

Atteintes sévères des SHU post diarrhéiques



*Percheron Lucas, Service de Néphrologie pédiatrique, Toulouse
Service de pédiatrie générale, Foix*

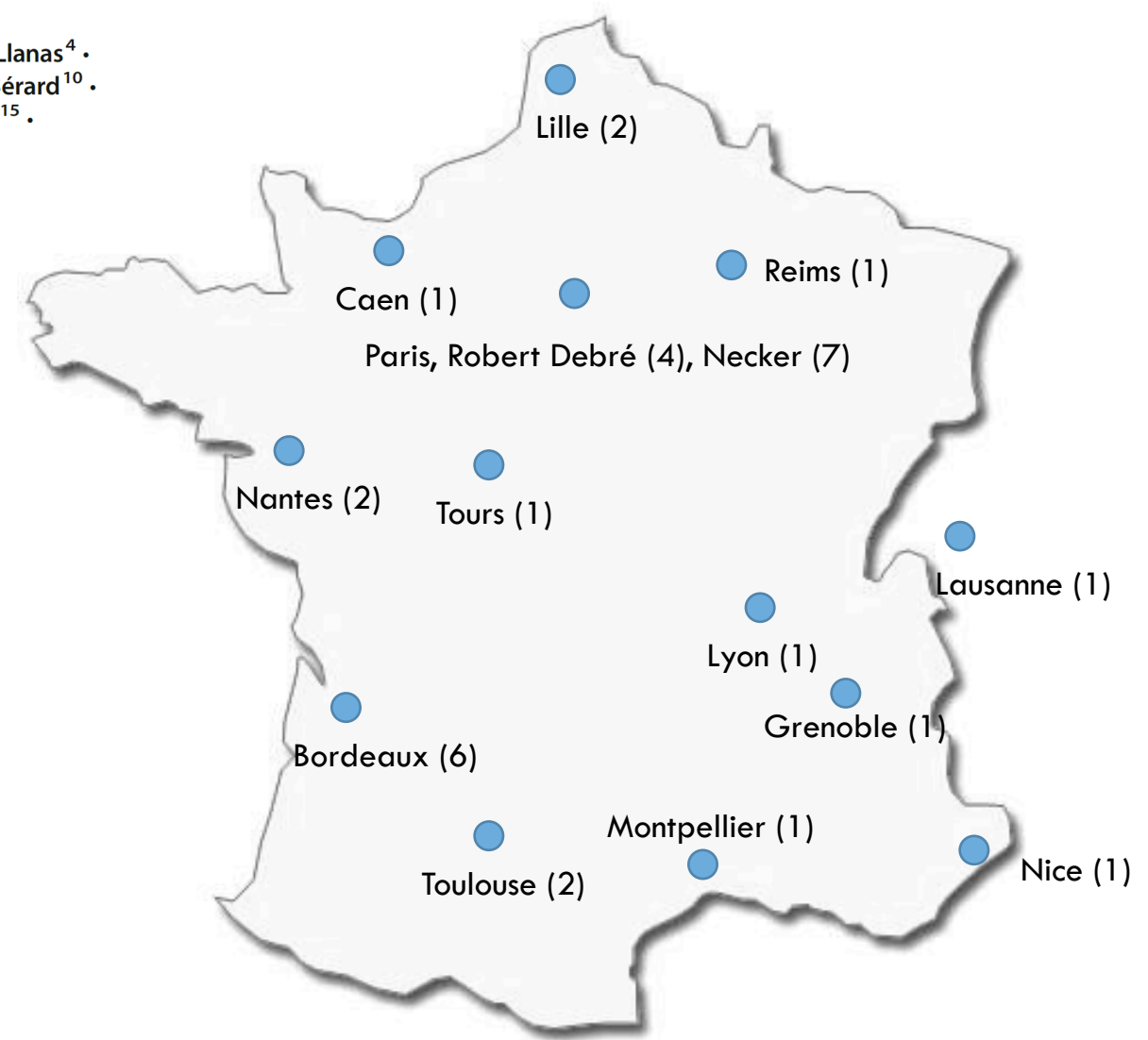


Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study

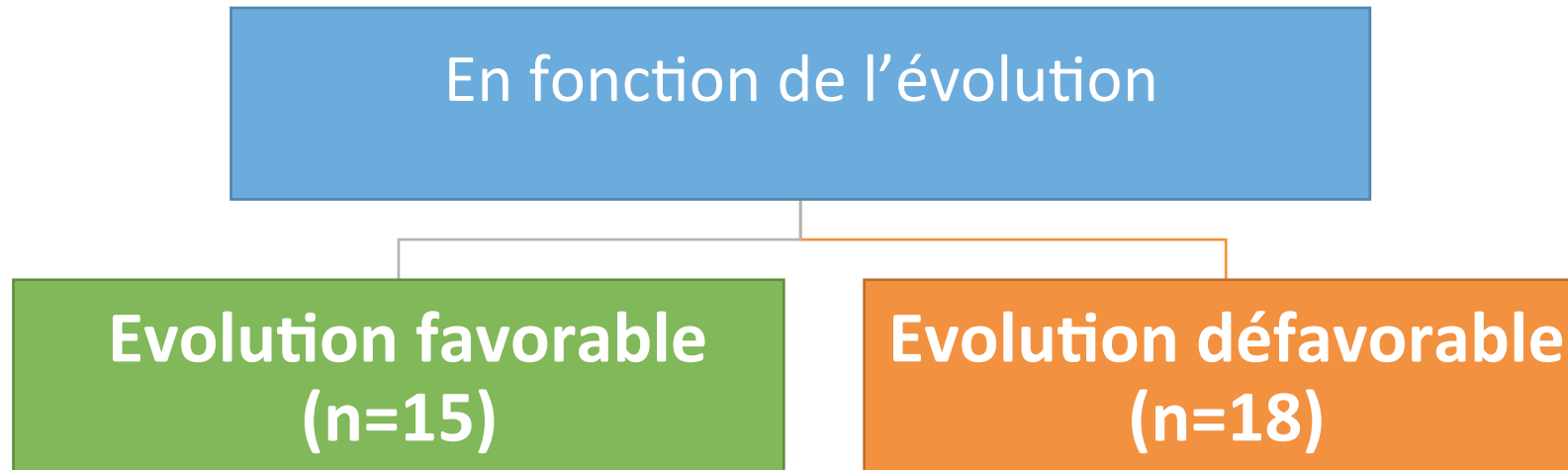
Lucas Percheron¹ · Raluca Gramada² · Stéphanie Tellier¹ · Remi Salomon³ · Jérôme Harambat⁴ · Brigitte Llanas⁴ · Marc Fila⁵ · Emma Allain-Launay⁶ · Anne-Laure Lapeyraque⁷ · Valerie Leroy⁸ · Anne-Laure Adra⁹ · Etienne Bérard¹⁰ · Guylhène Bourdat-Michel¹¹ · Hassid Chehade¹² · Philippe Eckart¹³ · Elodie Merieau¹⁴ · Christine Piètrement¹⁵ · Anne-Laure Sellier-Leclerc¹⁶ · Véronique Frémeaux-Bacchi¹⁷ · Chloe Dimeglio¹⁸ · Arnaud Garnier¹

Montréal (2)

33 patients
15 centres
Traités entre aout 2010
et juillet 2012



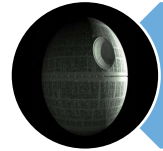
Population



- Décès
- Séquelle neurologique
- Séquelle cardiologique
- Séquelle pancréatique
- Séquelle rénale:
 - DFG < 60ml/min/1,73m²
 - Protéinurie > 0,1g/mmol

Evolution Clinique - groupe défavorable

Parmi les survivants
**Recul médian de suivi
de 6,2 mois**
(2,4 - 19,4)



Décès

4 patients (12%)



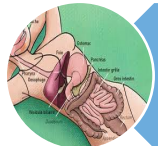
Séquelle rénale

14 patients (36%)



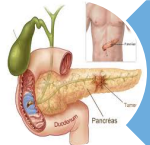
Séquelle neurologique

5 patients (15%)



Séquelle digestive

1 patient (3%)



Séquelle pancréatique

4 patients (12%)



Séquelle cardiologique

Aucun patient

Caractéristiques initiales



	Evolution favorable (n=15)	Evolution défavorable (n=18)	p
Fille, n (%)	9 (60)	8 (44.4)	0.37
Age, median (mois)	39 (11-137)	33 (9-92)	0.145
Hémoglobine, median (g/dl)	7.1 (4.2-10.4)	8 (4.1-12.5)	0.87
Plaquettes, median (unit/mm ³)	34000 (8- 300.000)	37500 (10-135.000)	0.65
LDH, median (UI/l)	2987(476-7639)	3859 (1950-6530)	0.22
Neutrophiles, median (unit/ mm ³)	14760 (4090-30790)	12530 (5700-30000)	0.68
eGFR, median (mL/min/ 1.73m ²)	13.1 (4-32)	10.3 (4.8-33.6)	0.53

comparable

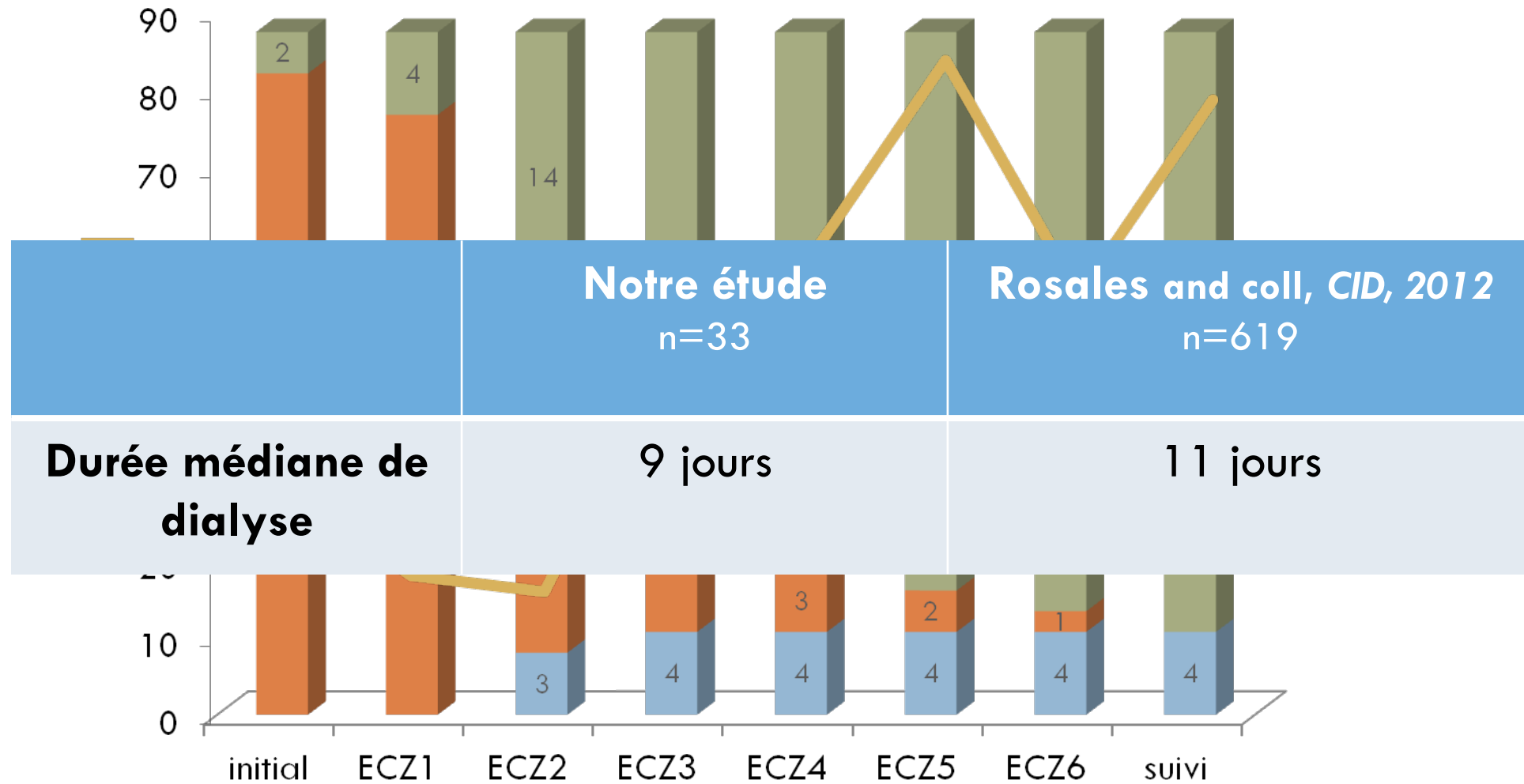
Atteintes d'organes initiales

	Evolution favorable (n=15)	Evolution défavorable (n=18)	p
Cardiaque n, (%)	2 (14.3)	8 (44.4)	0.07
Neurologique n, (%)	12 (80)	16 (88.9)	0.48
Confusion n, (%)	6 (50)	6 (37.5)	0.70
Convulsion n, (%)	6 (50)	11 (68.7)	0.44
Signes focaux n, (%)	3 (25)	6 (37.5)	0.69
Dialyse, n (%)	13 (86.7)	18 (100)	0.20
Durée de dialyse, median (jours)	6 (2-20)	9.5 (1-74)	0.15
Délai d'initiation, median (jours)	1 (0-4)	1.5 (1-8)	0.13
Digestif n, (%)	11 (73.3)	11 (61.1)	0.46
Cytolyse n, (%)	4 (36.4)	4 (36.4)	1
Colite n, (%)	7 (63.6)	9 (81.8)	0.64
Cholangite n, (%)	0 (0)	1 (9.1)	nd
Pancreatique n, (%)	6 (40)	9 (50)	0.57

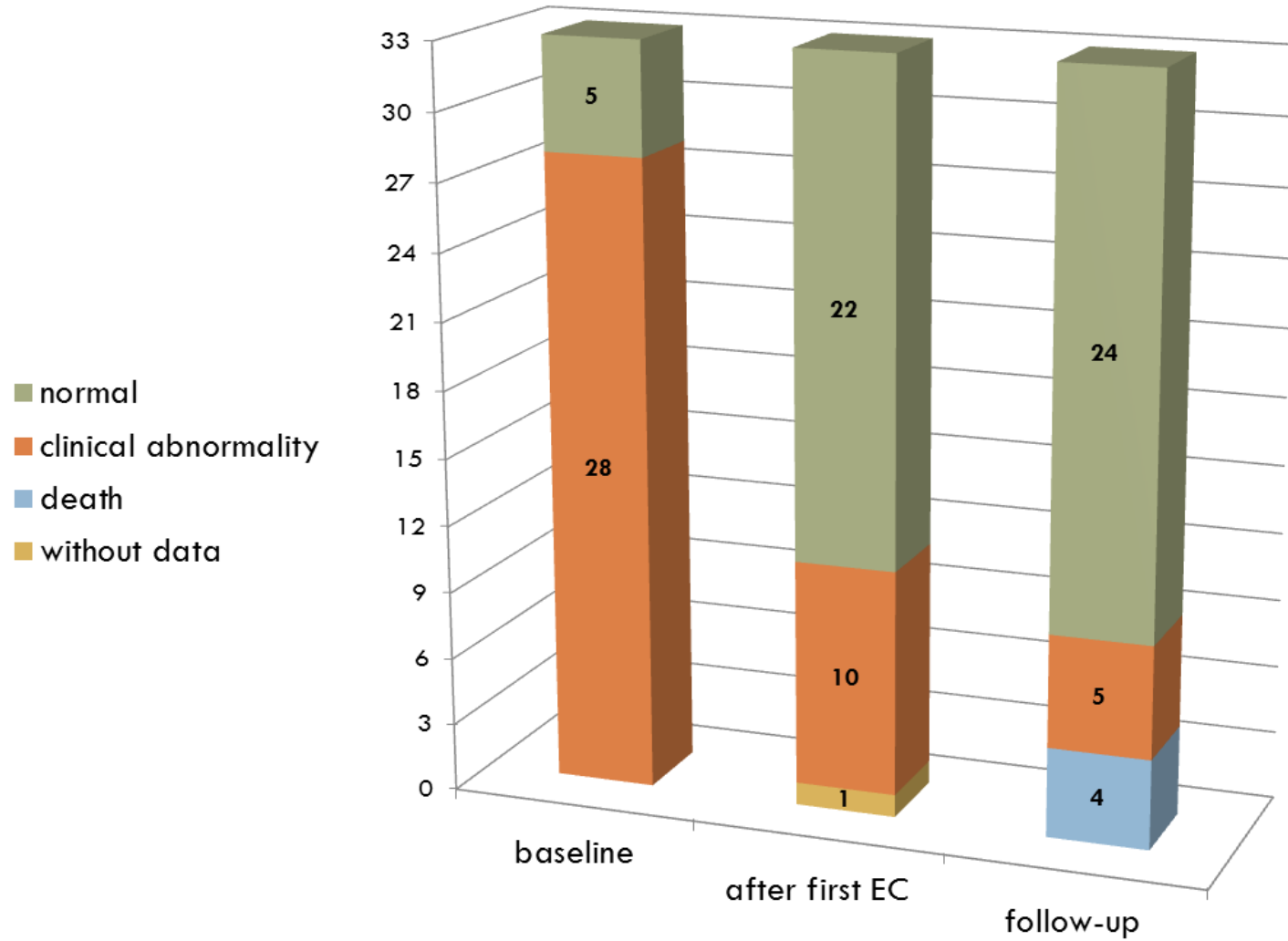
Blocage du Complément

	Evolution favorable (n=15)	Evolution défavorable (n=18)	
	n=11	n=9	
	n= 3	n=6	
<i>nd</i>	n= 1	n=3	
Pourcentage de blocage	80%	60%	NS

Atteinte rénale



Atteinte neurologique

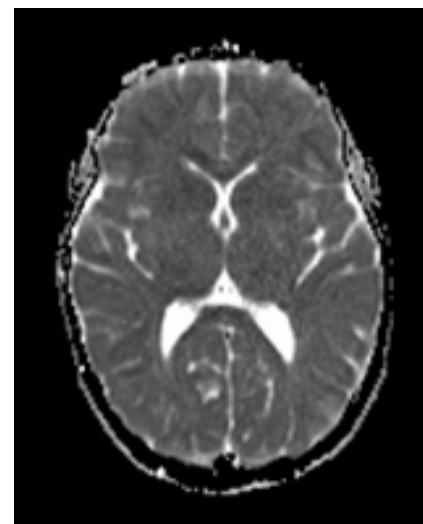
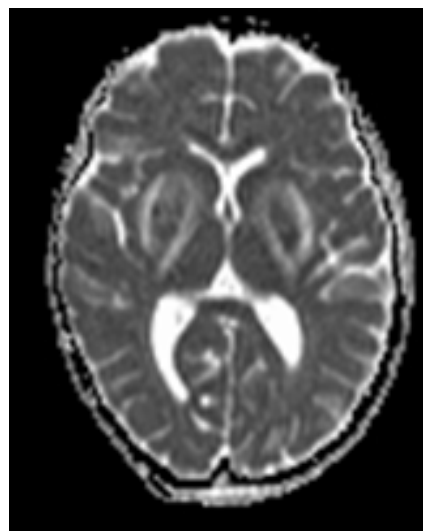


Atteinte neurologique

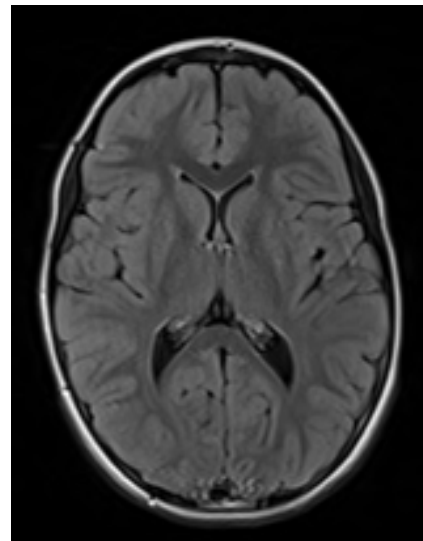
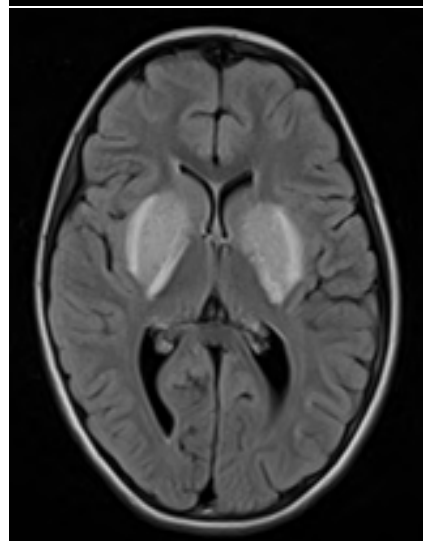
Avant EC

Après la seconde injection

Diffusion



FLAIR



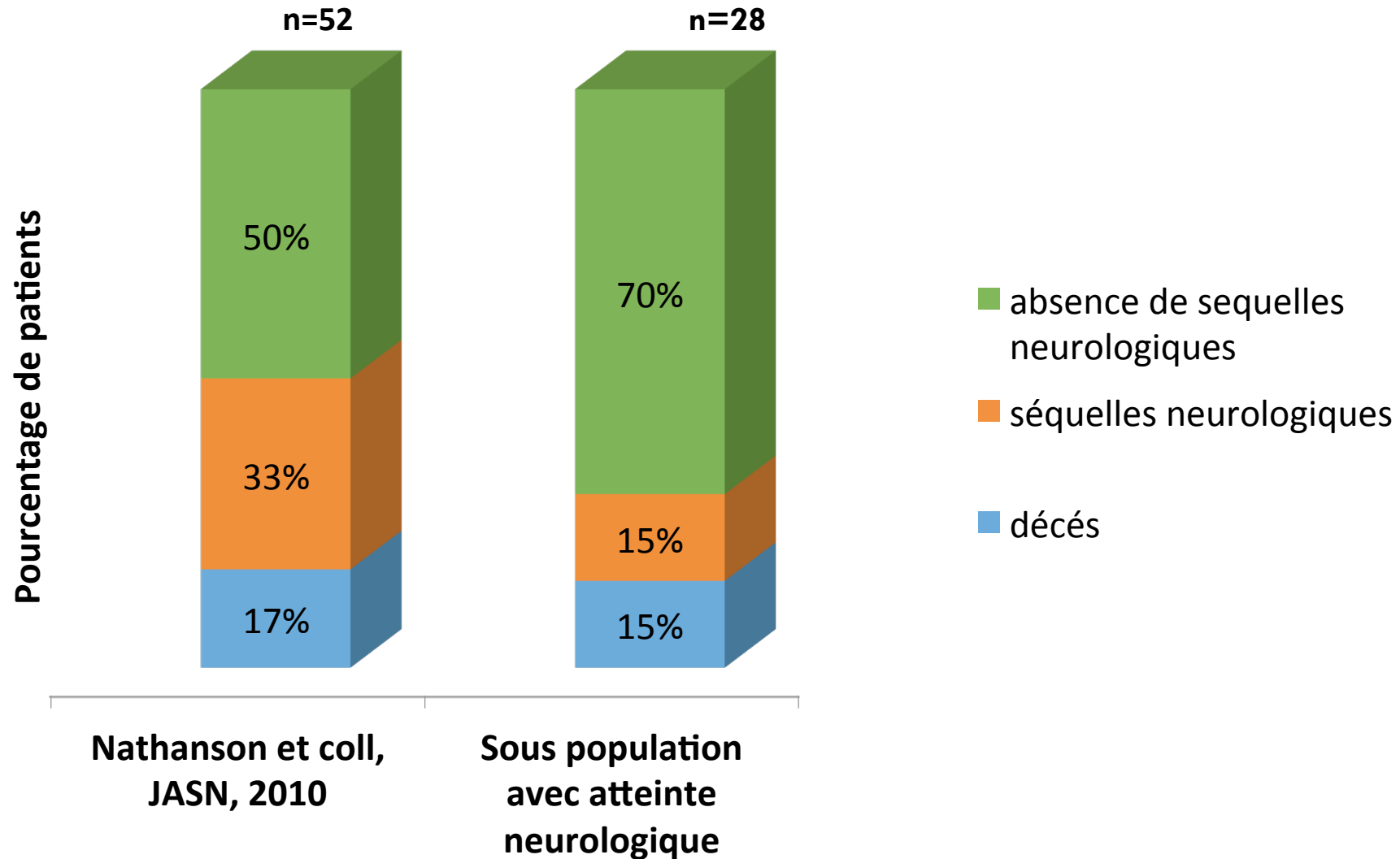
Atteinte neurologique

Comparaison de deux cohortes

	Notre cohorte Patients avec atteinte neurologique (n=28)	Nathanson et coll, JASN, 2010 (n=52)
Age en mois, médiane	31 (9-119)	25 (1-203)
Filles , n (%)	15 (53.6%)	28 (54%)
Diarrhée prodromique , n (%)	28 (100%)	50 (96%)
Atteinte neurologique		
- Confusion isolée, n (%)	3 (11%)	nd
- Trouble de la conscience, n (%)	14 (50%)	44 (85%)
- Convulsion, n (%)	17 (61%)	37 (71%)
- Syndrome pyramidal, n (%)	4 (14%)	27 (52%)
- Syndrome extrapyramidal, n (%)	1 (3%)	22 (42%)
Décès , n (%)	4 (15%)	9 (17%)

Atteinte neurologique

Comparaison de deux cohortes



Conclusion

- **Efficacité**

- Lien physiopathologique entre SHU et Complement
- Association avec le blocage du CH50 (ns)
- Durée de dialyse réduite
- Amélioration neurologique apres la première injection d'EC

- **Limites**

- Absence de groupe contrôle
- Caractère rétrospectif
- Facteurs confondants
 - Positifs: azithromycin, sedation, EP, Antibiotherapie
 - Négatifs: PFC, EP, IA, délai d'initiation de l'EC

Eculizumab in Shiga-toxin Related Hemolytic and Uremic Syndrome Pediatric Patients - ECULISHU

Status: Recruiting

Study Phase: Phase 3

Start Date: August 2014 | **Completion Date:** August 2017

Condition(s): Hemolytic Uremic Syndrome of Childhood

Full Title of Study

Early Treatment With the Monoclonal C5 Antibody Eculizumab in Pediatric Patients
Affected by Shiga-toxin Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Phase III
Prospective Randomized Controlled Therapeutic Trial Versus Placebo

En cours d'analyse

Atteintes sévères des SHU post diarrhéiques

Complications rénales

Facteurs pronostics:

Anurie > 5 à 14 jours

Dialyse > 7 jours

Séquelles: 30%

Protéinurie 20%

HTA 10%

CKD 5-10%

A	
Male/female, no. (%)	n = 33 (46) / n = 39 (54)
Age in years, median (range)	14.8 (3.4–21.0)
Follow-up period in years, median (range)	3.0 (0.9–4.7)
eGFR in mL/min/1.73m ² , median (range) [†]	142 (10–279)

B	
Renal sequelae	Proteinuria 19/69 (28%) [†]
	Hypertension 14/72 (19%)
	CKD 3/72 (4%)
	CKD 3 1/3
	CKD 5 2/3 [‡]



Complications extrarénales

Neurologique:

Associé à la mortalité

Précoce, surveillance IRM, indication EC?

Cardiologique:

Associé à la mortalité

Définition floue: HTA, atteinte coronarienne, pericardite

Pancréatique

Fréquente initialement, risque retardé de diabète

Complications rénales

- **Facteurs pronostics:**

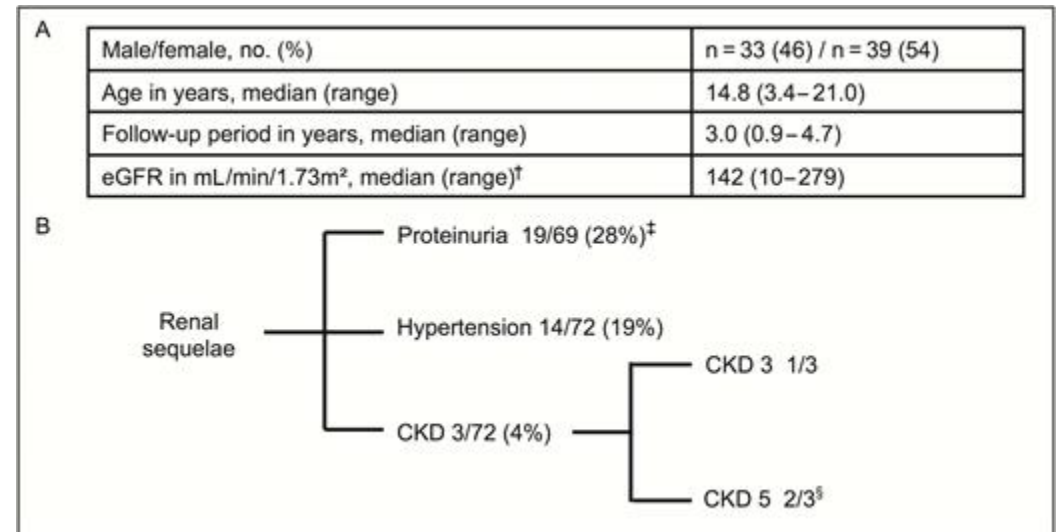
- Anurie > 5 à 14 jours
- Dialyse > 7 jours

- **Séquelles: 30%**

- Protéinurie 20%
- HTA 10%
- CKD 5-10%

Oaks, Pediatr Nephrol, 2008

Garg, JAMA, 2003



Loos, CID, 2017

Complications extrarénales

- **Neurologique:**

- Associé à la mortalité
- Précoce, surveillance IRM, indication EC?

Bauer, Pediatr Nephrol, 2014

- **Cardiologique:**

- Associé à la mortalité
- Définition floue: HTA, atteinte coronarienne, pericardite

Khalid, Pediatr Nephrol, 2017

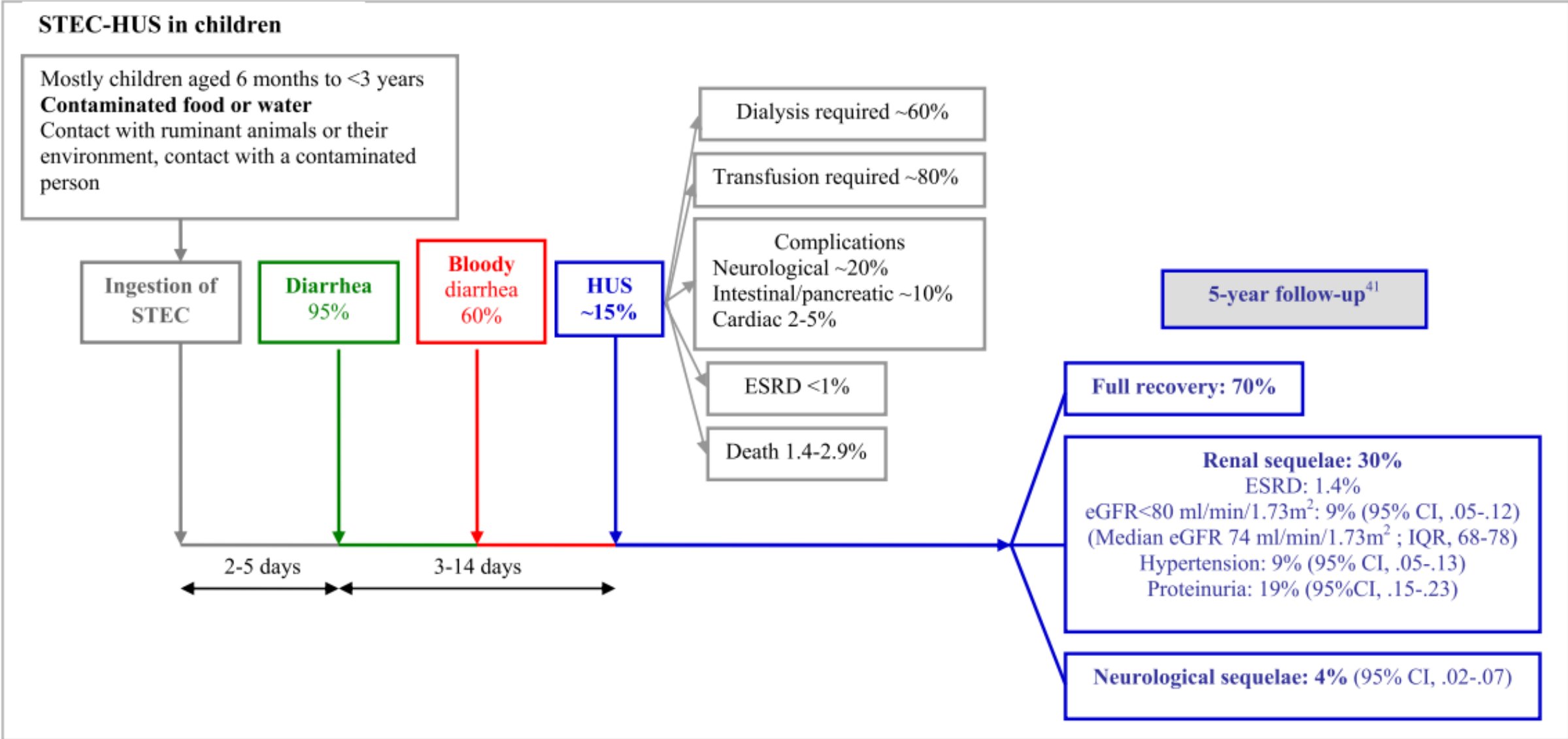
- **Pancréatique**

- Fréquente initialement, risque retardé de diabète

Robson, Nephron, 1995

Conclusion

M. Bruyand et al. / Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 167-174



Modification de l'épidémiologie

- Epidémie allemande

- E.Coli O104H4

- Epidémie Roumaine

- E.Coli O26 et O104

- Epidémie UK

- O111

- Epidémie France

- O26H11

Rôle des antibiotiques ?

- Large spectre et O104

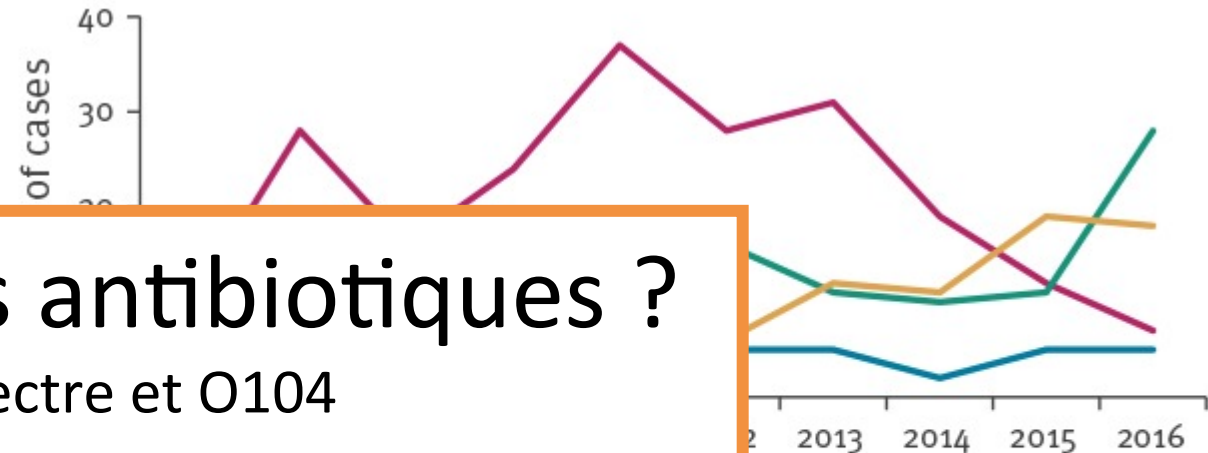
Menne, BMJ, 2012

- FQ et risque d'apparition de SHU

Geerdes, Infection, 2013

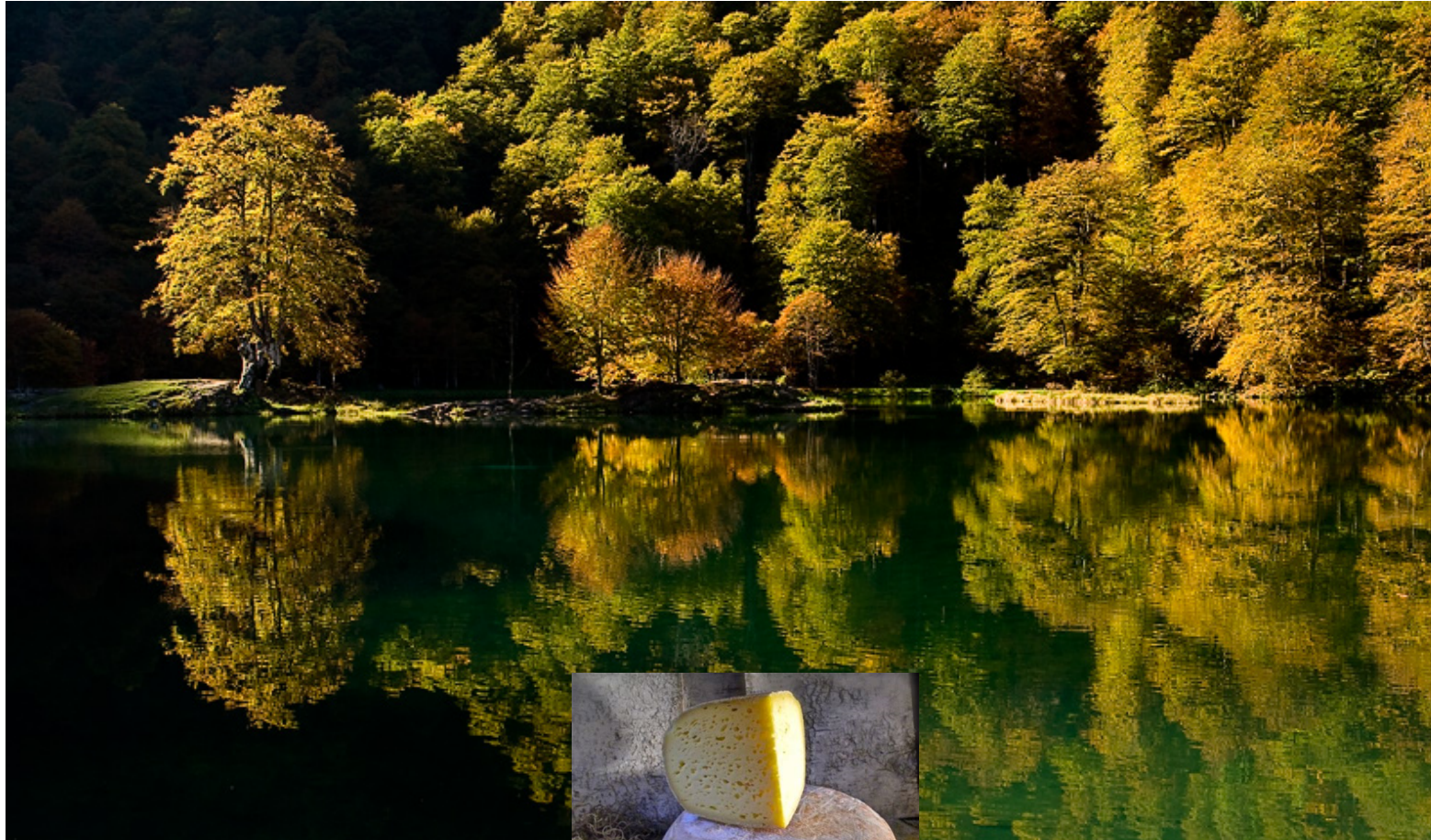
- Azithromycine

Presentation à venir



Bruyant, Euro surveill, 2019

Merci pour votre attention



Facteurs pronostiques

- ItalKid-HUS Network:

Ardissimo, Eur J Pediatr, nov 2018

- AUC d'hémoglobine et de créatinine $[Hb + (2 \times sCr)] \leq 13$ and > 13

- Italie, score d'atteinte neurologique

Giordano, Pediatr Nephrol, mars2019

- Orientation pour un traitement par EC?

- NGAL, prédictif de l'atteinte rénale?

Lukatz, Thromb Haemost, fev 2014

- (neutrophil gelatinase associated lipocalin)