



Traitemen^t par eculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique de l'enfant : étude rétrospective contrôlée

Audrey Chevallier

► To cite this version:

Audrey Chevallier. Traitement par eculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique de l'enfant : étude rétrospective contrôlée. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02066675

HAL Id: dumas-02066675

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02066675>

Submitted on 13 Mar 2019

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 : 2018

N°3043

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Chevallier Audrey

Née le 04 octobre 1988, à Bègles (33)

Le Lundi 23 avril 2018

**Traitements par eculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique de l'enfant :
étude rétrospective contrôlée**

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Catherine DIDAILLER

Jury :

Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE, président du Jury

Monsieur le Professeur Olivier BRISSAUD

Madame le Docteur Cécile CONTIN-BORDES

Madame le Docteur Muriel-Yahsou DELMAS

Madame le Docteur Brigitte LLANAS

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Catherine DIDAILLER,
Pédiatre,
Chef de clinique assistant,

Un immense merci ma Cathy pour avoir accepté de te lancer dans cette « aventure » avec moi, de m'avoir soutenue, encouragée et guidée malgré tout. Il y a des rencontres qui marquent profondément et tu en fais partie. Si je parviens à devenir le tiers du médecin et de la formidable personne que tu es, j'estimerais avoir magnifiquement réussi ma vie. Travailler avec toi cette année a été un privilège, ton courage, ta détermination et ta passion m'impressionneront toujours, tu es la meilleure.

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE,
Néphrologue,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier.

Je vous présente mes remerciements les plus sincères pour l'honneur que vous m'avez accordée en acceptant de juger et de présider cette thèse.

Au rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Pascal BARAT,
Pédiatre,
Professeur des universités,

Je vous remercie d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse et de votre bienveillance au cours de ces années d'internat.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Brigitte LLANAS

Pédiatre,
Praticien Hospitalier.

Merci de ta participation enthousiaste à cette thèse et pour tous les enseignements tant humains que médicaux reçus durant ces 6 mois à travailler à tes côtés. Tu fais partie de ces médecins exceptionnels qui arrivent à partager leur passion de la médecine et à nous faire croire qu'on est capable de tout réussir.

Monsieur le Professeur Olivier BRISSAUD,

Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier.

Merci pour ta volonté d'enseigner et de transmettre tes connaissances. Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Madame le Docteur Muriel-Yahsou DELMAS,

Néphrologue,
Praticien hospitalier.

Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

Madame le Docteur Cécile CONTIN-BORDES,

Biologiste,
Maitre de conférences des universités,
Praticien hospitalier

Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Jérôme HARAMBAT,

Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier,

Impossible pour moi de ne pas te remercier « officiellement » pour ton investissement dans cette thèse et ton soutien indéfectible même longue distance. Ta patience et ta pédagogie font déjà l'unanimité, mais je crois que c'est ton humilité et ta gentillesse qui m'ont le plus marquées. Encore un immense merci à toi.

A mes proches,

A ma très nombreuse famille,

A ma formidable maman et à mon adorable papa, je crois qu'il n'existe pas assez de façon de vous dire merci. Vous avez traversé ces longues études à mes côtés en partageant les bons et surtout les mauvais moments, en subissant sans jamais vous plaindre mes doutes, mon sale caractère et mon magnifique « sens du rangement ». Vous avez fait beaucoup de sacrifices pour m'offrir toujours le meilleur et même si j'ai parfois du mal à vous exprimer ma reconnaissance, sachez que jamais je n'aurais pu en arriver là sans votre soutien. Je vous aime très fort, je ne pouvais pas rêver meilleurs modèles que vous. Merci pour tout.

A mon frérot que j'aime plus que tout au monde, même si on n'est pas les meilleurs pour se donner des nouvelles, je sais qu'on peut compter l'un sur l'autre. En tout cas, je suis fière de l'homme que tu es devenu et j'espère à mon tour te rendre fière de ta grande sœur.

A toute la famille Nelson, je vous remercie pour vos encouragements et votre foi en moi mais également pour tous nos repas de famille qui m'ont apporté de vraies bouffées d'oxygène (merci à Tata Béa et mamie Céline pour les restes surtout), les virées en boîtes mémorables (tata Sylvie et tonton Hervé), les petites attentions aux anniversaires (Tata Anita, Tonton Yves, tonton Jean-Paul, tata Sophie), et aux bons vins (Merci Papy et tonton Philippe).

A mes cousins et cousines tous plus exceptionnels les uns que les autres, j'ai vraiment une chance folle de vous avoir. Merci ma Jojo (la courageuse et l'aventurière), Laulau (la future infirmière), Toto (le pilier de la famille), Maelys (une autre future doctoresse), Mathéo, Alex, Chacha, Christophe, Céline, Nicolas, Nathalie, Cédric et Michael.

Aux Chevallier, à mamie Denise et papy Marcel qui ont été là à ma naissance et à presque tous mes noëls, j'aurais aimé partager ce moment avec vous deux. Mamie, je te suis extrêmement reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi. A ma marraine, l'exemple parfait de la superwoman, ta détermination m'a toujours inspirée, merci à toi et à tonton Claude. Aux 3 Jacquots juniors, à Romain et Carotte les adorables révolutionnaires de la famille et à ma Camille la tête pensante et notre lien à tous, un immense merci, hâte d'être à notre prochaine cousinade.

Et bien sûr un énorme **MERCI à mes fantastiques et merveilleux amis** sans qui je ne serais rien et qui me supportent depuis si longtemps.

A celles qui partagent ma vie depuis presque 15 ans, ma Pollet d'amour la personne la plus honnête, rigolote et entière que je connaisse, à mon Alma dont le cœur géant, la patience et le courage me touche et m'inspire (pas assez pour donner des news régulièrement mais bon il ne faut pas désespérer), à ma courageuse Mivuelle mon moteur et ma confidente, à Charline dont la générosité n'a pas d'égal (tu seras une maman formidable). Je vous aime les filles et merci pour tout. Et je n'oublie pas vos moitiés Cédric, Franfran et Clément, vous avez intérêt à prendre soin de mes meufs.

A mon petit Flo, mon frère adoptif, mon meilleur pote, merci d'avoir été là aux bons moments. Je t'adore (moins que ma mère mais ça compte quand même).

A Quitterie et Alex, merci pour toutes ces mémorables soirées conf, galas et autres innommables souvenirs de voyages. Je sais qu'il n'est pas toujours facile d'être amie avec moi, merci de vous accrocher. Notre trio n'a pas fini de voyager, de faire la fête (ou les Fêtes !!), et de regarder Top Chef. Je vous aime les poulettes.

A Emma que j'ai hâte de retrouver à Bayonne.

A mes amies de la faculté de médecine, pour tous ces moments partagés avec vous, merci à Alice, Edith, Anais, Eloise, Morgane.

Et enfin à l'**Hôpital des enfants de Bordeaux**, à tous les médecins, infirmières, auxiliaires, aide-soignantes, psychologues, enseignants, assistantes sociales, brancardiers, ASH, étudiants qui bossent sans relâche dans des conditions souvent difficiles pour soigner les autres. C'est clairement grâce à vous que l'on peut espérer soigner dignement les enfants. Un immense merci et surtout beaucoup de respect.

A l'équipe d'HDJ d'onco-hémato qui m'a guidée au cours de cette première année d'internat, merci Yohan, Cécile, Marie et Claire, Anne-Sophie, Anne, Annette et aux autres.

A mon improbable mais au combien géniale Team du 4ème B avec qui j'ai partagé des moments magiques, merci à toi ma Claire-Marie ma coloc et adoratrice de fromage préférée, à Mélanie (et à Arthur), à Agnès, M. Sarlangue, Pomeline, Clarisse, Aurélie, Anne notamment.

A l'équipe de Bayonne, mes futurs collègues, merci de m'avoir montré cet aspect du métier du pédiatre, votre passion, votre cohésion et votre gentillesse m'ont accompagnées au long de mes études. Merci pour votre confiance.

A mes merveilleuses morues qui m'ont aidée à survivre à la réa grâce à leur humour (parfois douteux certes mais toujours génial n'est-ce pas Nathalie et Cycy ?), à leur bonne humeur et gentillesse (ma Collet, ma petite Marion et Marie), à leur patience et écoute (Manon) et à leur génie bienveillant (Elodie). Vous êtes mon coup de foudre amical les meufs, merci pour TOUT. Un autre merci à Zaza, Béné, Emma, Anna, Bonafifou et toutes celles que je n'ai pas cité mais que je n'oublierai jamais.

A l'équipe de Pau avec qui j'ai partagé des moments fantastiques, un grand merci, notamment à Claire Gockel avec qui j'aurai aimé vivre ce moment. Tu me manques.

A ma Team du 5^{ème} A, Marie, Sido, Julie, Anne-Laure, Valérie, François, Mike, Haude, Stéphane, Thierry avec qui j'ai partagé un semestre de folie, merci pour ces magnifiques moments ensemble. Un immense merci à l'équipe paramédicale qui a rendu ce stage aussi génial, Marina, Pascale, Emilie, Stéphanie, Marion, Camille Isabelle Martineau (encore merci pour le bureau d'internes) et à toutes celles que j'oublie de mentionner.

A l'équipe de la maternité, qui a eu le plaisir de partager cette « douce » préparation de thèse avec moi. Merci à Elodie (mon binôme réunionnais), Ambre, Damien, les pioupious du 4B (Justine, Greg et Audrey), à ma géniale chef de clinique Noémie (cœur, cœur, Love), à Adeline, Sophie et Esti pour votre compréhension et votre soutien. Aux grands chefs aussi pour la passion dont vous faites preuve à soigner les petites crevettes et nous enseigner comment le faire au mieux, merci à Christophe, Eric, Muriel, Sandrine, Laurent et Olivier. Un merci géant aux « filles » dont la bonne humeur motive pour aller bosser, à Aurélie (double citation tellement je t'adore), Virginie, Sarah, Caro, Marlène, Gwen, Emilie, Mama, Hélène et aux autres (difficile de citer tout le monde).

Et bien sûr, mention spéciale à **l'équipe du 3 ème A**, mon meilleur stage, celui qui m'a fait découvrir Marie sans filtre, Bar, Cambos et Sarton qui du fait de leur « génialitude » resteront gravé dans mon cœur à vie (pur love les girls). A Astrid et Vanessa, deux femmes à qui je voue une admiration sans limites pour leurs compétences et leurs qualités humaines, vous avez la grande classe. A Cathy, Jérôme, Brigitte, Pascal que j'ai déjà cité. Merci à Flo qui fait un travail de dingue tout en gardant son éternelle bonne humeur. Merci à Véro, qui est à la tête de l'équipe la plus géniale de l'hôpital des enfants que je ne peux malheureusement pas citer en entier, Mumu (que j'adore), Laeti (ou wonderwoman même enceinte), Anne-Marie (la douceur incarnée), les Charlottes, Aurélie, Doudou, Nathalie, Mélissa (l'AS de mon cœur), Marie-Laure, Saida, les profs et j'en oublie certainement, un **IMMENSE MERCI** à tous pour ces 6 mois inoubliables.

Un dernier remerciement à tous les **patients et familles** dont j'ai eu le privilège de m'occuper, qui ont chamboulé ma vie et qui me poussent à continuer ce métier chaque jour.

Table des matières

1. INTRODUCTION	9
Physiopathologie	11
Traitement	14
Objectif de la thèse	17
Références.....	17
2. ARTICLE	19
Introduction	22
Methods.....	24
Results	28
Discussion	44
Conclusion.....	49
References.....	50
3. CONCLUSION.....	52

Liste des abréviations

SHU/HUS	Syndrome hémolytique et urémique/hemolytic and uremic syndrome
IRA/AKI	Insuffisance rénale aigue/acute kidney injury
STEC	Shiga toxin producing <i>Escherichia coli</i>
Stx1	Shiga-like toxin 1
Stx2	Shiga-like toxin 2
DFG/GFR	Débit de filtration glomérulaire/glomerular filtration rate
LDH	Lactate déshydrogénase/lactate dehydrogenase
Eae	Intimine
LPS	Lipopolysaccharides
PCR	Polymerase chain reaction
EER/RRT	Epuration extra-rénale/renal replacement therapy
IRM/MRI	Imagerie par résonnance magnétique/magnetic resonance imaging
HTA/HBP	Hypertension artérielle/high blood pressure
DP/PD	Dialyse péritonéale/peritoneal dialysis
HD	Hémodialyse/hemodialysis
IRC/CKD	Insuffisance rénale chronique/chronic kidney disease
Gb3	Globotriaosylcéramide
MAT/TMA	Microangiopathie thrombotique/thrombotic microangiopathy

1. INTRODUCTION

Description et épidémiologie

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'enfant a été défini par une triade de symptômes d'apparition brutale qui associe une anémie hémolytique intravasculaire mécanique, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë (IRA). La lésion histologique sous-jacente est celle d'une microangiopathie thrombotique (MAT) définie par une altération de l'endothélium vasculaire conduisant à une activation de l'agrégation plaquettaire et à la destruction mécanique des globules rouges. Ces mécanismes entraînent une coagulation intravasculaire localisée avec formation de microthrombi, en particulier dans la microvascularisation rénale.

Il existe plusieurs types de SHU, l'un est dit atypique et représente 5 à 10% des SHU (1). Il peut survenir à tout âge, y compris en période néonatale et sans diarrhée prodromique. Le SHU atypique est le plus fréquemment induit par des anomalies génétiques créant une dysrégulation dans la voie alterne du complément, pouvant toucher les facteurs H (20 à 30% des cas), I, B, MCP, le C3, la thrombomoduline, ou liées à la production d'autoanticorps anti-facteur H. Une mutation du gène d'une lipide kinase appelée DGKE, présente dans les cellules endothéliales et n'ayant rien à voir avec le complément a également été mise en évidence depuis 2013 et expliquerait 5% des SHU atypiques (1). Les infections invasives à pneumocoques peuvent être responsables d'un SHU. Il existe d'autres types de SHU dits secondaires (1), liés à des maladies préexistantes (lupus, syndrome des anti-phospholipides, HTA maligne, cancer, greffe de moelle ou d'organe solide), à certains traitements (chimiothérapie), à des virus (VIH, influenza,...), ou à la grossesse (HELLP syndrome).

D'autres cas, encore plus rares, souvent à début néonatal, sont liés à une anomalie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12 avec acidurie méthylmalonique.

Chez l'enfant, 90% des cas de SHU sont dits typique ou post-diarrhée. Ils surviennent secondairement à une infection bactérienne à *E. coli* entéro-hémorragique producteur de shigatoxines (shiga-toxin producing *E. coli* ou STEC), on parle alors de SHU à STEC (1). La contamination se fait lors de l'absorption de viande principalement bovine insuffisamment cuite, de produits laitiers non pasteurisés, d'eau, de fruits ou légumes contaminés. Une contamination inter humaine par voie oro-fécale est rare mais également possible notamment au sein des familles ou des collectivités.

Dans le SHU typique, le sérotype d'*E. coli* enteropathogène (EHEC) le plus fréquent est *E. coli* O157H7 (85% des cas) mais d'autres sérotypes peuvent être en cause, tels que 0104, 026, 055, 091, 0103, 0111, 0128, 0145. En Asie et en Afrique, la bactérie *Shigella dysenteriae* type 1 productrice de shigatoxine (STX 1) peut également être à l'origine d'un SHU. Sur 100 personnes qui entrent en contact avec un EHEC, 95 vont développer des diarrhées, 30 à 90 vont développer une colite hémorragique et seul 5 à 15 vont développer un SHU.

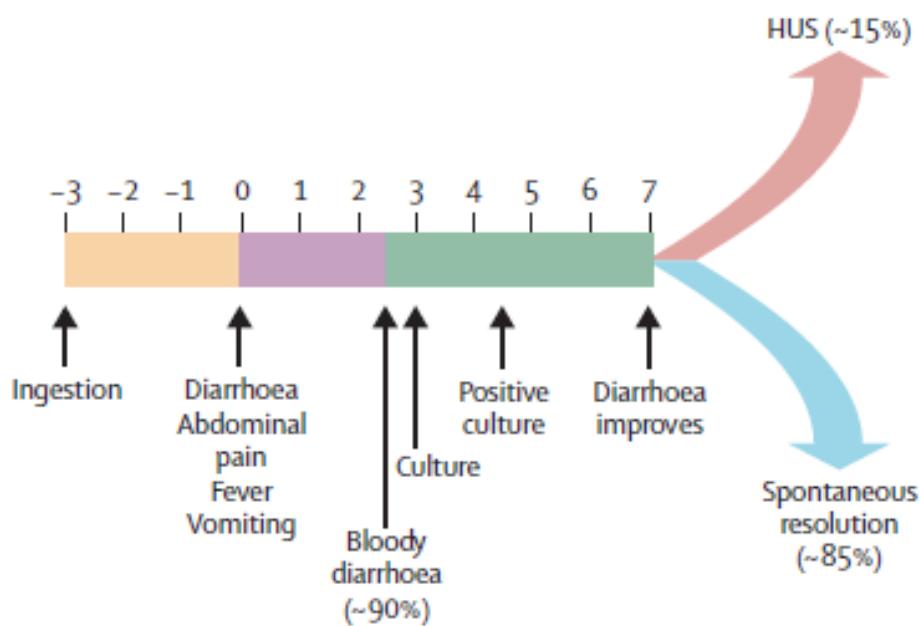
Depuis 1996, les cas de SHU typique survenant en France chez les enfants de moins de 15 ans sont déclarés à Santé Publique France (anciennement Institut de Veille Sanitaire) par l'ensemble des services de pédiatrie français. En 2016, l'incidence annuelle du SHU à STEC était d'environ 1 cas pour 100 000 enfants en France pour un total de 116 malades cette année-là (2). Il touche principalement les enfants entre 6 mois et 5 ans, en particulier en période estivale. Grâce au réseau de surveillance national, plusieurs épidémies à STEC ont pu être détectées en France au cours de ces dernières années.

Le pronostic à court terme du SHU typique 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. Selon une méta-analyse (3) 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.

Physiopathologie

Le SHU typique survient après une phase d'incubation de 1 à 7 jours suivie d'une phase prodromique de 4 à 7 jours avec diarrhées dans 90 % des cas, parfois sanguinolentes accompagnées de vomissements et douleurs abdominales (4).

Figure 1. Evolution clinique d'une infection à STEC (4)



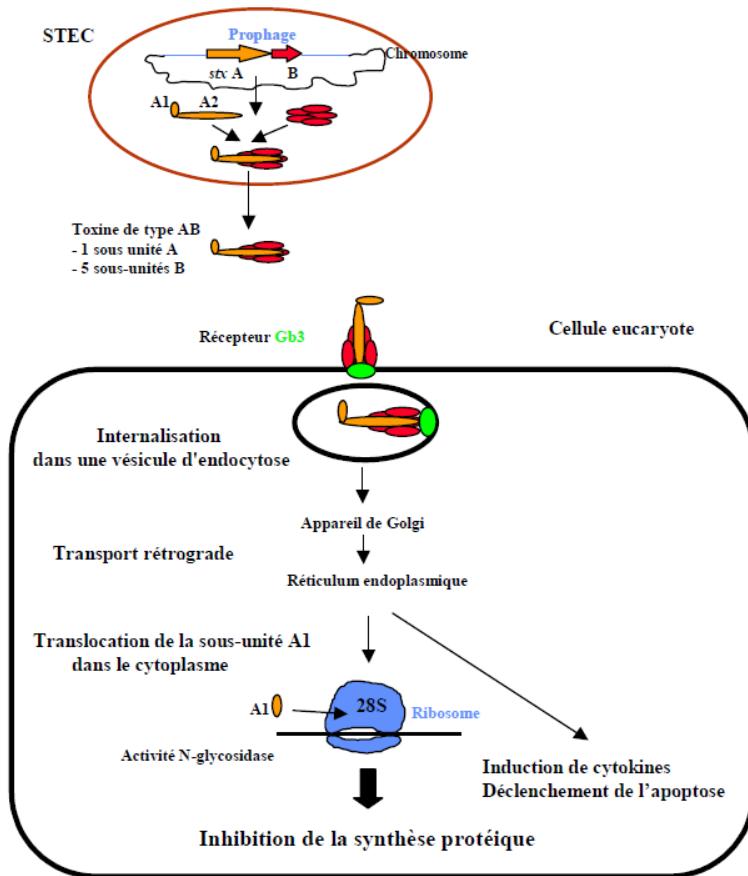
Le début du SHU est marqué par la survenue brutale d'une anémie hémolytique sévère, d'une thrombopénie avec souvent peu de signes cliniques (purpura ou saignement) et d'une insuffisance rénale avec dans 50% des cas une oligo-anurie associée.

Bien que les lésions à type de MAT soient principalement glomérulaires, des atteintes extra-rénales avec des atteintes gastro-intestinales, hépatiques, pancréatiques, cardiaques ou du système nerveux central peuvent également survenir (1, 4).

Lorsque la bactérie EHEC est ingérée, elle adhère à la bordure en brosse des entérocytes au niveau du colon et du caecum. Elle se multiplie alors et produit des shiga toxines de deux types (STX 1 et 2), composées chacune de deux sous unités A1 et B5. Les STX sont internalisées par endocytose dans la cellule colique. Ces STX vont se fixer à des polynucléaires neutrophiles pour être transférées par la circulation sanguine jusqu'aux organes cibles (principalement les reins mais également le cerveau, le cœur, le pancréas et le foie), dont les cellules expriment un récepteur spécifique le globotriaosylceramide (ou Gb3). La sous-unité B5 de la STX se fixe alors au Gb3 puis pénètre dans la cellule cible, la sous-unité A1 clive alors l'ARN ribosomal en éliminant une adénine et bloque la synthèse des protéines ce qui mène à l'apoptose cellulaire (Figure 2). Cette apoptose cellulaire conduit à l'activation de la voie alterne du complément et donc à l'activation de phénomènes pro-coagulants et pro-inflammatoires.

Les STX provoquent également au niveau de la cellule endothéliale glomérulaire l'exposition du facteur Willebrand provoquant l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales glomérulaires. On aboutit à la formation de thrombi fibrino-plaquettaires plus ou moins obstructifs dans la microvascularisation.

Figure 2. Mécanismes d'action des STEC (d'après Pradel et al 2001)



Des études *in vitro* sur des modèles murins suggèrent que la shiga toxine pourrait directement se lier au facteur H du complément et interférer avec son rôle de protection des endothéliums contre l'activation du complément (5). Un autre travail réalisé sur le sérum de patients atteints de SHU à STEC a permis de détecter des niveaux sériques élevés du complexe C5b-9 et une activation du facteur B (Bb) lors de la phase précoce du SHU (6). Une hyperactivation du complément à la phase initiale du SHU typique participerait donc aux lésions de MAT, renforçant l'hypothèse décrite par Noris et al selon laquelle le SHU à STEC, le SHU atypique et le PTT seraient toutes des maladies de l'activation du complément (7).

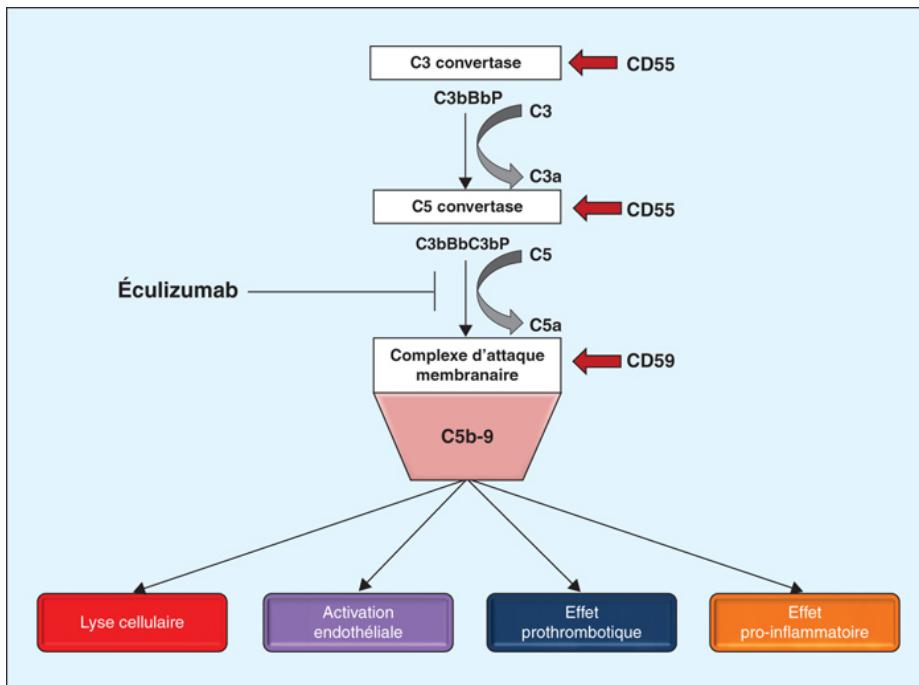
Traitemen

Le traitement du SHU à STEC est purement symptomatique à l'heure actuelle (1). Une épuration extra-rénale est nécessaire dans 30 à 60% des cas. Des concentrés globulaires sont souvent transfusés (si l'anémie est mal tolérée ou habituellement si l'hémoglobine est < 6 g/dl), les transfusions plaquettaires sont réservées aux saignements actifs ou en cas de gestes invasifs. Les traitements anti-hypertenseurs, anti-convulsivants, antalgiques et la correction des troubles hydro-électrolytiques constituent le socle de la prise en charge. Des échanges plasmatiques ou des séances d'immunoadsorption sont parfois utilisés dans les SHU à STEC avec atteinte neurologique grave bien qu'aucune étude n'ait démontré leur intérêt.

L'utilisation des antibiotiques reste débattue, et bien que des méta-analyses soient en faveur d'un rôle aggravant de l'antibiothérapie dans le SHU à STEC, l'étude des dernières épidémies de SHU semblent montrer que l'utilisation de l'azithromycine réduirait la durée de portage de la bactérie et réduirait la production *in vitro* de shiga-toxine contrairement aux fluoroquinolones (8, 9).

L'eculizumab (Soliris®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au composant C5 du complément, inhibant son clivage en C5a et C5b (Figure 3). Le C5a est responsable de l'activation des cellules inflammatoires et de la vasodilatation, le C5b lui entraîne la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM ou C5b-9) qui induit l'hémolyse et la formation de thrombi par l'activation plaquettaire ainsi que la destruction des micro-organismes. Cette thérapeutique a été validée en première intention pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne puis à partir de 2011 pour celui du SHU atypique de l'enfant et de l'adulte (1).

Figure 3. Mécanisme d'action de l'eculizumab (Soliris®), d'après Gendron 2017



Son utilisation dans le SHU typique repose sur l'hypothèse que l'endocytose des STX serait responsable de l'activation excessive de la voie alterne du complément conduisant à la formation de C5a et b.

En 2011, Lapeyraque et al publiait la première utilisation avec succès de l'eculizumab chez trois enfants atteints de SHU typique sévère, s'aggravant sur le plan neurologique malgré la dialyse et les échanges plasmatiques (10). Suite à cette étude et face à l'épidémie massive de SHU à *E. coli* O104:H4 qui a touché l'Allemagne en 2011, l'eculizumab, parfois en plus des échanges plasmatiques, a été intensément utilisé chez l'adulte et moins chez l'enfant lors de cette épidémie. Dans l'étude de Kielstein et al, les adultes traités lors de cette épidémie étaient répartis en 3 groupes, ceux recevant un traitement symptomatique seul, ceux traités par échanges plasmatiques et ceux traités par eculizumab et échanges plasmatiques (11). Il n'y avait pas de différence significative

sur la survie, l'évolution neurologique et l'évolution rénale. Une série pédiatrique de la même épidémie allemande concernait 90 enfants, dont 6 ont été traités par eculizumab seul, et 7 par eculizumab et échanges plasmatiques. Les résultats du suivi à court terme et à moyen terme de ces patients n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative en termes de séquelles rénales ou extra-rénales comparés à ceux des enfants ayant reçu un traitement symptomatique (12). En revanche, lors de l'épidémie bordelaise de SHU à *E. coli* O14H4 survenue la même année suite à la consommation de graines germées de fenugrec bio, les neuf personnes ayant développé un SHU ont été traitées par eculizumab. On notait une rapide normalisation des paramètres biologiques et clinique notamment sur le plan neurologique (13). D'autres séries de cas, bien que non contrôlées, semblent néanmoins montrer des résultats intéressants quant à l'utilisation de l'eculizumab dans le traitement du SHU typique de l'enfant avec atteinte neurologique. L'étude de Pape et al sur 11 enfants, avec atteintes neurologiques sévères tous traités par eculizumab rapportent des résultats plutôt favorables puisqu'un seul d'entre eux est décédé, 2 avaient des séquelles neurologiques et les 8 autres avaient complètement récupéré (14). En France, Gitiaux et al ont par ailleurs montré sur une étude de 7 enfants atteints de SHU à STEC avec atteinte neurologique sévère traités par eculizumab, la réversibilité des lésions neurologiques au niveau clinique et au niveau radiologique après un suivi de 6 mois chez les 5 patients survivants (15).

Suite aux premières données cliniques et en l'absence de thérapeutique alternative efficace dans le SHU typique de l'enfant, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a donné son accord pour l'utilisation de l'eculizumab dans le traitement des formes graves de SHU typique depuis 2011. Le centre national de référence des MAT a également validé l'utilisation de ce traitement dans cette indication.

Objectif de la thèse

En attendant les résultats d'essais cliniques randomisés, les données pédiatriques disponibles concernant l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU à STEC restent limitées à de petites études, non contrôlées le plus souvent, et générant des résultats contradictoires. L'objectif de notre étude était d'évaluer de façon rétrospective le devenir à court et moyen terme des enfants traités par eculizumab pour un syndrome hémolytique et urémique typique au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, en les comparant à une population témoin d'enfants non traités par eculizumab.

Références

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390:681-696.
2. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. Med Mal Infect 2017 Oct 17 [Epub]
3. 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;290:1360-70.
4. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2005;365:1073-86.
5. 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;182:6394-400.
6. Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1920-4.

7. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-33.
8. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI; et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1251-1258.
9. 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;307:1046-52.
10. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl* 2011;364:2561-3.
11. 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;27:3807-15.
12. Loos S, Aulbert W, Hoppe B, Ahlenstiel-Grunow T, Kranz B, Wahl C, et al. Intermediate follow-up of pediatric patients with hemolytic uremic syndrome during the 2011outbreak caused by *E. coli* O104:H4. *Clin Infect Dis* 2017;64:1637-1643
13. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui HN, Lacraz A, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2012;29:565-572.
14. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1000.
15. 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.

2. ARTICLE

Outcome patterns of children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome treated by eculizumab: a single center matched-cohort study

Audrey Chevallier, Catherine Monet-Didailler et al.

Correspondence to:

Catherine Didailler

Service de Pédiatrie, Hôpital Pellegrin-Enfants et Université de Bordeaux

Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux

Email: catherine.didailler@chu-bordeaux.fr

Abstract

Background: Treatment by eculizumab, a monoclonal anti-C5 antibody in shigatoxin-associated hemolytic and uremic syndrome (STEC-HUS) remains controversial despite of an increasing utilization in STEC-HUS with severe organ involvement since 2011.

Methods: Data were retrospectively collected from medical records of children diagnosed with STEC-HUS treated in Bordeaux University Children's Hospital between 1995 and 2017. The outcomes of patients treated with eculizumab for a STEC-HUS were compared to those of a control group of untreated patients matched for age, sex, and severity of acute kidney injury with a 1:2 matching scheme.

Results: A total of 18 children (median age 40.6 months, 39% boys) with STEC-HUS were treated by eculizumab and compared with 36 matched control patients (median 36.4 months, 33% boys) who had not received eculizumab. All patients survived in the two groups. During one month after HUS onset, the evolution of hematological parameters did not differ between the two groups. Median duration of renal replacement therapy was 6 days (IQR 4-12) in eculizumab group and 7 days (IQR 4-15) in controls. At 1 and 12 months of follow-up, there was no statistically significant difference between the two groups regarding the proportion of patients with high blood pressure, abnormal proteinuria or decreased glomerular filtration rate (GFR). After a median follow-up of 2.5 years in patients treated by eculizumab and 5.0 years in controls, the prevalence of decreased GFR tended to be lower in eculizumab group (5/18, 27%) than in controls (14/36, 38%), and the prevalence of proteinuria tended to be lower in eculizumab group (3/18, 17%) than in controls (10/36, 27%). These differences were not statistically significant. Five children (27%) who received

eculizumab and two from the control group (5%) had extra-renal sequelae during follow-up.

Conclusion: This single-center study did not show any signal for harm of eculizumab as a treatment of STEC-HUS in children. No differences were seen in the kinetics of biological markers over one year between the two groups. The benefit of eculizumab on renal and extra-renal outcomes in STEC-HUS could not be established based on our results. Larger prospective randomized trials are required to assess the efficacy of eculizumab in this indication.

Key words

Hemolytic uremic syndrome, children, eculizumab, short and long-term outcome

Introduction

Hemolytic and uremic syndrome (HUS) is a thrombotic microangiopathy syndrome defined by the triad hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury (1).

In the typical form, HUS is preceded by bloody-diarrhea and gastroenteritis induced by a shiga-toxin (STX) producing *Escherichia coli* (STEC) and transmitted by contaminated food. Acute phase of STEC-HUS is severe with a mortality rate of 1 to 4% and 20% presenting neurological involvement (2). Moreover, at least 40% of affected children require acute dialysis (2). There is currently no specific treatment in STEC-HUS and even if almost all patients recover from the acute episode with supportive treatment only, they can develop long-term sequelae like chronic kidney disease (9-18%), proteinuria (15-30%) and hypertension (5-15%) (3).

Typical or STEC-HUS must be differentiated from atypical HUS, induced by gene mutations of complement regulatory proteins or anti-factor H autoantibodies, leading to dysregulation of the complement alternative pathway, cobalamin C deficiency related HUS, and various causes of secondary HUS (1). These abnormalities of the complement cascade are responsible for endothelial injury resulting in thrombotic microangiopathy and organ damage. In 2011, eculizumab, a monoclonal humanized anti-C5 antibody already approved for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, has been approved for the treatment of atypical HUS (4), showing that an effective terminal complement blockade can improve renal function, reduce duration of thrombocytopenia and prevent progression to end-stage renal disease (5).

An hyperactivation of complement by shiga-toxin has been shown in STEC-HUS (6-9), suggesting that eculizumab may be efficient in severe typical HUS either.

In 2011, Lapeyraque *et al* reported about the use of eculizumab in 3 pediatric cases of severe STEC-HUS with neurological symptoms resisting to every supportive treatment and plasmapheresis engaged (10). After that publication, eculizumab was used in several occasions in adults and sporadically in pediatric patients with typical HUS. During the German STEC-HUS outbreak due to *E. coli* O104:H4 in 2011, 328 patients among the 845 HUS cases were treated by eculizumab (with or without plasmapheresis), including 13 of the 90 children contaminated. In the following reports, short and intermediate outcomes of patients treated by eculizumab did not differ from those treated by supportive treatment, suggesting a potential lack of efficacy of this therapeutic (11, 12, 13, 14). This conclusion should be nuanced by the fact that eculizumab was given only to the most severe cases of HUS contrary to the French outbreak in Bordeaux the same year, in which all of the 9 STEC-HUS patients (including one child) were treated by eculizumab (regardless of the initial severity) and showed favourable outcome without renal or extra-renal sequelae at 10 weeks (15). The efficacy of eculizumab in STEC-HUS still remains largely unknown (16). Since 2015, a French multicentric randomized placebo-controlled trial (ECULISHU study) investigates the interest of early administration of eculizumab in children with STEC-HUS.

Those controversial data and the limited evidence about eculizumab in STEC-HUS lead us to evaluate the short- and intermediate-term outcomes of children treated by eculizumab for STEC-HUS in a single center matched-cohort study.

Methods

Study design

The study consisted of a retrospective chart review of all children aged less than 15 years with a diagnosis of STEC-HUS, hospitalized in Bordeaux Children's University Hospital, who received a treatment by eculizumab between 2011 and 2017. A historical group of untreated patients, diagnosed between 1995 and 2015, matched for age, sex, and severity of renal impairment (presence of anuric acute kidney injury) at disease onset served as controls with a 1:2 matching scheme.

Patients were identified through the hospital discharge data system and from the French Institute for Public Health Surveillance (Santé Publique France), which collects all cases of HUS in France since 1996. The list of patients treated by eculizumab was provided by the pharmacists of the Bordeaux University Hospital.

Case definition

Diagnosis criteria of STEC-HUS

The diagnosis was defined by prodromal diarrhea followed by acute hemolytic anemia (hemoglobin level < 10 g/dL) with evidence of red cell fragmentation (schistocytes > 1%), thrombocytopenia (platelet count < 150,000/mm³) and acute kidney injury including proteinuria and/or increase in serum creatinine (creatinine level > 60 µmol/L if age < 2 years or > 70 µmol/L if age > 2 years).

STEC infection was investigated by STEC strains isolation from stool samples, evidence of STX genes by polymerase chain reaction in stool samples, or the detection of antibodies against *E. coli* lipopolysaccharide (LPS) of 26 serogroups in serum samples.

Exclusion criteria

Atypical HUS, secondary HUS and post-infectious HUS without diarrhea were excluded from the analysis. The pediatric patients participating in the ECULISHU trial were not included in this study.

Renal sequelae

Renal sequelae were defined by the presence of hypertension requiring an antihypertensive medication, or abnormal proteinuria (proteinuria > 0.15 g/L or urinary protein-to-creatinine ratio > 20 mg/mmol in children > 2 years or albuminuria > 30 mg/L), or chronic kidney disease (CKD) stage 2 or higher with an estimated glomerular filtration rate (GFR) < 90 ml/min/1.73 m² using the bedside Schwartz formula (17, 18).

Extra-renal sequelae

Extra-renal sequelae were defined by any clinical or biological symptom which appeared after HUS onset and required specific follow-up or treatment.

Data collection

All data were collected from computerized medical records and included: demographic data (age, sex) and anthropometric data (weight and height at presentation), clinical features (prodromal diarrhea, clinical symptoms, biological and bacteriological results, short-term clinical outcomes, treatment received and length of hospitalization).

Hematological and renal parameters of patients who received eculizumab were described in the first month after HUS onset. Short-term outcome was compared between eculizumab and control groups based on the evolution of creatinine, hemoglobin, platelets and LDH in the acute phase until one month after HUS onset.

Intermediate-term outcome was evaluated by the presence of renal (decreased GFR, abnormal proteinuria, high blood pressure) and extra-renal sequelae at one month, 12 months and at last follow-up. A subgroup analysis was carried out among patients with a follow-up < 6 years.

Eculizumab administration

Eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals) is a recombinant monoclonal humanized antibody targeting the complement component protein C5 and inhibits the cleavage to C5a and C5b. According to the French Agency for the Safety of Health Products (AFSSAPS) recommendations of 2011 (appendix 1), eculizumab was administrated in STEC-HUS patients with severe neurological involvement (seizure, focal neurological deficit, coma, or psychiatric disorder) following an initial protocol described in (Appendix 1). In 2012, a modified local protocol expanded the use of eculizumab to STEC-HUS with neurological involvement, cardiac injury (elevated troponin, electrocardiogram or echocardiographic abnormalities), pulmonary edema, severe pancreatitis (lipase > 3 times the upper limit of normal) and severe enterocolitis associated with renal failure and signs of increasing hemolysis despite 4 days of renal replacement therapy (Appendix 2).

All patients received an anti-meningococcal vaccination prior to the first injection of eculizumab (for protection against serogroups A, C, Y W, then against serogroup B since 2013). As per local protocol, and since azithromycin is believed to have an inhibitory effect on STX release, antibiotic prophylaxis consisted of azithromycin during 5 to 14 days followed by oracillin until 14 days after the last eculizumab injection.

Complement activation monitoring

Inhibition of the terminal complement complex was evaluated through an immunoenzymatic dosage of functional complement activity (unit: UCAE/mL) by ELISA kit (CAE DiaSorin kit, Stillwater, ref 6300). This method detects the final C9 neoantigen that is formed when the complete pathway has been activated. The blockade of complement activity was considered as complete when the complement activity was < 1 UCAE/mL (normal range 63–145 UCAE/mL) (19). Complement activity was measured prior to every eculizumab injection to obtain residual functional activity, and at day 1 and/or day 3 after every single injection.

Statistical and ethical aspects

Quantitative data are presented as medians and interquartile ranges (IQR), and qualitative data are expressed as percentages. Kruskal-Wallis test and chi squared test were used for comparisons of medians and proportions. Statistical analyses were performed using SAS software version 9.3.

Patients and families were fully and clearly informed about off-label use of eculizumab and gave their consent to receive the drug. This study was approved by the local research ethics committee (CPP Sud-Ouest Outre Mer III).

Results

Clinical features

Between 2011 and 2017, 18 patients with STEC-HUS were treated by eculizumab in Bordeaux University Children's Hospital. Thirty-six patients diagnosed with HUS in the period 1995-2015 were included in the control group. Clinical findings of the study population are summarized in Table 1.

Table 1. Clinical features of the study population

Variable	Eculizumab group (n=18)		Control group (n=36)		P value
	N (%)	Median (IQR)	N (%)	Median (IQR)	
Male sex	7 (39)		12 (33)		0.68
Age at diagnosis (months)		40.6 (15.7-110.1)		36.4 (20.9-95.0)	0.92
Prodromal diarrhea	18 (100)		36 (100)		1.00
STEC identification	16 (89)		19 (52)		0.02
Anuria	9 (50)		18 (50)		1.00
Duration of anuria (days)		3 (2-8)		6 (3-10)	0.23
High blood pressure	11 (61)		15 (42)		0.18
Extra-renal manifestations	16 (88)		27 (75)		0.35
Neurological	10 (55)		9 (25)		0.02
Cardiac	4 (22)		2 (6)		0.06
Gastrointestinal	16 (88)		26 (72)		0.16
Hepatitis	16 (88)		26 (72)		
Pancreatitis	12 (67)		16 (44)		
Colitis	10 (55)		10 (28)		

The two groups were comparable with respect to age, sex, anuric acute kidney injury, blood pressure, and presence of extra-renal complications (88% in eculizumab group and 75% in controls). However, neurological, cardiac and gastrointestinal complications were more frequently observed in the eculizumab group (statistically significant for neurological complications).

Laboratory data

At HUS onset, laboratory data (hemoglobin, platelet count, leukocyte count, LDH, and serum creatinine) were similar in the two groups (Table 2). Proteinuria (urine protein-to-creatinine ratio) was twice higher in the eculizumab group, at the margin of statistical significance ($p=0.06$).

Table 2. Laboratory data of the study population at onset of HUS

Variable *	Eculizumab (n=18) Median (IQR)	group	Control group (n=36) Median (IQR)	P value
Hemoglobin level (g/dL)	6.2 (5.4-6.6)		6.0 (5.6-6.9)	0.74
Platelet count (G/L)	19.5 (13.0-38.0)		27.5 (20.5-39.0)	0.10
Leukocyte count (G/L)	14 (18-25)		13 (18-26)	0.70
Schistocytes (%)	8.1 (4.5-11.0)		6.5 (4.0-9.0)	0.24
LDH (UI/L)	2982 (2200-3249)		2584 (1847-5545)	0.82
Serum creatinine (μmol/L)	294 (142-353)		334 (219-408)	0.29
Urine protein-to-creatinine (mg/mmol)	1452 (655-2430)		662 (390-1727)	0.06

* lowest or highest value according to the parameter

Microbiological findings

STEC confirmation was possible in 16 (89%) patients treated by eculizumab and in only 19 (52%) controls (Table 1). Shigatoxine genes were detected by PCR in stool samples of 10 patients of the eculizumab group (six STX2 and four unidentified STX) and four controls (three STX 2 and one STX1). *E. coli* O157:H7 was the most frequent serotype identified in both groups (n=5, 31% among the eculizumab group and n=15, 83% among controls). A broader distribution was observed in the eculizumab group with several other serotypes (O26, O80, O145, O104:H4) identified.

Therapeutic management

Therapeutic management is summarized in Table 3. The two groups had statistically similar transfusion rates, need for and duration of renal replacement therapy, length of hospitalization and length of PICU stay. The only difference concerns the use of antibiotics (100% in the eculizumab group and 44% in controls, p=0.01) which is explained by systematic antibiotic prophylaxis for patients receiving eculizumab.

Table 3. Therapeutic data of the study population

Variable	Eculizumab group (n=18)		Control group (n=36)		P value
	N (%)	Median (IQR)	N (%)	Median (IQR)	
Red blood cells transfusion	17 (94)		32 (88)		0.62
Platelets transfusion	10 (55)		18 (50)		0.69
Renal replacement therapy	13 (72)		22 (61)		0.42
Duration of renal replacement therapy (days)		6 (4-12)		7 (4-15)	0.61
Plasma exchanges	1 (6)		4 (11)		0.81
Antibiotic therapy	18 (100)		16 (44)		<0.01
PICU stay	16 (89)		25 (69)		0.11
Duration of PICU stay (days)		7 (4-12)		5 (2-13)	0.53
Duration of hospital stay (days)		16 (14-22)		17 (10-25)	0.70

PICU: pediatric intensive care unit

Indication of eculizumab treatment

Criteria for eculizumab treatment were most frequently severe acute neurological involvement for 10 patients. Two of them needed mechanical ventilation during several days because of impaired consciousness due to multiple seizures, five patients presented hallucination and confusion, one had repeated episodes of strabismus, and two had pyramidal syndrome and abnormal muscle tone. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 6 cases and found to be abnormal in 3 cases.

Five patients were treated several days after HUS onset because of increasing hemolysis severity and transfusions requirement despite supportive therapy. This situation was isolated in one case, associated with severe renal failure in one patient, with severe pancolitis in two patients (including rectal prolapse) and with multiple organ involvement (kidney, pancreas and liver) in one patient. Two patients received eculizumab treatment because of severe acute pancreatitis. Finally, one patient did not exhibit severe symptom of HUS but was treated early in the course of the disease in the context of STEC-HUS O104:H4 outbreak due to fenugreek strouts in the Bordeaux area in 2011 (6). The distribution of organ involvement leading to eculizumab is described below in Table 4.

Table 4. Indications of eculizumab (n=18)

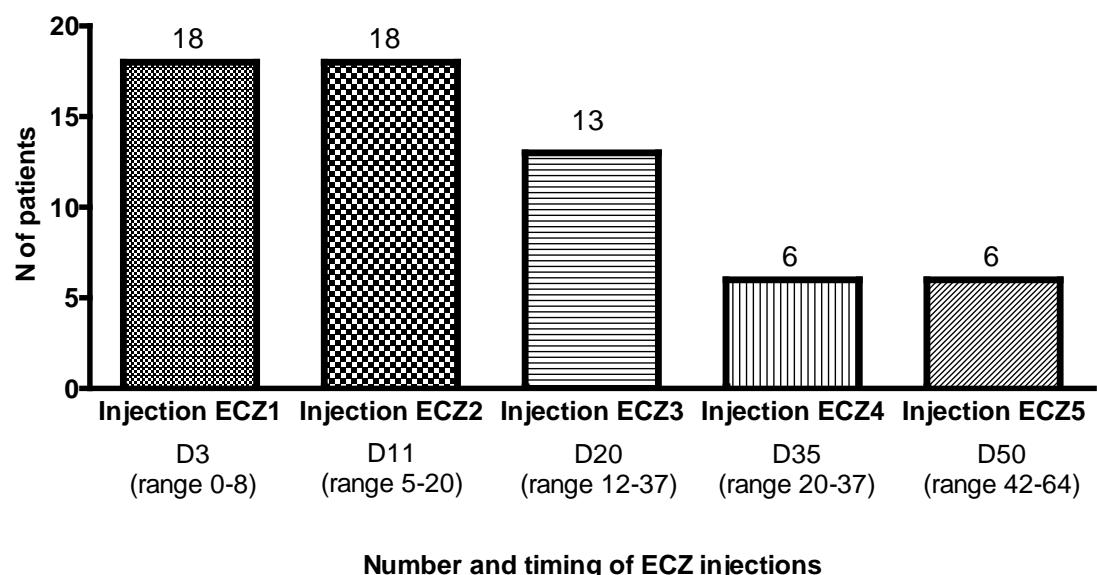
Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Neurological impairment	■	■	■		■	■	■	■							■	■	■	
Pancolitis	■				■				■		■			■	■			■
Pancreatitis												■						■
Severe AKI (dialysis)	■	■	■		■		■	■	■	■				■	■	■		

Eculizumab administration and complement activity monitoring

The first 7 patients were treated according to the AFSSAPS recommendations (Appendix 1) and the following 11 patients according to the local updated protocol (Appendix 2). Patients received a median number of 3 eculizumab injections (range: 2 to 5), 6 patients received 5 doses, 7 patients received 3 doses, and 5 received 2 doses (Figure 1).

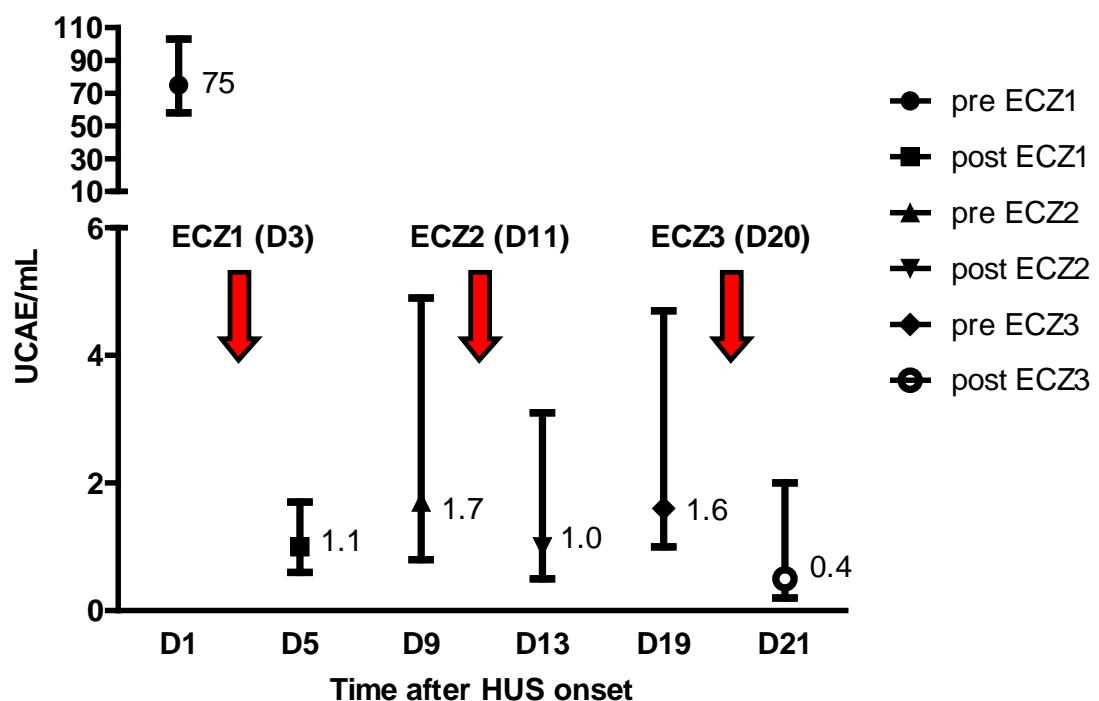
The first, second, and third eculizumab injections were given after a median time of 3 days (range 0-8), 11 days (range 5-20), and 20 days (range 12-37) after the diagnosis of HUS, respectively (Figure 1).

Figure 1. Eculizumab administration schedule (n=18). D: day; ECZ: eculizumab



Blockade of complement activity (< 1 UCAE/mL) was obtained after one eculizumab injection in 10 out 18 patients (55%). Three patients received an additional injection between D3 and D8. Nine out 16 patients (56%) showed complete blockade of complement activity after the second injection, and 6 out of 10 (60%) after the third injection. The timing of complement activity monitoring and the values of CAE before and after eculizumab injections are shown in Figure 2.

Figure 2. Complement activity kinetics during the first 3 weeks of treatment. Bars represent medians (with value) and interquartile range. D: day; ECZ: eculizumab



Short-term outcome of patients treated by eculizumab

Short-term outcome of patients who were treated by eculizumab was assessed by the kinetics of hemoglobin value, platelet count, LDH level, and serum creatinine during the first month after HUS onset (Figure 4).

Median hemoglobin value normalized between day 8 and day 14 post HUS diagnosis, i.e. between the second and the third eculizumab injection (Figure 4A). Only two patients required one red blood cells transfusion after the second eculizumab injection. All but two of the patients (89%) had an hemoglobin value > 10 g/dL at one month.

Median duration of thrombocytopenia was 8 days (range 5-18), normalization of median platelet count occurred between the first and second injection of eculizumab (Figure 4B). All platelet transfusions were realized before the fifth day post diagnosis. All but two of the patients (89%) had a platelet count > 150,000/mm³ at day 14 and 100% at one month.

LDH levels decreased more slowly and did not normalized before the third injection of eculizumab. Only 7 patients (39%) reached a LDH level < 300 UI/L at one month after HUS onset (Figure 4C).

Regarding acute kidney injury outcome, median duration of anuria was 3 days (IQR 2-8) and median duration of renal replacement therapy was 6 days (IQR 4-12) for the 18 patients treated by eculizumab (Tables 1 and 3). Median serum creatinine normalized after day 14 and two doses of eculizumab (Figure 4D) with 16 patients (89%) having a serum creatinine value < 60 µmol/L at one month (median 39 µmol/L, range 16-76).

Figure 4. Evolution of hemoglobin, platelet count, LDH, and serum creatinine levels over 1 month after HUS onset among patients treated by eculizumab (n=18). Boxplots show 5th percentile, 25th percentile, median, 75th percentile, and 95th percentile. D: day ; M: month.

Fig 4A

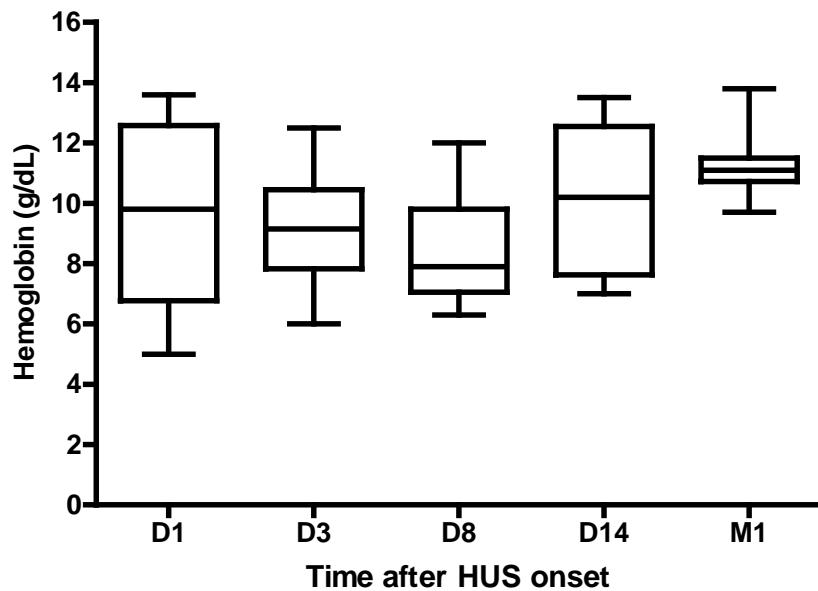


Fig 4B

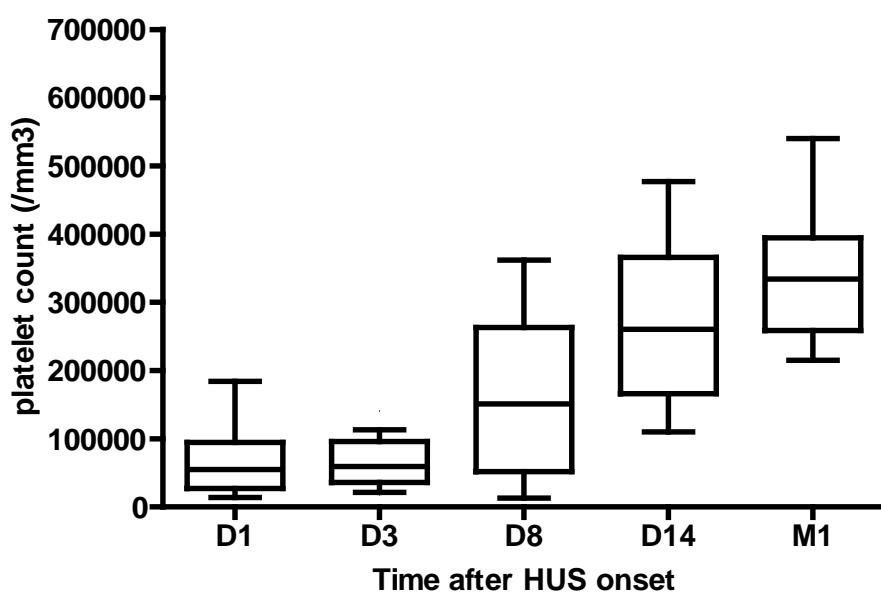


Fig 4C

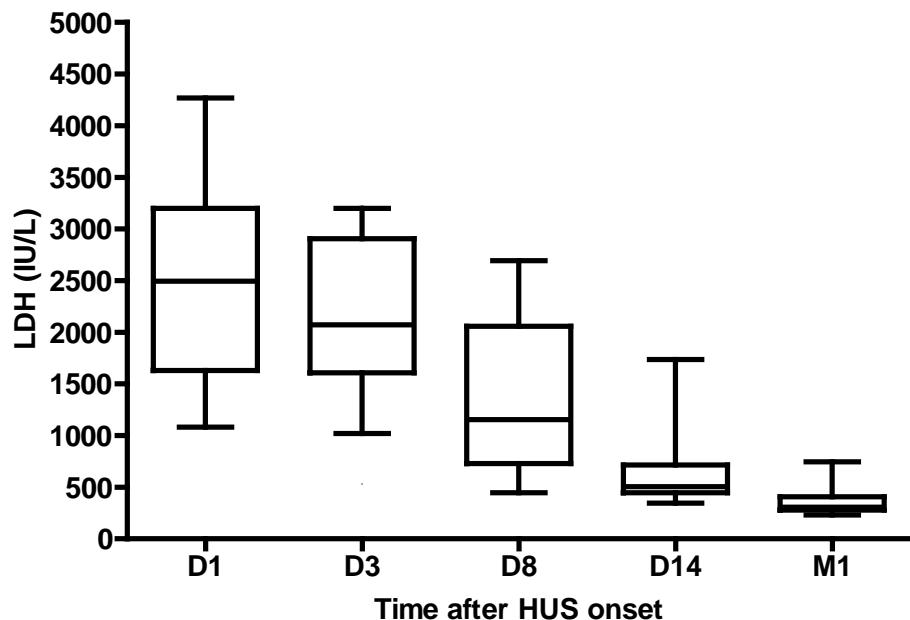
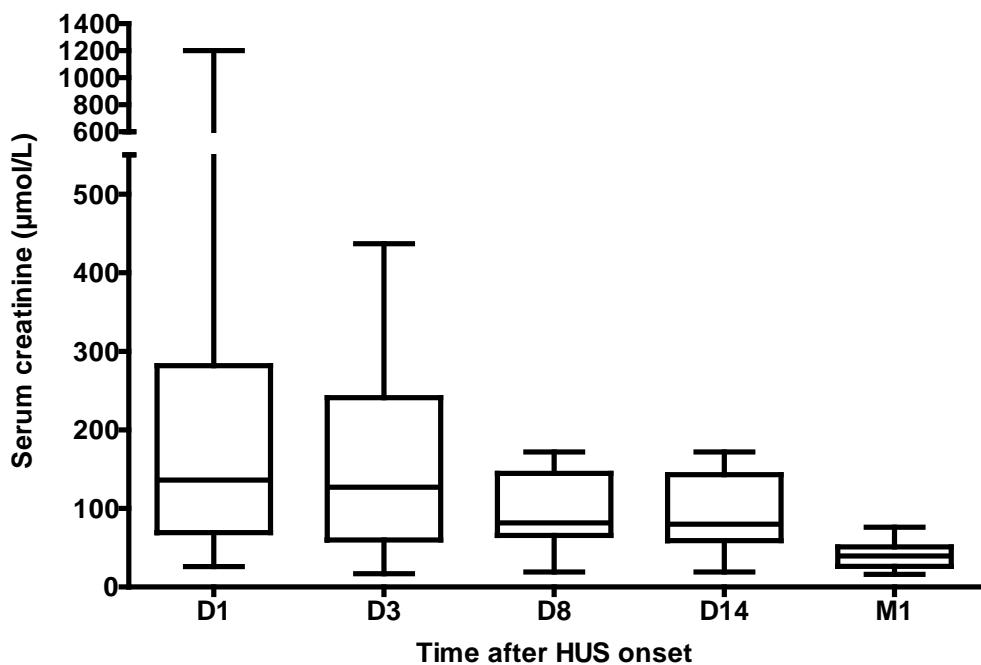


Fig 4D



Comparison of outcomes between patients treated by eculizumab and controls

The evolution of hematological parameters in the two groups during the first month is detailed in Table 5. There was no statistically significant difference between groups for hemoglobin levels (Figure 5), and platelet count (Figure 6) evolution over one year after the onset of HUS. The increase in platelet count between day 1 and 8 appeared faster in the eculizumab group than in controls but this did not reach statistical significance.

Table 5. Evolution of hematological parameters over 1 month after HUS onset in patients treated by eculizumab (n=18) and controls (n=36).

Variable	Eculizumab group (n=18)			Control group (n=36)			P value
	N	Median (IQR)		N	Median (IQR)		
Hemoglobin (g/dL)							
D1	18	9.8 (6.8-12.5)		18	8.3 (6.8-10.6)		0.28
D3	18	9.1 (7.9-10.3)		17	7.7 (7.1-9.0)		0.05
D8	18	7.9 (7.1-9.8)		24	8.5 (7.7-9.3)		0.64
D14	16	10.2 (7.8-12.3)		19	9.3 (8.3-10.2)		0.33
M1	16	11.1 (10.8-11.4)		17	11.0 (10.4-12.0)		0.77
Platelet count (/mm³)							
D1	18	55000 (28000-90000)		18	77000 (26000-135000)		0.41
D3	18	60000 (36000-93000)		17	58000 (39000-81000)		0.88
D8	18	151000(55000-260000)		24	131000 (66000-202000)		0.63
D14	16	260000 (168000-356000)		19	331000 (256000-387000)		0.19
M1	16	334000 (261000-394000)		17	298000 (259000-400000)		0.97
LDH (UI/L)							
D1	12	2493 (1714-3119)		14	1888 (1537-2556)		0.21
D3	17	2072 (1610-2841)		14	1378 (1015-2035)		0.06
D8	17	1155 (793-2014)		20	857 (632-1878)		0.44
D14	14	504 (454-710)		17	690 (436-895)		0.48
M1	14	307 (278-400)		15	262 (236-401)		0.33

D: day ; M: month

Figure 5. Comparative changes of hemoglobin level between patients treated by eculizumab (n=18) and controls (n=36). Bars are median and interquartile range. D: day ; M: month ; NS: non significant.

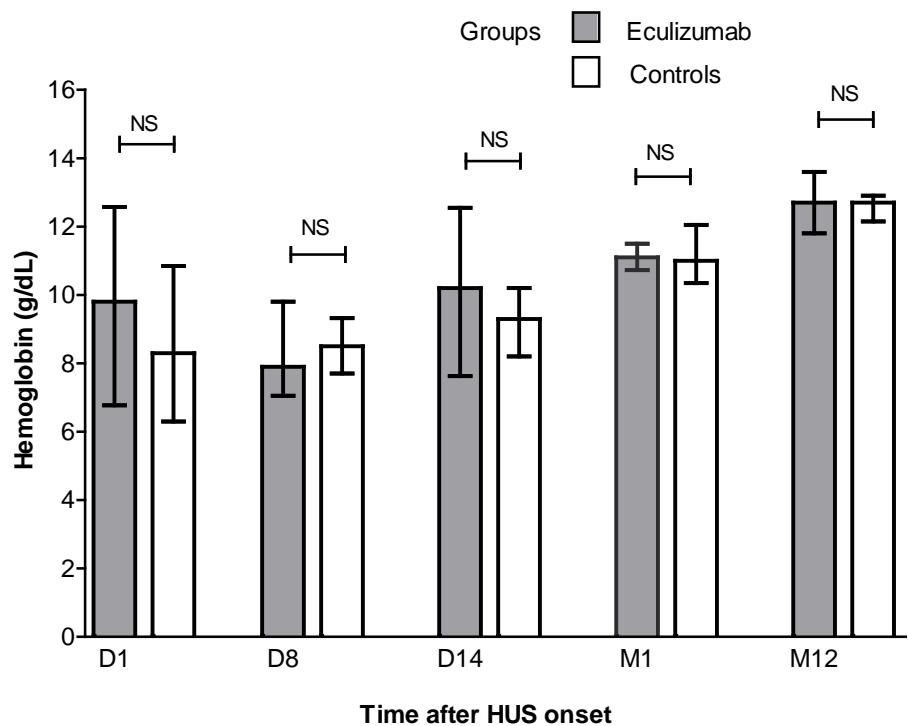
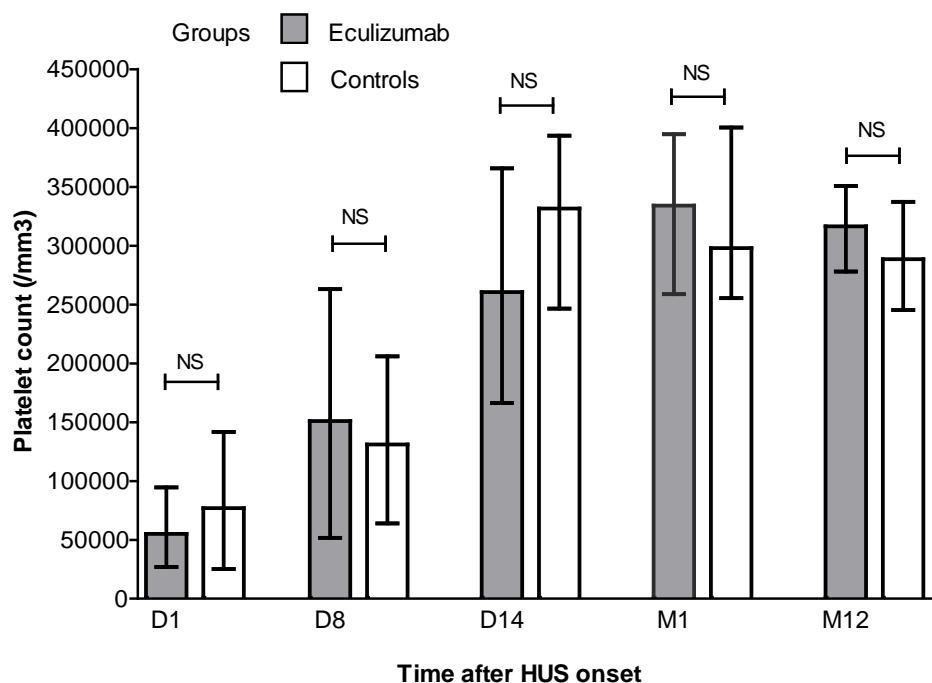
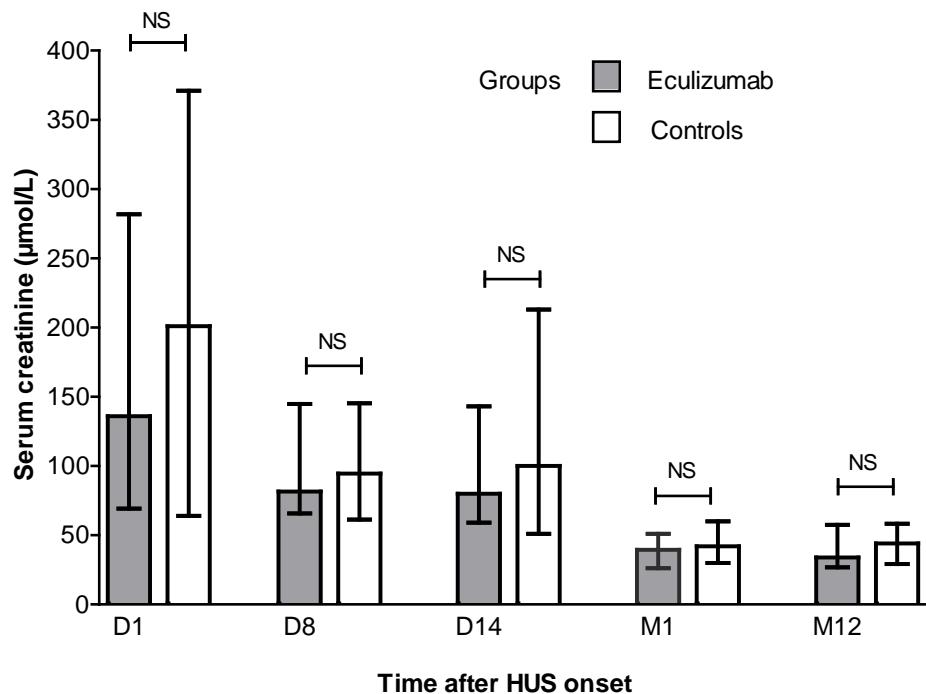


Figure 6. Comparative changes of platelet count between patients treated by eculizumab (n=18) and controls (n=36). Bars are median and interquartile range. D: day ; M: month ; NS: non significant.



Similarly, duration of initial renal replacement therapy (Table 3) and evolution of serum creatinine over one year (Figure 7) did not differ significantly between eculizumab and control groups.

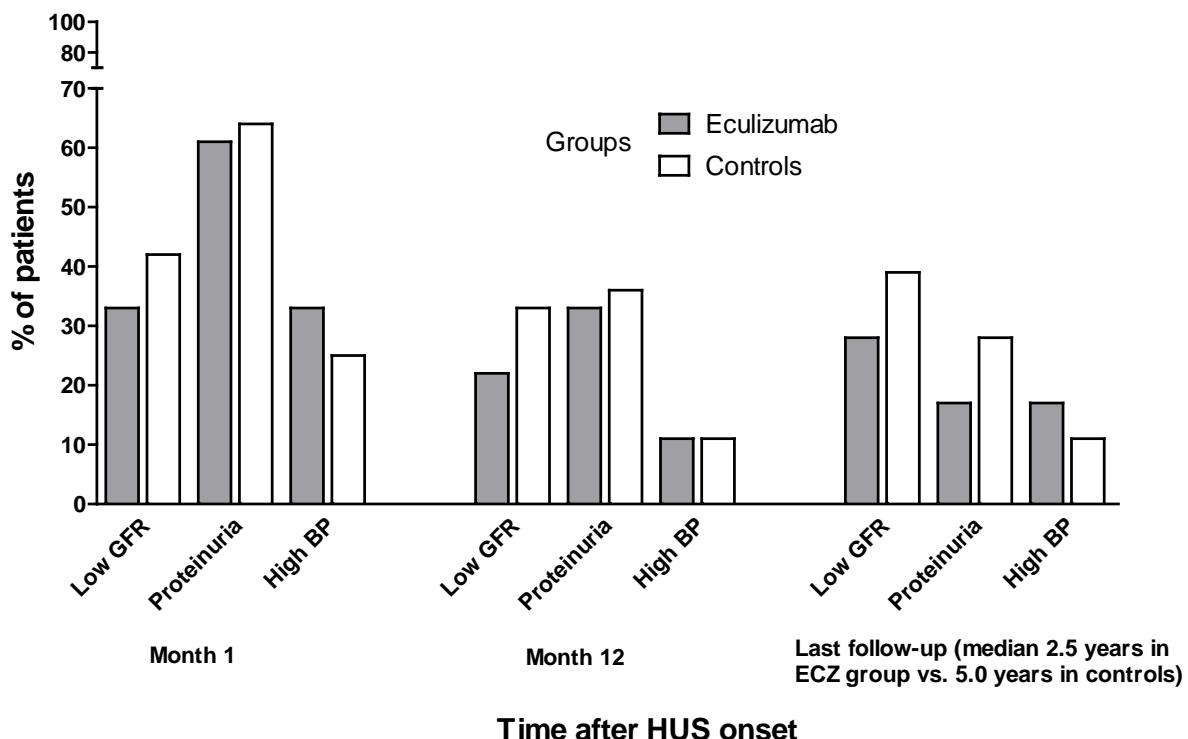
Figure 7. Comparative changes of serum creatinine between patients treated by eculizumab (n=18) and controls (n=36). Bars are median and interquartile range. D: day ; M: month ; NS: non significant.



At one month and 12 months of follow-up, there was no statistically significant difference between the two groups regarding the proportion of high BP, abnormal proteinuria and decreased GFR (Figure 8). Overall, median follow-up after HUS onset was 2.5 years in patients 5.0 years in controls. At last follow-up, the prevalence of patients with decreased GFR was lower in the eculizumab group (5/18, 27%) than in controls (14/36, 38%), and the prevalence of proteinuria was lower in the eculizumab group (3/18, 17%) than in controls (10/36, 27%) (Figure 8). These differences were not statistically significant.

Figure 8. Proportion of patients with renal impairment over follow-up in children treated by eculizumab (n=18) and in controls (n=36).

Low GFR is defined as a GFR < 90 ml/min/1.73 m², proteinuria is defined as urine protein-to-creatinine ratio > 20 mg/mmol or urinary protein > 0.15 g/l, high BP is defined as the need for an antihypertensive treatment.



At last follow-up, one patient treated by eculizumab has CKD stage 3 at 5 years (GFR 58 ml/min/1.73 m²) while in the control group one patient had CKD stage 3 (GFR 32 ml/min/1.73 m²) at 9 years and one at CKD stage 4 (GFR 22 ml/min/1.73 m²) at 1.5 years of follow-up. The other patients with renal sequelae had CKD stage 1 or 2.

To make the two groups more comparable, we performed a subgroup analysis excluding the patients with the longest follow-up. After excluding patients with a follow-up > 6 years, the median follow-up duration was comparable between the two groups: median 2.3 years (IQR 0.9-4.1) in the eculizumab group (n=17) vs. 3.6 years (IQR 1.6-5.1) in

controls (n=23). In this analysis, serum creatinine, GFR, urine protein-to-creatinine ratio, and high blood pressure prevalence were similar between patients treated by eculizumab and the control group (Table 6).

Table 6. Evolution of renal parameters during follow-up after HUS onset in patients treated by eculizumab (n=18) and controls (n=36).

Variable	Eculizumab group (n=18)			Control group (n=36)			P value
	N	Median (IQR)	N	Median (IQR)			
Serum creatinine (μmol/l)							
HUS onset*	18	294 (142-353)	36	334 (219-408)			0.29
M1	18	40 (27-50)	35	42 (30-60)			0.87
M12	14	34 (27-53)	32	44 (30-48)			0.38
Last follow-up**	17	44 (33-54)	23	48 (35-56)			0.50
GFR (ml/min/1.73 m ²) at last follow-up**	17	108 (83-124)	23	110 (90-124)			0.82
Urine protein to creatinine (mg/mmol)							
HUS onset*	18	1452 (655-2430)	29	662 (390-1727)			0.06
M1	15	38 (21-65)	19	122 (36-430)			0.36
M12	14	24 (18-34)	18	21 (14-66)			0.61
Last follow-up**	14	15 (13-19)	19	14 (10-27)			0.34
High blood pressure (%)							
HUS onset	11	61%	15	42%			0.18
M1	6	33%	8	25%			0.53
M12	2	11%	3	11%			1.00
Last follow-up**	3	18%	2	9%			0.39

* highest initial value at HUS onset ; ** excluding patients with follow-up > 6 years ; D: day ; M: month

Extra-renal outcome

Five patients from the eculizumab group (27%) and two in the control group (5%) had extra-renal sequelae after more than one year follow-up (p=0.02).

Two patients treated by eculizumab presented psychomotor delay with language and walking acquisition delay, two had strabismus, and the last one showed moderate motor impairment with a leg rotation limitation. Four of these patients had neurological involvement in the acute phase. All of them also had renal sequelae at last follow-up (two had CKD stage 2, one was treated for proteinuria and hypertension, and one had isolated proteinuria).

One of the two patients from the control group with extra-renal sequelae presented pancreatic pseudocysts and the other one had psychomotor delay and attention deficit disorder. Those patients also had signs of CKD (one CKD stage 2 and one CKD stage 3).

Safety of eculizumab

No serious adverse event related to the drug has been reported among patients treated by eculizumab in particular no invasive meningococcal disease or other severe infection. Moderate late onset alopecia occurred in two children (at 1 and 2 months after the last injection of eculizumab) and resolved without sequelae.

Discussion

In this single center matched-cohort study, we found no statistically significant difference at the acute phase of STEC-HUS for the recovery of serum creatinine, LDH, platelets count and hemoglobin level within one month of HUS diagnosis between 18 patients treated by eculizumab and 36 untreated controls. In addition, intermediate-term renal outcome at 1 year and at 2 to 5 years of follow-up was comparable between the two groups. The proportion of extra-renal sequelae was higher among patients treated by eculizumab than in controls but this likely reflects the more severe neurological presentation in the eculizumab group at HUS onset. Finally, eculizumab was well tolerated with only two transient moderate adverse drug events. These findings suggest either a possible modest effect or a lack of efficacy of eculizumab in STEC-HUS.

Reports published by Loos et al (13, 14) about the follow-up of children with STEC-HUS during the German outbreak of 2011 seemed to indicate that the 13 cases of HUS with neurological involvement treated by eculizumab (combined with plasmapheresis for 7 of them) have the same outcomes than those treated with supportive treatment only. Conclusions yielded by the study of Kielstein et al were similar in adult patients from the German STEC-HUS registry following the 2011 O10:H4 outbreak (11). In the study of Menne et al (12), 67 adults treated by eculizumab were compared retrospectively to untreated controls with similar disease severity, hospitalized in another center where eculizumab was unavailable. No significant difference was noted between the groups for platelet recovery and levels of lactate dehydrogenase, creatinine, or hemoglobin, and the rate of complications was also similar between the groups. Conversely, in the smaller French O104:H4 outbreak near Bordeaux during the same year, all the 9 individuals who developed STEC-HUS received eculizumab and recovered with rapid hematological

improvement, no deaths, and without neurological or renal sequelae (15). Difference between those studies conclusions may be explained on the one hand by the difference in sample size and on the other hand by the fact that during the German outbreak, eculizumab was only used to treat the most severely affected patients contrary to the French outbreak.

In a recently published narrative review of the current evidence about eculizumab efficacy in STEC-HUS (16) it is suggested that the delay between HUS diagnosis and eculizumab administration could have a potential impact on patients recovery. During the German outbreak, adults received the first dose of eculizumab after an average of 10 days after the diagnosis of STEC-HUS (11) and children after a median of 22 days (13) compared to a median of one day in the French outbreak (15). In the initial case series from Lapeyraque et al eculizumab was given between 5 and 8 days after STEC-HUS diagnosis (10). Timing of eculizumab injection after STEC-HUS diagnosis is unknown in the series of Pape et al (20) but the authors indicated that most patients were treated at the begining of neurological symptoms and 8 out of the 11 STEC-HUS patients treated fully recovered while death occurred in a patient who received eculizumab late in the course. In our study, interval between STEC-HUS diagnosis and first eculizumab injection is 3 days with a full complement activity blockade in a majority of cases and 3 patients who required an additional injection between days 3 and days 8.

All patients of our cohort survived, none showed severe disability but a quarter (5/18) experienced mild to moderate neurological sequelae during follow-up. It has been suggested that eculizumab might improve neurological outcome (20). In our study, among the 10 patients with neurological involvement at onset, half (5) had residual neurological changes at last follow-up. In acute phase of HUS, two of them needed

mechanical ventilation because of repeated seizures and coma. MRI was abnormal in both cases and electroencephalogram showed encephalopathy patterns. Improvement of both patient occurred 2 to 4 days after the first injection of eculizumab, dialysis was stopped 3 to 8 days after the first injection. MRI and electroencephalogram normalized during the year after HUS.

Our results are somewhat consistent with the single center report by Pape et al (20) where all 11 patients with severe neurological involvement were treated by eculizumab, of whom one died (9%), 2 (18%) had severe neurological sequelae, and 8 (72%) had minor or no sequelae. These findings and ours raise the question of the efficacy of eculizumab in patients with neurological involvement. Indeed, in a previously published French multicentric cohort of 52 children with STEC-HUS and neurological impairment without eculizumab treatment, 9 (17%) patients died and 13 (25%) had severe neurological sequelae (21). The recent literature review of eculizumab use in STEC-HUS (16) retrieved outcome results from a total of 31 children including 29 (94%) with neurological involvement (10, 13, 15, 20, 22, 23, 24) with complete recovery or minor sequelae in 24 (83%) children which is significantly higher than recovery outcomes (58%) reported by Nathanson et al (21). For example, Gitiaux et al (23) showed that in 7 children with HUS and severe neurologic involvement treated by eculizumab, abnormal MRI findings were reversible in most cases (5).

We found no statistically significant difference in renal outcome (prevalence of chronic kidney disease, proteinuria, or high blood pressure) between the two groups at intermediate follow-up (median of 2.5 years for eculizumab vs. 5.0 years for controls)). When restricting the analysis to patients with a follow-up < 6 years allowing a comparable follow-up between the two groups, we found very similar GFR and urine

protein-to-creatinine in patients treated by eculizumab and in controls. Our conclusions are consistent with Loos et al (14) report about the 3-year follow-up of 11 out of 13 children treated with eculizumab during the German outbreak. Serum creatinine in patients treated with eculizumab (n=11) versus patients not treated (n=61) did not show a difference at follow-up (0.70 vs. 0.66 mg/dl, p=0.53). In previous cohort of pediatric STEC-HUS from Germany, Switzerland and Austria, only 7% of 274 patients had reduced GFR at 5 years of follow-up (25). The difference with our results (reduced GFR in 27% of patients who received eculizumab and 38% of controls) is partly explained by the definition of decreased GFR (< 90 ml/min/1,73 m² in our study vs. < 80 ml/min/1,73 m² in Rosales report). GFR can improve or deteriorate over time after HUS and the only patient with CKD stage 3 at last follow-up in our cohort did not have CKD at one year of follow-up, similar to the findings of Rosales et al (25).

Previous reports described proteinuria in around 10-40% of the cases at long-term follow-up (3, 25, 26). In our study 17% patients treated by eculizumab and 27% of the control group had proteinuria at last follow-up. Similar observation was made by Loos et al with a prevalence of proteinuria present of 30% among patients treated by eculizumab and 27% among untreated patients at 3 years of follow-up (14).

Prevalence of hypertension in previous pediatric case series and cohorts of STEC-HUS is approximately 5 to 15% on the long term (3, 25, 26). In our study, high blood pressure was present in 18% of patients from the eculizumab group and in 9% of controls. In the German study from Loos et al (14), hypertension occurred in 36% of patients treated with eculizumab vs. 16% of patients not treated with eculizumab.

Our study has several major limitations. The retrospective design of the study, missing data and variations over time in eculizumab indications and administration modalities should make interpret our results with great caution.

To limit these weaknesses, we constructed a control group which was well matched for age, sex, and severity of acute kidney injury. Moreover, in order to limit the bias by indication in our study, we selected most patients of the control group (n=25, 70%) from the population of pediatric STEC-HUS diagnosed before eculizumab autorisation in France (2011). The low incidence of STEC-HUS did not allow us including all patients in the control group before 2011. Because of this recent utilization of eculizumab in STEC-HUS, the median follow-up of patients treated by eculizumab is shorter than in the control group (2.5 years versus 5 years) inducing another possible bias for the interpretation of long-term outcome data. However, subgroup analysis restricted to patients followed for < 6 years led to comparable follow-up duration between groups and yielded similar results.

Change of eculizumab administration protocol during the study period is also a major issue and interpretation of treatment effects from protocols with 2 or 5 injections of eculizumab is not possible in this small cohort. Instead we used an objective marker as the complement activity blockade (CAE <1 UI/mL) more than doses and number of injections of eculizumab (19) in this report.

One positive aspect of the modified local protocol for eculizumab administration is the inclusion of 8 STEC-HUS patients without severe neurological involvement and treated for severe pancolitis, severe pancreatitis, multiple organ involvement, or acute kidney injury associated persistant hemolysis. All these patients showed full recovery without renal or extra-renal sequelae at one month, 12 months and last follow-up (although one

patient only had 6 months of follow up after onset) suggesting that the use of eculizumab might have some interest in other organ involvements.

Eculizumab was well tolerated without allergic reaction or encapsulated bacterial infection during the follow-up.

Conclusion

In our study, eculizumab treatment does not seem to improve short or intermediate-term renal outcome after STEC-HUS in children. However, whether eculizumab has a potential interest for extra-renal complications outcome remains questionable. Eculizumab appears to be a safe drug, with a possibly reasonable benefit-risk balance, and the current lack of alternative therapeutic option might justify its use in a rare and severe disease like STEC-HUS. Investigating eculizumab as a prophylactic therapy before development of neurological or other severe symptoms associated with STEC HUS is one of the goal of the ongoing randomized placebo-controlled trial ECULISHU. Results of this trial may provide some evidence about eculizumab treatment to improve standard of care in children with STEC-HUS.

References

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390:681-696.
2. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. Nat Rev Nephrol 2012;8:658-69.
3. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2013;28:2097-105.
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2016;31:15-39.
5. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169-81
6. 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;182:6394-400.
7. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, et al. Alternative pathway activation of complement by Shigatoxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. J Immunol 2011;187:172-180.
8. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat Rev Nephrol 2012;8:622-33.
9. Karpman D, Tati R. Complement contributes to the pathogenesis of Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 2016;90:726-9.
10. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl 2011;364:2561-3.
11. 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;27:3807-15.
12. Menne J, Nitschke M, Stingle 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.
13. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Härtel C, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. Clin Infect Dis 2012;55:753-9
14. Loos S, Aulbert W, Hoppe B, Ahlenstiel-Grunow T, Kranz B, Wahl C, et al. Intermediate follow-up of pediatric patients with hemolytic uremic syndrome during the 2011outbreak caused by *E. coli* O104:H4. Clin Infect Dis 2017;64:1637-1643

15. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui HN, Lacraz A, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2012;29:565-572.
16. Keenswijk W, Raes A, Johan Vande Walle J. Is eculizumab efficacious in Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome? A narrative review of current evidence. *Eur J Pediatr* 2018;177:311-318.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney* 2002;39:S1-266.
18. 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;20:629-37.
19. Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Récipon G, Barbet C, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *2015;7:1205-11.*
20. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1000.
21. 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;5:1218-28.
22. Saini A, Emke AR, Silva MC, Perlman SJ. Response to eculizumab in *Escherichia coli* O157: H7-induced hemolytic uremic syndrome with severe neurological manifestations. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54:387-389.
23. 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.
24. Ekinci Z, Candan C, Alpay H, Canpolat N, Akyüz SG, Gündüz Z, et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr* 2013;55:246-52
25. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, 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.
26. 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;290:1360-70.

3. CONCLUSION

Le syndrome hémolytique et urémique, malgré une incidence faible, reste la première cause d'insuffisance rénale aigue chez l'enfant de moins 3 ans. Le risque épidémique de cette maladie ainsi que sa gravité en font un enjeu de santé publique majeur puisqu'il y existe un risque épidémique et qu'il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement spécifique du SHU à STEC. L'enjeu thérapeutique réside d'une part dans l'amélioration du pronostic à la phase initiale mais également à long terme puisque près de 30% des patients n'ayant aucune atteinte rénale apparente à un an post SHU vont développer des séquelles à long terme.

L'efficacité de l'eculizumab dans le SHU à STEC reste débattue dans la littérature, notamment pour les SHU sans atteinte neurologique sévère, ne montrant pas d'amélioration significative du pronostic renal à court et moyen terme, ce que semble confirmer notre travail de thèse. Le suivi à long terme de ces patients devrait néanmoins apporter dans l'avenir des réponses quant à l'impact de ce traitement sur les séquelles rénales et extra-rénales liées au SHU. Actuellement, l'interprétation des résultats publiés sur l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU à STEC reste difficile puisque majoritairement issus d'études rétrospectives, avec de petits effectifs, et le plus souvent non contrôlées. En attendant les résultats de l'essai clinique multicentrique randomisé ECULISHU, il pourrait être intéressant de compléter notre travail par la réalisation d'un recueil prospectif des enfants traités par eculizumab dans le cadre d'un syndrome hémolytique et urémique lié à STEC dans les tous autres centres hospitaliers pédiatriques français amenés à traiter ces enfants. Cela permettrait d'augmenter la puissance de notre effectif et de vérifier la reproductibilité de nos résultats.

Appendix 1. Information de l'Afssaps en 2011 sur l'utilisation de l'eculizumab dans le SHU post diarrhée



Saint-Denis, 3 juin 2011

Point d'information de l'Afssaps sur l'utilisation de Soliris dans le SHU post diarrhéique à shiga toxine produite par E. coli

Merci de bien vouloir diffuser cette information notamment aux services suivants :

Réanimation médicale, Urgences, Hématologie, Nephrologie, Gastroenterologie, Infectiologie, Neurologie, Médecine interne, Pédiatrie

La récente épidémie à E.coli enterohémorragique productrice de shigatoxine (STEC) a conduit les néphrologues allemands à rechercher un traitement pour la prise en charge, en urgence, de patients développant un syndrome hémolytique urémique induit par une intoxication à shigatoxine (SHU shiga +).

SOLIRIS (eculizumab) a l'autorisation de Mise sur le Marché (AMM.) européenne depuis juillet 2007 pour des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Dans le cadre de cette AMM, ce médicament est réservé à l'usage hospitalier strict et sa prescription est réservée aux hématologues et aux internistes.

Soliris est actuellement en cours d'évaluation dans le traitement du SHU atypique. Sur la base des données cliniques du SHU atypique et en l'absence de données cliniques pour le SHU shiga+, les équipes allemandes ont initié le protocole suivant :

Protocole consensuel allemand de prise en charge des patients atteints de SHU à shiga toxine :

Les patients éligibles au traitement sont des patients avec diagnostic avéré de SHU à shiga + avec atteinte neurologique (facteur de mauvais pronostic). Le médicament est réservé au milieu hospitalier sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques/néphrologiques.

Les schémas thérapeutiques mis en œuvre par les équipes allemandes pour le traitement des patients atteints de SHU shiga + sont :

Poids du patient	Phase Initiale	Phase d'entretien
≥ 40 kg	900 mg/semaine x 4	1200 mg semaine 5 ; puis 1200 mg toutes 2 semaines
30 - < 40 kg	600 mg/semaine x 2	900 mg à semaine 3, puis toutes les 2 semaines
20 -< 30 kg	600 mg/ semaine x 2	600 mg à la semaine 3 ; puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 - < 20 kg	600 mg/ semaine x 1	300 mg à la semaine 2 puis 300 mg toutes 2 semaines
5- < 10 kg	300 mg /semaine x 1	300 mg à la semaine 2 puis 300 mg toutes les 3 semaines

Les précautions d'utilisation indiquées dans le PGR de l'indication HPN doivent être impérativement respectées (vaccination préalable et antibioprophylaxie)

La durée pendant laquelle il finit poursuivre le traitement n'est pas clairement établi pour le SHU typique et seules les données cliniques Allemandes, qui seront disponibles au fil du temps (les premiers traitements ont été initiés il y a environ 8 jours), permettront de préciser la conduite à tenir pour la poursuite ou l'interruption du traitement.

Cadre juridique de la prescription

Dans l'attente d'une évaluation du bénéfice/risque de ce médicament par l'Afssaps dans cette situation, cette prescription hors AMM doit être justifiée par l'état clinique du patient et documentée dans son dossier.

Où traiter les patients ?

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier strict et sa prescription aux hématologues et aux internistes.

Logistique et recueil d'approvisionnement pour livraison du produit

Alexion, titulaire de l'AMM de Soliris, assure les expéditions de Soliris établissements de santé sur réception du bon de commande et d'une prescription nominative. Alexion demandera la documentation relative à la vaccination et à la mise en toute de l'antibioprophylaxie avant d'honorer la commande.

Appendix 2. Indications du traitement par eculizumab (Soliris) dans les SHU D+ en pédiatrie (CHU de Bordeaux).

Réunion de travail le 22/06/2012 pour la pédiatrie (Dr Grelet, Dr Gerbouin, Dr Delmas, Dr Harambat, Dr Godron et Dr Llanas)

Réunion Centre de Compétence MAT 28/06/2012 (Pr Gruson, Dr Bordes, Dr Llanas, Dr Guisset, Dr Delmas)

Indications de l'eculizumab (Soliris®) intéresseraient environ 3 à 6 cas pédiatriques par an hors épidémie. Ce traitement sera réservé aux formes graves de SHU.

1/ Indications incontournables (en accord avec circulaire AFSSAPS et recommandations du CNR MAT juin 2011) :

SHU D+ associé à l'une des atteintes suivantes :

- Atteinte cardiaque définie par :

- Augmentation de la troponine à l'admission ou
- Anomalie à l'ECG ou
- Anomalie à l'échographie cardiaque : diminution de la fraction d'éjection, signe de myocardite

- Atteinte neuropsychiatrique (sous réserve de l'absence de cause métabolique sous jacente) définie par :

- Convulsions ou
- Syndrome déficitaire ou focal ou
- Syndrome cérébelleux ou
- Trouble de la vigilance ou
- Troubles psychiatriques aigus

- Atteinte pancréatique définie par un dosage de lipasémie 3 fois supérieur à la normale

- Atteinte pulmonaire définie par :

- Oedème lésionnel (œdème sans autre cause non liée directement au SHU retrouvée) ou
- Assistance ventilatoire nécessaire

2/ Autres indications :

- Atteinte néphrologique justifiant le maintien d'une épuration extra-rénale pendant au moins 4 jours associée à des signes d'hémolyse persistants :

- Cinétique des plaquettes non ascendante et cinétique LDH ascendants avec taux > 2000 U/l
- Enfants à l'admission présentant l'association des différents critères suivants :
 - Tableau de pancolite diffuse (confirmée à l'échographie abdominale)
 - Insuffisance rénale justifiant la mise en route d'une épuration extra-rénale
 - Polynucléose importante avec leucocytes > 15 000/mm³ et/ou
 - Hémolyse sévère avec LDH > 3500 U /l

3/ Protocole d'utilisation :

- **Vaccination anti-méningocoque** : avant le Soliris®, faire une injection de vaccin Menvéo® (même si l'enfant a reçu au préalable le Méningitec®) vérifier taux des plaquettes avant, vaccin ne contenant pas d'œuf.

- **Nombre d'injections de Soliris®** : 3 doses au total données à J0, J7 et J21 (J0 correspondant à la 1ere dose d'eculizumab et nom au diagnostic du SHU)

Arrêt à J21 si absence de signes d'hémolyse définis par :

- Taux de LDH normalisé
- Taux de plaquettes dans les limites de la normale pour l'âge de l'enfant
- Absence de schizocyte
- Créatininémie en voie d'amélioration
- Une dose supplémentaire sera nécessaire entre J0 et J8 si activité du complément non bloquée et CAE > 1 et réponse clinico-biologique non optimale.

- **Monitoring du blocage de la voie terminale commune** par technique ELISA (CAE Diasorin). Schémas minimum = J0 (basal), J1, J3 (dosages regroupés le jour du J3 si jour ouvrable) puis tous les résiduels des cures et le J1, J3 de la deuxième cure.

- **Couverture antibiotique** : traitement par Zithromax une dose poids/jour pendant 14 jours puis Oracilline® à poursuivre jusqu'à 15 jours après la dernière injection de Soliris® soit jusqu'à J36

- Soliris® et aphérèse/ immunoadsorption : éviter l'association des deux

Si plasmaphérèse: faire le Soliris® après la séance,

Immunoadsorption : arrêt temporaire ou définitif du Soliris®

Mise à jour du protocole de traitement par eculizumab (Soliris) dans les SHU D+ en pédiatrie (CHU de Bordeaux)

B. Llanas, J. Harambat, A. Godron, Juillet 2013

1. Indications : après avis néphrologue pédiatre - SHU D+, voir les critères ci-joint - SHU atypique
2. Appelez le pharmacien du CHU Mr Gonzalez 15458 Mr Gerbouin 20227 Interne pharmacie 15190
3. Prévoir injection Menvéo quelque soit l'âge (une dose en IM : vérifier taux de plaquettes avant injections, vaccin ne contenant pas d'œuf, AMM après 2 ans mais réaliser à 15 mois)
4. Zithromax à débuter une dose poids x 1/jour tous les jours par sonde gastrique si enfant intubé
5. Faxer le certificat de vaccination à la pharmacie de l'hôpital FAX 20022
6. Faire la commande de Soliris sur bon de commande de sang en précisant autres produit et en marquant la dose voulue Fax ce bon à la pharmacie centrale FAX 20022 ou 20051 et à l'URC FAX 20229
7. Injection de Soliris IVL sur 35 minutes pas de prémédication nécessaire, injection bien tolérée
8. Doses de Soliris (en mg)

	ECZ1	J7	J14	J21
≥ 40 kg	900	900	900	900
30 - < 40 kg	600	600	900	
20 - < 30 kg	600	600	600	
10 - <20 kg	600	300		300
5 - <10 kg	300	300		

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'informerais 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.