

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)

Argumentaire

**Centres de Références des Maladies Rénales Rares (SORARE, NEPHROGONES, MARHEA)
et Maladies Rares Immuno-Hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques)**

Sous l'égide des filières ORKiD et MaRIH

Février 2021

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	3
Préambule	5
Argumentaire et références bibliographiques	5
Tableau 1. Recommandations de bonne pratique	6
Tableau 2. Revues systématiques de la littérature	13
Tableau 3. Etudes cliniques	27
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	52
Annexe 1. Liste des participants	55

Liste des abréviations

ADAMTS-13	A Disintegrin and A Metalloprotease
ALAT	Alanine Aminotransférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APL	Antiphospholipides
ARS	Agence Régionale de Santé
ASAT	Aspartate Aminotransférases
CFH	Complement Factor H
CNR	Centre National de Référence
CRS	Crise Rénale aiguë Sclérodermique
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
DGKE	DiacylGlycerol Kinase Epsilon
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ECZ	Eculizumab
EEG	Electroencéphalogramme
EER	Epuration Extra Rénale
EHEC	<i>Escherichia coli</i> Entérohémorragiques
HELPP	Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
HTA	Hypertension Artérielle
LDH	Lactate Déshydrogénase
LED	Lupus Erythémateux Disséminé
MAT	Microangiopathies Thrombotiques

MCP	Membrane Cofactor Protein
MDPH	Maisons Départementales des Personnes Handicapées
MRC	Maladie Rénale Chronique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
SAPL	Syndrome des Anti-Phospholipides
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SHUcm	Syndrome Hémolytique et Urémique complément médié
SS	Sclérodémie Systémique
STEC	Shiga Toxin-producing <i>Escherichia coli</i>
Stx	Gène codant les shigatoxines
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCH	Transplantation de Cellules souches Hématopoïétiques
TP	Temps de Prothrombine

Préambule

Le PNDS sur Le Syndrome Hémolytique et Urémique a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence MARHEA. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome Hémolytique et Urémique
Le PNDS est téléchargeable sur le site des filières
www.filiereorkid.com et www.marh.fr

Argumentaire et références bibliographiques

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Loirat C., 2016, ¹ , International	Mise à jour des guidelines européennes de 2009. Définir la place du nouveau traitement anti-complément (Eculizumab), et les nouvelles recommandations de prise en charge depuis son arrivée sur le marché.	Non	Oui. C. Loirat, F. Fakhouri and V. Fremaux-Bacchi pour le concept, design et rédaction de l'article. C. Loirat, V. Fremaux-Bacchi, G. Ariceta, S. Johnson, AL. Lapeyraque, and C. Nester pour définir les domaines nécessitant une discussion et la mise en place de consensus. participated to a meeting in Paris on February 26, 2014, to define the domains requiring	non	Prise en charge diagnostic, thérapeutique et de suivi de la population pédiatrique atteinte de SHUa en 2014	<p>*Nouvelle définition de la maladie :</p> <p>Au sein des MAT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Purpura thrombotique thrombocytopenique (mutation du gène ADAMTS 13 ou Ac anti-ADAMTS 13) - HELLP Syndrome - Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : <ul style="list-style-type: none"> - SHU secondaires (associés à d'autres maladies chroniques, traitements) - SHU typiques ou post-infectieux -SHU par déficit en cobalamine - SHU atypiques : complément médié (mutation CFH, CFI, CFB, MCP, C3, THBD ou Ac anti-FH) ou non complément médié (Mutation DGKE) <p>*Diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Si SHUa suspecté : <ul style="list-style-type: none"> - dosage C3, C4, CFH, CFI +/- CFB, et dosage du taux d'Ac anti-CFH (avant toute plasmathérapie) - Taux d'expression de MCP à la surface de polynucléaires ou des monocytes.(FACS) - Recherche de mutation dans les gènes C3, CFH, CFI, MCP, CFB, THBD et DGKE (séquençage direct) - En cas d'Ac anti-CFH, analyse de CFH et CFHR (pour rechercher le nombre de copies, variants, délétion... par MLPA)

¹ for HUS International et al., « An International Consensus Approach to the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children », *Pediatric Nephrology* 31, n° 1 (janvier 2016): 15- 39, <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>.

			<p>discussion and consensus. Relecteurs et mise en forme de la version finale: les auteurs cités plus haut et M. Bitzan, R. Coppo, F. Emma, D. Karpman, D. Landau, C.B. Langman, C. Licht, M. Riedl, N. van de Kar and M. Vivarelli. N. Besbas, A. Bjerre, C. Pecoraro and J. van de Walle</p>		<p>-Un dosage normal de C3, C4, CFH, CFI et CFB n'élimine pas un SHUa. Le C3 est abaissé dans seulement 30 à 40% des cas. Un niveau normal de C4 avec une taux abaissé de C3 ou CFB montre une activation de la voie alterne du complément.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les mutations de <i>CFI</i> ou <i>CFH</i> n'entraîne une baisse de leur taux sanguin respectif que dans 30 et 50% des cas. - Le taux de C3 et l'expression de MCP peuvent être diminué dans les SHU typiques - Les taux de C5a et C5b-9 soluble élevés peuvent être des indicateurs de poussée aigue spécifiques de SHUcm -La recherche génétique est importante pour la prise en charge thérapeutique et le pronostic. <p>*Traitement (recommandations):</p> <p>=> Enfant 1^{ère} ligne de traitement au diagnostic clinique de aHUS :</p> <ul style="list-style-type: none"> -ECZ pour éviter les EPs et les complications liées au cathéter central (technique, thrombose, infections...). A initier dans les 24h à 48h après le début ou l'admission du patient. (un retard de prise en charge augmente le risque de mauvaise récupération rénale et d'évolution précoce vers l'IRT). Si ECZ n'est pas disponible, les EPS devront être débutées. <p>=>Chez les patients en dialyse avec SHUa diagnostiqué :</p> <p>Si dialyse depuis moins de 3 mois : débuter ECZ</p> <p>Si dialyse entre 3 et 6 mois ou après 3 mois d'ECZ sans effet : PBR pour voir si lésions actives ou fibrose. Si lésion active, débuter ou continuer ECZ.</p> <p>Attendre 3 à 6 mois de traitement par ECZ avant de conclure à l'absence de bénéfice.</p> <p>Si dialyse chronique : pas d'indication à utiliser de l'ECZ à visée prophylactique, en revanche indication si n'importe quelle atteinte extra-rénale attribuée à la MAT.</p> <p>=> Si Ac anti-FH :</p> <ul style="list-style-type: none"> * si absence d'atteintes extra-rénales ou peu importantes : <ul style="list-style-type: none"> - continuer ECZ et ajouter corticoïdes et/ou MMF - ou switcher pour PE + Cyclophosphamide ou RTX +
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					<p>corticoïdes</p> <p>* si atteinte extra-rénales sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECZ + PE + Cyclophosphamide ou RTX + corticoïdes <p>* quand le taux d'Ac < 1000 AU/ml : Stop PE/ECZ et poursuivre par MMF + corticoïdes à adapter en fonction du taux d'Ac . Et essai d'arrêt du traitement si plus de 1 an en rémission stable + taux d'Ac < 1000 AU/ml + Taux de C3 normal</p> <p>=> Si EPs utilisé en 1^{ère} intention, une fois le diagnostic de SHUa confirmé : switcher pour l'ECZ (sauf pour anti-FH).</p> <p>Si Echec EPs : switch pour ECZ</p> <p>Définition echec EPs : Si après 5 jours de traitement hebdomadaire, plaquettes < 150000/mm³, LDH n'évolue pas vers la normalisation, la créatinine n'a pas diminué d'au moins 25%</p> <p>Si apparition des signes extra-rénaux : switch EPs pour ECZ</p> <p>=> Si EPs utilisé au long court : switcher pour ECZ si DFG < 90 ml/min, protéinurie, ré augmentation de la créatinine, hématurie, HTA mal contrôlée, LDH augmenté ou haptoglobine abaissé, signe de MAT sur la PBR</p> <p>* <u>Prophylaxie contre méningocoque sous ECZ :</u></p> <p>Sous ECZ le risque d'infection à méningocoque est 5000 fois plus élevé que dans population générale et resta au-dessus malgré la prophylaxie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Vaccination par vaccin tétravalent type (anti-A, C, W et Y) type Menveo© (à partir de 2 mois) et par vaccin anti-méningo B type Bexsero© (à partir de 2 mois) -Antibioprophylaxie par Méthylpenicilline à dose complète en 2 prises/j (ou Macrolides en cas d'allergie) à poursuivre durant toute la durée du traitement et durant 60 jours après l'arrêt. - Education des parents aux symptômes devant faire consulter et patients doivent être porteur d'une carte d'information sur l'ECZ si besoin. <p>* <u>Suivi du traitement par ECZ :</u></p> <p>Pour vérifier que ECZ efficace : Dosage du CH50 (le plus souvent utilisé) qui doit être < 10% et/ou taux d'ECZ sanguin ></p>
--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					<p>ou = à 150 µg/ml</p> <p>En cas de mutation homozygote du CFH, le monitoring du CH n'est pas possible (car bas de façon permanente)</p> <p>=> Quand doser l'activité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A J7 de la 1^{ère} dose. Si la voie du complément n'est pas bloquée, rechercher la cause : dose insuffisante (en particulier si poids limite entre 2 doses), fuite urinaire dans le cadre de sd néphrotique majeur, polymorphisme de C5 avec variant empêchant la fixation de l'ECZ (variant asiatique et plus particulièrement japonais) - Dans les traitements à long terme en cas : de facteurs pouvant réactiver le complément (infection, immunisation, chirurgie, transplantation, grossesse, post-partum...), de signe clinique ou biologique de réactivation de la maladie (poussée, diminution du taux de plaquettes, haptoglobine ou augmentation du taux de LDH, créatinine, protéinurie, signe s de MAT sur la PBR...), d'arrêt de l'ECZ pour savoir quand arrêter l'antibioprophylaxie (normalisation du CH50) <p>=> Quand espacer les doses ?</p> <p>On peut espacer ou diminuer les doses d'ECZ si CH est maintenu < 10% plus longtemps que l'intervalle habituel. Si follow-up du CH50 n'est pas possible après avoir élargi les doses, conseille plutôt de soit essayer d'arrêter soit continuer aux intervalles recommandés.</p> <p>=> Quand essayer d'arrêter :</p> <p>Cela dépend du type de mutation.</p> <p>En dehors des mutations MCP, l'essai d'arrêt se fera plutôt après l'âge de 3 à 5 ans (pour éviter les triggers viraux).</p> <p>Possible d'arrêter après quelques mois sans poussée si mutation CFI, MCP, absence de mutation retrouvée ou variant rare avec conséquence fonctionnel non connue...</p> <p>En cas de mutation MCP, il peut être discuté de ne traiter qu'au coup par coup chaque poussée. Il peut être discuté de ne pas traiter si l'atteinte rénale est faible en poussée aigue, si les poussées sont espacées de plus d'1 an et/ou en cas de mutation hétérozygote MCP isolée.</p>
--	--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

						<p>Risque de rechute élevé à l'arrêt en cas de mutation CFH. En cas de SHUa lié à des AC anti-FH, l'arrêt dépendra du taux d'Ac. ECZ ne sera pas arrêté si antécédent de poussée très sévère avec menace du pronostic vital ou bien si la fonction rénale présente une altération chronique.</p>
Kathleen J Claes, 2018, { ² }, Belgique	Mettre en place un consensus national de prise en charge, traitement et suivi des patients belges adultes et enfants aux vues des nouvelles avancées diagnostiques et thérapeutiques	Non. Décisions de ne pas utiliser d'évidence base médecine, mais articles et avis d'expert.	Oui. Groupe d'expert SHU en Belgique Kathleen J Claesa,b , Annick Massartc , Laure Collardd , Laurent Weekerse , Eric Goffinf , Jean-Michel Pochetf , Karin Dahanf,g , Johann Morellef , Brigitte Adamsh , Nilufer Broedersc , Patrick Stordeuri , Daniel Abramowiczj , Jean-Louis Bosmansj , Koen Van Hoeckk , Peter Janssensl , Lissa Pipeleersl , Patrick Peetersm , Steven Van Laeckem , Elena	Non	NA	<p>* Définition du SHUa : MAT causée par une dysrégulation de la voie alterne du complément. (définition identique à celle du Royaume uni) Présentation clinique : * Triade : hémolyse à Coombs négatif, thrombopénie, IRA, pas toujours présente. Possible tableau subaigu : HTA, protéinurie, IRA et signes de MAT à la biopsie sans thrombopénie ou hémolyse immédiate. * Diagnostic différentiel : Eliminer d'abord le PTT avec le dosage de l'activité ADAMTS13, puis les autres diagnostics : SHU à STEC chez l'enfant puis SHU secondaire. Attention : les causes secondaires peuvent aussi être des triggers dans le SHUa (en particulier la grossesse) * Bilan à effectuer : - <i>Pour confirmer la MAT</i> : Hémoglobine, thrombocytes, réticulocytes, LDH-haptoglobine, schisocytes, Coombs direct et indirect, hémostase, fibrinogène, - <i>Pour le éliminer le SHU-STEC</i>: recherche de E-Coli à shigatoxine (STEC) par coproculture ou PCR sur prélèvement rectal. Sérologie: anti-LPS, Ecoli et Yersinia - <i>Avant toute plasmathérapie</i> : activité ADAMTS-13, activité VWF, Ac anti-FH, FH, FI, CH50, C5b-9, C3, C4, index C3d/C3 , expression C D46, (et selon indication : FB, C3 convertase, activité du FH, AC ant-FI) - <i>Selon le tableau Clinique</i>: homocystéinémie, vitamine B12 ± méthioninémie, CAAu</p>

² Kathleen J Claes et al., « Belgian Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome », *Acta Clinica Belgica* 73, n° 1 (2 janvier 2018): 80- 89, <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>.

			Levtchenko, o , Ben Sprangersa, b , Lambertus van den Heuvelo , Nathalie Godefroidp and Johan Van de Walle		<p>(déficit en cobalamine) Sérologie HIV, ECBC, prélèvement nasal, hémoculture, Rx thorax (infectieux) FAN, Ac anti-AND, Test de FARR et Ac anti-phospholipide et anticoagulant. (lupus) Test de grossesse.</p> <p>- <i>Test génétiques en fonction de l'orientation des bilans précédents et de la clinique</i></p> <p>* Traitement : recommandations basées sur la littérature jusqu'à Dec 2016</p> <p>- <u>Pour la 1ere poussée</u> :</p> <p><i>Adulte</i> : Echange plasmatique (1-1.5) quotidien en 1^{ère} intention durant 1 semaine puis espacé progressivement pour arrêt si bonne réponse. Switch pour ECZ : Si échec (pas de normalisation de la NFS ou de la fonction rénale) au bout de 5 EPs sur 5j Si réaction d'hypersensibilité aux EPs malgré corticoïdes ou utilisation d'octaplas® Si rechute à la réduction de la fréquence ou l'arrêt des EPs <i>Enfant</i> : ECZ peut être indiqué en 1^{ère} intention ou plus rapidement (devant le risque de complications en plasmaphérèse chez l'enfant) <i>Patient en dialyse au diagnostic</i> : ECZ peut être débuté en 1^{ère} intention, avec un arrêt à 4 mois si absence d'amélioration et/ou lésions chroniques à la PBR <i>Ac anti-Fr H</i> : EP ou ECZ en 1^{ère} intention associé à des immunosuppresseurs. ECZ peut être utilisé en cas de résistance aux ttt avec EPs</p> <p>- <u>Quand essai arrêt ECZ?</u> :</p> <p>Stop au diagnostic si patient stable : mutation CD46, DGKE et antécédents d'Ac anti-Fr H Stop après 3 mois d'ECZ prophylactique : pas de mutation à haut risque, pas de mutation ou auto-Ac retrouvé, variant de gène non connu pour avoir une conséquence fonctionnelle,</p>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					<p>présence d'Ac anti-Fr H au diagnostic, mutation du Fr I</p> <p>Stop après 6 mois d'ECZ prophylactique : mutation du Fr H ou associée au Fr H, mutation du Fr B, mutation de C3</p> <p>- <u>Si rechute</u> : Traitement par ECZ dont la durée est à adapter au cas par cas</p> <p>- <u>Prophylaxie en cas de traitement par ECZ</u> :</p> <p>Vaccins anti-méningococcique tétravalent : idéalement 2 semaines avant le traitement, rappel à 8 à 12 semaines, à 3 ans, puis tous les 5 ans</p> <p>Vaccination anti-méningocoque B</p> <p>Vaccination anti-pneumococcique: 1 Prevenar 13 puis 2 mois après Pneumo23 puis Pneumo23 tous les 3 ans</p> <p>Vaccination anti-haemophilus B</p> <p>Antibioprophylaxie par Azythromycine pour les adultes et par l'antibiotique choisi par le centre chez les enfants</p> <p>* Suivi du patient :</p> <p>selon les recommandations du royaume uni</p> <p>-Sous ECZ : Dosage du CH50 régulièrement</p> <p>- A chaque consultation et en cas de facteur de risque de poussée (au départ de façon hebdomadaire, voir 2 fois par semaine, puis tous les 14 jours) : Electrolytes, urée, créatinine, LDH, haptoglobine, bilirubines hémoglobine, plaquettes, schizocytes, protéinurie (BU), prise de tension artérielle</p> <p>- conseil génétique + possible screening de la famille si gène connu même si pénétrance variable</p> <p>- informer les femmes atteintes du risque de poussée en cas de grossesse, contraception avec progestérone seulement.</p>
--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Fakhouri F., 2017 { ³ , ⁴ }, France	Mise au point et revue de la littérature sur les définitions, les classifications, la physiopathologie, les anomalies génétiques, la présentation clinique, le diagnostic, et la prise en charge thérapeutiques des patients atteints de syndrome hémolytiques et urémique.	Oui	Etudes/ revue en français ou anglais, de moins de 5 ans ou des articles majeurs des 25 derniers années.	NA	Non renseignés	<p>- Même définition et classification que dans les guidelines internationales faites en 2016.</p> <p>- Incidence et épidémiologie : chez l'enfant : 85%-90% SHU à STEC, 5-10% SHUa, 5% SHU à S. Pneumonia. Pas documenté précisément chez l'adulte.</p> <p>Pas de diminution de l'incidence (0.06/100000 enfants) des SHU à S Pneumonia avec les vaccins anti-pneumococcique avec 7 valences. Pas d'étude avec les 9 valences.</p> <p>SHU à STEC plutôt vers l'âge de 3-5 ans (1.9-2.9/100000 enfants de moins de 5 ans en Europe et Amérique du nord). 5-10 % des enfants avec une GEA à STEC développe un SHU et jusqu'à 20% en période épidémique.</p> <p>En Europe : 0157 STEC est le plus fréquent des E Coli (au moins la moitié des cas)</p> <p>SHUa : incidence 0.23-0.42 cas /10 6 personnes, 0.10-0.11 cas chez les enfants < 17 ans/ 10 6 personnes.</p> <p>- Génétiques :</p> <p>Forme monogénique récessive familiale (DGKE, déficit en cbIC)</p> <p>Forme sporadique dans 85% des familles pour SHU</p>

³ Fadi Fakhouri et al., « Haemolytic Uraemic Syndrome », *The Lancet* 390, n° 10095 (août 2017): 681 - 96, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).

⁴ C. Rafat et al., « Syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : traitement et pronostic », *La Revue de Médecine Interne* 38, n° 12 (décembre 2017): 833- 39, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.07.005>; C. Rafat et al., « SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques », *La Revue de Médecine Interne* 38, n° 12 (décembre 2017): 817- 24, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.06.004>.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>complément médié, souvent pénétrance incomplète. Quelques études ont identifiées des nouveaux ou rares variants dans les gènes du complément associés à des formes secondaires de SHU (86% des cas pour les SHU 2aires à une grossesse, 60% pour ceux 2aires à une greffe de moelle osseuse, et dans 20% des SHUa de novo après une transplantation rénale</p> <p>- Présentation clinique :</p> <p>- Non spécifique :fatigue, pâleur, essoufflement, oligurie, œdème.</p> <p>*SHU à STEC : souvent diarrhée glairo-sanglantes dans les jours précédents, parfois infection urinaire</p> <p>*SHU à S. Pneumonia : infection sévère avec sepsis, souvent pulmonaire ou avec pleurésie et dans 30% des cas sur une méningite</p> <p>*SHUa : poussée par événement déclenchant type infection virale, vaccination, accouchement (50% des enfants, 1/3 des adultes)</p> <p>-Triade : thrombopénie, anémie hémolytique mécanique, atteinte rénale aigue. Dans le SHUa la thrombopénie peut être modérée voire absente, et on peut avoir une présentation sous forme de syndrome néphrotique voir de glomérulopathie à dépôt de C3.</p> <p>Dans 50% des cas, nécessité d'une dialyse rapidement, et dans 75% des cas chez l'adulte avec SHUa.</p> <p>- HTA maligne (difficulté de savoir si secondaire du SHU ou cause). Dans les 2 cas, le traitement va permettre une amélioration des paramètres hématologiques</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>- Atteintes extra-rénales : 20% d'atteinte neurologique centrale chez les enfants et 50 % chez les adultes (durant l'épidémie de 2011). Dans les SHUa, 8 à 25% chez les adultes et 16 à 29% chez les enfants (atteinte neurologique, pancréato-intestinale et plus rarement gangrènes des extrémités ou ulcération cutanée et atteinte cardiaque ischémique).</p> <p><u>Investigation diagnostique et diagnostics différentiels : (cf annexe 8)</u></p> <p>Le diagnostic de SHUa est un diagnostic d'élimination, car il ne faut pas retarder la mise en place du traitement par ECZ en attendant les résultats génétiques (le dosage des facteurs du complément peut être normal et n'élimine pas à lui seul un SHUa). Dans 40 à 60% des cas on ne retrouvera pas de variants d'un des gènes du complément en cas de SHUa.</p> <p>Chez l'enfant le principal diagnostic différentiel est le SHU à STEC, chez l'adulte le PTT. On suspectera le SHU à <i>S. pneumonia</i> sur la présentation clinique. Le déficit en <i>cbiC</i> est le plus souvent retrouvé chez l'enfant de moins de 1 an, mais il est aussi retrouvé chez certains patients (adulte et enfant) avec suspicion de SHUa et résistant à l'ECZ. Systématiquement doser l'homocystéinémie et l'AMM plasmatique ou urinaire.</p> <p><u>Prise en charge et devenir :</u></p> <p>*SHU à <i>S. pneumonia</i> :</p> <p>Bon pronostic si mise en place rapide d'un traitement (antibiothérapie et traitement symptomatique). Contre-indications à toute perfusion de plasma et à des perfusions de globules rouges ou de plaquettes non</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>déplasmatisées si le test d'agglutination est positif avec un risque majeur d'aggraver le SHU (présence d'Ac anti-protéine T secondaire à l'infection).</p> <p>* <i>SHU à STEC</i> :</p> <p>Le meilleur facteur pronostic est l'évaluation précoce de la sévérité du SHU permettant une prise en charge optimisée et qui est directement corrélée au risque de séquelles.</p> <p>Taux de mortalité de 1.4 à 2.9% depuis les années 2000 chez l'enfant et avec un risque élevé chez les plus de 60 ans.</p> <p>Taux d'évolution chez l'enfant vers IRT 1 à 4%, séquelles rénales (HTA, IRC Stade 1 ou 2, protéinurie) 30% ou neurologiques 5%</p> <p>Facteurs de risque de mortalité à court terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> -âge > 60 ans - Chez les enfants : GB> 25400/ml, Hématocrite> 20%, infection respiratoire récente <p>Facteur de risque de séquelles à long terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GB > 20000/ml - EPPs à la phase aigue - durée de dialyse - HTA à la phase aigue - hémococoncentration avec Hb > 5.6 g/dl <p>Le plus important dans la prise en charge est le management de volume intra-vasculaire : les perfusions précoces réduisent le risque de complications neurologiques, de nécessité de dialyse, de nombre jours d'hospitalisation et les séquelles rénales et extra-rénales</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>à long terme. Chez les patients anuriques ou en surcharge volémique, il ne faut donc pas non plus trop les déléter.</p> <p>Les antibiotiques sont contre-indiqués en particulier les fluoroquinolones et ciprofloxacine qui peuvent être inducteur de l'expression du gène de la shigatoxine. L'azythromycine au contraire pourrait être bénéfique et diminuerait le risque de développer un SHU en cas de GEA à STEC (20mg/kg/j pendant 3 jours sans dépasser 500 mg/prise). (étude prospective en cours)</p> <p>Pas d'efficacité des traitements anti-fibrinolytiques, anti-thrombotique ou des perfusions de plasma.</p> <p>Dans les formes sévères (atteinte neurologique sévère) les immunoabsorptions et les perfusions d'ECZ pourraient jouer un rôle bénéfique. Les EPPs aussi mais moins prouvé.</p> <p>* <i>SHUa</i></p> <p>Avant ECZ, le taux de décès était plus important chez les enfants que chez les adultes (8–14% vs 2–4%) à 3 à 5 ans de suivi. Inversement le taux d'évolution vers l'IRT est plus important chez les adultes que chez les enfants. Depuis l'ECZ, l'évolution vers le décès ou l'IRT à 1 ou 2 ans de suivi a considérablement chuté (6–15% chez les adultes et 9% chez les enfants avec des décès exceptionnels)</p> <p>Chez l'adulte, la découverte d'un variant génétique ou non change peu le devenir.</p> <p>Les anomalies au niveau de CFH ont le plus mauvais pronostic chez l'enfant et chez l'adulte.</p> <p>En cas de mutation sur le gène MCP, le devenir des</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>enfants est de bon pronostic à long terme, mais avec des rechutes fréquentes.</p> <p>Patient avec une mutation à DGKE évoluent vers l'insuffisance rénale terminale vers 20-25 ans.</p> <p>Amélioration du pronostic pour les Ac anti-facteur H depuis l'utilisation d'immunosupresseur</p> <p>Les traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPPs ont montré une efficacité pour diminuer l'hémolyse et la thrombopénie, mais ne traite pas l'atteinte rénale qui évolue vers l'IRT ou vers le décès. De plus risque de mortalité élevé chez les enfants (31%) lié aux complications du cathéter. - ECZ : Idem que consensus international de 2016. Normalisations de paramètres biologiques de façon maintenue chez 82% des enfants à 1 an de suivi et chez 88–90% des adultes. <p>L'amélioration du DFGe est plus prononcée chez les enfants (64 mL/min) que chez les adultes (30–35 mL/min). Plus efficace sur les atteintes extra-rénales que les EPPs. Pas d'efficacité en cas de mutation DGKE.</p> <p>* <i>SHU secondaires</i> :</p> <p>Traiter le facteur déclenchant ou la cause secondaire.</p> <p>EPPS sont très utilisées mais peu d'études sur l'efficacité ECZ pourrait avoir une efficacité dans certain case report (Lupus, SAPL)</p> <p>Recherche de mutations sur la voie du complément pouvant être associées et favorisant une poussée de SHU</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>* <i>SHU pendant la grossesse</i> :</p> <p>Plusieurs facteurs déclenchants de MAT : PTT plutôt au 2^e et 3^e trimestre de grossesse, SHU en péri-partum et post-partum, HELLP syndrome (hémolyse, cytolysse hépatique, thrombopénie) avec une atteinte rénale inconstante.</p> <p>On peut également retrouver des signes de MAT en cas d'éclampsie, de pré-éclampsie ou d'hémorragie du post-partum, le diagnostic différentiel est donc difficile. L'histoire clinique, la cytolysse hépatique, la disparition des signes de MAT après l'accouchement (en cas d'éclampsie ou de HELLP syndrome permettre d'orienter le diagnostic)</p> <p>Les SHU déclenchés par la grossesse ont les mêmes caractéristiques que les SHUa et répondent très bien à l'ECZ et n'est pas à risque durant la grossesse (passage transplacentaire dans 35% des cas mais à dose non thérapeutique, pas de passage dans le lait maternel, pas d'effet secondaire chez le nouveau-né et le nourrisson). Plus de la moitié ont besoin d'une dose augmentée ou bien de perfusion plus rapproché pour un blocage complet de la voie alterne.</p> <p>* <i>Transplantation rénale et SHU</i> :</p> <p>Très faible risque de rechute après transplantation en cas de SHU liée à un facteur de l'environnement (infections, toxique...)</p> <p>En cas de SHU complément médié le risque de rechute est important (mais pronostic pour la greffe est complètement différent depuis l'arrivée de l'ECZ, et est bien meilleur), et diffère en fonction du type de mutation.</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>En cas de mutation par DGKE il n'y a pas de rechute, MCP le risque est bas (entre 8 et 30% selon le type de mutation).</p> <p>Risque de rechute > 90% en cas de mutation sévère du CFH, de C3 et CFB ; de 20% en cas d'absence de mutation retrouvé ou simple polymorphisme de CFH ; de 50% en cas de mutation de CFI ou polymorphisme de CFH à risque.</p> <p>Le traitement en post-greffe est donc adapté à chaque patient en fonction des mutations et du risque de rechute.</p>
P. Mariani-Kurkdjian, 2014, { ⁵ }, France	Mise au point des techniques possibles pour faire le diagnostic bactériologique de STEC dans le SHU	non	non	non	non	<p>-Au sein des patients qui ont une ingestion de STEC : 10% disparition du germe sans symptômes, 90% diarrhées +/- glairo-sanglantes et au sein des patients symptomatiques 3 à 9% (voir jusqu'à 20% en cas d'épidémie) évoluent vers le SHU</p> <p>- indications d'une recherche d'EHEC dans les selles :</p> <ul style="list-style-type: none"> * diarrhée sanglante ou glairo-sanglante chez des patients pour lesquels la recherche de Salmonella, Shigella, Yersinia et Campylobacter s'est révélée négative ; * en cas de suspicion de SHU ou de MAT. <p>- La quantité présente dans les selles est très faible (< 102UFC/g de selles), surtout au moment du SHU. Le recueil des selles doit s'effectuer au maximum 4 à 6 jours après le début des prodromes digestifs pour que l'analyse soit contributive (prélèvement possible par écouvillon rectal)</p>

⁵ Mariani-Kurkdjian P., Bonacorsi S., « Diagnostic des infections à Escherichia coli entéro-hémorragiques », in *Feuillets de biologie*, 2014.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>- Le prélèvement doit être fait avant toute prise d'antibiotique, envoyé rapidement au laboratoire ou conservé à 4°C et envoyé dans milieu de transport</p> <p>- mise en évidence de la toxine :</p> <ul style="list-style-type: none"> * test de cytopathogénie (en laboratoire spécialisé uniquement). Mise en contact des selles du patient avec cellules Vero ou HeLa pour voir la cytotoxicité de la toxine et stopper son effet avec serum anti-Stx * amplification génétique pour test PCR (simplex ou multiplex) pour les gènes stx ou eae. Méthode la plus sensible. Important d'essayer de trouver la souche, même si souvent difficile * test immunologique pour diagnostic directement dans les selles des toxines Stx ou Ag O157. Facile à mettre en place, bon aide pour le clinicien avec bonne sensibilité, mais faux négatifs. Doit être confirmé par étude moléculaire <p>- isolement et caractérisation des souches :</p> <p>Pour O157H7</p> <ul style="list-style-type: none"> *l'utilisation de milieux dédiés comme le milieu de Mac Conkey Sorbitol (SMAC) ou le milieu de Mac Conkey Sorbitol – CT (Céfixime-Tellurite), sur lesquels les colonies suspectes apparaissent transparentes. *le milieu CHROMagar O157, sur lequel les EHEC O157:H7 donnent des colonies mauves *les germes doivent s'agglutiner avec un sérum anti-O157

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>Pour non O157</p> <ul style="list-style-type: none"> * pas de milieu spécifique * recherche du gène de virulence à faire * utiliser sang de mouton pour voir entérohémolysine (présente chez 85% des souches) * les serotypages O et H peuvent aider * pas d'antibiogramme puisque pas d'indication à traiter <p>- Sérologies LPS :</p> <p>A envoyer à l'institut Pasteur à Paris.</p> <p>Et à faire à J0 et J15 si culture/recherche de la Toxine/germe négative ou impossible à faire.</p>
H. Trachtman, 2012, { ⁶ }, USA	Faire un point sur les atteintes neurologiques dans le SHU à STEC et étude observationnelle de l'épidémie de SHU à STEC allemande de 2011	oui	Recherche Pubmed de tous les articles en anglais à partir de l'an 2000 (avec attention particulière pour les articles entre 2010 et 2012) pour les termes recherchés suivants : "haemolytic uraemic syndrome", "Shiga toxin", "diarrhoea-	Non décrits en dehors de la description des patients de l'épidémie de 2011	aucun	<ul style="list-style-type: none"> - l'atteinte neurologique est la plus sévère et c'est la principale cause de mortalité dans le SHU à STEC. - La physiopathologie des atteintes neurologiques dans le SHU typique semble différente que celle des atteintes rénales. Ainsi une atteinte inflammatoire directement des neurones pourrait avoir un rôle important. - le complément semble jouer un rôle dans l'atteinte de l'endothélium en cas de SHU à STEC - Complications neurologiques dans 20 à 25 % des SHU typiques avec un très large éventail d'atteintes incluant léthargie, apnée, coma, convulsion, cécité corticale, et hémiparésie.

⁶ Howard Trachtman et al., « Renal and Neurological Involvement in Typical Shiga Toxin-Associated HUS », *Nature Reviews Nephrology* 8, n° 11 (novembre 2012): 658- 69, <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.196>.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			<p>- associated HUS", "brain", "neurological", "cerebral", "kidney", "acute kidney injury", "renal replacement therapy", "complement", "globotriaosylceramide", and "outcomes".</p>			<p>- la plus large cohorte de patient avec atteinte neurologique initiale sévère dans le SHU à STEC : 52 patients suivis sur 33 ans. 71% ont eu des convulsions, 80% des troubles de la conscience et 40% des parésies. 9 sont décédés et séquelles neurologiques permanentes chez 13 patients Pas de corrélation entre le type d'atteinte à l'IRM précoce et le pronostic final.</p> <p>- Bonne récupération à long terme. Pas de différence avec patient n'ayant pas eu de SHU en moyenne sur les tests généraux de QI, de comportements, de capacité verbale ou de troubles de l'attention. Mais le pourcentage de patients ayant des difficultés dans des domaines particuliers des tests neurocognitifs est plus importants chez les patients ayant eu un SHU. ET plus le taux de créatinine était élevé en période aiguë, moins les scores des tests de capacité verbale étaient bons => nécessité d'un suivi pour dépister les déficits cognitifs subtils qui pourraient interférer avec les apprentissages ou la scolarité.</p> <p>- Epidémie allemande de 2011 : germe E. coli O104:H4, donc pas le germe habituel. Atteinte principalement des adultes (88%) dont 68% de femmes. 845 patients atteints en Allemagne dont 36 décès. Expérience d'un centre : 130 patients traités à Hambourg, donc plus de la moitié avec atteinte neurologique sévère + IRA</p> <p>* pas d'efficacité des échanges plasmatiques avec aggravation de l'atteinte rénale * Probable efficacité de l'ECZ chez les patients</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>sévères</p> <p>* Patients avec échec EPs, échec ECZ, amélioration sous Immunoabsorption</p> <p>Mais une étude rétrospective chez les enfants ont retrouvé une évolution habituelle du SHU O104H4 en comparaison à O157H7 et ne préconise pas de modifier la prise ne charge ou de rajouter des traitements et une étude rétrospective multicentrique sur plusieurs centres ne retrouvent pas de différence significative sur l'évolution des symptômes ou le devenir à la sortie d'hospitalisation</p>
S. Grisaru, 2017, ⁷ , Canada	Déterminer le risque d'évolution sévère d'un SHU à STEC et des complications secondaires possibles en lien avec le statut d'hydratation au diagnostic	oui	Mots clés : Volume expansion, Fluid management, Hydratation, Dehydratation, Rehydratation, Hypovolemia, Hemolytic uremic syndrome, HUS, Renal Failure, Renal insufficiency, Anuria, Oligoanuria, and Dialysis Pas de restriction	8 études comprenant 1511 patients au total. 3 études de cohorte rétrospective, 3 études de cohorte prospective, 2 études cas contrôles	En fonction : - du statut d'hydratation clinique ou biologique (en particulier du taux d'hématocrite) - ou de la perfusion de réhydratation dans les 4 jours au début de la diarrhée ou au moment du diagnostic du	Il n'y a pas d'études qui évaluent l'effet de l'hydratation sur la survenue d'un SHU dans les infections à STECs. Une valeur d'hématocrite > 23% au diagnostic de SHU était associée avec un risque accru d'évolution vers : - une oligo-anurie (OR, 2.38 [95%CI, 1.30-4.35]; I2 = 2%), - une épuration extra-rénale (OR, 1.90 [95%CI, 1.25-2.90]; I2 = 17%), - le décès (OR, 5.13 [95%CI, 1.50-17.57]; I2 = 55%). Comparé aux patients sans déshydratation (donc a priori bien hydraté, les patients déshydratés avaient un risque de décès augmenté avec une OR à 3.71 (95%CI, 1.25-11.03; I2 = 0%).

⁷ Silviu Grisaru et al., « Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing *Escherichia Coli*: A Systematic Review and Meta-Analysis », *JAMA Pediatrics* 171, n° 1 (1 janvier 2017): 68, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2952>.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			de date, de revue ou type de publications ou de langue Toutes les études doivent avoir : 1/ des patients avec un SHU à STEC prouvé ou fortement suspecté, 2/ documentation biologique ou clinique du statut d'hydratation au diagnostic avant toute prise en charge du SHU, ou description précise d'un protocole de perfusion de réhydratation		SHU, Comparaison de : - développement d'un SHU - évolution vers une oligoanurie - nécessité d'épuration extra-rénale - complications neurologiques -décès	La perfusion de soluté le jour du diagnostic de SHU pour réhydratation diminue le risque d'épuration extra-rénale (OR, 0.26 [95%CI, 0.11-0.60]).
M. Michael, 2009, ^{8} , USA et Australie	Définir les bonnes pratiques pour la prise en charge aigue des SHU et PTT	Oui	Tous les essais randomisés contrôlés sur la prise en charge thérapeutique des patients avec un PTT ou un SHU	Tous les patients avec un SHU ou un PTT à la phase aigue	Pour le SHU : Principal critères est le décès. Les autres critères : protéinurie	Pour Shu : 7 études, toutes chez les enfants. Pour phase aigue de SHU typiques et atypiques mélangés. Soit 476 patients. Aucune efficacité des perfusions de plasmas, des anticoagulants et/ou des anti-thrombotiques, des corticoïdes ou des protéines se liant à la shigatoxine.

⁸ Mini Michael et al., « Interventions for Haemolytic Uraemic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », éd. par Cochrane Kidney and Transplant Group, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21 janvier 2009, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003595.pub2>.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			quel que soit l'age , sur toutes les bases de données, jusqu'à 2006		résiduelle, insuffisance rénale, HTA au dernier suivi. Amélioration de la biopsie. Manifestations extra-rénales	Augmentation des saignements en cas d'anticoagulation ou d'anti-thrombotique

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
G. Ardissino, 2015, ⁹ , { }, Italie	Rechercher si l'hémoconcentration au début de la poussée de SHU STEC + est un facteur associé à une atteinte plus sévère à court et long terme	Etude rétrospective monocentrique	Tous les patients avec diagnostic certain de SHU STEC + de Jan 1998 à Dec 2007, et avec des données disponibles au diagnostic. Soit 67 patients (âge moyen 3,5 ans)	Recueil des données biologiques et cliniques. Patients répartis en 3 groupes au diagnostic : -A : pas de nécessité d'épuration extra-rénale (EER), et pas d'atteinte neurologique (23 patients) -B : EER sans atteinte neurologique (22 patients) -C : EER + atteinte neurologique (16 patients) Et en 3 groupes à 2 ans du diagnostic de SHU : -1 : DFGe > 90 ml/min/1.73 m ² , pas d'HTA, pas de protéinurie ou de microalbuminurie	Comparaison du taux d'Hb des 2 groupes avec analyse univariée et multivariée par régression logistique pour rechercher une association entre atteinte sévère à court terme ou séquelles à long terme et le taux d'Hb au diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - La concentration d'Hb était plus haute dans le groupe C comparé aux groupes A et B patients (11.3 vs 8.5 et 9.1 respectivement p<0.003). Le taux d'Hb diminue avec la diminution de la sévérité des groupes. Il n'y a pas de différence significative en période aiguë entre les groupes pour les plaquettes et le taux de LDH. - La durée de symptômes de SHU est plus longue si le taux d'HB au diagnostic est plus haut. - Le délai entre la diarrhée et l'apparition des signes de SHU est plus rapide si HB était haute au diagnostic - Corrélation identique pour la concentration D'HB et le risque de séquelles à 2 ans (et également en multivarié). - 50% des patients du groupe C font partie du groupe 3, 86% des patients du groupe A font partie du groupe 1. - Le risque d'avoir une forme sévère augmente proportionnellement à la concentration d'Hb. (OR : de 1.87 à 4.1). - Le risque de faire une forme neurologique augmente à partir de 9g/dl d'Hb au diagnostic et de faire des séquelles à long terme à 10 g/dl. => au total : bien hydrater au diagnostic, sauf si surcharge et surtout bien hydrater au moment des

⁹ Gianluigi Ardissino et al., « Hemoconcentration: A Major Risk Factor for Neurological Involvement in Hemolytic Uremic Syndrome », *Pediatric Nephrology* 30, n° 2 (février 2015): 345- 52, <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2918-0>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				(34 patients) -2 : DFGe > 90 ml/min/1.73 m ² , mais HTA ou protéinurie ou microalbuminurie positive (17 patients) -3 : DFGe < 90 ml/min/1.73 m ² ou patients décédés (n=2) (9 patients)		symptômes des diarrhées, en préférant une surcharge à une déshydratation
A.S. De Buys Roessingh, 2006, ^{10} , France	Evaluer les formes digestives sévères en cas de SHU STEC+ et rechercher si il y a des facteurs prédictifs d'évolution vers ses formes dévères	Etude rétrospective monocentrique observationnelle	65 patients (37 F/28M) âgés de 1 à 14 ans, admis à l'hôpital entre Janv 1988 et Dec 2000	Recueil des données cliniques et biologiques	aucun	-Sur 65 enfants, 16 (8F/8M) ont présentés des formes digestives sévères avec complications gastro-intestinales touchant un ou plusieurs organes : nécroses du colon ou de l'iléon, colite hémorragique, pancréatite, diabète, cytolyse hépatique et cholestase, péritonite et prolapsus rectal. -1 patient est décédé des complications neurologiques (complication pancréatique : diabète. Pas d'autres atteinte digestive) - aucune corrélation retrouvée entre la sévérité ou le type d'atteinte digestive et le risque d'avoir d'autres atteintes d'organe ou des séquelles

¹⁰ A. de Buys Roessingh et al., « Gastrointestinal Complications of Post-Diarrheal Hemolytic Uremic Syndrome », *European Journal of Pediatric Surgery* 17, n° 5 (octobre 2007): 328- 34, <https://doi.org/10.1055/s-2007-965013>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
M. Bruyand, 2018, ^{11} , France	Synthèse des résultats de surveillance des patients pédiatriques avec SHU typique en France en 2017	Synthèse des cas de SHU typiques déclarés à l'InVS en 2017, études observationnelles épidémiologiques. Elimination de tous les SHU importés (germe non contracté en France)	Enfants âgés de moins de 15 ans ayant un diagnostic de SHU (hémoglobine <10g/100ml avec Schizocytes ≥ 2% + créatininémie >60 mmol/l pour les 2 ans ou moins, >70µmol/l après 2 ans + plaquettes <150 000/µL)	Etude observationnelle	aucun	<p>-164 cas de SHU pédiatriques autochtones ont été notifiés par 37 centres hospitaliers</p> <p>- L'incidence annuelle du SHU pédiatrique était de 1,40 cas/105 personnes années (PA) chez les enfants de moins de 15 ans. Avec des incidences habituelles plutôt entre 1.20 et 0.94 dans les 10 années précédentes.</p> <p>- En 2017, les taux d'incidences régionaux les plus élevées ont été observés en Normandie (2.32/105PA), en Nouvelle Aquitaine (2.17/105PA) et dans les Pays de la Loire (2.10/105 PA).</p> <p>-recrudescence estivale du nombre de cas est observée</p> <p>- 59% des enfants avaient moins de 3 ans. Depuis 1996, le taux d'incidence le plus élevé est observé chez les enfants de moins de 3 ans : 4.41 /105 PA en 2017. Il diminue avec l'âge et est de 0.27 chez les 11-14 ans.</p> <p>- 52% des cas notifiés étaient de sexe féminin</p> <p>- 88% des enfants ont présenté une diarrhée prodromique, sanglante dans 62 cas.</p> <p>- La durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours (1 à 29 jours) sur 49 cas.</p> <p>-Sur 148 enfants:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 47% (n=70) ont été transfusés (non dialysés) · 29% (n=43) ont été transfusés et dialysés · 7% (n=10) ont été dialysés (non transfusés)

¹¹ Mathias Bruyand et al., « Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2017 », s. d., 5.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<ul style="list-style-type: none"> - 89% des patients (121/142 cas) ont une PCR positive à Stx - Le sérotype le plus fréquemment observé : O157 (19% des 142 cas de SHU), suivi par le sérotype O26 (16% des cas) et le sérotype O80 (15%) - seulement 48% des patients ont une souche retrouvée en culture - Survenue majoritairement de forme Sporadique
Q. Zhang, 2009, { ¹² }, USA	Développement d'un modèle animal (porcelet) pour mieux définir les effets bénéfiques et délétères des antibiotiques. Evaluation de l'efficacité de l'azithromycine et de la ciprofloxacine pour traiter l'infection E coli O157H7 dans ce modèle.	Etude expérimentale in vivo comparant l'évolution de 3 groupes de cochons ayant tous été isolés à J1 et ayant ingéré à J2 la même quantité de la même souche O157H7 produisant la même toxine Stx2. A J	Etudes in-vitro sur différentes souches en fonction des différents traitements antibiotiques. 15 porcelets dans le groupe sans antibiotique, 16 sous ciprofloxacine et 11 sous azythromycin e.	In vitro : études de la CMI de différentes souches, et des concentrations en toxine en fonction du type d'antibiotique utilisé In vivo : survie et symptomatologie des porcelets après ingestion de la souche bactérienne en fonction de	Survie des porcelets et atteinte neurologique. Taux de toxine produit sous antibiotique en comparaison à sans	Azythromycine : bactériostatique avec CMI à 16 µg/ml contre 0.03 µg/ml pour la ciprofloxacine. Les bactéries n'augmentent pas leur production de STX avec les différents antibiotiques testés sauf en cas de ciprofloxacine pour STX2. La survie des porcelets est meilleure en cas d'azythromycine (75% supérieure à 10j) de façon significative en comparaison à l'absence de traitements ou en cas de ciprofloxacine. Pas de d'aggravation significative pour la survie en cas de ciprofloxacine. Le taux de bactérie dans le caecum est diminué en cas de traitement par antibiotique comparé à sans (indétectable en cas de ciprofloxacine). Après traitement, le taux de toxine en cas d'azythromycine est plus bas que sans traitement. En cas de ciprofloxacine, le taux n'est pas toujours

¹² Quanshun Zhang et al., « Gnotobiotic Piglet Infection Model for Evaluating the Safe Use of Antibiotics against *Escherichia Coli* O157:H7 Infection », *The Journal of Infectious Diseases* 199, n° 4 (15 février 2009): 486- 93, <https://doi.org/10.1086/596509>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				l'absence de traitement, de la prise de ciprofloxacine ou azythromicine		mesurable comme disparation des bactéries, mais si mesurable, il est beaucoup plus haut. Malgré l'absence de bactéries détectées en cas de cirpofloxacine, les atteintes neurologiques et la survie est la même à 10 jours que sans traitements (14/16 avec hémorragies cérébrales donc 8 sévères, décès de tous les porcelets à 10 jours). En cas de traitements par azythomycine, seulement 4/11 ont une hémorragie cérébrale de sévérité moyenne.
A.X. Garg, 2008, ¹³ , Canada	Suivi à long terme (5 ans) du pronostic rénal des patients ayant eu un SHU à STEC	Suivi prospectif d'une cohorte	19 enfants ayant eu un SHU à E-COLi O157-H7 prouvé lors d'une épidémie (contamination de l'eau de la ville) comparés à 64 patients sains au moments de l'épidémie avec les mêmes caractéristiqu	Prise de tension artérielle, Dosage protéinurie, DFGe avec créatinine et cystatine C, ionogramme sanguin complet, crp	Différence entre les 2 groupes à 5 ans	20% de patients ayant eu un SHU ont une microalbuminurie significative à 5 ans vs 3% dans le groupe contrôle (1,1 vs 32,8 mg/l en moyenne) avec un RR à 6, IC 95% Pas de différence pour le DFGe avec le taux de créatinine mais un DFGe significativement plus bas avec le taux de cystatine C chez les patients ayant eu un SHU (100 vs 110 ml/min/&.73 m ²) avec aucun patient sous 80 ml/min/1.73 m ² (p= 0.02)

¹³ Amit X. Garg et al., « Albuminuria and Estimated GFR 5 Years after Escherichia Coli O157 Hemolytic Uremic Syndrome: An Update », *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 51, n° 3 (mars 2008): 435- 44, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.042>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			es démographiques et le même rythme de suivi			
H. Trachtman, 2003, ¹⁴ , USA	Evaluer l'efficacité d'une molécule se liant à la shigatoxine pour diminuer la sévérité et améliorer l'évolution des SHU à STEC	Essai multicentrique, randomisé en double-aveugle, contrôlé, contre placebo	145 patients inclus : 96 patients dans le groupe traitement (âge médian : 4 ans et 5 mois), et 49 patients dans le groupe placebo (âge médian : 3 ans et 10 mois)	Patient entre 6 mois et 18 ans avec un Shu reçoivent en per os soit un placebo soit le traitement à la dose de 500 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8h durant 7 jours.	Critère principal : réduction de la fréquence combinée des décès et des complications extra-rénales sévères et diminue l'évolution vers la dialyse. Critères secondaires : diminutions des transfusions de globules rouges ou plaquettes, la durée de normalisation des plaquettes, le nombre de patients présentant une HTA ou une protéinurie ou un DFGe < 90	La sévérité de la maladie était identique dans les 2 groupes. La prévalence de décès ou de complications extra rénale sévère était de 18% dans le groupe traité vs 20% dans le groupe placebo. La dialyse était nécessaire chez 42% des patients sous traitements et 38% des patients placebo. Aucun des critères secondaires ne se modifient entre les 2 groupes.

¹⁴ Howard Trachtman et al., « Effect of an Oral Shiga Toxin-Binding Agent on Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Children: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 290, n° 10 (10 septembre 2003): 1337- 44, <https://doi.org/10.1001/jama.290.10.1337>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
L. Percheron, 2018, { ¹⁵ }, France	Evaluation de l'efficacité de ECZ sur l'évolution des patients avec un SHU typique	Etude multicentrique rétrospective (au sein de 15 centres français appartenant à la SNP)	33 patients ayant eu un SHU typique entre aout 2010 et Juillet 2012 inclus, et ayant été traité par ECZ pour atteinte sévère (DFGe <35 ml/min/1.75 + pancréatite aigue et/ou atteinte neurologique et/ou atteinte cardiaque	Description de la population et comparaison des données cliniques, biologiques et radiologiques entre les patients d'évolution favorable et ceux d'évolution défavorables (c'est-à-dire : patients décédés ou avec séquelles neurologiques, pancréatiques	Non décrit ml/min/1.73m ² au suivi à 60 jours	Médiane de suivi 6.2 mois (2.4–19.4). 15 patients dans le groupe évolution favorable et 18 dans le groupe défavorable. Les 2 groupes étaient comparables en terme d'atteinte au diagnostic, en dehors de l'atteinte cardiaque qui semblait plus fréquente dans le groupe d'évolution défavorable (2/ 15, vs 8/ 18, p : 0.07) Tous les patients avaient un SHU avec STX + sauf 2 patients, avec clinique typique, autres diagnostics de MAT éliminés et aucune rechute dans le suivi. Le traitement par ECZ a été introduit devant une attente sévère avec une atteinte extra-rénale associée. La durée médiane d'administration était de 3 jours après le diagnostic (3 dans le groupe défavorable et 4 dans le groupe favorable). Le nombre moyen d'injection par patient était de 3.7 inj/patients.

¹⁵ Lucas Percheron et al., « Eculizumab Treatment in Severe Pediatric STEC-HUS: A Multicenter Retrospective Study », *Pediatric Nephrology* 33, n° 8 (août 2018): 1385- 94, <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3903-9>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				(augmentation du taux enzymatique) ou rénal (DFGe < 60 ml/min/1.73m ² ou protéinurie >0.1 g/mmol)		<p>Les patients ont reçus des doses identiques (60% soit 12/15 et 8/18) ou plus importantes que celles préconisées sauf 1 patient du groupe défavorable qui a reçu une dose plus basse.</p> <p>40% des patients ont reçus des doses plus rapprochées que celles préconisées.</p> <p>72% des patients étaient bloqués après la 1ere dose. 79% des patients groupe favorable étaient bloqués entre les injections vs seulement 60% dans le groupe défavorable (p : 0.12).</p> <p>6 patients de chaque groupe ont reçu des EPPs.</p> <p><u>Evolution clinique</u> : 4 patients sont décédés (durée médiane au diagnostic de 7 jours : entre 1 et 9 jours du diagnostic)</p> <p>Sur 10 patients avec atteinte cardiaque : 3 décès, 7 sans séquelles au dernier suivi</p> <p>Sur 28 patients avec atteinte neurologique : 17 se sont améliorés après la 1ere dose. Au dernier suivi : 19 aucune séquelle, 4 décès et 5 avec séquelles</p> <p>IRM cérébrale : 20/28 patients avec atteinte neurologique. Délai médian au diagnostic de 2.5 jours et moins faites chez les patients favorables. Atteinte sur l'IRM habituelle. Pas de relation retrouvés avec la sévérité des atteintes neuro ou les séquelles</p> <p>D'un point de vue rénale 30/33 patients ont été dialysé. Avec une durée de 6 jours vs 9.5 jours dans le groupe défavorable; p = 0.15. Et une récupération du DFGe plus rapide dans le groupe favorable.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>=> au total : Rien de significatif mais impression que ECZ permettrait une meilleure évolution rénale qd le CH50 est bien bloqué. Impression également que si CH50 bloqué meilleure évolution neurologique.</p> <p>PHRC contre placebo ECULISHU en cours d'analyse et de publication</p>
V. Fremeaux-Bacchi, 2013, { ¹⁶ }	Mieux définir les SHUa, l'âge de début et leur pronostic en fonction des différentes mutations du complément ou non retrouvées	Etude française nationale sur tous les cas rapportés	214 patients référencés et diagnostiqués en 2013	Description clinique et biologique des patients en comparant les devenir (en particulier l'évolution vers l'IRT) selon le type de mutation et l'age de début	Le risque d'évolution vers l'IRT	<p>Environ 15 patients diagnostiqués par an.</p> <p>1/3 pas de mutations retrouvées</p> <p>Diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Même si on croit que surtout maladie pédiatrique dans la cohorte française 60% des diagnostics sont à début adulte Au sein des enfants : entre 36 et 56% débutent avant l'âge de 2 ans. -Plus de 1/3 des cas, le trigger diarrhée, GEA. (trigger principal) (tandis que adulte : c'est la grossesse). Trigger infectieux plus fréquent chez l'enfant (GEA> infection respiratoire haute) - 2 fois plus de manifestation s neuro chez l'enfant (8% vs 16%) (tendance) - Au diagnostic les valeurs hématologiques sont très semblables. - ratio F/M : 3 chez adulte et 0.9 chez enfant (p< 0.001)

¹⁶ Véronique Fremeaux-Bacchi et al., « Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 8, n° 4 (avril 2013): 554- 62, <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>-plus souvent une histoire familiale chez l'enfant (26.9% vs 14.4%)</p> <p>-Déficit in Cbl aussi fréquent en néonatal que à début tardif au sein des aHUS</p> <p>-60-70% des patients pédiatriques ont une mutation ou Ac anti-fh</p> <p>-La répartition des mutations retrouvées est un peu différente en fonction des patients à début pédiatrique ou adulte :</p> <p>Thrombomoduline et DGKE quasi exclusivement à début pédiatrique</p> <p>Pour adultes et enfant : mutation CFH la plus souvent retrouvée, mais ensuite le plus fréquent chez enfant MCP (début plus précoce) et Ac anti-FH alors que chez adulte : CFI et C3.</p> <p>MCP et ac anti-FH débute plus souvent entre l'âge de 2 et 12 ans. Entre 30 et 40% des patients ont 1 début avant 2 ans selon étude turque.</p> <p>CFH, CFI, C3 pas de différence significative entre enfant et adultes</p> <p>Mutations hétérozygotes de CFH plus fréquentes à début adultes, anti-cfh plus fréquent en pédiatrie (11vs 3.2%) homozygous mutation cfh slmt chez enfants ;</p> <p>-1ere poussée : 81% dialyse chez adulte vs 59% chez enfant. Chez le moins de 2 ans, le pourcentage de patients nécessitant une dialyse semble plus proche de l'adulte mais récupération quasi chez tout le monde.</p> <p>Taux de mortalité plus important chez enfant (quel</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>que soit l'âge) que chez adulte à 1 an de suivi et au dernier suivi respectivement (6.8% vs 0.8% et 7.8% vs 1.6 %)</p> <p>Séquelle rénale plus sévère chez l'adulte. Avec à 5 ans 64% des patients pédiatriques sans IRT et seulement 36% des adultes</p> <p>Risque de rechute plus important chez l'enfant que chez l'adulte (43% vs 35%).</p> <p>La fréquence des rechutes après 1 an 92% chez l'enfant avec MCP et entre 19 et 50% dans les autres sous-groupes. Plus de risque de rechutes dans la 1ere année (sauf pour MCP).</p> <p>Pronostic rénal moins bon chez l'enfant qd mutation CFH comparé aux autres types de mutation (pas le cas chez adulte). Sachant que quel que soit le début de la maladie en cas de ce type de mutation, le pronostic rénal est bas.</p> <p>MCP : bon pronostic rénale chez enfant avec slmt 25% de risque d'évoluer vers IRT (pas de début de maladie avant 1 an) avec presque 18 ans de suivi. Ac anti-FH : pareil</p> <p>En cas de mutation MCP ou d'absence de mutation retrouvée, le pronostic rénal est meilleur chez l'enfant.</p> <p>Pas de différence entre adulte et enfant pour CFH, CFi et C3.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
K. Fidan, 2017, ^{17} , Turquie	Caractériser les atteintes extra-rénales des patients pédiatriques avec un SHUa	Etude observationnelle et descriptive des patients du registre national turque des SHUa	70 enfants	Description clinique, épidémiologique et biologique	Non adapté	<p>Atteintes extra-rénales (20 % 50% des cas) :</p> <p>En cas d'atteinte cérébrale ou cardio : HTA très souvent associée (50% et 65%)</p> <p>10-35% atteintes neurologiques (3/4 crises convulsives, coma, mouvements choréiques, confusion, cécité corticales, irritabilité...). 50% avec IRM cérébrales anormales soit le plus souvent avec hypersignaux bilatéraux et symétriques des noyaux gris centraux ou de la substance blanche profonde soit avec des signes de PRES syndrome.</p> <p>Si atteinte cérébrale : ¼ ont d'autres atteintes d'organes</p> <p>Si atteinte cérébrale, morbi-mortalité plus importante.</p> <p>8-12% atteintes digestives</p> <p>3-10% atteintes cardio-vasculaires : artériel sténoses et atteintes des moyens et gros vx (pédiatrique) , dilated cardiomyopathy, infarctus</p> <p>7% -2 1% atteintes respiratoires : SDRA, infiltration pulmonaire, œdèmes pulmonaire, insuffisance respiratoire</p> <p>Gangrène périphérique plus rare (slmt pédiatrique)</p> <p>Les atteintes extra-rénales sont plus fréquentes chez le moins de 2 ans (environ la moitié ont une atteinte neuro)</p> <p>5 - 11% des patients avaient une atteinte de 2 organes ou plus</p>

¹⁷ Kibriya Fidan et al., « Extra-Renal Manifestations of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children », *Pediatric Nephrology* 33, n° 8 (août 2018): 1395- 1403, <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3933-3>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Si HTA, plus de risque d'atteinte neuro en aigu et long terme.</p> <p>Atteintes neuro à long terme (selon les études entre 20 % et plus de 90% des patients avec atteintes aiguë, chez 25% des patients sans atteintes neuro aigu (à type de retard de développement, microcéphalie et troubles psychologiques)) : plus fréquente chez le patient pédiatrique avec SHUa que SHU typique. (microcéphalie, retard de développement psychomoteur, tremblement, hémiparésie, hydrocéphalie, troubles visuels (strabisme, cécité), retard de langage, problèmes neurocognitifs ou neuropsychologiques (comme difficultés scolaires, agressivité, dépression))</p>
K. Azukaitis, 2017, ¹⁸ , Europe	Décrire le phénotype et le pronostic des patients avec une mutation DGKe	Etude descriptive de tous les patients avec mutation DGKe référencé dans les pays suivants : Allemagne, Hongrie, Pologne, USA, Emirats arabes, Canada, et	44 patients dont 10 nouveaux avec 35 patients avec SHUa et 9 avec équivalent de glomérulopathie membrano-prolifative	Description clinique, biologique et devenir	Non adapté	<p>diacylglycerol kinase ϵ (DGKE) est une intracellulaire lipide kinase qui phosphoryle le diacylglycerol en acide phosphatidique.</p> <p>Cette mutation ne requiert pas la voie alterne du complément pour déclencher des SHU.</p> <p>En 2017 44 patients décrits dans la littérature, 35 Hus 9 GNMP</p> <p>2 à 3 % des cohortes allemandes et coréennes (10 fois moins que pour les gènes AP)</p> <p>Début le plus souvent dans la 1ere année de vie (moyenne d'âge à 7 mois) ; épisode initial HTA, protéinurie (le plus souvent rg néphrotique), 2/3</p>

¹⁸ Karolis Azukaitis et al., « The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ », *Journal of the American Society of Nephrology* 28, n° 10 (octobre 2017): 3066- 75, <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010031>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		Corée du Sud				<p>AKI avec dialyse Tous récupèrent sauf 1 avec ischémie corticale diffuse Rechute 1/3 pas de rechute, 1/3 1 à 2 rechutes, 1/3 3 ou plus de rechutes Souvent un trigger infectieux comme pour HUS dépendant complément Parfois HUS associé à GNMP, associé à la même mutation p.W322*/p.W322*, mais possible avoir cette mutation et seulement forme usuelle, et évolution différente Pas d'association entre caractéristique clinique, devenir et génétique retrouvée jusqu'à présent TTT : 16 patients pas de ttt spécifique au début de maladie, tous récupération complète. 6 patients aucun TTT spécifiques : 5/ 6 rechutes. 1 évolue vers ESRD à 15 ans, les autres pas d'ERSD mais protéinurie significative 19 patients ttt au début (EP, IS, ECZ), 1 seul patient n'a pas récupéré. Données pour 16 patients : 10/16 amélioration après EP. PI chez 8 patients : 4/8 pas de récurrences 6 patients ttt par ECZ, 2 patients rechutent sous ttt ac ttt à dose efficace. Pas de signe d'efficacité. Tous les patients traités avec des signes d'activation de la voie alterne du complément 4 patients avec greffe rénale sans récdives 4 frères et sœurs de patients avec mutation DGKE prouvés décédés de SHU sans génétique</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>effectuée.</p> <p>Evolution :</p> <p>Rechutes dans les 1eres années de vie fréquentes avec évolution vers une protéinurie chronique et une IRC</p> <p>86% des patients diagnostiqués dans la 1 ère année de vie, mais les autres entre 1 et 4 ans : recherche à faire chez tout le monde</p> <p>SHU avec DGKE ont parfois une protéinurie avant rechute : rôle des podocytes dans la poussée ?</p> <p>Evolution vers IRT ne depend pas du nombre de rechute</p> <p>Association avec activation voie alterne : pas clair si vraiment complètement indépendant ou pas (10 patients avec C3 bas mais modérément sans dépôt de C3 à la biopsie)</p> <p>Immunosuppresseur ou ttt anti-complément ne semble pas efficace, même évolution avec ou sans ttt au moment de la poussée.</p> <p>Rechute sous ttt par ECZ et ne semble pas avoir d'efficacité sur évolution sur ERSD, pas de rechute après transplantation.</p> <p>Type de mutation DGKE : non sense, frameshift ou splice site ou missense avec une perte de fonction de la protéine</p> <p>Pathologie très hétérogène avec absence de corrélation génotype-phénotype.</p>
F. Fakhouri, 2016,	Suivre l'efficacité de l'ECZ chez une cohorte de	Essai de phase 2, non randomisé,	41 patients âgés de 40 ans en	Injection de 900 mg d'ECZ / sem durant 4	Critère principal : la proportion de patient avec une	1ere poussée de SHUa chez 30 patients (73%) 30 patients (73%) ont eu une réponse complète selon le critère principal et 23 (56%) avec

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<p>¹⁹, Europe et USA</p>	<p>patients adultes avec un SHUa sévère après 26 semaines de traitements</p>	<p>ouvert multicentrique avec un seul bras.</p>	<p>moyenne (18 à 80 ans (dont 38 traités 26 semaines) définis par : -diagnostic de SHUa avec au moment de l'inclusion : plaquettes < 150 000/mm³, anémie, LDH > 1.5 N, insuffisance rénale -patients recrutés de aout 2010 à sept 2011</p>	<p>semaines, puis 1200 mg toutes les 2 semaines pour une durée totale de 26 semaines de traitement.</p>	<p>réponse complète sous ECZ (plaquettes > 150000/mm³, LDH normaux, créatinine normale ou diminuant d'au moins de 25% par rapport à la créatinine en dehors de poussée) avec au moins 2 prélèvements à minimum 4 semaines d'intervalle Critères secondaires : réponse complète avec disparition de l'anémie, plaquettes normales et amélioration de 25% ou plus de la créatinine, absence de rechute, le nombre de nouvelle dialyse ou EPs nécessaire sous ECZ</p>	<p>amélioration de l'hémoglobine à une médiane de 57 jours (2-147). Tous ont eu une amélioration du taux de créatinine (P , 0.001). Avec une amélioration du DFG de 29 ml/min/1.73 m² en moyenne à 26 semaines. 35 patients sous EPs ou PI ont pu arrêter ce traitement sous ECZ. Sur les 19 patients nécessitant de la dialyse à l'initiation de l'ECZ 15 ont pu arrêter la dialyse et aucun autre patient n'a débuté la dialyse. Aucun patient n'a fait de rechute sous ECZ. Aucun patient n'a perdu sa greffe rénale. Amélioration significative de la qualité de vie selon les échelles utilisées. 2 patients ont une infection à méningocoque (méningite à méningocoque, sepsis à méningocoque B) avec guérison complète pour les 2. Tous les 2 avaient reçus le vaccin anti-méningococcique A,C,W,Y mais pas contre le B a priori, et ils n'avaient pas d'antibioprophylaxie. Quelques augmentations des transaminases peu sévères et intermittentes ont été notées => Au total : très bonne efficacité de l'ECZ avec peu d'effets secondaires si antibioprophylaxie associée</p>

¹⁹ Fadi Fakhouri et al., « Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial », *American Journal of Kidney Diseases* 68, n° 1 (juillet 2016): 84-93, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
L.A. Greenbaum, 2016, ^{20} , Europe, USA, Canada	Evaluer l'efficacité et la bonne tolérance de l'eculizumab chez les patients pédiatriques atteints de SHUa en adaptant la dose d'ECZ au poids pour une durée de 26 semaines de traitement	Essai de phase 2, non randomisé, ouvert multicentrique avec un seul bras.	22 patients âgés de 5 mois à 17 ans inclus de Sept 2010 à Mars 2012 âgé de plus de 1 mois et pesant plus de 5 kgs, en poussée de SHUa (thrombopénie, anémie, créatinine > 97e per). Exclusion des patients avec un PTT, un SHU d'autre origine, des EPs depuis plus de 5 semaines, une dialyse chronique pour rein terminal ou ayant déjà	Injection d'ECZ avec doses et fréquence adaptée au poids selon les recommandations de dose utilisées en routine pour l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne	Critère principal : la proportion de patient avec une réponse complète sous ECZ (plaquettes > 150000/mm ³ , LDH normaux, créatinine diminuant d'au moins de 25% sur au moins 2 prélèvements à minimum 4 semaines d'intervalle) critères secondaires : réponse complète avec disparition de l'anémie (augmentation Hb > ou = 2 g/dL), plaquettes normales et amélioration de 25% ou plus de la créatinine, amélioration du	19/22 ont reçu 26 semaines de traitement (1 patient avec SHU-STE _C , 1 patient retiré après demande des parents, 1 patient avec agitation suspecté comme possible effet 2r) 14/22 (64%) ont une rémission complète au bout de 8.6 semaines. 21/22 n'ont plus eu de rechutes et les EPs ou perfusions de plasma ont pu être arrêté totalement chez les 10 patients qui en bénéficiaient. Normalisation hématologique chez 18/22 (82%) après une durée médiane de 55 jours. 16 patients ont une amélioration du taux de créatinine > ou = à 25%, 19 une augmentation du DFGe de plus de 15 ml/min/ 1.73 m ² La dialyse a pu être arrêtée chez 9 sur 11 patients et aucun nouveau patient n'a nécessité de dialyse sur les 26 semaines. Pas d'effet secondaire sévère associé au traitement Pas d'infection à méningocoque. => efficacité du traitement et bonne tolérance chez l'enfant.

²⁰ Larry A. Greenbaum et al., « Eculizumab Is a Safe and Effective Treatment in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome », *Kidney International* 89, n° 3 (mars 2016): 701- 11, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			reçu de l'ECZ.		DFGe > ou = 15ml/min/1.73m ² , absence de rechute, le nombre de nouvelle dialyse ou EPs nécessaire sous ECZ	
A. Bruel, 2017, ^{21} , France, UK, Italie	Meilleure analyse de la présentation, du pronostic et évolution et de la fréquence des patientes présentant des SHU durant la grossesse avec des variants génétiques de la voie alterne du complément.	Analyse rétrospective multicentrique internationale à partir des 3 registres de SHU des France, UK et Italie.	Tous les patients du registre qui ont présenté un SHU durant la grossesse ou le post-partum (jusqu'à 12 semaines après l'accouchement) entre 1983 et 2013 et pour qui la recherche génétique de variant de la voie alterne du complément a	Analyse des dossiers médicaux et des données biologiques et cliniques	Non définie. Etude descriptive et comparaison de la présentation et de l'évolution : - des patientes avec variants génétiques retrouvés vs sans variants retrouvés - des patientes avec une poussée de SHU durant la grossesse et durant le post-partum	87 patients âgés en moyenne de 29 ans au moment du SHU. - Diagnostic : 48 patients (58%) durant la première grossesse, 23 durant la 2 ^{nde} (28%). Sur les 53 patientes diagnostiquées après la 1ere grossesse : 9 % avaient fait une prééclampsie durant les grossesses antérieures 20% (n=49) avaient perdus une grossesse auparavant. Histoire familiale de SHU chez 16% et personnelle chez 8% des patientes - Poussée durant le post-partum dans 76% des cas et seulement dans 24% des cas durant la grossesse. -thrombopénie (en moyenne à 97 000/mm ³), anémie (7.8 g/dl en moyenne), augmentation des LDH et de la créatinine avec 71% des patientes nécessitant une dialyse. Atteintes neurologiques chez 9% et d'autres atteintes extra-rénales chez 6% des patientes.

²¹ Alexandra Bruel et al., « Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12, n° 8 (7 août 2017): 1237- 47, <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			<p>été faite. Les patients avec une pré-éclampsie avant les manifestations de MAT, ayant un HELPP syndrome, une hémorragie massive du post-partum ou un SHU secondaire étaient exclus.</p>			<p>- Voie alterne du complément : 39% avait un C3 bas (29/74) et 79% (23/29) avaient une mutation retrouvée. Il était également retrouvé une diminution du taux du Facteur H ou I de l'expression de CD46.</p> <p>Nouveau ou rare variant a été retrouvé chez 56% des patientes (49/87), le plus fréquemment anomalie du facteur H (30%) et du facteur I (8%). 9% (8/87) des patients présentent des combinaisons de variants. Et on ne retrouve pas de variants dans les gènes du complément chez 44% des patientes (38/87).</p> <p>-Traitements : données non présentes pour tous les patients.</p> <p>78% (56/72) ont reçu des EPPs avec en moyenne (sur 41 patients) 13 sessions +/- 10.</p> <p>41 % (21/51) ont reçu des perfusions de plasma</p> <p>Seulement 5% ont reçu de l'ECZ, mais en relais de EPPs après 2011.</p> <p>27% ont reçu des corticoïdes (16/60)</p> <p>3 patients ont reçus d'autres traitements (IgIV, Rituximab)</p> <p>- Evolution :</p> <p>Durée de suivi de 78 patients : 7.2 en moyenne +/- 5.2 ans.</p> <p>Aucun décès chez les mamans. 11 (14%) décès en anténatal ou néonatal.</p> <p>53% (41/78) évoluent vers l'IRT, dont 9 sans rechutes, et 32% (25) dans les 3 mois après la grossesse. 19% (15) ont une IRC sans atteindre le</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>seuil d'IRT.</p> <p>28% (18) des patientes ont rechutées dont 8 sur leur rein natif (1.6 +/- 1.4 rechutes en moyenne) dont 6/8 ont été en IRT après une rechute.</p> <p>10/24 patientes ont rechutées sur leur greffe.</p> <p>-Comparaison patientes avec variants vs sans variant : De façon significative, les patientes avec variants nécessitaient plus souvent de la dialyse au diagnostic (81% vs 58% P : 0.02), rechutaient plus fréquemment (38 vs 16% p : 0.04), et évoluaient plus vers l'IRT (64% vs 36%, p : 0.01)</p> <p>- Comparaison des patientes avec poussée durant la grossesse vs durant le post-partum : De façon significative, les patientes avec un début durant la grossesse avaient plus souvent des antécédents personnels de SHU (20% vs 5% p :0.03), et ont nécessité moins d'EPPs que dans le groupe post-partum (83% vs 59% p : 0.04).</p> <p>2 tendances étaient retrouvées au diagnostic chez les patientes avec poussée en post-partum, une nécessité plus fréquente de recours à la dialyse, ainsi qu'une anomalie au niveau des gènes du complément plus souvent retrouvée.</p> <p>Il n'y avait pas de différence d'évolution rénale chez ces patientes selon le timing de la poussée durant la grossesse.</p> <p>=> au total : mauvais pronostic, EPPs peu efficace, 56% avec variant retrouvé et souvent 1ere poussée au moment de la grossesse. Pronostic modifié avec l'arrivée de l'eculizumab.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
A. Servais, 2016, { ²² }, France	Décrire l'efficacité et la bonne tolérance de l'ECZ chez les patientes enceintes avec SHUa	Case reports de 6 grossesses chez 3 patientes avec SHUa traité par ECZ	3 femmes suivies pour SHUa dans 3 hôpitaux français différents	Recueil des données biologiques et cliniques et de l'histoire de la maladie	Aucun	L'âge moyen des grossesses était de 28.5 ans (25-33 ans). La créatinine était avant grossesse en moyenne à 189 µmol/l (130-300 mmol/l), et un DFGe à 32 ml/min/1.73 m ² (18-45). La patiente 1 a eu 2 grossesses, la patiente 2 : 1 grossesse, la patiente 3 : 3 grossesses. La patiente 3 qui a arrêté le'ECZ 3 semaines avant le début de grossesse a eu une poussée à 12 semaines d'aménorrhée (SA) conduisant à fausse couche. Puis, malgré cette fois-ci la poursuite de l'ECZ, une mort intra-utéro à 24 SA. Durant les 4 autres grossesses, les odes d'ECZ ont dues être augmentées et ont permis de stabiliser les marqueurs cliniques et biologiques de SHU jusqu'à 29-34 semaines, mais cela n'a pas prévenu en fin de grossesse 1 HELLP syndrome et 2 pré-éclampsies. Tous les bébés sont nés prématurés dont 2/4 présentaient un retard de croissance => ECZ prévient les rechutes, mais ne prévient pas les complications à type de HELLP syndrome ou pré-éclampsie plus fréquent chez ces patientes avec haut risque rénal.
A. Le Clech, 2019, { ²³ }, France	Analyser la présentation d'une large cohorte de	Etude rétrospective descriptive incluant les	110 patients inclus (âge moyen 44 ans, entre 2	Recueil des données biologiques et cliniques des	Différence de présentation clinique et biologique	* <u>Présentation au diagnostic</u> : Le taux moyen de la créatininémie était de 343 µmol/l et 45 patients (40%) ont requis de la dialyse. Le taux de plaquettes était plutôt élevé

²² Aude Servais et al., « Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome and Pregnancy: Outcome with Ongoing Eculizumab », *Nephrology Dialysis Transplantation* 31, n° 12 (décembre 2016): 2122- 30, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw314>.

²³ Alice Le Clech et al., « Atypical and Secondary Hemolytic Uremic Syndromes Have a Distinct Presentation and No Common Genetic Risk Factors », *Kidney International* 95, n° 6 (juin 2019): 1443- 52, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.023>.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	patients ayant eu un SHU secondaire et de définir si il existe des variants génétiques de la voie alterne du complément chez ces patients	patients ayant eu un SHU secondaire entre 1999 et 2017 et inscrits dans le registre national français des SHU, et comparé à 80 patients sains et 125 patients des registres avec SHU atypique. Les patients avec un SHU secondaire à une greffe de cellules souches, un SHU de novo après greffe rénale ou un SHU associé à une glomérulopathie à dépôt de C3 ont été exclus	et 80 ans, 8 enfants et 102 adultes) dont 27%(30/110) avant 2010 et 73% (80/100) à partir de 2011.	dossiers. Recherche de variants des gènes du complément chez ces patients et les patients sains.	comparaison au groupe SHU atypique et au groupe contrôle de patients sains	<p>(94 000/mm3 en moyenne) et 11 patients avaient un taux normal.</p> <p>31 patients (28%) avaient une présentation extra-rénale dont 60% (20/31) neurologique (convulsion, confusion, paresthésie).</p> <p>51 patients (46%) ont eu une biopsie rénale tous avec des signes de MAT histologique.</p> <p>Les SHU secondaires étaient associés à : traitements médicamenteux (n : 32, 29%), maladies auto-immunes (n : 26, 24%), infections bactériennes et virales (n : 18, 17%), tumeurs (n : 11, 10%), glomérulopathies (n : 10, 9%), transplantation rénale hors rein (n : 9, 8%), et pancréatite (n :4, 3%).</p> <p>Le taux de C3 était bas chez 17 patients (15%) dont 9 avec une SHU 2aire à un lupus. 8 patients avec un C3 et un C4 bas (activation de la voie classique du complément), le 9 autres seulement le C3 diminué (activation de la voie alterne).</p> <p>6 patients (5%) avaient des variants rares des gènes du complément. Sur le gène du facteur H, du facteur I et de la thrombomoduline. 2 étaient connus pathologiques et 4 de signification indéterminée. 1 patient avec des Ac anti-facteur H mais à des taux < 1000 Ui/l et n'avait pas la délétion CFHR 1-3. La fréquence des variants est la même que chez les patients sains de l'étude et que celle de la série espagnole.</p> <p><i>* Traitements reçus :</i></p> <p>55 patients (50%) ont reçus des EPPs, 10 (9%)</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>des perfusions de plasma, 31 (27%) des corticoïdes, et 13 (27%) des perfusions de cyclophosphamide (utilisé pour traiter la cause du SHU 2aire dans tous les cas).</p> <p>L'ECZ était utilisé comme traitement de 2^{nde} intention après échec des EPPs et du traitement de la cause du SHU 2aire pour la mise en rémission du SHU.</p> <p>* Evolution à court et long terme : 8 patients (7%) ont été perdus de vue. La durée moyenne de suivi était de 21 mois. Rémission hématologique chez 75/95 patients (80%). A 3 mois du Diagnostic : 20 / 102 patients avait une rémission rénale complète, 45 patients avaient une MRC de stade 3-4, 34 patients étaient en IRT. Au dernier suivi : rémission rénale complète chez 24/102 patients, MRC stade 3-4 chez 40/102, IRT chez 38 patients. L'évolution vers l'IRT ne se modifiait pas en fonction de la période diagnostic (avant 2010 soit avant ECZ ou après 2010). 6 patients ont eu une transplantation rénale et aucun n'a eu de rechute de SHU post transplantation. 11 patients sont décédés et le taux de décès et le même en fonction de la période (causes : complications liées chimiothérapie, cancer, transplantation hors rein, infection, maladie auto-immune et pancréatite). La durée moyenne entre le</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>décès et le diagnostic était de 254 jours (entre 12 et 1149 jours) dont 3 patients décédés dans les 3 mois.</p> <p>Parmi les 73 patients non décédés et non en IRT, 1 seul à fait une rechute de SHU : 1 femme de 32 ans avec un mélanome métastatique qui a fait un SHU secondaire au chimiothérapie traité par EPPs puis ECZ et qui a rechuté après arrêt de l'ECZ sous chimiothérapie. Remise en rémission après la reprise de l'ECZ permettant la reprise d'une nouvelle chimiothérapie. Aucun variant de gène retrouvé.</p> <p>En comparaison par rapport au 125 patients avec SHUa :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les SHU secondaires ont moins recours à al dialyse au diagnostic (41% vs. 81%; P < 0.001), progressent moins vers l'IRT (37% vs. 71%; P < 0.001) et surtout font moins de rechutes (1% vs. 35%; P < 0.001). - les SHU 2aires ont plus d'atteintes neurologiques (18% vs. 8%; P : 0.03) et un taux de décès plus élevé (11% vs. 2%; P : 0.007) <p><i>* Impact de l'ECZ sur le pronostic :</i></p> <p>LE début de l'ECZ est en 2nd intention chez les patients sévères avec une absence de réponse aux autres traitements et nécessitant plus de recours à la dialyse (56% vs. 32%; P : 0.01) et/ ou ayant une atteinte neurologique (28% vs. 13%; P : 0.04). Le délai moyen entre le début du traitement et le diagnostic est de 24 jours (11 des 38 patients ont débutés dans les 7 jours après le diagnostic).</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Durée moyenne de traitement de 7 mois avec 4 patients toujours sous traitement au dernier suivi.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative dans l'évolution des patients d'un point de vue hématologique, rénale et de survie du patient si il a eu ou non de traitement par ECZ. En revanche les patients sous ECZ ayant été plus sévères, il est suggéré que l'ECZ pourrait permettre une évolution identique des patients sévères à ceux non sévères en prenant ce traitement.</p> <p>Mais il n'y a aucune donnée significative en faveur</p>

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet :PUBMED
Période de recherche	2003-2019
Langues retenues	Anglais Français
Nombre d'études retenues	23

¹ For HUS International et al., « An International Consensus Approach to the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children », *Pediatric Nephrology* 31, n° 1 (janvier 2016): 15-39, <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>.

² Kathleen J Claes et al., « Belgian Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome », *Acta Clinica Belgica* 73, n° 1 (2 janvier 2018): 80-89, <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>.

³ Fadi Fakhouri et al., « Haemolytic Uraemic Syndrome », *The Lancet* 390, n° 10095 (août 2017): 681-96, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).

⁴ C. Rafat et al., « Syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : traitement et pronostic », *La Revue de Médecine Interne* 38, n° 12 (décembre 2017): 833-39, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.07.005>; C. Rafat et al., « SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques », *La Revue de Médecine Interne* 38, n° 12 (décembre 2017): 817-24, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.06.004>.

⁵ Mariani-Kurkdjian P., Bonacorsi S., « Diagnostic des infections à Escherichia coli entéro-hémorragiques », in *Feuillets de biologie*, 2014.

- ⁶ Howard Trachtman et al., « Renal and Neurological Involvement in Typical Shiga Toxin-Associated HUS », *Nature Reviews Nephrology* 8, n° 11 (novembre 2012): 658-69, <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.196>.
- ⁷ Silviu Grisar et al., « Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin–Producing *Escherichia Coli*: A Systematic Review and Meta-Analysis », *JAMA Pediatrics* 171, n° 1 (1 janvier 2017): 68, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2952>.
- ⁸ Mini Michael et al., « Interventions for Haemolytic Uraemic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », éd. par Cochrane Kidney and Transplant Group, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21 janvier 2009, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003595.pub2>.
- ⁹ Gianluigi Ardissino et al., « Hemoconcentration: A Major Risk Factor for Neurological Involvement in Hemolytic Uremic Syndrome », *Pediatric Nephrology* 30, n° 2 (février 2015): 345-52, <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2918-0>.
- ¹⁰ A. de Buys Roessingh et al., « Gastrointestinal Complications of Post-Diarrheal Hemolytic Uremic Syndrome », *European Journal of Pediatric Surgery* 17, n° 5 (octobre 2007): 328-34, <https://doi.org/10.1055/s-2007-965013>.
- ¹¹ Mathias Bruyand et al., « Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2017 », s. d., 5.
- ¹² Quanshun Zhang et al., « Gnotobiotic Piglet Infection Model for Evaluating the Safe Use of Antibiotics against *Escherichia Coli* O157:H7 Infection », *The Journal of Infectious Diseases* 199, n° 4 (15 février 2009): 486-93, <https://doi.org/10.1086/596509>.
- ¹³ Amit X. Garg et al., « Albuminuria and Estimated GFR 5 Years after *Escherichia Coli* O157 Hemolytic Uremic Syndrome: An Update », *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 51, n° 3 (mars 2008): 435-44, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.042>.
- ¹⁴ Howard Trachtman et al., « Effect of an Oral Shiga Toxin-Binding Agent on Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Children: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 290, n° 10 (10 septembre 2003): 1337-44, <https://doi.org/10.1001/jama.290.10.1337>.
- ¹⁵ Lucas Percheron et al., « Eculizumab Treatment in Severe Pediatric STEC-HUS: A Multicenter Retrospective Study », *Pediatric Nephrology* 33, n° 8 (août 2018): 1385-94, <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3903-9>.

- ¹⁶ Véronique Fremeaux-Bacchi et al., « Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 8, n° 4 (avril 2013): 554-62, <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>.
- ¹⁷ Kibriya Fidan et al., « Extra-Renal Manifestations of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children », *Pediatric Nephrology* 33, n° 8 (août 2018): 1395-1403, <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3933-3>.
- ¹⁸ Karolis Azukaitis et al., « The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ », *Journal of the American Society of Nephrology* 28, n° 10 (octobre 2017): 3066-75, <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010031>.
- ¹⁹ Fadi Fakhouri et al., « Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial », *American Journal of Kidney Diseases* 68, n° 1 (juillet 2016): 84-93, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>.
- ²⁰ Larry A. Greenbaum et al., « Eculizumab Is a Safe and Effective Treatment in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome », *Kidney International* 89, n° 3 (mars 2016): 701-11, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>.
- ²¹ Alexandra Bruel et al., « Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12, n° 8 (7 août 2017): 1237-47, <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
- ²² Aude Servais et al., « Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome and Pregnancy: Outcome with Ongoing Eculizumab », *Nephrology Dialysis Transplantation* 31, n° 12 (décembre 2016): 2122-30, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw314>.
- ²³ Alice Le Clech et al., « Atypical and Secondary Hemolytic Uremic Syndromes Have a Distinct Presentation and No Common Genetic Risk Factors », *Kidney International* 95, n° 6 (juin 2019): 1443-52, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.023>.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Professeur Eric RONDEAU, du Centre de référence des Microangiopathies, et le Docteur Anne-Laure SELLIER-LECLERC du Centre de référence maladie rénales rares NEPHROGONES.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Laurène Dehoux, néphropédiatre, référente PNDS, Paris
Dr Yahsou Delmas, néphrologue, Bordeaux
Dr Marc Fila, néphropédiatre, Montpellier
Dr Arnaud Garnier, néphropédiatre, Toulouse
Pr Olivia Gillion-Boyer, néphropédiatre, Paris
Pr Alexandre Hertig, néphrologue, Paris
Dr Thérèse Kwon, néphropédiatre, Paris
Pr Didier Lacombe, clinicien de centre expert , généticien, Bordeaux
Pr Moglie Lequintrec, néphrologue, Montpellier
Dr Cédric Rafat, néphrologue, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Anne-Laure Adra, Pédiatre de ville, Montpellier
Pr Stéphane Bonacorsi, Dr Patricia Mariani-Kurkdjian, CNR associé *E. coli*, Hôpital Robert Debré, Paris
Dr Sophie Chauvet, néphrologue, Paris
Pr Paul Coppo, hématologue coordinateur expert du Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT), Paris
Dr Noëlle Cognard, néphrologue adulte référente PNDS, Strasbourg
Dr Véronique Fremeaux Bacchi, médecin biologiste responsable de tests diagnostiques, Paris
Pr Jérôme Harambat, néphrologue pédiatre, Bordeaux
Dr Laurence Heidet, néphrologue pédiatre et en charge du diagnostic moléculaire des maladies rénales héréditaires monogéniques dans le centre de référence MARHEA, Paris
Mme Florence Lucats, infirmière puericultrice (équipe ETP), membre de l'APNP, Bordeaux
Mr Nicolas Mullier, AIRG-France, Lille
Dr Mickaël Roux, médecin généraliste (SOS Médecins), Bordeaux
Dr François Provot, néphrologue, Lille
Madame Danielle Roy, référente PNDS ORKiD, Strasbourg
Pr Julien Zuber, néphrologue, Paris

Déclarations d'intérêt : Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.