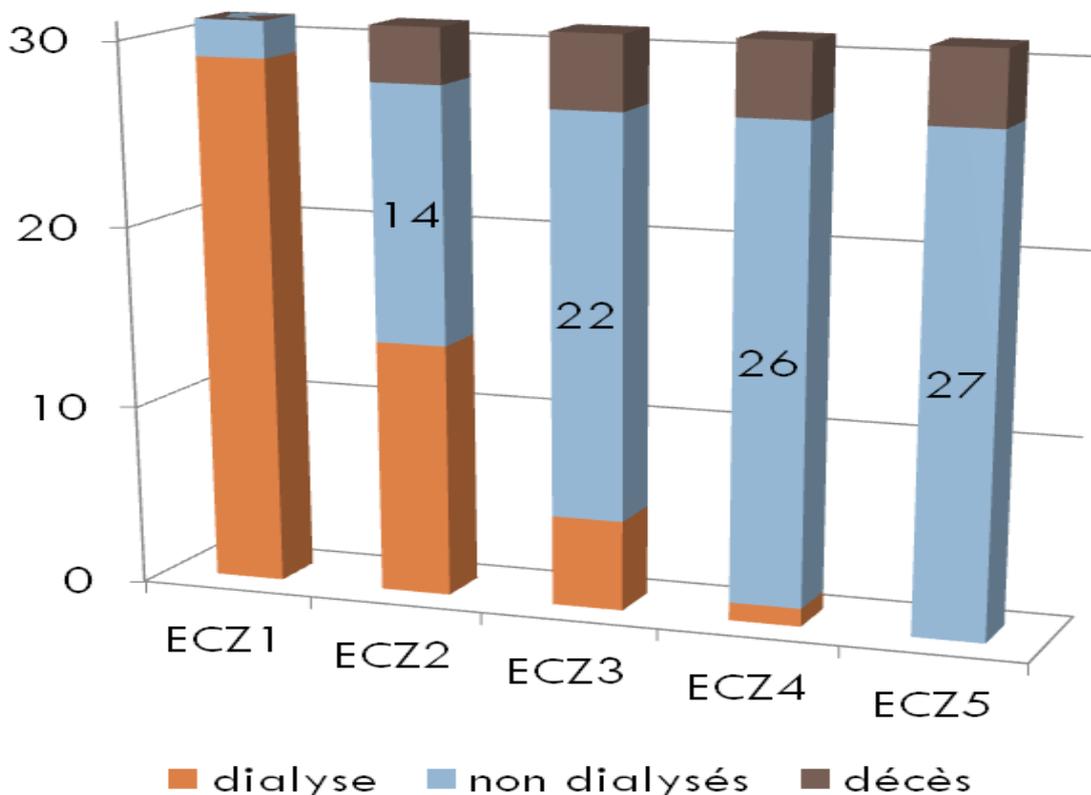
- Sur le plan rénal :

La dialyse était débutée 2 jours après le diagnostic pour une durée médiane de 9 jours (2-74). Par rapport à l'eculizumab, elle était initiée en médiane 1 jour (-5 - +14) avant et arrêtée 8 jours après la première injection (-10 - +74). Après le premier eculizumab 12 des 29 patients dialysés ne nécessitaient plus d'épuration extra-rénale. Après le troisième eculizumab, 4 patients étaient décédés et 1 seul des 29 patients était encore dialysé. Aucun patient ne nécessitait de dialyse lors du suivi (graphique 7). Les 2 patients qui n'ont pas été dialysés ne présentaient pas de séquelles lors du suivi. Tous les patients survivants qui ont présenté des séquelles neurologiques ou pancréatiques ont été dialysés plus de 10 jours.

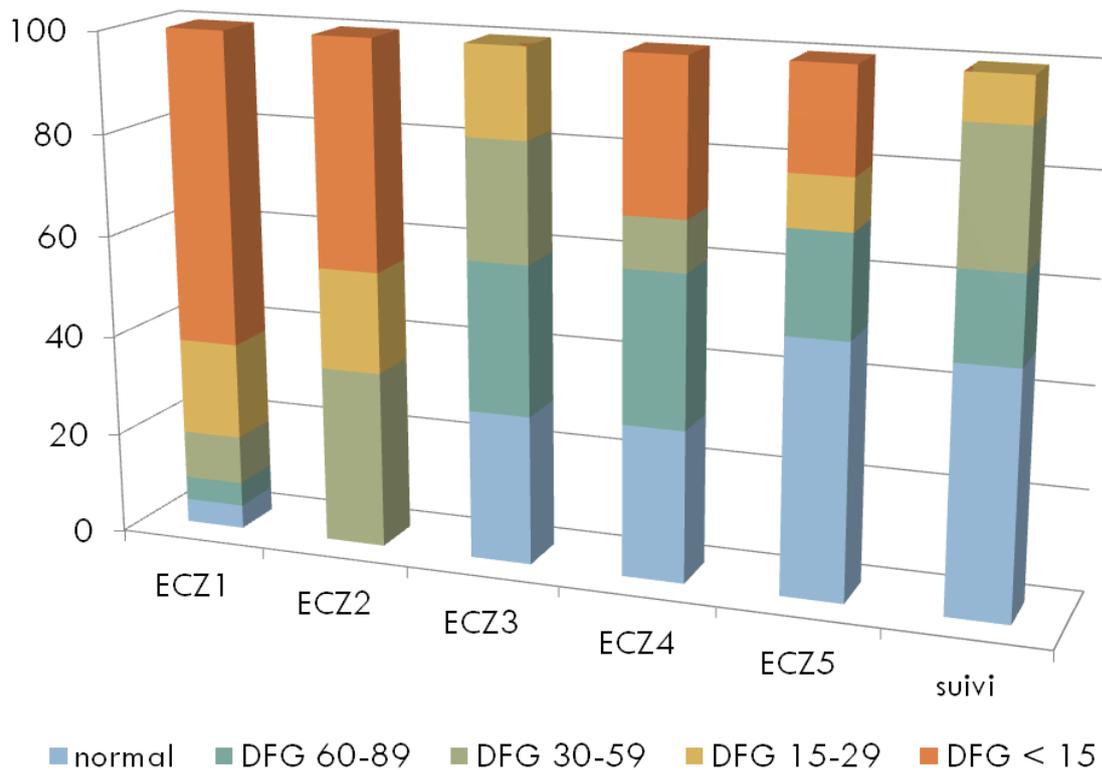
Le débit de filtration glomérulaire (DFG) médian après la seconde injection était de 51 ml/min/1,73m² (7,9-164,3) contre 10 ml/min/1,73m² (4,4-105,1) initialement. Lors du suivi, une diminution du DFG inférieure à 60 ml/min/1,73m² était présente chez 34,7% des patients dont 3 avec un délai de suivi inférieur à 1 mois et un DFG supérieur à 90ml/min/1,73m² observé dans 52% des cas. Le DFG médian lors du suivi était de 80 ml/min/1,73m² (33,4-173,4) (graphique 8).

La créatininémie médiane initiale était à 358µmol/l (37-625). Au dernier suivi, elle était de 38 µmol/l (18-178).

Une HTA, présente initialement dans 48,4% des cas, était retrouvée lors du suivi chez 4 patients (19,2%).



Graphique 7: nombre de patient dialysés au cours du suivi



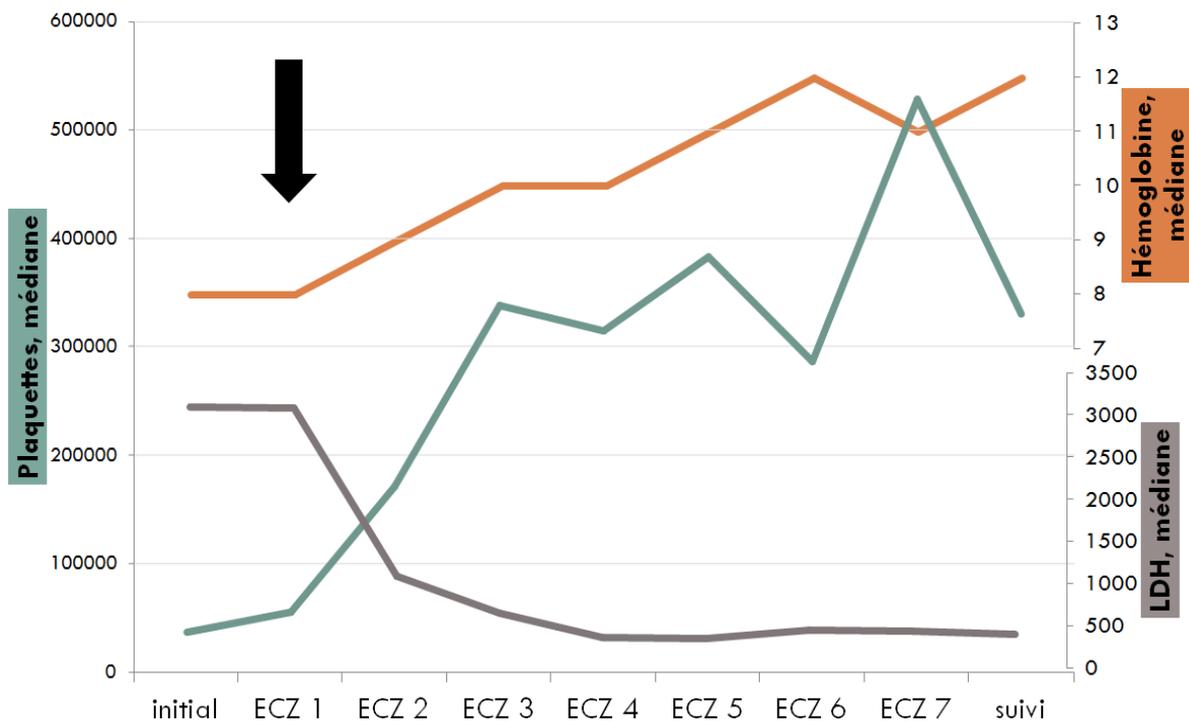
Graphique 8: évolution en pourcentage de patients du débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m²)

- Sur le plan cardiologique, après la première injection d'eculizumab, 2 des 7 patients avec une atteinte initiale sont décédés (28,6%), le premier quelques heures après l'injection, le second 6 jours après. Une amélioration après la première injection était observée chez 4 des 5 survivants. A distance, aucun des patients survivants ne présentait de séquelles
- Sur le plan digestif, 2 patients présentaient encore une atteinte au cours du suivi. Un patient nécessitait une gastrostomie et un patient présentait une cholangite ischémique chronique. Aucun des 7 patients présentant une cytolyse hépatique initiale n'est décédé, leur morbidité était similaire à celle des autres patients.
- Sur le plan pancréatique, sur les 13 patients présentant une atteinte pancréatique initiale (42%), 2 sont décédés précocement, 4 patients (13%) ont requis une insulinothérapie à la phase initiale. Au dernier suivi, 4 patients présentaient encore une atteinte pancréatique.

b) Evolution biologique

Après la première injection d'eculizumab, nous avons observé une amélioration des différents marqueurs biologiques de la maladie.

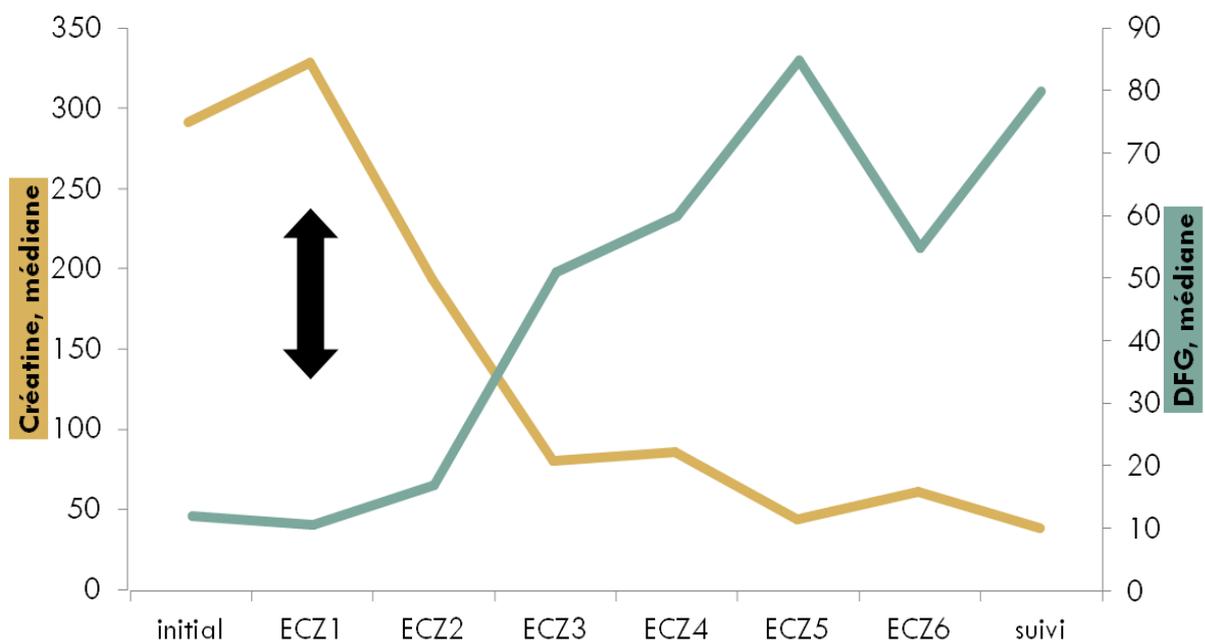
- La thrombopénie était en médiane à 60000 /mm³ au moment de l'ECZ1 et à 175000/mm³ au moment de l'ECZ2 (graphique 9). Lors du suivi, l'ensemble des numérations plaquettaires étaient normales (médiane 331000 plaquettes/mm³)
- Le taux d'hémoglobine est une valeur multifactorielle dépendant de l'inflammation, des prises en charges thérapeutiques, des transfusions et de la MAT. L'amélioration des valeurs médiane est constante au cours du suivi : 8g/dl au diagnostic, 8,4g/dl au moment de la première injection, 9 g/dl une semaine après et 11,9g/dl lors du suivi. 4 patients au dernier suivi présentaient des valeurs inférieures à 10g/dl, 3 d'entre elles avaient un délai de suivi inférieur à 1 mois, aucune de ces anémies n'étaient associées à une schizocytose ou à une élévation des LDH.
- Le taux médian de LDH, témoin de l'hémolyse, s'est normalisé complètement après la seconde injection. Il était de 3086 UI/l au moment de la première injection, 1070 UI/l au moment de la seconde et de 406 UI/l (246- 661) au cours du suivi.



Graphique 9: évolution de la thrombopénie (en nombre/mm³), de l'anémie (en g/dl) et du taux de LDH (en UI/l) au cours du suivi

- Le taux de polynucléaire neutrophile lors du suivi était normal (médiane 3470/mm³).

- Les valeurs de créatininémie initiales sont peu interprétables dans notre cohorte car 92% des patients ont eu recours à la dialyse. On observe une diminution rapide des taux sériques (graphique 10). La valeur médiane lors du suivi était de 38 $\mu\text{mol/l}$
- En médiane, le débit de filtration glomérulaire était de 12 ml/min/1,73m^2 au diagnostic, de 10,6 ml/min/1,73m^2 au moment de la première injection. Au moment de la troisième injection il était à 52 ml/min/1,73m^2 et à 80 ml/min/1,73m^2 lors du suivi.
- La protéinurie a été également étudiée. La présence dans notre cohorte de 19 patients anuriques ne permet pas l'analyse des données initiales. Lors du suivi, 4 patients (14,8%) présentaient une protéinurie supérieure à 0,3g/mmol et 9 patients (33,3%) une protéinurie comprise entre 0,05 et 0,3 g/mmol.



Graphique 10 : évolution du débit de filtration glomérulaire (en ml/min/1,73m^2) et du taux de créatinine plasmatique (en $\mu\text{mol/l}$)

Discussion:

Le syndrome hémolytique et urémique est la première cause d'insuffisance rénale aiguë organique de l'enfant de moins de 3 ans. Aucun traitement spécifique n'est validé à ce jour. Au fur et à mesure des découvertes dans la physiopathologie de cette maladie plusieurs traitements ont été essayés.

Les antibiotiques ont été les premiers traitements réalisés dans la prise en charge cette maladie infectieuse avec une tendance à l'augmentation de l'incidence des SHU et l'absence d'efficacité significative. Une antibiothérapie a même été considéré comme un critère de gravité (11)(14). Des données récentes de la littérature remettent en question ces affirmations. Au cours de l'épidémie allemande, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre dans un seul centre était associée à une diminution de la morbi/mortalité (93). Dans notre cohorte, la présence d'une antibiothérapie initiale ne semblait pas modifier le pronostic à court terme. Dans le sous-groupe ayant reçu de l'azithromycine, nous retrouvons une fréquence diminuée des complications neurologiques et des décès. Néanmoins cette attitude thérapeutique était le fait de 2 centres seulement. Pour un de ces centres (5 patients) les indications de l'eculizumab étaient posées sur des présentations possiblement moins sévères. Une étude sur l'utilisation de macrolides retrouvait une augmentation de la clairance fécale des *E. Coli* (96)(97). Une diminution de l'inoculum d'*E.Coli* pourrait être ainsi responsable de tableaux moins graves. La présence d'une diarrhée prolongée comme facteur de risque de SHU (98) ou la présence comme facteur de virulence, d'un facteur d'adhésion l'EspP, malgré son inactivation partielle du complément, pourrait être un argument supplémentaire pour le rôle de l'inoculum dans l'apparition et la gravité de la maladie(68).

L'utilisation d'anticorps anti-Shigatoxine a été proposée. La première publication étudiant un anticorps monoclonal anti-Gb3 n'avait pas démontré d'efficacité pour ce traitement (33). Des études pour l'utilisation d'anticorps anti-toxines sont en cours avec des résultats *in vitro* encourageant (99). Ils sont toutefois limités à la prévention de l'apparition de SHU lors de colites à STEC.

Pour lutter contre le syndrome inflammatoire et épurer de potentielles vérotoxines circulantes, les échanges plasmatiques (EP) ont été proposés. Ils restent couramment utilisés par les équipes de Néphrologie adulte et plus rarement en pédiatrie où leur usage se limite aux formes sévères de la maladie. Leurs résultats sont très controversés (100) et l'indication repose sur l'analogie entre SHU et purpura thrombotique thrombocytopénique majoritairement auto-immun chez le jeune adulte. Une étude de Colic et coll. (101) retrouvait une efficacité des EP chez 5 patients adultes mais les conclusions ne s'appuyaient que sur des données biologiques normalement améliorées dans le SHU. Deux études bien menées ne retrouvaient pas d'amélioration (93) voire retrouvaient une aggravation du pronostic chez ces patients (102). Dans notre étude, des EP étaient pratiqués dans 40% des cas et en majorité contre du PFC. Aucune différence n'a pu être observée dans le sous-groupe avec EP. De plus, dans une pathologie où l'activation du complément est impliquée, l'adjonction de plasma total pourrait s'avérer délétère.

En conservant l'hypothèse d'une part auto-immune dans le développement du SHU, une équipe Allemande a utilisé des techniques d'immunoabsorption avec une amélioration précoce de l'état neurologique (103). Cependant ces résultats sont très discutés (104) ce d'autant que des marqueurs d'auto-immunité n'ont jamais été retrouvés dans le SHU typique.

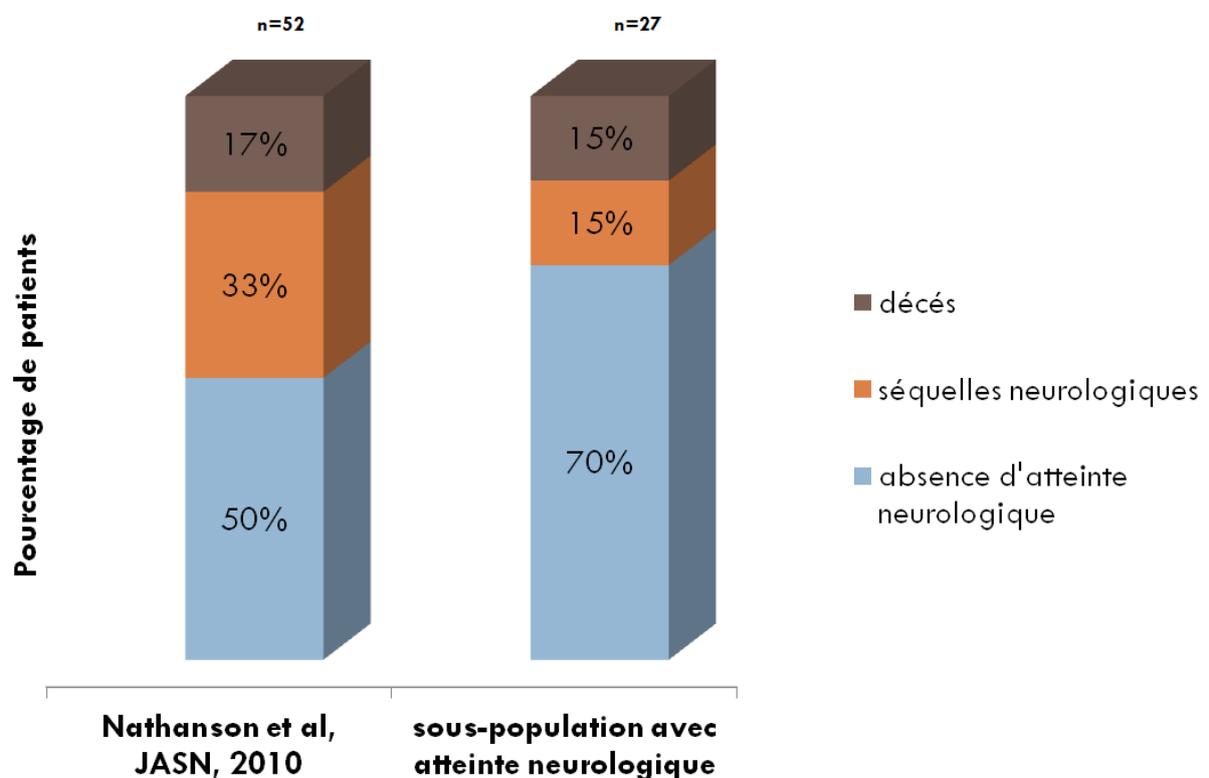
Les seuls éléments consensuels de physiopathologie dans la littérature, hormis l'action propre des toxines, restent ceux concernant l'activation de la voie alterne du complément. Ils ont conduit à l'utilisation d'inhibiteurs de la voie terminale du complément comme l'eculizumab. De nombreuses autres molécules (antiC5, antiC5a, ...) sont en cours de création (105). Ces traitements permettent d'éviter la formation de complexes d'attaques membranaires sur les cellules de l'hôte mais ne préviennent pas les lésions secondaires au recrutement inflammatoire du C3a. Ils sont cependant la principale arme thérapeutique spécifique disponible dans le SHU typique.

Notre étude représente la plus grande cohorte pédiatrique décrivant l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU typique. Les seules données disponibles précédant notre étude sont la publication d'un effet spectaculaire chez 3 cas pédiatriques (63) et une absence d'efficacité retrouvée dans la cohorte pédiatrique lors de l'épidémie allemande à *E. Coli* O104 (90)(91).

Nous retrouvons une efficacité de l'eculizumab dans le pronostic neurologique à court et moyen terme. Parmi les 27 patients présentant une atteinte neurologique initiale, 16 ont été améliorés après la première injection d'eculizumab. Seul 4 patients sur les 23 survivants présentaient des symptômes neurologiques au cours du suivi. Une étude de Nathanson et coll. (106) regroupait 52 patients présentant une atteinte neurologique initiale au cours d'un SHU. Comparativement aux données de cette étude, le devenir neurologique dans notre cohorte semble meilleur (tableau 5 ; graphique 11), sous réserve d'un tableau clinique initial moins sévère.

| | Atteinte neurologique (n=27) | Nathanson, JASN, 2010 (n=52) |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Age en mois, médiane | 32 (9-119) | 25 (1-203) |
| Filles, n (%) | 14 (51,8%) | 28 (54%) |
| Diarrhée prodromique, n (%) | 27 (100%) | 50 (96%) |
| Atteinte rénale, n (%) | 27(100%) | 50 (96%) |
| Traitements | | |
| - Eculizumab, n (%) | 27 (100%) | nd |
| - Perfusion PFC, n (%) | 4 (12,5%) | 4 (8%) |
| - Echanges plasmatiques, n(%) | 13 (41%) | 25 (48%) |
| Atteinte neurologique | | |
| - Confusion isolée, n (%) | 4 (14%) | nd |
| - Trouble de la conscience, n (%) | 14 (52%) | 44 (85%) |
| - Convulsion, n (%) | 16 (59%) | 37 (71%) |
| - Syndrome pyramidal, n (%) | 4 (14%) | 27 (52%) |
| - Syndrome extrapyramidal, n (%) | 1 (3%) | 22 (42%) |
| Décès, n (%) | 4 (15%) | 9 (17%) |

Tableau 5 : données comparatives des patients avec atteinte neurologique issus de notre étude et la population de l'étude de Nathanson et coll. (106)



Graphique 11 : comparaison de l'évolution neurologique dans les 2 cohortes

La durée médiane de dialyse dans notre cohorte était de 9 jours (2-74). Cette durée correspond à celle retrouvée dans les cohortes historiques sur le SHU. Dans l'étude de Rosales et coll. regroupant 619 patients, la durée médiane de dialyse était de 11 jours (1). Aucun des patients de notre étude ne nécessitait de dialyse au cours du suivi. En considérant la sévérité de la présentation initiale dans notre cohorte avec 19 patients anuriques et 93% de dialyse initiale, l'évolution rénale constatée permet d'évoquer un effet protecteur de l'eculizumab sur le pronostic rénal de nos patients. Tous les patients décédés étaient dialysés et les complications d'organes à long terme étaient toutes associées à une durée de dialyse supérieure à 10 jours ce qui confirme la place d'une dialyse prolongée comme marqueur de mauvais pronostic à long terme (107).

L'évolution des marqueurs biologiques de SHU dans notre cohorte semble également améliorée. Les dosages avant et après la première injection d'eculizumab retrouvent le passage d'un taux médian de plaquettes de 60000/mm³ à 175000/mm³. Le taux de LDH diminue de 3086 UI/l à 1070 UI/l. Bien que les marqueurs biologiques s'améliorent naturellement au cours du SHU, l'examen des courbes de valeur médiane en fonction du temps permet de retrouver un infléchissement positif dès la première injection (graphiques 7 et 8). L'évolution du taux d'hémoglobine est comparable, bien que l'anémie dans ce contexte soit multifactorielle (dialyse, inflammation, réanimation, hémolyse).

Il existe de nombreux facteurs confondant au cours de l'étude. Concernant les facteurs confondant positifs, nous observons l'utilisation dans 45% des cas d'azithromycine, dans 42% d'échanges plasmatiques, dans 45% d'antibiothérapie large spectre et chez un patient d'immunoabsorption. Nous avons vu précédemment que l'utilisation d'azithromycine (96) ou d'antibiothérapie large spectre (93) pouvait améliorer le pronostic. Concernant les échanges plasmatiques les données sont plus controversées. L'utilisation, non recueillie, de sédatifs et d'anticonvulsivants ont pu également nous faire conclure à une amélioration neurologique rapide non imputable à l'eculizumab.

De nombreux facteurs négatifs ont également été décrits dans notre étude. Des injections de PFC ou la réalisation d'échanges plasmatiques contre PFC induisent un apport de molécules solubles du complément et potentiellement une majoration du processus inflammatoire. De plus la réalisation, au cours du traitement par eculizumab, d'EP et d'immunoabsorption induit une épuration de la substance active non systématiquement réinjectée après les séances.

Le manque de consensus sur l'utilisation de l'eculizumab est également un facteur négatif : le délai d'initiation du traitement est souvent tardif (supérieur ou égal à 3 jours dans 64% des cas). Les doses utilisées et l'intervalle entre deux doses ne répondaient pas aux recommandations du laboratoire dans plus de 20% des cas. Le dernier élément péjoratif est l'observation, non décrite précédemment, de 20% de patients dont le CH50 était non freiné.

L'eculizumab, au terme de notre étude, semble améliorer le devenir neurologique des patients présentant un SHU typique. Une efficacité sur les complications rénales et l'amélioration des marqueurs biologiques de la maladie est également probable. Le caractère rétrospectif et l'absence de groupe contrôle dans notre étude ne nous permettent toutefois pas de conclure à son efficacité. Une étude prospective randomisée contre placebo devrait être réalisée. La place dans cette étude des échanges plasmatiques et de

l'antibiothérapie devra également être préétablie afin de permettre une conclusion fiable. Il est important de rester prudent sur l'utilisation de cette molécule qui a un impact économique important. Par ailleurs, comme pour d'autres anticorps monoclonaux récents, il convient d'éviter l'effet « mode » comme l'illustre le graphique 12 qui représente l'accroissement exponentiel des indications, non validées pour la plupart, de l'eculizumab.

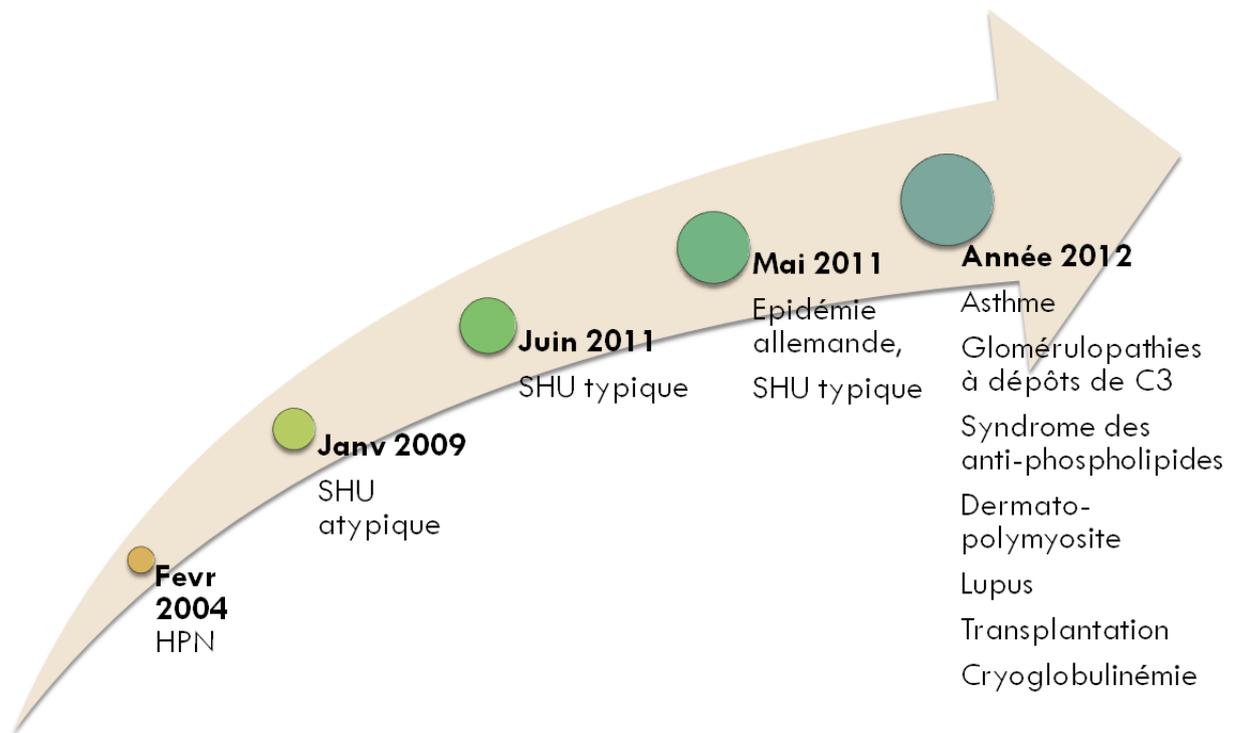


Figure 12 : utilisations de l'eculizumab au cours du temps

Conclusion

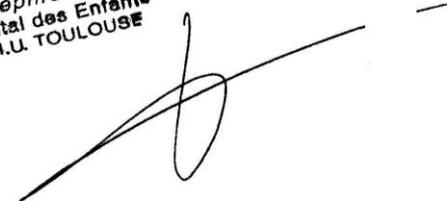
Le SHU typique est une maladie sévère pour laquelle aucun traitement spécifique n'est validé. Des études sur la physiopathologie de cette maladie retrouvent une implication importante du système du complément ce qui a justifié l'utilisation de l'eculizumab dans cette maladie.

Notre étude représente la plus grande cohorte pédiatrique décrivant l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU typique. Nos résultats plaident en faveur de l'efficacité de l'eculizumab dans cette pathologie. Il semble exister une amélioration du devenir neurologique, rénal et biologique à court et moyen terme.

Le caractère rétrospectif de notre étude et l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de conclure de façon formelle. Un essai prospectif randomisé contre placebo devrait être réalisée.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil


D. ROUGE


S. DECRAMER
Néphrologie
Hôpital des Enfants
C.H.U. TOULOUSE

Bibliographie

1. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2012 mai;54(10):1413-21.
2. OMS. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) [Internet]. 2011 [cité 2012 sept 15]. Available de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/en/>
3. Tserenpuntsag B, Chang HG, Smith PF, Morse DL, others. Hemolytic uremic syndrome risk and *Escherichia coli* O157: H7. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1955-7.
4. Gould LH, Demma L, Jones TF, Hurd S, Vugia DJ, Smith K, et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with *Escherichia coli* O157:H7 infection, foodborne diseases active surveillance network sites, 2000-2006. *Clin. Infect. Dis.* 2009 nov 15;49(10):1480-5.
5. King LA, Macé M, Mariani-Kurkdjian. _surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2011. *INVS.* 2011;
6. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005 mars 19;365(9464):1073-86.
7. Beutin L, Geier D, Zimmermann S, Aleksic S, Gillespie HA, Whittam TS. Epidemiological relatedness and clonal types of natural populations of *Escherichia coli* strains producing Shiga toxins in separate populations of cattle and sheep. *Appl. Environ. Microbiol.* 1997 juin;63(6):2175-80.
8. Hauri A, Gotsch U, Strotmann I, Krahn J, Bettge-Weller G, Westbrock H, et al. Secondary transmissions during the outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104 in Hesse, Germany, 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(31).
9. Snedeker KG, Shaw DJ, Locking ME, Prescott RJ. Primary and secondary cases in *Escherichia coli* O157 outbreaks: a statistical analysis. *BMC Infect. Dis.* 2009;9:144.
10. Vernozy-Rozand christine, Roze S. Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). AFSSA [Internet]. 2003 avr [cité 2012 sept 23]; Available de: <http://www.anses.fr/Documents/MIC-Ra-STEC.pdf>
11. Todd WT, Dundas S. The management of VTEC O157 infection. *Int. J. Food Microbiol.* 2001 mai 21;66(1-2):103-10.
12. Valcour JE, Michel P, McEwen SA, Wilson JB. Associations between indicators of livestock farming intensity and incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Emerging Infect. Dis.* 2002 mars;8(3):252-7.
13. Blackwell CC, Dundas S, James VS, Mackenzie DAC, Braun JM, Alkout AM, et al. Blood group and susceptibility to disease caused by *Escherichia coli* O157. *J. Infect. Dis.* 2002 févr 1;185(3):393-6.
14. McGannon CM, Fuller CA, Weiss AA. Different classes of antibiotics differentially influence shiga toxin production. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010 sept;54(9):3790-8.

15. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, Murdoch PS, Chaudhuri AK, Hutchinson SJ. The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001 oct 1;33(7):923-31.
16. Brenner DJ, Fanning GR, Skerman FJ, Falkow S. Polynucleotide sequence divergence among strains of *Escherichia coli* and closely related organisms. *J. Bacteriol.* 1972 mars;109(3):953-65.
17. Pennington H. *Escherichia coli* O157. *Lancet.* 2010 oct 23;376(9750):1428-35.
18. Soon JM, Seaman P, Baines RN. *Escherichia coli* O104:H4 outbreak from sprouted seeds. *Int J Hyg Environ Health.* 2012 août 13;
19. Nguyen Y, Sperandio V. Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:90.
20. Dhakal BK, Mulvey MA. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe.* 2012 janv 19;11(1):58-69.
21. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Interleukin-8 and polymorphonuclear leukocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. *Kidney Int.* 1992 oct;42(4):951-6.
22. Acheson DW, Moore R, De Breucker S, Lincicome L, Jacewicz M, Skutelsky E, et al. Translocation of Shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect. Immun.* 1996 août;64(8):3294-300.
23. Siegler RL, Pysher TJ, Lou R, Tesh VL, Taylor FB Jr. Response to Shiga toxin-1, with and without lipopolysaccharide, in a primate model of hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2001 oct;21(5):420-5.
24. van Setten PA, Monnens LA, Verstraten RG, van den Heuvel LP, van Hinsbergh VW. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. *Blood.* 1996 juill 1;88(1):174-83.
25. te Loo DM, Heuvelink AE, de Boer E, Nauta J, van der Walle J, Schröder C, et al. Verotoxin binding to polymorphonuclear leukocytes among households with children with hemolytic uremic syndrome. *J. Infect. Dis.* 2001 août 15;184(4):446-50.
26. Bitzan M, Richardson S, Huang C, Boyd B, Petric M, Karmali MA. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from *Escherichia coli* bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. *Infect. Immun.* 1994 août;62(8):3337-47.
27. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 2002 août 22;347(8):589-600.
28. Litalien C, Proulx F, Mariscalco MM, Robitaille P, Turgeon JP, Orrbine E, et al. Circulating inflammatory cytokine levels in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1999 nov;13(9):840-5.
29. Tatewaki, M., Nakao, K., Nogami, H., and Abe, J. A subunit of Shiga toxin type 2 induces interleukin-12 expression from peripheral blood mononuclear cells via activated nuclear transcription factor κ B. In 4th International Symposium and Workshop on « Shiga toxin producing *Escherichia coli* infections ». 2000;Abstract 316 Kyoto, Japan.

30. Khan F, Proulx F, Lingwood CA. Detergent-resistant globotriaosyl ceramide may define verotoxin/glomeruli-restricted hemolytic uremic syndrome pathology. *Kidney Int.* 2009 juin;75(11):1209-16.
31. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, Williams GD, Watkins SL, et al. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002 janv 3;346(1):23-32.
32. Lucero MS, Mirarchi F, Goldstein J, Silberstein C. Intraperitoneal administration of Shiga toxin 2 induced neuronal alterations and reduced the expression levels of aquaporin 1 and aquaporin 4 in rat brain. *Microb. Pathog.* 2012 août;53(2):87-94.
33. Trachtman H, Cnaan A, Christen E, Gibbs K, Zhao S, Acheson DWK, et al. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 sept 10;290(10):1337-44.
34. Ståhl A, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2011 mai 19;117(20):5503-13.
35. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001 avr 12;344(15):1140-4.
36. Costabile M. Measuring the 50% haemolytic complement (CH50) activity of serum. *J Vis Exp.* 2010;(37).
37. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001 avr 5;344(14):1058-66.
38. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009 juill 23;361(4):345-57.
39. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012 sept 18;8(11):622-33.
40. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annu. Rev. Med.* 2008;59:293-309.
41. FISON TN. Acute glomerulonephritis in infancy. *Arch. Dis. Child.* 1956 avr;31(156):101-9.
42. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N. Engl. J. Med.* 1975 mai 22;292(21):1090-3.
43. Kaplan BS, Drummond KN. The hemolytic-uremic syndrome is a syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1978 avr 27;298(17):964-6.
44. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2008 nov;23(11):1957-72.
45. Sellier-Leclerc A-L, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Macher M-A, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 août;18(8):2392-400.
46. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60.

47. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998 avr;53(4):836-44.
48. Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:15-20.
49. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr. Nephrol.* 2010 déc;25(12):2431-42.
50. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J. Exp. Med.* 2007 juin 11;204(6):1249-56.
51. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2010 janv 14;115(2):379-87.
52. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 oct;5(10):1844-59.
53. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship THJ, et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood.* 2008 janv 15;111(2):624-32.
54. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009 oct 22;361(17):1676-87.
55. Dobrina A, Pausa M, Fischetti F, Bulla R, Vecile E, Ferrero E, et al. Cytolytically inactive terminal complement complex causes transendothelial migration of polymorphonuclear leukocytes in vitro and in vivo. *Blood.* 2002 janv 1;99(1):185-92.
56. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J. Immunol.* 2011 juill 1;187(1):172-80.
57. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 1997 févr;77(2):394-8.
58. Platt JL, Vercellotti GM, Lindman BJ, Oegema TR Jr, Bach FH, Dalmaso AP. Release of heparan sulfate from endothelial cells. Implications for pathogenesis of hyperacute rejection. *J. Exp. Med.* 1990 avr 1;171(4):1363-8.
59. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *J. Exp. Med.* 1983 août 1;158(2):603-15.
60. Sims PJ, Faioni EM, Wiedmer T, Shattil SJ. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J. Biol. Chem.* 1988 déc 5;263(34):18205-12.

61. Ståhl A, Vaziri-Sani F, Heinen S, Kristoffersson A-C, Gydell K-H, Raafat R, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*. 2008 juin 1;111(11):5307-15.
62. Gushiken FC, Han H, Li J, Rumbaut RE, Afshar-Kharghan V. Abnormal platelet function in C3-deficient mice. *J. Thromb. Haemost.* 2009 mai;7(5):865-70.
63. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N. Engl. J. Med.* 2011 juin 30;364(26):2561-3.
64. Robson WL, Leung AK, Fick GH, McKenna AI. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron*. 1992;62(3):296-9.
65. Monnens L, Molenaar J, Lambert PH, Proesmans W, van Munster P. The complement system in hemolytic-uremic syndrome in childhood. *Clin. Nephrol.* 1980 avr;13(4):168-71.
66. Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 déc;4(12):1920-4.
67. Orth D, Khan AB, Naim A, Grif K, Brockmeyer J, Karch H, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J. Immunol.* 2009 mai 15;182(10):6394-400.
68. Orth D, Ehrlenbach S, Brockmeyer J, Khan AB, Huber G, Karch H, et al. EspP, a Serine Protease of Enterohemorrhagic Escherichia coli, Impairs Complement Activation by Cleaving Complement Factors C3/C3b and C5. *Infect Immun.* 2010 oct;78(10):4294-301.
69. Buvens G, Piérard D. Virulence profiling and disease association of verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 and non-O157 isolates in Belgium. *Foodborne Pathog. Dis.* 2012 juin;9(6):530-5.
70. ct-5024_soliris_.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 nov 2]. Available de: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf
71. european medicines agency. Public summary of opinion on orphan designation Eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) [Internet]. 2011 [cité 2012 nov 5]. Available de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000791/WC500054212.pdf
72. Bouts A, Monnens L, Davin J-C, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by Neisseria meningitidis vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2011 oct;26(10):1919-20.
73. Peffault de Latour R, Amoura Z, Socié G. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Rev Med Interne.* 2010 mars;31(3):200-7.
74. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics.* 2008 juin;2(2):205-22.
75. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2004 févr 5;350(6):552-9.

76. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006 sept 21;355(12):1233-43.
77. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007 déc 1;110(12):4123-8.
78. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2008 mars;22(2):65-74.
79. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009 janv 29;360(5):544-6.
80. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009 janv 29;360(5):542-4.
81. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol.* 2011;3:5-12.
82. Vilalta R, Lara E, Madrid A, Chocron S, Muñoz M, Casquero A, et al. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2012 déc;27(12):2323-6.
83. Davin Jean Claude. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With a CFH Mutation. *AJKD.* 2010;55(4):708-11.
84. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am. J. Kidney Dis.* 2012 mai;59(5):707-10.
85. Alexion. Phase 2 Study of Eculizumab (Soliris®) in Patients with aHUS Resistant to Plasma Therapy Met Primary and Secondary Endpoints with High Statistical and Clinical Significance | Alexion Pharmaceuticals, Inc [Internet]. 2012 [cité 2012 sept 21]. Available de: <http://news.alexionpharma.com/press-release/product-news/phase-2-study-eculizumab-soliris-patients-ahus-resistant-plasma-therapy-m>
86. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts. *N. Engl. J. Med.* 2011 nov 10;365(19):1763-70.
87. Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir A, Boisen N, Scheutz F, et al. Origins of the E. coli strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2011 août 25;365(8):709-17.
88. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, et al. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis.* 2011 sept;11(9):671-6.
89. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E. coli

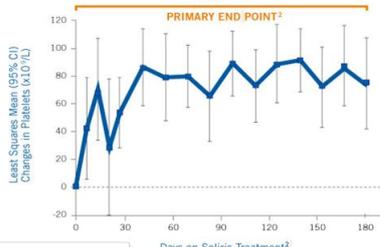
- O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012 oct;27(10):3807-15.
90. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin. Infect. Dis.* 2012 sept;55(6):753-9.
 91. Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2012 févr;27(2):161-4.
 92. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane database [Internet]*. 2009 [cité 2012 nov 14];1. Available de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003595.pub2/pdf/standard>
 93. 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.
 94. Bilan_SHU_2011.pdf [Internet]. [cité 2012 sept 12]. Available de: http://www.invs.sante.fr/content/download/36249/175250/version/1/file/Bilan_SHU_2011.pdf
 95. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA.* 2012 mars 14;307(10):1046-52.
 96. Seifert ME, Tarr PI. Therapy: Azithromycin and decolonization after HUS. *Nat Rev Nephrol.* 2012 juin;8(6):317-8.
 97. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2012 juill;55(1):33-41.
 98. Tzipori S, Sheoran A, Akiyoshi D, Donohue-Rolfe A, Trachtman H. Antibody therapy in the management of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004 oct;17(4):926-941, table of contents.
 99. Tarr PI, Sadler JE, Chandler WL, George JN, Tsai H-M. Should all adult patients with diarrhoea-associated HUS receive plasma exchange? *Lancet.* 2012 févr 11;379(9815):516; author reply 516-517.
 100. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet.* 2011 sept 17;378(9796):1089-93.
 101. McMinn JR Jr, Thomas IA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a study of 78 additional patients. *Transfusion.* 2003 mars;43(3):415-6.
 102. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia*

coli O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet*. 2011 sept 24;378(9797):1166-73.

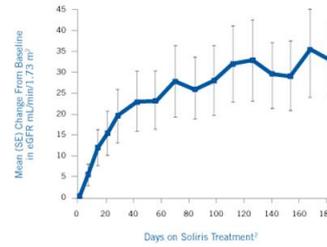
103. Roukens AH, Vandenbroucke JP. Immunoabsorption in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2012 févr 11;379(9815):517; author reply 518-519.
104. Woodruff TM, Nandakumar KS, Tedesco F. Inhibiting the C5-C5a receptor axis. *Mol. Immunol*. 2011 août;48(14):1631-42.
105. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 juill;5(7):1218-28.
106. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*. 2003 sept 10;290(10):1360-70.

ANNEXE 1 : synthèse des résultats des trois études cliniques publiés par Alexion Pharma pour l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU atypique (85)

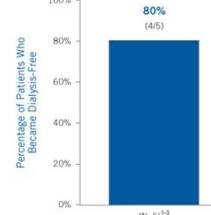
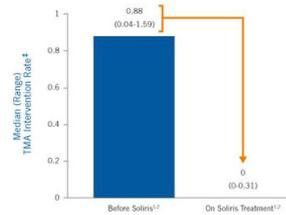
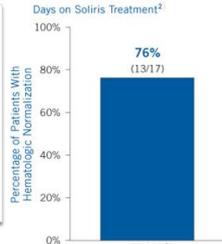
Inhibition of Complement-Mediated TMA as Measured by Platelet Increase During Soliris® Treatment¹



Improvement in Renal Function During Soliris Treatment: Treatment Initiated 10 Months[§] After aHUS Diagnosis¹

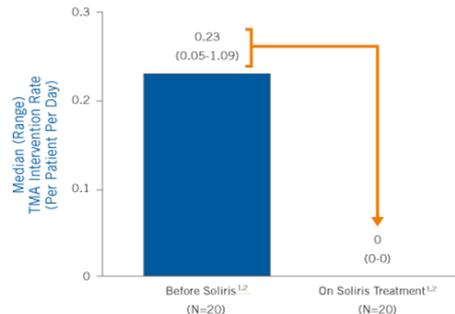
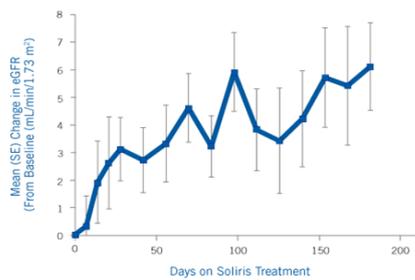


17 patients
Adulte/ado
Prospectif
Suivi 10 mois
Alexion pharm, 2011

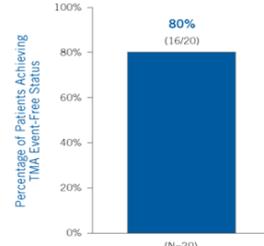
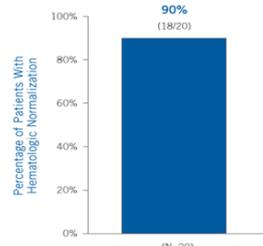


Etude C08-002, résumé des différents résultats publiés, Alexion pharma, 2011

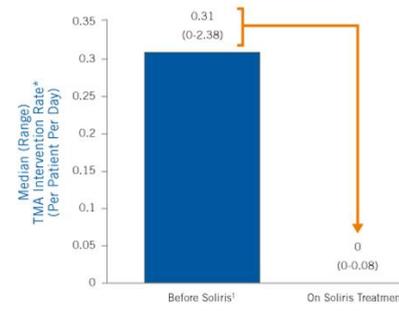
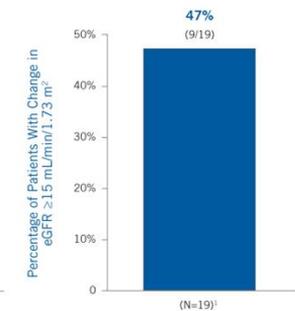
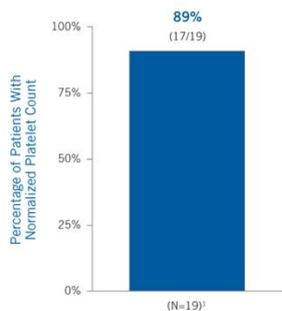
Renal Function Maintained During Soliris Treatment: Treatment Initiated 48 Months[†] After aHUS Diagnosis¹



20 patients
Adulte/ado
Prospectif
Suivi 48 mois
Alexion pharm, 2011



Etude C08-003, résumé des différents résultats publiés, Alexion pharma, 2011



Etude C09-001, résumé des différents résultats publiés, Alexion pharma, 2011

Eculizumab in Shiga-toxin associated hemolytic and uremic syndrome: a multicenter pediatric study

Abstract:

In developed countries, hemolytic and uremic syndrome (HUS) is the first cause of acute renal failure in children under 3 years. As of today, no specific treatment has been validated. In addition to the renal and hematologic manifestations that define the disease, other injuries, especially neurological, can have an impact on morbidity and mortality. In most cases, HUS is due to an infection by Shigatoxin-producing *Escherichia coli*. HUS is then said typical. Recent studies have implicated the complement system in the pathophysiology of this disease. Eculizumab, a monoclonal antibody blocking the terminal complement pathway, has then been used in typical HUS.

We retrospectively studied 31 cases of typical HUS treated by eculizumab in 15 Pediatric Nephrology centers (13 French, 1 Swiss and 1 Canadian) with a median follow-up period of 5 months.

All patients but one had a severe form of HUS with, at least, two organ damage. Neurological manifestations were present in 27 patients. 4 of these patients died in an early phase of treatment. Of the 23 survivors, 19 were recovered with no neurologic sequelae, 16 of whom in the immediate aftermath of the first dose of eculizumab.

These results support the use of eculizumab in the typical pediatric HUS. Nevertheless, the absence of a control group does not allow for define conclusion and a double-blind, placebo-controlled prospective trial should be promptly conducted.

Eculizumab dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique typique de l'enfant : étude rétrospective multicentrique

A Toulouse le 11/12/2012

Résumé :

Dans les pays industrialisés, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est la première cause d'insuffisance rénale aigue organique chez l'enfant de moins de 3 ans. Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique validé. En plus des manifestations rénales et hématologiques qui définissent la maladie, d'autres atteintes, en particulier neurologiques, peuvent avoir un impact sur la morbi/mortalité de ces patients. Dans la majorité des cas, le SHU fait suite à une diarrhée glairo-sanglante due à des *Escherichia Coli* sécréteurs de vérotoxines. Le SHU est dit typique. Des études récentes ont impliqué le système du complément dans la physiopathologie de cette maladie. L'eculizumab, anticorps monoclonal bloquant la voie terminale du complément, a alors été utilisé dans les SHU typiques.

Nous avons étudié de façon rétrospective 31 cas de SHU typique traités par eculizumab dans 15 centres de Néphrologie Pédiatrique (13 centres français, 1 centre suisse et 1 centre canadien) avec un recul médian de 5 mois.

Tous les patients, sauf un, présentaient une forme sévère de SHU avec au moins 2 atteintes d'organes. Des manifestations neurologiques étaient présentes chez 27 patients. 4 de ces patients sont décédés à une phase précoce du traitement. Sur les 23 survivants, 19 ont guéri sans séquelle neurologique dont 16 dans les suites immédiates de la première injection d'eculizumab.

Ces résultats plaident en faveur de l'usage de l'eculizumab dans les SHU typiques de l'enfant. Néanmoins, l'absence de groupe contrôle ne permet pas de conclure et un essai prospectif contre placebo devrait être conduit rapidement.

Titre en anglais : Eculizumab in Shiga-toxin associated hemolytic and uremic syndrome : a multicenter pediatric study

Discipline administrative: Médecine spécialisée clinique, Pédiatrie

Mots-clés : Syndrome hémolytique et urémique-SHU-eculizumab-insuffisance rénale-microangiopathie thrombotique-complément- *Escherichia Coli*

Intitulé et adresse de l'U.F.R. :

Faculté de médecine de Toulouse-Purpan
37 allées Jules Guesde – BP7202
31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Dr GARNIER Arnaud
