



**HAL**  
open science

# Syndrome hémolytique et urémique post infectieux de l'enfant : épidémiologie et devenir

Catherine Monet

► **To cite this version:**

Catherine Monet. Syndrome hémolytique et urémique post infectieux de l'enfant : épidémiologie et devenir. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081305

**HAL Id: dumas-01081305**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081305>**

Submitted on 7 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2014

N° 3029

Thèse pour l'obtention du  
DIPLÔME d'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Monet Catherine

Née le 17 juin 1987, à Mont de Marsan (40)

Le 05 juin 2014 à Bordeaux

**Syndrome hémolytique et urémique post infectieux de  
l'enfant : épidémiologie et devenir**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jérôme HARAMBAT

Jury :

Monsieur le Professeur Pascal BARAT, Président

Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU

Madame le Docteur Brigitte LLANAS

Madame le Docteur Muriel-Yahsou DELMAS

Monsieur le Docteur Jérôme HARAMBAT

## ***REMERCIEMENTS***

### **A mon directeur de thèse et membre du jury,**

**Monsieur le Docteur Jérôme HARAMBAT,**  
Pédiatre,  
Praticien Hospitalier.

Merci pour ton soutien sans faille depuis le début de mon internat et ta confiance qui m'ont permis d'arriver jusque là. Merci de m'avoir dirigé et conseillé avec beaucoup de disponibilité et de patience. J'espère un jour acquérir autant de connaissances et de rigueur que toi.

### **Au président du jury,**

**Monsieur le Professeur Pascal BARAT,**  
Pédiatre,  
Professeur des universités,  
Praticien Hospitalier.

Vous avez accepté de présider cette thèse et vous m'avez toujours soutenu au cours de mon cursus. Que ce travail soit le témoignage de ma plus sincère reconnaissance.

## **Aux membres du jury,**

### **Madame le Docteur Brigitte LLANAS**

Pédiatre,  
Praticien Hospitalier.

Merci de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité qu'est la néphrologie pédiatrique. Merci de m'avoir fait partager tes connaissances et ton expérience incomparable. Ta passion et ta bonne humeur quotidienne resteront toujours un modèle pour moi.

### **Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE,**

Néphrologue,  
Professeur des universités,  
Praticien hospitalier.

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Vous m'avez fait découvrir la transplantation rénale et fait partager vos connaissances avec beaucoup de pédagogie, tout en me témoignant votre confiance. Je tiens à vous exprimer mon profond respect et mon admiration.

### **Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU,**

Pédiatre,  
Professeur des universités,  
Praticien Hospitalier.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous m'avez accueilli avec bienveillance dans votre service. J'ai beaucoup apprécié de travailler à vos côtés. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

### **Madame le Docteur Yahsou DELMAS,**

Néphrologue,  
Praticien hospitalier,

Vous avez accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

## **Au rapporteur de thèse,**

### **Monsieur le Professeur Christian COMBE,**

Néphrologue,  
Professeur des universités,  
Praticien hospitalier.

Je vous remercie d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

## **A mes proches,**

A mes parents, à qui j'exprime toute ma reconnaissance et mon amour : ma mère pour son soutien sans faille dans chaque étape de ma vie et mon père pour m'avoir inculqué la passion de la médecine et surtout de la pédiatrie.

A mon frère Antoine et ma sœur Pauline, pour votre soutien et pour être des modèles exemplaires autant pour les études que pour les férias!

A mon beau frère Julien, merci de nous ramener le soleil marseillais dans la famille et ma belle sœur Virginie.

A mes trois superbes neveux, Jules, Baptiste et Paul et ma Juju chérie dont je suis complètement fan!!

A mes cousines sur qui je peux toujours compter, à mon parrain Bébert, à mes grands parents.  
A toute ma famille.

A la famille Didai pour avoir su si bien m'accueillir.

A Manue, Henri et Melissa parce que c'est avec vous que tout a commencé (la zone rouge, le cassoulet coca et les heures passées au dictaphone...). Je suis tellement heureuse de vous avoir encore à mes cotés.

Au Too Much pour ces années de folies : à Olivier et Aurore les plus fidèles, je ne raterai jamais notre rendez vous de Juillet, à Anne So, fidèle au poste depuis presque 8 ans, merci pour ton soutien, à Alix, même à l'autre bout du monde nous avons réussi à conserver notre amitié, à Hubert et Mag pour votre folie et votre énergie débordante.

A ma super méga bande de potes car sans vous ma vie serait beaucoup plus triste : les voyages autour du monde, le ski (enfin presque..), les discussions sans fin, le shopping, les bières en terrasse, les férias, nos cuites inoubliables, les parties de loup garou...: Marie, Pascaline, Manon, Marine, Sophie, Gallou, Laurie, Bigorn, Michon, J-B et Antoine. Je vous aime!!

A mes sardines bayonnaises, pour nos 6 mois inoubliables. Je suis heureuse de vous avoir encore 3 ans après à mes cotés : Clémence (tellement contente que tu sois revenu à Bordeaux), Sophie taille 0 (qui a sauvé ma pédiatrie!), Edouard, Guigui, Charlie gaga, Sandou, ma Cassonette (notre couple star!!) et Charlou et Cyrielle.

A mes amis d'enfance, pour tout ce qu'on a partagé et pour être toujours présents : Benjo, Aurélien, Juju, Thibaut, Poupouy, Tatare...

A ma Gigi, mon ancienne co-externe, mon interne, ma co-interne et surtout mon amie : ne change rien « *même dans le ciel qui se voile, il y a toujours une étoile, qui scintille et nous guide sur le chemin de nos rêves* ».

A Adeline, pour notre parcours aux quatre coins de la France, nos soirées potins et notre amitié.

A Julie (Lulu), Joseph (Pépé) et Marie Pierre (Marie) pour m'avoir soutenu et supporté pendant ces 6 derniers mois, j'ai vraiment eu de la chance de vous avoir à mes cotés (et aux internes du 5A bien sur : Celine, Sandra, Jeannette).

A mes co-internes de médecine générale qui ont su faire pétiller mes stages de pédiatrie : Vanessa, Léa (mon petit chat) et Marie.

A tous mes autres co-internes avec qui j'ai passé de très bons moments.

A l'équipe de pédiatrie de Bayonne (Gaël, Sergio, Phiphi, Leila, Vero, Claudine et Mimi), grâce à vous j'ai su que la pédiatrie était ma vocation. J'espère qu'un jour on se retrouvera..!!

A l'équipe des déglingos du 5A, pour votre joie de vivre et nos soirées sans fin! Vive Celine, Tal, Micheeeeeellll et le Monseigneur! Ne changez rien!!

A l'équipe de transplantation rénale, pour ces 6 mois inoubliables :

Laure, Delphine, Simon et Florence : merci d'avoir fait de ces 6 mois un vrai bonheur et de m'avoir soutenu tant pendant le stage que pendant la rédaction de cette thèse.

Karine, Bruno, Delphine, Paul, Aurèlie, Camille, Coco, Laura, Marie, Sylvie, Marion et tous les autres. Vous êtes une équipe formidable!!

A Virginie, bien plus que mon ancienne chef de clinique à mes yeux. A Astrid pour ton soutien pendant ces 6 mois. A Sylvie B. qui m'a beaucoup appris. A Céline pour m'avoir fait découvrir les adultes. A Elodie pour nos gardes de folies. A Sylvie L. et Sabrina, c'est tellement simple et agréable de bosser avec vous.

Aux pédiatres qui m'ont donné envie de faire cette spécialité : Philippe Revel et Arnaud.

Et bien sûr le meilleur pour la fin,

A Romain, pour ces 6 belles années passées ensemble et j'espère encore bien d'autres, pour ton amour, ton soutien et pour m'étonner encore chaque jour!!!

Aux Landes, à Geaune et à Marie Madeleine qui me fait vibrer chaque année..!

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Matériels et Méthodes.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Schéma d'étude et population .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Définitions .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3. Données recueillies .....</b>	<b>15</b>
2.3.1. Critères d'évaluation à la phase initiale .....	15
2.3.2. Critères d'évaluation à un an de l'épisode initial .....	18
2.3.3. Critères d'évaluation à long terme .....	19
<b>2.4. Analyses statistiques .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Résultats .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1. Incidence du SHU D+ en Aquitaine.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2. Caractéristiques épidémiologiques de la population .....</b>	<b>22</b>
3.2.1. Caractéristiques démographiques et cliniques.....	22
3.2.2. Caractéristiques de l'atteinte hématologique.....	26
3.2.3. Caractéristiques de l'atteinte rénale.....	26
3.2.4. Caractéristiques bactériologiques .....	26
3.2.5. Caractéristiques des atteintes extra-rénales .....	29
3.2.6. Traitement .....	32
<b>3.3. Devenir .....</b>	<b>34</b>
3.3.1. Décès.....	34
3.3.2. Evaluation de l'atteinte rénale à un an .....	34

3.3.3. Evaluation de l'atteinte rénale et extra-rénale à long terme .....	35
3.3.4. Devenir des patients présentant des séquelles rénales à un an .....	36
3.3.5. Facteurs de risque d'atteinte rénale à long terme .....	38
<b>3.4. Cas des SHU à <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....</b>	<b>39</b>
<b>4. Discussion .....</b>	<b>41</b>
4.1. Physiopathologie du SHU D+ .....	41
4.2. Incidence du SHU D+ en Aquitaine.....	43
4.3. Caractéristiques du SHU D+ .....	44
4.4. Evolution thérapeutique.....	47
4.5. Devenir à court et long terme .....	50
4.6. SHU à <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....	53
<b>5. Conclusion.....</b>	<b>57</b>
<b>6. Bibliographie .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Annexes.....</b>	<b>64</b>



## Résumé

Introduction : Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) représente la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de trois ans. Quatre-vingt-dix pour cent des SHU de l'enfant, dits SHU typiques ou post diarrhée (D+), sont dus à une infection à *Escherichia (E.) coli* entérohémorragique producteur de shiga toxines (STEC). L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence du SHU D+, de décrire les caractéristiques épidémiologiques et le devenir à long terme d'une population de SHU post infectieux, prise en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012.

Méthodes : Nous avons étudié de façon rétrospective 99 patients âgés de moins de 15 ans au diagnostic, ayant été pris en charge pour un SHU dit typique, en Aquitaine entre le 1er janvier 1992 et le 31 Décembre 2012. En parallèle, nous avons également rapporté des cas de SHU post infectieux à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Mycoplasma pneumoniae*.

Résultats : De 1992 à 2012, l'incidence annuelle du SHU D+ en Aquitaine était de 0,85 cas par an pour 100000 enfants de moins de 15 ans. Le taux d'incidence a augmenté de façon significative au cours de la dernière décennie. L'âge médian de diagnostic de SHU D+ a augmenté au cours du temps, passant de 24 mois avant 2005 à 40 mois après 2005. L'infection à STEC était confirmée dans 51% des cas (principalement *E. coli* O157H7) avec une augmentation de la détection des STEC depuis quelques années. Le taux de mortalité était de 2%, en lien avec des atteintes cardiologiques et neurologiques sévères. A un an post SHU, 33% des patients ne présentaient aucune séquelle rénale, 27% présentaient une insuffisance rénale chronique (IRC) et 17% présentaient une protéinurie ou une hypertension artérielle (HTA). Soixante dix neuf patients ont bénéficié d'un suivi à long terme (médiane de suivi de 8,5 ans). Quarante deux pour cent présentaient des séquelles rénales : 30% avaient une IRC, 10% une protéinurie et 2% une HTA. Près de 30% des patients qui n'avaient aucune atteinte rénale apparente à un an post SHU, présentaient des séquelles rénales à long terme.

Conclusion : Cette étude a permis d'évaluer les changements d'épidémiologie et le devenir rénal dans le SHU post infectieux de l'enfant sur une période de 20 ans. Il paraît nécessaire de suivre à vie l'ensemble des patients ayant présenté un SHU D+.

## Liste des abréviations

SHU	Syndrome hémolytique et urémique
IRA	Insuffisance rénale aigue
SHU D+	Syndrome hémolytique et urémique post diarrhée
STEC	Shiga toxin producing <i>E. coli</i>
Stx1	Shiga-like toxin 1
Stx2	Shiga-like toxin 2
DFG	Débit de filtration glomérulaire
LDH	Lactate déshydrogénase
Eae	Intimine
LPS	Lipopolysaccharides
PCR	Polymérase Chain Reaction
EER	Epuration extra-rénale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
HTA	Hypertension artérielle
CGR	Concentrés de globules rouges
DP	Dialyse péritonéale
HDF	Hémodiafiltration
IRC	Insuffisance rénale chronique
Gb3	Globotriaosylcéramide
PNN	Polynucléaires neutrophiles
MAT	Microangiopathie thrombotique
EP	Echanges plasmatiques
SNC	Système nerveux central

## 1. Introduction

Depuis les années 1980, *E. coli* O157H7 est devenu un pathogène émergent responsable à la fois de cas sporadiques et épidémiques de diarrhées souvent sanglantes pouvant évoluer vers une maladie plus grave comme le syndrome hémolytique et urémique (SHU) (1).

Le SHU est défini par une triade d'apparition brutale qui associe une anémie hémolytique intravasculaire mécanique, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë (IRA). Le SHU représente la première cause d'IRA chez l'enfant de moins de trois ans (2).

La lésion histologique sous-jacente est une microangiopathie thrombotique (MAT) définie par une altération de l'endothélium vasculaire entraînant une activation de l'agrégation plaquettaire et la destruction mécanique des globules rouges, induisant une coagulation intravasculaire localisée avec formation de microthrombi, en particulier dans la microvascularisation rénale (3, 4).

Historiquement, le SHU a été décrit pour la première fois par Gasser et al. en 1955 chez cinq patients adultes (5). Trois ans plus tard, Habib et al. décrivaient la première lésion de microangiopathie thrombotique en rapport avec les SHU de l'enfant (6).

La majorité des SHU de l'enfant (90%) sont dits typiques ou post diarrhée (SHU D+). Ils sont dus à une infection à *E. coli* entéro-hémorragique producteurs de Shiga toxines (shiga toxin producing *E. coli* ou STEC). Le sérotype le plus fréquemment en cause est *E. coli* O157H7 (85% des cas). D'autres sérotypes peuvent être en causes (O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145) (2). Les infections à *Shigella dysenteriae* type 1 productrices de shigatoxines (Stx 1) sont les responsables habituelles des SHU en Asie et en Afrique, et peuvent être rencontrées en France chez des patients revenant de ces pays (7). Les réservoirs de STEC sont essentiellement les bovins. La contamination humaine se fait par l'alimentation contaminée (steaks hachés insuffisamment cuits, produits laitiers non pasteurisés, fruits et légumes, eau) ou par contact direct avec les ruminants (8). Une transmission inter humaine par transmission oro-fécale au sein des familles ou des collectivités est possible par défaillance des mesures d'hygiène (9).

Le SHU D+ est caractérisé par une phase prodromique constituée de diarrhées (90% des cas) parfois sanglantes (2/3 des cas). Il survient en moyenne cinq à six jours après le début des troubles digestifs. Les lésions à type de microangiopathie thrombotique sont principalement glomérulaires mais des atteintes extra-rénales peuvent également survenir avec des atteintes gastro-intestinales, hépatiques, pancréatiques, cardiaques ou du système nerveux central.

Depuis 1996, les cas de SHU D+ survenant en France chez les enfants de moins de 15 ans sont déclarés à l'Institut de Veille Sanitaire (INVS) par l'ensemble des services de néphrologie pédiatrique français ainsi que par les services de pédiatrie générale. Chaque année 80 à 100 enfants présentent un SHU D+. L'incidence annuelle en France de 1996 à 2006 était en moyenne de 0,71 cas pour 100000 enfants de moins de 15 ans (entre 0,59 et 1,01/100000) et de 1,87 cas pour 100000 enfants de moins de 5 ans (entre 1,5 et 2,41/100000) (10).

Le pronostic à court terme est favorable dans la majorité des cas. Cependant, le taux de mortalité à la phase initiale reste de 1 à 5%, essentiellement dû à l'atteinte du système nerveux central. Contrairement aux SHU atypiques, on ne constate pas de rechute de la maladie (11).

Selon la méta-analyse de Garg et al., au moins un quart des enfants ayant présenté un SHU D+ pourrait garder des séquelles pouvant aboutir à une maladie rénale chronique dans les 10 années suivant le SHU (12).

Les patients porteurs de séquelles même discrètes ont un risque non négligeable d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale (évalué entre 5 et 10%). Ceci justifie le maintien d'une surveillance à long terme chez les patients gardant au terme de la première année des séquelles rénales mais aussi chez les patients ne présentant aucun stigmate d'atteinte rénale. En effet, des études ont montré que un tiers des patients n'ayant aucune atteinte rénale à 1 an à la phase initiale pouvait présenter des séquelles rénales à plus long terme (12, 13).

En dehors des SHU typiques, il existe d'authentiques SHU liés à d'autres types d'infections. Une forme particulière de SHU est associée aux infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* (14).

Le mécanisme d'action est différent de celui des germes précédemment cités. L'incidence la plus élevée est observée chez les enfants de moins de deux ans. Le SHU survient en association avec une pneumonie ou un empyème dans 70% des cas, une méningite dans 30% des cas, une association des deux dans 5 % des cas. Les prélèvements bactériologiques, en particulier les hémocultures, sont retrouvés positifs à *Streptococcus pneumoniae*. Son pronostic est plus sombre avec une mortalité de 20% (15).

Les SHU atypiques sont rares (5% des SHU de l'enfant) et plus sévères. Ils surviennent à n'importe quel âge, y compris chez le nouveau-né, sans diarrhée prodromique. Les rechutes sont fréquentes et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale survient dans la majorité des cas. Ils peuvent être familiaux de transmission autosomique dominante ou, plus souvent chez l'enfant, autosomique récessive. Certains cas sont associés à un défaut de contrôle de l'activation du système du complément (mutations de gènes de protéines régulatrices du complément, mutations de protéines de la C3 convertase ou présence d'anticorps anti facteur H) (16–21). D'autres cas, rares, à début néonatal, sont liés à un déficit constitutionnel en protéase du facteur Von Willebrand (22). Enfin certains SHU à début souvent néonatal sont liés à un trouble du métabolisme de la vitamine B12 avec acidurie méthylmalonique (23).

Les SHU secondaires sont très rares chez l'enfant. Les étiologies sont iatrogènes (chimiothérapie, ciclosporine, tacrolimus, quinine, transplantation d'organe ou de moelle osseuse) ou auto immunes (lupus, syndrome des anticorps anti phospholipides) (24).

L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence du SHU D+, de décrire les caractéristiques épidémiologiques et le devenir à long terme d'une population de SHU post infectieux, prise en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012.

## 2. Matériels et Méthodes

### 2.1. Schéma d'étude et population

Nous avons étudié de façon rétrospective, les patients âgés de moins de 15 ans au diagnostic, ayant été pris en charge pour un SHU dit typique, en Aquitaine entre le 1<sup>er</sup> janvier 1992 et le 31 Décembre 2012.

Notre étude est composée de deux cohortes :

- les patients SHU D+ ayant contracté un SHU en Aquitaine dans le but d'évaluer l'incidence du SHU typique en Aquitaine.
- les patients SHU D+ hospitalisés au cours de leur prise en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux ou dans un des Centres Hospitaliers généraux de la région dans le but de décrire les caractéristiques épidémiologiques et d'évaluer le devenir à long terme.

Les SHU atypiques confirmés et les SHU secondaires ont été exclus de l'étude. Les SHU typiques pris en charge hors Aquitaine mais suivis dans la région ont également été exclus.

Les cas ont été identifiés à partir des registres internes du service depuis 1992, du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) depuis 1995 et des données transmises à l'INVS. Tous les Centres Hospitaliers généraux d'Aquitaine ont été également contactés à la recherche des patients atteints de SHU D+ non hospitalisés au CHU de Bordeaux.

En parallèle, nous avons également rapporté les cas des patients de moins de 15 ans au diagnostic, ayant présenté un SHU post infectieux à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Mycoplasma pneumoniae* en Aquitaine entre le 1<sup>er</sup> janvier 1992 et le 31 Décembre 2012.

Le comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre Mer III a été informé de l'étude.

## 2.2. Définitions

Le SHU a été défini par l'apparition brutale : (10)

- d'une anémie hémolytique mécanique (hémoglobine < 10 g/dl et schizocytes ≥ 1%)
- d'une thrombopénie (plaquettes < 150000/mm<sup>3</sup>)
- d'une atteinte rénale définie par une hématurie ou une protéinurie ou une insuffisance rénale aiguë (élévation de la créatininémie supérieure à 60 µmol/l chez les enfants de moins de 2 ans ou supérieure à 70 µmol/l chez les enfants de plus de 2 ans).

La diarrhée était définie par l'émission de selles liquides à au moins deux reprises, qu'elle soit glairo-sanglante ou non, dans les trois semaines précédentes ou dans les premiers jours du diagnostic.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé pour les enfants de moins de 18 ans selon la formule de Schwartz mise à jour en 2009 (25) qui tient compte de la taille :

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = k \times \text{taille (cm)} / \text{créatinine (}\mu\text{mol/l)}$$

avec  $k = 36,5$

Après l'âge de 18 ans, le DFG a été estimé selon la formule MDRD (26) :

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{créatinine (}\mu\text{mol/l)} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

x 1,21 pour les sujets noirs

x 0,742 pour les femmes

L'absence complète de séquelles rénales a été définie par une absence de protéinurie ou de microalbuminurie (protéinurie < 0,1g/l ou rapport protéine/créatinine urinaire < 20 mg/mmol chez les enfants de plus de deux ans ou microalbuminurie < 30 mg/l), une pression artérielle normale sans traitement antihypertenseur, une fonction rénale normale définie par un DFG > 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Une infection à STEC confirmée a été définie comme tout cas de SHU chez lequel :

- une réponse anticorps dirigée contre le lipopolysaccharide (LPS) d'un des 26 sérogroupes de STEC testés a été mise en évidence ou
- une souche de STEC a été isolée dans les selles ou
- des gènes de virulence codant pour les Shiga toxines ont été détectés par méthode de Polymerase Chain Reaction (PCR) dans les selles.

Les SHU à *Streptococcus pneumoniae* ont été définis par la présence d'un SHU sans diarrhée mais concomitant d'une infection invasive à *Streptococcus pneumoniae* confirmée sur le plan bactériologique.

## **2.3. Données recueillies**

### **2.3.1. Critères d'évaluation à la phase initiale**

Les données ont été recueillies à partir de dossiers médicaux (informatiques et papiers) depuis la date du diagnostic du SHU jusqu'à la date des dernières nouvelles.

Les variables recueillies comportaient des données épidémiologiques (date de naissance, sexe, poids, taille, date de diagnostic et département de contamination) et clinique (présence de diarrhée, intervalle entre l'apparition des signes digestifs et le diagnostic du SHU, prise d'antibiotiques précédant le diagnostic de SHU).

Pour chaque patient, les caractéristiques de l'atteinte rénale initiale ont été recueillies : créatininémie maximale ( $\mu\text{mol/l}$ ) en phase aiguë avant épuration extra rénale (EER), présence et durée de l'anurie, présence d'une hypertension artérielle (HTA) pendant l'hospitalisation (définie par une pression artérielle systémique supérieure au 95ème percentile pour le sexe et la taille) et d'une protéinurie significative (définie par une protéinurie  $> 0,10 \text{ g/l}$  et/ou un rapport protéine/créatinine urinaire  $> 20 \text{ mg/mmol}$  pour les plus de 2 ans et  $> 50 \text{ mg/mmol}$  pour les moins de 2 ans).



Sur le plan hématologique, les données suivantes ont été relevées : hémoglobiniémie et thrombopénie minimales avant transfusion, durée de la thrombopénie, pourcentage de schizocytes, taux de leucocytes maximal dans les 72 premières heures suivant l'admission et taux de lactate déshydrogénase (LDH) maximal.

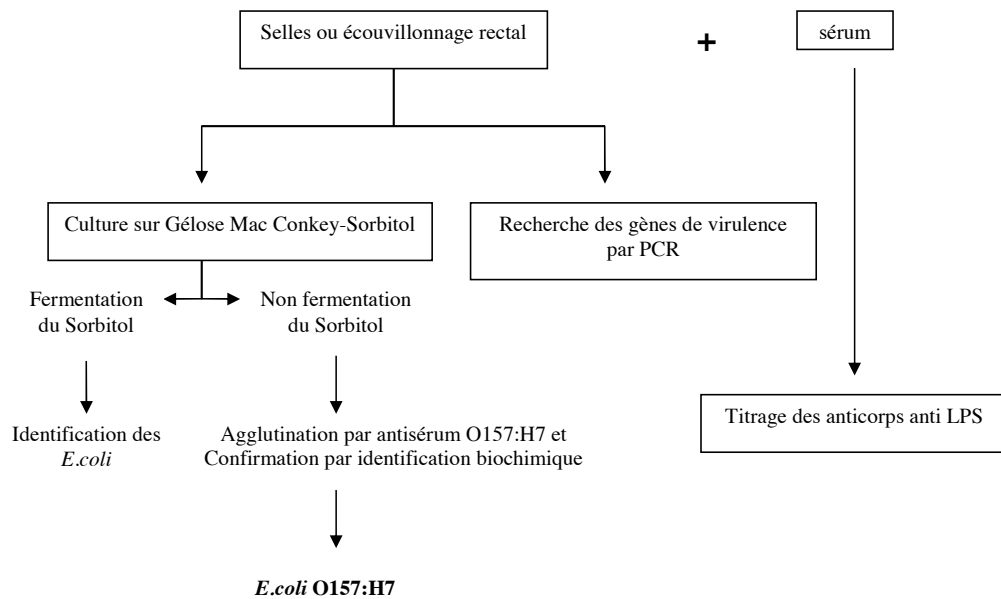
Le diagnostic bactériologique de la diarrhée a été confirmé par différentes techniques (Figure 1) :

- Etude des selles ou des écouvillonnages rectaux (Laboratoire de microbiologie, hôpital Robert Debré, Paris). L'isolement *E. coli* O157H7 a été fait par culture sur gélose Mac-Conkey-Sorbitol. Ce sérotype ne fermente pas le sorbitol en 24h ce qui facilite sa détection. Les colonies suspectes ont ensuite été agglutinées par un antiserum spécifique anti-O157 et anti-H7. L'identification biochimique complète a ensuite été réalisée. En effet, de nombreux micro organismes présentent une agglutination croisée avec *E. coli* O157H7. La mise en évidence des autres STEC est plus difficile, car ces souches fermentent le sorbitol. Il faut alors utiliser diverses techniques d'identification sur les colonies isolées d'*E. coli*.

- Compte tenu de la très faible quantité de STEC dans les selles, les gènes dits de virulence codant pour la shiga-like toxine 1 (Stx1), la shiga-like toxine 2 (Stx2) et l'intimine (Eae) ont été recherchés par PCR directement sur les selles, depuis les années 90.

- Diagnostic sérologique (Centre de référence des *E. coli* et *Shigella*, Institut Pasteur, Paris). La détection des anticorps (IgA, IgM et IgG) sériques anti LPS des différents sérotypes d'*E. coli* a été réalisée par techniques ELISA, immunoblotting et hémagglutination. Les anticorps contre 26 sérotypes producteurs de Stx les plus fréquemment mis en évidence sont recherchés (O1, O2, O4, O5, O9, O25, O25, O26, O29, O55, O100, O103, O104, O105, O111, O112, O113, O115, O118, O127, O128, O136, O145, O153, O157, O163, O164). Avant 1995, le diagnostic reposait uniquement sur les techniques réalisées au niveau des selles. Les sérologies ont été réalisées à partir de février 1995.

**Figure 1. Diagnostic bactériologique des infections à STEC**



La présence de complications extra-rénales a été également recueillie :

- Les complications gastro-intestinales ont été définies par la présence des symptômes cliniques (douleurs abdominales aiguës, syndrome occlusif, défense/contracture abdominale, diarrhée glairo-sanglante persistante, prolapsus rectal) ou de lésions intestinales documentées (inflammation, sténose, nécrose, perforation, invagination). Les résultats des investigations radiologiques (échographies, tomodensitométries (TDM)) ainsi que le traitement médical ou chirurgical ont été relevés.
- Les complications hépatobiliaires ont été définies cliniquement (ictère ou hépatomégalie) et biologiquement avec la présence d'une cytolyse hépatique (élévation des transaminases (ASAT ou ALAT) supérieures ou égales à trois fois la normale du laboratoire). L'augmentation de la bilirubine conjuguée (supérieure à deux fois la normale du laboratoire) ou des phosphatases alcalines et des gammaGT a défini la cholestase. Les anomalies radiologiques hépatiques ont été également relevées (sludge vésiculaire, dilatation des voies biliaires, lithiases vésiculaires).
- Les complications pancréatiques ont été définies par une augmentation des enzymes pancréatiques (amylase ou lipase) supérieures ou égales à trois fois la normale du

laboratoire ou par une hyperglycémie prolongée (glycémie veineuse >11 mmol/l). Les anomalies radiologiques pancréatiques (échographies, TDM) ont été relevées.

- Les complications neurologiques ont été définies par la survenue de toute manifestation clinique (troubles de la conscience, crises convulsives, signes de localisation) ayant justifié des examens complémentaires (électroencéphalogramme (EEG), TDM ou imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale) ou un avis spécialisé. Les traitements instaurés et l'évolution ont été notés.

- Les complications cardiaques ont été définies soit par la présence d'une cardiomégalie radiologique (index cardio-thoracique supérieur à 0,55) soit par la présence d'anomalies échographiques ou électrocardiographiques (signes d'ischémie, troubles du rythme et de la conduction) soit par une augmentation isolée de la troponine (supérieure à la norme du laboratoire).

Les données concernant la durée d'hospitalisation, le nombre de jours en réanimation, les traitements réalisés, le mode et la durée d'EER ont été récoltées ainsi que la survenue d'un décès et sa cause.

### **2.3.2. Critères d'évaluation à un an de l'épisode initial**

Lorsque les patients ont été revus à un an ( $\pm$  6 mois) après le diagnostic de SHU, les critères suivants ont été recueillis :

- âge, poids (kg), taille (cm)
- créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ ) et DFG calculé ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )
- présence d'une HTA définie par la nécessité d'un traitement antihypertenseur
- présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie (définie par une protéinurie > 0,1 g/l ou un rapport protéine/créatinine urinaire > 20 mg/mmol chez les patients de plus de 2 ans ou une microalbuminurie supérieure à 30 mg/l)
- patients dialysés ou transplantés avec date de mise en dialyse ou de transplantation
- présence de séquelles extra-rénales

### 2.3.3. Critères d'évaluation à long terme

Les critères suivants ont été recueillis aux dernières nouvelles :

- statut vivant ou décédé
- âge, poids (kg), taille (cm)
- délai écoulé depuis le diagnostic de SHU (en années)
- créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ ) et DFG calculé ( $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ )
- présence d'une HTA définie par la nécessité d'un traitement antihypertenseur
- présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie (définie par une protéinurie  $> 0,1 \text{ g/l}$  ou un rapport protéine/créatinine urinaire  $> 20 \text{ mg/mmol}$  chez les patients de plus de 2 ans ou une microalbuminurie supérieure à  $30 \text{ mg/l}$ )
- patients dialysés ou transplantés avec date de mise en dialyse ou de transplantation
- présence de séquelles extra-rénales

Le recueil des données aux dernières nouvelles a été effectué selon plusieurs modalités :

- dans les dossiers (papiers et informatiques) des patients toujours suivis au CHU de Bordeaux
- dans les centres hospitaliers de référence pour les patients bénéficiant toujours d'un suivi en externe
- pour les patients sans suivi récent (date des dernières nouvelles datant de plus de un an au moment de l'étude), les parents et/ou les patients devenus majeurs ont été contactés par courriers et entretiens téléphoniques. Une ordonnance de bilan biologique accompagnée d'une lettre d'information leur ont été adressés par la suite.

Les familles ou les patients ayant donné un consentement oral, ont alors réalisé un dosage de la créatinine dans le sang et un dosage du rapport protéinurie sur créatininurie sur une miction dans un laboratoire d'analyses près de leur domicile. Les résultats nous ont été transmis par les laboratoires.

## 2.4. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane et d'étendue interquartiles (IQ). Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Pour chaque caractéristique, le nombre de données disponibles étant variable, le nombre d'enfants inclus a été précisé. Les tests de Kruskal-Wallis et du Chi deux ont été utilisés pour les comparaisons de médianes et de proportions. L'incidence du SHU D+ chez l'enfant au cours de la période d'étude a été calculée en divisant pour chaque année le nombre de cas de SHU sur le nombre d'enfant vivant en Aquitaine obtenu à partir des estimations annuelles de population d'enfants de moins de 15 ans fournies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques ([www.insee.fr](http://www.insee.fr)). Le taux d'incidence a été donné avec son intervalle de confiance à 95% (IC). Les facteurs associés à la survenue d'une atteinte rénale chronique à long terme (définie par un DFG < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une HTA ou une protéinurie) ont été étudiés grâce à un modèle de régression logistique uni- puis multivarié. L'effet des facteurs associés potentiels est traduit sous forme d'Odds Ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3.

### 3. Résultats

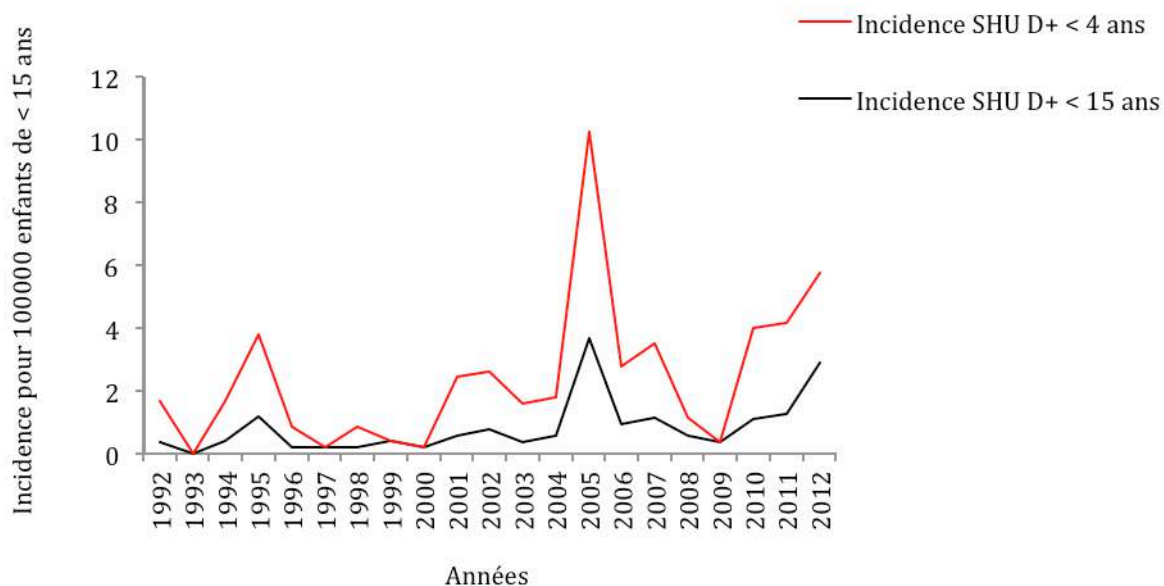
#### 3.1. Incidence du SHU D+ en Aquitaine

Un total de 92 enfants atteints de SHU D+ en Aquitaine a été recensé entre début 1992 et fin 2012.

Le taux moyen d'incidence est de 0,85 cas/100000 enfants de moins de 15 ans par an (IC95% 0,68-1,04), variant de 0 à 3,68 cas /100000 enfants par an. On note la présence de deux épidémies : en 2005 (3,68 cas/100000 enfants) et 2012 (2,89 cas/100000 enfants) (Figure 2).

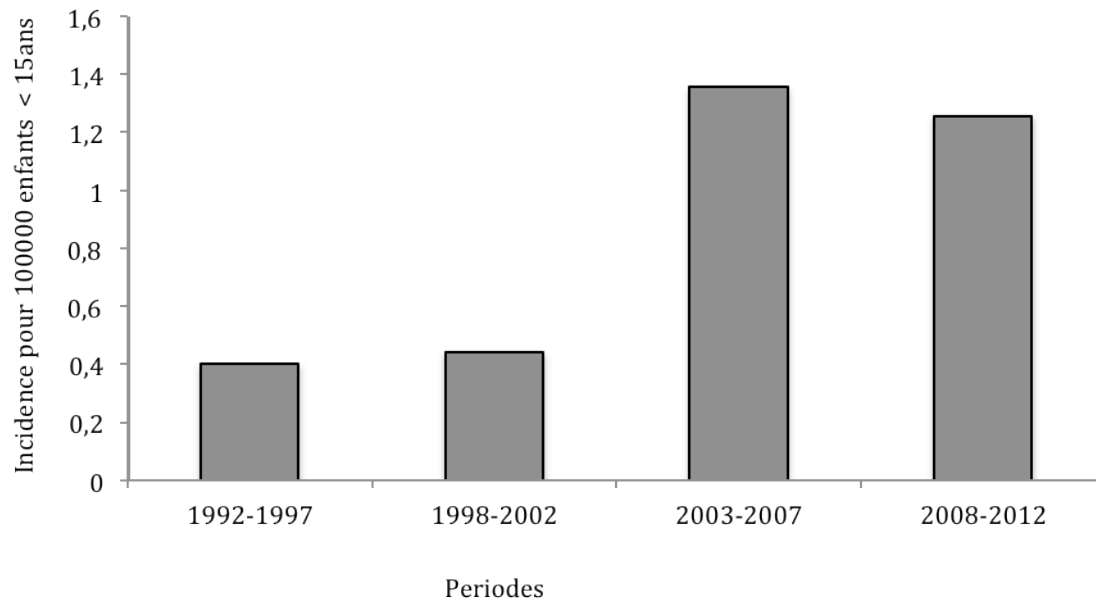
Le taux moyen d'incidence chez les enfants de moins de quatre ans est de 1,58 cas/100000 enfants/an.

**Figure 2. Incidence annuelle des SHU D+ en Aquitaine de 1992 à 2012**



Le taux d'incidence a augmenté significativement au cours de la dernière décennie ( $p < 0,01$ ) (Figure 3).

**Figure 3. Evolution de l'incidence annuelle moyenne du SHU D+ sur 4 périodes de 5 ans en Aquitaine de 1992 à 2012**



## 3.2. Caractéristiques épidémiologiques de la population

### 3.2.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

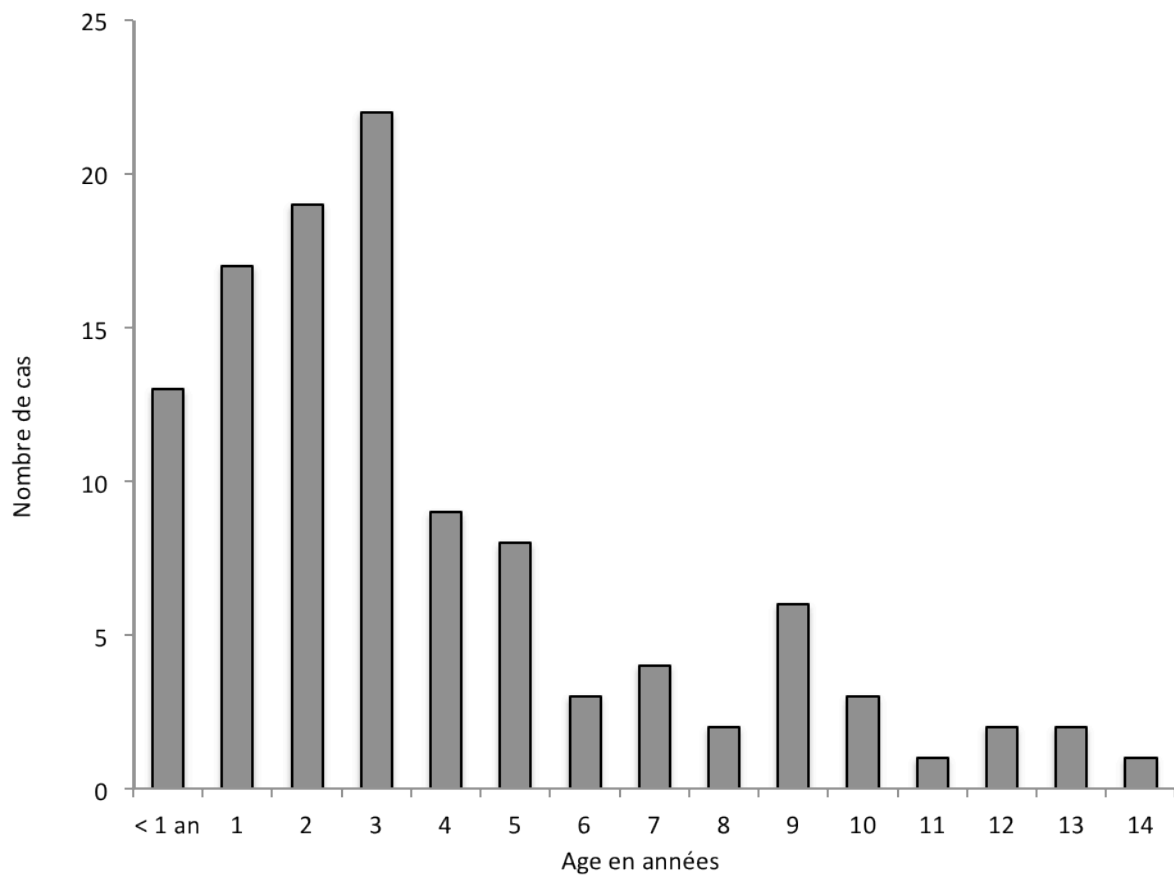
Dans cette étude, 99 enfants ayant été identifiés comme SHU D+ ont été pris en charge à Bordeaux ou dans un des centres hospitaliers de la région entre 1992 à 2012.

Cette cohorte comprend les cas de SHU D+ contractés en Aquitaine (n=88 cas retrouvés parmi les 92 patients de la cohorte précédente) mais également les cas de SHU D+ de régions limitrophes qui ont été transférés à Bordeaux pour la prise en charge (n=11).

Au moment du diagnostic, l'âge médian était de 2,7 ans (32,2 mois). Cinquante deux patients avaient moins de trois ans au diagnostic (53%) et 13 patients avaient moins de un an (13%) (Figure 4).

On note une modification significative de l'âge au diagnostic au cours des dernières années avec un âge médian qui a augmenté de 24,4 mois (IQ 12,9-57,5) avant 2005 à 40,3 mois (IQ 25,2-86,1) après 2005 ( $p < 0,01$ ). Dans notre cohorte, les filles étaient discrètement majoritaires (52 filles pour 47 garçons).

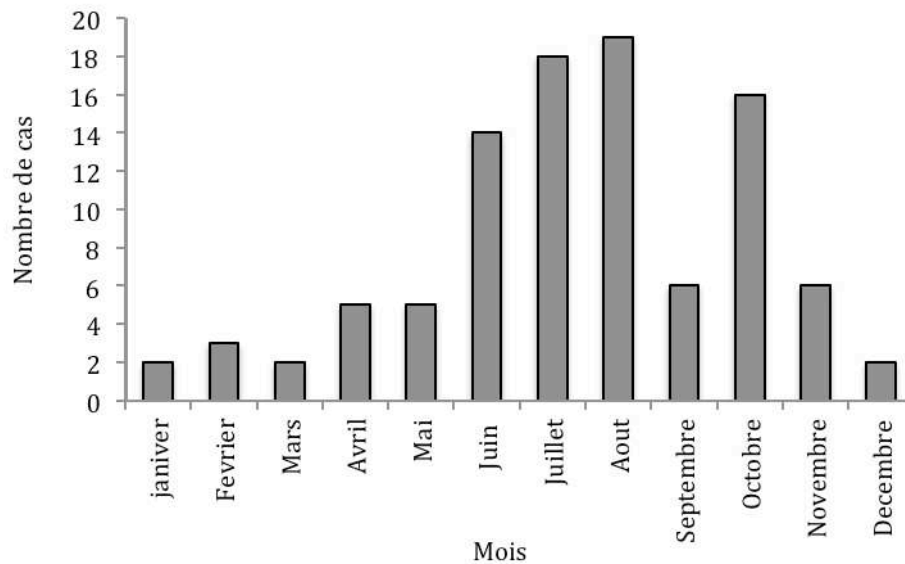
**Figure 4. Age de survenue du SHU D+ chez 98 patients pris en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**





Le SHU est survenu entre Juin et Septembre chez 57 patients (58%) atteints de SHU D+. (Figure 5).

**Figure 5. Saison de survenue du SHU D+ chez 98 patients pris en charge en Aquitaine entre 1992 à 2012**



Les principales caractéristiques cliniques de la population sont détaillées dans le tableau 1. L'intervalle médian entre le début de la diarrhée et le diagnostic de SHU était de cinq jours. Trente six patients (37,5%) avaient reçu un traitement antibiotique avant l'hospitalisation. Il s'agissait chez 17 patients (47%) de céphalosporines de troisième génération, chez huit patients (22%) de dérivés de la pénicilline et chez 11 patients (31%) d'autres antibiotiques (metronidazole, cotrimoxazole).

Le groupe de patient ayant reçu une antibiothérapie avant le diagnostic n'avait pas plus fréquemment recours à la dialyse à la phase aiguë (56%) que le groupe sans antibiothérapie préalable au diagnostic (48%) ( $p=0,49$ ).

**Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologique d'une population de SHU D+ prise en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**

Variables, n données disponibles	N (%)	Médiane (IQ)
Age (mois), n= 98		32,2 (19,7-75,5)
Sexe féminin, n=99	52 (52,5)	
Diarrhée prodromique, n= 94	94 (100)	
Intervalle diarrhée-SHU (jours), n=94		5 (3- 8)
Antibiothérapie avant SHU, n=96	36 (37,5)	
Hémoglobine (g/dl), n=95		6,5 (5,8-7)
Plaquettes (G/l), n=95		36 (24-55)
Durée thrombopénie (jours), n=87		7 (6-10)
Taux de schizocytes (%), n=87		6 (4-9)
LDH (U/l), n=69		3119 (1884-5083)
Leucocytes (G/l), n=92		16,8 (13-25)
Créatininémie maximale ( $\mu$ mol/l), n=95		280 (145-420)
Anurie, n=96	40 (42)	
Durée de l'anurie (jours), n=33		5 (2-9)
HTA, n=97	37 (38)	
Protéinurie (g/l), n=77		1,6 (0,7-5)
Protéinurie/créatininurie (mg/mmol), n=40		613 (277-1230)

### **3.2.2. Caractéristiques de l'atteinte hématologique**

Le taux d'hémoglobine minimal médian à la phase aiguë était de 6,5 g/dl. Le taux de plaquettes minimal médian à la phase aiguë était de 36000/mm<sup>3</sup>. La durée médiane de thrombopénie était de sept jours. Le taux de schizocytes maximal médian était de 6%. Le taux de LDH maximal médian était de 3119 U/l. Le taux de leucocytes maximal médian à la phase aiguë était de 16,8 G/l (Tableau 1).

### **3.2.3. Caractéristiques de l'atteinte rénale**

L'atteinte rénale était responsable dans la quasi totalité des cas d'une insuffisance rénale aiguë. La médiane du taux de créatinine plasmatique maximal avant EER éventuelle était de 280 µmol/l. Quarante patients (42%) ont été anuriques. La durée médiane de l'anurie était de cinq jours. Une hypertension artérielle (HTA) était retrouvée chez 37 patients (38%). Tous les patients chez lesquels l'information était disponible présentaient une protéinurie significative (Tableau 1).

### **3.2.4. Caractéristiques bactériologiques**

Les recherches bactériologiques (quelque soit la technique utilisée) ont mis en évidence un STEC chez 51 enfants (51,3%).

Parmi les STEC positifs, les sérologies étaient positives chez 32 patients (62%). L'isolement de STEC dans les selles concernait 29 patients (56%). Les gènes de virulence ont été mis en évidence par PCR chez 28 patients (54%) (Tableau 2).

La présence d'Ac anti LPS était le seul critère positif dans 25% des cas.

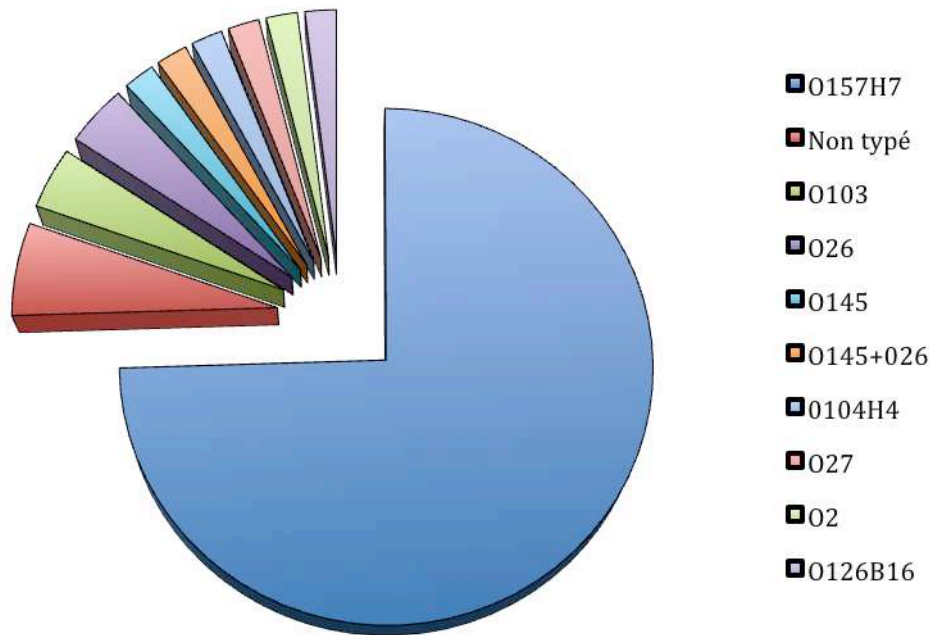
**Tableau 2 : Résultats bactériologiques chez 99 patients SHU D+ pris en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**

Bactériologie (quelque soit le mode d'identification)	N (%)
STEC	51 (51,3)
Négative	16 (16,3)
Non réalisée ou non disponible	32 (32,3)
<b>Sérologie (Ac anti LPS)</b>	
Positive	32 (32,3)
Négative	28 (28,3)
Non réalisée ou non disponible	39 (39,3)
<b>Isolement STEC dans les selles</b>	
Positive	29 (29,3)
Négative	48 (48,3)
Non réalisé ou non disponible	23 (23,3)
<b>PCR gènes de virulence dans les selles</b>	
Stx 1	10 (10,1)
Stx 2	26 (26,3)
Eae	24 (24,3)
Non réalisée ou non disponible	34 (34)

Parmi les SHU D+ avec résultats bactériologiques négatifs, il a été identifié un cas de SHU à *Klebsiella pneumoniae* et un cas de SHU à *Shigella dysenteriae* chez un patient de retour de Côte d'Ivoire.

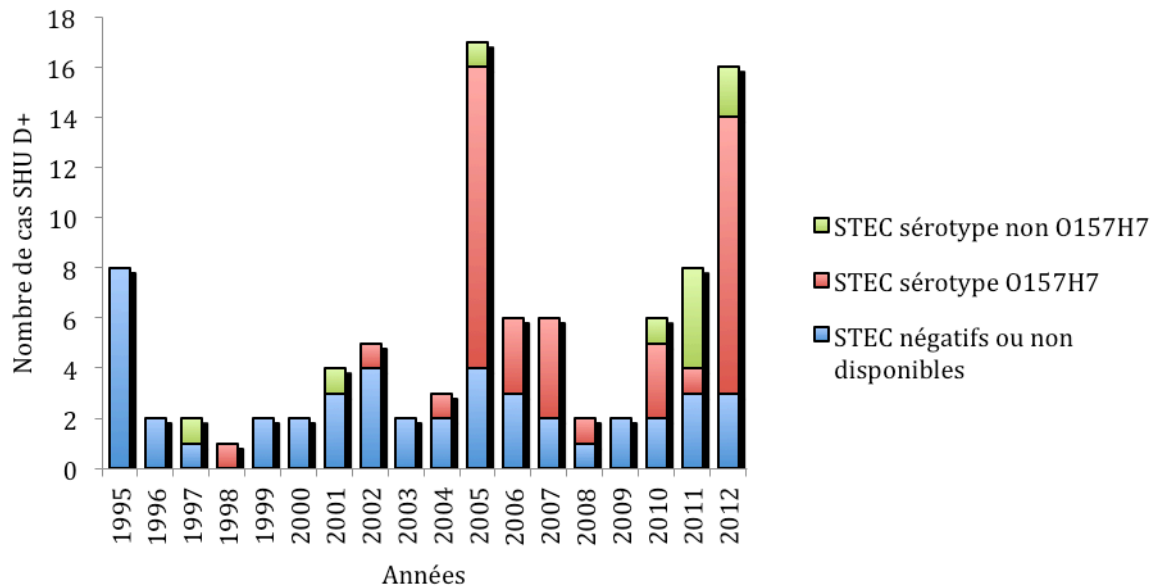
Le sérotype O157H7 était le sérotype majoritaire retrouvé dans 38 cas (75% des sérotypes isolés) (Figure 6).

**Figure 6. Répartitions des différents sérotypes retrouvés chez les 51 patients STEC positifs**



Dans notre étude, depuis 1995, on constate une augmentation de l'identification bactériologique des STEC au cours du temps : 8% des STEC ont été identifiés avant 2003 contre 92% identifiés après 2003. On remarque également une tendance à l'augmentation de la détection des sérotypes non O157H7 (Figure 7).

**Figure 7. Evolution de la détection des STEC et de la répartition des sérotypes des SHU D+ entre 1995 et 2012**



L'analyse comparative selon le sérotype a suggéré que le groupe d'enfants avec sérotype non O157H7 était plus jeune au diagnostic (âge médian 28 mois [22-67]) que ceux avec sérotype O157H7 (âge médian 44 mois [30-92]) et plus fréquemment traités par dialyse (60% vs 44%) mais de façon non significative.

### 3.2.5. Caractéristiques des atteintes extra-rénales

Les différents types de complications extra-rénales rencontrés parmi les 96 patients dont les données étaient disponibles sont détaillés dans le tableau 3. Soixante trois pour cent des patients ont présenté une complication extra-rénale en phase aiguë.

**Tableau 3. Fréquence des différentes atteintes extra-rénales chez 96 patients SHU D+ pris en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**

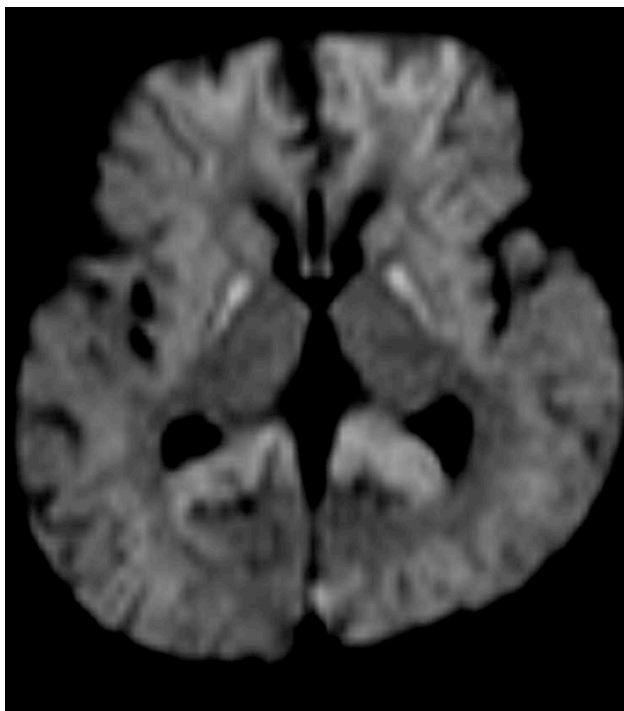
Atteinte extra-rénale	N	%
<b>Gastro-intestinales</b>	<b>22</b>	<b>23</b>
Colite sévère	18	81
Iléite	3	13
Perforation digestive	1	4
Sténose duodénale	1	4
Invagination intestinale aiguë	1	4
<b>Hépatiques</b>	<b>43</b>	<b>45</b>
Cytolyse hépatique	43	100
Cholestase	1	2
Hépatomégalie	2	4
<b>Pancréatiques</b>	<b>31</b>	<b>32</b>
Elévation isolée de la lipase	28	90
Pancréatite aiguë	3	10
<b>Neurologiques</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
Somnolence/Confusion	3	16
Convulsions	15	79
Coma	2	10
Signes de localisation	3	16
<b>Cardiologiques</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
Hypertrophie ventriculaire gauche	1	25
Arrêt cardio-respiratoire	2	50
Myocardite	1	25
Epanchement péricardique	1	25

Les complications gastro-intestinales étaient retrouvées chez un quart des patients, la moitié présentait des anomalies du bilan hépatique et un tiers des anomalies pancréatiques.

Dix neuf patients (20%) ont présenté des signes neurologiques à la phase initiale du SHU : 15 ont présenté des crises convulsives dont cinq un état de mal épileptique, deux ont présenté un coma (Glasgow < 7) isolé ou avec des épisodes convulsifs infra cliniques et trois patients ont présenté un syndrome pyramidal. Une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) a été réalisée de façon systématique chez ces 19 enfants. Une atteinte ischémique des noyaux gris centraux a été retrouvée dans un cas (Figure 8). D'autres anomalies ont été notées chez deux patients.

Dix huit des 19 patients (95%) ayant présenté une complication neurologique ont nécessité une EER contre 40% des enfants sans atteinte neurologique ( $p < 0,01$ ). Cela suggère que la survenue d'une atteinte neurologique est associée à la sévérité de l'atteinte rénale à la phase aiguë du SHU D+.

**Figure 8. IRM cérébrale d'un cas de SHU D+ : hypersignaux des noyaux gris centraux (noyaux caudé et lenticulaire) et du corps calleux témoignant d'une atteinte ischémique (séquence en diffusion)**





A noter parmi les complications iatrogènes, la survenue d'une infection du cathéter de dialyse péritonéale confirmée par prélèvements bactériologiques chez trois patients.

### 3.2.6. Traitement

Quatre vingt trois patients (88%) ont reçu au moins une transfusion de globules rouges (CGR) et trente neuf (42%) ont été transfusés en plaquettes. Une EER a été nécessaire chez la moitié des patients. La durée médiane d'hospitalisation était de 13 jours. Cinquante quatre patients (56%) ont séjourné en réanimation. La durée médiane du séjour en réanimation était de sept jours (Tableau 4).

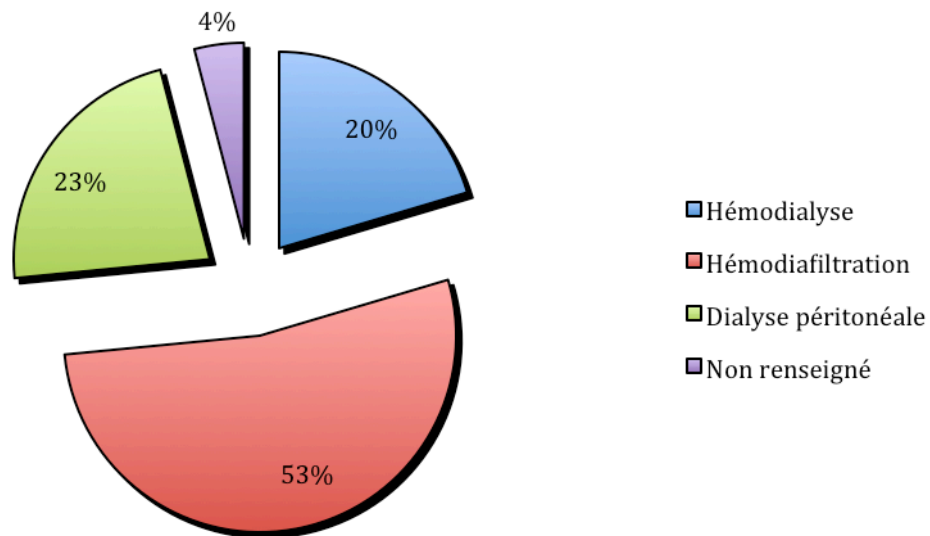
**Tableau 4. Prise en charge**

Variables, n données disponibles	N (%)	Médiane (IQ)
Epuration extra rénale, n=97	50 (51,6)	
Transfusion en CGR, n=94	83 (88)	
Transfusion en plaquettes, n=93	39 (42)	
Traitement par échanges plasmatiques, n=99	4 (4)	
Traitement par Eculizumab, n=99	8 (8)	
Durée hospitalisation (jours), n=93		13 (10-21)
Séjour en réanimation, n=97	54 (56)	
Durée de séjour en réanimation (jours), n=94		7 (4-15)

L'hémodiafiltration continue a été la technique choisie dans la majorité des cas (n=26, 52%) (Figure 9). La durée médiane de dialyse était de six jours (IQ 3-15).

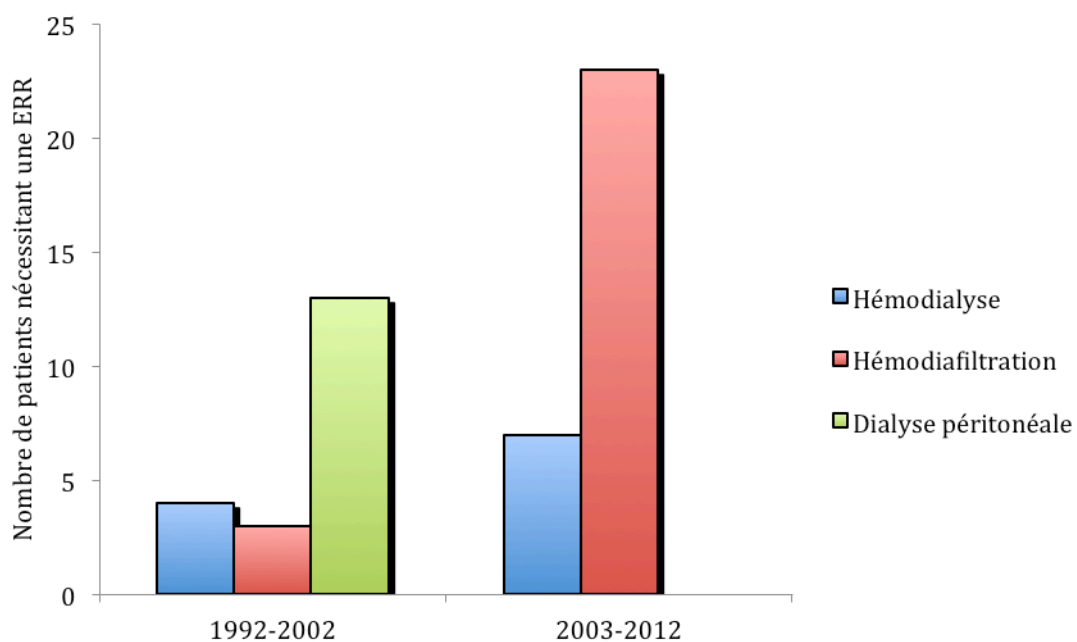
Quatre patients ont reçu des échanges plasmatiques et huit ont reçu un traitement par Eculizumab, tous entre 2011 et 2012.

**Figure 9. Modalités d'EER utilisées à la phase aiguë chez 50 patients SHU D+ pris en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**



Au cours de la période d'étude, le choix initial de modalité d'EER s'est modifié. La dialyse péritonéale (DP) était majoritaire au début de l'étude, remplacée par l'hémodiafiltration (HDF) veino-veineuse continue au cours de la dernière décennie (Figure 10).

**Figure 10. Comparaison des modalités d'EER par périodes chez 99 patients SHU D+ pris en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**



### **3.3. Devenir**

#### **3.3.1. Décès**

Deux enfants sur 99 (2%) sont décédés à la phase aiguë. Le premier cas était un garçon de 4 ans, décédé d'une atteinte neurologique sévère (coma et engagement amygdalien) associée à une défaillance cardiaque (arrêt cardio-respiratoire). Ce patient est décédé après cinq jours d'évolution du SHU. Le deuxième cas est une fille de 2 ans décédée d'une myocardite compliquée d'un arrêt cardio-circulatoire moins de 24 heures après le début de la prise en charge.

#### **3.3.2. Evaluation de l'atteinte rénale à un an**

Parmi les 97 patients ayant survécu à la phase initiale du SHU, 84 ont été revus à un an.

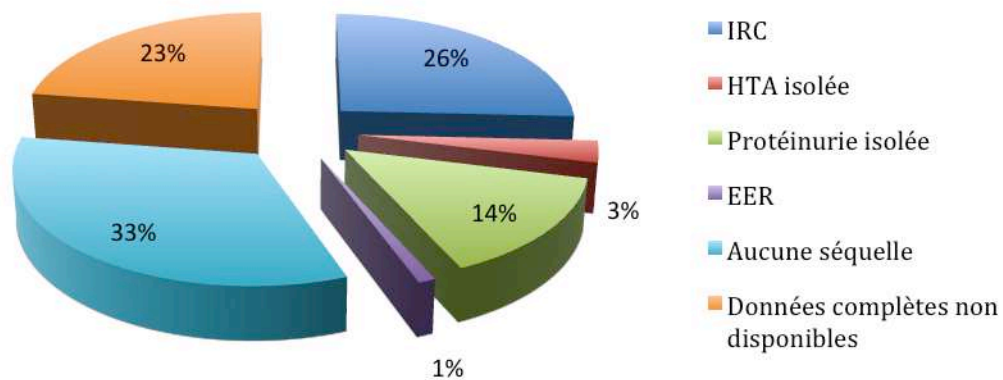
Quatre vingt un patients avaient un dosage de la créatinine disponible. Vingt six (32%) présentaient une IRC. La distribution du DFG se répartissait en insuffisance rénale débutante (DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) chez 21 patients et insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) chez quatre patients. Soixante sept pour cent des patients avaient un DFG normal. Un patient (SHU à *Shigella dysenteriae*) nécessitait une EER à un an de l'épisode aiguë.

Quatre vingt trois patients ont eu une mesure de la PA. Sept (8%) présentaient une hypertension artérielle. Quatre de ces patients avaient également DFG anormal.

Soixante et onze patients ont réalisé un examen des urines. Parmi eux, 24 (33%) présentaient une protéinurie ou une microalbuminurie significative. Dix de ces patients avaient également une IRC.

Au total, au moins 43 patients parmi les 97 survivants (44%) présentaient une atteinte rénale (DFG < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou protéinurie ou HTA) un an après le diagnostic de SHU (Figure 11).

**Figure 11. Séquelles rénales à un an chez 97 patients avec antécédents de SHU D+**



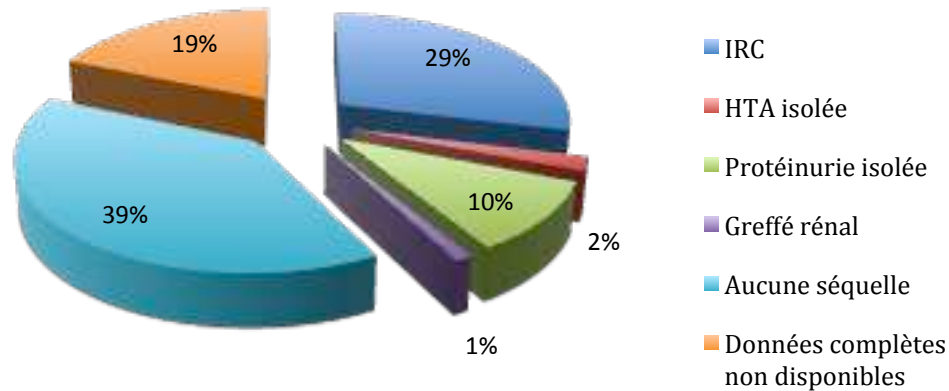
### 3.3.3. Evaluation de l'atteinte rénale et extra-rénale à long terme

Parmi les 97 patients ayant survécu à la phase initiale du SHU, les données de 79 patients avec un recul supérieur à un an ont pu être recueillies dans le cadre du suivi à long terme.

La médiane de suivi post SHU était de 8,5 ans (IQ 3,4-12,7). L'âge médian des patients au dernier suivi était de 11,8 ans (7,7-16,6). Dix sept patients étaient âgés de 18 ans ou plus au dernier suivi.

Quarante et un patients soit au moins 42% des 97 survivants présentaient des séquelles rénales (Figure 12) : 28 patients (29%) avaient une IRC (23 patients présentaient une IRC débutante, quatre patients présentaient une IRC modérée et un patient une IRC sévère), 10 patients (10%) une protéinurie isolée et 2 patients (2%) une HTA isolée. Un patient était transplanté rénal (SHU à *Shigellae dysenteriae*). Quarante pour cent n'avaient aucune séquelle rénale apparente.

**Figure 12. Séquelles rénales à long terme chez 97 patients avec antécédents de SHU D+**



Sept enfants (7%) ont gardé des séquelles extra-rénales. Cinq enfants présentaient des séquelles neurologiques. Un cas de retard psycho-moteur associé à des lésions cérébrales anoxo-ischémiques, deux cas d'épilepsie séquellaire sous traitement anti épileptique et deux cas de troubles de l'attention justifiant une prise en charge spécialisée. Trois de ces patients présentaient une atteinte neurologique au moment de l'épisode aiguë.

Au niveau digestif, on retrouve un cas de lithiases hépatiques avec une cholestase chronique ainsi qu'un cas de pseudo-kyste du pancréas. Ces deux patients gardaient également des séquelles rénales.

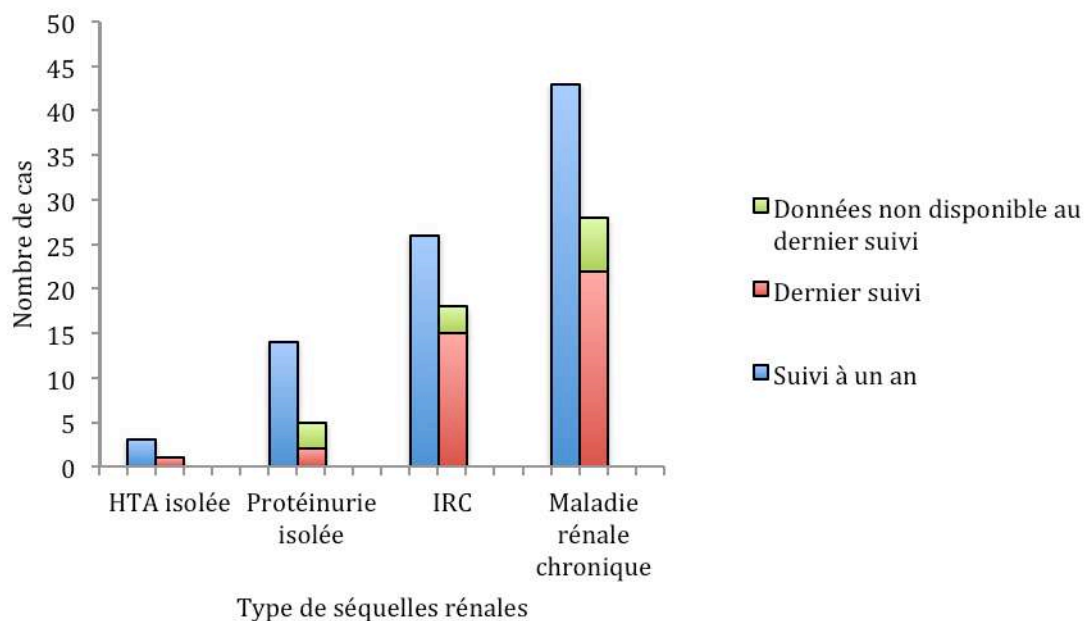
#### **3.3.4. Devenir des patients présentant des séquelles rénales à un an**

Parmi les 14 patients présentant une protéinurie isolée à un an de l'épisode aiguë, 11 ont été suivis à long terme : deux patients présentaient toujours une protéinurie significative isolée (Figure 13), deux présentaient une IRC et sept n'avaient plus de séquelle rénale.

Parmi les trois patients présentant une HTA isolée à un an de l'épisode aiguë : un patient présentait toujours une HTA isolée (Figure 13), un présentait une IRC, un n'avait plus de séquelle rénale.

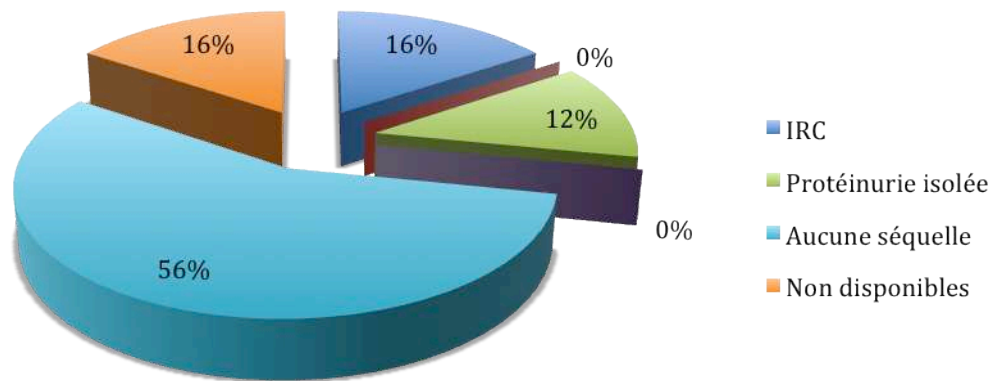
Parmi les 26 patients présentant une IRC (DFG < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) à un an de l'épisode aiguë (avec ou sans protéinurie ou HTA), 23 patients ont été suivis à long terme. Quinze patients (58%) présentaient toujours une insuffisance rénale chronique au dernier suivi (Figure 13), un patient était greffé rénal, deux patients présentaient une protéinurie isolée et un avait une HTA isolée. Sept (27%) n'avaient plus de séquelle rénale apparente.

**Figure 13. Comparaison des séquelles rénales à un an et à long terme chez 97 patients avec antécédents de SHU D+**



Au total, parmi les 43 patients présentant une maladie rénale chronique (IRC ou HTA ou protéinurie) à un an de l'épisode initial, 22 patients avaient toujours des séquelles rénales à long terme. Parmi les 32 patients ne présentant aucun signe d'atteinte rénale à un an du diagnostic, 27 ont été suivis à long terme. Neuf patients (28%) présentent au dernier suivi une atteinte rénale (Figure 14) : protéinurie ou microalbuminurie isolée chez quatre patients et IRC chez cinq patients.

**Figure 14. Evolution rénale à long terme des patients n'ayant présenté aucun stigmate d'atteinte rénale à un an du SHU (n=32)**



### **3.3.5. Facteurs de risque d'atteinte rénale à long terme**

En analyse univariée, seule la durée de dialyse était significativement associée au risque de séquelles rénales à long terme (OR 1,10 par jour de dialyse supplémentaire ; IC95% 1,02-1,19 ; p=0,01). Une durée d'anurie supérieure ou égale à sept jours était un facteur de risque de séquelles rénales à la limite de la significativité (OR 4,62 ; IC95% 0,92-23,37 ; p=0,06). D'autres facteurs tels que l'âge, le sexe, la présence d'une polynucléose supérieure à 20 G/l, d'un taux de LDH supérieur à 3000 U/l, l'utilisation d'antibiotiques avant le diagnostic de SHU, une atteinte neurologique à la phase aiguë ou une transfusion de plaquettes n'étaient pas des facteurs de risque significatifs de séquelles rénales.

En analyse multivariée avec ajustement sur le sexe, l'âge, la polynucléose et la durée d'anurie, la durée de dialyse restait significativement associée au risque de séquelles rénales à long terme (OR 1,11 par jour de dialyse supplémentaire ; IC95% 1,01-1,22 ; p=0,03).

### **3.4. Cas des SHU à *Streptococcus pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae***

Nous rapportons les cas de quatre patients avec un diagnostic de SHU à *Streptococcus pneumoniae* entre 2004 et 2011 (Tableau 5).

Dans notre série, l'âge médian de survenue était plus faible que dans les infections à STEC (âge médian de 9 mois) et tous les patients étaient âgés de moins de deux ans. Le point de départ de l'infection à pneumocoque était principalement une pneumopathie. Trois patients sur quatre ont bénéficié d'une EER. Tous les patients ont été transfusés en CGR (taux d'hémoglobine médian à 5 g/dl). La durée médiane d'hospitalisation était de 53 jours (de 25 à 71 jours), largement supérieure à celle constatée dans le SHU D+. A la date des dernières nouvelles (médiane de suivi de 7,8 années), un patient était greffé rénal, un patient présentait une protéinurie significative et deux ne présentaient aucune séquelle rénale.

Un SHU à *Mycoplasma pneumoniae* a été diagnostiqué. Le cas concernait un garçon de un an qui s'est présenté aux urgences pédiatriques pour une toux fébrile. Le bilan biologique retrouvait une anémie hémolytique mécanique (shizocytes 4,5%), une thrombopénie et une atteinte rénale avec une protéinurie (rapport protéinurie/creatininurie à 378 mg/mmol) et une hématurie sans insuffisance rénale aiguë. Une infection à *Mycoplasma pneumoniae* a été confirmée par PCR et culture positives sur prélèvements nasopharyngés, et sérologie *M. pneumoniae* positive en IgM. L'évolution a été favorable sous antibiothérapie par josamycine pendant deux semaines. Aux dernières nouvelles, 18 mois après l'épisode aigu, le patient présentait une protéinurie modérée isolée.



**Tableau 5. Caractéristiques épidémiologiques des cas de SHU à *Streptococcus pneumoniae* pris en charge en Aquitaine entre 1992 et 2012**

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Age de survenue (mois)	12	23	5	5
Mois de l'année	Mars	Mai	Février	Avril
Sexe (F/M)	M	F	M	M
Infection	Pneumopathie	Pneumopathie	Méningite	Pneumopathie
Sérotype pneumocoque	3	3	Non identifié	1
Hb minimale (g/dl)	5	5	5	4
Transfusion CGR	oui	oui	oui	oui
Complications neurologiques	Trouble conscience	Convulsions	Convulsions	Aucune
IRM	Normale	Anomalie de signal noyaux gris centraux	Abcès cérébral	
Complications digestives	Cytolyse hépatique	Cytolyse hépatique	Aucune	Cytolyse hépatique
Complications pancréatiques	Pancréatite aiguë	Lipase élevée	Aucune	Lipase élevée
Modalité EER	DP	HDF	aucune	HDF
Durée EER (jours)	8	17		IRT
Durée hospitalisation (jours)	25	73	35	71
Suivi (années)	10	6	3	10
Séquelles rénales	Aucune	Protéinurie isolée minimale	Aucune	IRT
Séquelles extra-rénales	Aucune	Lithiases vésiculaires	Epilepsie	Aucune

## 4. Discussion

Les principaux résultats de ce travail, incluant tous les cas de SHU post infectieux pris en charge dans une région française sur une période de 20 ans, sont les suivants. Entre 1992 et 2012, l'incidence annuelle du SHU D+ en Aquitaine était de 0,85 cas par an pour 100000 enfants de moins de 15 ans, avec une augmentation significative au cours de la dernière décennie en rapport avec la survenue de deux épidémies. Le SHU D+ reste une cause d'insuffisance rénale aiguë du très jeune enfant mais nous avons constaté une augmentation de l'âge médian au diagnostic au cours de la période d'étude. L'infection à STEC n'a pu être confirmée que dans la moitié des cas (principalement *E. coli* O157H7) avec toutefois une nette amélioration dans la détection des STEC depuis quelques années. Le taux de mortalité était de 2%, les décès étant secondaires à des atteintes cardiologiques et neurologiques sévères. A un an de la survenue du SHU, un tiers des 97 survivants ne présentait aucune séquelle rénale, un quart présentait une IRC et près de un sur cinq avait une protéinurie ou une HTA. Soixante dix neuf patients ont bénéficié d'un suivi à long terme avec une médiane de suivi de 8,5 ans. Des séquelles rénales ont été mises en évidence chez plus de 40% des patients (IRC dans 30%, protéinurie dans 10% et HTA dans 2% des cas). Cependant, près d'un patient sur trois qui n'avait aucune atteinte rénale apparente à un an post SHU, présentait des séquelles rénales à long terme. Les SHU post infectieux à *Streptococcus pneumoniae* sont beaucoup plus rares et sont caractérisés par une présentation initiale plus sévère et une évolution moins favorable que les SHU typiques.

### 4.1. Physiopathologie du SHU D+

Le SHU typique ou post diarrhée (D+) est une MAT, c'est à dire une affection caractérisée par la présence de thrombi dans la microvascularisation (27). Cette microangiopathie touche de façon constante le rein et de manière variable les autres organes.

Le SHU D+ de l'enfant est secondaire à une infection intestinale à STEC. Après ingestion, la bactérie progresse dans le tube digestif et adhère à la bordure en brosse des entérocytes au niveau du colon et du caecum.

Cette adhésion provoque alors des lésions dites « d'attachement et d'effacement » permettant au STEC de pénétrer dans les entérocytes (1).

Ensuite, le STEC se multiplie et libère des shiga toxines (Stx1 et Stx 2) (28). Ces toxines sont composées d'une sous unité A (32kDa) responsable de l'activité toxique et de cinq sous unités B (7,7kDa) permettant la liaison de la sous unité A à son récepteur spécifique, le globotriaosylcéramide (Gb3) (29).

Les Stx sont donc internalisées par un mécanisme classique d'endocytose dans la cellule colique. La sous-unité A est scindée en deux parties : la partie A1 bloque la sous-unité 60S du ribosome et stoppe la synthèse protéique, entraînant la mort cellulaire. Les lésions ainsi produites dans la muqueuse colique entraînent alors la diarrhée sanglante (30).

Le mécanisme du passage des Stx de la cellule intestinale à la circulation sanguine puis aux organes cibles est mal compris. Des études suggèrent que les leucocytes jouent ce rôle de transporteurs (31, 32) : la liaison des STEC à la surface des cellules épithéliales intestinales stimule la production de cytokines telles que l'interleukine 8, facteur chemoattractant des polynucléaires neutrophiles (PNN). Les toxines atteignent ainsi la circulation générale puis la circulation rénale où les Stx se lient au récepteur Gb3 des cellules endothéliales glomérulaires ou artériolaires, des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires et des cellules mésangiales et provoquent par les mécanismes pré cités, les lésions rénales.

Les Stx provoquent également au niveau de la cellule endothéliale glomérulaire l'exposition du facteur Willebrand de haut poids moléculaire provoquant l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales glomérulaires. En outre, la desquamation des cellules endothéliales détruites provoque l'exposition du facteur tissulaire aboutissant, in fine, à la synthèse de fibrine (33).

On aboutit ainsi à la formation de thrombi fibrino-plaquettaires plus ou moins obstructifs dans la microvascularisation.

La localisation préférentielle des lésions de MAT au niveau du rein pourrait s'expliquer par une densité de Gb3 particulièrement importante au niveau de cet organe chez l'enfant. La lésion rénale la plus fréquente est caractérisée par une thrombose ou un épaissement des parois des capillaires glomérulaires, avec un aspect en double contour dû à l'élargissement de l'espace sous endothélial.

Le pourcentage de glomérules porteurs de lésions de MAT est variable, le plus souvent inférieur à 50% (3, 34). Les glomérules lésés évoluent vers la sclérose (35).

Le rôle de l'activation de la voie alterne du complément dans le SHU typique reste controversé : des études, in vitro et in vivo dans un modèle murin de SHU, ont confirmé que les Stx (particulièrement Stx2) se liaient au facteur H, entravant son rôle de protection des endothéliums contre l'activation du complément, et entraînaient le dépôt de complément sur les cellules endothéliales et la formation de thrombi (36, 37).

## **4.2. Incidence du SHU D+ en Aquitaine**

Depuis 1996, l'incidence annuelle moyenne observée du SHU D+ en France est stable : 0,71 pour 100000 enfants de moins de 15 ans (entre 0,59 et 1,01/100000 enfants). L'incidence est plus élevée chez les jeunes enfants, surtout chez les moins de deux ans (2,3/100000 enfants du même âge) avec un pic à l'âge de un an (38). Dans notre étude, l'incidence annuelle du SHU D+ était de 0,85 cas par an pour 100000 enfants de moins de 15 ans, soit légèrement supérieure à la moyenne nationale. Les incidences annuelles les plus élevées sont observées dans deux régions rurales : en Franche Comté (1,7 cas/100000 enfants) et en Bretagne (1,4 cas/100000 enfants) où la densité des élevages bovins est très élevée. Une association entre la survenue du SHU pédiatrique en France et la densité des élevages bovins et des veaux a déjà été montrée par une étude menée en 2004 (8). Par ailleurs, l'incidence du SHU D+ en France est du même ordre que dans d'autres pays européens tels que l'Angleterre (39) ou l'Allemagne (40) (0,7 cas/100000 enfants/an). Par contre, l'incidence en France est supérieure à celle de l'Italie (41) (seulement 0,28 cas/100000 enfants/an) et nettement inférieure à celle de la Suisse (42) (1,42 cas/100000 enfants/an). L'incidence est proche de celle retrouvée aux Etats-Unis (43) et en Australie (44) mais plus faible que celle rapportée au Canada (45). L'Argentine est le pays au monde où l'incidence est la plus élevée (10,5 cas/100000 enfants/an) probablement en raison de la forte consommation de viande bovine, la promiscuité entre la population et le bétail ainsi que les normes d'hygiène non respectées (46). Ces variations géographiques semblent plus liées à un niveau d'exposition différent à l'agent causal et à des différences d'organisation des systèmes de déclaration des cas, qu'à une prédisposition génétique de la population concernée.

La majorité des cas de SHU D+ sont sporadiques, cependant plusieurs épidémies ont été recensées. L'année 2011 a été marquée par une épidémie massive à *E. coli* O104H4 en Allemagne (845 cas de SHU dont 90 enfants, 54 décès dont un enfant) (47, 48) et à un degré moindre dans le Sud-ouest en France (neuf cas de SHU dont un enfant) (49). L'origine de cette épidémie était des graines germées crues de fenugrec provenant d'Égypte (50). Dans notre étude, on constate une augmentation significative du taux d'incidence au cours de la dernière décennie. Cette augmentation est surtout liée à la survenue de deux épidémies en Aquitaine : 16 cas de SHU D+ en 2005 (3,68 cas/100000 enfants de moins de 15 ans par an) et 9 cas de SHU D+ à l'été 2012 (2,89 cas/100000 enfants de moins de 15 ans par an). Ces épidémies étaient causées par des *E. coli* O157H7 provenant de la consommation de steaks hachés de bœufs surgelés (51).

### **4.3. Caractéristiques du SHU D+**

Comme observé dans la littérature, la majorité des SHU D+ (58%) surviennent pendant la période estivale de Juin à Septembre (38).

Dans notre série, l'âge médian était de 2,7 ans. Le SHU typique atteint principalement les enfants de moins de trois ans (53% des patients de notre étude). Ceci est superposable au rapport publié par l'INVS en 2012 où 59% des SHU typiques concernent les enfants de moins de trois ans. Il est intéressant de noter au cours des deux dernières décennies, une tendance à la survenue plus tardive du SHU dans la population pédiatrique avec un âge médian au diagnostic de deux ans avant 2005 versus trois ans et demi après 2005.

Trente sept pour cent des enfants atteints de SHU D+ ont reçu une antibiothérapie avant le diagnostic de SHU. Le rôle des antibiotiques dans le SHU est controversé. Au stade de la diarrhée à STEC, les antibiotiques bactéricides tels que les  $\beta$ -lactamines augmentent le risque de SHU par relargage des Stx lors de la lyse bactérienne (52). Dans une étude récente, il semblerait que des antibiotiques non bactéricides tels que les nitroimidazolés (azithromycine) n'augmentent pas significativement le risque de SHU (53). Lors de l'épidémie en Allemagne en 2011, il a été montré une diminution significative du temps de portage des STEC dans les selles chez les patients traités par azithromycine (54).

Dans le service de pédiatrie du CHU de Bordeaux, un traitement par azithromycine est maintenant systématiquement débuté dès le diagnostic de SHU D+ et poursuivi pour une durée de cinq jours.

Dans notre série, les recherches bactériologiques étaient positives dans un peu plus de la moitié des cas seulement. Ce pourcentage est moins important que celui retrouvé dans des études similaires (autour de 70%). Cependant, on constate une augmentation de l'identification bactériologique des STEC au cours du temps : parmi les cas confirmés STEC positifs dans notre étude, 92% ont été identifiés après 2003. Les résultats négatifs dans les selles peuvent être expliqués par un recueil tardif des selles (les STEC et Stx disparaissent en règle 4 à 6 jours après le début du SHU) et également par une excrétion intermittente et en faible quantité des STEC dans les selles (55). Dans notre série, la sérologie était positive dans seulement un tiers des cas. Par comparaison, une étude nationale Française retrouvait un taux de sérologies positives de 60% (38). La sérologie négative peut être due à l'absence de réponse immunologique du patient à l'infection à *E. coli* du sérotype responsable, mais aussi à un test diagnostique ne contenant pas le LPS du sérotype responsable de l'infection. D'autre part, un nombre non négligeable de données microbiologiques étaient non disponibles (32%), ce qui est une des faiblesses de notre étude. La sérologie est désormais décrite comme la principale méthode de confirmation bactériologique du STEC, d'une part car le STEC est rarement excrété dans les selles une semaine après le début des symptômes et d'autre part car la recherche d'anticorps anti LPS est très sensible (56). Dans notre série, la sérologie était le seul examen bactériologique positif dans 29% des cas. Comme dans les autres études, *E. coli* O157H7 est le sérotype le plus fréquemment en cause (10). La proportion des cas de SHU attribuable aux sérotypes non O157H7 a augmenté au cours des 10 dernières années. Dans notre étude, les sérotypes non O157H7 représentaient 20% des STEC positifs et ils étaient presque tous identifiés entre 2010 et 2012. Espié et al. ont également mis en évidence une augmentation des cas de SHU identifiés en France attribuables aux sérotypes non O157H7 depuis le début des années 2000 (1996-2001 : 10% ; 2002-2012 : 35%). Dans d'autres pays, 40% des SHU à STEC sont causés par des sérotypes non O157H7 (40, 41). Récemment, des épidémies sévères ont été causées par des sérotypes non O157H7 (exemple de *E. coli* O104H4 identifié dans l'épidémie Allemande en 2011) (48).

Cette augmentation pourrait s'expliquer par la recherche plus systématique des STEC dans les selles, l'amélioration des techniques de diagnostic microbiologique notamment des techniques sérologiques avec la mise en place du Centre National de Référence des *E. coli* et *Shigella* en 2002.

Dans notre série, 63% des SHU D+ ont développé une ou plusieurs complications extra-rénales. Un quart des patients ont présenté une complication neurologique. Ce pourcentage est comparable aux données de la littérature où 15 à 25% des SHU D+ présentent une complication neurologique (36, 57). Dans une étude récente, Nathanson et al. ont rapporté une cohorte de 52 cas pédiatriques français ayant présenté une atteinte neurologique sévère dans la suite d'un SHU post-diarrhéique en France entre 1975 et 2008 (11). Les atteintes neurologiques les plus fréquentes étaient des convulsions (71%), une altération de la conscience (85%), un syndrome pyramidal (51%) et un syndrome extra pyramidal avec hypertonie (42%). L'atteinte neurologique pendant la phase aiguë du SHU semble multifactorielle regroupant des atteintes non spécifiques du SHU (conséquence des troubles métaboliques à type de dysnatrémie ou d'une HTA) (29) et des atteintes spécifiques de la maladie. Les effets directs des Stx sur les cellules neuronales du système nerveux central (SNC) sont controversés (11, 36, 58). Dans un modèle de lapin traité par Stx2, il a été montré que le récepteur Gb3 était exprimé au niveau des cellules endothéliales du SNC mais pas au niveau des neurones ni des cellules gliales. L'action directe des Stx2 sur les cellules endothéliales entraîne une libération de cytokines favorisant un effet pro inflammatoire et une apoptose des cellules neuronales (59). L'IRM est l'examen de référence permettant de mettre en évidence ces lésions non spécifiques de SHU. Les lésions cérébrales décrites sont très hétérogènes d'un individu à l'autre (60). On retrouve des lésions hémorragiques, des lésions ischémiques, des lésions nécrotiques, un œdème cérébral diffus ou localisé, une atteinte des noyaux gris centraux. Les lésions les plus évocatrices sont les lésions des noyaux gris centraux bilatérales à type d'hypersignaux en T2 ou en diffusion (en particulier au niveau du noyau lenticulaire et du putamen). Mais ces anomalies vues sur l'IRM en phase aiguë sont peu prédictives du pronostic (61). Cependant, la présence d'une composante hémorragique au sein des lésions semble être un élément pronostique péjoratif. Des EEG ont été également réalisés dans notre série chez la moitié des patients présentant des complications neurologiques.

Les anomalies retrouvées étaient principalement un ralentissement diffus de l'activité électrique cérébrale traduisant une souffrance cérébrale diffuse (quatre cas) et seulement deux cas d'altérations électriques localisées. Dans une étude récente concernant les séquelles neurologiques chez les patients avec SHU à STEC O104H4 de l'épidémie Allemande (58), les résultats confirment que les anomalies à type de ralentissement électriques sur l'EEG ne sont pas prédictives de séquelles neurologiques. L'atteinte neurologique représente une manifestation extra-rénale fortement liée au risque de décès à la phase aiguë du SHU. La récupération complète est fréquente mais le décès (17% par Nathanson et al, 1 cas sur 19 dans notre série) ou de lourdes séquelles sont possibles (25% par Nathanson et al, 3 cas sur 19 (15%) dans notre série).

L'atteinte cardiaque est rare (2 à 5 % des cas dans la littérature) (62) mais potentiellement grave. Il est difficile d'individualiser une complication cardiaque spécifique du SHU. Les manifestations cardiaques sont souvent multifactorielles et dépendent de la volémie, des troubles métaboliques (calcémie et kaliémie) ou des traitements instaurés. Une HTA prolongée peut rapidement modifier l'aspect échographique du ventricule gauche. Devant l'absence quasi constante de signes cliniques et électrocardiographiques, la réalisation d'échographies cardiaques ainsi que le dosage de troponine chez les patients présentant un SHU sévère permettraient de dépister précocement les anomalies cardiaques. Dans notre série, nous rapportons un décès par myocardite compliquée d'un arrêt cardio-circulatoire à moins de 24h de la prise en charge. Le taux de troponine était augmenté lors de la prise en charge initiale. Cela suggère l'importance de contrôler le taux de troponine de manière systématique au diagnostic de SHU D+.

#### **4.4. Evolution thérapeutique**

La prise en charge du SHU D+ reste essentiellement symptomatique. Le rôle néfaste de certains traitements est controversé. Les transfusions de plaquettes pourraient entretenir le processus micro thrombotique et seraient donc contre-indiquées, sauf en cas de saignement ou si un geste chirurgical à risque de saignement est programmé chez un patient ayant une thrombopénie sévère ( $< 30000/\text{mm}^3$ ) (63).



Cependant, une publication récente de 2013 suggère que les transfusions de plaquettes ne modifieraient pas l'évolution de la maladie (64). Dans notre étude, 42% des patients ont reçu une ou plusieurs transfusions plaquettaires.

Dans notre série, un peu plus de la moitié des patients ont eu recours à l'EER. Au cours de la période d'étude, le choix du mode d'EER s'est modifié. La DP presque majoritairement utilisée au début de l'étude a été progressivement remplacée par de l'HDF continue. Dans d'autres centres de néphrologie pédiatrique, la DP reste la méthode de choix du fait du jeune âge du patient, du caractère transitoire de l'insuffisance rénale aiguë et de l'absence de nécessité d'un abord vasculaire central. L'HDF est plutôt indiquée en cas de contre indication à la DP (symptômes intestinaux sévères ou chirurgie abdominale récente). Au CHU de Bordeaux où les enfants atteints de SHU D+ sont préférentiellement hospitalisés en réanimation pédiatrique, l'HDF est le traitement le plus utilisé en première intention depuis 2003. Cela reflète une habitude de service où les équipes médicales et paramédicales reçoivent une formation régulière sur cette technique d'EER qui permet une prise en charge efficace de l'enfant en réanimation avec peu de complications rapportées.

Dans notre série, quatre patients seulement ont reçu un traitement par échanges plasmatiques (EP). Dans la majorité des cas, les EP ont été réalisés en cas d'atteinte sévère du SNC. Dans le SHU typique, l'efficacité des EP est controversée. Certaines publications seraient en faveur de son efficacité (65, 66). Cependant, dans l'enquête française rétrospective ayant colligé 52 cas de SHU D+ avec atteinte neurologique, les EP n'ont pas montré d'effets bénéfiques (11). Un article récent a montré également une association significative entre l'utilisation de plasmaphérèse à la phase aiguë et la présence de séquelles à long terme (biais de sélection lié au fait que les EP sont réalisés chez les patients les plus sévères) (13). Au cours de l'épidémie allemande, l'évolution des patients traités par EP n'était pas différente de celle des patients avec traitement symptomatique dans deux cohortes comportant 491 (67) et 298 (68) adultes dont 49% et 84% avaient été traités par EP.

Le rôle d'une activation du complément dans la physiopathologie du SHU post diarrhée suggère l'intérêt potentiel de l'eculizumab (69, 70, 71). L'eculizumab (Soliris®) est un anticorps monoclonal inhibiteur sélectif du complexe d'attaque membranaire du

complément. Il est indiqué dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le SHU atypique. Lapeyraque et al. ont rapporté en 2011, les cas de trois enfants atteints de SHU à STEC sévère, avec atteinte du SNC, défaillance cardiaque ischémique et diabète (dont deux d'entre eux s'aggravaient sous EP). Une amélioration spectaculaire a été constatée dès la première injection d'eculizumab (71). Au cours de l'épidémie à *E. coli* O104H4 à Bordeaux, les neuf patients traités par eculizumab ont tous présenté une amélioration rapide clinique et biologique (72). Cependant, plusieurs centaines de patients ont été traités par eculizumab après échec des EP au cours de l'épidémie Allemande de 2011 avec, à ce jour, une impossibilité à démontrer un bénéfice clair de ce traitement (67, 68). En effet, en l'absence de randomisation possible dans le contexte de vaste épidémie, l'eculizumab n'a pas permis une amélioration significative du nombre de manifestations neurologiques, de la créatininémie et du besoin de dialyse chez 67 patients traités par eculizumab comparés à 65 patients de gravité similaire traités par EP (68) ni, dans une autre cohorte, chez 193 patients traités par EP plus eculizumab versus 241 traités par EP seuls et 57 patients traités de manière symptomatique (67). Plusieurs facteurs confondants empêchent cependant de conclure définitivement à une inefficacité de l'eculizumab : celui-ci a été utilisé en combinaison avec les EP et les patients traités par eculizumab avaient un tableau clinique plus sévère que ceux traités par EP. Dans notre série, huit patients ont reçu ce traitement dont sept ayant été dialysés. Les indications étaient une atteinte neurologique dans trois cas, une pancréatite aigue sévère dans un cas, une atteinte digestive sévère dans un cas, une anurie prolongée et un enfant atteint de SHU à *E. coli* O104H4 par contamination intrafamiliale. Tous, ont bien évolué sur le plan clinique et biologique (données non publiées).

Malgré ces incertitudes, il peut être justifié de proposer ce traitement en cas d'atteinte neurologique, cardiaque ou multiviscérale menaçant le pronostic vital. Dans les cas sans atteinte extra-rénale, un essai thérapeutique est nécessaire pour savoir si l'eculizumab améliore le pronostic rénal, en particulier à long terme.

De nombreuses études sont en cours à la recherche de nouveaux traitements concernant le SHU typique. Le délai séparant les manifestations neurologiques et la diarrhée prodromique, suggère l'existence d'un mécanisme immun dans les lésions cérébrales du SHU D+. Ceci est appuyé par l'efficacité potentielle de l'immunoabsorption dans les SHU D+ avec atteinte neurologique.

Au cours de l'épidémie allemande, 12 adultes avec atteinte neurologique sévère, résistants aux EP, ont été traités par des séances d'immunoabsorption (73). Un effet apparent spectaculaire a été observé dans les un à trois jours : tous les patients ont survécu et 10 sur 12 ont récupéré une fonction rénale et un état neurologique normal. Cette approche thérapeutique est donc à considérer chez l'enfant en cas d'atteinte neurologique résistante à l'eculizumab.

La thrombomoduline est une glycoprotéine qui a des propriétés anticoagulantes, anti-inflammatoires et un rôle régulateur de l'activation du complément. Trois enfants atteints de SHU à STEC ont reçu de la thrombomoduline recombinante humaine et se sont rapidement améliorés (74).

L'administration à des modèles murins de SHU à STEC d'anticorps monoclonaux anti-Stx2 dans les trois jours suivant l'administration orale de doses létales de STEC ou de Stx2 protégerait l'animal des complications hématologiques et rénales. La bonne tolérance d'anticorps monoclonaux anti-Stx1 et anti-Stx2 chez des adultes sains et des enfants atteints de colite à STEC a été démontrée (75). Un essai de phase II est en cours en Amérique du Sud, testant l'efficacité d'anticorps anti-Stx1 et anti-Stx2 administrés simultanément chez des enfants ayant une diarrhée hémorragique à STEC, en prévention du SHU.

Les travaux sur des analogues du récepteur cellulaire (Gb3) des Stx sont au stade expérimental. Dans un essai prospectif contrôlé, le Synsorb-Pk®, analogue synthétique du récepteur Gb3 des Stx, lié à un transporteur inerte, a été donné per os à des enfants atteints de SHU D+. Il n'a pas été observé de différence du taux de décès, de complications extra-rénales et de fréquence de dialyse entre le groupe traité et le groupe placebo (76).

#### **4.5. Devenir à court et long terme**

Le taux de mortalité dans notre étude (2%) est similaire à celui rapporté dans la littérature (13, 77). La méta-analyse de Garg et al. reprenant en 2003 l'ensemble des études concernant le suivi des SHU typiques retrouve un taux de mortalité plus important, avec 9% de cas de décès.

Les données de la littérature sont en faveur d'une amélioration de la survie des patients atteints de SHU au cours du temps (78). La mise au point des techniques d'EER pédiatrique ainsi que la meilleure prise en charge des différentes complications du SHU en sont les principales causes. Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque d'évolution vers le décès (présents à la phase initiale du SHU D+) sont établis (78) : une polynucléose supérieure à 20000/mm<sup>3</sup> (79), un taux d'hématocrite supérieur à 23%, une durée d'anurie supérieure à huit jours, un traitement par EER et une atteinte du SNC.

Concernant les SHU à *Shigella dysenteriae*, ils sont plus sévères que les SHU post diarrhées usuels (atteinte du SNC, atteinte digestive, septicémie et coagulation intravasculaire disséminée) (7). Dans une revue de cas survenus en Afrique du Sud, le taux de mortalité était de 17% et seulement 40% des enfants avaient récupéré une fonction rénale normale (80). Dans notre série, le seul cas d'IRT après SHU D+ était un enfant Africain, revenu de Côte d'Ivoire avec une diarrhée invasive à *Shigella dysenteriae*.

Les données de 79 patients parmi les 97 survivants à la phase initiale étaient disponibles à long terme. Les données non disponibles comprenaient les patients perdus de vue, les patients refusant le suivi à long terme et ceux dont le délai après le diagnostic de SHU D+ était inférieur à un an. La méta-analyse réalisée par Garg et al. constatait que la population perdue de vue avait une atteinte initiale peu sévère et était donc moins suivie à long terme.

La durée médiane de suivi dans notre série était de 8,5 ans. Au moins 42% des patients présentaient une atteinte rénale à long terme : 30% une IRC (avec ou sans protéinurie et HTA), 10% une protéinurie isolée et 2% une HTA isolée. Ces résultats rejoignent les conclusions de Siegler et al. et de Gagnadoux et al. avec un taux de séquelles rénales de respectivement 51 et 65% pour un suivi médian respectif de 6,5 et 18 ans. Spirizzi et al. retrouvent 38% de séquelles avec une médiane de suivi de 13,5 ans (77, 81, 82). Par contre, Rosales et al. ont récemment décrit une cohorte de 619 enfants suivis prospectivement pour un SHU D+ dont 226 avec un recul de 5 ans. A 5 ans, 66 enfants (30%) présentaient des séquelles rénales : HTA (9%), diminution du débit de filtration glomérulaire (7%) et protéinurie (18%). Ces taux de séquelles rénales plus faibles comparés à ceux retrouvés dans notre étude, peuvent être expliqués par une analyse de

deux populations différentes (SHU D+ STEC positifs confirmés dans l'étude de Rosales et al.) et un choix différent dans le seuil de DFG définissant une IRC (DFG < 80ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour Rosales et al.). La méta-analyse de Garg et al. trouvait un taux de séquelles rénales de 25% mais avec une médiane de suivi plus basse (4,4 ans).

Dans notre série, 51% des patients qui avaient une atteinte rénale à un an présentaient des séquelles rénales à long terme. Les données de la littérature confirment que l'existence d'une atteinte rénale à un an est un facteur de mauvais pronostic rénal, en particulier la présence d'une protéinurie (83). Spizzirri et al ont montré que 86% des patients présentant une protéinurie à un an, avaient des séquelles rénales à long terme (avec une médiane de suivi de 13 ans). Par contre, l'insuffisance rénale n'est pas considérée comme un excellent marqueur pronostic à long terme (probablement du fait des grandes variations de définition du seuil de l'insuffisance rénale et de méthode d'estimation du DFG).

Concernant les séquelles extra-rénales, 5% des patients de notre série avaient une atteinte neurologique à long terme, la principale séquelle étant une épilepsie. Les lésions initiales ne préjugent pas de l'évolution à distance. Dans l'étude de Nathanson et al., 50% des patients ayant présenté une complication neurologique aiguë ne présentaient aucune séquelle. Des lésions étendues initialement à l'IRM peuvent être résolutives à moyen terme (36, 58). Certaines études ont mis en évidence des séquelles neurocognitives chez les patients atteints de SHU D+ pouvant interférer avec les performances scolaires (84).

Les principaux éléments prédictifs de séquelles rénales sont bien connus et comprennent, à la phase aiguë : la nécessité de dialyse, la durée de l'anurie, une polynucléose supérieure à 20000/mm<sup>3</sup> (85) et une atteinte du SNC. La présence d'une anurie à la phase initiale est un facteur de risque majeur d'évolution vers des lésions rénales. Ce critère a déjà été mis en évidence par différents travaux (77, 81). Oakes et al. en 2008, dans une cohorte de 159 enfants avec un recul moyen de 8,7 ans après le SHU D+, ont montré qu'en cas d'anurie pendant 6 à 10 jours ou plus de 10 jours, le risque de protéinurie était de 32 % et 67 %, le risque d'HTA de 14 % et 56 %, le risque d'IRC de 50 % et 78 %, respectivement. La durée d'anurie est directement associée à l'importance de l'atteinte rénale : les nécroses corticales ou les MAT atteignant plus de 50% de

glomérules n'étaient retrouvées à la biopsie rénale que chez les patients ayant présenté plus de huit jours d'anurie (82). Dans notre cohorte, seulement la durée de dialyse était retrouvée comme facteur prédictif de séquelles rénales et une durée d'anurie supérieure à sept jours restait à la limite de la significativité.

Le suivi à vie des patients ayant présenté un SHU D+ avec un de ces facteurs de risques d'atteinte rénale à long terme est une évidence bien que parfois difficile à mettre en place en pratique. Il est néanmoins légitime d'assurer un suivi à vie pour tout patient ayant présenté un SHU D+. Dans notre étude, 28% des patients n'ayant aucun stigmatisme rénal à un an présentaient des signes d'atteinte rénale aux dernières nouvelles. Rosales et al. ont montré que parmi les patients avec séquelles rénales à 5 ans, 18% n'avaient aucune atteinte rénale apparente un an après la phase aiguë. Spizziri et al ont montré qu'un quart de leurs patients avait développé une protéinurie après plus d'un an d'évolution. Bien qu'ils aient un risque moindre d'évolution vers l'insuffisance rénale à long terme, ces patients sans atteinte apparente à court terme ont subi une réduction néphronique au moment du SHU qui n'est pas évaluable. Repetto et al. (47) et Huseman et al. (86) suggèrent que la réduction du nombre de néphrons fonctionnels suite à la phase aiguë du SHU (glomérulosclérose secondaire aux lésions de MAT rénales) entraîne une hyperfiltration compensatrice des néphrons restants, ce qui conduit, à plus ou moins longue échéance, à une altération de ces néphrons sans pour autant être associée à une protéinurie, une HTA ou une insuffisance rénale initialement. L'ensemble de ces résultats montre la nécessité d'un suivi rénal prolongé après un SHU typique afin de dépister les séquelles rénales le plus rapidement possible et de proposer une thérapeutique néphroprotectrice. Les recommandations concernant la durée et les modalités du suivi à long terme chez les patients atteints de SHU D+ sont manquantes. Nous recommandons, en nous basant sur les données de la littérature et sur les résultats de cette étude, un suivi annuel de tous les patients présentant des facteurs de risques pendant une durée de 10 ans, puis en l'absence de toutes séquelles rénales, un suivi à vie tous les deux ans durant les 10 années suivantes et enfin tous les cinq ans à vie.

Notre étude comporte plusieurs limites. Son caractère rétrospectif est la principale. De nombreuses données sont manquantes, en raison des difficultés à retrouver les dossiers des patients et à la perte de documents papiers au cours du temps. Concernant les données bactériologiques, les centres de références étant à Paris, des résultats ont été

égarés ou non retransmis dans les dossiers. De même pour le suivi des patients à un an, certaines données sont manquantes, notamment car les patients n'ont pas tous été suivis au CHU de Bordeaux. Dans l'évaluation du suivi à long terme, quelques patients ont été perdus de vue (sept sur 97 survivants). Cependant, avec une population de 99 patients, notre cohorte est largement représentative au vu de l'incidence de la maladie (environ 100 cas par an en France).

## 4.6. SHU à *Streptococcus pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*

### *SHU Streptococcus pneumoniae*

Les SHU secondaires à une infection invasive à *S. pneumoniae* représentent chez l'enfant 2 à 5 % de la totalité des SHU mais 50% des SHU non liés aux STEC. Ils touchent essentiellement les enfants de moins de 2 ans. Le SHU à pneumocoque survient dans un contexte d'infection invasive à pneumocoque (87) : on retrouve fréquemment une pneumopathie, parfois compliquée par un empyème pleural, ou une bactériémie. Dix à 30 % se présentent avec une méningite (88). Cependant, moins de un pour cent des enfants de moins de 2 ans ayant une infection invasive à pneumocoque développent un SHU (88).

Plusieurs études trouvent une augmentation de son incidence depuis quelques années (89). Le mécanisme du SHU à pneumocoque est particulier : une toxine pneumococcique, la N-acétylneuraminidase clive l'acide N-acétylneuraminique présent sur les membranes des globules rouges, des plaquettes et des endothéliums vasculaires rénaux, exposant ainsi le cryptantigène de Thomsen-Friedenreich (antigène T) (90). Celui-ci est reconnu par les IgM de l'individu, ce qui entraîne l'agglutination des globules rouges, une hémolyse, une agrégation plaquettaire et une microangiopathie thrombotique. L'antigène T est également reconnu par la lectine d'arachide, phénomène à l'origine du test de détection de l'antigène T (dit « test d'activation T »).

La survenue du SHU dans un contexte d'infection invasive à pneumocoque suffit à orienter le diagnostic, confirmé par la positivité des cultures (hémoculture, liquide pleural ou cérébrospinal) ou par la recherche de l'antigène polysaccharidique pneumococcique ou de l'ARN ribosomal 16S du pneumocoque. La positivité du test de Coombs direct et du test d'activation T confirment le diagnostic. Le test d'activation de l'antigène T est très sensible (proche de 100%) mais peu spécifique (50%) (91).

Différents sérotypes ont été identifiés parmi les pneumocoques responsables des SHU (4, 6B, 14, 23F, 3 et 19A) (92). Une augmentation du nombre d'infections invasives à pneumocoque de sérotype 19A (non compris dans le vaccin anti-pneumococcique conjugué à sept valences) a été constatée, initialement aux États-Unis, mais également au Royaume-Uni (dans 50% des cas d'une série anglaise). Le nouveau vaccin à 13 valences permet désormais de couvrir un grand nombre de sérotypes dont le 19A.



Soixante à 85% des patients nécessitent d'être dialysés. Les besoins transfusionnels, la durée d'épuration extra-rénale et la durée d'hospitalisation sont plus importants que dans les SHU à STEC (93). L'antibiothérapie doit être mise en route le plus rapidement possible. Le plasma, qui contient de manière naturelle des IgM anti-T, est susceptible de relancer ou d'aggraver le processus hémolytique : la plupart des auteurs maintiennent la recommandation d'éviter l'administration de plasma et de culots globulaires ou de concentrés plaquettaires non lavés aux enfants atteints, a fortiori si le test d'activation T est positif (94).

L'évolution des SHU à pneumocoque est moins favorable que celle des SHU typiques (93). Les complications neurologiques aiguës sont plus fréquentes. Le pronostic rénal reste moins bon, jusqu'à 10% des patients évoluant d'emblée vers l'IRT. La mortalité, liée principalement aux complications de la méningite ou de la septicémie à pneumocoque, reste supérieure à celle des SHU à STEC. La mortalité et l'évolution du SHU à pneumocoque ont été largement améliorées ces dernières années, en raison d'une meilleure connaissance de cette affection (incidence en augmentation) et d'une prise en charge en réanimation mieux adaptée. En effet, la mortalité des 74 cas de SHU à pneumocoque de la littérature est de 19 %, mais elle descend à 3,3 % si on ne considère que les 30 cas les plus récents (ce qui rejoint celle des SHU typiques) (95).

### ***SHU à *Mycoplasma pneumoniae****

Dans notre étude, un cas de SHU à *Mycoplasma pneumoniae* a été rapporté (96). Après avoir éliminé différentes hypothèses diagnostiques (SHU typique, SHU atypique, manifestations auto immunes secondaires à *M. pneumoniae* ou encore activation de la voie alterne du complément) et devant la certitude diagnostique de l'infection à *M. pneumoniae* et la résolution des symptômes sous traitement antibiotique (josamycine), le diagnostic de SHU post infectieux à *M. pneumoniae* a été retenu. Nous n'avons pas retrouvé d'autres cas à *M. pneumoniae* décrit dans la littérature.

## 5. Conclusion

Le SHU D+ de l'enfant est une maladie rare et potentiellement grave. Son incidence en Aquitaine semble en augmentation depuis quelques années, notamment du fait de plusieurs épidémies récentes. La recherche bactériologique est essentielle au diagnostic. Elle doit être systématique dès la prise en charge initiale pour améliorer la surveillance épidémiologique du SHU et estimer l'incidence des diarrhées à STEC en France. Le pronostic initial est bon avec moins de 3% de mortalité. Les complications neurologiques et cardiaques sont les facteurs déterminants le pronostic vital en phase aiguë. Cependant l'évolution à long terme montre l'apparition ou l'aggravation de lésions rénales. Avec un suivi médian de huit ans et demi, près de la moitié des patients présentent des séquelles rénales à type de protéinurie ou d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale chronique. Le principal facteur de mauvais pronostic rénal à long terme est la durée de dialyse initiale. La présence de signes d'atteinte rénale à un an du SHU est également prédictive de séquelles rénales à long terme. Cependant, près de 30% des patients n'ayant aucune atteinte rénale apparente à un an post SHU vont développer des séquelles à long terme confirmant la nécessité d'un suivi néphrologique à vie de l'ensemble des enfants avec un diagnostic de SHU. Des études à venir devront préciser l'impact de nouvelles approches thérapeutiques telles que l'eculizumab sur le pronostic à court et long terme du SHU D+.

## 6. Bibliographie

1. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Syndrome hémolytique et urémique : aspects microbiologiques. *Arch Pediatr* 2001;8:785-791.
2. Loirat C, Mariani-Kurkdjian P, Fremeaux-Bacchi V. Le syndrome hémolytique et urémique en 2013. *Arch Pediatr* 2013;20:827-830.
3. Richardson S, Karmali M, Becker L, Smith C. The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections. *Hum Pathol* 1988;19:1102-1108.
4. Copelovitch L, Kaplan B. The thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1761-1767.
5. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann R, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-909.
6. Habib R, Mathieu H, Royer P. Hemolytic-uremic syndrome of infancy: 27 clinical and anatomic observations. *Nephron* 1967;4:139-172.
7. Butler T, Islam MR, Azad MA, Jones PK. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during shigellosis. *J Pediatr* 1987;110:894-897.
8. Haus-Cheymol R, Espie E, Che D, Vaillant V, De Valk H, Desenclos J. Association between indicators of cattle density and incidence of paediatric haemolytic-uraemic syndrome (HUS) in children under 15 years of age in France between 1996 and 2001: an ecological study. *Epidemiol Infect* 2006;134:712-718.
9. Slayton R, Turabelidze G, Bennett D, Schwensohn CA, Yaffee AQ, Khan F, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157:H7 associated with romaine lettuce consumption, 2011. *PloS One* 2013;8:e55300.
10. Decludt B, Bouvet P, Mariani-Kurkdjian P, Grimont F, Grimont PA, Hubert B, et al. Haemolytic uraemic syndrome and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in children in France. *Epidemiol Infect* 2000;124:215-220.
11. 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;5:1218-1228.
12. 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;290:1360-1370.
13. 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;54:1413-1421.
14. De Loos F, Huijben KM, Van der Kar NC, Monnens LA, Van den Heuvel LP, Groener JE et al. Hemolytic uremic syndrome attributable to *Streptococcus pneumoniae* infection: a novel cause for secondary protein N-glycan abnormalities. *Clin Chem* 2002;48:781-784.
15. Loupiac A, Elayan A, Cailliez M, Adra A-L, Decramer S, Thouret M-C, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1045-1049.

16. Dragon-Durey M-A, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2009;46:447-450.
17. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:240-245.
18. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150-2155.
19. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112:4948-4952.
20. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12966-12971.
21. Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, Frémeaux-Bacchi V, Blouin J, Deschenes G, et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2318-2326.
22. Furlan M. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000;30:71-81.
23. Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS, et al. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:934-937.
24. Young BA, Marsh CL, Alpers CE, Davis CL. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome following kidney and kidney-pancreas transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996;28:561-571.
25. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.
26. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
27. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831-846.
28. O'Brien AD, LaVeck GD. Purification and characterization of a Shigella dysenteriae 1-like toxin produced by Escherichia coli. *Infect Immun* 1983;40:675-683.
29. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-1086.
30. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
31. Hurley BP, Thorpe CM, Acheson DW. Shiga toxin translocation across intestinal epithelial cells is enhanced by neutrophil transmigration. *Infect Immun* 2001;69:6148-6155.
32. Zoja C, Angioletti S, Donadelli R, Zanchi C, Tomasoni S, Binda E, et al. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappaB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* 2002;62:846-856.

33. Proesmans W. The role of coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:201-205.
34. Inward CD, Howie AJ, Fitzpatrick MM, Rafaat F, Milford DV, Taylor CM. Renal histopathology in fatal cases of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *British Association for Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol* 1997;11(5):556-559.
35. Moghal NE, Ferreira MA, Howie AJ, Milford DV, Raafat E, Taylor CM. The late histologic findings in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1998;133:220-223.
36. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:658-669.
37. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:195-208.
38. Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjian P, Bouvet P, Haeghebaert S, Filliol I, et al. Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age, a system to monitor O157 and non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in France, 1996-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:595-601.
39. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis* 2005;11:590-596.
40. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002;186:493-500.
41. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris L, Edefonti A, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988-2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:106-108.
42. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Spartà G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr* 2010;169:591-598.
43. Cummings KC, Mohle-Boetani JC, Werner SB, Vugia DJ. Population-based trends in pediatric hemolytic uremic syndrome in California, 1994-1999: substantial underreporting and public health implications. *Am J Epidemiol* 2002;155:941-948.
44. Elliott EJ, Robins-Browne RM, O'Loughlin EV, Bennett-Wood V, Bourke J, Henning P, et al. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch Dis Child* 2001;85:125-131.
45. Proulx F, Sockett P. Prospective surveillance of Canadian children with the haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:786-790.
46. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* 1997;52:1708-1719.
47. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. [*Escherichia coli* O104:H4: a hybrid pathogen]. *Arch Pediatr* 2012;19:97-100.
48. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, van der Heiden M, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771-1780.
49. Aldabe B, Delmas Y, Gault G, Vendrely B, Llanas B, Charron M, et al. Household transmission of haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O104:H4, south-western France, June 2011. *Euro Surveill* 2011;16.

50. King LA, Nogareda F, Weill F-X, Mariani-Kurkdjian P, Loukiadis E, Gault G, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011. *Clin Infect Dis* 2012;54:1588-1594.
51. King LA, Mailles A, Mariani-Kurkdjian P, Vernozy-Rozand C, Montet MP, Grimont F, et al. Community-wide outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 associated with consumption of frozen beef burgers. *Epidemiol Infect* 2009;137:889-896.
52. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-1936.
53. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW. Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:37-41.
54. 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;307:1046-1052.
55. Taylor CM. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1425-1431.
56. Chart H, Jenkins C. The serodiagnosis of infections caused by Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol* 1999;86:731-740.
57. Amouroux C, Adra A-L, Mouba J-F, Tenenbaum J, Ichay L, Dalla-Vale F, et al. Hemolytic uremic syndrome with severe neurological involvement: how should it be managed? *Arch Pediatr* 2012;19:150-155.
58. Bauer A, Loos S, Wehrmann C, Horstmann D, Donnerstag F, Lemke J, et al. Neurological involvement in children with *E. coli* O104:H4-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014 [Epub].
59. Takahashi K, Funata N, Ikuta F, Sato S. Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin-2. *J Neuroinflammation* 2008;5:11.
60. Steinborn M, Leiz S, Rüdiger K, Griebel M, Harder T, Hahn H. CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement: distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2004;34:805-810.
61. Gitiaux C, Krug P, Grevent D, Kossorotoff M, Poncet S, Eisermann M, et al. Brain magnetic resonance imaging pattern and outcome in children with haemolytic-uraemic syndrome and neurological impairment treated with eculizumab. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:758-765.
62. Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, Hall SM, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles 1985-8: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 1: Clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child* 1990;65:716-721.
63. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF. Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1693-1698.
64. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2013;28:919-925.
65. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 1988;2:279-285

66. 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;378:1089-1093.
67. 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;27:3807-3815.
68. 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.
69. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: new developments in pathogenesis and treatment. *Int J Nephrol* 2011;2011:908407.
70. 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;182:6394-6400.
71. 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;364:2561-2563.
72. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui H-N, Lacraz A, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:565-572.
73. 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;378:1166-1173.
74. Honda T, Ogata S, Mineo E, Nagamori Y, Nakamura S, Bando Y, et al. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome: successful treatment with thrombomodulin  $\alpha$ . *Pediatrics* 2013;131:e928-933.
75. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41:e115-135.
76. 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;290:1337-1344.
77. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11:156-160.
78. Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006;117:1656-1662.
79. Robson WL, Leung AK, Fick GH, McKenna AI. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1992;62:296-299.
80. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997;11:560-564.
81. Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang SY, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991;118:195-200.
82. Gagnadoux MF, Habib R, Gubler MC, Bacri JL, Broyer M. Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1996;46:39-41.

83. Milford DV, White RH, Taylor CM. Prognostic significance of proteinuria one year after onset of diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991;118:191-84.
84. Schlieper A, Orrbine E, Wells GA, Clulow M, McLaine PN, Rowe PC. Neuropsychological sequelae of haemolytic uraemic syndrome. Investigators of the HUS Cognitive Study. *Arch Dis Child* 1999;80:214-220.
85. Buteau C, Proulx F, Chaibou M, Raymond D, Clermont MJ, Mariscalco MM, et al. Leukocytosis in children with Escherichia coli O157:H7 enteritis developing the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:642-647.
86. Hüseman D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrich JH, et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999;13:672-677.
87. Huang DT-N, Chi H, Lee H-C, Chiu N-C, Huang F-Y. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:608-610.
88. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2002;110:371-376.
89. McTaggart SJ, Burke JR. Streptococcus pneumoniae-induced haemolytic uraemic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998;34:192-195.
90. McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, Postlethwaite RJ, Taylor CM. Haemolytic uraemic syndrome and the Thomsen Friedenreich antigen. *Pediatr Nephrol* 1989;3:135-139.
91. Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and streptococcus pneumoniae: improving our understanding. *J Pediatr* 2007;151:113-114.
92. Cabrera GR, Fortenberry JD, Warshaw BL, Chambliss CR, Butler JC, Cooperstone BG. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive Streptococcus pneumoniae infection. *Pediatrics* 1998;101:699-703.
93. Nathanson S, Deschênes G. Prognosis of Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:362-365.
94. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19:317-321.
95. Lee C-F, Liu S-C, Lue K-H, Chen J-P, Sheu J-N. Pneumococcal pneumonia with empyema and hemolytic uremic syndrome in children: report of three cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:348-352.
96. Godron A, Pereyre S, Monet C, Llanas B, Harambat J. Hemolytic uremic syndrome complicating Mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2057-2060.



## **7. Annexes**

**Annexe 1** : Ordonnance pour réalisation du bilan sang et urine.

**Annexe 2** : Lettre d'information adressée aux parents.

**Annexe 3** : Recommandations INVS pour prévenir la transmission des infections à STEC.

**Annexe 4** : Bilan à réaliser en présence d'un syndrome hémolytique et urémique (protocole bordelais).

**Annexe 5** : Protocole microbiologique pour le diagnostic des infections à STEC (Institut Pasteur).

**Annexe 6** : Fiche de surveillance du SHU typique chez les enfants âgés de moins de 15 ans (INVS).

**Mots clés** : syndrome hémolytique et urémique, pédiatrie, STEC, Escherichia Coli, hypertension artérielle, protéinurie, insuffisance rénale.

## Annexe 1

GRUPE HOSPITALIER PELLEGRIN  
Hôpital Pédiatrique

Conventionné

Place Amélie Raba-Léon  
33076 BORDEAUX CEDEX

*cerfa*

N° 60-3937

Date de naissance :

Enfant :

Poids :

Date :

Réaliser dans un laboratoire de ville :

### **Bilan sang :**

- NFS plaquettes
- Ionogramme sanguin
- Urée et créatinine

### **Bilan urinaire sur une miction :**

Protéinurie (en g/l) et rapport protéinurie/creatininurie (en mg/mmol).

FAXER LES RESULTATS LE PLUS RAPIDEMENT POSSIBLE au Dr Llanas

Service de Néphrologie pédiatrique 5B de l'hôpital des enfants de Bordeaux

Au 05.56.79.56.58

Ou par mail à l'adresse suivante : [catherine-monet@hotmail.fr](mailto:catherine-monet@hotmail.fr)

Ordonnance rédigée par l'interne  
Sous la responsabilité du

MONET Catherine

Dr LLANAS Brigitte  
N°RPPS



10002773678

## Annexe 2

Bordeaux le 27/01/2014

Madame, Monsieur,

Votre enfant a été hospitalisé entre 1992 et 2012 dans un service de pédiatrie en Aquitaine pour la prise en charge d'un Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU).

Nous reprenons contact avec vous car nous réalisons une étude ayant pour objectif d'évaluer le devenir à long terme des enfants ayant présenté un SHU au cours des 20 dernières années. Des études récentes ont mis en évidence la nécessité d'un suivi à long terme chez les patients ayant présenté un SHU. En effet, on sait désormais qu'il faut surveiller la fonction rénale en raison de possibles séquelles plus ou moins tardives pouvant passer inaperçues. De plus, nous espérons en recueillant ces informations, améliorer le suivi sur le long terme pour les futurs enfants atteints.

Comme convenu par téléphone, vous trouverez ci-joint une ordonnance pour réaliser une analyse urinaire et une analyse sanguine.

Les informations recueillies seront traitées de manière anonyme. Les résultats vous seront transmis dès que nous les aurons interprétés.

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Dr Llanas Brigitte  
Dr Harambat Jérôme  
Monet Catherine, interne

Service de Néphrologie pédiatrique  
Hôpital des enfants de Bordeaux  
Place Amélie Raba Leon  
33076 Bordeaux

### **Annexe 3**

#### **Recommandations INVS pour prévenir la transmission**

##### **du SHU à STEC :**

- Cuire les viandes à cœur, surtout la viande hachée de bœuf, pour les jeunes enfants
- Ne jamais donner du lait cru ou du fromage à base de lait cru aux jeunes enfants. Préférer les fromages à pâte cuite (emmental, comté), les fromages à tartiner et les fromages au lait pasteurisé
- Ne donner aucun aliment non pasteurisé aux jeunes enfants (jus de pomme, etc.)
- Laver soigneusement les légumes, les fruits et les herbes aromatiques qui sont consommés crus
- Conserver séparément les aliments crus et les aliments cuits ou prêts à être consommés
- Bien cuire les restes alimentaires et les plats cuisinés
- Laver soigneusement les instruments et le plan de cuisine, surtout s'ils ont été en contact avec de la viande crue
- Se laver les mains en sortant des toilettes (enfants et adultes)
- Se laver les mains avant de préparer les repas et après manipulation de viande crue
- En cas de gastroentérite, éviter de se baigner dans des bains publics et de préparer les repas
- Interdire aux jeunes enfants de boire de l'eau non traitée (puits, torrents, etc.) et éviter qu'ils avalent l'eau de baignade (lac, étang, piscine d'eau non chlorée)
- Éviter le contact des jeunes enfants avec les vaches, veaux, moutons, chèvres, daims et leur environnement (abreuvoir, fumier, etc.). En cas de contact, leur laver soigneusement les mains

## Annexe 4

### Bilan à réaliser en présence d'un syndrome hémolytique et urémique

J Harambat, B Llanas Centre de Compétence des Microangiopathies Thrombotiques

- **NFS-plaquettes, réticulocytes, schizocytes + 2 déterminations Coombs RAI**
- **Ionogramme sanguin, urée/créatininémie, transaminases, lipase, LDH, haptoglobine, troponine**
- **Hémoculture + ECBU**
- **Coproculture et recherche de Shigatoxines** : pot à coproculture si selles, sinon écouvillonnage rectal (écouvillon avec fond gélosé) à envoyer à température ambiante + bon vert laboratoire de bactériologie (en spécifiant « SHU » +++) – joindre la fiche de renseignement à remplir (annexe 1)
- **Sérologie *E coli*** : tube jaune gel (2,5 ml) – à envoyer à température ambiante + bon vert laboratoire de bactériologie – joindre la fiche de renseignement (annexe 1) à l'adresse indiquée
- **Complément (C3, C4, CH50)** : 1 tube sec rouge dans la glace + bon saumon laboratoire d'immunologie
- **Sérothèque** : Tube rouge (5 ml) – pour congélation à adresser en immunologie Dr Contin-Bordes en précisant sérothèque pour SHU avec nom (étiquette) et date du prélèvement.
- **Suivi épidémiologique national (RNSP)** : Fiche de renseignement (annexe 2)
- **Echographie cardiaque**

## Annexe 5



### DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTEURS DE SHIGATOXINES

PROTOCOLE MICROBIOLOGIQUE  
Recherche d'*Escherichia coli* producteur de shigatoxines (STEC)

#### 1 - Prélèvement et transport d'échantillons de selles

##### Milieu de transport :

De préférence : milieu T.G.V A.E.R (BIORAD)

Le milieu de transport se présente sous forme d'un dispositif composé de 2 compartiments :

- l'un, contenant l'écouvillon monté en coton hydrophile, avec tige de bois,
- l'autre, contenant le milieu de transport gélosé, tous deux rattachés à une baguette centrale.

En cas d'absence de selles, effectuer un recueil par écouvillonnage rectal (et non anal) et le placer dans le milieu de transport.

##### Mode d'emploi :

- libérer l'écouvillon en enlevant le tube protecteur
- prélever 1 à 2 grammes de selles avec l'écouvillon
- déboîter la bague-support du tube contenant le milieu de transport
- introduire l'écouvillon dans le milieu du transport gélosé
- boucher hermétiquement en immergeant le coton hydrophile dans le milieu
- par prudence , scotcher le bouchon
- conserver entre + 2°C et 20°C.

Noter précisément sur l'étiquette : nom et prénom du patient  
date du prélèvement  
nom du service et de l'établissement hospitalier

##### Remplir une fiche accompagnatrice

##### Expédition :

L'expédition doit être faite :

- par courrier rapide, si possible, le tube enveloppé dans du papier à bulles.
- courrier adressé à : **Patricia MARIANI**

**Laboratoire associé au CNR des *Escherichia coli* et *Shigella***

Service de Microbiologie

Hôpital Robert Debré

48 Boulevard Sérurier

75019 Paris Cedex 19

Tél : 01 40 03 23 40

Fax : 01 40 03 20 20

e-mail : [patricia.mariani@rdb.ap-hop-paris.fr](mailto:patricia.mariani@rdb.ap-hop-paris.fr)

**En cas de problème** ou questions, contacter le laboratoire avant envoi du prélèvement



## DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTEURS DE SHIGATOXINES

SERODIAGNOSTIC DES INFECTIONS A STEC  
Recherche d'anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide  
d'*Escherichia coli* producteur de shigatoxines (STEC)

### 2 - Prélèvement et transport des sérums

#### **Prélèvements :**

Nature : sérum (sang coagulé et centrifugé, non hémolysé)  
Quantité : 1 ml minimum

Conditions de **transport** : T° ambiante/4°C (congélation possible si traitement différé)

**Noter précisément sur l'étiquette** : nom et prénom du patient  
date du prélèvement  
nom du service et de l'établissement hospitalier

#### **Remplir la fiche accompagnatrice**

#### **Expédition :**

L'expédition doit être faite :

- par courrier rapide, si possible, le tube enveloppé dans du papier à bulles.
- courrier adressé à : **Ingrid FILLIOL**

**Centre National de Référence des *Escherichia coli* et *Shigella***

Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes

Institut Pasteur

28 rue du Docteur Roux

75724 Paris Cedex 15

Tél : 01 45 68 87 39

Fax : 01 45 68 88 37

e-mail : [ifilliol@pasteur.fr](mailto:ifilliol@pasteur.fr)

adresse électronique du CNR : [colishig@pasteur.fr](mailto:colishig@pasteur.fr)

**En cas de problème** ou questions, contacter le laboratoire avant envoi du prélèvement ou consulter le site : [www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/ecolishig/ecolishig-index.html](http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/ecolishig/ecolishig-index.html)

## Annexe 6



### Surveillance du Syndrome Hémolytique et Urémique typique (post-diarrhérique) chez l'enfant âgé de moins de 15 ans

Droit d'accès et de vérification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 06-01-1978)

**Définition de cas : début brutal d'une anémie hémolytique avec insuffisance rénale**

- Anémie hémolytique microangiopathique

hémoglobine < 10g/100ml  
ou schizocytose ≥ 2% (ou ≥ ++)

- Insuffisance rénale :

créatininémie > 60 μmol/L si âge < 2 ans, > 70μmol/L si âge ≥ 2 ans  
et/ou hématurie > 20 000/ml (ou ≥ ++)  
et/ou protéinurie > 1g/L

Nom : ..... Prénom : .....  
Date de naissance : ...../...../..... Sexe : M  F   
Commune de résidence : ..... Code postal : | | | | | | | |  
Téléphone des parents : .....

#### Diarrhée dans les semaines précédant le SHU

Oui  Non  Inconnu  Date de début : ...../...../.....  
Présence de sang dans les selles : Oui  Non  Inconnu   
Hospitalisation pour cette diarrhée : Oui  Non  Inconnu

#### Syndrome Hémolytique et Urémique

Date de diagnostic : ...../...../.....

Biologie : (résultats les plus défavorables avant transfusion ou dialyse)

Hémoglobine	g/100 ml	Schizocytes	%
Plaquettes		Créatininémie	mol/L

Coproculture : Date : ...../...../.....

<i>Salmonella</i> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/>	<i>Shigella</i> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/>
<i>Yersinia</i> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/>	<i>Campylobacter</i> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/>
<i>E. coli</i> O157:H7 Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/>	
<i>E. coli</i> entérohémorragique Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Si positif, quel sérotype : .....	
Recherche de facteurs de virulence dans les selles : Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Si positif, quels facteurs : .....	

Sérologie 1 : Date : ...../...../..... Sérologie 2 : Date : ...../...../.....

Résultats : Positif  (quel sérotype : ..... ) Négatif

Traitement :

Transfusion	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Dialyse	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
-------------	------------------------------	------------------------------	---------	------------------------------	------------------------------

Date de sortie : ...../...../.....

Décès : Oui  Non  Si oui, date du décès : ...../...../.....  
Cause du décès : .....



---

Notion d'autres cas de SHU typiques dans l'entourage (famille, collectivité, même village, même département, etc.) dans le mois précédant le SHU

Oui  Non  Inconnu

*Si oui*, préciser le contexte : .....

Notion de cas de diarrhée dans l'entourage dans les 15 jours précédant ou suivant le début du SHU

Oui  Non  Inconnu

*Si oui*, préciser le lieu : Famille  Collectivité  Autre entourage

Fréquentation d'une collectivité : Oui  Non  Inconnu

*Si oui*, repas à la cantine: Oui  Non  Inconnu

---

Facteurs de risque dans les 15 jours précédant le SHU

- Consommation de **lait non pasteurisé** Oui  Non  Inconnu

- Consommation de **fromage au lait cru** Oui  Non  Inconnu

*Si oui*, type de fromage : .....

- Consommation de **steak haché** Oui  Non  Inconnu

*Si oui*, mode de cuisson à cœur : bleu  saignant  à point  très cuit

- Contact avec des **animaux de ferme** Oui  Non  Inconnu

- **Baignade** (piscine, rivière, étang, etc.) Oui  Non  Inconnu

- **Événement particulier** (fête, mariage, voyage, etc.) Oui  Non  Inconnu

*Si oui*, quel événement : .....

Si un aliment (ou une source d'infection) est suspecté, le préciser : .....

.....  
.....  
.....

---

Médecin déclarant :

Date : ...../...../.....

**Hôpital** :

Téléphone :

Service :

---

Fiche de surveillance à renvoyer à  
**Institut de Veille Sanitaire**  
Département des Maladies Infectieuses  
Drs E. Espié ou V. Vaillant  
Tél : 01 41 79 67 35 (ou 33) - **Fax : 01 41 79 67 69**

*Institut de Veille Sanitaire - 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex*

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.