



HAL
open science

Syndrome hémolytique et urémique typique de l'enfant de moins de quinze ans : devenir rénal à cinq ans et facteurs pronostiques à propos d'une série monocentrique du CHU de Lille

Anne Moutier

► To cite this version:

Anne Moutier. Syndrome hémolytique et urémique typique de l'enfant de moins de quinze ans : devenir rénal à cinq ans et facteurs pronostiques à propos d'une série monocentrique du CHU de Lille. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02396604

HAL Id: dumas-02396604

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02396604>

Submitted on 25 Jan 2020

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.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2019

N°

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

Par

Anne Moutier

Née le 19 avril 1985 à Gruchet Le Valasse

**SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE TYPIQUE
DE L'ENFANT DE MOINS DE QUINZE ANS :
DEVENIR RÉNAL A CINQ ANS ET FACTEURS PRONOSTIQUES
A PROPOS D'UNE SÉRIE MONOCENTRIQUE DU CHU DE LILLE**

Président du jury : Professeur Stéphane Marret

Directeurs de thèse et membres du jury : Docteur Françoise Broux

Docteur Robert Novo

Membres du jury : Professeur Dominique Guerrot

Docteur Mireille Castanet

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie

Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition
Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) HCN Virologie
Mr Gaël **NICOLAS** HCN Génétique
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr David **WALLON** HCN Neurologie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

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.

Admise 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 déshonorée et méprisée si j’y manque.”

Résumé

Introduction : Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique associe anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. Il apparaît secondairement à une infection à *Escherichia Coli* producteur de shigatoxines. L'atteinte rénale à la phase aiguë peut nécessiter un recours à l'épuration extra-rénale et évoluer vers la maladie rénale chronique.

Objectif : Le but principal de ce travail était d'évaluer le devenir de la fonction rénale à cinq ans d'évolution chez les patients de moins de quinze ans ayant présenté un SHU typique et d'en définir des facteurs pronostiques.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective sur une cohorte monocentrique de 50 patients pris en charge pour un SHU typique au CHU de Lille entre janvier 2000 et janvier 2014.

Résultats : Seize patients (32%) présentaient des signes de séquelle rénale à cinq ans d'évolution. Trois patients (6%) présentaient une diminution du débit de filtration glomérulaire associée à une protéinurie significative. Six patients (12%) présentaient une protéinurie isolée et sept patients (14%) une microalbuminurie pathologique, avec une hypertension artérielle pour l'un deux. A la phase aiguë, les facteurs associés à une évolution rénale défavorable étaient une hyperleucocytose, une hypertension artérielle, le recours à l'épuration extra-rénale, la présence et la durée de l'oligoanurie. La présence d'une protéinurie significative à un an, un débit de filtration glomérulaire diminué à la sortie d'hospitalisation et à six mois d'évolution étaient en faveur de séquelles rénales à cinq ans de suivi.

Conclusion : Notre étude permet d'insister sur les facteurs associés à la présence de séquelles rénales à 5 ans présents dès la phase aiguë d'un SHU typique et permettant de repérer les patients à risque nécessitant un suivi régulier. Toutefois, l'évolution rénale à long terme reste difficile à évaluer et un suivi prolongé est nécessaire.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EER : Epuration Extra-Rénale

Gb3 : Globotriaosylcéramide

HTA : Hypertension Artérielle

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAT : Microangiopathie Thrombotique

PCR : Polymerase Chain Reaction

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

STEC : Escherichia Coli producteur de Shiga-Toxines

STX : Shigatoxines

TGP (ALAT) : Alanine aminotransférase

TGO (ASAT) : Aspartate aminotransférase

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients à la phase aiguë	22
Tableau 2: Caractéristiques biologiques de la cohorte à la phase aiguë	24
Tableau 3: Caractéristiques de l'atteinte rénale à la phase aiguë.....	25
Tableau 4: Comparaison des caractéristiques générales des deux groupes	33
Tableau 5: Comparaison des données cliniques des deux groupes lors de l'hospitalisation ...	34
Tableau 6: Comparaison des données biologiques des deux groupes au début d'hospitalisation	35
Tableau 7: Comparaison de l'atteinte rénale des deux groupes lors du SHU.....	36
Tableau 8: Comparaison des données à la sortie d'hospitalisation des deux groupes.....	37
Tableau 9: Comparaison de l'atteinte rénale des deux groupes dans les deux premières années de suivi	39
Tableau 10: Analyse univariée des variables clinico-biologiques	46
Tableau 11: Analyse univariée des caractéristiques rénales	47
Tableau 12: Analyse univariée de l'évolution rénale	48

Liste des figures

Figure 1: Cas de syndrome hémolytique et urémique pédiatrique notifiés en France entre 1996 et 2018.....	3
Figure 2: Mécanismes de la microangiopathie thrombotique dans l'infection à STEC, d'après Lindsay et al [21]	8
Figure 3: Lésions anatomo-pathologiques de la MAT, d'après le site diagnos.ardans.fr	9
Figure 4: Multiples foyers de mésangiolyse (*) et espaces clairs sous-endothéliaux diffus (flèches) (Photo S. Dettwiller), d'après le site diagnos.ardans.fr	10
Figure 5: Thrombi des capillaires glomérulaires, d'après le site diagnos.ardans.fr	11
Figure 6: Diagramme de flux de l'étude	21
Figure 7: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à 3-6 mois.....	27
Figure 8: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à douze mois.....	28
Figure 9: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à trois ans.....	29
Figure 10: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à cinq ans.....	30
Figure 11: Evolution du DFG (ml/min/1,73 m ²) de la cohorte générale.....	40
Figure 12: Evolution du DFG (ml/min/1,73 m ²) du groupe avec atteinte rénale à cinq ans...	41
Figure 13: Evolution du DFG (ml/min/1,73 m ²) du groupe sans atteinte rénale à 5 ans	41
Figure 14: Evolution du rapport protéinurie/créatininurie (g/g) de la cohorte générale.....	42
Figure 15: Evolution du rapport protéinurie/créatininurie (g/g) du groupe avec atteinte rénale à 5 ans	43
Figure 16: Evolution du rapport protéinurie/créatininurie (g/g) du groupe sans atteinte rénale à 5 ans	43
Figure 17: Evolution du rapport albuminurie/créatininurie (mg/g) de la cohorte générale.....	44
Figure 18: Evolution du rapport albuminurie/créatininurie (mg/g) du groupe avec atteinte rénale à 5 ans	45
Figure 19: Evolution du rapport albuminurie/créatininurie (mg/g) du groupe sans atteinte rénale à 5 ans	45

Table des matières

1	INTRODUCTION	1
1.1	Généralités.....	1
1.2	Etiologie et épidémiologie	2
1.3	Présentation clinico-biologique.....	4
1.3.1	Atteinte rénale.....	4
1.3.2	Atteinte neurologique.....	4
1.3.3	Atteinte digestive	5
1.3.4	Atteinte hématologique.....	5
1.3.5	Atteinte cardiovasculaire	6
1.4	PHYSIOPATHOLOGIE	6
1.4.1	Les shigatoxines.....	6
1.4.2	Le système du complément.....	8
1.4.3	Physiopathologie rénale	9
1.5	Prise en charge	11
2	OBJECTIFS	15
3	PATIENTS ET METHODES.....	16
3.1	Patients.....	16
3.2	Méthodes	17
3.2.1	Données recueillies à la phase initiale	17
3.2.2	Données recueillies lors du suivi	18
3.2.3	Critères d'évaluation de l'atteinte rénale pendant le suivi.....	19
3.2.4	Analyses Statistiques	19
4	RESULTATS.....	21
4.1	Caractéristiques de la cohorte	21
4.1.1	Caractéristiques à la phase aiguë	22
4.1.1.1	Caractéristiques cliniques.....	22

4.1.1.2	Caractéristiques biologiques.....	23
4.1.1.3	Caractéristiques de l'atteinte rénale.....	24
4.1.1.4	Prise en charge.....	26
4.1.2	Evolution de la cohorte sur le plan rénal	26
4.1.2.1	A trois - six mois d'évolution	26
4.1.2.2	A douze mois d'évolution.....	27
4.1.2.3	A trois ans d'évolution	29
4.1.2.4	A cinq ans d'évolution.....	30
4.2	Comparaison des deux groupes.....	31
4.2.1	Patients avec atteinte rénale à cinq ans	31
4.2.2	Caractéristiques à la phase aiguë	32
4.2.3	Evolution de l'atteinte rénale	37
4.2.3.1	Evolution du débit de filtration glomérulaire	40
4.2.3.2	Evolution de la protéinurie	41
4.2.3.3	Evolution de l'albuminurie	43
4.3	Facteurs associés à une évolution rénale défavorable.....	46
4.3.1	Eléments de la phase aiguë	46
4.3.2	Eléments de l'évolution rénale.....	48
5	Discussion.....	49
5.1	Cohorte générale et comparaison avec la littérature	49
5.1.1	Phase aiguë.....	49
5.1.2	Prise en charge	50
5.1.3	Evolution de l'atteinte rénale	53
5.1.3.1	Débit de filtration glomérulaire	54
5.1.3.2	Protéinurie isolée	55
5.1.3.3	Microalbuminurie pathologique	55
5.1.3.4	Hypertension artérielle	56

5.2	facteurs associés à une atteinte rénale à cinq ans	56
5.2.1	Caractéristiques cliniques	57
5.2.2	Caractéristiques biologiques	58
5.2.3	Caractéristiques de l'atteinte rénale à la phase aiguë.....	58
5.2.4	Caractéristiques de l'évolution rénale.....	59
6	Conclusion	61
7	BIBLIOGRAPHIE.....	62
8	Annexes.....	72
8.1	Annexe 1 : Fiche information Santé Publique France.....	72

1 INTRODUCTION

1.1 GENERALITES

En 1955, Gasser et al [1] décrivent une série de cas d'enfants présentant une insuffisance rénale aiguë associée à une anémie hémolytique et une thrombopénie. Ces anomalies sont alors réunies pour la première fois sous le nom de syndrome hémolytique et urémique (SHU) [2].

Le syndrome hémolytique et urémique peut avoir plusieurs causes [3]:

- SHU typique ou post-diarrhéique, secondaire à une infection à *Escherichia Coli* producteur de Shigatoxines (STEC). Il est responsable de 85% des SHU de l'enfant.
- SHU secondaire à d'autres infections comme la grippe, le pneumocoque, le VIH
- SHU secondaires à une anomalie du métabolisme : le déficit en cobalamine
- SHU atypiques, qui englobent les SHU secondaires à une dysrégulation de la voie alterne du complément, les SHU avec mutation DGKE et les SHU sans étiologie retrouvée.
- SHU survenant au décours d'autres pathologies comme lors de greffes de moelle osseuse, de transplantation d'organe, des hypertensions malignes, de maladies auto-immunes mais aussi secondaires à certains médicaments (antimitotiques, immunothérapies, antiagrégants...).

Ce syndrome fait partie d'une entité nosologique plus importante : la microangiopathie thrombotique (MAT), dont les deux principales formes sont le purpura thrombotique thrombocytopénique et le SHU. Le terme de microangiopathie thrombotique définit un ensemble de pathologies ayant pour caractéristiques communes des lésions endothéliales des artérioles et capillaires avec formations d'agrégats plaquettaires et microthrombi. L'anémie hémolytique et la thrombopénie en sont les stigmates biologiques.

Le SHU est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans dans les pays occidentaux. Il est défini par l'association d'une anémie hémolytique (inférieure à 10 g/dl et schizocytose supérieure à 2%), d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë (créatininémie supérieure à 60 $\mu\text{mol/L}$ si âge inférieur à 2 ans ou supérieure à 70 $\mu\text{mol/L}$ à partir de deux ans) [4].

1.2 ETIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE

Le SHU typique est secondaire à une infection à STEC.

Les STEC ont pour principal réservoir les ruminants, principalement vaches et veaux mais aussi chèvres, moutons... Ces germes sont présents dans leur tube digestif et éliminés par les selles, et peuvent ainsi contaminer l'environnement et les aliments. Ces bactéries supportent bien le froid mais sont détruites par la cuisson.

La contamination a lieu par ingestion d'un produit contaminé cru ou peu cuit : la viande de bœuf (principalement le steak haché), lait ou produits laitiers non pasteurisés (fromage au lait cru notamment), légumes crus, eau (eau de boisson, baignade en étang, lac...) Elle peut se faire également de façon manu portée, après contact avec des ruminants ou leur environnement, ou bien interhumaine par transmission oro-fécale.

L'infection à STEC est caractérisée par des diarrhées, glairo-sanglantes dans 60% des cas. La durée d'incubation est d'un à dix jours avec une médiane de trois jours [5]. Les shigatoxines sont ensuite responsables d'une cascade d'évènements menant au SHU dans 5 à 15% des cas [6], avec un délai médian de 5 à 7 jours selon les études [2].

Le principal sérotype en cause dans les cas de SHU est O157:H7. En 2018, le sérotype le plus fréquent était 026 en France, du fait de deux clusters épidémiques liés à la consommation de reblochon au lait cru. D'autres sérogroupes peuvent être mis en cause : O145, O55, O103, O104, O111, O91, O121, O80.

Entre 1990 et 2012, les STEC seraient responsables de 3890 cas de SHU à travers le monde, dont 60% chez des enfants de moins de 16 ans [7].

Les cas de SHU typiques peuvent être sporadiques ou survenir dans un contexte épidémique.

En France, un système de surveillance des cas de SHU chez l'enfant de moins de 15 ans est organisé par Santé Publique France (antérieurement dénommé Institut de Veille Sanitaire) depuis 1996. Il repose sur un réseau volontaire de services de pédiatrie répartis sur toute la France métropolitaine. Pour chaque patient, une fiche de renseignements est complétée (Annexe 1). L'infection est confirmée par la détection par PCR des gènes de virulence des

STEC dans les selles, et antérieurement jusqu'en Avril 2017 par la recherche d'anticorps sériques dirigés contre les lipopolysaccharides de STEC.

Entre 2007 et 2016, l'incidence des SHU typiques chez les moins de quinze ans est d'un pour cent mille patients-années [4]. Selon Santé Publique France, l'incidence du SHU en 2018 était de 1,33 cas pour 100 000, avec 154 cas déclarés (figure 1). L'incidence annuelle est maximale chez les enfants de moins de trois ans (4,4 pour 100 000). Les régions les plus touchées sont la Bourgogne-Franche-Comté, la Bretagne et la Normandie [8].

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2008	112	0,94
1997	92	0,75	2009	109	0,91
1998	76	0,59	2010	122	0,99
1999	93	0,76	2011	162	1,32
2000	79	0,64	2012	145	1,20
2001	74	0,61	2013	152	1,22
2002	73	0,60	2014	117	0,99
2003	80	0,66	2015	111	0,94
2004	87	0,72	2016	113	0,96
2005	122	1,01	2017	164	1,40
2006	104	0,87	2018	154	1,33
2007	74	0,62	Total	2496	

Figure 1: Cas de syndrome hémolytique et urémique pédiatrique notifiés en France entre 1996 et 2018

1.3 PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE

Le SHU apparait au décours d'un épisode de troubles digestifs, caractérisés par des diarrhées glairo-sanglantes ou non, plus ou moins accompagnées de vomissements et/ou de fièvre.

Surviennent ensuite les signes du SHU qui sont inconstants, avec une présentation clinique pouvant être pauci-symptomatique : pâleur, asthénie, œdèmes.

L'enfant peut présenter uniquement des douleurs abdominales et/ou une diarrhée persistante.

Le SHU peut être révélé par des complications, en particulier neurologiques [9].

1.3.1 Atteinte rénale

Elle se traduit par une oligo-anurie ou bien une diurèse conservée avec la présence de protéinurie et d'hématurie. Une dyspnée de Kussmaul peut traduire la présence d'une acidose métabolique. Des troubles ioniques comme une hyponatrémie et une hyperkaliémie sont fréquemment retrouvés et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'évaluation du compartiment hydrique peut être difficile devant la présence de signes de déshydratation secondaires aux troubles digestifs ou de surcharge hydro-sodée secondaire à l'insuffisance rénale.

L'hypertension artérielle, parfois sévère, peut être responsable ou venir aggraver une atteinte neurologique ou cardiaque.

La biologie retrouve une élévation de la créatininémie : supérieure à 60 $\mu\text{mol/L}$ (6,8 mg/L) si âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 70 $\mu\text{mol/L}$ (8 mg/L) à partir de l'âge de deux ans [8].

1.3.2 Atteinte neurologique

Elle peut être responsable d'une atteinte sévère et signe le mauvais pronostic de la maladie à court terme.

Le mécanisme de cette atteinte est souvent multifactoriel, notamment par association de la microangiopathie, de l'hyponatrémie et de l'hypertension artérielle. La survenue d'une atteinte neurologique est de 3 à 30% selon les séries étudiées dans la littérature [10–14].

L'enfant peut présenter des troubles de conscience, des crises tonico-cloniques généralisées, des parésies, une aphasie, des troubles oculo-moteurs, une paralysie faciale, un syndrome

pyramidal ou extra-pyramidal [11, 13]. La présence de céphalées peut également être la conséquence d'une hypertension artérielle. L'atteinte peut être sévère, entraînant le développement d'une hypertension intracrânienne avec risque d'engagement et de décès. Tout signe neurologique doit donc mener à la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM) à la recherche de signes de microangiopathie thrombotique ou bien de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

1.3.3 Atteinte digestive

L'abdomen est en général sensible de par l'atteinte bactérienne, voire le siège d'une défense ou contracture en cas de complications. Les principales complications sont la colite sévère hémorragique, l'ischémie/nécrose digestive pouvant aller jusqu'à la perforation, le prolapsus rectal, l'invagination intestinale [9]. Les lésions intestinales sont induites par l'atteinte infectieuse mais également par d'éventuelles lésions de MAT.

Une atteinte du pancréas peut se traduire par une pancréatite œdémateuse, parfois nécrosante. Une augmentation de la lipasémie est fréquente, mais le diagnostic de pancréatite doit reposer également sur la clinique. D'autre part, plusieurs cas de diabète sucré persistant ou non ont été décrit du fait d'une atteinte du pancréas endocrine [15].

De même, l'élévation des transaminases sans insuffisance hépatique est fréquente, secondaire aux lésions de microangiopathie thrombotique du foie. L'élévation de la bilirubine peut apparaître secondairement à l'hémolyse [9, 15], ce qui peut également engendrer la formation de calculs biliaires.

1.3.4 Atteinte hématologique

L'anémie se traduit cliniquement par une pâleur cutanée, une tachycardie, une dyspnée. Elle peut majorer la souffrance cellulaire par ischémie. Un ictère peut être retrouvé, témoignant de l'hémolyse.

La biologie retrouve une anémie hémolytique mécanique, avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dl, une schizocytose supérieure à 2%, une haptoglobine effondrée.

La thrombopénie définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L, peut être responsable d'un purpura, d'hématomes, voire de saignements extériorisés ou non lorsqu'elle est profonde. Par ailleurs, l'augmentation constante du taux de lactate déshydrogénase (LDH) traduit la souffrance cellulaire et peut provenir de l'hémolyse mais aussi d'une atteinte multi-organes (souffrance du tissu cardiaque, rénal...).

1.3.5 Atteinte cardiovasculaire

Elle doit être recherchée systématiquement. L'enfant peut présenter des signes de défaillance cardiaque dans un contexte d'ischémie cardiaque, de myocardite, de tamponnade ou d'HTA maligne [9, 16–18].

Ces atteintes peuvent rapidement engager le pronostic vital, ce qui doit amener à un monitoring de la fonction cardiaque rapproché (ECG, échocardiographie, marqueurs biologiques : troponine, NT-BNP). Différentes autopsies dans des cas d'atteinte cardiaque ont mis en évidence l'existence de lésions de MAT au niveau des vaisseaux coronaires, des infarctus du myocarde ou bien un infiltrat inflammatoire du myocarde confirmant une myocardite [19, 20].

1.4 PHYSIOPATHOLOGIE

1.4.1 Les shigatoxines

Les STECs sont caractérisés par leur capacité à adhérer aux entérocytes de l'épithélium colique, grâce une protéine dénommée l'intimine, codée par le gène eae. Cette étape est responsable des premières lésions d'attachement et d'effacement de l'épithélium colique. Par ailleurs, ces germes produisent des toxines spécifiques, les shigatoxines (Stx) ou verotoxines. Les principales sont les Stx1 et Stx2, encodées par les gènes du même nom. Stx2 serait le plus virulent et le plus souvent associé au développement d'un SHU, bien que Stx1 présente une plus grande affinité pour son récepteur.

Ces shigatoxines sont des protéines hétérodimères, composées d'une sous-unité A possédant une activité enzymatique N-glycosidase et de cinq sous-unités B. Ces dernières ont pour principal récepteur le globotriaosylcéramide (Gb3), un glycosphingolipide principalement

présent dans les radeaux lipidiques des membranes plasmiques. Cette liaison entraîne une internalisation par endocytose et un transport rétrograde de la protéine vers le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, où la sous-unité A interrompt la traduction des ARN messagers dans les ribosomes. Les shigatoxines induisent ainsi des lésions cellulaires directes par inhibition de la synthèse protéique [21]. D'autre part dans certains tissus, le stress cellulaire provoqué par les shigatoxines engendre une réponse pro-inflammatoire par activation de la production de cytokines et chimiokines [22].

Le mécanisme du passage des shigatoxines du système digestif à la circulation générale et aux organes cibles est encore mal connu. Les différentes hypothèses considèrent un passage par translocation à travers les entérocytes intacts [23] ou bien à travers l'épithélium lésé. Les shigatoxines ne sont pas retrouvées sous forme libre dans la circulation sanguine, ce qui suggère l'implication d'un transporteur. Les différents transporteurs en cause rapportés dans la littérature [24–27] sont les polynucléaires neutrophiles et monocytes (controversé).

Les cellules cibles impliquées de par leur récepteur Gb3 sont celles des reins, du cœur, du cerveau, du pancréas et du foie.

Les lésions des cellules endothéliales entraînent l'exposition du tissu sous endothélial et ainsi du facteur Von Willebrand et du facteur tissulaire, responsables de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire menant à la formation de microthrombi et aux lésions de MAT (figure 2).

De plus, ces lésions sont aggravées par les phénomènes ischémiques secondaires et par le relargage de cytokines pro-inflammatoires par l'endothélium lésé. Ainsi, les taux de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 sont élevés dans le plasma et les urines des patients atteints.

Les cytokines peuvent également augmenter l'expression de Gb3 à la surface des cellules endothéliales [22] et ainsi entretenir le processus.

Par ailleurs, les phénomènes thrombotiques sont favorisés par un effet direct des shigatoxines sur l'augmentation de l'expression du facteur Von Willebrand et de la thrombine par les cellules endothéliales [28].

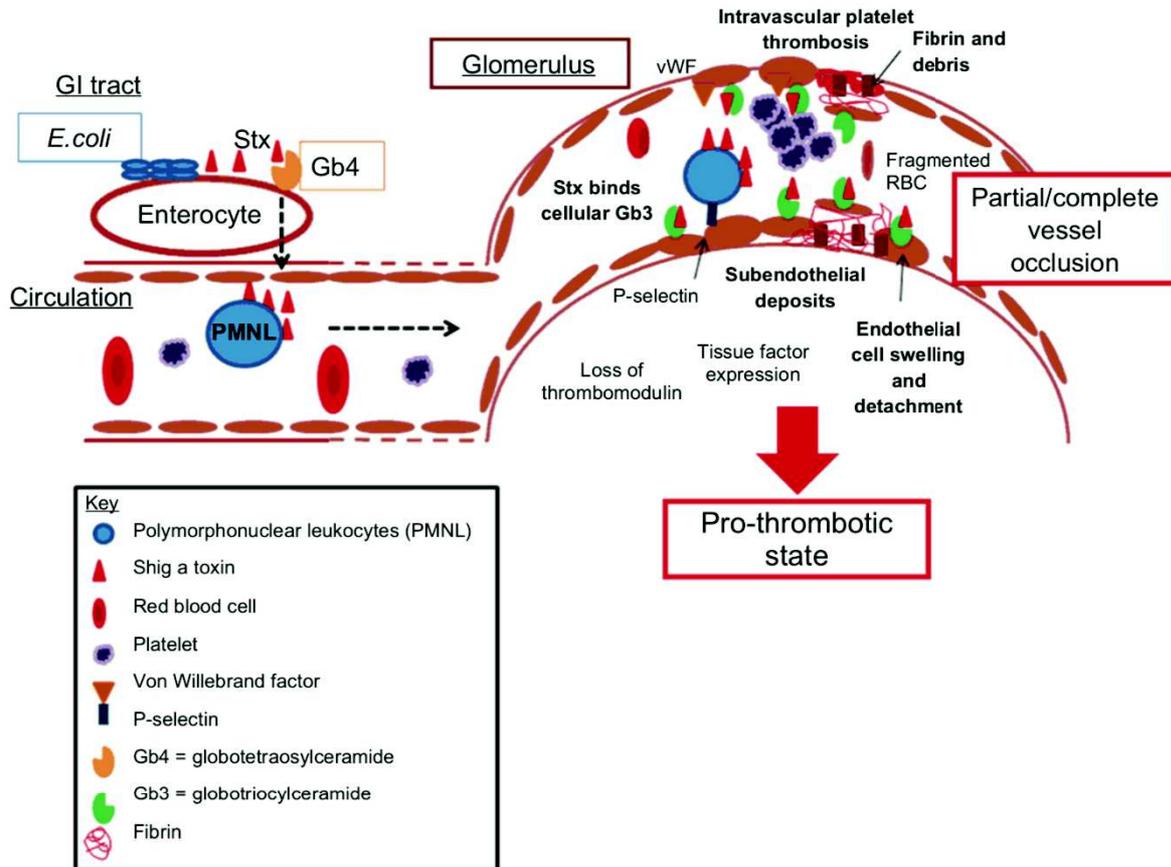


Figure 2: Mécanismes de la microangiopathie thrombotique dans l'infection à STEC, d'après Lindsay et al [21]

1.4.2 Le système du complément

Depuis plusieurs années, l'implication de la voie alterne du complément est connue dans le SHU typique. En effet, il était retrouvé chez certains patients une diminution du taux de C3, protéine impliquée dans l'activation de la voie alterne du complément [21]. L'activation du complément entraîne une cascade d'événements qui mène à la formation du complexe d'attaque membranaire, responsable de lyse cellulaire. Au décours de ce processus, des facteurs pro-inflammatoires sont également libérés. In vitro, les shigatoxines entraînent une augmentation de l'expression de la sélectine P à la surface des cellules endothéliales. La sélectine P entraîne ensuite l'activation de la voie alterne du complément et une diminution de l'expression de la thrombomoduline, ce qui favorise la formation de thrombi.

De plus, les shigatoxines se lient au facteur H, protéine régulatrice du complément. De ce fait, le facteur H ne peut pas jouer son rôle d'inhibiteur de l'activation du complément à la surface des cellules endothéliales.

1.4.3 Physiopathologie rénale

Concernant le rein, les shigatoxines ont pour cibles les cellules endothéliales, mais aussi les podocytes, les cellules mésangiales, les cellules épithéliales du tubule proximal [22, 29].

Les lésions histologiques retrouvées sont celles des microangiopathies thrombotiques (figure 3). Elles sont majoritairement glomérulaires dans le SHU typique de l'enfant. Les lésions artérielles sont rares, pouvant entraîner une nécrose corticale [30].

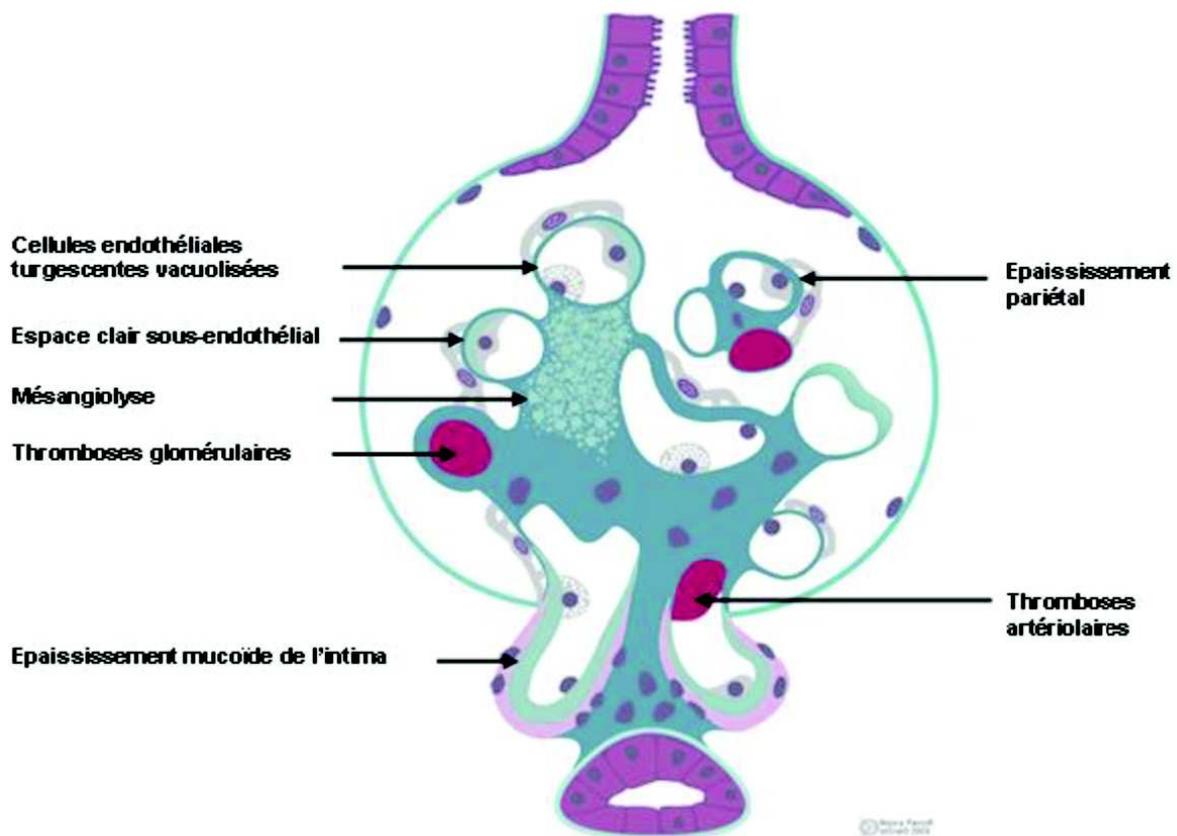


Figure 3: Lésions anatomo-pathologiques de la MAT, d'après le site diagnos.ardans.fr

Les lésions glomérulaires sont caractérisées par une turgescence des cellules endothéliales, un épaissement de la paroi capillaire avec un espace clair sous endothélial et un aspect en double contour traduisant une accumulation de matériel acellulaire sous l'endothélium décollé. Une mésangiolyse peut être également retrouvée (figure 4).

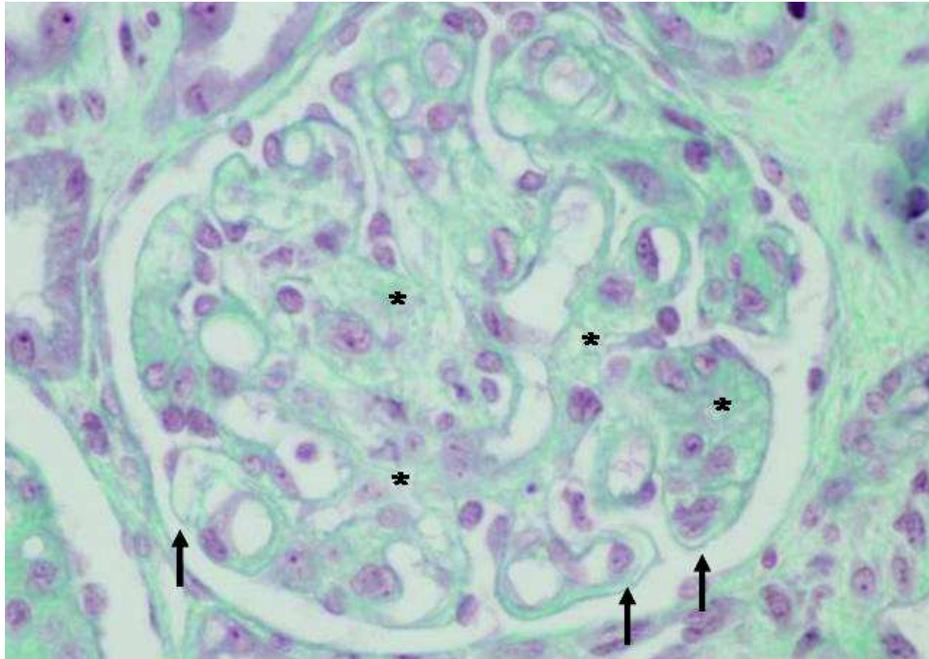


Figure 4: Multiples foyers de mésangiolyse () et espaces clairs sous-endothéliaux diffus (flèches) (Photo S. Dettwiller), d'après le site diagnos.ardans.fr*

Les lumières capillaires sont réduites et peuvent être obstruées par des thrombi, composés de fibrine, de fragments de plaquettes et d'érythrocytes (figure 5). Si une thrombose touche une artériole afférente, le glomérule en aval peut être ischémique ou le siège d'une nécrose. Le glomérule peut avoir un aspect congestif en cas d'atteinte de l'artériole efférente.

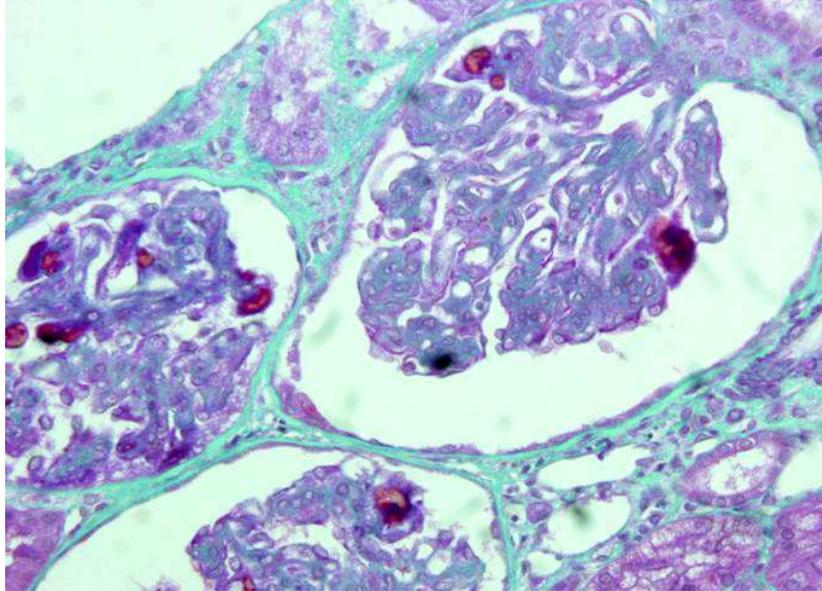


Figure 5: Thrombi des capillaires glomérulaires, d'après le site diagnos.ardans.fr

Les effets des shigatoxines sur les cellules mésangiales sont mal connus et diffèrent selon les modèles animaux. Les cultures de cellules mésangiales humaines exposées à Stx 2 montrent une inhibition de la synthèse protéique et de la prolifération sans altérer la viabilité cellulaire [31].

Concernant les podocytes, les cultures *in vitro* montrent une augmentation de l'expression de l'endothéline-1, qui entraînerait ainsi un réarrangement du cytosquelette et une augmentation de la perméabilité du podocyte [32, 33].

Les cellules épithéliales du tubule sont également sensibles aux shigatoxines qui entraînent leur apoptose, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'inhibition de l'absorption de l'eau *in vitro* [34–36].

1.5 PRISE EN CHARGE

Il n'existe pas de traitement spécifique du SHU typique. La prise en charge est donc symptomatique.

L'anémie, si elle est mal tolérée, peut nécessiter une ou plusieurs transfusions de globules rouges à la phase aiguë, en considérant le risque d'allo-immunisation.

Dans la littérature, la fréquence de transfusion de globules rouges (pour compenser l'anémie sévère liée à l'hémolyse continue) peut s'élever jusqu'à 80% [37]. Les seuils transfusionnels varient en fonction des praticiens. La nécessité de chaque transfusion doit être discutée, notamment chez les patients oligo-anuriques en raison du risque d'hyperkaliémie et de surcharge volémique [38].

Les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées en dehors de saignement, du fait de leur risque théorique d'entretenir des phénomènes thrombotiques. L'unique étude rétrospective étudiant les transfusions plaquettaires chez l'enfant atteint de SHU n'a retrouvé aucune preuve statistiquement significative d'une aggravation de la pathologie chez des enfants ayant bénéficié de transfusions plaquettaires [39]. En revanche, il existait une tendance vers un besoin prolongé de dialyse dans le groupe d'enfants transfusés en plaquettes.

Elles doivent être discutées en cas de réalisation de gestes à risque hémorragique.

L'hypertension artérielle peut nécessiter la mise en place d'un traitement antihypertenseur, afin d'éviter toute complication secondaire à l'hypertension.

Les antibiotiques sont déconseillés, devant leur potentiel effet sur l'augmentation de la libération des shigatoxines [40, 41], ce qui peut majorer le risque de SHU. Cette hypothèse est soutenue par plusieurs études rétrospectives qui ont démontré un risque accru de SHU chez des enfants ayant reçu des antibiotiques à la phase diarrhéique [42]. De plus, ils peuvent conférer aux STEC un avantage sélectif si ces micro-organismes ne sont pas éliminés du tube digestif comme la flore intestinale normale. Certains antibiotiques (tels que les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine) sont de potentiels inducteurs d'expression génique de shigatoxines [3]. Dans ce contexte, des résultats divergents ont été retrouvés quant aux classes d'antibiotiques utilisées : des données provenant de deux études prospectives portant sur des enfants atteints d'une infection à E.Coli O157 mettaient en évidence un risque accru de SHU que ce soit chez les enfants traités par antibiotiques toutes classes thérapeutiques confondues [43] ou chez les enfants traités par des antibiotiques à activité bactéricide [44]. Lors d'une épidémie d'E.Coli O104 en Allemagne en 2011 liée à la contamination de pousses de fenugrec, les traitements antibiotiques utilisés ont pu être évalués avec une puissance statistique suffisante. Il a été démontré que le délai d'élimination du germe était significativement réduit

chez des patients avec un SHU ou chez des patients porteurs d'O104 traités au long court par azithromycine (antibiotique non-bactéricide) [45, 46]. Réciproquement, aucune survenue de SHU n'a été notée chez les porteurs d'O104 traités par azithromycine au long court [46]. L'azithromycine réduit le relargage de shigatoxines des STEC in vitro et réduit la mortalité induite par les STEC dans des modèles animaux. L'attitude actuelle vis-à-vis de cet antibiotique a donc évolué vers un ratio bénéfice-risque plus pondéré [3].

Les traitements ralentisseurs du transit, tels que le lopéramide ou encore l'analgésie par traitement opioïde, sont à éviter puisqu'ils retardent théoriquement l'excrétion fécale d'E. Coli et que leur utilisation a été liée à un risque accru de SHU [47].

Par ailleurs, tout traitement potentiellement néphrotoxique doit être limité voire évité afin de maintenir une perfusion glomérulaire optimale. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui affectent la perfusion glomérulaire doivent être évités [38].

La prise en charge optimale du volume circulatoire est d'une importance capitale durant la phase précoce de traitement d'un SHU lié à une infection à STEC. En effet, l'hydratation par voie intraveineuse réduit le risque d'atteinte du système nerveux central, la nécessité d'un recours à une dialyse, le nombre d'hospitalisations et les séquelles rénales et extra-rénales à long terme [48]. Cette stratégie doit être contre-balançée par le risque de surcharge volémique chez des patients oligo-anuriques. Ainsi, l'évaluation du statut volémique de l'enfant est un élément clé de la prise en charge. Les enfants peuvent présenter soit une déshydratation (liée à la diarrhée aiguë) soit une surcharge volémique (secondaire à l'oligo-anurie). Chez les enfants déshydratés, une réhydratation prudente doit être effectuée à l'aide d'un soluté salé à 0,9% avec une réévaluation régulière en cas d'apparition d'une oligo-anurie secondaire. Chez les enfants présentant des symptômes de surcharge volémique et une oligo-anurie, l'administration de furosémide intraveineux (jusqu'à 5 mg/kg/jour) peut être tentée pour essayer d'induire une reprise de diurèse. Une fois l'euvolémie atteinte, la prise en charge doit reposer sur un apport hydrique équilibré en se basant sur un bilan entrée-sortie. Le rapprochement vers une unité de réanimation peut être nécessaire chez les patients oligo-anuriques en vue d'un éventuel traitement de suppléance.

Un traitement de suppléance par épuration extra-rénale est nécessaire dans 60% des cas [6]. La dialyse péritonéale est souvent privilégiée, en raison du jeune âge des patients et afin de préserver les axes vasculaires. L'hémodiafiltration veino-veineuse continue et l'hémodialyse peuvent avoir leur place, notamment en cas de contre-indication à la dialyse péritonéale. Il n'y a actuellement aucune donnée suggérant la supériorité d'une technique par rapport à l'autre : le choix repose donc sur l'expertise disponible dans l'institution où est pris en charge le patient.

Dans les formes sévères, en particulier avec atteinte cardiaque ou neurologique, un traitement inhibiteur du complément, l'éculizumab, est désormais proposé systématiquement si disponible. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la fraction C5 du complément. Il bloque la conversion de la fraction C5 en C5a et C5b, prévenant ainsi la génération du complexe d'attaque membranaire. Il préserve les protéines des voies proximales du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des micro-organismes et à la clairance des complexes immuns.

Dans des situations avec complications graves neurologiques ou cardiaques, des séances d'immunoabsorption ou des échanges plasmatiques peuvent également être envisagées dans l'optique d'éliminer les facteurs circulants responsables du SHU. Il n'y a actuellement aucun consensus concernant la prise en charge par échanges plasmatiques, sachant qu'il est important de noter que cette technique n'est pas sans retentissement sur la morbidité et la mortalité, notamment chez l'enfant [49].

Par ailleurs, des traitements anti-coagulants, anti-plaquettaires et thrombolytiques ont été testés en vue de réduire les thrombi [50–52].

Des immunoglobulines intra-veineuses ont été utilisées pour essayer de neutraliser les shigatoxines [53].

Malheureusement, aucun de ces traitements n'a montré d'effet sur l'évolution de la pathologie, bien qu'il soit difficile d'établir des conclusions fiables sur ces études à petits effectifs.

2 OBJECTIFS

Le syndrome hémolytique et urémique est une pathologie sévère, pouvant engager le pronostic vital à court terme de par les complications extra-rénales. L'évolution reste le plus souvent favorable bien que la mortalité soit comprise entre 1 et 5%, notamment en cas d'atteinte neurologique ou cardiaque.

Le pronostic à plus long terme est marqué par le risque de séquelles rénales et le développement d'une maladie rénale chronique.

En effet, si peu de patients présentent une insuffisance rénale chronique dans les suites immédiates du SHU, d'autres peuvent présenter une bonne récupération de la fonction rénale avec une dégradation secondaire à plus long terme.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le devenir de la fonction rénale après cinq ans de suivi chez les enfants de moins de quinze ans ayant présenté un SHU typique pris en charge au CHU de Lille.

L'objectif secondaire était de retrouver les facteurs pronostiques d'une évolution défavorable à cinq ans de suivi.

3 PATIENTS ET METHODES

3.1 PATIENTS

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective monocentrique sur l'ensemble des patients ayant été hospitalisés au CHU de Lille pour un SHU entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 31 janvier 2014.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfants âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic
- Infection a STEC confirmée par mise en évidence d'un anticorps sérique dirigé contre le lipopolysaccharide d'un sérotype des STEC testé ; et/ou gènes de virulence des STEC mis en évidence par PCR dans les selles.
- Diagnostic de SHU confirmé devant la triade anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale.
- Dossier clinique comportant les données cliniques et biologiques à la phase aiguë avec un suivi minimal de cinq ans.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Dossier clinique manquant ou inexploitable, dont le suivi à cinq ans
- Patients présentant une néphropathie autre ou uropathie au moment du diagnostic et durant le suivi
- Patients présentant des épisodes de pyélonéphrites à répétition, avant ou après l'épisode de SHU

Les différents cas ont été identifiés à l'aide du registre de Santé Publique France et du registre interne du service de néphrologie pédiatrique du CHU de Lille.

3.2 METHODES

3.2.1 Données recueillies à la phase initiale

Les données suivantes ont été recueillies pour l'ensemble des patients inclus.

Données épidémiologiques et anamnèse au moment du diagnostic :

- Age, sexe, poids, taille, poids de naissance
- Symptômes digestifs (diarrhées glairo-sanglantes ou non, douleurs abdominales, vomissements)
- Durée entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de SHU
- Prise d'une antibiothérapie précédant le diagnostic de SHU

Données cliniques durant l'hospitalisation :

- Atteinte rénale : présence d'une oligo-anurie définie par une diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h, nécessité d'un traitement de suppléance (type et durée), présence d'une hypertension artérielle
- Atteinte neurologique : toute manifestation clinique neurologique à type de troubles de conscience, crise convulsive, signe de localisation, syndrome pyramidal ou extra-pyramidal. Tout signe ayant motivé un avis spécialisé ou la réalisation d'exams complémentaires : IRM ou TDM cérébral, EEG.
- Atteinte digestive : survenue d'une complication à type de colite hémorragique sévère, perforation, prolapsus rectal, invagination intestinale aiguë ; survenue d'une pancréatite aiguë ou d'un diabète sucré.
- Atteinte cardiaque : toute dysfonction cardiaque confirmée par échocardiographie, troubles du rythme, de la conduction ou signes d'ischémie myocardique confirmés par ECG, épanchement péricardique significatif.

Données biologiques à l'entrée et durant les premiers jours d'hospitalisation :

- Taux plasmatiques d'urée et de créatinine maximaux avant traitement de suppléance s'il avait lieu
- Natrémie minimale et kaliémie maximale avant traitement de suppléance s'il avait lieu
- Nadir du taux d'hémoglobine et de plaquettes

- Taux plasmatique maximal des leucocytes, LDH, ASAT, ALAT, lipase, troponine et NT-BNP
- Taux de protéinurie et créatininurie en l'absence d'anurie ou à la reprise de la diurèse
- Dosage du complément (C3, C4, CH50)

Données concernant la prise en charge :

- Transfusions de globules rouges et plaquettes
- Antibiothérapie
- Type et durée de l'épuration extra-rénale
- Traitement par Eculizumab, échanges plasmatiques, immunoadsorptions

Données à la sortie d'hospitalisation :

- Durée de l'hospitalisation
- Durée de la thrombopénie
- Durée de l'oligo-anurie, définie par une diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h
- Présence d'une hypertension artérielle
- Protéinurie, microalbuminurie et créatininurie
- Taux d'urée, de créatininémie, d'hémoglobine et de plaquettes
- Sérotype de STEC retrouvé
- Traitement à visée néphrologique

3.2.2 Données recueillies lors du suivi

Les données du suivi ont été recueillies pour chaque consultation de néphrologie pédiatrique. Le suivi minimum recueilli comportait une consultation entre trois et six mois après l'épisode de SHU, à 12 mois puis tous les ans jusqu'à cinq ans au minimum.

Le recueil de ces données comportait à chaque consultation :

- Age, taille, poids
- Tension artérielle
- Taux plasmatiques d'urée et créatinine
- Protéinurie, créatininurie, albuminurie

3.2.3 Critères d'évaluation de l'atteinte rénale pendant le suivi

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était évalué selon la formule de Schwartz réajustée de 2009 [54]:

$$\text{DFGe (mL/min/1,73 m}^2) = \text{taille (en cm)} \times 36,5 / \text{créatininémie (en } \mu\text{mol/L)}$$

$$\text{ou DFGe (mL/min/ 1,73 m}^2) = \text{taille (en cm)} \times 0,413 / \text{créatininémie (en mg/dL)}$$

Le DFG était considéré comme pathologique si inférieur à 60 ml/min/1,73 m² chez les enfants de plus de deux ans [55].

Les autres signes de séquelle rénale retenus étaient :

- La présence d'une hypertension artérielle, dépassant de 10 mmHg le 95^e percentile pour l'âge et la taille
- Un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 200 mg/g (20 mg/mmol) et/ou un rapport albuminurie/créatininurie supérieur à 30 mg/g (3 mg/mmol)

Le terme *fonction normale* utilisé dans notre étude correspond aux éléments suivants : DFG supérieur à 60 ml/min/1.73 m², absence de protéinurie et de microalbuminurie pathologique, absence d'hypertension artérielle.

Les formules de conversion pour les différentes unités de la créatinine et de l'urée sont :

- Créatinine : 1 mg/L = 8.84 μ mol/L
- Urée : 1 mmol/L = 16,66 g/L

3.2.4 Analyses Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS 26.

Pour l'analyse en groupes, des tests de Mann Whitney sont utilisés pour les variables quantitatives (les résultats sont sous la forme Me [Q1 ; Q3]). Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des tests du Chi Deux lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5.

Les résultats sont sous la forme effectif (pourcentage). Dans le cas contraire, un test de Fisher est utilisé (symbole * à côté de la p value).

Les études univariées ont été réalisées à l'aide de modèles de régression logistique.

Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5 %, une différence était considérée comme significative dans le modèle final pour une valeur de p inférieure à 0,05.

4 RESULTATS

4.1 CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

Entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 31 Janvier 2014, 83 enfants ont été pris en charge pour un SHU typique au CHU de Lille. Trente et un d'entre eux n'ont pu être inclus en raison de l'absence de données à cinq ans. Deux patients ont été exclus pour autre pathologie uro-néphrologique. Au total, nous avons donc inclus et analysé les données de cinquante patients ayant présenté un SHU typique (figure 6). Parmi eux, seize patients (32%) présentaient des signes d'atteinte rénale à cinq ans d'évolution.

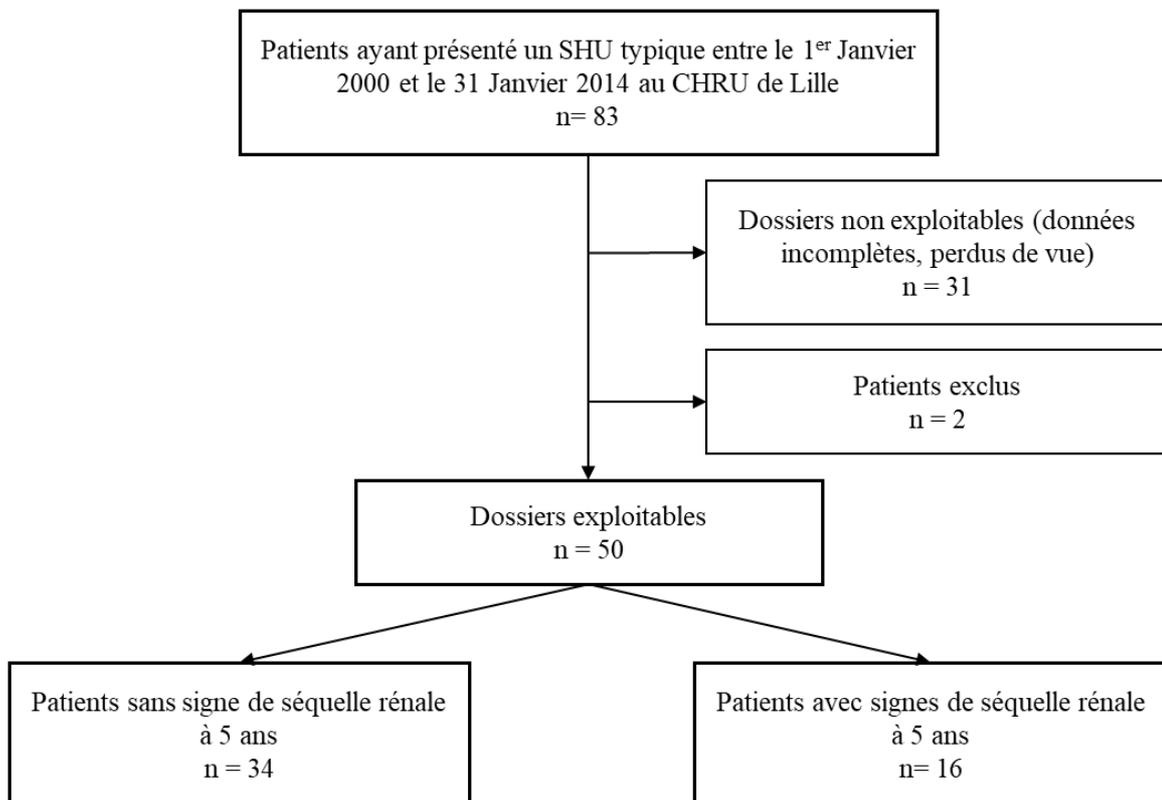


Figure 6: Diagramme de flux de l'étude

Dans cette série, l'âge médian au diagnostic était de trois ans et un mois (extrêmes : 6 mois – 12 ans et 6 mois). Vingt-trois étaient de sexe féminin (46%) et vingt-sept de sexe masculin (54%).

Quarante-quatre patients (88%) avaient une sérologie positive pour le sérotype O157, deux patients pour le sérotype O26, un patient pour chaque sérotype O103, O18, O111, O121.

4.1.1 Caractéristiques à la phase aiguë

4.1.1.1 *Caractéristiques cliniques*

Le délai médian entre les premiers symptômes digestifs et le diagnostic de SHU était de 5 jours (extrêmes : 2 - 15 jours). Cinquante-deux pourcent des patients présentaient une diarrhée glairo-sanglante. Un patient n'avait pas présenté de trouble digestif mais des douleurs abdominales isolées. Les données sont détaillées dans le tableau 1.

Variables	N (%)	Médiane [IQ]
Age (années)		3,1 [1,7-6,2]
Poids (kg)		13,4 [10,9-21,3]
Taille (cm)		95,5 [85,1-117,2]
Sexe F	23 (46)	
Diarrhées glairo-sanglantes	26 (52)	
Délai d'apparition (jours)		5 [4-7]
Prise d'antibiotique avant SHU	13 (26)	
Atteinte neurologique	3 (6)	
Atteinte digestive	3 (6)	
Atteinte cardiaque	0	

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients à la phase aiguë

Vingt-six pourcent des enfants avaient reçu une antibiothérapie avant le diagnostic du SHU pour des diarrhées glairo-sanglantes. Sept patients recevaient de la ceftriaxone, trois patients recevaient de l'amoxicilline et acide clavulanique, deux patients recevaient de l'amoxicilline et un patient recevait de la josamycine.

Aucun de nos patients n'avait d'atteinte cardiaque clinique. Un patient présentait un état de mal épileptique et deux autres patients présentaient une crise tonico-clonique généralisée.

Concernant les atteintes digestives, deux patients présentaient une invagination iléo-caecale et un troisième patient présentait une colite hémorragique sévère.

4.1.1.2 Caractéristiques biologiques

Durant la phase aiguë, la médiane du taux maximal de leucocytes était à 16,5 G/L (extrêmes : 7,09 – 38,00).

La médiane du taux de plaquettes le plus bas était de 35,5 G/L (extrêmes : 6,3 - 109), avec une durée médiane de la thrombopénie de sept jours (tableau 2).

L'anémie maximale retrouvée chez nos patients avaient pour médiane 6,5 g/dl (extrêmes 4-7,5).

La natrémie minimale avait une médiane à 131 mmol/L (extrêmes : 118 - 141). La médiane de la kaliémie maximale était de 5 mmol/L (extrêmes : 2,8 – 7,8).

Il n'y avait pas de données manquantes concernant toutes ces variables.

Les dosages de LDH n'étaient pas retrouvés pour vingt-cinq patients (50%). La médiane était à 3846 UI/L (extrêmes : 2163 – 3846).

Les valeurs des transaminases étaient retrouvées pour trente-sept patients (74%). La médiane de TGO (ASAT) était à 90 UI/L (extrêmes : 15 – 531) et de 58 UI/L (extrêmes : 11 – 373) pour les TGP (ALAT).

Les taux de lipase, de complément, de troponine et de NT-BNP n'ont pu être retrouvés pour la majorité des patients.

Variables	Médiane [IQ]
Nadir hémoglobine (g/dl)	6,5 [6-7]
Nadir plaquettes (G/L)	35,5 [20,7-52,2]
Durée thrombopénie (jours)	7 [5-9]
Leucocytes (G/L)	16,5 [12,6-25,9]
Natrémie (mmol/L)	131 [127-134]
Kaliémie (mmol/L)	5 [4,6-5,8]
TGO (UI/L)	90 [50-192]
TGP (UI/L)	58 [24-138]
LDH (UI/L)	3846 [2574-5789]

Tableau 2: Caractéristiques biologiques de la cohorte à la phase aiguë

4.1.1.3 Caractéristiques de l'atteinte rénale

Concernant l'atteinte rénale initiale, huit patients présentaient une oligo-anurie dès l'admission et vingt-trois les jours suivants. Au total, 62% des patients présentaient une oligo-anurie, d'une durée médiane de 6 jours (extrêmes : 1 - 16). Les principales caractéristiques sont détaillées dans le tableau 3.

Quinze patients soit 30% présentaient une hypertension artérielle en début d'hospitalisation.

La médiane du taux d'urée maximal plasmatique était de 2,56 g/L (extrêmes : 0,6 – 6,59) soit 42 mmol/L et pour la créatinine de 49 mg/L (extrêmes : 8 – 284) soit 433 µmol/L.

Vingt-huit patients (56%) avaient une insuffisance rénale aiguë nécessitant une épuration extra-rénale. La dialyse péritonéale était privilégiée. Néanmoins, l'hémodiafiltration était pratiquée chez trois patients : chez deux pour dysfonction / échec de cathéter de dialyse péritonéale, chez un troisième du fait d'une atteinte digestive sévère avec pancolite hémorragique contre-indiquant la dialyse péritonéale.

La protéinurie et la créatininurie à la phase aiguë étaient retrouvées pour trente patients. La médiane de protéinurie était à 3,08 g/L (extrêmes : 0,8 – 8,67) soit un rapport protéinurie / créatininurie à 6,7 g/g (extrêmes : 0,27 – 55,5).

A la sortie d'hospitalisation, la protéinurie était moindre avec une médiane à 0,63 g/L (extrêmes : 0,04 – 2,66) soit un rapport protéinurie / créatininurie à 1,9 g/g (extrêmes : 0,10 – 30,8).

De même, la médiane de la créatininémie diminuait mais restait pathologique à 12 mg/L (extrêmes : 2 – 43).

Variables	Hospitalisation		Sortie
	N (%)	Médiane [IQ]	Médiane [IQ]
Hypertension artérielle	15 (30)		
Oligoanurie	31 (62)		
Durée oligoanurie (jours)		6 [3-12]	
Épuration extra-rénale	28 (56%)		
Durée épuration extrarénale (jours)		8 [3,5-11,75]	
Taux d'urée (g/L)		2,56 [1,77-3,07]	1,19 [0,7-1,6]
Taux de créatinine (mg/L)		49 [24,37-71]	12 [7-18,5]
Protéinurie (g/L)		3,08 [1,56-6,26]	0,63 [0,26-1,05]
Protéinurie/créatininurie (g/g)		6,7 [2,9-15,5]	1,9 [1,03-3,45]

Tableau 3: Caractéristiques de l'atteinte rénale à la phase aiguë

4.1.1.4 *Prise en charge autre*

Durant l'hospitalisation, 94% des enfants recevaient une ou plusieurs transfusions de globules rouges, maximum trois transfusions, avec une médiane à 1,5 [1-2]. Aucun patient ne recevait de transfusion de plaquettes.

Neuf enfants (18%) recevaient une antibiothérapie pendant l'hospitalisation. Six enfants recevaient une antibiothérapie pour diverses infections acquises : principalement des pneumopathies, une otite, une péritonite, un syndrome infectieux sans point d'appel retrouvé. Les antibiotiques utilisés étaient : amoxicilline et acide clavulanique, ceftriaxone et ceftazidime. Trois patients recevaient de l'azithromycine pendant cinq jours afin de diminuer la sécrétion de shigatoxines.

Un enfant recevait de l'Eculizumab pour une atteinte neurologique à type d'état de mal convulsif. Aucun de nos patients n'était traité par échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption.

La médiane de la durée d'hospitalisation était de onze jours (extrêmes : 2 - 30).

4.1.2 Evolution de la cohorte sur le plan rénal

4.1.2.1 *A trois - six mois d'évolution*

Dix-neufs patients présentaient des signes d'atteinte rénale. La répartition est représentée dans la figure 7. L'ensemble des patients était revu entre trois et six mois.

Aucun patient ne présentait d'hypertension artérielle.

Trois patients présentaient une insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/m². Un patient nécessitait la poursuite de l'épuration extra-rénale jusqu'à 9 mois après l'épisode de SHU.

Le taux de créatininémie était manquant pour trois d'entre eux, mais le DFG était rapporté comme « normal ».

Onze patients présentaient une protéinurie significative supérieure à 0,2 g/g. La valeur de la protéinurie n'était pas connue pour treize patients, mais rapportée comme « négative » dans les comptes-rendus de consultation. Nous n'avons pas de données sur la protéinurie pour un patient (ni albuminurie).

Cinq patients présentaient une micro-albuminurie supérieure à 30 mg/g. Le taux d'albuminurie n'était pas connu pour sept patient, mais était rapporté comme « négatif ». Pour vingt-quatre patients, les données de l'albuminurie n'étaient pas retrouvées. Sur ces vingt-quatre patients, six avaient une protéinurie significative.

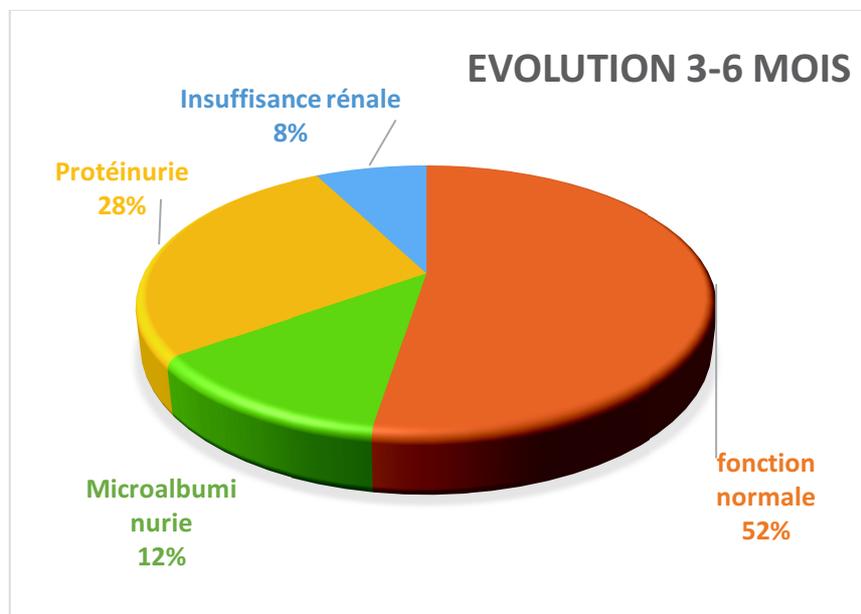


Figure 7: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à 3-6 mois

4.1.2.2 A douze mois d'évolution

Seize patients présentaient des signes d'atteinte rénale. La répartition est détaillée dans la figure 8. Un patient n'était pas revu à douze mois d'évolution.

Aucun patient ne présentait d'hypertension artérielle, mais quatre patients recevaient un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion pour protéinurie.

Quatre patients présentaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73m². La valeur du DFG n'était pas connue pour sept patient, mais le DFG était dit « normal ». Le DFG n'était pas connu pour un patient.

Six patients présentaient une protéinurie significative isolée, dont trois recevaient un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les valeurs de la protéinurie n'étaient pas retrouvées pour treize patients, mais la protéinurie était rapportée comme « négative ». Nous n'avions pas de données pour un patient.

Sur les onze patients qui présentaient une protéinurie significative à 3-6 mois, quatre n'en présentaient plus.

Quatre patients présentaient une microalbuminurie isolée. Nous n'avions pas de données pour quatorze patients, dont cinq présentaient une protéinurie significative et/ou recevaient un traitement anti-protéinurique. L'albuminurie était dite négative pour dix patients.

Deux patients présentant une microalbuminurie à 3-6 mois n'en présentaient plus dans les années suivantes. Deux autres patients présentaient des microalbuminuries fluctuantes tout au long du suivi, avec des valeurs entre 24 et 92 mg/g.

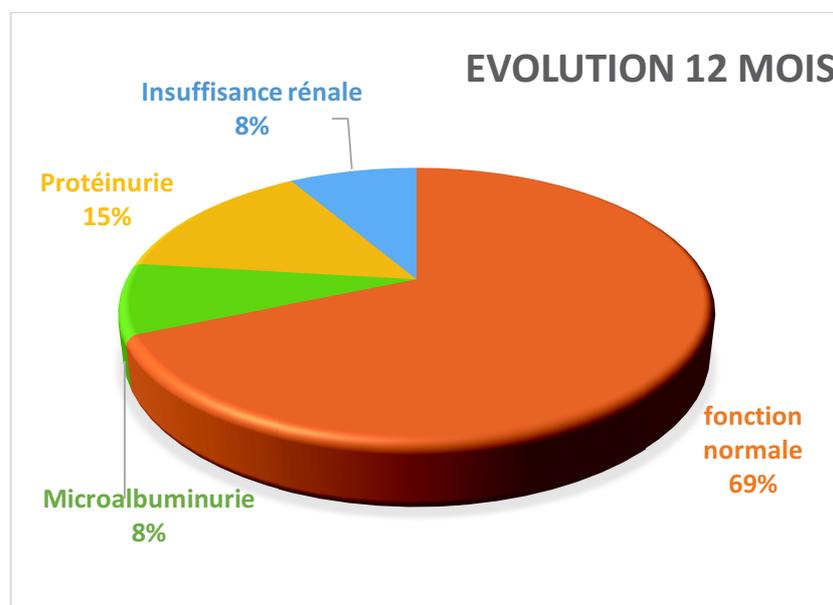


Figure 8: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à douze mois

4.1.2.3 A trois ans d'évolution

Treize patients présentaient des signes d'atteinte rénale. La répartition est rapportée dans la figure 9. Six patients n'ont pas été revu à trois ans d'évolution.

Deux patients présentaient une hypertension artérielle confirmée par mesures ambulatoires, associée à une microalbuminurie pathologique pour l'un d'eux.

Trois patients avaient une insuffisance rénale chronique. Nous n'avons pas de données sur le DFG pour cinq patients. Nous n'avons pas de valeur de DFG pour trois patients, mais celui-ci était rapporté comme normal.

Trois patients présentaient une protéinurie significative et/ou recevaient un traitement anti-protéinurique. La protéinurie était rapportée comme négative pour quatre patients. Elle n'était pas retrouvée pour un patient.

Six patients présentaient une microalbuminurie significative. Nous n'avons pas de données pour huit patients, dont quatre patients présentaient une protéinurie et/ou recevaient un traitement anti-protéinurique.

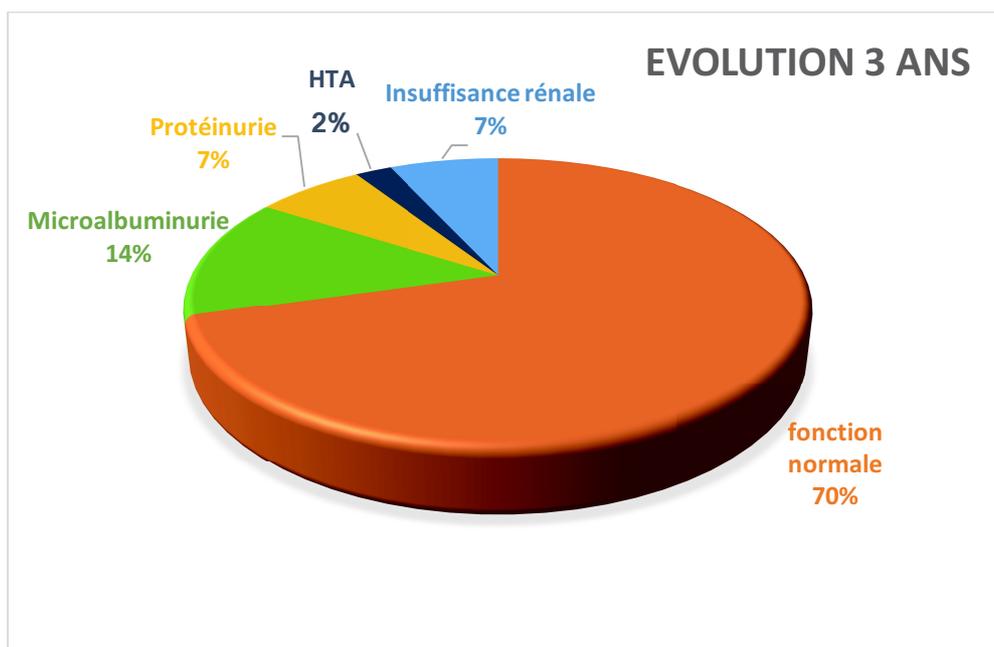


Figure 9: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à trois ans

4.1.2.4 A cinq ans d'évolution

Tous nos patients étaient revus à cinq ans d'évolution.

Seize patients présentaient des signes d'atteinte rénale (figure 10).

Un patient présentait une hypertension artérielle confirmée par mesures ambulatoires, associée à une microalbuminurie pathologique.

Trois patients avaient un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m², dont un présentait une insuffisance rénale chronique préterminale avec un DFG à 29 ml/min/1,73 m², associée à une protéinurie. Quatre patients avaient un DFG rapporté comme normal. Le DFG n'était pas connu pour deux patients.

Six patients présentaient une protéinurie isolée et/ou recevaient un traitement anti-protéïnurique. Nous n'avons pas de valeur pour six patients, mais la protéinurie était dite « négative ». Les données n'étaient pas retrouvées pour un patient.

Six patients présentaient une microalbuminurie pathologique, associée à une hypertension artérielle pour un patient. La microalbuminurie était rapportée comme négative pour cinq patients. La recherche de microalbuminurie n'était pas retrouvée pour six patients, dont trois présentaient une protéinurie ou recevaient un traitement anti-protéïnurique.

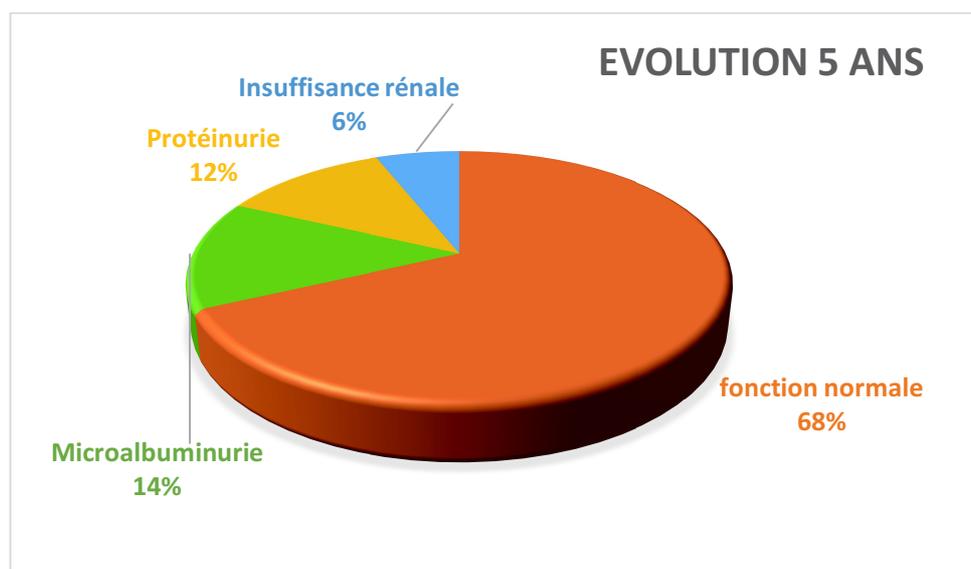


Figure 10: Evolution de l'atteinte rénale de la cohorte à cinq ans

4.2 COMPARAISON DES DEUX GROUPES

Nous avons analysé puis comparé deux groupes : les patients sans signe de séquelle rénale à cinq ans (trente-quatre patients) et les patients avec signes de séquelle rénale (seize patients).

4.2.1 Patients avec atteinte rénale à cinq ans

Un patient nécessitait une épuration extra-rénale jusqu'à 9 mois après l'épisode aigu et gardait un DFG entre 25 et 30 ml/min/1,73 m². Une protéinurie significative était présente depuis le début et il ne présentait pas d'hypertension artérielle avant l'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à douze mois d'évolution. Une greffe rénale préemptive était pratiquée à neuf ans et six mois d'évolution. Ce patient présentait une sérologie positive à O111 et n'avait pas d'atteinte extra-rénale lors de l'épisode de SHU. Il était alors âgé de 6 ans et 9 mois.

Deux autres patients présentaient une insuffisance rénale chronique stable au long du suivi avec un DFG entre 45 et 55 ml/min/1,73 m². On retrouvait également chez ces patients une protéinurie significative, sans hypertension artérielle. Tous deux avaient présenté une infection à O157. Le premier était âgé de 4 ans et 4 mois au diagnostic et ne présentait pas de signe d'atteinte extra-rénale. Il nécessitait 11 jours de dialyse péritonéale, avec une oligo-anurie de 15 jours.

Le second patient était âgé de 20 mois lors de l'épisode et présentait des signes d'atteinte neurologique à type de crises tonico-cloniques. Il nécessitait 14 jours de dialyse péritonéale, avec une oligo-anurie de 13 jours.

Six patients présentaient une protéinurie significative ou nécessitaient un traitement néphroprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Sur ces six patients, un seul ne recevait pas de traitement anti-protéinurique. Un patient nécessitait l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II afin de normaliser la protéinurie. Tous ces patients présentaient une persistance de la protéinurie depuis la sortie d'hospitalisation.

Trois patients présentaient une protéinurie fluctuante, avec parfois une recherche de protéinurie et microalbuminurie négatives.

Sept patients présentaient une microalbuminurie pathologique.

4.2.2 Caractéristiques à la phase aiguë

Le groupe présentant une atteinte rénale à cinq ans présentait un sex ratio de 1:1. Nos deux groupes présentaient un âge et un poids comparables au moment du diagnostic de SHU.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la prise d'antibiothérapie avant le diagnostic de SHU. Sur les seize patients présentant une atteinte rénale à cinq ans, cinq patients (31%) recevaient une antibiothérapie avant le diagnostic de SHU contre huit (23%) dans le groupe ne présentant pas d'atteinte rénale.

De même, il n'y avait pas de différence significative entre les poids de naissance des deux groupes.

Les deux groupes étaient comparables en termes de signes digestifs préalables au SHU : 50% des patients présentant une atteinte rénale à cinq ans avaient des diarrhées glairo-sanglantes.

Le délai entre les premiers symptômes digestifs et le diagnostic de SHU était significativement plus court dans le groupe présentant une atteinte rénale à cinq ans avec une médiane à 5 jours [3,00 ; 6,75] contre 6,00 jours [4,00 ; 7,25].

Les données sont détaillées dans le tableau 4.

	Fonction normale à 5 ans (n=34)	Atteinte rénale à 5 ans (n=16)	p valeur
Sexe féminin	15 (44,1%)	8 (50,0%)	0,697
Sexe masculin	19 (55,9%)	8 (50,0%)	
Age (ans)	3,17 [1,69 ; 6,77]	3,12 [1,86 ; 5,25]	0,892
Poids de naissance (g)	3270,00 [2977,50 ; 3783,50]	3250,00 [2790,00 ; 3700,00]	0,709
Signes digestifs			1,000*
Non	1 (2,9)	0 (0,0)	
Diarrhées non GS	15 (44,2)	8 (50,0)	
Diarrhées GS	18 (52,9)	8 (50,0)	
Prises d'antibiotiques	8 (23,5)	5 (31,3)	0,731*
Poids à l'entrée (kg)	13,00 [10,40 ; 22,60]	14,10 [11,38 ; 18,00]	0,632
Délai d'apparition du SHU (jours)	6,00 [4,00 ; 7,25]	5,00 [3,00 ; 6,75]	0,007

Tableau 4: Comparaison des caractéristiques générales des deux groupes

Concernant les données cliniques lors des premiers jours d'hospitalisation, elles sont résumées dans le tableau 5.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant les atteintes extra-rénales. Dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans, un seul patient présentait des signes neurologiques à type de crise convulsive tonico-clonique, révélant le SHU. Il n'y avait pas d'autre patient avec atteinte extra-rénale dans ce groupe.

Une différence significative était retrouvée quant à la présence d'une hypertension artérielle au moment du diagnostic, avec 56,3% des patients atteints dans le groupe avec fonction rénale anormale à 5 ans contre 18,2% dans le groupe sain (p=0,010.).

	Fonction normale à 5 ans (n=34)	Atteinte rénale à 5 ans (n=16)	p valeur
Hypertension artérielle	6 (18,2)	9 (56,3)	0,010*
Signe d'atteinte neurologique	2 (5,9)	1 (6,3)	1,000*
Signe d'atteinte digestive	3 (8,8)	0 (0,0)	0,542*
Signe d'atteinte cardiaque	0 (0,0)	0 (0,0)	NA

Tableau 5: Comparaison des données cliniques des deux groupes lors de l'hospitalisation

Les données biologiques recueillies dans les premiers jours d'hospitalisation sont résumées dans le tableau 6.

Notre étude retrouvait une différence significative concernant le taux maximal de leucocytes, avec un taux plus élevé dans le groupe présentant une atteinte rénale à cinq ans : 22,775 G/L [14,400 ; 32,822] contre 15,885 G/L [12,200; 20,522] ($p=0,023$).

Il n'y avait pas de différences significatives concernant l'importance de l'anémie ou de la thrombopénie, ainsi que la durée de celle-ci.

Le sérotype O157 était majoritaire dans les deux groupes.

Le taux de TGP était à la limite de la significativité, avec une tendance plus élevée dans le groupe avec atteinte rénale : 102,5 UI/ml [43,50 ; 188,75] contre 38 UI/ml [24,00 ; 120,50] ($p=0,053$).

Les taux de LDH, la natrémie et la kaliémie ne présentaient pas de différences significatives.

	Fonction normale à 5 ans (n=34)	Atteinte rénale à 5 ans (n=16)	p valeur
Nadir hémoglobine (g/dl)	6,35 [5,87 ; 6,90]	6,65 [6,32 ; 7,30]	0,131
Nadir plaquettes (G/L)	30,00 [18,75 ; 52,25]	39,50 [31,00 ; 57,75]	0,163
Durée de la thrombopénie (jours)	7,50 [5,00 ; 9,00]	5,00 [3,00 ; 9,00]	0,067
Taux maximal de leucocytes (/L)	15885,00 [12200,00 ; 20522,50]	22775,00 [14400,00 ; 32822,50]	0,043
Taux maximal de LDH (UI/L)	3846,00 [2660,00 ; 5701,00]	4578,00 [2454,00 ; 6904,50]	0,687
Schizocytes			0,377*
1 - 3%	2 (6,5)	3 (20)	
3 - 5%	10 (32,3)	5 (33,3)	
6 - 10%	9 (29,0)	5 (33,3)	
11 - 20%	10 (32,3)	2 (13,3)	
Natrémie minimum (mmol/L)	132,00 [129,00 ; 134,25]	130,00 [124,25 ; 133,25]	0,068
Kaliémie maximum (mmol/L)	5,00 [4,50 ; 5,57]	5,65 [4,97 ; 5,97]	0,072
Taux maximal de TGO (UI/L)	90,00 [56,50 ; 141,50]	97,00 [41,25 ; 256,50]	0,575
Taux maximal de TGP (UI/L)	38,00 [24,00 ; 120,50]	102,50 [43,50 ; 188,75]	0,053

Tableau 6: Comparaison des données biologiques des deux groupes au début d'hospitalisation

Parmi les patients présentant une atteinte rénale à cinq ans, un seul ne présentait pas d'oligo-anurie à la phase aiguë et ne nécessitait pas d'épuration extra-rénale (tableau 7).

Notre étude retrouvait une différence significative concernant le recours à l'épuration extra-rénale : 93,8% des patients avec atteinte rénale à cinq ans avaient nécessité une épuration extra-rénale avec une durée médiane de 9,00 [5,00 ; 14,00] jours.

La durée de l'oligo-anurie était significativement plus élevée dans le groupe présentant une atteinte rénale à cinq ans avec une médiane de 8,00 [3,00 ; 13,75] jours ($p < 0,001$).

Le taux de créatininémie, avant épuration extra-rénale si elle avait lieu, était également significativement plus élevée. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant le taux d'urée plasmatique et le taux de protéinurie à la phase aiguë.

	Fonction rénale normale à 5 ans (n=34)	Atteinte rénale à 5 ans (n=16)	p valeur
Epuration extra rénale			<0,001*
Non	21 (61,3)	1 (6,3)	
Oui	13 (38,2)	15 (93,8)	
Durée EER (jours)	8,00 [2,50 ; 9,50]	9,00 [5,00 ; 14,00]	0,274
Durée oligoanurie (jours)	0,00 [0,00 ; 4,50]	8,00 [3,00 ; 13,75]	<0,001
Taux d'urée maximal (g/L)	2,34 [1,67 ; 3,02]	2,70 [2,03 ; 3,56]	0,303
Taux de créatinine maximal (mg/L)	35,15 [21,50 ; 57,75]	66,75 [54,55 ; 85,85]	0,002
Protéinurie (g/L)	3,08 [1,56 ; 6,27]	3,37 [1,62 ; 6,49]	0,909
Rapport protéinurie / créatinine (g/g)	6,70 [3,47 ; 14,40]	6,40 [1,30 ; 25,02]	0,492

Tableau 7: Comparaison de l'atteinte rénale des deux groupes lors du SHU

Lors de la prise en charge, il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de transfusions en globules rouges ainsi que l'administration d'antibiotiques durant l'hospitalisation.

La durée d'hospitalisation était significativement plus importante chez les patients ayant une atteinte rénale à cinq ans, avec une médiane à 15,5 jours [11,25 ; 21,75] pour les patients avec atteinte rénale et une médiane de 9 jours [6,75 ; 14,00] pour les patients sans signe d'atteinte à cinq ans d'évolution.

A la sortie d'hospitalisation (tableau 8), notre étude retrouvait une différence significative concernant un DFG moindre dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans avec une médiane de 20,00 ml/min/1,73 m² [13,00 ; 25,00] contre 45,50 ml/min/1,73 m² [29,50 ; 58,75] (p=<0,001). De même, la protéinurie était significativement plus importante chez les patients

avec une atteinte rénale à cinq ans, dont la médiane était à 0,87 g/L [0,64 ; 1,88] contre 0,40 g/L [0,20 ; 0,69] (p=0,002).

	Fonction rénale normale à 5 ans (n=34)	Atteinte rénale à 5 ans (n=16)	p valeur
Durée hospitalisation (jours)	9,00 [6,75 ; 14,00]	15,50 [11,25 ; 21,75]	0,004
Urée (g/L)	1,06 [0,70 ; 1,60]	1,42 [1,11 ; 1,70]	0,088
Créatinine (mg/L)	9,45 [6,92 ; 13,85]	19,00 [16,00 ; 34,00]	<0,001
Débit de filtration glomérulaire ml/min/1,73 m ²	45,50 [29,50 ; 58,75]	20,00 [13,00 ; 25,00]	<0,001
Protéinurie (g/L)	0,40 [0,20 ; 0,69]	0,87 [0,64 ; 1,88]	0,002
Rapport Protéinurie / Créatininurie (g/g)	1,58 [0,70 ; 2,95]	2,70 [1,46 ; 3,61]	0,077

Tableau 8: Comparaison des données à la sortie d'hospitalisation des deux groupes

4.2.3 Evolution de l'atteinte rénale

Vingt-neuf virgule six pourcent des patients présentant des signes d'atteinte rénale à 3-6 mois d'évolution n'en présentaient plus à cinq ans d'évolution.

Dix-huit virgule deux pourcent des patients présentant des signes d'atteinte rénale à douze mois n'en présentaient plus à cinq ans d'évolution.

Sur les seize patients présentant des signes d'atteinte rénale à cinq ans, 84,6% des patients présentaient des signes à 3-6 mois, 66,6% présentaient des signes à douze mois et 93,3 % présentaient des signes d'atteinte à deux ans de suivi (tableau 9).

La valeur du débit de filtration glomérulaire lors du suivi à 3-6 mois n'était pas significative mais le devenait lors du suivi à 12 mois, avec une médiane à 69,00 ml/min/1,73 m² [48,75 ; 78,00] dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans contre 92,50 ml/min/1,73 m² [71,75 ; 116,00] dans le groupe sans atteinte (p=0,008). Il n'était à nouveau plus significatif à deux ans (avec données manquantes pour trois patients).

La valeur de la protéinurie lors de la consultation de suivi à 3-6 mois était significativement plus haute dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans ($p=0,01$), et restait significative au décours du suivi comparativement au groupe sans atteinte rénale à cinq ans.

A 3 – 6 mois, le rapport protéinurie/créatininurie avait pour médiane 0,36 g/g (0,23-2,74) dans le groupe avec atteinte rénale contre 0,19 g/g (0,14-0,22) dans le groupe sans atteinte rénale à 5 ans ($p=0,01$). Les valeurs de la protéinurie étaient manquantes pour treize patients.

A douze mois, cette protéinurie restait significativement plus élevée dans le groupe avec atteinte rénale. Les valeurs de la protéinurie étaient manquantes pour quinze patients lors de ce suivi.

Lors du suivi à deux ans d'évolution, l'augmentation de la protéinurie restait significative dans le groupe présentant des signes d'atteinte rénale à cinq ans avec une médiane du rapport protéinurie / créatininurie à 0,33 g/g [0,13 ; 1,31] contre 0,12 g/g [0,08 ; 0,19] ($p=0,03$).

A 3-6 mois d'évolution, la valeur de l'albuminurie était significativement plus haute ($p=0,008$) dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans, avec une médiane à 218 mg/g [80,5-529] contre 27,1 mg/g [20,25-46,25].

A douze mois, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'albuminurie.

A deux ans, l'albuminurie était significativement plus haute dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans : 65,00 mg/g [44,30 ; 118,50] contre 13,40 mg/g [7,60 ; 25,80].

	Fonction rénale normale à 5 ans (n=34)	Atteinte rénale à 5 ans (n=16)	p valeur
Suivi 3 - 6 mois			
Atteinte rénale			0,001*
Sujet sans signe de séquelle	19 (70,4)	2 (15,4)	
Microalbuminurie	3 (11,1)	2 (15,4)	
Protéinurie ou traitement	5 (18,5)	6 (46,2)	
Insuffisance rénale	0 (0,0)	3 (23,1)	
Débit de filtration glomérulaire ml/min/1,73 m ²	92,50 [75,75 ; 113,25]	77,00 [64,00 ; 98,50]	0,057
Protéinurie / Créatininurie (g/g)	0,19 [0,14 ; 0,22]	0,36 [0,23 ; 2,74]	0,010
Albuminurie / Créatininurie (mg/g)	27,10 [20,25 ; 46,25]	218,90 [80,50 ; 529,20]	0,008
Suivi 12 mois			
Atteinte rénale			<0,001*
Sujet sans signe de séquelle	27 (81,8)	5 (33,3)	
Microalbuminurie	4 (12,1)	0 (0,0)	
Protéinurie ou traitement	1 (3,0)	6 (40,0)	
Insuffisance rénale	1 (3,0)	4 (26,7)	
Débit de filtration glomérulaire ml/min/1,73 m ²	92,50 [71,75 ; 116,00]	69,00 [48,75 ; 78,00]	0,008
Protéinurie / Créatininurie (g/g)	0,12 [0,08 ; 0,19]	0,33 [0,13 ; 1,31]	0,006
Albuminurie / Créatininurie (mg/g)	24,10 [12,80 ; 39,00]	68,00 [17,65 ; 211,80]	0,160
Suivi 2 ans			
Atteinte rénale			<0,001*
Sujet sans signe de séquelle	28 (90,3)	1 (6,7)	
Microalbuminurie	2 (6,5)	5 (33,3)	
Protéinurie ou traitement	0 (0,0)	5 (33,3)	
Insuffisance rénale	1 (3,2)	4 (26,7)	
Débit de filtration glomérulaire ml/min/1,73 m ²	96,00 [78,25 ; 106,75]	66,00 [49,00 ; 105,00]	0,070
Protéinurie / Créatininurie (g/g)	0,10 [0,07 ; 0,16]	0,22 [0,14 ; 0,44]	0,003
Albuminurie / Créatininurie (mg/g)	13,40 [7,60 ; 25,80]	65,00 [44,30 ; 118,50]	<0,001

Tableau 9: Comparaison de l'atteinte rénale des deux groupes dans les deux premières années de suivi

Nous avons comparé les débits de filtration glomérulaire, la protéinurie et l'albuminurie des deux groupes pendant les cinq années de suivi.

4.2.3.1 Evolution du débit de filtration glomérulaire

Le DFG de la cohorte générale était diminué à la sortie d'hospitalisation puis se normalisait lors du suivi à 3-6 mois (figure 11). On pouvait observer une amélioration progressive du DFG au long des années de suivi, avec une nette amélioration entre la sortie d'hospitalisation et les 3-6 mois de suivi. A cinq ans de suivi, la cohorte semblait moins hétérogène avec des interquartiles plus proches de la médiane.

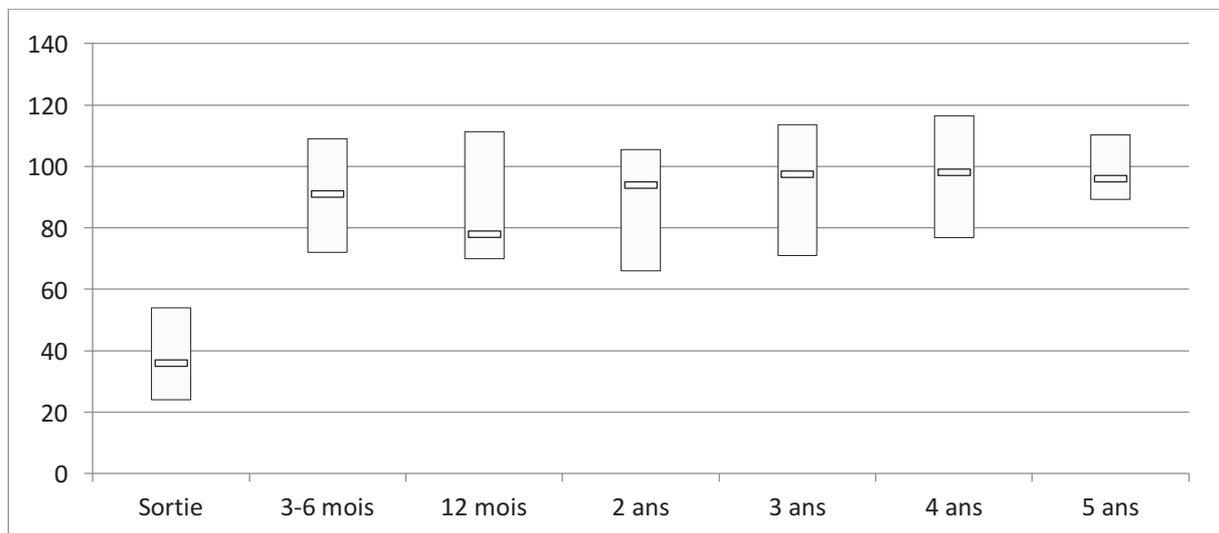


Figure 11: Evolution du DFG (ml/min/1,73 m2) de la cohorte générale

Dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans (figure 12), la cinétique du DFG semblait comparable au groupe sans atteinte rénale à cinq ans (figure 13) avec une nette amélioration du DFG dans les six premiers mois. Par ailleurs, la médiane du DFG du groupe avec atteinte à cinq ans semblait plus fluctuante comparée au groupe sans atteinte rénale où le DFG semblait s'améliorer au fur et à mesure du suivi.

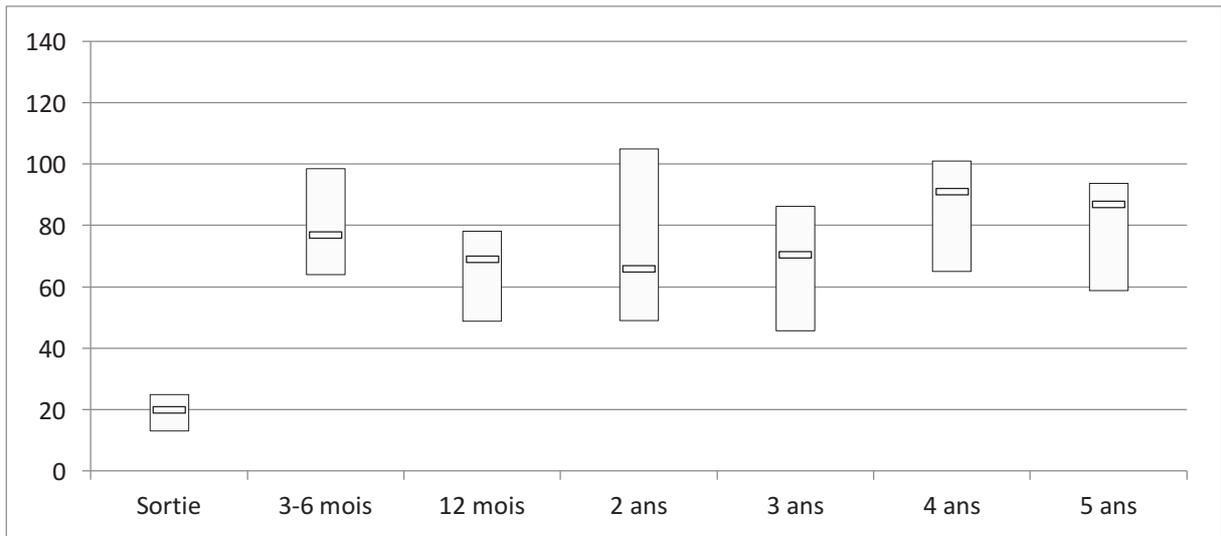


Figure 12: Evolution du DFG (ml/min/1,73 m2) du groupe avec atteinte rénale à cinq ans

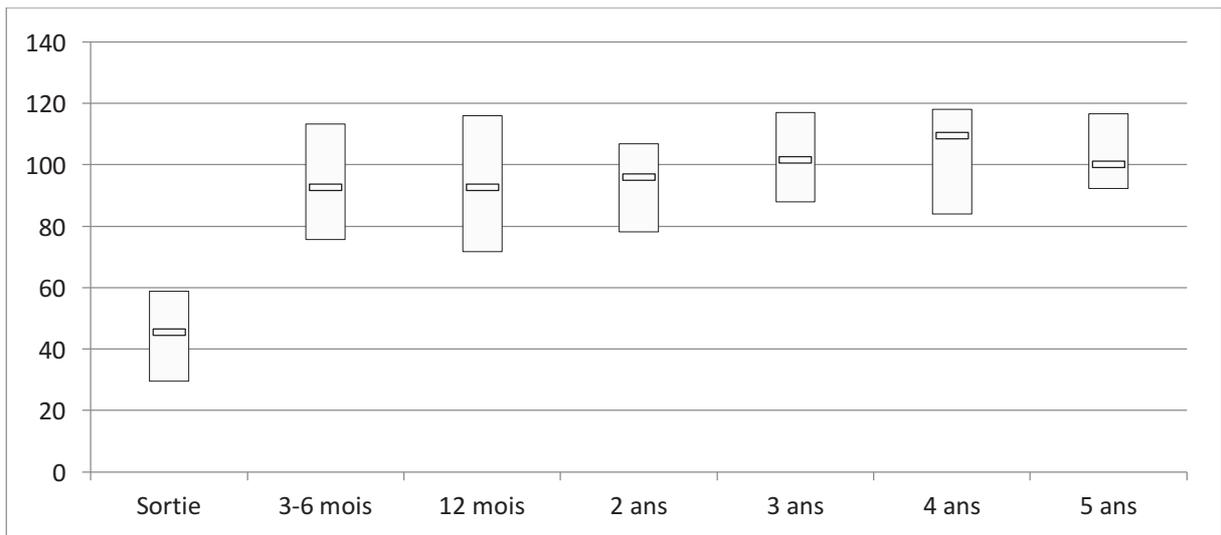


Figure 13: Evolution du DFG (ml/min/1,73 m2) du groupe sans atteinte rénale à 5 ans

4.2.3.2 Evolution de la protéinurie

A cinq ans d'évolution, six patients (12%) présentaient une protéinurie significative et/ou recevaient un traitement anti-protéinurique.

Trois de ces patients présentaient déjà une protéinurie depuis le premier suivi à 3-6 mois. Pour les trois autres, nous n'avons pas les données pour le suivi de 3-6 mois mais la protéinurie était présente au suivi des douze mois.

Inversement, sur onze patients ayant une protéinurie à 3-6 mois de suivi, quatre patients ne présentaient plus de protéinurie ni microalbuminurie à partir de douze mois de suivi. Un patient gardait une protéinurie fluctuante dans les premières années de suivi, qui disparaissait à partir de cinq ans d'évolution (avec un suivi de huit ans). Un patient présentait ensuite une microalbuminurie à partir de deux ans de suivi (pas de données à un an). Un patient n'avait ni protéinurie, ni albuminurie à un an mais présentait ensuite une microalbuminurie significative à partir de deux ans d'évolution. Un patient ne présentait plus de protéinurie à un an de suivi, mais une microalbuminurie était retrouvée à partir de trois ans de suivi (pas de données à un et deux ans). Entre deux et cinq ans, il n'y avait pas d'apparition de protéinurie chez nos patients.

Dans la cohorte générale, la valeur médiane de la protéinurie semblait diminuer progressivement jusqu'à 24 mois et se stabiliser par la suite (figure 14).

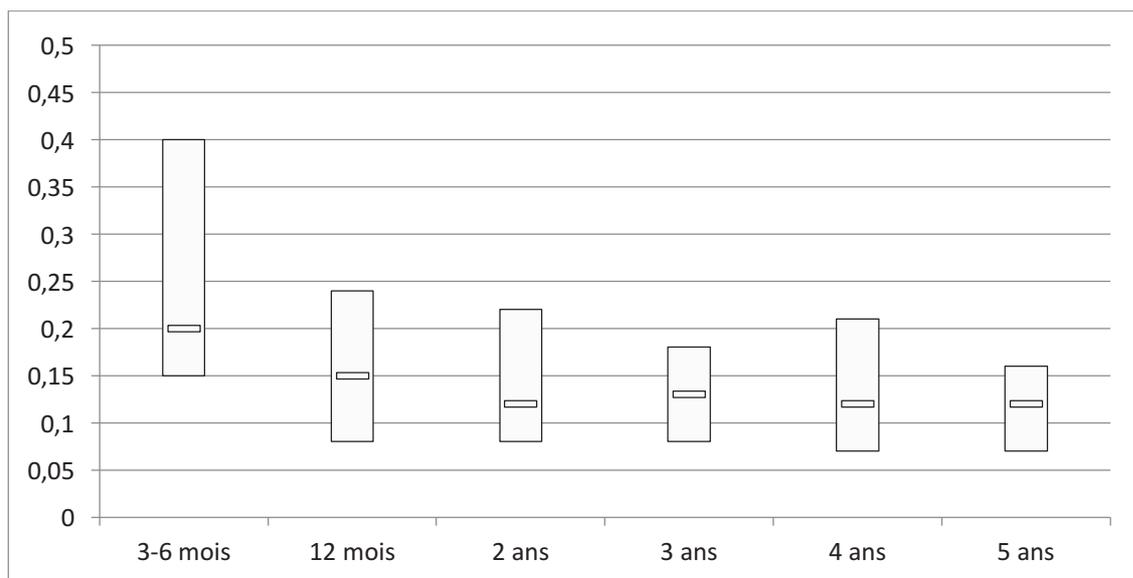


Figure 14: Evolution du rapport protéinurie/créatininurie (g/g) de la cohorte générale

Dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans, la valeur médiane de la protéinurie était significative jusqu'au suivi des deux ans. Le groupe semblait hétérogène au début du suivi, notamment à 3 – 6 mois, puis semblait s'homogénéiser après deux ans de suivi (figure 15).

Dans le groupe sans atteinte rénale à cinq ans, la protéinurie n'était pas significative durant tout le suivi avec des valeurs médianes toujours inférieures à 0,2 g/g (figure 16). Elle semblait diminuer progressivement tout au long du suivi.

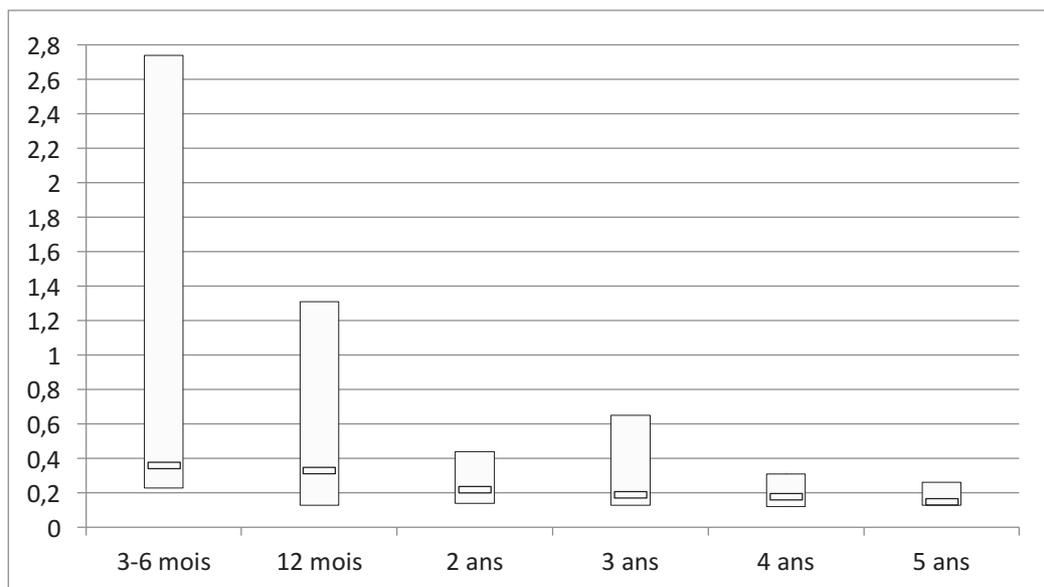


Figure 15: Evolution du rapport protéinurie/créatininurie (g/g) du groupe avec atteinte rénale à 5 ans

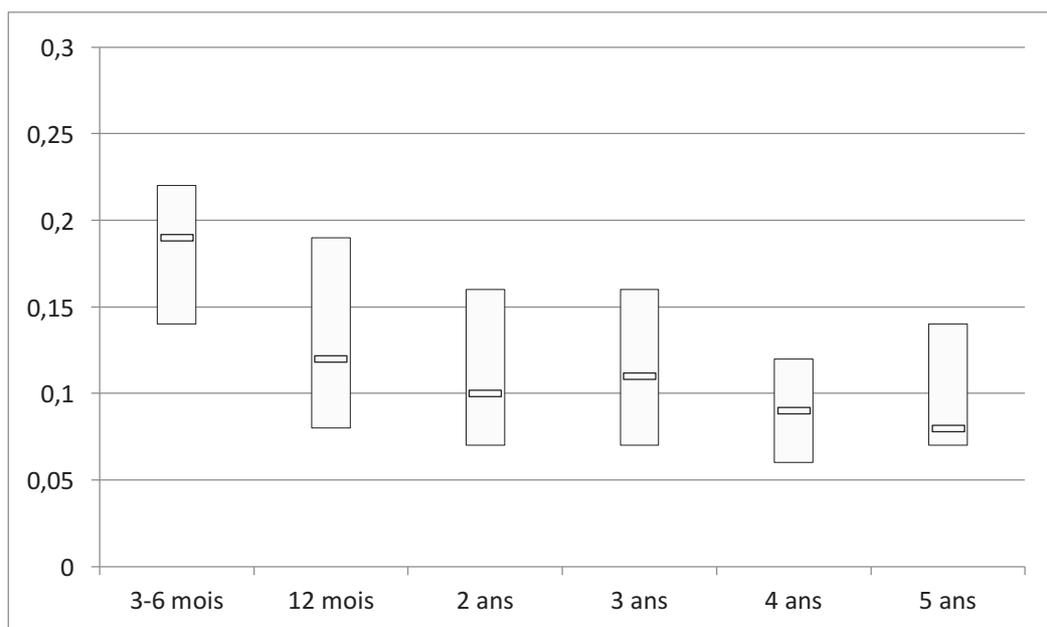


Figure 16: Evolution du rapport protéinurie/créatininurie (g/g) du groupe sans atteinte rénale à 5 ans

4.2.3.3 Evolution de la microalbuminurie

A cinq ans d'évolution, sept de nos patients soit 14% présentaient une microalbuminurie pathologique. Trois de ces patients n'en présentaient pas lors du suivi à 3-6 mois et 12 mois,

mais la recherche devenait positive lors du suivi à deux ans. Deux autres patients avaient une protéinurie significative à 3-6 mois, aucun signe d'atteinte rénale à 12 mois puis une microalbuminurie pathologique était notée lors des autres consultations de suivi à partir de deux ans. Un patient présentait une protéinurie à 3-6 mois, sans données pour le suivi à un et deux ans, et une microalbuminurie à partir de trois ans d'évolution. Un patient n'avait pas de protéinurie mais absence de donnée sur la microalbuminurie avant la consultation de quatre ans, où elle était positive.

Inversement, quatre patients présentant une microalbuminurie significative à 12 mois n'en présentaient plus par la suite.

Dans la cohorte générale, l'albuminurie était faiblement significative à 3 – 6 mois de suivi avec une médiane de 33 mg/g [21,27 ; 95,125]. Elle ne l'était plus par la suite (figure 17).

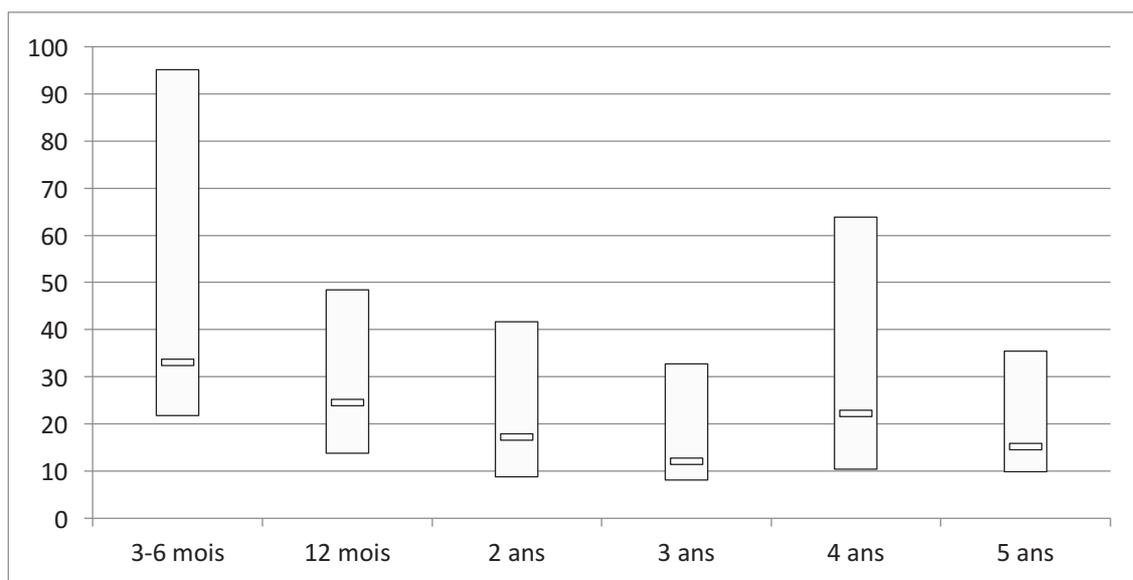


Figure 17: Evolution du rapport albuminurie/créatininurie (mg/g) de la cohorte générale

Dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans, l'albuminurie était significative tout au long du suivi (figure 18), et semblait se stabiliser et s'homogénéiser après douze mois. Cinq patients recevaient un traitement anti-protéinurique, introduit entre 3 et 12 mois d'évolution.

Dans le groupe sans atteinte rénale à cinq ans, l'albuminurie n'était pas significative au long du suivi (figure 19) avec des valeurs médianes toujours en dessous de 30 mg/g.

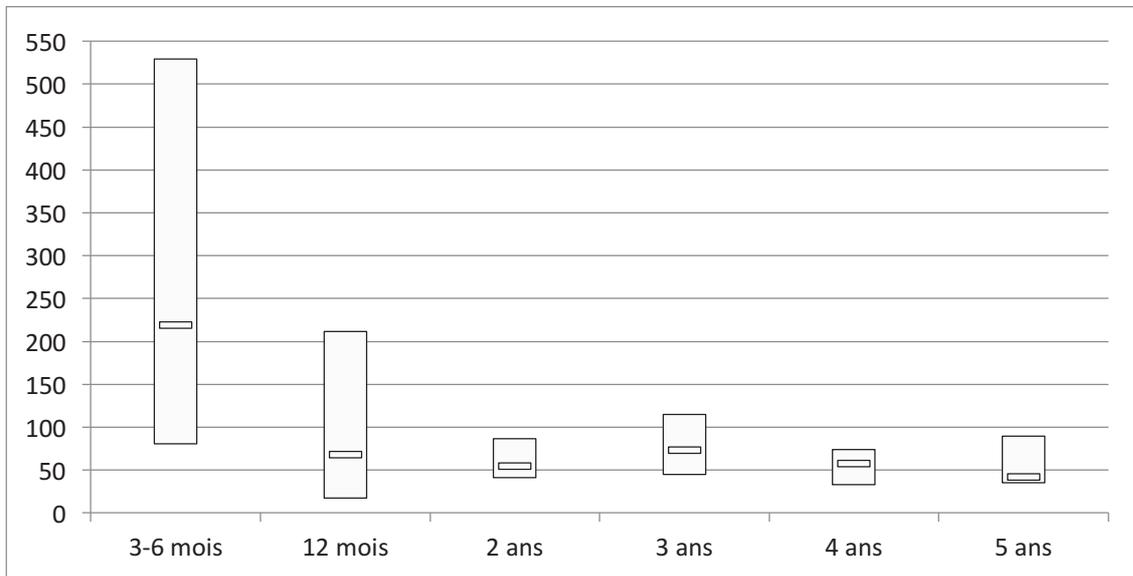


Figure 18: Evolution du rapport albuminurie/créatininurie (mg/g) du groupe avec atteinte rénale à 5 ans

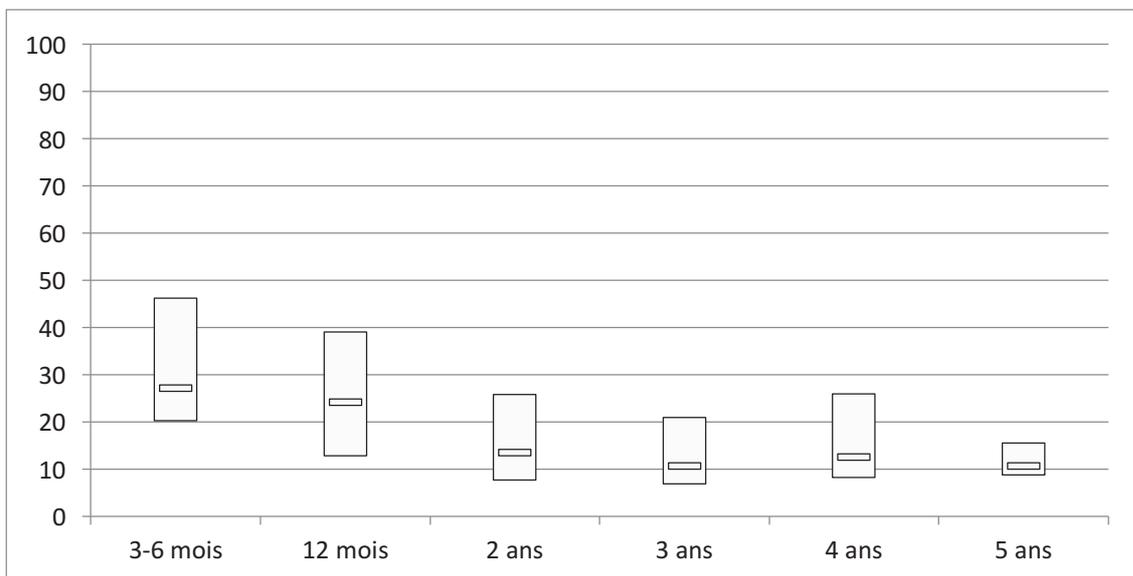


Figure 19: Evolution du rapport albuminurie/créatininurie (mg/g) du groupe sans atteinte rénale à 5 ans

4.3 FACTEURS ASSOCIES A UNE EVOLUTION RENALE DEFAVORABLE

Nous avons retrouvé plusieurs facteurs associés à la présence de séquelles rénales à cinq ans dans notre cohorte.

4.3.1 Eléments de la phase aiguë

Lors de la phase aiguë (tableau 10), l'analyse univariée retrouvait comme facteur pronostique d'une atteinte rénale à cinq ans la présence d'une hypertension artérielle lors de la phase aiguë du SHU, avec un odd ratio de 5,786 [1,536 ; 21,787] (p=0,009).

De même, l'intensité de l'hyperleucocytose est un facteur d'évolution péjorative à cinq ans avec un odd ratio de 1,089 [1,012 ; 1,171] (p=0,023).

La durée d'hospitalisation était significative avec un odd ratio de 1,189 [1,058 ; 1,336] (p=0,004).

	OR	IC 95%	p valeur
Clinique phase aiguë			
Délai d'apparition du SHU	0,791	[0,596 ; 1,049]	0,104
Hypertension artérielle	5,786	[1,536 ; 21,787]	0,009
Durée hospitalisation	1,189	[1,058 ; 1,336]	0,004
Biologie phase aiguë			
Nadir hémoglobine	1,928	[0,775 ; 4,791]	0,158
Hyperleucocytose	1,089	[1,012 ; 1,171]	0,023
Nadir plaquettes	1,017	[0,992 ; 1,042]	0,175
Natrémie	0,876	[0,764 ; 1,004]	0,056
Kaliémie	1,459	[0,798 ; 2,668]	0,220
TGP	1,008	[0,999 ; 1,018]	0,072

Tableau 10: Analyse univariée des variables clinico-biologiques

Concernant l'atteinte rénale initiale, l'analyse univariée ne retrouvait pas de résultat significatif concernant le taux d'urée et le taux de créatinine maximal (tableau 11).

Par ailleurs, la nécessité d'un recours à l'épuration extra-rénale, quelle que soit la technique utilisée, semble être un facteur de mauvaise évolution à cinq ans avec un odd ratio de 24,231 [2,853 ; 205,774] (p=0,003).

La présence d'une oligo-anurie ainsi que la durée de celle-ci ont un odd ratio significatif de respectivement 16,875 [1,999 ; 142,473] (p=0,009) et 1,253 [1,090 ; 1,441] (p=0,002).

A la sortie d'hospitalisation, un débit de filtration glomérulaire diminué était significatif avec un odd ratio de 0,924 [0,875 ; 0,975] (p=0,004).

	OR	IC 95%	p valeur
Phase aigüe			
Taux d'urée maximal	1,237	[0,732 ; 2,089]	0,427
Taux de créatinine maximal	1,013	[0,997 ; 1,029]	0,120
Recours à l'épuration extra rénale	24,231	[2,853 ; 205,774]	0,003
Durée de l'épuration extra-rénale	1,112	[0,949 ; 1,304]	0,189
Présence d'une oligoanurie	16,875	[1,999 ; 142,473]	0,009
Durée de l'oligoanurie	1,253	[1,090 ; 1,441]	0,002
Sortie d'hospitalisation			
Urée	2,726	[0,779 ; 9,542]	0,117
Créatinine	1,135	[1,048 ; 1,231]	0,002
Débit de filtration glomérulaire	0,924	[0,875 ; 0,975]	0,004
Protéinurie	6,954	[1,336 ; 36,204]	0,021
Rapport Protéinurie / Créatininurie	0,992	[0,863 ; 1,140]	0,911

Tableau 11: Analyse univariée des caractéristiques rénales

4.3.2 Eléments de l'évolution rénale

Sur le plan de l'évolution rénale (tableau 12), une augmentation de la protéinurie lors du suivi à 3 – 6 mois n'apparaît pas être un facteur d'évolution péjorative, mais le devient lors du suivi à 12 mois avec un odd ratio de 3,621 (p=0,044).

Concernant l'augmentation de l'albuminurie, elle ne semble pas être un facteur de risque significatif lors de la première année de suivi.

Un débit de filtration glomérulaire diminué semble être un facteur d'évolution péjorative lors du suivi à 3-6 mois (odd ratio à 0,968) et à 12 mois (odd ratio à 0,949).

	OR	IC 95%	p valeur
Suivi 3 - 6 mois			
Débit de filtration glomérulaire	0,968	[0,938 ; 0,999]	0,044
Protéinurie	1,041	[0,984 ; 1,101]	0,157
Protéinurie / Créatinine	1,004	[0,999 ; 1,008]	0,106
Albuminurie	1,144	[0,969 ; 1,350]	0,112
Albuminurie / Créatinine	1,029	[0,998 ; 1,061]	0,067
Suivi 12 mois			
Débit de filtration glomérulaire	0,949	[0,908 ; 0,991]	0,018
Protéinurie	3,621	[1,003 ; 1,289]	0,044
Protéinurie / Créatinine	1,079	[1,000 ; 1,165]	0,051
Albuminurie	1,014	[0,995 ; 1,033]	0,151
Albuminurie / Créatinine	1,018	[0,991 ; 1,047]	0,198

Tableau 12: Analyse univariée de l'évolution rénale

5 DISCUSSION

Notre étude rapporte une description clinico-biologique des SHU typiques à la phase aiguë et l'évolution rénale jusqu'à cinq ans de suivi. Nous rapportons l'étude de l'évolution rénale à cinq ans après un SHU d'une cohorte de 50 patients ayant été hospitalisé au CHRU de Lille.

Dans la littérature, les différentes cohortes rapportées concernent souvent des patients ayant présenté un SHU, qu'il soit typique ou non. Or, le devenir rénal des SHU atypiques est sensiblement différent du fait du risque élevé de récurrence de la microangiopathie thrombotique. Nous avons donc inclus uniquement les patients présentant une infection à STEC documentée.

5.1 COHORTE GENERALE ET COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

5.1.1 Phase aiguë

Dans notre cohorte, 24 patients soit 48% avaient moins de 3 ans, avec un âge médian de 3 ans et un mois. Notre cohorte était donc un peu plus âgée que la cohorte nationale rapportée par le réseau de surveillance de Santé Publique France, qui retrouve un âge médian de 28 mois [17-62] pour la période 2007-2016 [4].

O157 était le principal sérotype retrouvé, comme décrit dans la littérature et les différentes études épidémiologiques [4].

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes digestifs et le diagnostic de SHU était de 5 jours, soit dans les limites inférieures des données de la littérature, qui sont entre 5 et 7 jours [2-4, 56]

Trois patients soit 6 % présentaient une atteinte neurologique contre 3 à 30% dans la littérature selon les cohortes [9-13]. Trois autres patients présentaient une atteinte digestive.

Aucun ne présentait d'atteinte cardiaque. L'atteinte cardiaque peut être directe du fait de la MAT mais aussi multifactorielle, liée notamment à la surcharge hydro-sodée et à la présence de troubles ioniques. Il est donc indispensable de réévaluer régulièrement la fonction cardiaque et d'optimiser les paramètres hydro-électrolytiques.

Il n'y avait pas de décès à la phase aiguë dans notre cohorte. Selon les données de Santé Publique France, sur la période 2007-2016, le taux de décès était de 0,9%. Les décès sont rares, principalement dus à l'atteinte neurologique et cardiaque du SHU.

Sur le plan de la biologie, notre cohorte présentait une médiane pour le nadir de thrombopénie à 35,5 G/L (20,7-52,2) contre 39 G/L (23-65) dans l'étude de Santé Publique France. Cette dernière retrouvait également une médiane de créatininémie maximale à 188 μ mol/L (73-389) soit 21 mg/L contre 49 mg/L (24,37-71) dans notre étude. Cette différence peut s'expliquer par le biais de recrutement du service de néphrologie. Les données de Santé Publique France retrouvent dans leurs études 64 à 86% d'insuffisance rénale aiguë, contre 100% dans notre cohorte.

Treize soit 26% de nos patients recevaient une antibiothérapie pour des diarrhées glairo-sanglantes, avant le diagnostic de SHU. L'administration d'une antibiothérapie lors de l'infection à STEC est un facteur de risque de développer un SHU bien connu des cliniciens [57, 58]. Toutefois, une méta-analyse de Safdar et al [59] ne montre pas d'association entre l'administration d'antibiotiques et le risque supplémentaire de développer un SHU lors d'infection à E. Coli O157:H7. Une étude rétrospective plus récente de Launders et al [60], précise ce facteur de risque en mettant en évidence une association significative entre la prise de bêta-lactamines et le risque de développer un SHU, contrairement aux autres antibiotiques où aucune association n'est retrouvée.

5.1.2 Prise en charge

Vingt-huit patients soit 56% nécessitaient une épuration extra-rénale, ce qui correspond aux données retrouvées dans la littérature (de 40 à 70% selon les cohortes) [4, 6]. La majorité des patients bénéficiaient d'une dialyse péritonéale. Ce traitement de suppléance est privilégié au CHU de Lille dans les SHU typiques, du fait du jeune âge des patients, de l'accessibilité à cette technique et des compétences locales. Les critères motivant l'instauration d'une épuration extra-rénale étaient similaires à ceux des autres causes d'insuffisance rénale aiguë : hyperkaliémie menaçante, hyponatrémie, acidose métabolique importante, surcharge hydrosodée et hypertension artérielle avec risque de défaillance cardiaque ou respiratoire, besoins transfusionnels et nécessité d'une nutrition majorant la surcharge volémique.

Aucun de nos patients ne recevait de transfusion en plaquettes, y compris pour la pose des cathéters de dialyse péritonéale. En effet, cette chirurgie présente peu de risque hémorragique, notamment si elle est réalisée par un opérateur entraîné. Une étude rétrospective de Weil et al [61] montre l'absence de complication hémorragique lors de la pose d'un cathéter de dialyse péritonéale ou d'un cathéter veineux central chez les patients non transfusés en plaquettes, malgré une thrombopénie importante.

Quatre-vingt-quatorze pourcents de nos patients recevaient une ou plusieurs transfusions de globules rouges. Le seuil de transfusion diffère selon les cliniciens, il est généralement aux alentours de 7 g/dl et dépend notamment de la tolérance de l'anémie, et de l'importance de l'hémolyse. La décision de transfusion doit prendre en compte le risque d'hyperkaliémie et de surcharge volémique chez les patients anuriques.

Trois de nos patients recevaient de l'azithromycine dans le cadre de l'infection à STEC. Deux patients ne présentaient pas d'oligo-anurie. Un patient présentait une oligo-anurie de six jours, avec une épuration extra-rénale pendant sept jours. Aucun de ces patients ne présentait de signe d'atteinte rénale à cinq ans. Un programme hospitalier de recherche clinique est en cours actuellement en France sur l'effet de l'azithromycine dans les SHU typiques. En effet, plusieurs études montrent la diminution de l'expression des shigatoxines in vitro lors d'un traitement par azithromycine ou gentamicine [40, 62, 63], contrairement à la ciprofloxacine ou à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole qui augmentent son expression. Certains cliniciens ont donc émis l'hypothèse d'un effet bénéfique de l'azithromycine sur l'évolution du SHU par diminution de l'expression des shigatoxines.

Un patient de notre cohorte recevait de l'eculizumab dans le cadre d'une atteinte neurologique. Ce traitement est systématiquement utilisé au CHU de Lille depuis 2011 lors de SHU sévère avec atteinte neurologique ou cardiaque, suite à un point d'information de l'AFSSAPS [64] (dorénavant ANSM). En effet, en mai 2011, Lapeyraque et al [65] publiait un article sur l'administration d'eculizumab chez trois patients présentant un SHU typique sévère, avec atteinte neurologique et cardiaque. Une amélioration spectaculaire était observée après une première injection. Dans le même temps, survenait l'épidémie allemande à STEC O104:H4 ayant pour origine des graines germées de fenugrec.

Cette épidémie s'est démarquée par sa grande virulence avec 3800 cas d'infection et 845 SHU dont 88% d'adultes. L'eculizumab était largement utilisé chez l'adulte et chez 14% des enfants. Les différentes études réalisées ne montrent pas de différence significative sur l'évolution rénale et neurologique mais il s'agit de données rétrospectives avec des situations hétérogènes [66–71]. En l'absence d'essai randomisé contrôlé, il est à l'heure actuelle difficile de statuer sur l'efficacité de l'eculizumab dans le SHU typique. Un programme hospitalier de recherche clinique est actuellement en cours en France pour évaluer son efficacité. Récemment, l'étude française de Monet-Didailler et al [72] sur le devenir à long terme de patients traités par eculizumab pour un SHU typique ne retrouve pas de différence significative entre le groupe contrôle et les patients traités.

Aucun de nos patients ne recevait d'échange plasmatique. Ceux présentant une atteinte neurologique bénéficiaient d'eculizumab. L'efficacité des échanges plasmatiques avec apport de plasma frais est démontrée dans les SHU atypiques du fait de l'apport de protéines du complément déficitaires et dans le PTT par l'élimination des facteurs pro-thrombotiques et l'apport de facteur Von Willebrand. Dans les SHU typiques, leur efficacité ainsi que le mécanisme d'action sont moins évidents. L'utilisation des échanges plasmatiques dans le SHU typique repose sur le fait de diminuer les facteurs pro-inflammatoires et pro-thrombotiques, ainsi que les anticorps. Une étude française de Loirat et Al [73] retrouvait une diminution plus importante de la protéinurie et des taux de créatininémie plus bas à court terme chez les enfants ayant bénéficié d'échanges plasmatiques. Cette différence n'était pas retrouvée après un an de suivi. Par ailleurs, les enfants bénéficiant d'échanges plasmatiques ne présentaient pas de nécrose corticale contrairement au groupe contrôle. De même, un essai contrôlé italien [74] réalisé sur trente-deux enfants ne retrouvait pas de différence significative sur l'atteinte rénale avec l'utilisation d'échanges plasmatiques. Plusieurs études chez l'adulte sont également peu concluantes [75].

L'utilisation des immunoadsorptions est également controversée. Elles sont parfois mises en place dans les atteintes neurologiques sévères et n'ont pas pour vocation de traiter l'atteinte rénale. L'argument motivant l'utilisation de ce traitement est l'apparition d'une atteinte neurologique à distance du diagnostic de SHU, incitant certains cliniciens à penser que des phénomènes immunologiques interviennent dans le processus. Certains patients montraient une

évolution favorable sous immunoadsorption, après avoir reçu un traitement par eculizumab et échanges plasmatiques. Mais ces études n'étant pas contrôlées, il n'est aujourd'hui pas possible de conclure à une efficacité des immunoadsorptions [76–78].

5.1.3 Evolution de l'atteinte rénale

Du fait de l'atteinte rénale aiguë, les patients ayant présenté un SHU typique nécessitent d'être suivis sur le long terme. En effet, même en cas de restauration d'une fonction rénale normale, des signes de séquelles rénales peuvent apparaître à distance de l'épisode aigu.

Dans notre cohorte initiale, 31% des patients étaient perdus de vue à cinq ans. En dehors de l'hypertension artérielle qui peut être symptomatique, les autres signes de maladie rénale chronique, comme une protéinurie modérée et une microalbuminurie significative, sont silencieux. De ce fait, il est difficile de faire adhérer certains parents à la nécessité d'un suivi à long terme, devant des enfants asymptomatiques présentant un bon état général.

Environ 20 à 40% des patients ayant présenté un SHU typique présentent une atteinte rénale à long terme [79–81]. Dans notre cohorte, 32 % des patients présentaient des signes d'atteinte rénale à cinq ans. En dehors d'une diminution du DFG, les principaux stigmates d'une atteinte rénale sont l'hypertension artérielle, l'existence d'une microalbuminurie significative voire d'une protéinurie. En effet, l'atteinte rénale à long terme après un SHU est principalement caractérisée par une glomérulosclérose segmentaire et focale, secondaire à l'hyperfiltration compensatrice de la réduction néphronique [81–84]. Cette pathologie entraîne une protéinurie, qui elle-même participe à la progression des lésions rénales et de la maladie rénale chronique [85–87]. Compte-tenu de ces mécanismes, l'incidence des séquelles rénales à plus long terme tend à se majorer avec les années.

A cinq ans d'évolution, 6% de nos patients avaient un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m², 12% avaient une protéinurie significative, 14% avaient une microalbuminurie. Aucun patient ne présentait d'hypertension artérielle isolée.

Dans la littérature, le devenir rénal à long terme reste difficile à évaluer. Les cohortes ainsi que les méthodes utilisées semblent hétérogènes, notamment pour la caractérisation de l'atteinte rénale. De plus, la classification des SHU a évolué ces dernières années, notamment avec le développement des connaissances concernant les SHU atypiques.

Une méta-analyse de Garg et al [80] reprend différentes études sur l'atteinte rénale à long terme des SHU typiques. Selon les cohortes, de 0 à 60% des patients présentent des séquelles rénales sur le long terme. Trois pourcents des patients restent en insuffisance rénale terminale après la phase aiguë. Durant le suivi (moyenne de quatre ans), 15% des patients présentaient une protéinurie, 10% présentaient une hypertension artérielle, 16% présentaient un DFG inférieur à 80 ml/min/1,73 m².

5.1.3.1 Débit de filtration glomérulaire

Trois de nos patients présentaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m² à cinq ans d'évolution. La diminution de leur DFG était présente depuis l'épisode aigu et stable pour deux patients entre 45 et 55 ml/min/1,73 m². Un patient nécessitait des séances d'hémodiafiltration jusqu'à neuf mois avant récupération d'une fonction rénale et d'un DFG à 29 ml/min/1,73 m². Tous ces patients présentaient une protéinurie associée depuis le début de l'évolution.

Le nombre de patients avec diminution du DFG est possiblement sous-évalué comparé à la littérature par le choix de la limite de 60 ml/min/1,73 m². En effet, un DFG est classiquement considéré comme diminué en dessous de 90 ml/min/1,73 m². Mais en dehors d'autres signes en faveur d'une maladie rénale chronique, la valeur de 60 ml/min/1,73 m² est retenue pour évoquer la maladie rénale [88]. Ces données ne sont pas valables pour les enfants de moins de deux ans, du fait d'un DFG physiologiquement inférieur avant cet âge. Nous avons tout de même évalué le DFG de ces patients afin d'en observer la cinétique et de pouvoir réaliser une comparaison entre les différents patients.

Dans la littérature, les seuils de DFG pour définir la maladie rénale sont hétérogènes. Dans la méta-analyse de Garg et al [80], le seuil de DFG retrouvé était de 80 ml/min/1,73 m².

Nous avons pris parti dans cette étude de choisir le seuil de 60 ml/min/1,73 m². En effet, l'utilisation du seuil de 90 ml/min/1,73 m² seul sans autre signe d'atteinte rénale risquait de surévaluer la présence d'une maladie rénale chronique.

La valeur de 60 ml/min/1,73 m² peut sembler restrictive, mais notre étude permettait de confirmer le caractère isolé ou non d'une diminution du DFG avec le contrôle de la microalbuminurie, de la protéinurie et de l'hypertension artérielle.

5.1.3.2 Protéinurie isolée

A cinq ans d'évolution, six patients (12%) présentaient une protéinurie significative isolée ou recevaient un traitement anti-protéinurique

Comme vu précédemment, en présence d'une protéinurie l'introduction d'un traitement néphroprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II est nécessaire afin de ralentir l'évolution de la maladie rénale.

Cet effet néphroprotecteur est démontré chez l'adulte, notamment dans l'étude de Jafar et al [87], qui montre l'effet bénéfique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur l'évolution de la maladie rénale chronique, dans des pathologies rénales non diabétiques.

Caletti et al [89] ont réalisé une étude randomisée contrôlée sur l'effet d'un traitement anti-protéinurique et d'un régime normoprotidique normosodé après un SHU typique. Après régime, 66,4% des enfants normalisaient leur protéinurie. Concernant les patients restants, la protéinurie était diminuée de 82% sous losartan, et de 66,3% sous enalapril. De plus, ces traitements étaient bien tolérés. Cette étude montre l'importance du régime normoprotidique et normosodé dans cette pathologie et l'effet bénéfique des traitements par losartan et enalapril sur la protéinurie.

5.1.3.3 Microalbuminurie pathologique

A cinq ans d'évolution, sept de nos patients soit 14% présentaient une microalbuminurie pathologique.

La microalbuminurie est un facteur pronostique d'atteinte rénale bien connu chez l'adulte diabétique. Sa valeur pronostique dans d'autres pathologies est mal connue. Elle est régulièrement utilisée chez l'enfant, afin de diagnostiquer précocement une atteinte glomérulaire.

Lou-Meda et al [90] ont étudié la signification de la microalbuminurie après un épisode de SHU typique. Sur quatorze patients présentant une microalbuminurie pathologique à 6-18 mois d'évolution, huit patients (57%) présentaient des signes d'atteinte rénale (diminution du DFG,

protéinurie, hypertension artérielle) au dernier suivi (médiane de suivi à quatre ans). Sur six patients ayant une protéinurie à 6-18 mois, quatre patients (66,7%) présentaient des signes d'atteinte rénale au dernier suivi. Dans le groupe contrôle de quinze patients ne présentant ni protéinurie, ni microalbuminurie à 6-18 mois, six patients (40%) présentaient des signes d'atteinte rénale au dernier suivi. Le nombre de patients est insuffisant dans cette étude pour conclure mais cette tendance associée aux connaissances sur le mécanisme de l'atteinte rénale laisse penser que la présence d'une microalbuminurie est un facteur péjoratif sur l'évolution rénale à plus long terme. Nous pensons donc que l'introduction d'un traitement anti-protéinurique est justifié chez les enfants présentant une microalbuminurie isolée.

5.1.3.4 Hypertension artérielle

Aucun de nos patients ne présentait d'hypertension artérielle isolée à cinq ans d'évolution. Un patient présentait une hypertension artérielle associée à une microalbuminurie. Lors du suivi à trois ans d'évolution, un patient présentait une hypertension artérielle isolée, confirmée par mesures ambulatoires sur 24h. Après mise en place des règles hygiéno-diététiques (limitations des apports en sel et protéines), cette hypertension artérielle n'était plus retrouvée.

Parmi les patients présentant une protéinurie significative, l'association avec la présence d'une hypertension artérielle est probablement sous-évaluée du fait d'un traitement anti-protéinurique par inhibiteur de l'enzyme de conversion diminuant la pression artérielle. De même, l'hypertension artérielle peut être masquée et ne pas être retrouvée lors des consultations de suivi mais bien présente. Deux études ont mis en évidence la présence d'hypertension artérielle lors de mesures ambulatoires sur 24h chez des patients ayant présenté un SHU qui n'étaient jusqu'alors pas identifiés [91, 92].

5.2 FACTEURS ASSOCIES A UNE ATTEINTE RENALE A CINQ ANS

Nous avons comparé dans cette étude les patients qui présentaient des signes d'atteinte rénale aux patients n'en présentant pas, afin de déterminer les facteurs associés à la présence de séquelles rénales à cinq ans.

Nos deux groupes n'étaient pas significativement différents en termes d'âge, de sexe, de poids, de taille au moment du diagnostic et concernant le poids de naissance.

5.2.1 Caractéristiques cliniques

Contrairement à certaines études, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant la prise d'antibiotique avant le diagnostic de SHU, bien que la prise d'antibiotiques concernait 31% des patients dans le groupe avec atteinte rénale et 23,5% dans le groupe sans atteinte rénale. Il aurait été intéressant de préciser le type d'antibiotique dans l'analyse statistique, en séparant les bêta-lactamines des aminosides, mais le nombre de patients inclus ne le permettait pas.

Le délai entre les premiers symptômes digestifs et le diagnostic était significativement plus court chez les patients avec atteinte rénale à cinq ans, mais n'était pas significatif en analyse univariée. En comparaison, une étude incluant soixante et un patients ayant présenté un SHU typique retrouvait un délai significativement plus court d'apparition du SHU chez les patients ayant nécessité une épuration extra-rénale comparé à un groupe de patients non dialysés (respectivement cinq et six jours) [56].

La présence d'une hypertension artérielle était significativement plus importante dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans : 56,3% contre 18,2% ($p=0,010$). L'analyse univariée retrouvait un odd ratio à 5,786 ($p=0,009$). La présence d'une hypertension artérielle peut être due aux lésions de MAT, ou bien secondaire à l'oligoanurie et la surcharge hydro-sodée. Une association entre une hypertension artérielle à la phase aiguë et une évolution plus défavorable à long terme était déjà retrouvée dans plusieurs études [80].

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les atteintes extra-rénales, contrairement à la littérature. En effet, l'atteinte neurologique à la phase aiguë est connue pour être associée à une évolution défavorable à long terme. Mais dans notre cohorte peu de patients présentaient des atteintes neurologiques.

5.2.2 Caractéristiques biologiques

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les deux groupes concernant les taux de LDH, d'hémoglobine et de plaquettes. Les données de la littérature sont hétérogènes concernant l'association du taux d'hémoglobine et de plaquettes avec le devenir à long terme. Dans notre étude, l'hyperleucocytose était associée à une évolution rénale défavorable. C'est un facteur de risque souvent retrouvé dans la littérature [80, 93, 94].

Le taux de TGP était à la limite de la significativité, avec une tendance plus élevée dans le groupe avec atteinte rénale. Il est souvent augmenté dans les SHU du fait de la MAT hépatique et pourrait donc être potentiellement un reflet de la sévérité du SHU. La réalisation d'études supplémentaires sur de plus grandes cohortes permettrait d'analyser cette caractéristique.

Nous avons trouvé une seule étude comparant les valeurs biologiques entre patients dialysés et non dialysés au décours de la phase aiguë d'un SHU typique [56]. Dans cette étude, les valeurs de TGP étaient significativement plus élevées chez les patients dialysés avec 104 UI/L (28-392) contre 36 UI/L (13-208) ($p < 0,001$).

5.2.3 Caractéristiques de l'atteinte rénale à la phase aiguë

La créatininémie maximale durant l'hospitalisation était significativement plus élevée dans le groupe avec séquelles rénales à cinq ans.

La durée de l'oligoanurie était significativement plus élevée dans le groupe avec séquelles rénales à cinq ans, avec une médiane de huit jours. En analyse univariée, la présence d'une oligoanurie est associée à une évolution rénale plus défavorable avec un odd ratio à 16,875 [1,999 ; 142,473] ($p = 0,009$). De même, la durée de l'oligoanurie est associée à une évolution rénale plus défavorable.

Dans la littérature, la présence et la durée de l'oligoanurie sont souvent retrouvés comme facteurs pronostiques d'une évolution rénale défavorable [80].

Une étude de Oakes et al [95] étudiait l'association entre une anurie et une oligurie avec l'évolution rénale défavorable à long terme dans les SHU typiques. L'incidence des séquelles rénales à long terme était significativement plus élevée chez les patients ayant présenté une oligurie de plus de dix jours ou une anurie de plus de cinq jours.

Sur nos seize patients avec atteinte rénale à cinq ans, un seul n'avait pas nécessité d'épuration extra-rénale. Le recours à l'épuration extra-rénale montrait un risque significatif de présenter des séquelles rénales à cinq ans, avec un odd ratio de 24,231 IC [2,853 ; 205,774], $p=0,003$. Quant à la durée de l'épuration extra-rénale, nous n'avons pas retrouvé de différence significative.

Dans la littérature, le recours à l'épuration extra-rénale est un facteur de risque largement démontré dans l'évolution rénale défavorable à plus long terme [80, 93, 94]. De même, une durée d'épuration extra rénale plus longue est associée avec une moins bonne évolution rénale à long terme, avec absence d'une récupération rénale complète après quatre semaines de dialyse [79, 80, 94].

A la sortie d'hospitalisation, nos patients avec séquelles rénales à cinq ans avaient significativement un DFG diminué comparé aux patients sans signe de séquelle à cinq ans.

Une élévation plus importante de la protéinurie était également significative dans le groupe avec atteinte rénale à cinq ans et l'analyse univariée retrouvait un odd ratio de 6,954 IC : [1,336 ; 36,204], $p=0,021$. Ce résultat est valable pour la valeur de protéinurie en g/L, mais le résultat n'est plus significatif en réalisant le rapport protéinurie/créatininurie. Cet aspect peut s'expliquer par des taux de créatininurie très hétérogènes en sortie d'hospitalisation, probablement du fait de l'altération de la fonction rénale. Ce résultat n'est donc pas interprétable.

Nous n'avons pas retrouvé d'études prenant en compte les caractéristiques rénales à la sortie d'hospitalisation.

5.2.4 Caractéristiques de l'évolution rénale

Lors du suivi à 3-6 mois, une protéinurie augmentée n'était pas significativement différente entre les deux groupes concernant l'atteinte rénale à long terme, tout comme l'élévation de l'albuminurie. Une diminution du DFG était significativement associée à une évolution rénale défavorable à cinq ans.

A douze mois de suivi, l'augmentation de la protéinurie devenait significative quant au risque d'atteinte rénale à cinq ans.

Sur nos seize patients présentant une atteinte rénale à cinq ans, 84,6% présentaient des signes d'atteinte à 3-6 mois et 66,6% présentaient des signes d'atteinte à douze mois.

Le nombre de patients avec séquelles rénales à cinq ans n'était pas assez important afin de réaliser une analyse multivariée.

Une analyse récente de Monet-Didaiier et al [96] étudiait la relation entre les signes d'atteinte rénale à un an de suivi et l'atteinte rénale sur le long terme. Quarante-vingt-et-un patients étaient inclus, avec une médiane de suivi de 8,7 ans. Quarante-quatre pourcent des patients présentaient des signes d'atteinte rénale (diminution du DFG, protéinurie, hypertension artérielle) au dernier suivi. Sur 42 patients présentant des signes d'atteinte rénale à douze mois, seulement 22 patients (52%) présentaient des signes d'atteinte rénale au dernier suivi. L'analyse statistique ne retrouvait pas d'association significative entre les signes d'atteinte rénale à douze mois et les séquelles à plus long terme.

Rosales et al [97] analysaient également l'évolution rénale chez des enfants ayant présenté un SHU typique. Trente pourcents de leurs patients présentaient des séquelles à cinq ans de suivi. Sur ces patients, 54% présentaient des signes d'atteinte rénale à un an. Pour les autres patients, les premiers signes d'atteinte rénale apparaissaient à deux, trois ou cinq ans de suivi.

L'évolution des signes de séquelles rénales est donc difficile à prévoir lors des premières consultations de suivi.

Cette étude rétrospective sur quatorze années montre l'hétérogénéité du devenir rénal dans les SHU typiques et les difficultés pour appréhender l'évolution de la fonction rénale chez ces enfants. Les résultats issus de cette analyse mériteraient d'être validés par une étude multicentrique avec un plus grand nombre de patients afin de bénéficier d'une plus grande puissance. De la même manière, la poursuite de cette analyse avec un suivi sur le plus long terme permettrait de mettre en exergue d'autres facteurs de risque et caractéristiques menant à l'instauration de recommandations fiables pour le suivi de ces enfants.

6 CONCLUSION

Le syndrome hémolytique et urémique à STEC est une des principales causes de l'insuffisance rénale aiguë de l'enfant. A sa phase aiguë, l'atteinte rénale peut nécessiter un traitement de suppléance mais ce sont les atteintes neurologiques et cardiaques qui en font le pronostic à court terme. Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique permettant d'interrompre le processus de la maladie. A plus long terme, du fait de la réduction néphronique séquellaire de l'atteinte aiguë, le pronostic rénal qui est mis en jeu avec un risque d'évoluer vers une maladie rénale chronique. L'évolution de la fonction rénale est difficile à appréhender et nécessite un suivi au long cours.

Dans notre étude descriptive rétrospective, trente-deux pourcents des patients présentaient une atteinte rénale à cinq ans. Les facteurs prédictifs relatifs d'une mauvaise évolution rénale à cinq ans et présents lors de la phase aiguë étaient : la présence d'une oligo-anurie et sa durée, la nécessité de recours à l'épuration extra-rénale, une hyperleucocytose et une hypertension artérielle. Un débit de filtration glomérulaire diminué, une élévation de la protéinurie à la sortie d'hospitalisation ainsi qu'à un an de suivi étaient en faveur d'une évolution défavorable à cinq ans.

La connaissance des différents facteurs de risque d'évolution rénale défavorable à long terme permettrait d'identifier les patients à risque et d'adapter leur suivi. Ainsi, la mise en place d'un traitement néphroprotecteur dès les premiers signes d'atteinte rénale permettrait de ralentir l'évolution de la maladie rénale chronique.

Une étude de plus grande puissance et sur du plus long terme permettrait de mieux définir ces facteurs de risque et d'aider le clinicien dans le suivi des patients ayant présenté un SHU typique.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, et al (1955) [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr* 85:905–909
2. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL (2005) Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl* 365:1073–1086.
3. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C (2017) Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* 390:681–696.
4. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, et al (2019) Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 24:.
5. Picard C, Burtey S, Bornet C, et al (2015) Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 63:136–143.
6. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, et al (2018) Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect* 48:167–174.
7. Majowicz SE, Scallan E, Jones-Bitton A, et al (2014) Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis* 11:447–455.
8. Jones G, Mariani-Kurkdjian P, Lefevre S, et al Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2018. 5
9. Khalid M, Andreoli S (2018) Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol Berl Ger*.
10. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK (2012) Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 8:658–669.

11. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al (2010) Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 5:1218–1228.
12. Gallo EG, Gianantonio CA (1995) Extrarenal involvement in diarrhoea-associated haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 9:117–119
13. Eriksson KJ, Boyd SG, Tasker RC (2001) Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 84:434–435.
14. Sheth KJ, Swick HM, Haworth N (1986) Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 19:90–93.
15. Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL, et al (1990) Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11:518–524.
16. Eckart P, Guillot M, Jokic M, et al (1999) [Cardiac involvement during classic hemolytic uremic syndrome]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 6:430–433
17. Abu-Arafeh I, Gray E, Youngson G, et al (1995) Myocarditis and haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 72:46–47.
18. Birk PE, Chakrabarti S, Lacson AG, Ogborn MR (1994) Cardiac tamponade as a terminal event in the hemolytic uremic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 8:754–755
19. Rigamonti D, Simonetti GD (2016) Direct cardiac involvement in childhood hemolytic-uremic syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 175:1927–1931.
20. Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, et al (2003) Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 18:286–289.
21. Keir LS, Marks SD, Kim JJ (2012) Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther* 6:195–208.
22. Exeni RA, Fernandez-Brando RJ, Santiago AP, et al (2018) Pathogenic role of inflammatory response during Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol Berl Ger* 33:2057–2071.

23. Acheson DW, Moore R, De Breucker S, et al (1996) Translocation of Shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect Immun* 64:3294–3300
24. Te Loo DM, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, Monnens LA (2001) Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN* 12:800–806
25. te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ, et al (2000) Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 95:3396–3402
26. Brigotti M, Carnicelli D, Ravanelli E, et al (2008) Interactions between Shiga toxins and human polymorphonuclear leukocytes. *J Leukoc Biol* 84:1019–1027.
27. Tazzari PL, Ricci F, Carnicelli D, et al (2004) Flow cytometry detection of Shiga toxins in the blood from children with hemolytic uremic syndrome. *Cytometry B Clin Cytom* 61:40–44.
28. Liu F, Huang J, Sadler JE (2011) Shiga toxin (Stx)1B and Stx2B induce von Willebrand factor secretion from human umbilical vein endothelial cells through different signaling pathways. *Blood* 118:3392–3398.
29. Chaisri U, Nagata M, Kurazono H, et al (2001) Localization of Shiga toxins of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in kidneys of paediatric and geriatric patients with fatal haemolytic uraemic syndrome. *Microb Pathog* 31:59–67.
30. Argyle JC, Hogg RJ, Pysker TJ, et al (1990) A clinicopathological study of 24 children with hemolytic uremic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 4:52–58
31. Van Setten PA, van Hinsbergh VW, Van den Heuvel LP, et al (1997) Verocytotoxin inhibits mitogenesis and protein synthesis in purified human glomerular mesangial cells without affecting cell viability: evidence for two distinct mechanisms. *J Am Soc Nephrol JASN* 8:1877–1888
32. Keepers TR, Psotka MA, Gross LK, Obrig TG (2006) A murine model of HUS: Shiga toxin with lipopolysaccharide mimics the renal damage and physiologic response of human disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 17:3404–3414.

33. Morigi M, Buelli S, Zanchi C, et al (2006) Shigatoxin-induced endothelin-1 expression in cultured podocytes autocrinally mediates actin remodeling. *Am J Pathol* 169:1965–1975.
34. Silberstein C, Pistone Creydt V, Gerhardt E, et al (2008) Inhibition of water absorption in human proximal tubular epithelial cells in response to Shiga toxin-2. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 23:1981–1990.
35. Kaneko K, Kiyokawa N, Ohtomo Y, et al (2001) Apoptosis of renal tubular cells in Shiga-toxin-mediated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 87:182–185.
36. Kodama T, Nagayama K, Yamada K, et al (1999) Induction of apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells by *Escherichia coli* verocytotoxin 1 in vitro. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 188:73–78
37. Cobeñas CJ, Bresso PS, Lombardi LL, et al (2015) Relationship between red blood cell transfusion requirements and severity of renal disease during the acute stage of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 30:2115–2119.
38. Walsh PR, Johnson S (2018) Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 103:285–291.
39. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, et al (2013) Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 28:919–925.
40. Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F (1998) Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 17:761–766.
41. Guirro M, Piazza RMF, de Souza RL, Guth BEC (2014) Humoral immune response to Shiga Toxin 2 (Stx2) among Brazilian urban children with hemolytic uremic syndrome and healthy controls. *BMC Infect Dis* 14:320.
42. Rivas M, Chinen I, Miliwebsky E, Masana M (2014) Risk Factors for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Human Diseases. *Microbiol Spectr* 2:.

43. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, et al (2012) Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 55:33–41.
44. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, et al (2012) Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 31:37–41.
45. Seifert ME, Tarr PI (2012) Therapy: Azithromycin and decolonization after HUS. *Nat Rev Nephrol* 8:317–318.
46. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, et al (2012) Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 307:1046–1052. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.264>
47. Buchholz U, Bernard H, Werber D, et al (2011) German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 365:1763–1770.
48. Ardissino G, Tel F, Possenti I, et al (2016) Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics* 137:.
49. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, et al (2007) Complications of apheresis in children. *Transfusion (Paris)* 47:1837–1842.
50. Loirat C, Beaufils F, Sonsino E, et al (1984) [Treatment of childhood hemolytic-uremic syndrome with urokinase. Cooperative controlled trial]. *Arch Fr Pediatr* 41:15–19
51. Van Damme-Lombaerts R, Proesmans W, Van Damme B, et al (1988) Heparin plus dipyridamole in childhood hemolytic-uremic syndrome: a prospective, randomized study. *J Pediatr* 113:913–918.
52. Coulthard MG (1980) An evaluation of treatment with heparin in the haemolytic-uraemic syndrome successfully treated by peritoneal dialysis. *Arch Dis Child* 55:393–397.
53. Robson WL, Fick GH, Jadavji T, Leung AK (1991) The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 5:289–292.

54. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN* 20:629–637.
55. Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, et al (2016) [Diagnosis and management of chronic kidney disease in children: Guidelines of the French Society of Pediatric Nephrology]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 23:1191–1200.
56. Ninchoji T, Nozu K, Nakanishi K, et al (2017) Clinical characteristics and long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a single center experience. *Clin Exp Nephrol* 21:889–894.
57. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, et al (1997) Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 100:E12.
58. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al (2000) The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 342:1930–1936.
59. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG (2002) Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 288:996–1001.
60. Launders N, Byrne L, Jenkins C, et al (2016) Disease severity of Shiga toxin-producing *E. coli* O157 and factors influencing the development of typical haemolytic uraemic syndrome: a retrospective cohort study, 2009-2012. *BMJ Open* 6:e009933.
61. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF (2010) Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 25:1693–1698.
62. McGannon CM, Fuller CA, Weiss AA (2010) Different classes of antibiotics differentially influence shiga toxin production. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3790–3798.
63. Pedersen MG, Hansen C, Riise E, et al (2008) Subtype-specific suppression of Shiga toxin 2 released from *Escherichia coli* upon exposure to protein synthesis inhibitors. *J Clin Microbiol* 46:2987–2991.
64. Point d'information de l'Afssaps sur l'utilisation de Soliris dans le SHU post diarrhéique a shiga toxine produite par *E. Coli*. 2

65. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al (2011) Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 364:2561–2563.
66. Keenswijk W, Raes A, Vande Walle J (2018) Is eculizumab efficacious in Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome? A narrative review of current evidence. *Eur J Pediatr* 177:311–318.
67. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al (2018) Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 33:1385–1394.
68. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, et al (2012) 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 Off Publ Infect Dis Soc Am* 55:753–759.
69. Mahat U, Matar RB, Rotz SJ (2019) Use of complement monoclonal antibody eculizumab in Shiga toxin producing *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome: A review of current evidence. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27913.
70. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, et al (2014) Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 29:565–572.
71. Loos S, Aulbert W, Hoppe B, et al (2017) Intermediate Follow-up of Pediatric Patients With Hemolytic Uremic Syndrome During the 2011 Outbreak Caused by *E. coli* O104:H4. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 64:1637–1643.
72. Monet-Didailler C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, et al (2019) Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab: a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*.
73. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, et al (1988) Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2:279–285.
74. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, et al (1988) Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 112:284–290.

75. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M (2011) Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet Lond Engl* 378:1089–1093.
76. Combe C, Bui H-N, de Précigout V, et al (2012) Immunoabsorption in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl* 379:517–518; author reply 518-519.
77. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al (2011) Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with Escherichia coli O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet Lond Engl* 378:1166–1173.
78. Flam B, Sackey P, Berge A, et al (2016) Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome with severe neurological manifestations treated with IgG depletion through immunoabsorption. *J Nephrol* 29:711–714.
79. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS (2013) Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 28:2097–2105.
80. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al (2003) Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 290:1360–1370.
81. Repetto HA (2005) Long-term course and mechanisms of progression of renal disease in hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Suppl* S102-106.
82. Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA (1996) Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 10:687–692.
83. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al (2005) Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol JASN* 16:2941–2952.
84. Shankland SJ (2006) The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 69:2131–2147.
85. Fogo AB (2007) Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 22:2011–2022.

86. Fathallah-Shaykh SA (2017) Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 32:743–751.
87. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al (2001) Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 60:1131–1140.
88. Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, et al (2016) Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pédiatrie* 23:1191–1200.
89. Caletti MG, Missoni M, Vezzani C, et al (2011) Effect of diet, enalapril, or losartan in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome nephropathy. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 26:1247–1254.
90. Lou-Meda R, Oakes RS, Gilstrap JN, et al (2007) Prognostic significance of microalbuminuria in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 22:117–120.
91. De Petris L, Gianviti A, Giordano U, et al (2004) Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 19:1241–1244.
92. Krmar RT, Ferraris JR, Ramirez JA, et al (2001) Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 16:812–816.
93. VanSickle JS, Srivastava T, Alon US (2018) Risk Factors for Short- and Long-Term Outcomes in Children With STEC-HUS/D+ HUS: A Single-Center Experience. *Glob Pediatr Health* 5:2333794X18816920.
94. Vaterodt L, Holle J, Hüseman D, et al (2018) Short- and Long-Term Renal Outcome of Hemolytic-Uremic Syndrome in Childhood. *Front Pediatr* 6:220.
95. Oakes RS, Kirkham JK, Kirkham JK, et al (2008) Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 23:1303–1308.
96. Monet-Didailier C, Godron-Dubrasquet A, Madden I, et al (2019) Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. *Pediatr Nephrol* 34:657–662.

97. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, et al (2012) Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 54:1413–1421.

8 ANNEXES

8.1 ANNEXE 1 : FICHE INFORMATION SANTE PUBLIQUE FRANCE



Surveillance du Syndrome Hémolytique et Urémique typique (post-diarrhéal) 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 microangionathique**

hémoglobine < 10g/100ml

ou schizocytose ≥ 2% (ou ≥ ++)

- **Insuffisance rénale :**

créatininémie > 60 µmol/L si âge < 2 ans, > 70 µmol/L si âge ≥ 2 ans

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	µmol/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 : cru saignant rosé bien 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
Santé publique France
Direction des Maladies Infectieuses
Gabrielle JONES
Tél : 01 41 79 67 33 - Fax : 01 41 79 67 69

Résumé

Introduction : Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique associe anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. Il apparaît secondairement à une infection à *Escherichia Coli* producteur de shigatoxines. L'atteinte rénale à la phase aiguë peut nécessiter un recours à l'épuration extra-rénale et évoluer vers la maladie rénale chronique.

Objectif : Le but principal de ce travail était d'évaluer le devenir de la fonction rénale à cinq ans d'évolution chez les patients de moins de quinze ans ayant présenté un SHU typique et d'en définir des facteurs pronostiques.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective sur une cohorte monocentrique de 50 patients pris en charge pour un SHU typique au CHU de Lille entre janvier 2000 et janvier 2014.

Résultats : Seize patients (32%) présentaient des signes de séquelle rénale à cinq ans d'évolution. Trois patients (6%) présentaient une diminution du débit de filtration glomérulaire associée à une protéinurie significative. Six patients (12%) présentaient une protéinurie isolée et sept patients (14%) une microalbuminurie pathologique, avec une hypertension artérielle pour l'un deux. A la phase aiguë, les facteurs associés à une évolution rénale défavorable étaient une hyperleucocytose, une hypertension artérielle, le recours à l'épuration extra-rénale, la présence et la durée de l'oligoanurie. La présence d'une protéinurie significative à un an, un débit de filtration glomérulaire diminué à la sortie d'hospitalisation et à six mois d'évolution étaient en faveur de séquelles rénales à cinq ans de suivi.

Conclusion : Notre étude permet d'insister sur les facteurs associés à la présence de séquelles rénales à 5 ans présents dès la phase aiguë d'un SHU typique et permettant de repérer les patients à risque nécessitant un suivi régulier. Toutefois, l'évolution rénale à long terme reste difficile à évaluer et un suivi prolongé est nécessaire.