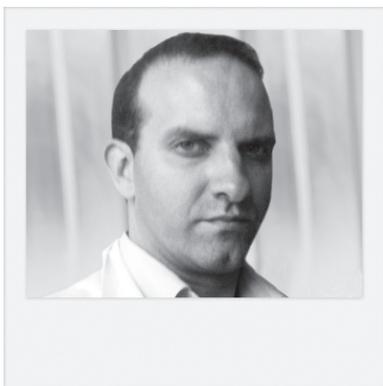


Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhée de l'enfant

RÉSUMÉ : Chaque année, entre 100 à 120 enfants de moins de 15 ans présentent un syndrome hémolytique et urémique post-diarrhée. La mortalité liée au SHU post-diarrhée est de 2 %, mais peut s'élever à 10 % en cas d'atteinte neurologique associée. Le traitement n'a que peu évolué et la prise en charge reste, à ce jour, principalement symptomatique. L'utilisation de l'azithromycine pour ses propriétés antitoxiniques semble prometteuse mais nécessite des études complémentaires pour valider son efficacité chez l'homme. De même, des cas rapportant une efficacité de l'eculizumab – un anticorps anti-fraction C5 du complément, dans les formes sévères avec atteinte neurologique – en font actuellement un traitement recommandé dans ces formes sévères de SHU.

Bien qu'une récupération *ad integrum* de la fonction rénale soit observée chez 60 à 80 % des patients, la réduction néphronique secondaire à l'épisode aigu est responsable de séquelles rénales pouvant se manifester plusieurs dizaines d'années plus tard. Près de 2/3 des patients ayant eu un syndrome hémolytique et urémique post-diarrhée dans l'enfance, présentent une protéinurie, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale 20 ans après. Le suivi "à vie" des patients ayant présenté un SHU post-diarrhée est donc recommandé. La prévention des SHU post-diarrhée passe par une vaste campagne d'information et d'éducation des parents, campagne dans laquelle le pédiatre tient un rôle clé en transmettant les règles hygiéno-diététiques prévenant les infections à germes sécrétant de vérotoxines.



→ M. FILA^{1, 2}, G. DESCHÊNES^{1, 2}

¹ Service de Néphrologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

² Université Paris VII, Faculté de Médecine Xavier-Bichat, PARIS.

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par l'association d'une anémie hémolytique avec présence de schizocytes, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale. Il représente la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans. Sur le plan histologique, le SHU est associé à des lésions de microangiopathie thrombotique atteignant les glomérules et les artéioles.

La classification de l'*European Paediatric Research Group for Haemolytic and Uraemic Syndrome* de 2006 distingue [1] :

>>> Les **SHU dit typiques ou postdiarrhée** (SHU D+) représentant 90 à 95 % des cas de SHU. Ils sont secondaires à une infection à germes sécrétant de vérotoxines

(STX), essentiellement *E. coli*, *Shigella dysenteriae* plus rarement. Un épisode de diarrhée préalable, souvent glairo-sanglante, est retrouvé dans 85 % des cas. Le pronostic est généralement bon avec une récupération de la fonction rénale *ad integrum* dans 70 à 80 % des cas.

>>> Les **SHU atypiques** ne concernent que 5 à 10 % des SHU. Ils regroupent les SHU secondaires à des infections à pneumocoques, des SHU d'origine génétique (atteinte des protéines de régulation de la voie alterne du complément, déficit en ADAMTS13), des SHU d'origine médicamenteuse (ciclosporine, quinine, etc.) ou secondaire à des pathologies auto-immunes (lupus) ou de maladies métaboliques (anomalie du métabolisme de la vitamine B12). L'évolution vers l'insuffisance rénale

REVUES GÉNÉRALES

Néphrologie

terminale est observée dans 50 % des cas avec un risque majeur de récurrence après transplantation rénale dans le cas des SHU atypiques d'origine génétique.

Étiologie des SHU D+ Épidémiologie

Une infection à *E. coli* sécréteur d'entérotoxine (EHEC), plus rarement *Shigella dysenteriae*, est un préalable nécessaire à la survenue d'un SHU D+. Il s'agit d'un germe saprophyte du tube digestif d'animaux domestiques et sauvages, principalement les bovins. Cependant, des EHEC ont été mis en évidence chez les porcs, chèvres, moutons, les chiens et chats domestiques, les oiseaux sauvages ainsi qu'au niveau de fruits de mer (huîtres et moules). La consommation de viandes d'animaux contaminés mal cuites (le germe étant détruit par une cuisson à une température supérieure ou égale à 67 °C pendant une durée de 5 min), de produits laitiers non pasteurisés ainsi que le contact direct ou indirect (aliments souillés par les excréments) avec des animaux porteurs de la bactérie peuvent être des sources de contamination. Par ailleurs, plusieurs épidémies suite à une contamination de la nappe phréatique ont été décrites. Les sources de contamination doivent être systématiquement recherchées et signalées à l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Environ 100 cas par an de SHU D+ chez l'enfant de moins de 15 ans sont dénombrés annuellement en France, soit une incidence annuelle de 0,9/100 000 avec de grandes disparités sur le territoire. Une majorité des cas de SHU D+ (70 %) surviennent entre les mois de juin et de septembre [2]. L'incidence est particulièrement élevée dans le Finistère, le Cotentin et la Haute-Saône (3/100 000) alors que la région PACA présente une incidence faible (< 0,7/100 000). L'incidence du SHU D+ est superposable avec les zones d'élevage de masse et les habitudes alimentaires locales à risque.

- Groupe sanguin, rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières.
- Numération formule sanguine, plaquettes, test de Coombs érythrocytaire direct.
- Ionogramme sanguin, réserve alcaline, urée, créatinine plasmatique, glycémie.
- Lactates déshydrogénase (LDH), uricémie, haptoglobine.
- Complément fraction C3, C4.
- ASAT, ALAT.
- Lipase.

Sur point d'appel:

- atteinte cardiaque : troponine, électrocardiogramme ;
- colite : échographie abdominale, abdomen sans préparation ;
- atteinte neurologique : imagerie par résonance magnétique et électroencéphalogramme.

Bilan étiologique:

- écouvillonnage rectal (recherche par PCR de shiga-toxines) à adresser au centre de référence des *E. coli* et shigelle) ;
- coproculture sur milieu de Mac Conkey : recherche de germes sécréteurs de shiga-toxines ;
- sérologie LPS (recherche d'anticorps dirigés contre le lipopolysaccharide de STEC) dirigées contre les 8 principaux sérotypes de STEC.

TABLEAU I : Bilan initial d'un SHU D+.

Une diffusion large par l'ensemble de la communauté médicale des mesures de prévention (**tableau I**) est un maillon essentiel pour limiter les cas de contamination à EHEC et donc de SHU D+.

E. coli O157:H7 est responsable de près de 60 % des SHU D+, les autres sérotypes fréquents étant les O26, O111 et O55 (respectivement 14, 2 et 2 % des cas totaux). Aucun germe n'est mis en évidence dans 20 % des cas. Les syndromes hémolytiques et urémiques à *Shigella dysenteriae* sont quasi systématiquement des cas d'importation et ne représentent qu'une part marginale des cas de SHU D+.

Clinique

>>> Une **symptomatologie digestive** apparaît classiquement dans les 3 à 5 jours suivant l'ingestion d'aliments contaminés, avec une diarrhée glairo-sanglante dans 50 % des cas pouvant être associée à une fièvre et/ou des vomissements. 90 % des cas évoluent vers la guérison et seuls 10 % des patients vont développer un SHU D+ dans la semaine suivant l'apparition des signes digestifs [3].

>>> Le **syndrome anémique** est secondaire à une anémie hémolytique avec présence de schizocytes et test de Coombs direct négatif associée à une thrombopénie. Cette thrombopénie n'est que très rarement associée à des manifestations hémorragiques. Le degré d'anémie et de thrombopénie ne constitue pas des facteurs pronostiques à long terme du SHU D+. Un taux d'hématocrite supérieur à 23 % a été associé à un risque de décès augmenté de même qu'un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 20 000/mm³ [4].

>>> La sévérité de l'**atteinte rénale** est très variable, allant d'une simple hématurie microscopique associée à une protéinurie modérée et une insuffisance rénale "limite" au tableau d'insuffisance rénale sévère avec anurie fréquemment associées à une surcharge volémique et des troubles ioniques, engageant le pronostic vital et nécessitant donc une épuration extra-rénale en urgence (50 % des cas).

>>> L'**atteinte digestive** du SHU D+ est variable. Indépendamment de l'épisode diarrhéique initial, une atteinte digestive sévère avec un tableau de pancolite

est retrouvé dans 5 à 10 % des cas avec des complications à type de perforation digestive, nécrose digestive, péritonite et nécessité de nutrition parentérale prolongée. Des cas de prolapsus rectaux ont également été décrits. Une pancréatite biologique est présente dans 5 à 10 % des cas selon les séries. Des cas de diabète secondaire à l'atteinte de la fonction endocrine du pancréas ont été décrits aussi bien à la phase aiguë avec récupération secondaire mais également à distance de l'épisode de SHU D+ et doit donc être systématiquement recherchée, y compris dans le suivi à long terme en cas d'atteinte pancréatique initiale. Une augmentation modérée des transaminases est observée dans 10 à 15 % des cas.

>>> **L'atteinte neurologique** est présente dans 15 % des cas de SHU D+. Les manifestations cliniques vont de l'état d'obnubilation au coma aréactif. Des convulsions, pouvant être secondaires aux troubles ioniques aussi bien qu'aux lésions cérébrales du SHU D+, sont fréquentes. Un syndrome pyramidal ou extrapyramidal en fonction de la localisation des lésions peut être présent.

Il est important de noter que les SHU D+ à *Shigella dysenteriae* présente un tableau clinique plus sévère que les SHU D+ à *E. coli* O157:H7, avec un taux de mortalité bien plus important (de 10 à 43 % selon les études vs 1 à 3 %). Les atteintes multiviscérales sont également plus fréquentes.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un syndrome hémolytique et urémique est une urgence thérapeutique. En fonction de la gravité, l'hospitalisation doit se faire en réanimation (forme neurologique sévère), en néphrologie pédiatrique (nécessité d'épuration extra-rénale) ou en service de pédiatrie pour les formes les moins sévères. Ces cas peu sévères nécessitent cependant une prise en charge conjointe

POINTS FORTS

- ➔ Le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique doit systématiquement être évoqué devant l'association d'une anémie, une thrombopénie et une insuffisance rénale.
- ➔ La prise en charge initiale reste principalement symptomatique et nécessite une coopération avec le centre de néphrologie pédiatrique référent.
- ➔ L'azithromycine, de part son effet toxinique, semble présenter un intérêt comme traitement dans les syndromes hémolytiques et urémiques post-diarrhée.
- ➔ Le pédiatre a un rôle clé dans la prévention des SHU au travers de l'information et de l'éducation des parents sur les mesures de prévention des infections à STEC.
- ➔ Les patients ayant présenté un SHU nécessitent un suivi à vie en raison de survenue à long terme de séquelles rénales.

entre le service d'accueil et le service de néphrologie pédiatrique référent.

Les cas de SHU D+ survenus sur le territoire français doivent faire l'objet d'un signalement auprès de l'InVS. Cette déclaration permet d'avoir une vue d'ensemble des cas de SHU groupés (épidémie) et d'établir son incidence sur le territoire national.

Sur le plan thérapeutique, l'ensemble des traitements "spécifiques" proposés (anticoagulation, fibrinolyse, plasmathérapie, utilisation de chélateurs de shigatoxines) n'ont pas montré leur efficacité. L'usage de l'antibiothérapie bactéricide n'est pas recommandé : la lyse de STEC provoquant un relargage massif de shigatoxines [4]. En revanche, l'utilisation de l'azithromycine, antibiothérapie bactériostatique et antitoxinique, semble présenter un intérêt sur l'éradication de STEC [5]. Outre son rôle sur la prévention de survenue du SHU, des travaux sur le modèle animal ont montré l'intérêt de l'azithromycine une fois le SHU déclaré, d'une part sur l'importance des lésions de microangiopathie thrombotique ainsi que l'amélioration de la survie des sujets atteints.

Des travaux complémentaires sont cependant nécessaires pour valider ces données chez l'homme. Dans le cas d'un SHU à *Shigella dysenteriae*, en raison du caractère entéro-invasif du germe avec un risque de septicémie, l'antibiothérapie systématique reste recommandée. De plus, la mise en place d'une antibiothérapie au stade d'entérite à *Shigella dysenteriae* permet de diminuer l'incidence du SHU D+ [6].

Les formes les plus sévères de SHU D+ comprenant les SHU avec atteintes neurologiques peuvent bénéficier d'échanges plasmatiques, mais leur efficacité reste débattue. L'utilisation de l'eculizumab (Soliris), un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, est actuellement recommandée dans les SHU D+ avec atteinte neurologique [7].

La prise en charge symptomatique des SHU D+ comprend la correction des troubles hydroélectrolytiques. En cas d'anurie ou d'oligurie, une perfusion de type "anurique" (20 à 30 mL/kg/j de glucosé à 5 %, apports en NaCl de 0,5 à 1 mmol/kg/j et surtout aucun apport en potassium) doit être mise en place. En

REVUES GÉNÉRALES

Néphrologie

cas de surcharge hydrosodée évidente (œdème, hyponatrémie, HTA, prise de poids), un traitement par diurétique de l'anse doit être débuté. L'hyperkaliémie doit être traitée médicalement en attendant l'épuration extra-rénale (utilisation de β 2-mimétiques et résine échangeuse d'ions).

Le traitement de l'hypertension artérielle secondaire à la surcharge requiert un traitement par diurétique et vasodilatateurs (inhibiteurs calciques). L'indication à l'épuration extra-rénale en urgence est formelle en cas de surcharge majeure, anurie, hyperkaliémie, acidose métabolique et hyperurémie mal tolérée [8].

En cas d'anémie sévère et/ou mal tolérée, une transfusion de culots globulaires doit être réalisée. Il sera par la suite nécessaire d'effectuer une recherche d'anticorps anti-HLA à J15 et à 1 mois après la transfusion, ces patients étant à risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale à long terme. La transfusion de culot plaquettaire doit être évitée sauf indication formelle (hémorragie non contrôlée, etc.) en raison du risque potentiel d'aggravation des lésions de microangiopathie thrombotique.

L'utilisation de la rasburicase (Fasturtec) semble avoir un rôle bénéfique sur la fonction rénale en cas d'hyperuricémie [9].

La prise en charge thérapeutique comprend également le dépistage intra-familial des porteurs de STEC, plus particulièrement des enfants de moins de 5 ans, les plus à risque de développer un SHUD+. Le cas échéant, un traitement par azithromycine doit être proposé.

Conclusion

Chaque praticien doit être sensibilisé afin de permettre la détection précoce des SHU dont le diagnostic doit systématiquement être évoqué devant l'association d'une anémie, thrombo-

- Cuire les viandes, principalement les viandes de bœuf, à cœur. Proscrire la consommation de viandes crues ou juste saisies.
- Proscrire la consommation de lait cru, de fromages et laitages à base de lait cru. Préférer les fromages à pâte cuite (emmental, etc.), les fromages fondus et fromages à base de lait pasteurisé.
- Proscrire la consommation d'eau douce des lacs, d'étangs ou de rivière.
- Lavage systématique des mains avec un détergent en cas de contact avec un animal.
- Éviter le contact des enfants de moins de 5 ans avec les animaux de la ferme (bœuf, veau et vache principalement).
- Laver systématiquement les légumes et fruits frais destinés à être consommés crus.
- Isoler les aliments à risque dans des boîtes plastiques hermétiques pour les conserver dans le réfrigérateur à domicile. Isoler les aliments crus des aliments cuits et des plats prêts à être consommés.
- Lavage des mains systématiques avec un détergent après manipulation d'aliments à risque.
- Nettoyage systématique des ustensiles de cuisine ayant servi à la préparation d'aliments à risque.
- Respect scrupuleux de la chaîne du froid. Entretien et nettoyage régulier des lieux de stockage (réfrigérateur).

TABLEAU II : Mesures de prévention des infections à STEC.

pénie et insuffisance rénale, permettant ainsi une prise en charge adaptée dans les meilleurs délais. Le praticien a également un rôle essentiel dans la prévention des infections à STEC par la transmission aux parents des informations sur l'hygiène alimentaire (**tableau II**) suivant les recommandations de l'Institut de veille sanitaire.

Enfin, il est nécessaire de suivre à vie tous les patients ayant présenté un SHU avec un contrôle régulier de la pression artérielle, de la protéinurie/microalbuminurie et de la fonction rénale. En effet, une étude menée sur le devenir à long terme de 219 patients ayant présenté un SHUD+ a permis de mettre en évidence une récupération en apparence *ad integrum* de la fonction rénale à 1 an pour près de 2/3 d'entre eux. Cependant, à long terme (médiane de suivi de 20 ans), près de 70 % de ces patients présentent des séquelles rénales à type de hypertension artérielle, de protéinurie et/ou d'insuffisance rénale.

Bibliographie

1. BESBAS N, KARPMAN D, LANDAU D *et al.* A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*, 2006;70:423-431.

2. KING L, MACÉ M, MARIANI-KURKDJIAN P *et al.* Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post diarrhéique chez des enfants de moins de 15 ans en France en 2011. *Institut de veille sanitaire, INVS*.
3. OAKES RS, SIEGLER RL, MARKHAM R *et al.* Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*, 2006;117:1656-1662.
4. SCHEIRING J, ANDREOLI SP, ZIMMERHACKL LB. Treatment and outcome of shiga toxin associated haemolytic and uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*, 2008;23:1749-1760.
5. NITSCHKE M, SAVK L, HARTEL C *et al.* Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. *JAMA*, 2012;307:1046-1052.
6. BENNISH ML, KHAN WA, BEGUM M *et al.* Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for Shigella dysenteriae type 1 infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis*, 2006;42:356-362.
7. LAPEYRAQUE AL, MALINA M, FREMEAUX-BACCHI V *et al.* Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*, 2011;364:2561-2563.
8. BITZAN M. Treatment options for HUS secondary to Escherichia coli O157:H7. *Kidney Int*, 2009;75:562-566.
9. ACOSTA AA, HOGG RJ. Rasburicase for hyperuricemia in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2012;27:325-329.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.