

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)**

**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**

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Liste des abréviations .....</b>                                       | <b>5</b>  |
| <b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>                   | <b>7</b>  |
| <b>Texte du PNDS .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>2 Introduction.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>3 SHU STEC + .....</b>   | <b>13</b> |
| 3.1 Diagnostic et évaluation initiale                                     | 13        |
| 3.1.1 Objectifs   | 13        |
| 3.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)             | 13        |
| 3.1.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic                | 13        |
| 3.1.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel                  | 14        |
| 3.1.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/<br>comorbidités | 16        |
| 3.1.6 Annonce du diagnostic et information du patient                     | 17        |
| 3.2 Prise en charge thérapeutique   | 17        |
| 3.2.1 Objectifs   | 17        |
| 3.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)             | 18        |
| 3.2.3 Prise en charge thérapeutique du SHU STEC+                          | 18        |
| 3.2.3.1 Traitement symptomatique  | 18        |
| 3.2.3.2 Traitement spécifique   | 22        |
| 3.3 Etapes de suivi : parcours de soin                                    | 22        |
| 3.3.1 Objectifs   | 22        |
| 3.3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)             | 22        |
| 3.3.3 Rythme et contenu des consultations                                 | 23        |
| 3.3.4 Examens complémentaires   | 23        |
| <b>4 SHU atypique .....</b>   | <b>24</b> |
| 4.1 Diagnostic et évaluation initiale                                     | 24        |
| 4.1.1 Objectifs   | 24        |
| 4.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)             | 24        |
| 4.1.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic                | 24        |
| 4.1.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel                  | 26        |
| 4.1.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/<br>comorbidités | 27        |
| 4.1.6 Recherche de contre-indications au traitement                       | 27        |
| 4.1.7 Annonce du diagnostic et information du patient                     | 27        |
| 4.2 Prise en charge thérapeutique   | 27        |
| 4.2.1 Objectifs   | 27        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 4.2.2    | Professionnels impliqués (et modalités de coordination)  | 27        |
| 4.2.3    | Prise en charge thérapeutique (cf Annexe 8)  | 27        |
| 4.3      | Etapes de suivi : parcours de soin   | 30        |
| 4.3.1    | Objectifs  | 30        |
| 4.3.2    | Professionnels impliqués (et modalités de coordination)  | 30        |
| 4.3.4    | Conseil génétique  | 32        |
| <b>5</b> | <b>SHU secondaires .....</b>   | <b>33</b> |
| 5.1      | Introduction   | 33        |
| 5.2      | Causes infectieuses de SHU   | 33        |
| 5.2.1    | SHU à <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | 33        |
| 5.2.2    | Autres SHU d'origine infectieuses  | 34        |
| 5.3      | SHU lié à une anomalie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12   | 34        |
| 5.4      | SHU secondaires aux maladies systémiques   | 35        |
| 5.4.1    | SHU au cours du LED  | 36        |
| 5.4.2    | SHU au cours du SAPL   | 36        |
| 5.4.3    | SHU au cours de la sclérodémie systémique  | 37        |
| 5.5      | SHU d'origine médicamenteuse   | 38        |
| 5.6      | SHU liés aux cancers   | 39        |
| 5.7      | SHU liés à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCH)   | 39        |
| 5.8      | SHU et HTA maligne   | 40        |
| <b>6</b> | <b>Éducation thérapeutique et modification du mode de vie .....</b>  | <b>41</b> |
| <b>7</b> | <b>Recours aux associations de patients .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>8</b> | <b>Prise en charge des complications ou situations particulières .....</b>   | <b>42</b> |
| 8.1      | Grossesse, accouchement et SHU   | 42        |
| 8.1.1    | Grossesse chez une patiente ayant un SHUa  | 42        |
| 8.1.2    | Première poussée de MAT au cours de la grossesse   | 43        |
| 8.2      | Prise en charge en IRC terminale/greffe (Donneur Vivant), traitement   | 44        |
|          | <b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>  | <b>47</b> |
|          | <b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.....</b>                    | <b>49</b> |
|          | <b>Annexe 3. Fiche de synthèse pour la prise en charge de première ligne (médecins de ville, médecins urgentistes) .....</b> | <b>51</b> |
|          | <b>Annexe 4. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique .....</b>   | <b>55</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Annexe 5. Laboratoires, prélèvements et conditionnement .....</b>            | <b>56</b> |
| <b>Annexe 6. Exploration d'un patient ayant un SHU atypique .....</b>           | <b>59</b> |
| <b>Annexe 7. Modalités d'administration de l'eculizumab /carte patient.....</b> | <b>60</b> |
| <b>Annexe 8. Prise en charge thérapeutique à la découverte d'une MAT .....</b>  | <b>63</b> |
| <b>Annexe 9. Médicaments à l'origine de SHU .....</b>                           | <b>64</b> |

## 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                    |

## PNDS Le Syndrome Hémolytique et Urémique

|       |  |
|-------|--|
| SHU   | Syndrome Hémolytique et Urémique                     |
| SHUcm | Syndrome Hémolytique et Urémique complément médié    |
| SS    | Sclérodemie 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                                |

## Synthèse à destination du médecin traitant (Schéma récapitulatif en Annexe 3)

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) représentent un ensemble de pathologies caractérisées typiquement par l'association de trois manifestations : une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique de consommation et des défaillances d'organe de sévérité variable, pouvant atteindre en particulier le cerveau, le rein ou le cœur. Dans tous les cas, le diagnostic doit être porté rapidement afin d'organiser une prise en charge spécialisée en urgence.

Les MAT concernées par ce PNDS sont les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU), dont il faut distinguer plusieurs formes connues à ce jour :

- SHU à *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxine ou STEC+ ou *E.coli* entérohémorragique (EHEC) également (anciennement SHU typique)
- SHU atypique « primitif » en rapport avec une hyperactivation de la voie alterne du complément ou une mutation du gène *DGKE*
- Les SHU secondaires à des médicaments, une infection (grippe, VIH, pneumocoques...), des pathologies auto immunes ou cancéreuses, ou après greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques et gammopathie monoclonale ou au cours de la grossesse ou du post partum.
- Les SHU d'origine métabolique (déficit en Cobalamine C)

Ces SHU sont à distinguer du purpura thrombotique thrombocytopénique ou PTT, qui est lié à un déficit en ADAMTS-13, enzyme clivant les formes natives de haut poids moléculaire du facteur de Willebrand.

### ► Évaluation initiale

Les SHU sont des maladies hétérogènes, leur prise en charge nécessite une évaluation et une prise en charge multidisciplinaire adaptée à chaque patient, et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- Initialement, les services accueillant le patient, où le diagnostic est suspecté ou porté
- Les centres de référence maladies rénales rares (MARHEA, SORARE et NEPHROGONES) et/ou le centre de référence

des microangiopathies thrombotiques CNR MAT et/ou les centres de compétences

- Les spécialistes impliqués selon le type d'atteinte d'organe et son importance (néphrologue, hématologue, neurologue...)
- Le médecin traitant au décours de la phase aiguë
- Services de Néphrologie : les SHU touchent essentiellement les reins.

Les objectifs du bilan d'évaluation initiale sont :

- D'identifier rapidement les signes cliniques initiaux devant faire évoquer le diagnostic de SHU
- De confirmer le diagnostic
- D'écarter les diagnostics différentiels
- De fournir les éléments nécessaires au choix des traitements à prescrire en urgence.

Le diagnostic doit être évoqué devant l'association de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques caractéristiques.

Le tableau clinique peut comprendre des signes d'anémie (dyspnée, pâleur), du purpura/ecchymoses liés à la thrombopénie, des signes de souffrance viscérale ; certains sont non spécifiques (céphalées, douleurs abdominales), d'autres traduisent une atteinte du système nerveux central tels que confusion, convulsions, déficit moteur focal pouvant être variables dans le temps, ou une atteinte rénale (oligurie ou anurie, hématurie, protéinurie, souvent hypertension artérielle). Une atteinte cardiaque se traduisant par des troubles du rythme est possible.

Les anomalies biologiques traduisant une MAT sont une anémie hémolytique mécanique (une élévation du taux de LDH, une diminution du taux d'haptoglobine, la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), une thrombopénie (périphérique) sans signe de CIVD, et l'association à une insuffisance rénale.

En cas de tableau n'orientant pas clairement vers le diagnostic de PTT ou de SHU, le diagnostic de certitude pourra parfois être posé rétrospectivement, avec les résultats du bilan étiologique, l'activité de la protéine ADAMTS-13, la recherche de STEC, ou de maladie métabolique, l'étude des gènes de la voie alterne du complément.

Le diagnostic de certitude nécessite souvent le recours à un des 4 centres de référence cités ci-dessus (liste des centres disponible sur le site de la DGOS [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) ou du CNR-MAT [www.cnr-mat.fr](http://www.cnr-mat.fr) ou [www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com) ou filière MARIH [www.marih.fr](http://www.marih.fr)).



### ► **Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge d'un patient atteint de SHU est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier. L'accès à un plateau technique complet est indispensable (ex. Réa – dialyse – cardio -...) en lien avec un centre de référence ou un centre de compétence et ses correspondants de différentes spécialités.

Les objectifs sont :

- De mettre en route en grande urgence le traitement adéquat, et d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard au diagnostic et à la mise en route du traitement
- D'obtenir une rémission complète rapidement
- D'évaluer le risque de rechutes et de prévenir celles-ci
- De limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie
- De limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements
- De favoriser une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de SHU.

L'information des patients et de leur entourage sur la maladie, le risque de rechutes et les manifestations qui doivent constituer des signes d'alerte fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

Tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

**Informations utiles** : Les adresses des sites internet, des centres de référence et de compétences, des associations de patients, d'Orphanet se trouvent dans l'Annexe 2.

## Texte du PNDS

### 1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de SHU. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SHU. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 2 Introduction

Le diagnostic de MAT doit être immédiatement évoqué devant l'association :

**1. D'une anémie** (Hémoglobine <13 g/dl chez l'homme et <12 g/dl chez la femme) dont les caractéristiques sont les suivantes :

A. **Hémolytique** (régénérative, avec souvent un taux de réticulocytes > 120 gigas/L associée à une élévation du taux de bilirubine libre et du taux de LDH, et à un taux d'haptoglobine sérique bas ou indosable)

B. Pour laquelle **le test de Coombs est négatif** (en dehors de très rares situations comme chez des patients lupiques ou au cours de certaines infections à pneumocoque)

C. Et dont le mécanisme est mécanique avec le plus souvent **présence de schizocytes sur le frottis sanguin**

**2. Et d'une thrombopénie** périphérique sans signe de coagulation intravasculaire disséminée ; TP, TCA et fibrinogène sont normaux.

Une anémie et une thrombopénie profondes associées à un taux de leucocytes normal ou à une polynucléose neutrophile est une situation particulièrement évocatrice du diagnostic.

L'association de ces anomalies à **des défaillances d'organe** conforte le diagnostic, et permet parfois de récuser certains diagnostics comme celui de cytopénies autoimmunes (et tout particulièrement le syndrome d'Evans).

Le SHU est une forme de MAT caractérisée par une insuffisance rénale aigue classiquement sévère. Chez l'enfant, le SHU est beaucoup plus fréquent que le PTT.

La majorité des SHU acquis chez l'enfant sont liés à une infection à *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (STX) (Shiga toxin producing *Escherichia coli* [STEC]). L'incidence du SHU à STEC est de 100 à 160 cas par an chez l'enfant et au moins 10 à 20 cas par an chez l'adulte (la déclaration à l'ARS n'est pas obligatoire chez l'adulte).

*E. coli* O157:H7 était le sérotype le plus fréquemment isolé jusqu'en 2017. Cependant d'autres souches de STEC pathogènes chez l'homme, e.g. O26, O145, O121, O55, O91, O103 et O111 sont

endémiques dans de nombreux pays, incluant la France. Depuis 2018, le sérotype prévalent en France est le O26, suivi du O80 qui est un pathotype hybride qui a émergé en France en 2005.

L'autre forme du SHU est dite atypique, elle résulte d'une dérégulation de la voie alterne du complément. Elle s'observe chez l'enfant comme chez l'adulte. L'incidence annuelle du SHU atypique est environ de 0.3 par million d'habitants. Chez l'enfant, il représente moins de 10% des SHU, il est aussi observé chez l'adulte avec un sex ratio de 3:1 pour la femme. On retrouve un antécédent de SHU dans la famille dans 20 à 30% des cas, la transmission est le plus souvent autosomique dominante mais la pénétrance est très incomplète, autour de 50%. Chez l'adulte, les SHU secondaires sont bien plus fréquents que le SHU atypique, qui ne représente que 3% des MAT (hors grossesse et transplantation). Chez 30% à 50% des patients atteints de SHU atypique, il n'y a pas d'anomalie moléculaire du complément retrouvée.

La forme acquise auto-immune du SHUa est liée à la présence d'un titre très élevé d'anticorps anti-FH observé surtout chez l'enfant de 5 à 13 ans et s'accompagne volontiers d'atteintes systémiques, notamment digestive avec diarrhée pouvant orienter à tort vers un SHU typique.

Enfin, de nombreuses pathologies autoimmunes, infectieuses, médicamenteuses, métaboliques et cancéreuses peuvent se compliquer de SHU secondaires.

Il est essentiel de repérer très rapidement le type de SHU le plus probable, car les décisions thérapeutiques dépendent de cette orientation étiologique. Le contexte de survenue et le tableau clinique orientent le plus souvent vers le bon diagnostic, qui sera confirmé par les investigations biologiques. (Annexe 4)

## 3 SHU STEC +

### 3.1 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1.1 Objectifs

- Savoir identifier les signes évocateurs du diagnostic de microangiopathie thrombotique.
- Confirmer le diagnostic en éliminant les autres MAT : PTT, SHU secondaires et SHU atypique.
- Faire un diagnostic étiologique.
- Prévenir ou retarder la nécessité d'un traitement de suppléance rénale en favorisant le diagnostic précoce et le traitement approprié.
- Vérifier l'absence de complication et prévenir leur apparition.
- Rechercher des atteintes extra rénales.
- Mettre en route la prise en charge thérapeutique appropriée
- Définir une stratégie de suivi.

#### 3.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le dépistage du diagnostic de SHU STEC+ concerne tous les médecins qui sont amenés à prendre en charge des patients présentant HTA, signes rénaux, anémie, altération de l'état général, diarrhée : médecins généralistes et pédiatres notamment.
- La prise en charge initiale du patient ayant une MAT est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence des MAT ou un centre de référence ou de compétence des maladies rares.
- Les médecins de diverses spécialités peuvent être impliqués, en particulier les réanimateurs et urgentistes, internistes, immunologistes cliniciens, hémaphérisistes, néphrologues et, en fonction du tableau clinique, les cardiologues, les neurologues, le médecin traitant et les chirurgiens.

#### 3.1.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le SHU typique fait suite habituellement à une gastroentérite à *E. coli* producteur de shigatoxine [STEC]. Il se caractérise avant tout par une atteinte rénale classiquement sévère et associée à une HTA, mais il peut s'accompagner d'emblée d'une atteinte multiviscérale en particulier neurologique.

Plus rarement un SHU à STEC peut être secondaire à une infection urinaire avec septicémie.

#### ► Colite hémorragique :

Manifestation clinique de l'infection à *E. coli* entéro-hémorragique (EHEC), la colite hémorragique est caractérisée par des crampes abdominales, une diarrhée initialement aqueuse puis sanglante chez un patient généralement apyrétique ou subfébrile. La diarrhée sanglante est retrouvée dans 90 % des cas diagnostiqués. La proportion des cas d'infection intestinale à EHEC qui évoluent vers un SHU va de 3 à 9 % dans les formes sporadiques, jusqu'à 20 % dans certaines épidémies ; elle est plus importante chez l'enfant (10 % chez les enfants de moins de 10 ans) et les personnes âgées (10 à 20 %).

Plus rarement, la colite hémorragique peut aussi être liée à d'autres bactéries non *E. coli* comme *Shigella dysenteriae* de type 1.

#### ► Syndrome hémolytique et urémique

L'apparition du SHU survient dans un délai d'une semaine après le début des symptômes digestifs (entre 0 et 30 jours, voire peut survenir sans diarrhée). Le SHU typique touche surtout l'enfant de moins de 3 ans et sa survenue est brutale, après la diarrhée prodromique sanglante dans 60% des cas.

D'autres organes que le rein peuvent être atteints : le système nerveux central (20 % des cas), une colite hémorragique sévère (10 à 20 % des cas), le pancréas, et le cœur (de 1 à 3 % des cas : myocardite, choc cardiogénique).

Le motif de consultation est variable et lié soit à la colite initiale, soit aux symptômes de SHU : altération de l'état général, pâleur et ictère en lien avec l'anémie et/ou l'urémie, absence de diurèse et signes de surcharge hydro-sodée liée à l'insuffisance rénale oligo-anurique, signes extra rénaux principalement neurologiques (convulsions...).

### 3.1.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

#### ► Les examens complémentaires de routine pour confirmer le diagnostic de MAT

Ils incluent :

- Ionogramme sanguin complet, créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire ;
- Ionogramme urinaire, créatininurie, dosage de la protéinurie, étude du sédiment urinaire ;

- NFS, réticulocytes avec recherche de schizocytes ;
- Recherche de signes d'hémolyse : haptoglobine, LDH, bilirubine libre et test de Coombs pour le diagnostic différentiel
- Dosage de l'ADAMTS-13 (voir laboratoires de référence en Annexe 5) ;
- Recherche d'un foyer infectieux ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus de MAT (hémocultures, analyse bactériologique des selles avec recherche de shigatoxine par polymérase chain reaction [PCR], ECBU, radiographie pulmonaire et autres prélèvements orientés par la clinique) ; l'analyse des selles ou à défaut des écouvillons rectaux doit être réalisée au CNR *Escherichia coli* (CHU Robert Debré) ou dans un laboratoire qui dispose du diagnostic par PCR avec confirmation secondaire par le CNR ;

En cas de doute sur le diagnostic (atypie sur l'âge, présentation clinique inhabituelle, absence de diarrhées), il faudra rechercher un SHU atypique, un PTT, une auto-immunité.

La documentation histopathologique n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic de SHU STEC+ de l'enfant.

### ► Explorations spécifiques pour déterminer l'étiologie de la MAT

Chez tous les patients, la recherche d'infection à STEC est indiquée, le plus précocement possible et y compris en l'absence de diarrhée. Elle repose sur la détection par PCR des gènes de virulence des STEC dans les selles et/ou sur l'isolement des souches de STEC.

Les selles doivent être recueillies directement le plus précocement possible ou par défaut, un écouvillonnage rectal sera réalisé à l'admission du patient (pour ne pas retarder le diagnostic en l'absence de selles). Il faut répéter l'examen si le résultat initial est négatif. Le prélèvement doit être fait si possible avant toute prise d'antibiotique et doit être transporté rapidement au laboratoire, ou conservé à + 4°C et envoyé dans un milieu de transport si l'analyse n'est pas réalisée sur place.

L'amplification génique *in situ* par PCR des gènes *stx* et/ou du gène *eae* représente une méthode de choix. En cas de positivité de la PCR, l'isolement de la bactérie est indispensable dans un but épidémiologique, mais aussi pour caractériser tous les facteurs de pathogénicité de la souche en cause. Le prélèvement sera adressé au CNR *E.coli*. (Voir liste des laboratoires en Annexe 5)

### 3.1.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

#### ► Clinique :

Rechercher un facteur de sévérité de l'atteinte rénale : anurie, surcharge hydro-sodée, HTA menaçante

Rechercher une atteinte extra-rénale :

- Atteinte neurologique centrale : troubles de la vigilance, troubles visuels, fond d'œil, signes focaux, syndrome pyramidal, convulsions
- Atteinte cardiaque : défaillance cardiaque, ECG anormal
- Atteinte digestive : nécrose digestive

#### ► Examens complémentaires systématiques pour rechercher un facteur de sévérité de l'atteinte rénale et/ou atteinte extra rénale :

- Troubles ioniques : urée, créatinine, Na, K, Cl, acidose, calcium, phosphore, albuminémie
- Liées aux atteintes extra-rénales : Troponine cardiaque, CPK, lipase, glycémie, ASAT ALAT bilirubine

#### ► Examens complémentaires sur points d'appels :

- En cas de signes neurologiques : Imagerie cérébrale (IRM) et EEG
- Imagerie abdominale (scanner, échographie, opacification)
- Echographie cardiaque si anomalie clinique, ECG ou biologique faisant suspecter une atteinte cardiaque ou pour évaluer la volémie du patient

#### ► Recherche de facteurs pronostiques à court ou long terme

- Atteinte sévère du système nerveux central
- Atteinte colique sévère/ pancréatique
- Polynucléose neutrophile  $> 20\ 000/\text{mm}^3$
- Présence d'une hémococoncentration au diagnostic (taux d'hématocrite normal ou peu diminué)
- Durée d'anurie  $> 8$  jours (facteur de mauvais pronostic rénal à long terme)



### 3.1.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit être organisée par des professionnels spécialisés qui connaissent le patient et son histoire médicale. Elle peut associer les différents membres de l'équipe multidisciplinaire, notamment pédiatre, psychologue. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable.

L'annonce comprend l'explication du diagnostic et la planification de la prise en charge et du suivi, ainsi que l'information autour du cas (autres patients contact, autres cas dans la fratrie ou l'entourage). Certains cas graves nécessiteront un parcours de soin adapté.

Une déclaration à Santé publique France doit également être réalisée au plus tôt pour les patients de moins de 16 ans afin de dépister et traiter les cas épidémiques.

## 3.2 Prise en charge thérapeutique

### 3.2.1 Objectifs

- Mettre en route en grande urgence le traitement adéquat, et éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard au diagnostic et à la mise en route du traitement
- Obtenir une rémission complète et une guérison
- Evaluer le risque de rechutes et prévenir celles-ci
- Limiter et réduire les séquelles liées à la maladie
- Limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements
- Préserver la fonction des reins
- Dépister et éviter les manifestations de la maladie sur d'autres organes
- Prévenir la contamination interhumaine manuportée, rare mais possible, avec les mesures d'hygiène de précaution contact notamment durant la phase de diarrhée
- Education du patient et de sa famille concernant la maladie, les traitements et les modalités de suivi à court, moyen et long termes.
- Favoriser une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de SHU
- Déclarer le cas à l'ARS en vue d'une enquête sanitaire si plusieurs cas régionaux

### 3.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge d'un patient atteint de SHU est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence et/ou un centre de compétence et ses correspondants de différentes spécialités.

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont :

- L'équipe de néphrologie ou néphrologie pédiatrique selon l'âge du patient
- Le service de réanimation
- Selon les atteintes : neurologue, cardiologue, diabétologue, hémato-oncologue, pneumologue, gastroentérologue, hépatologue, le plus souvent dans un cadre de concertation multidisciplinaire
- Médecin généraliste et pédiatre
- L'équipe paramédicale : kinésithérapeute, psychomotricien, psychologue, orthophoniste, diététicienne...

### 3.2.3 Prise en charge thérapeutique du SHU STEC+

Le syndrome hémolytique et urémique post diarrhée (SHU STEC+) représente une urgence thérapeutique. En effet, plus de 50 % des patients requièrent une épuration extra rénale et le pronostic vital (taux de mortalité de 1 à 5 %) peut se retrouver engagé en particulier en cas d'atteinte neurologique. La prise en charge d'un SHU STEC+ doit systématiquement se faire en lien avec un service de néphrologie / néphrologie pédiatrique référent et comporte d'une part une prise en charge symptomatique et d'autre part l'utilisation de thérapies spécifiques dans des cas particuliers.

#### 3.2.3.1 Traitement symptomatique

##### ► Mesures générales :

- Proscrire les injections intra-musculaires et les ponctions artérielles
- Protéger le bras non dominant
- Mise à jeun initiale (atteinte digestive sévère ou nécessité d'une anesthésie générale)

##### ► Evaluation de la volémie :

L'évaluation de l'état d'hydratation d'un patient avec SHU peut se révéler particulièrement difficile car sont souvent intriqués des

troubles digestifs favorisant la déshydratation et des situations d'insuffisance rénale aiguë (IRA) oligo-anuriques pouvant entraîner une surcharge hydrosodée. Par ailleurs, les patients peuvent présenter des oedèmes par hypoalbuminémie sans que cela ne reflète une surcharge volémique. Or, l'appréciation de la volémie chez ces patients est un élément essentiel. La déshydratation chez un patient présentant un SHU STEC+ est un facteur de risque de morbi-mortalité à la phase aiguë et de séquelles à long terme. Il est nécessaire de réaliser une radiographie thoracique (pour mesure de l'index cardio-thoracique) ainsi qu'une échocardiographie pour apprécier de façon objective la volémie des patients. En cas de déshydratation sévère, une correction de la volémie par des solutés isotoniques est nécessaire sous monitoring cardio-vasculaire. Les solutés de perfusion doivent être adaptés au ionogramme sanguin du patient : il est préférable de ne pas utiliser de solutés standardisés contenant du potassium en raison du risque majeur d'hyperkaliémie. A l'inverse, en cas de surcharge volémique, une restriction des apports hydro-sodés devra être mise en place. Un traitement par diurétiques de l'anse peut être proposé en cas de surcharge hydrosodée importante ou d'hyperkaliémie menaçante avant la mise en place d'une épuration extra rénale.

► **Prise en charge des troubles métaboliques :**

Les troubles métaboliques sont secondaires à l'insuffisance rénale et à l'hémolyse. On retrouve fréquemment une hyperkaliémie, une acidose métabolique, une hyperphosphorémie, une hyponatrémie de dilution, un syndrome urémique. La prise en charge initiale de l'hyperkaliémie sera conservatrice :

- Insulinothérapie (utilisée en première intention chez l'adulte et rarement l'enfant),
- Utilisation de  $\beta_2$  mimétiques type salbutamol (aérosol en première intention),
- Diurétique de l'anse type furosémide si oligo-anurie associée,
- Résine échangeuse d'ions (surtout chez l'enfant, privilégier le calcium sorbisterit)

En cas **d'oligo-anurie**, de troubles métaboliques sévères (hyponatrémie, acidose métabolique avec  $\text{HCO}_3^- < 10$  mmol/l, hyperkaliémie et hyperphosphorémie sévère, syndrome urémique), une épuration extra-rénale doit être mise en place.

► **Epuration extra-rénale :**

Plus de la moitié des patients pédiatriques présentant un SHU STEC+ nécessitent le recours à une épuration extra-rénale. Différentes techniques peuvent être utilisées :

- Dialyse péritonéale en particulier chez l'enfant de petit poids sous réserve de l'absence de complication digestive sévère.
- Hémodialyse ou hémodiafiltration intermittente.
- Hémofiltration/ hémodiafiltration continue.

Il n'y a pas de donnée permettant de montrer la supériorité d'une technique d'épuration extra-rénale par rapport à une autre dans le cadre du SHU STEC+. Le choix de la technique d'épuration se fera donc selon les habitudes du centre.

► **Prise en charge des complications hématologiques :**

- Prise en charge de **l'anémie hémolytique** avec transfusion de culots globulaires phénotypés, déleucocytés dès que le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dl ou plus précocement en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie. En cas d'hyperkaliémie menaçante ou de surcharge hydrosodée, la transfusion sera réalisée de manière concomitante à l'épuration extra-rénale. Il sera important de monitorer l'apparition éventuelle d'anticorps anti-HLA selon les habitudes du centre.
- Prise en charge de **la thrombopénie** : la fonction plaquettaire ainsi que la synthèse plaquettaire sont conservées et celles-ci sont fonctionnelles dans le SHU. Il n'y a pas lieu de transfuser des plaquettes quel que soit le degré de thrombopénie en l'absence de syndrome hémorragique. En cas de geste invasif à risque hémorragique, il est nécessaire d'en discuter avec un néphrologue. L'effet pourrait même être potentiellement délétère en favorisant la progression de la microangiopathie thrombotique, en majorant la surcharge hydrosodée, et en augmentant le risque d'allo-immunisation HLA chez des patients à risque de transplantation rénale.

► **Prise en charge de l'hypertension artérielle/ complications cardiovasculaires :**

- **L'hypertension artérielle** est parfois sévère et nécessite le recours à des traitements particuliers :
- Inhibiteurs calciques, si l'ischémie parenchymateuse rénale semble être au premier plan.

- Diurétiques de l'anse si la surcharge hydrosodée semble importante et qu'il persiste une diurèse.
- Les IEC sont à éviter chez l'enfant à la phase aiguë, mais peuvent être utilisés chez l'adulte après évaluation de la volémie.
- **Une dysfonction cardiaque** peut être observée chez les patients présentant un SHU à STEC (2 % des cas). Le monitoring de la troponine est recommandé dans le SHU STEC+ pour dépister la myocardite ischémique. L'évaluation échographique de la fonction cardiaque doit être réalisée à titre systématique au moindre signe d'appel. Le recours aux inotropes positifs puis à une circulation extra corporelle doit être envisagé dans les formes sévères. Un traitement par anti-C5 (eculizumab) peut être proposé en cas d'atteinte cardiaque.

► **Prise en charge des complications digestives :**

5 à 15 % des patients peuvent présenter une colite sévère secondaire à l'infection à STEC pouvant se compliquer de perforation digestive, nécrose et péritonite. Le recours à une nutrition parentérale avec mise au repos digestif est souvent nécessaire. L'atteinte pancréatique est présente dans 5 à 15 % des cas et peut nécessiter une insulinothérapie transitoire, plus rarement définitive. Les atteintes hépatiques restent rares (<5 % des cas) avec pour l'essentiel, une cytolyse modérée associée ou non à une cholestase.

► **Prise en charge des atteintes neurologiques :**

L'atteinte neurologique est présente dans 10 à 20 % des cas de SHU STEC et est un facteur de risque de mortalité passant de 2 à 10 % des cas. En cas de convulsion, un traitement anticomitial doit être institué. Sur la base de données expérimentales et de quelques études rétrospectives, il pourrait être envisagé la mise en place d'un traitement par eculizumab en cas d'atteinte neurologique sévère. Certaines équipes proposent des aphérèses thérapeutiques. L'utilisation de corticoïdes à visée anti-inflammatoire n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le SHU STEC+ en dehors des cas particuliers de patients avec atteinte neurologique et présentant un œdème cérébral pouvant se compliquer d'hypertension intracrânienne.

► **Intérêt de l'antibiothérapie :**

L'utilisation d'antibiotiques bactéricides est déconseillée en raison du risque d'aggravation du SHU en particulier en cas d'utilisation de

quinolones (activation de production de shigatoxine et relargage massif lors de la lyse bactérienne). Certains travaux sur le modèle animal amènent cependant à considérer l'utilisation de l'azithromycine pour son effet antitoxinique. Seules les rares formes septicémiques de SHU STEC+ et les SHU à *Shigella dysenteriae* nécessitent une antibiothérapie bactéricide en raison de la fréquence élevée d'infection invasive associée à ce germe.

### 3.2.3.2 Traitement spécifique

A ce jour, les traitements suivants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le SHU STEC+ et ne sont pas recommandés :

- Les anticorps anti-Stx (Synsorb® Shigamabs),
- Les ralentisseurs du transit,
- Les antiagrégants plaquettaires, l'héparine ou les thrombolytiques,
- Les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes,

La société française de pédiatrie recommande l'utilisation de l'eculizumab (anticorps monoclonal inhibiteur de la fraction C5 du complément) uniquement dans les formes sévères de SHU avec atteinte extra-rénale (atteinte neurologique, cardiaque).

Les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés dans les SHU STEC+.

## 3.3 Etapes de suivi : parcours de soin

### 3.3.1 Objectifs

- S'assurer de l'adhésion au traitement et à sa surveillance
- Vérifier la tolérance au traitement et dépister la survenue des complications liées au traitement
- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques sont réalisées
- Surveiller la survenue des rechutes
- Dépister la survenue des complications
- Veiller au respect du calendrier vaccinal. La vaccination contre la grippe doit être encouragée chaque année, en cas d'insuffisance rénale
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisants

### 3.3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Suivi multidisciplinaire régulier et conjoint entre la médecine de proximité et l'équipe de néphrologie : néphrologue pédiatre,

pédiatre/médecin traitant, diététicien(ne), psychologue, infirmière d'éducation thérapeutique,

### 3.3.3 Rythme et contenu des consultations

A 1 mois, 6 mois et 1 an de l'épisode aigu de SHU D+ puis adapté à la gravité initiale.

Examen clinique complet avec mesure de PA, poids, taille, IMC.

Il est important de noter que quelle que soit l'évolution de l'atteinte rénale, et même en cas de récupération *ad integrum*, le malade est considéré comme ayant une maladie rénale chronique (MRC) et doit avoir un suivi adapté à celle-ci (voir les recommandations KDIGO pour le rythme de surveillance, PNDS MRC de l'enfant ou Guide de parcours de soins : Maladie Rénale Chronique de l'adulte de la HAS)

### 3.3.4 Examens complémentaires

#### ► A 1 mois, 6 mois

##### **Bilan sanguin :**

NFS, plaquettes, reticulocytes

Ionogramme sanguin (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, réserve alcaline), protidémie, albuminémie, urée, créatinine plasmatique

##### **Bilan urinaire :**

Protéinurie, créatininurie, albuminurie sur échantillon et calcul du rapport protéinurie/créatinine urinaire

#### ► A 1 an

Bilan précédent +

Bilan lipidique, uricémie, bilan martial,

Bilan phosphocalcique à adapter en fonction du débit de filtration glomérulaire

Si antécédent pancréatite, glycémie à jeûn et peptide C.

#### ► Si SHU typique qui conduit à l'IRCT

Recherche de variants génétiques de la voie alterne du complément

## 4 SHU atypique

### 4.1 Diagnostic et évaluation initiale

#### 4.1.1 Objectifs

Identiques à 3.1.1

#### 4.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Identiques à 3.1.2 plus les généticiens

#### 4.1.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

(Arbres décisionnels en Annexes 4 et 6)

Le SHU atypique (SHUa) est un diagnostic d'élimination puisqu'il correspond au SHU « idiopathique » non associé à une infection à STEC et non rattaché à une cause secondaire. Il est lié à une dérégulation de la voie alterne du complément. Celle-ci est mise en évidence par la découverte chez 60% de ces patients d'anomalies génétiques rendant susceptible au SHU (sur des gènes impliqués dans la régulation du complément : perte de fonction/ facteur H, facteur I, MCP, ou gain de fonction/ C3 ou facteur B) ou à la présence d'anticorps anti-facteur H (Ac anti-FH). On parle alors de SHU complément médié ou SHUcm. Le taux plasmatique de C3 est abaissé dans 30 à 40 % des cas.

Les SHUa peuvent également être liés à des mutations du gène de la thrombomoduline (THBD) ou de la Diacylglycerol Kinase Epsilon (DGKE) (2 à 3 % des SHUa). Dans ce dernier cas la première poussée survient le plus souvent dans la 1ère année de vie.

La répartition **des anomalies génétiques** retrouvées est un peu différente en fonction de l'âge de début de la maladie.

- Les mutations du gène *CFH* à l'état hétérozygote sont la cause la plus fréquemment retrouvée aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (20 et 40% des patients). Pourtant, on notera que les mutations homozygotes de *CFH* ont été retrouvées plus fréquemment dans les SHUa à début pédiatrique.
- Chez l'adulte environ 10% des patients ont des anomalies génétiques sur le gène de *MCP*, *CFI* et *C3*.
- Chez l'enfant viennent ensuite les variants génétiques du gène *MCP* et la présence d'Ac anti-FH.



- Enfin, les SHUa liés à des mutations des gènes codant pour la thrombomoduline sont exceptionnels et leur rôle dans le SHU est discuté.
- Les SHUa liés aux variants de *DGKE* sont exclusivement à début pédiatrique.

En cas de SHUa, la triade anémie-thrombopénie-insuffisance rénale n'est pas toujours complète et les schizocytes peuvent apparaître secondairement.

**Le motif de consultation** en amont est très variable :

- Asthénie en lien avec l'anémie et/ou l'urémie
- Pâleur, fatigue, somnolence, inconfort général, oedemes...
- HTA
- Hémoglobinurie avec urines « porto » si hémolyse massive
- Diarrhées dans 15% des cas
- Ecchymoses spontanées, pétéchies, méno-métrorragies en lien avec la thrombopénie (pouvant être très profonde en particulier dans les mutations du gène *MCP*)
- Signes neurologiques, neuro-psychiatriques ou signes de surcharge hydro-sodée avec dyspnée et nausées sur insuffisance rénale oligo-anurique
- Manifestations cardiaques ou cutanées
- On recherchera un facteur déclenchant comme une infection en particulier à type de diarrhée ou d'infection des voies aériennes supérieures (premier facteur déclenchant chez l'enfant), un accouchement (premier facteur déclenchant chez l'adulte) ou une initiation d'un traitement hormonal oestrogénique.

En cas d'orientation clinique vers un SHUa, **et après avoir effectué le bilan décrit en 3.1.4**, il faudra, avant toute plasmathérapie, **compléter le bilan par les examens suivants** (tableau Annexe 6) dont les résultats varient en fonction du type d'anomalie :

- CH50, C3, C4, Facteur B pour rechercher des stigmates d'activation de la voie alterne
- Facteur H, Facteur I et étude de l'expression membranaire de MCP
- Anticorps anti Facteur H
- Etudes des gènes impliqués dans le SHU (*CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*, *MCP*, *THBD* et *DGKE*)

Les recherches génétiques pourront être prélevées ultérieurement.

#### 4.1.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

##### ► Diagnostics différentiels du SHUa :

- PTT : dosage de l'activité ADAMTS 13
- Déficit en cobalamine C
- Anémie par carence majeure en folates et vitamine B12
- Syndrome d'Evans (Coombs érythrocytaire)
- Coagulation intravasculaire disséminée (fibrinogène, TP, TCK)
- Autres SHU : cf chapitres 3 et 5
- HTA maligne : cf chapitre 5.8

##### ► Examens complémentaires à effectuer pour les éliminer :

- Dosage de l'ADAMTS13 avant toute administration de plasma frais congelé ou toute plasmathérapie
- Ferritine, folate et B12 en particulier en cas d'anémie arégénérative
- Coombs érythrocytaire
- Coagulation complète, TP, TCA, Fibrinogène, D-Dimères
- Prélèvement de selles pour éliminer le SHU STEC+, systématique chez l'enfant et en cas de signes digestifs francs chez l'adulte (cf. partie 3).
- Homocystéine et méthionine sanguines et urinaires, chromatographie des acides aminés urinaires ou taux d'acide méthylmalonique plasmatique chez l'enfant et l'adulte de moins de 40 ans.
- Recherche des variants génétiques de la voie alterne du complément si HTA maligne avec MAT et un ou plusieurs des signes suivants : sujet jeune (< 40 ans), ATCD SHUa familial, caucasien, sans HTA chronique, C3 bas, MAT glomérulaire sur la PBR, et non arrêt de la MAT sous anti HTA.

#### **4.1.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic**

En dehors du **bilan clinique et para-clinique déjà décrit au sein de la partie 3.1.5**, on fera facilement **une IRM cérébrale** en cas d'atteinte neurologique même mineure, voire systématique dans le cadre du suivi.

#### **4.1.6 Recherche de contre-indications au traitement**

On éliminera une infection active à bactérie encapsulée .

#### **4.1.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

Elle se fera par un néphrologue ou néphropédiatre du centre de compétence ou référence où le patient est pris en charge, et si possible en présence d'un psychologue.

### **4.2 Prise en charge thérapeutique**

#### **4.2.1 Objectifs**

Identiques à 3.2.1

#### **4.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Identiques à 3.2.2 et généticiens

#### **4.2.3 Prise en charge thérapeutique (cf Annexe 8)**

Le patient doit être transféré au plus vite vers un hôpital avec plateau technique complet (réa, dialyse, cardio...) où il est possible de pratiquer la dialyse et les échanges plasmatiques. Il faudra contacter un centre de compétence ou de référence des MAT pour avis spécialisé voire transfert ([www.cnr-mat.fr](http://www.cnr-mat.fr) ou [www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com) ).

La prise en charge thérapeutique initiale diffère selon que le patient soit adulte ou pédiatrique :

- **Chez l'adulte**, devant la fréquence de PTT dans les cas de MAT, et la fréquence des SHU secondaires, un traitement par échanges plasmatiques est le plus souvent utilisé en première intention (échanges plasmatiques quotidiens avec du plasma viro-inactivé 60 ml/kg). En cas d'histoire familiale de SHUa ou

d'arguments étiologiques en faveur d'un SHUa, un traitement par eculizumab peut être utilisé d'emblée.

- **Chez l'enfant**, le traitement de première intention est l'eculizumab. La dose d'eculizumab et la fréquence des injections sont à adapter au poids de l'enfant (Annexe 7). Les échanges plasmatiques (EPs) et la plasmathérapie en général sont à éviter en première intention devant les complications techniques et le risque infectieux liés aux voies d'abord chez l'enfant. Ce type de traitement ne sera proposé qu'en cas d'indisponibilité de l'eculizumab, en cas de SHUa lié à la présence d'anticorps anti-FH ou dans le cas particulier du nouveau-né.

Actuellement, la transplantation foie-rein, comme traitement définitif des SHUa, n'est plus recommandée devant la morbi-mortalité liée à cette technique comparée à la possibilité de transplantation rénale associée à un traitement par eculizumab au long cours avec un très bon pronostic à long terme.

#### ► **Le traitement du SHUa est l'eculizumab (ECZ), SOLIRIS®**

Le soliris est un anticorps anti-C5 qui bloque la voie terminale d'activation du complément. L'AMM pour le SHU atypique a été obtenue en 2011. Il s'agit du traitement de première intention du SHU atypique avec un pronostic fonctionnel rénal dépendant de la rapidité d'instauration du traitement.

Les modalités d'administration (dose et rythme) sont décrites dans l'Annexe 7.

En pratique, l'ECZ est bien toléré et peut être injecté même chez un patient fébrile.

Le risque de méningococcémie pour les patients sous Soliris® est important, jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement : 1 cas de méningococcémie pour 200 patients traités par an avant la vaccination antiméningococcique du groupe B par le Bexsero®.

#### **Tout patient sous éculizumab :**

- Est informé de ce sur-risque d'infection à méningocoque et des signes cliniques à surveiller avec port de Carte patient en cas d'urgence (Annexe 7),
- Est vacciné spécifiquement avant la première injection de Soliris® ; dans l'urgence, les vaccins seront administrés dans les heures précédentes (quadrivalent conjugué et sérotype B, AMM à partir de l'âge de 2 mois).

- Doit prendre une antibioprophylaxie au long cours par phénoxyéthylpénicilline à dose complète en 2 prises par jour (ou Macrolides en cas d'allergie) dès l'initiation du traitement à poursuivre durant toute la durée du traitement et durant 60 jours après l'arrêt (jusqu'à normalisation du CH50 chez l'enfant).
- La vaccination de l'entourage proche peut se discuter chez les patients transplantés, pour lesquels une réponse vaccinale faible voire nulle est possible.

**Pour évaluer l'efficacité de l'ECZ**, on effectue, à J7 de la 1<sup>ère</sup> dose, un dosage du CH50 (le plus souvent utilisé) qui doit être < 20% et/ou taux d'ECZ sanguin devant être ≥ à 500 µg/ml. (Annexe 5 pour les laboratoires)

En cas de mutation homozygote de *CFH*, le monitoring du CH50 n'est pas possible. Le CH50 est également ininterprétable en période néonatale.

En cas de non blocage du CH50, il faudra rechercher la cause : dose insuffisante (en particulier si poids limite entre 2 doses), fuite urinaire dans le cadre de syndrome néphrotique majeur, polymorphisme de C5 avec variant empêchant la fixation de l'eculizumab (variant asiatique et plus particulièrement japonais).

### ► Vaccination et SHUa

Les infections sont des facteurs déclenchants connus de poussée de SHUa. En dehors de toute immunothérapie, il est donc important de vacciner de façon efficace les patients selon le calendrier vaccinal français. Même si les vaccins, par la stimulation immunitaire, peuvent déclencher une poussée de MAT, le risque en cas d'infection avérée est plus important.

Il n'y a pas de recommandation claire actuellement sur le calendrier vaccinal sous traitement par eculizumab, mais il semble que la production d'anticorps efficace s'effectue sous ce traitement. Les indications doivent être posées par un centre de référence.

Chez les patients sous traitement au long cours, les vaccins inertes en particulier contre la grippe sont indiqués, et les vaccins vivants atténués sont à discuter au cas par cas. Pour les rappels, ceux-ci peuvent se discuter avec le suivi du taux d'anticorps spécifiques.

### ► Spécificités thérapeutiques :

**Chez les patients en dialyse avec SHUa :**

En cas de dialyse depuis moins de 3 mois, un traitement par ECZ sera débuté. Si la dialyse a débuté entre 3 et 6 mois ou après 3 mois d'ECZ sans effet, une PBR doit être réalisée. En cas de lésions actives, l'ECZ sera débuté ou poursuivi.

Il faut attendre 3 à 6 mois de traitement par ECZ avant de conclure à l'absence de bénéfice.

En cas de dialyse chronique, il n'y a pas d'indication à utiliser de l'eculizumab à visée prophylactique, sauf s'il existe une atteinte extra-rénale attribuée à la MAT.

#### **Chez les patients avec mutations de DGKE :**

Actuellement en dehors d'un traitement symptomatique de la poussée, aucun traitement spécifique n'a fait ses preuves sur l'évolution et le pronostic à court, moyen et long termes.

#### **Chez les patients avec anticorps anti-facteur H :**

Différents protocoles peuvent être proposés et seront discutés en centre expert. Ils peuvent comprendre les échanges plasmatiques, le cyclophosphamide, le rituximab, le mycophénolate mofétil, l'eculizumab et/ou la corticothérapie.

### **4.3 Etapes de suivi : parcours de soin**

#### **4.3.1 Objectifs**

Identiques à 3.3.1

#### **4.3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Identiques à ceux du paragraphe 3.3.2.

Les patients atteints de SHUa doivent être suivis dans des centres de références ou de compétence.

#### **4.3.3 Rythme et contenu des consultations**

##### **► Modalités de suivi :**

Une consultation tous les 15 jours à 1 mois, en particulier la première année après le diagnostic ou la mise sous traitement, avec un examen clinique et un bilan biologique complet, identique à celui de la première poussée, au moindre signe de possible rechute ou d'infection.

En cas de traitement au long cours par ECZ, **le CH50** peut être redosé avant chaque injection, surtout en cas de : facteurs pouvant

réactiver le complément (infection, immunisation, chirurgie, transplantation, grossesse, post-partum...), signe clinique ou biologique de réactivation de la maladie (poussée, diminution du taux de plaquettes, baisse de l'haptoglobine ou augmentation du taux de LDH, créatinine, protéinurie, signe de MAT sur la PBR...), arrêt de l'ECZ, pour savoir quand arrêter l'antibioprophylaxie (normalisation du CH50). Le dosage de l'eculizumab libre peut aussi être proposé en cas de blocage incomplet du CH50.

Un suivi au long cours de toutes les séquelles extra-rénales potentielles est également indispensable : diabète, atteinte pancréatique exocrine, digestive... et en particulier atteintes neurologiques.

En effet, chez l'enfant atteint de SHUa, ce suivi permettra une prise en charge adaptée à chaque patient (kinésithérapie, psychomotricité, psychologue, orthophonie...). Ainsi des atteintes neurologiques à long terme sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de SHUa que chez ceux ayant fait une poussée de SHU typique même si la fréquence est très variable selon les études.

Le panel de symptômes est très large et plus ou moins handicapant : retard de développement psychomoteur, retard de langage, problèmes neurocognitifs ou neuropsychologiques (difficultés scolaires, agressivité, dépression), tremblements, microcéphalie, hémiparésie, hydrocéphalie, troubles visuels (strabisme, cécité).

Même pour les patients dont il n'a pas été noté d'atteinte neurologique à la phase aigüe, on peut retrouver des troubles à type de retard de développement, microcéphalie ou troubles psychologiques.

### ► **Quand espacer les doses d'eculizumab ?**

Après avis d'expert, il est possible d'espacer ou de diminuer les doses d'ECZ en fonction des marqueurs d'hémolyse, du taux de CH50 et du taux résiduel d'ECZ circulant. Le consentement du patient est nécessaire après avoir été éclairé sur le suivi et l'auto-surveillance indispensable.

### ► **Quand arrêter l'eculizumab ?**

Il est possible d'arrêter le traitement par eculizumab en prenant en compte le type de mutation génétique retrouvée ou non, l'évolution et le risque de récurrence, et ceci après avis auprès d'un centre expert et information du patient et de ses proches.

L'arrêt implique une surveillance biologique rapprochée à la recherche de la réapparition de stigmates d'hémolyse ou d'atteinte d'organe.

#### ► **L'eculizumab au long cours**

L'administration d'ECZ se fait par injection en perfusion intraveineuse :

- En centre Hospitalier prescripteur ou
- En HAD en alternance avec le CH afin de maintenir une surveillance

#### ► **Chez les patients avec mutations de *DGKE* :**

La fréquence des rechutes diminue avec l'âge et semble s'arrêter chez le grand enfant/adolescent.

En revanche, une protéinurie chronique apparaît à moyen et long termes et le patient évolue souvent vers l'insuffisance rénale chronique terminale (médiane de survie rénale à 15 ans après la 1<sup>ère</sup> poussée). L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ne dépend pas du nombre de rechutes. Après transplantation rénale en cas d'IRT, il n'y a pas de récurrence de la maladie.

#### ► **Chez les patients avec anticorps anti-facteur H**

Un suivi du taux d'Ac anti-Facteur H et du taux de C3 doit être effectué tous les 3 à 4 mois. Un taux d'Ac < 1000 AU/ml et un dosage de C3 normal sont visés. Au bout d'un an de taux stables, il pourra être discuté, après avis d'experts, d'arrêter le traitement.

### **4.3.4 Conseil génétique**

Dans les familles où le variant génétique a été identifié, le test génétique peut permettre de connaître le statut d'un individu vis-à-vis de la maladie non encore déclarée. Cette approche prédictive pose des problèmes médicaux et éthiques. En France, cette activité est régie par le décret n°2000-570 du 23 juin 2000, qui fixe les conditions de prescription des examens des caractéristiques génétiques d'une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux. Cette prescription est effectuée par une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques et selon un protocole de prise en charge déclaré au ministère de la Santé.

Dans le SHUa, la pénétrance des variants pathogènes est très incomplète (moins de 50%). En raison des conséquences psychologiques (anxiété, culpabilité, altération de l'image de soi) et



sociales (assurances, risque de discrimination professionnelle), il n'est pas recommandé de dépister systématiquement les apparentés asymptomatiques. Ce n'est qu'en cas de symptômes (insuffisance rénale, protéinurie) ou contexte particulier (candidat donneur vivant pour la greffe rénale) que l'on proposera la recherche du variant chez un apparenté et dans tous les cas, une consultation de génétique devra être proposée. Celle-ci s'impose également en cas de demande de diagnostic prénatal ou de diagnostic préimplantatoire.

Le dépistage présymptomatique chez le mineur asymptomatique n'est pas indiqué.

Il est important que la famille proche (ascendants et descendants directs) soit informée des symptômes et des risques d'apparition de la maladie afin de reconnaître rapidement le diagnostic.

## 5 SHU secondaires

### 5.1 Introduction

Les SHU secondaires se définissent comme l'ensemble des causes de MAT ne répondant pas à la définition physiopathologique du SHU atypique ou typique. Les SHU secondaires sont beaucoup plus fréquents que l'ensemble des SHU typiques et atypiques chez l'adulte. Le pronostic est très variable selon les causes sous jacentes qui peuvent s'associer.

### 5.2 Causes infectieuses de SHU

#### 5.2.1 SHU à *Streptococcus pneumoniae*

Des SHU peuvent être associés à des infections invasives à *S. pneumoniae* principalement chez l'enfant < 2 ans et exceptionnellement à l'âge adulte. Le mécanisme du SHU à pneumocoque est lié à l'action d'une neuraminidase du pneumocoque qui clive l'acide N-acétylneuraminique présent sur les membranes des globules rouges, des plaquettes et des endothéliums vasculaires rénaux, démasquant ainsi l'antigène de Thomsen-Friedenreich (antigène T). Celui-ci est reconnu par les IgM de l'individu, ce qui entraîne l'agglutination des globules rouges, une hémolyse, une agrégation plaquettaire et une microangiopathie thrombotique. Il faut noter la coexistence fréquente de l'hémolyse

mécanique avec un test de Coombs direct à l'antiglobuline positif qui joue le rôle de marqueur diagnostique.

**La prise en charge thérapeutique** repose sur le traitement anti-infectieux : antibiothérapie adaptée (amoxicilline) dont la durée peut varier en fonction des complications pulmonaires et mesures symptomatiques sur le plan respiratoire. En cas de transfusion de culots globulaires, ceux-ci doivent être déplasmatisés. En cas de test de polyagglutinabilité positif, la plasmathérapie est contre-indiquée tant que celui-ci est positif sous peine d'aggravation des atteintes d'organes.

### 5.2.2 Autres SHU d'origine infectieuses

D'autres pathogènes essentiellement viraux ont été imputés, mais ce sont des diagnostics d'élimination :

- Le CMV, l'EBV
- Les virus de la grippe, essentiellement du groupe A, (qui peuvent aussi être à l'origine d'authentiques poussées de SHU atypique )
- Plus rarement le parvovirus B19
- Le VIH peut se compliquer de PTT (caractérisé donc par une activité ADAMTS 13 effondrée), souvent de bon pronostic. A l'inverse, les MAT survenant tardivement dans l'histoire du VIH avec un déficit immunitaire profond ( $CD4+ < 100 \text{ mm}^3$ ) sont souvent de type SHU et se caractérisent alors par un mauvais pronostic. L'association à des pathologies opportunistes est alors classique dans ce cas.

### 5.3 SHU lié à une anomalie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12

**Le déficit en cobalamine C** est la conséquence d'une mutation du gène *MMACHC* situé sur le locus 1p34.1 avec un mode de transmission autosomique récessif.

Les manifestations inaugurales surviennent en période néonatale (50 %), durant l'enfance ou l'adolescence (40 %) et plus rarement à l'âge adulte (10 %). Il faut noter que l'âge d'apparition des symptômes conditionne le type de manifestation clinique et le pronostic des patients. L'âge médian de survenue d'une poussée de SHU est de 6 ans. Il **doit être recherché chez tous les patients**. Notamment en cas de signes neurologiques ou lorsque l'enquête étiologique s'avère négative pour la recherche de PTT, SHUa, et SHU à STEC.

Les signes cliniques neurologiques sont au premier plan : coma néonatal, troubles neurocognitifs, épilepsie, myélopathie, neuropathie et ataxie auxquels il faut ajouter des troubles rétinien, une atrophie du nerf optique et un retard staturo-pondéral. Ils peuvent s'accompagner d'un tableau d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'accidents thromboemboliques. A l'imagerie cérébrale on peut observer une hydrocéphalie et des anomalies des ganglions de la base. Au niveau biologique une mégaloblastose, une leucopénie, voire une pancytopénie et l'absence de réponse favorable à l'eculizumab doivent orienter vers un déficit en cobalamine C.

**Le bilan biologique à visée diagnostique comporte :**

- Un dosage de l'homocystéine plasmatique (hyperhomocystéinémie plus élevée que celle observée dans l'insuffisance rénale)
- Une chromatographie plasmatique des acides aminés ou un dosage d'acide méthyl-malonique sanguin élevé
- Une recherche de la mutation

Le pronostic neurologique et rénal dépend de la précocité du diagnostic **et de la mise en route de la supplémentation vitaminique par hydroxycobalamine**. A la moindre suspicion, il faudra contacter le plus rapidement possible un centre de référence

**En urgence, un traitement** substitutif par hydroxycobalamine acetate à la dose de 1000 µg administré par voie intramusculaire est préconisé. La voie IV n'est pas recommandée en raison de réactions anaphylactiques. Le traitement comporte également une supplémentation en acide folique, betaine et L carnitine. L'emploi d'autres produits sera décidé par un centre compétent.

## 5.4 SHU secondaires aux maladies systémiques

La survenue de SHU a principalement été décrite au cours des 3 pathologies systémiques suivantes : le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) et la sclérodermie systémique (SS). Plus rarement des tableaux de SHU ont été décrits comme secondaire à la maladie de Still, la polyarthrite juvénile ou des vascularites à ANCA.

### 5.4.1 SHU au cours du LED

La survenue d'une MAT dans le contexte de LED a été associée de façon inconstante à un mauvais pronostic sur le plan rénal. Un épisode infectieux est souvent inaugural de l'épisode de MAT et peut revêtir différents aspects : SHU avec atteinte rénale isolée (sans signe hématologique), poussée d'HTA maligne, PTT associé à la détection d'un inhibiteur de l'ADAMTS13 par exemple.

Les signes anatomopathologiques de MAT sur la biopsie rénale peuvent être observés isolément, mais le plus souvent coexistent avec des lésions prolifératives diffuses (classe IV) caractéristiques du LED. Il n'existe pas de profil clinique ou immuno-sérologique lupique permettant de prédire le développement d'un SHU associé, exception faite des anticorps anti SSA identifiés comme un possible facteur de risque.

**Le traitement** est celui de la néphrite lupique, c'est-à-dire un traitement immunosuppresseur pouvant comporter des corticoïdes, du cyclophosphamide, du mycophénolate mofétil ou du rituximab. L'efficacité de l'eculizumab dans cette situation n'est pas formellement prouvée et son indication doit être discutée au cas par cas et de façon collégiale.

### 5.4.2 SHU au cours du SAPL

La survenue d'une MAT fait partie des complications identifiées du SAPL et signe l'existence d'une néphropathie des antiphospholipides. La prévalence de l'atteinte rénale au cours du SAPL se situe entre 2,7 % et 9 %.

**La présentation clinique** privilégiée est celle du SHU avec une atteinte rénale (26 %) au premier plan, suivie de la forme catastrophique des APL (23 %) avec une atteinte multiviscérale, une insuffisance rénale aiguë (15 %) ou une poussée d'HTA maligne (13 %).

Elle est souvent associée à une triple positivité des APL (anticardiolipides, anticoagulant circulant lupique et anti $\beta$ 2gp1). En plus des outils immuno-sérologiques, des signes histologiques rénaux peuvent aider à affirmer l'existence d'une néphropathie aux APL : artérioles rénales présentant un thrombus en cours de reperméabilisation, occlusion artérielle fibreuse, atrophie corticale fibreuse. Ces lésions coexistent avec des manifestations histologiques typiques de SHU.

**Le traitement** repose sur celui du SAPL : anticoagulation et inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou un sartan à visée néphroprotectrice et anti-hypertensive. Les corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs

sont indiqués en cas de syndrome catastrophique. Des plasmaphéreses seront proposées dans les syndromes catastrophiques, tandis que l'eculizumab intervient en deuxième ligne dans cette indication.

### 5.4.3 SHU au cours de la sclérodermie systémique

**Le tableau** de SHU concerne environ 40-50 % des patients présentant une crise rénale aiguë sclérodermique (CRS) qui affecte 5 à 15 % des patients avec une sclérodermie systémique. Elle est annoncée par l'apparition ou l'aggravation d'une HTA dans 90% des cas pouvant aller jusqu'à l'encéphalopathie hypertensive, une altération de l'état général et des signes d'insuffisance cardiaque gauche.

Les facteurs favorisant une CRS sont :

- Le sexe féminin
- Patients présentant un tableau de tendinite ou d'arthrosynovite exposés à des doses de corticoïdes >7,5 mg de prednisone
- La présence d'anticorps anti RNA-polymerase III

L'atteinte rénale est le plus souvent sévère et prolongée avec une mortalité à 5 ans de 40 % approximativement. La moitié des patients nécessite une épuration extra-rénale (EER) et seulement 40 à 60 % de ces patients récupèrent une fonction rénale après une période de 12 à 18 mois d'EER pouvant aller jusqu'à 3 ans.

La PBR n'est pas indispensable au diagnostic, mais elle permet un inventaire des lésions et d'évaluer la réserve fonctionnelle rénale.

**Le traitement** de premier choix est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Le captopril étant le plus utilisé mais d'autres peuvent être prescrits. Les sartans ne sont pas recommandés et les bêta-bloquants sont contre-indiqués. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan) ont montré des résultats prometteurs qui sont à confirmer.

En cas de transplantation rénale le risque de récurrence sous la forme de SHU est possible.

### 5.4.4 Vasculite à ANCA

Les patients atteints de vasculite à ANCA (de spécificité PR3 et MPO) peuvent présenter des signes de MAT à la biopsie rénale dans 16 à 17 %. 6 % d'entre eux présentant également des signes hématologiques de MAT.

Le dosage du complément doit être effectué et peut retrouver :

- Un C3 plasmatique abaissé (de mauvais pronostic d'un point de vue rénal et de survie),
- Une augmentation de la fraction C5b-9.

## 5.5 SHU d'origine médicamenteuse (Annexe 9)

De nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue de MAT. La diversité des classes pharmacologiques en cause nécessite une enquête médicamenteuse rigoureuse dans tout bilan de MAT.

Ceux où l'imputabilité est le mieux établie comprennent :

- La quinine, la mitomycine C, la gemcitabine et les anti-calcineurines. Cette dernière classe pharmacologique et la gemcitabine constituent les causes médicamenteuses les plus fréquentes de SHU.

Parmi les autres traitements étant associés à la survenue de SHU, on retrouve :

- Des anti néoplasiques : le 5- fluorouracile, le cisplatine et la bléomycine
- Les traitements dirigés contre le vascular endothelial growth factor (VEGF) et ses différentes voies de signalisation associées : bevacizumab, rabinizumab, sorafenib
- Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus), le carfilzomib et autres inhibiteurs du protéasome , l'oxycodone...

Dans le cas de l'administration de mitomycine C ou de gemcitabine, la poussée de MAT survient le plus souvent entre 6 et 12 mois après le démarrage du traitement avec un effet dose cumulée. Au contraire, en cas d'exposition aux anti VEGF, la MAT peut survenir avec des délais très variables. L'HTA est le signe précurseur et la pression artérielle doit être surveillée dès le début des traitements.

Le pronostic est très différent en fonction du traitement incriminé. En cas d'exposition à la gemcitabine, un quart des patients développent une IRA nécessitant l'EER, le risque de maladie rénale chronique est de 70 % et la médiane de survie de 16,5 mois. Les inhibiteurs de la voie du VEGF ont bien meilleur pronostic avec d'excellentes chances de récupération après arrêt du traitement et sous traitement anti-hypertenseur.

Le risque de récurrence du SHU est très élevé cas de réintroduction de mitomycine C et de gemcitabine. Il est moindre avec les inhibiteurs du VEGF qui pourront donc être réintroduits à doses réduites après discussion concertée multidisciplinaire et sous surveillance rapprochée.

**Le traitement** repose sur l'arrêt définitif du traitement en cause et une prise en charge symptomatique, en mettant l'accent sur le

contrôle de l'hypertension artérielle. L'utilisation des échanges plasmatiques et du bloqueur de C5 ne peut être recommandée actuellement. Cependant la plasmathérapie est le traitement de référence dans les SHU associés à la prise de quinine, qui sont liés à des anticorps anti quinine.

## **5.6 SHU liés aux cancers**

Ce dernier est un diagnostic différentiel qui s'impose à chaque fois que les patients développent un SHU dans le contexte de cancer et qu'ils ont été exposés à des traitements anti-tumoraux. La MAT survient le plus souvent dans un contexte d'adénocarcinome (gastrique, pulmonaire, mammaire, prostatique) avec un volume tumoral élevé et notamment des métastases osseuses et un envahissement médullaire. La MAT peut être intriquée avec une CIVD et prédite par l'existence d'une leucémie carcinomateuse.

Il n'existe pas de preuve clinique suffisante permettant de recommander la réalisation d'échanges plasmatiques ou d'eculizumab. Un traitement symptomatique et un traitement anti-néoplasique adaptés constituent actuellement la prise en charge la mieux adaptée.

## **5.7 SHU liés à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCH)**

La prévalence de MAT post-TCH varie entre 10 et 25 %. Elle représente, chez l'enfant, la deuxième cause de SHU secondaire après les causes infectieuses. En cas de TCH, il faut donc réaliser régulièrement une mesure de pression artérielle, un dosage de la créatininémie et de la protéinurie. En ce sens, la nécessité de traitements antihypertenseurs doit alerter le clinicien quant à l'existence potentielle d'une MAT. Le SHU post TCH est de nature plurifactorielle conjuguant le conditionnement de la moelle, le traitement par anti-calcineurines, la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte et les infections (notamment le CMV et HHV6). Ces tableaux de MAT post-TCH peuvent par ailleurs s'inscrire dans le cadre de mutations des facteurs régulateurs de la voie alterne du complément à l'instar des SHU médiés par le complément. En dehors de l'arrêt des anti-calcineurines, il n'existe pas de consensus concernant le traitement spécifique.

Sa survenue est associée à un pronostic défavorable avec une mortalité avoisinant 50 %.

## 5.8 SHU et HTA maligne

L'hypertension artérielle maligne, terminologie à laquelle on préfère actuellement le terme d'urgence hypertensive est un syndrome défini chez l'adulte par une pression artérielle systolique supérieure à 180 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 120 mm Hg associée à des signes de souffrance viscérale ischémiques qui imposent une hospitalisation et un traitement immédiats. Les poussées d'HTA malignes représentent une cause classique de SHU secondaire. Réciproquement, les SHU atypiques s'accompagnent dans un tiers des cas d'HTA maligne si bien que l'analyse de cause à effet entre les deux entités doit être prudente ce d'autant qu'aucun critère clinique ou histologique ne permet de distinguer de façon certaine ces deux mécanismes de MAT. La présence de thrombi de topographie capillaire glomérulaire oriente néanmoins davantage vers un SHU atypique. Le distinguo est fondé sur les signes de retentissement chronique de l'HTA sur le plan rétinien, myocardique et/ou cérébrovasculaire d'une part, et sur l'enquête quantitative et qualitative de la voie alterne du complément d'autre part. L'HTA maligne s'intègre dans plus de deux tiers des cas dans le contexte d'une HTA essentielle. Elle peut également être déclenchée par une cause secondaire, notamment la prise de toxiques (vasopresseurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cocaïne) et les néphropathies (y compris en l'absence d'hypertension artérielle pré-existante).

Sa prise en charge repose sur les traitements antihypertenseurs administrés dans un milieu de soins intensifs. L'urapidil, la nicardipine et le labétalol par voie intraveineuse sont les traitements privilégiés bien qu'aucun traitement n'ait fait la preuve de sa supériorité. La réhydratation prudente fait partie intégrante du traitement. A contrario, les diurétiques ne sont pas recommandés à la phase aiguë de l'HTA maligne en l'absence de signes de surcharge cardiaque gauche et en raison du risque d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone qu'ils engendreraient. Les objectifs tensionnels consistent en une réduction de 20 à 25 % de la pression artérielle moyenne dans un intervalle de quelques heures. Les agents inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sont introduits rapidement après réplétion volémique (afin d'éviter une chute trop brutale de pression artérielle).



## 6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

La prise en charge du patient doit être globale en tenant compte de son niveau économique et social et dans le respect de sa culture, son environnement affectif et ses croyances.

Les spécificités pédiatriques à prendre en compte sont le développement psychomoteur du jeune enfant, la scolarité, la famille, ainsi que le développement psychoaffectif de l'enfant quel que soit son âge.

La mise en place d'un accompagnement et d'un soutien psychologique auprès de l'enfant et de sa famille, parents et fratrie, est nécessaire dès l'annonce de la maladie, en vue de verbaliser, d'élaborer et d'accompagner le vécu singulier de la maladie.

L'accès à l'information des familles doit être facilité en leur remettant des documents quand ils existent, et en leur indiquant les noms d'associations, de site internet, de forum de discussion (Annexe 2).

Il est recommandé, particulièrement pour le jeune enfant, une évaluation régulière des acquisitions avec selon les cas un bilan orthophonique, psychomoteur. En cas de trouble des apprentissages, une prise en charge multidisciplinaire est organisée rapidement afin de favoriser le développement de l'enfant, par exemple dans le cadre d'un CAMPS avant l'âge de 6 ans. Dès l'entrée à l'école, en cas de difficultés rencontrées par l'enfant et par l'enseignant, la mise en place d'un AESH (Accompagnants des Élèves en Situation de Handicap) peut être demandée par l'intermédiaire du dossier MDPH. Pour l'adolescent, la prise en compte des projets scolaires et professionnels est indispensable dans le suivi. Ces éléments peuvent faire l'objet d'un projet personnalisé de scolarité (PPS), ou plan d'accueil individualisé (PAI). Parfois, une scolarité adaptée est nécessaire (exemple : classe ULIS : Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire en école, collège et lycée). Une adaptation des soins à la scolarité est recommandée, et non le contraire, dans la limite de l'état de santé du patient. Un dossier MDPH est à réaliser (avec l'aide de l'assistance sociale du lieu de prise en charge). Le patient peut faire l'objet d'une notification de handicap afin de faciliter ses démarches futures.

Des structures comme les SESSAD (Services d'Éducation Spéciale et de Soins A Domicile) peuvent compléter le dispositif.

La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, afin que le patient soit acteur de sa prise en charge, afin de renforcer ou développer chez le patient des

compétences de savoir (compréhension, connaissances), savoir-faire (adaptation aux situations, autonomie dans la prise de décisions, auto-soins) et savoir-être (gestion du stress, expression, communication). Ces programmes d'ETP sont soumis à une autorisation de l'Agence Régionale de la Santé ainsi qu'à un processus d'évaluation.

## **7 Recours aux associations de patients**

Les associations de patients ont plusieurs rôles :

- Organiser l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information avec des professionnels partout en France, en participant ainsi à l'éducation thérapeutique.
- Partager leur quotidien et leur expérience (comment participer aux sorties scolaires...).
- Créer une solidarité entre les patients (et leurs familles) et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences.
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.
- Représenter les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé.
- Stimuler et financer la recherche sur les maladies et les traitements.
- Informer les adultes malades et les parents d'enfants malades de leurs droits sociaux et les soutenir dans leurs démarches administratives.

## **8 Prise en charge des complications ou situations particulières**

### **8.1 Grossesse, accouchement et SHU**

#### **8.1.1 Grossesse chez une patiente ayant un SHUa**

Les femmes atteintes de SHU atypique, en rémission sous ECZ ou après arrêt de l'ECZ, peuvent mener à terme une grossesse normale. Une surveillance régulière pour dépister une poussée de SHU est

nécessaire. L'ECZ peut être administré pendant la grossesse, apparemment sans risque pour le fœtus. Une HTA, une protéinurie, une prééclampsie surajoutée peuvent compliquer la grossesse, même sous eculizumab, surtout s'il existe une maladie rénale chronique. Des cas de grossesses ont été décrits chez des patientes dialysées chroniques ou transplantées rénales pour SHU atypique. Un monitoring attentif du CH50 est nécessaire pour adapter les doses d'eculizumab et les doses seront souvent augmentées.

**En cas de projet de grossesse chez une patiente ayant un SHU** dont l'exploration a montré un variant génétique pathogène sur la voie alterne du complément, le traitement au long cours par un anti-C5 est autorisé. La consultation pré-conceptionnelle doit aborder trois problématiques : le pronostic rénal maternel et le pronostic fœtal qui dépendent tous les deux de la fonction rénale actuelle, la nécessité d'une surveillance rapprochée (et idéalement de l'inscription dans une maternité de niveau 3), et la possibilité de transmettre à l'enfant une variation génétique pathogène mais à pénétrance très variable.

### 8.1.2 Première poussée de MAT au cours de la grossesse

**La grossesse peut déclencher une poussée de SHU** et c'est un facteur déclenchant et/ou révélateur fréquent de SHUa. La poussée surviendra typiquement deux semaines (mais parfois jusqu'à quatre mois) après l'accouchement d'une grossesse non compliquée menée à terme. Le SHU peut n'apparaître qu'après la 2ème ou 3ème grossesse, la ou les grossesses antérieures s'étant déroulées normalement.

La difficulté tient dans **l'élimination des diagnostics différentiels** en cas d'accouchement récent (moins de 7 jours), dont l'évolution, la prise en charge et le pronostic sont complètement différents :

- **MAT d'origine placentaire** : prééclampsie (4 % des primipares) dans une de ses formes sévères, le HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) qui peut être associé à une insuffisance rénale aiguë dans environ 10 % des cas et dont le mécanisme est une nécrose tubulaire aiguë, de bon pronostic. La cytolyse hépatique du HELLP syndrome en lien avec des lésions de MAT hépatiques, avec typiquement une élévation des ALAT plus spécifiques de la nécrose des hépatocytes que les ASAT. Les biomarqueurs de pré-éclampsie peuvent également aider à s'orienter : ratio sFit-1/PIGF.
- **Hémorragie de la délivrance** massive pouvant entraîner anémie, thrombopénie, élévation des LDH et effondrement de

l'haptoglobine après transfusion, insuffisance rénale aiguë, ... Dans ce cas, l'hémostase est souvent très anormale mais d'interprétation difficile dans un contexte de perfusion de plasma, de plaquettes et de facteurs de coagulation. L'association à des antifibrinolytiques à fortes doses comme l'acide tranexamique peut conduire à des lésions de MAT rénales, voire à la nécrose corticale.

**Une poussée de MAT survenant quinze jours ou plus** après l'accouchement normal d'une grossesse normale à terme est probablement une poussée de SHUa et justifie non seulement l'exploration de la voie alterne du complément, mais aussi son blocage par eculizumab.

**Un PTT** doit aussi être chaque fois écarté, et l'activité de l'ADAMTS-13 doit être dosée. Le plus souvent un déficit auto-immun en ADAMTS-13 donnera une poussée en début / milieu de grossesse, et un déficit congénital, une poussée à la fin de la grossesse ou en post partum. Chez l'adulte, un épisode inaugural de PTT congénital peut survenir lors de la première grossesse. Le risque de rechute lors des grossesses ultérieures est proche de 100 %. A l'inverse, le risque de rechute dans le cadre du PTT acquis est plus faible et dépend de l'activité ADAMTS13 qui nécessite d'être surveillée tout au long de la grossesse.

**L'indication des bloqueurs du C5** et leur durée est toujours une discussion multi-disciplinaire en centre spécialisé.

Chez une femme n'ayant jamais eu de SHU, porteuse d'un variant pathogène du complément, et qui souhaite être enceinte, il n'est pas recommandé de traitement prophylactique par eculizumab car la pénétrance de la maladie est hautement variable. Une information sur les signes d'alerte et une surveillance biologique régulière de la numération et des paramètres d'hémolyse se justifie jusqu'à 4 mois post-partum.

## **8.2 Prise en charge en IRC terminale/greffe (Donneur Vivant), traitement**

Lorsqu'un patient est pris en charge en dialyse 6 mois ou plus après un SHU, le potentiel de récupération est nul et le patient est considéré en insuffisance rénale chronique terminale. Il faut définir l'étiologie du SHU qui peut-être une Shiga-toxine, une anomalie de la voie alterne du Complément, un SHU secondaire (grossesse,

transplantation, pathologie auto-immune, médicaments, déficit en cobalamine).

Il faut aussi rechercher une persistance de signes d'hémolyse biologique et des atteintes extra-rénales de la MAT: nécrose cutanée, cardiopathie ischémique, accidents vasculaires cérébraux, qui sont habituellement le fait des SHU atypiques. Dans ces circonstances, il est nécessaire de poursuivre le traitement par eculizumab, permettant dans la grande majorité des cas d'arrêter le processus de microangiopathie thrombotique. En revanche, il n'y a pas d'indication, s'il n'y a pas de signe de microangiopathie active, de poursuivre l'eculizumab en hémodialyse au delà du 6<sup>ème</sup> mois.

### **Les patients ayant une IRT secondaire à une MAT peuvent être candidats à la transplantation rénale.**

Le risque de récurrence sur le greffon doit être évalué chez les futurs receveurs en fonction des différentes étiologies du SHU. Se posent les questions du type de donneur vivant ou décédé, et de l'immunosuppression, les anti-calciéurines pouvant être responsables de SHU.

**Les étiologies à risque de récurrence sont le syndrome des anti-phospholipides et le SHU atypique associé à un variant pathogène.** Selon la sévérité du syndrome des anti-phospholipides en prétransplantation, l'indication de transplantation se discute. Il faut éviter le donneur vivant si le risque de récurrence est majeur, et une anticoagulation efficace est à mettre en place en post-opératoire immédiat. En ce qui concerne le SHU-complément médié, le risque de récurrence est majeur en post-transplantation dans les 6 premiers mois et selon la mutation retrouvée dans les gènes du complément. Il est évalué du plus important au plus faible dans l'ordre suivant : *CFH* > *C3* > *FB* > *CFI* > *MCP* > pas de mutation. Dans toutes les circonstances, il est recommandé dans le SHU associé à un variant génétique de débiter l'eculizumab avant la transplantation et de le poursuivre par la suite. La durée de traitement recommandée est une poursuite au long cours. L'arrêt chez les patients n'ayant pas de mutation retrouvée se discute. La transplantation à partir d'un donneur vivant n'est pas une contre-indication depuis la maîtrise du risque de récurrence avec le traitement par eculizumab. Si le donneur est apparenté, il est nécessaire d'effectuer une analyse des gènes du complément et il ne sera candidat que s'il n'est pas porteur de la mutation connue chez le futur receveur, et n'est pas à risque de présenter un SHU atypique. Toutes les autres situations sont discutées. Avec la mise en place d'un traitement par eculizumab chez

le receveur, le risque de récurrence est minime et bien contrôlé. Il n'y a pas lieu d'éviter les anticalcineurines (traitement anti-rejet) employés chez quasiment tous les receveurs.

## 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.



## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

### Des centres de référence :

- **NEPHROGONES**

Responsable : Pr Cochat

Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant

59, Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex

Tel: 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

- **SORARE**

Responsable : Pr Chauveau

330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09

Tel : Enfants : 05 34 55 86 64

Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00

Email : [bandin.f@chu-toulouse.fr](mailto:bandin.f@chu-toulouse.fr)

- **MARHEA**

Responsable : Pr Salomon

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades,

149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tel : 01 44 49 44 63

Email : [centre.marhea@nck.aphp.fr](mailto:centre.marhea@nck.aphp.fr)

- **CNR-MAT** Centre de Référence pour la prise en charge des Microangiopathies Thrombotiques

Responsable : Pr Coppo

Hôpital Saint-Antoine,

184

Rue

du

service

Faubourg

d'Hématologie

Saint-Antoine

75012 PARIS

Tel: 01 56 01 66 39 - Fax 01 56 01 69 99

<http://www.cnr-mat.fr>

- **CNR associé *Escherichia coli***

Responsables : Pr Bonacorsi, Dr Mariani

CHU Robert Debré Service de Microbiologie

48 Boulevard Sérurier

75019- PARIS

Tel : 01 40 03 23 40 Fax 01 40 03 24 50

## Des centres de compétence et autres :

- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur [www.orphanet.org](http://www.orphanet.org)
- **Filière de santé maladies rénales rares** : [www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)
- **Filière de santé Maladies rares immuno-hématologiques** [www.marih.fr](http://www.marih.fr)
- Coordonnées des associations de professionnels :  
**APNP** : Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique [www.asso-apnp.org](http://www.asso-apnp.org)  
**SNP** : Société de Néphrologie Pédiatrique : [www.sfndt.org](http://www.sfndt.org)
- Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

## Des associations de patients

- **France REIN** : [www.francerein.org](http://www.francerein.org)
- **AIRG -France**: Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques : [www.airg.france.fr](http://www.airg.france.fr)  
[airg.permanence@orange.fr](mailto:airg.permanence@orange.fr).  
Tel: 01.53.10.89.98 (AIRG) ou 07.87.16.45.69 (Mr Mullier).
  - Groupe Facebook AIRG SHUa : <https://www.facebook.com/groups/SHUaFrance>
  - Livret AIRG SHUa : <https://www.airg-france.fr/telecharger-livret-shua/> (à destination des patients, de leur famille et des médecins).
  - Regroupement des associations de patients monde : <https://www.ahusallianceaction.org> (AIRG co-fondatrice)
- Association de patients : MAT-ADAMTS-13, [solangecorset@yahoo.fr](mailto:solangecorset@yahoo.fr)

## Annexe 3. FICHE DE SYNTHÈSE pour la prise en charge de première ligne (médecins de ville, médecins urgentistes)

- Le SHU est une microangiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique + thrombopénie périphérique + défaillance d'organes) associée à une insuffisance rénale souvent sévère.
- Le pronostic dépend de la rapidité du diagnostic et de l'instauration du traitement.
- 3 grands groupes : SHU à *E. coli* entérotoxigène (« typique »), SHU atypique (« idiopathique ») et SHU secondaire.

Le SHU est à évoquer devant des anomalies cliniques et biologiques :

|                        | Clinique   | Paraclinique  |
|------------------------|--|---|
| Anémie                 | asthénie, pâleur, dyspnée  | anémie hémolytique mécanique  |
| Thrombopénie           | ecchymoses, purpura  | thrombopénie périphérique   |
| Insuffisance rénale    | oligo-anurie, rétention hydrosodée, HTA                              | DFG diminué<br>hémococoncentration<br>troubles ioniques   |
| Troubles digestifs     | douleurs abdominales, diarrhées, éventuellement sanglantes pour STEC | Coprocultures et PCR STEC<br>Recherche de shigatoxine dans les selles (écouvillon rectal en l'absence de diarrhées) |
| Troubles neurologiques | céphalées, troubles visuels, confusion, convulsions, déficit focal   | IRM anormale<br>EEG anormal   |
| Troubles cardiaques    | palpitations, malaises, douleur thoracique                           | ECG anormal (troubles du rythme, myocardite ischémique)   |

Conduite à tenir pour le médecin de ville

Bilan biologique à réaliser devant un tableau clinique compatible (en l'absence de critère de gravité imposant un envoi immédiat aux urgences) :

Bilan sanguin d'orientation :

- NFS, plaquettes, réticulocytes, Ferritine
- TP, TCA, D-Dimères, Fibrinogène
- Haptoglobine, LDH, bilirubine, acide urique
- Ionogramme, urée, créatinine, réserve alcaline, calcémie, phosphatémie
- Protidémie, albuminémie, CRP
- Transaminases, lipasémie

Glycémie capillaire, ECG si disponible

△ Pas d'injection IM

△ En cas de diarrhées : pas de fluoroquinolones, pas de ralentisseurs du transit

Mise en relation avec un néphrologue (centre de référence ou centres de compétence MAT disponibles sur : <https://www.cnr-mat.fr/le-reseau.html>) avant orientation hospitalière.

Conduite à tenir pour l'urgentiste

**EVALUATION INITIALE ET MESURES SYMPTOMATIQUES D'URGENCE**

- **Paramètres vitaux** et recherche de **détresse vitale immédiate**
- **ECG** à la recherche de troubles du rythme, de troubles de la conduction, de signes ischémiques
- Evaluation de la volémie avec **échoscopie** : évaluation de la fonction ventriculaire gauche (FEVG), du volume des cavités droites, mesure de la veine cave inférieure et évaluation de sa collapsibilité : hypovolémie ? surcharge hydrosodée ?
- Traitement d'une **HTA menaçante**

## PNDS Le Syndrome Hémolytique et Urémique

⚠ Pas de ponction artérielle, préservation du membre dominant

⚠ Voie veineuse périphérique avec apports hydriques adaptés à la volémie, pas d'apports potassiques

- Si disponibles **gaz du sang veineux** en urgence à la recherche d'une hyperkaliémie et d'une acidose
- Mesures correctrices d'une **hyperkaliémie menaçante**

### **BILAN PARACLINIQUE**

#### **pour diagnostic positif, diagnostic différentiel, diagnostic étiologique et critères de gravité**

Bilan biologique standard :

- NFS, plaquettes, réticulocytes, recherche de schizocytes
- TP, TCA, D-Dimères, Fibrinogène et PDF, facteurs X VII V II, Test de Coombs direct
- Haptoglobine, LDH, bilirubine, acide urique
- Ionogramme, urée, créatinine, réserve alcaline, calcémie, phosphatémie
- Protidémie, albuminémie, CRP
- Transaminases, lipasémie
- Troponine
- Bêta-HCG pour les femmes en âge de procréer

Bilan infectieux :

- Hémocultures
- ECBU
- Cliché thoracique de face
- Sérologies VIH, EBV, CMV, Parvovirus B19

Bilan immunologique :

- Dosage du complément : CH50, C3, C4
- Facteur B, Facteur H, facteur I
- Anticorps antinucléaires
- Recherche d'anticorps anti-cardiolipines / anti-β2gp1
- Recherche d'anticoagulant circulant
- Etude HLA

## PNDS Le Syndrome Hémolytique et Urémique

Bilan spécifique :

- Etude de l'activité ADAMTS 13 et recherche d'anticorps anti-ADAMTS 13
- Vitamine B12 et acide folique
- Homocystéine et méthionine sanguines et urinaires, chromatographie des acides aminés urinaires ou taux d'acide méthylmalonique (avant 40 ans)

Bilan urinaire :

- ionogramme urinaire, créatinurie, protéinurie, étude du sédiment urinaire

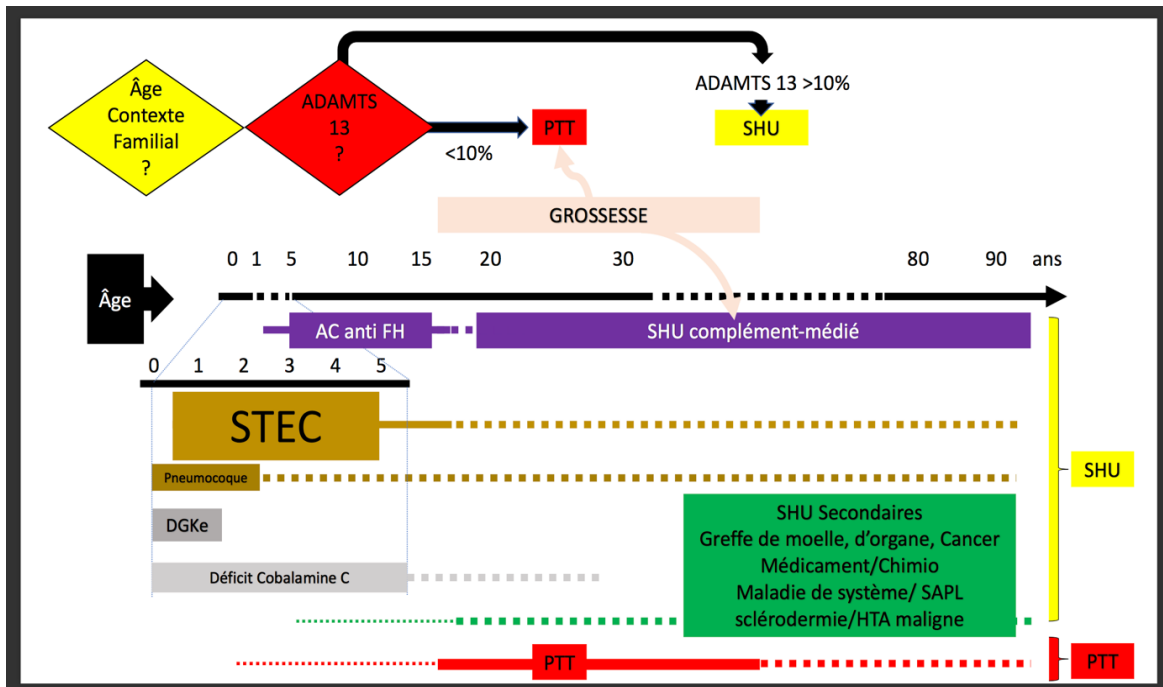
Examens ciblés selon points d'appel cliniques :

- IRM encéphalique, EEG
- Echographie ou scanner abdominal

### **ORIENTATION**

- En réanimation médicale en cas de défaillance d'organe
- Contact du néphrologue (centre de référence ou centre de compétence MAT disponible sur : <https://www.cnr-mat.fr/le-reseau.html>)

## Annexe 4. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



**Orientation devant une MAT et classification des différentes formes de SHU avec leur répartition selon l'âge.** SHU infectieux en marron (pneumocoque et 90% STEC chez les moins de 5 ans). En gris, des causes génétiques rarissimes DGKe (moins de 2 ans) et déficit cobalamine C (plutôt néonatal mais adulte jeune aussi). La grossesse et les contextes qualifiant les SHU « secondaires » étant des facteurs causaux mais potentiellement aussi déclenchants de SHU atypiques liés à une dérégulation du complément (« complément-médié » en violet).

## Annexe 5. Laboratoires, prélèvements et conditionnement

### ► Laboratoires pour recherche d'un anticorps anti-ADAMTS13, séquençage du gène d'ADAMTS13

- Professeur A. Veyradier - Docteur M. Wolf  
Service d'Hématologie - Hémostase  
Hôpital Lariboisière  
2 rue Ambroise-Paré  
75010 **PARIS**

### AVANT TOUT TRAITEMENT PAR PLASMA (PERFUSIONS OU ECHANGES) Prélever :

- 1 tube sec 5 ml (pour l'étude biochimique d'ADAMTS13)
- 1 tube EDTA 5 ml (pour l'étude génétique d'ADAMTS13)

#### Traitement des échantillons :

- Centrifuger le tube sec 15 minutes, à 4°C, 4000 rpm
- Aliquoter le sérum dans des eppendorfs (500 µL par eppendorf) ; congeler à -20°C ou -80°C.
- Congeler le tube EDTA (ne pas le centrifuger) à -20°C ou -80°C jusqu'à l'envoi

Les échantillons sont à adresser en carboglace (par coursier AP-HP pour les centres de Paris-IDF ou par DHL pour les centres de Province) au laboratoire de référence.

- Dr Anne Ryman Hémostase spécialisée  
CHU Haut-Lévêque  
283 rue d'Ornano  
33000 **BORDEAUX**
- Pr Franck BROLY  
CHU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique  
Boulevard du Pr Jules Leclercq  
59037 **LILLE CEDEX**
- Pr Stéphane Bezieau  
Laboratoire de génétique moléculaire  
Service de génétique médicale  
CHU de Nantes - Institut de Biologie  
9 quai Moncousu  
44093 **NANTES CEDEX 1**



- Dr Laurence COURDAVAULT  
Laboratoire de biologie médicale  
Centre hospitalier Victor Dupouy  
69 Rue du Colonel Prudhon  
95107 **ARGENTEUIL** CEDEX

▶ **Laboratoires pour l'étude de la voie alterne du complément**

Les échantillons sont à adresser au laboratoire de référence avec:

- un formulaire de consentement pour étude génétique
- un résumé clinique

- Docteur V. Frémeaux-Bacchi  
Service d'Immunologie Biologique  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20 rue Leblanc  
75015 **PARIS**  
Tél.: 01.56.09.39.41

- Dr Cécile Bordes laboratoire d'Immunologie.  
Pôle Biologie et Anatomie Pathologique  
CHU de Bordeaux-GH Pellegrin  
Place Amélie Raba-Léon  
33076 **BORDEAUX** CEDEX  
Tél : 05 56 79 56 45

▶ **Laboratoires pour recherche de *E.coli* producteur de shigatoxine**

**Si tableau de SHU :**

Recherche d'*Escherichia coli* STX+ et toxine dans les selles ou écouvillonnage rectal :

- PCR directe sur les selles (standard ou temps réel : ≤ 4-6h) pour Stx
- Isolement des STEC et recherche de facteurs de virulence

- Laboratoire associé au CNR des *E. coli*  
Pr Bonacorsi-Docteur P. Mariani  
Service de Microbiologie Hôpital Robert Debré  
Boulevard Serurier  
75019 **PARIS**  
Tél.: 01.40.03.23.40

- Pr Emilie Bessede  
CNRCH - Laboratoire de Bactériologie  
CHU Pellegrin  
Place Amélie Raba Léon  
33076 **BORDEAUX CEDEX**  
Tél : 05 56 79 59 77

Autres laboratoires : de plus en plus de laboratoires privés effectuent des PCR directement sur les selles à l'aide de Panels Gastrointestinaux.

## Annexe 6. Exploration d'un patient ayant un SHU atypique

Anamnèse - Clinique  
Activité ADAMTS13 - Shigatoxine



Absence d'étiologie



**CH50, C3, C4 : Recherche des stigmates d'activation de la voie alterne\*:**  
(C3 diminué et C4 normal)

**Dosage du Facteur H\*, du Facteur I et étude + Etudes des gènes de CFH, CFI, CFB, C3 et MCP, recherche d'anticorps anti Facteur H**

**Diminué : déficit quantitatif**

**Variants pathogènes ou**

**Variants de signification indéterminée**

**Conséquences fonctionnelles**

Déficit  
homozygote  
(< 1%)

Déficit  
hétérozygote  
(10% à 60%)

**A confirmer par la caractérisation fonctionnelle moléculaire (Variant pathogène)**

**Variants associés à déficit fonctionnel**

**Anticorps anti FH + Recherche des gènes Hybride (MLPA)**

**\*Faire les prélèvements avant toute perfusion de plasma**

## Annexe 7. Modalités d'administration de l'eculizumab

**La posologie dans le SHU atypique** comporte une phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien. La solution de Soliris doit être administrée par voie intraveineuse en 25 à 45 minutes chez l'adulte et en 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques.

| Poids du patient             | Phase initiale                    | Phase d'entretien   |
|------------------------------|-----------------------------------|---|
| > 40 kgs et patients adultes | 900 mg/sem pendant 4 semaines     | 1200 mg administré à la 5 <sup>e</sup> semaine puis 1200 mg toutes les 2 semaines |
| 30 à < 40 kg                 | 600 mg/semaine pendant 2 semaines | 900 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines              |
| 20 à < 30 kg                 | 600 mg/semaine pendant 2 semaines | 600 mg à la 3 <sup>e</sup> semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines              |
| 10 à < 20 kg                 | 600 mg/semaine pendant 1 semaine  | 300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines              |
| 5 à < 10 kg                  | 300 mg/semaine pendant 1 semaine  | 300 mg à la 2 <sup>e</sup> semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines              |


En cas de plasmaphérèse (PP) ou d'échange plasmatique (EP), ou de transfusion de plasma frais congelé (PFC) concomitant, des doses supplémentaires sont nécessaires :

| Type d'intervention                  | Dernière dose de Soliris | Dose supplémentaire de Soliris                                       | Délai pour l'administration de la dose supplémentaire de Soliris                  |
|--------------------------------------|--------------------------|--|---|
| Plasmaphérèse ou échange plasmatique | 300 mg                   | 300 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique | Dans les 60 minutes après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique |
|                                      | ≥ 600 mg                 | 600 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique |   |
| Transfusion de plasma frais congelé  | ≥ 300 mg                 | 300 mg par perfusion de plasma frais congelé                         | 60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé                         |

**En cas d'indication dans le SHU typique**, les posologies, mode d'administration et adaptation en cas de plasmathérapie sont les mêmes que dans le SHU atypique. L'indication sera décidée par un centre de référence.

- Le traitement durera maximum 6 semaines à 1 dose par semaine
- Un rapprochement des perfusions est possible après avis du centre expert
- Les perfusions seront arrêtées dès que le patient s'améliore cliniquement.

## Carte patient soliris-eculizumab

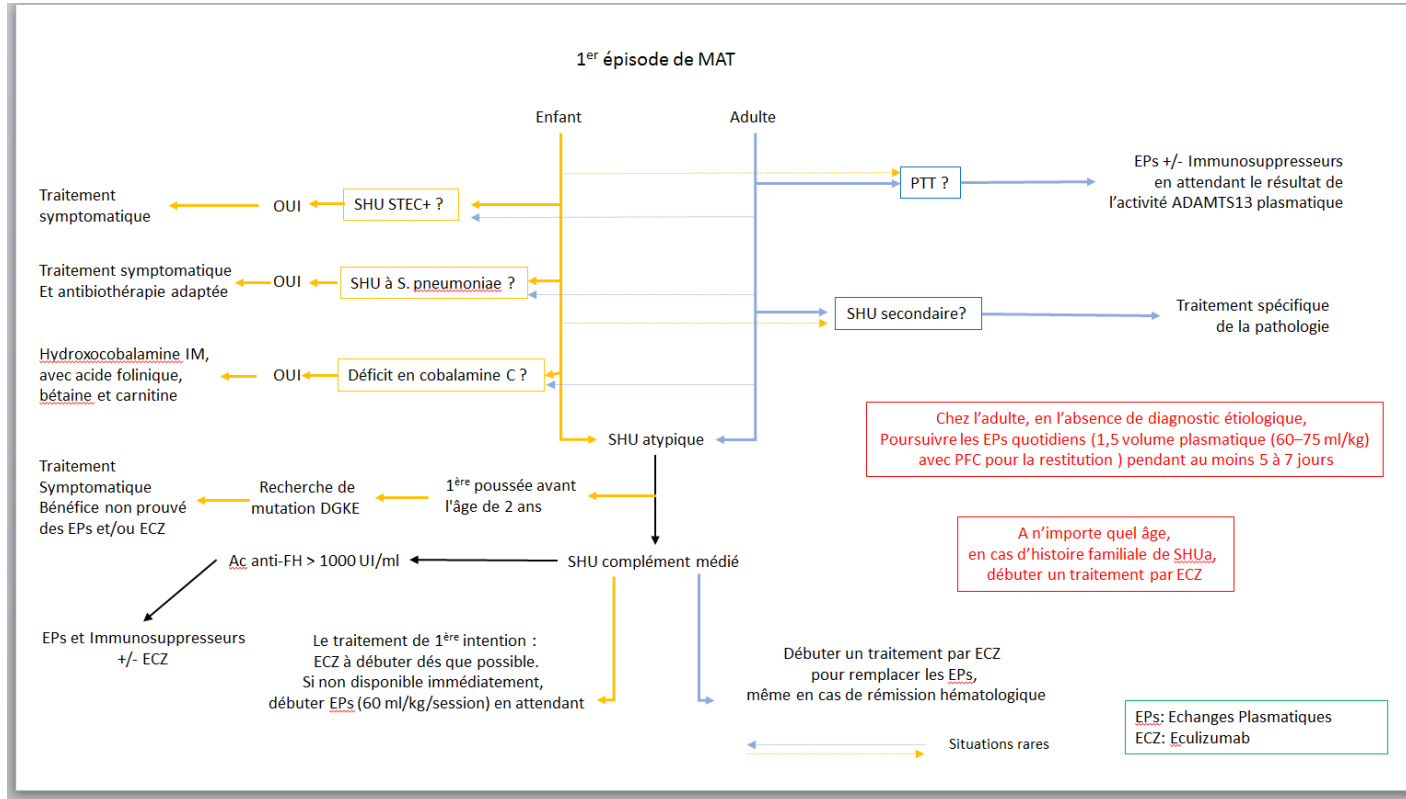
|  |   |
|--|---|
| <p><b>SOLIRIS® Carte de Surveillance Patient</b></p> <p>RMA version 01/2019</p> <p><b>SOLIRIS® 300 MG SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION (ECULIZUMAB)</b></p> <p>SOLIRIS® (éculizumab) peut faire en sorte que votre système immunitaire lutte moins bien contre les infections, en particulier contre les infections à méningocoques, qui exigent un traitement médical urgent. Si vous présentez les symptômes suivants, <u>téléphonez immédiatement à votre médecin ou consultez un médecin de toute urgence, de préférence en vous rendant au service d'urgences d'un grand hôpital</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements</li> <li>• maux de tête accompagnés d'une raideur du cou ou du dos</li> <li>• fièvre</li> <li>• éruption cutanée</li> <li>• confusion</li> <li>• douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux</li> <li>• sensibilité à la lumière</li> </ul> <p>Consultez un médecin de toute urgence si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes et montrez-lui <a href="#">cette carte</a>.</p> <p>Même si vous arrêtez l'utilisation de SOLIRIS®, vous devez continuer à porter cette carte sur vous pendant les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose de SOLIRIS®.</p> <p>Pendant les quelques semaines suivant l'administration de la dernière dose de SOLIRIS®, vous pouvez encore présenter un risque d'infection à méningocoques.</p> | <p style="text-align: right;"> <small>© 2019 Alexion Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.<br/> </small> </p> <p>         _____<br/>         Nom du patient(e)<br/>         _____<br/>         Hôpital responsable du traitement<br/>         _____<br/>         Nom du médecin<br/>         _____<br/>         Numéro de téléphone<br/>         _____<br/>         Date de la vaccination     </p> <p style="text-align: center;"><b>SOLIRIS® Carte de Surveillance Patient</b></p> <p><b>INFORMATIONS POUR LE MÉDECIN TRAITANT</b></p> <p>Ce/cette patient(e) a reçu un traitement par SOLIRIS® (eculizumab), qui le rend plus sensible à l'infection à méningocoques (<i>Neisseria meningitidis</i>) ou à d'autres infections courantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les infections à méningocoques peuvent rapidement engager le pronostic vital ou devenir fatales si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées suffisamment tôt.</li> <li>• <b>Évaluez immédiatement l'état du/de la patient(e) si vous suspectez une infection et si nécessaire, administrez le traitement antibiotique adéquat.</b></li> <li>• Contactez au plus vite le médecin traitant (voir ci-dessous).</li> </ul> <p style="text-align: right;"> <small>FRANCE<br/>         Alexion Europe SAS<br/>         TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</small> </p> <p>         Pour plus d'informations concernant SOLIRIS®, consultez le <i>Résumé des Caractéristiques du Produit</i> ou envoyez un courriel à : <a href="mailto:MedInfo.EMEA@alexion.com">MedInfo.EMEA@alexion.com</a><br/>         Si vous avez des questions relatives à la sécurité du produit, vous pouvez également téléphoner au numéro + 32 (0)2 548 36 67 ou envoyer un courriel à : <a href="mailto:MedInfo.EMEA@alexion.com">MedInfo.EMEA@alexion.com</a><br/>         Les patients traités par SOLIRIS® doivent porter cette carte sur eux en permanence. Montrez cette carte à tout médecin impliqué dans vos soins de santé.     </p> |
|--|---|

## Carte d'urgence patient SHU

| PERSONNE À PRÉVENIR EN PRIORITÉ  |       |    |  |
|--|-------|--|--|
| Mme/M  | _____ | <b>CARTE D'URGENCE</b><br><b>Emergency card</b><br><b>SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE</b><br>Avec anomalies :<br><input type="checkbox"/> C3 <input type="checkbox"/> Thrombomoduline <input type="checkbox"/> MCP / CD46<br><input type="checkbox"/> Facteur B <input type="checkbox"/> Facteur H<br><input type="checkbox"/> Facteur I <input type="checkbox"/> Sans anomalie retrouvée<br><input type="checkbox"/> Anticorps anti-facteur H. <input type="checkbox"/> DGKE<br> Mme / M _____<br>Voir au dos les informations de première urgence |  |
| Mme/M  | _____ |  |  |
| Médecin traitant   | _____ |  |  |
| Spécialiste traitant   | _____ |  |  |
| Suivi(e) par le centre de  | _____ |  CENTRE DE SUIVI<br>orphanet  |  |
|   |       |  |  |
|  www.car-mat.fr<br>☎ 01 56 01 65 02/ 03/ 06<br>📠 urgences : 01 56 01 70 00 DECT : 15230   |       |  |  |
| <b>En cas de suspicion de récurrence :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Numération sanguine en urgence avec frottis sanguins (à la recherche de schizocytes) et réticulocytes</li> <li>- A compléter par un dosage des LDH, de la bilirubine libre et de la créatinine plasmatique</li> <li>- Prendre rapidement contact avec l'équipe responsable du suivi du patient (téléphone)</li> <li>- Contrôler une hypertension artérielle et les désordres métaboliques</li> </ul> |       | <b>En cas de suspicion d'infection à méningocoque (patient sous eculizumab):</b><br>A évoquer devant : maux de têtes, fièvre, raideur de la nuque, vomissements (refus de s'alimenter chez les enfants en bas âge)   |  |
| Consulter les fiches ORPHANET urgences SHU<br>En cas d'urgence vitale : contacter le SAMU<br>(☎ 15 ou 112)   |       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contacter le SAMU (☎ 15 ou 112)</li> <li>- CEFOTAXIME 2 g IV lente avant la ponction lombaire Puis 200 mg/kg/j en 4 injections IV</li> <li>- Demander un avis spécialisé en urgence.</li> <li>- Prendre rapidement contact avec l'équipe responsable du suivi du patient (téléphone)</li> <li>- Consulter la carte de surveillance patient</li> </ul>   |  |

Elles sont disponibles dans les centres de références maRIH.

## Annexe 8. Prise en charge thérapeutique à la découverte d'une MAT



## Annexe 9. Médicaments à l'origine de SHU

| Classe pharmacologique | Sous-classe pharmacologique                    | Agent pharmacologique   |
|------------------------|--|---|
| Immunosuppresseurs     | Anti-calcineurines                             | Tacrolimus, Ciclosporine  |
|                        | Inhibiteur mTor                                | Sirolimus   |
| Chimiothérapie         | Chimiothérapie conventionnelle                 | Gemcitabine, Mitomycine C, plus rarement Sels de platine (Cisplatine, Oxaliplatine <sup>3</sup> , Carboplatine), Bleomycine, 5-Fluorouracile, |
|                        | Anti VEGF récepteur et apparentés <sup>1</sup> | Bevacizumab, Rabinizumab, Sorafenib, Sunitinib, Aflibercept, Papozanib, Carbozantinib   |
|                        | Anti-EGF récepteur                             | Cetuximab   |
|                        | Anti-protéasome                                | Carfilzomib, Bortezomib, Ixazomib (=bortezomib oral)  |
| Immunotoxines          | Anti-CD52                                      | Alentuzumab   |
|                        | Anti-CD22                                      | Moxetunomab   |
| Anti-infectieux        | Antiparasitaire                                | Quinine   |
| Biothérapie            | Interférons                                    | Interféron $\alpha$ , Interféron $\beta$  |
| Antalgiques            | Morphiniques <sup>2</sup>                      | Oxymorphone   |
|                        | AINS   | Diclophénac   |

<sup>1</sup> Agents pharmacologiques interférant avec les voies de signalisation de VEGF, <sup>2</sup> Non commercialisé en France <sup>3</sup> Imputabilité discutée