

SYNDROME HÉMOLYTIQUE URÉMIQUE

Présenté : **Dr. Bouklikha**

Tuteurs : **Dr. Bouchama**

Pr Batouche

Plan

- **Introduction**
- **Définition**
- **Physiopathologie**
- **Étiologies**
- **Diagnostic**
- **Évolution**
- **Prise en charge**
- **Conclusion**

Introduction

- Principale cause d'**insuffisance rénale aiguë** chez le nourrisson
- Affectant principalement les enfants de moins de 3 ans.
- Il fut décrit pour la première fois par Gasser et Coll en 1955
- Forme typique de SHU (90%) et représente la plus grave des complications d'une infection intestinale par *Escherichia coli* producteur de shigatoxine.
- Le syndrome hémolytique urémique atypique (shua), beaucoup plus rare, est représenté par un groupe hétérogène de cas sporadiques ou familiaux et d'étiologie plus variée

Définition

1955 : Conrad von Gasser décrit un syndrome qui associe la triade

- anémie hémolytique intra-vasculaire (schizocytes)
- thrombopénie
- insuffisance rénale aigue



Epidémiologie

- Incidence inférieure à 1 cas / 100 000 enfants de moins de 15 ans
- 60 % des cas associés à une infection à ECEH en 1999
Sérogroupe 0157:H7 prédominant (50%)
- Taux de mortalité : 3 à 5 % (littérature)
Taux de mortalité en France depuis 1993 : 1 %

(Réseau National de Surveillance des SHU, BEH, 37/2001)

Epidémiologie

A – SHU typique, post-diarrhéique (SHU D+):

- Le plus fréquent 80 – 90 % des SHU.
- 1cas/an/100.000 enfants âgés < 15 ans (USA).
- 3 – 5 cas /an/100.000 enfants âgés < 2 ans.
- Pas de différence de sexe.
- Saison été – automne.
- Sporadique – petites épidémies - endémique en Argentine, Afrique du Sud, Pays Bas.

Epidémiologie

B-SHU atypique:

- Beaucoup plus rare $\approx 10\%$.
- Pas d'incidence saisonnière.
- Peut survenir à tous les âges
- Enfants plus âgés : âge > 3 ans 75% .
- Atteinte extra-rénale 80%
- Décès précoce $2-10\%$
- Progression IRCT 30%
- Rechutes 50%
- Atteinte familiale 20%

Epidémiologie

Tableau II : Incidence du SHU pour 100 000 enfants de moins de 15 ans par groupe d'âge. France, 2016.

Groupe d'âge (années)	Incidence annuelle (par 100 000 enfants)
0-2	3,4
3-5	0,9
6-10	0,3
11-14	0,1

Tableau I : Incidence annuelle du SHU par 100 000 enfants de moins de 15 ans. France, 1996-2016.

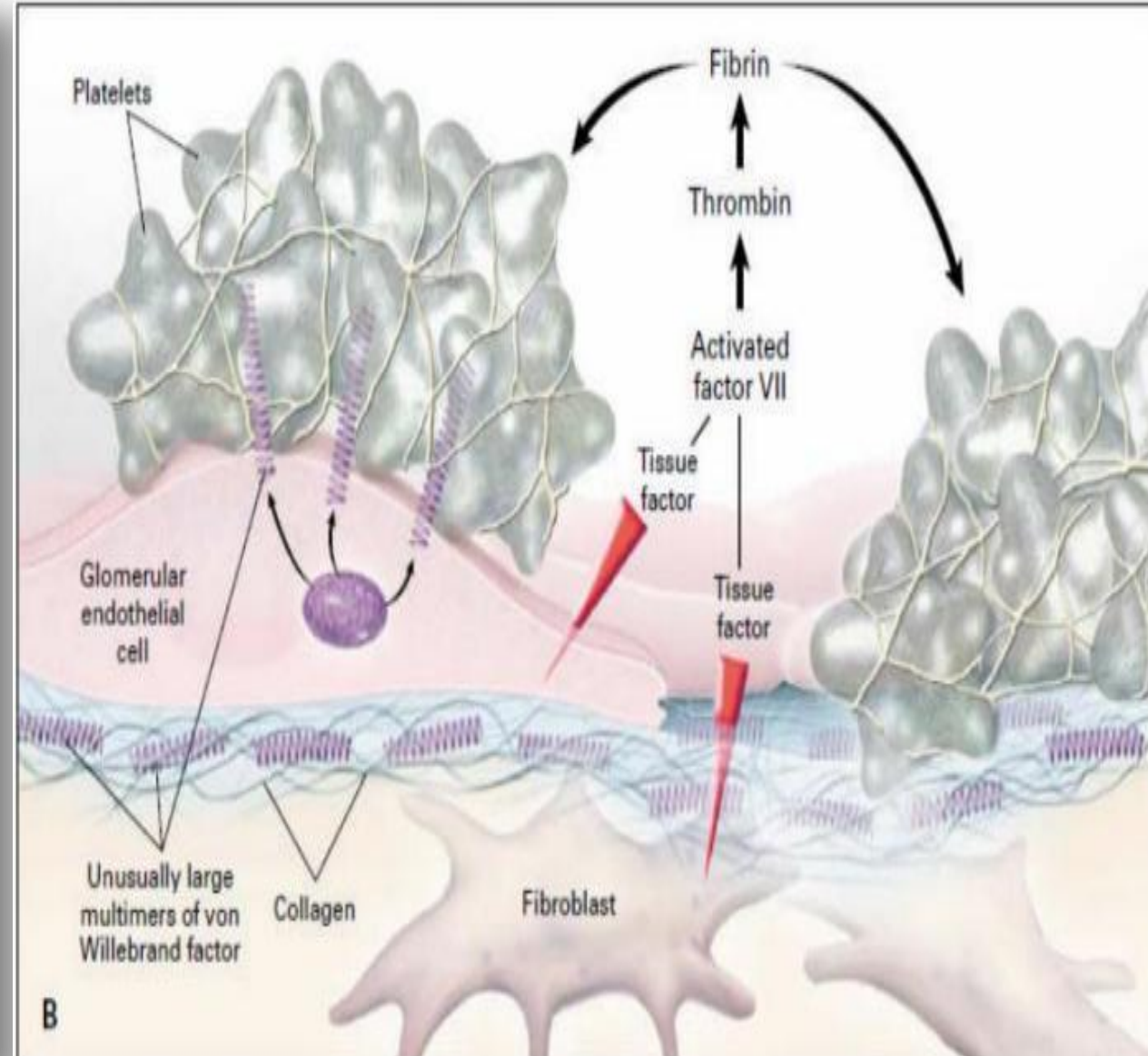
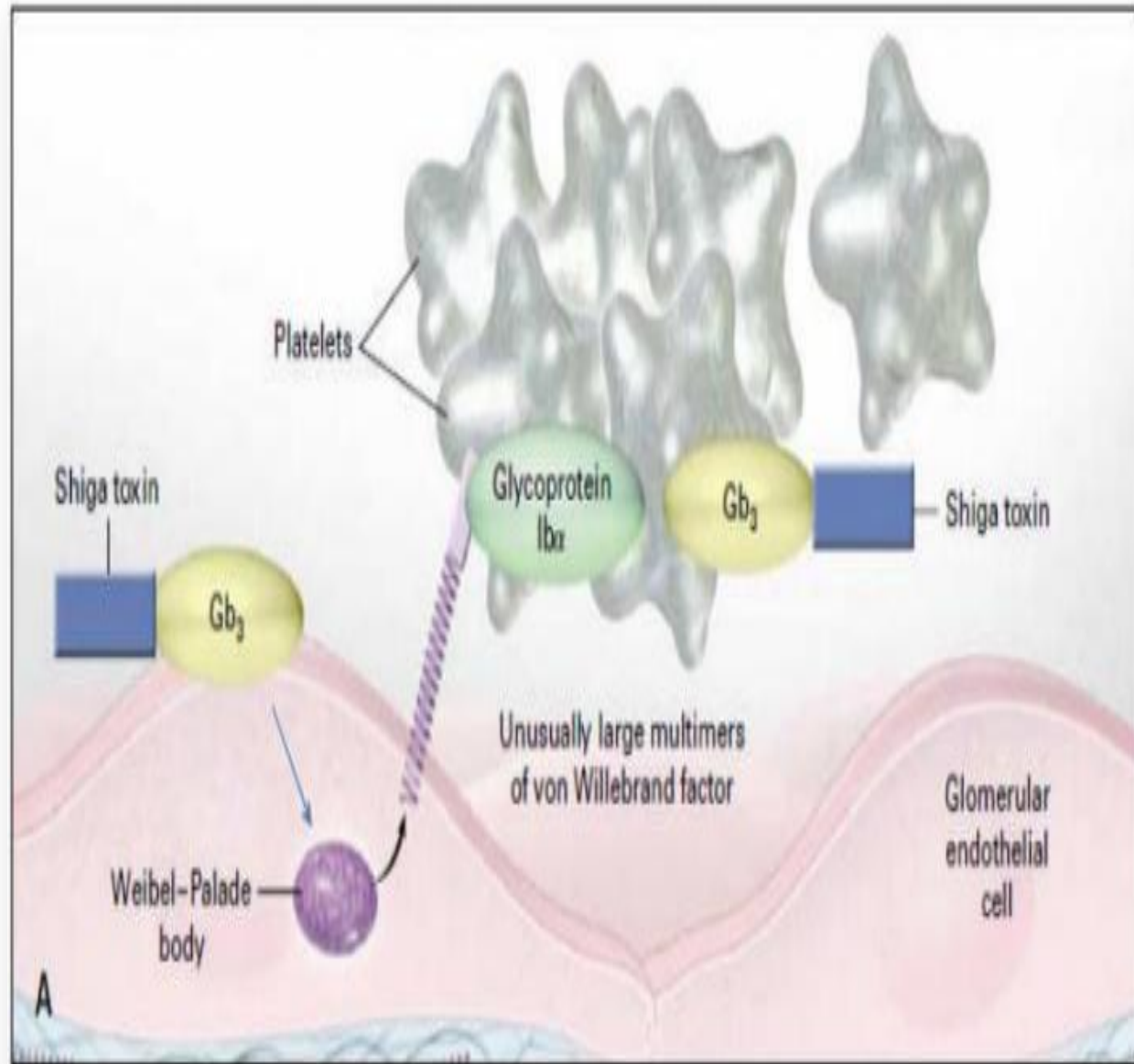
Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle	Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle
1996	81	0,66	2006	104	0,87
1997	92	0,75	2007	74	0,62
1998	76	0,59	2008	112	0,94
1999	93	0,76	2009	109	0,91
2000	79	0,64	2010	122	0,99
2001	74	0,61	2011	162	1,32
2002	73	0,60	2012	145	1,20
2003	80	0,66	2013	152	1,22
2004	87	0,72	2014	117	0,99
2005	122	1,01	2015	111	0,94
			2016	113	0,96
			Total	2178	

Physiopathologie

- Les STEC colonisent la muqueuse colique, entraînant des lésions d'attachement/effacement et la destruction de la bordure en brosse des microvillosités.
- La libération locale de Stx (Stx1 et Stx2), qui ont pour cible les endothéliums de la micro-vascularisation
- passage dans la circulation, les Stx atteignent la micro-vascularisation des organes cibles, principalement les reins (endothélium des capillaires glomérulaires, mais aussi podocytes, cellules épithéliales tubulaires et cellules mésangiales).
- Les atteintes multiviscérales touchant rein, cerveau, cœur, pancréas et foie sont attribuées à une charge toxinique massive.

Physiopathologie

- Après liaison au récepteur globotriaosylcéramide (Gb3Cer), particulièrement exprimé dans le rein, les Stx entraînent une cascade d'évènements associant:
 - apoptose cellulaire
 - perte des propriétés antithrombotiques des endothéliums
 - activation de la production cellulaire de médiateurs inflammatoires (cytokines, chemokines) et vasoactifs (endothéline, facteur tissulaire)
 - recrutement des leucocytes
 - stimulation de l'agrégation plaquettaire, et au total lésions de MAT.
- Les lipopolysaccharides (LPS) des STEC potentialisent les effets cytotoxiques et pro-aggrégants des Stx.
- Le mode de transfert des Stx de l'intestin aux organes cibles est controversé, attribué sans preuve définitive aux polynucléaires neutrophiles, plaquettes ou monocytes.



Physiopathologie

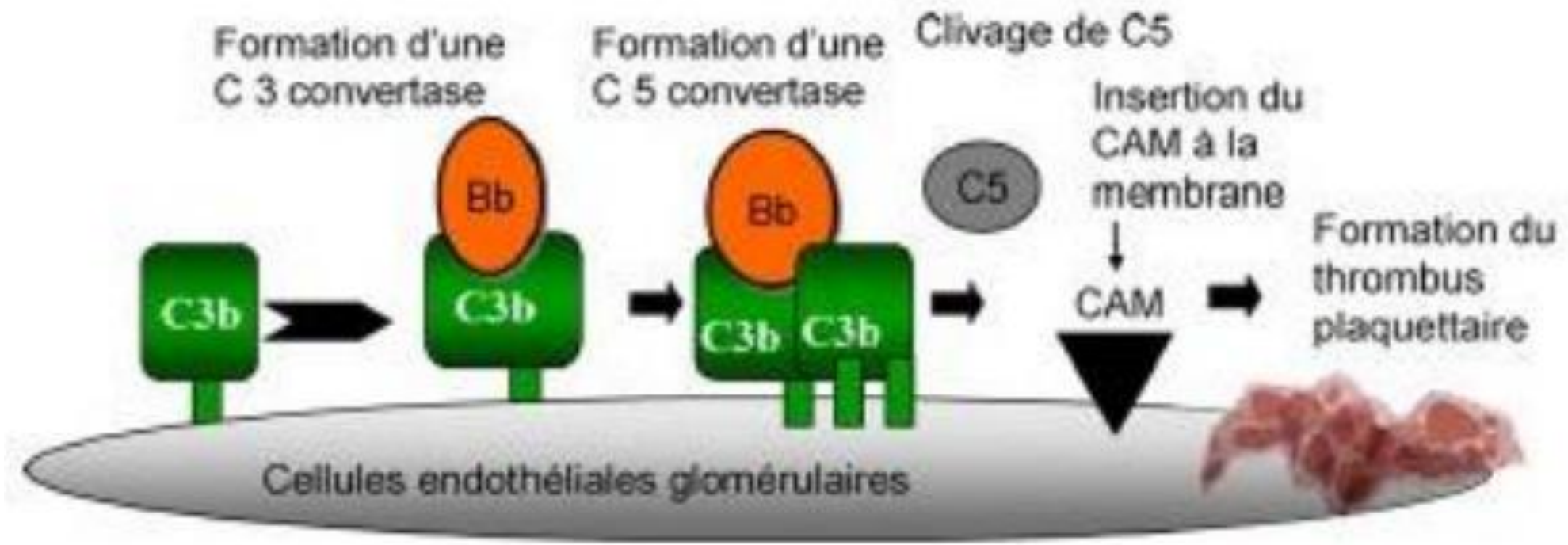
- Des progrès majeurs dans la compréhension du SHUa ont eu lieu au cours des dix dernières années, démontrant que le SHUa est une maladie due à la dérégulation de l'activation du complément.
- La voie alterne du complément est activée en permanence pour assurer la défense contre les agents infectieux.
- Cette activation est normalement strictement contrôlée afin d'empêcher le dépôt de C3b sur les cellules endothéliales et l'activation locale de la C3 convertase qui en découle, puis de la cascade conduisant au complexe d'attaque membranaire

Physiopathologie

- Des mutations de gènes codant des protéines régulatrices que sont
 - ✓ Le facteur H (CFH),
 - ✓ La membrane cofactor protein (MCP ou CD46, protéine non circulante, ancrée dans les membranes cellulaires)
 - ✓ Le facteur I (CFI) ou la thrombomoduline
- Des mutations des gènes codant pour protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (CFB)
- Au total, une anomalie du complément est identifiée chez 60 à 70 % des patients atteints de shua.

Physiopathologie

- Les protéines régulatrices de la voie alterne sont principalement le facteur H, la membrane cofactor protein (MCP ou CD46) et le facteur I.
- Le syndrome hémolytique et urémique (shu) atypique est dû soit:
 - Perte de la régulation de l'activation de la voie alterne, secondaire
 - Des mutations entraînant un déficit quantitatif ou fonctionnel du facteur H, de la MCP ou du facteur I
 - Un gain de fonction du C3 ou du facteur B entraînant une hyperfonction de la C3 convertase alterne.
- Les shu avec anticorps anti-facteur h sont dus à la perte de la fonction régulatrice du facteur h sous l'effet des anticorps.
- L'activation dérégulée du complément à la surface des endothéliums de la microvascularisation est le point de départ des lésions endothéliales à l'origine de la microangiopathie thrombotique et du shu atypique



Représentation schématique des mécanismes secondaires à l'activation de la voie alterne du complément aboutissant à la formation du thrombus

Modes de contamination

- Germes= essentiellement de souches d'escherichia coli productrices de shigatoxines (stx1 et 2)
- Différents sérotypes, variable en fonction des pays
 - O157 h7+++, o103, o26
- Shu à shigella dans les pays en voie de développement

Modes de contamination

Voie alimentaire (>2/3 cas)

- Viande insuffisamment cuite (viande boeuf hachée +++)
- Produits laitiers non pasteurisés
- Fruits/légumes souillés par des fèces

Voie hydrique

- Eau boisson contaminée
- Baignade en eau stagnante

Classification des SHU chez l'enfant

SHU postinfectieux

- Escherichia coli entéropathogène producteurs de vérotoxine
- Shigella dysenteriae
- Streptococcus pneumoniae

Formes génétiques de SHU

- Anomalies du complément (mutation des gènes de CFH.CFI.MCP)
- Déficit en protéase du facteur von Willebrand
- Déficit du métabolisme

Formes primitives

- Autosomiques récessives
- Autosomiques dominantes
- Sporadiques

Formes associées à des traitements

- Inhibiteurs de la calcineurine
- Mitomycine C
- Ticlopidine

Récidive de SHU après transplantation rénale

Diagnostic

A – SHU typique, post-diarrhéique, SHU D(+)

Prodromes:

- Diarrhée, sanglante (50 %), parfois méléna, vomissements, douleurs abdominales, fièvre modérée.
- Durent quelques jours, d'allure banale.
- Après quelques jours (0 – 10j, M = 4j) survenue brutale d'une pâleur, oligurie avec hématurie, parfois convulsions.
- Atteinte hématologique: pâleur intense, parfois ictère, purpura, ecchymoses.



Diagnostic

- NFS : Anémie sévère, normochrome, normocytaire régénérative, réticulocytose élevée, haptoglobine basse témoignant de l'hémolyse.
- Frottis sanguin : schizocytes.
- Test de coombs négatif.
- LDH très élevée.
- Hyperleucocytose fréquente avec PN élevés et passage de formes jeunes dans le sang périphérique.
- Thrombopénie souvent $< 100.000 /\text{mm}^3$ brève, qq jours, peut passer inaperçue.
- Rarement syndrome hémorragique.
- Bilan d'hémostase : augmentation PDF témoignant d'une CIV locale.
- Pas corrélation entre la sévérité de l'anémie et la sévérité de IRA
- Pas de corrélation entre la sévérité de la thrombopénie et la sévérité de IRA.

Les atteintes extra-rénales

les système nerveux central

- Les complications neurologiques constituent l'atteinte extrarénale la plus fréquente et la première cause de décès.
- L'origine de l'atteinte neurologique est multifactorielle :
 - Oedème cérébral dans un contexte d'hyper-volémie et de troubles hydro électrolytiques.
 - Hypertension et/ou microthrombi avec infarctus cérébral.

Les atteintes extra-rénales

Autres atteintes

- Gastro-intestinales (10%): hémorragie digestive, perforation
- Cardiaques : ischémie myocardique, cardiomyopathie dilatée
- Pancréatiques : nécrose avec ou sans diabète

Les arguments en faveur d'un SHU atypique

- Pas de diarrhée prodromique ; ou diarrhée prodromique, mais l'un ou l'autre des critères suivants :
 - Âge inférieur à 6 mois ou supérieur à 5 ans
 - Début insidieux
 - Rechute de SHU
 - Suspicion de SHU antérieur
 - Anémie inexplicquée préalable
 - Notion de SHU dans la famille, touchant deux personnes ou plus de la famille à plus de 1 an d'intervalle
- **Une ponction biopsie rénale peut être utile en cas de doute diagnostique ou pour préciser le pronostic rénal.**

Les arguments en faveur d'un SHU atypique

- La diurèse est en règle conservée avec une hématurie microscopique et une protéinurie
- IR apparaît progressivement et nécessite + rapidement EER.
 - HTA sévère (30 %) non expliquée par la surcharge.
 - Atteinte neurologique (30 %) : convulsion, coma, déficit moteur.
 - Anémie hémolytique d'évolution plus prolongée.
- PBR : MAT artérielle irréversible
- Gravité du pronostic.

Diagnostic biologique

La confirmation de l'infection à STEC repose sur :

- ⊙ le recueil des selles ou l'écouvillonnage rectal (indispensable en l'absence de selles) pour culture des STEC et détection par PCR de gènes de virulence
- ⊙ le prélèvement sanguin pour mise en évidence d'anticorps anti- LPS des huit sérotypes les plus fréquents en France : O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145, O157

Diagnostic biologique

- Déficit en facteurs du complément:
- Dosage C3, facteurs H et I
- Anticorps anti-facteur H
- Expression de MCP sur monocytes
- Recherche de mutations des gènes H, I, MCP, C3, facteur B même si le dosage pondéral est normal

Divers:

- Homocystéine, acide méthylmalonique
- Antinucléaires, anti-ADN, antiphospholipides

Evolution

- Mortalité initiale rare (5 %) grâce au traitement symptomatique.
- Pronostic : Bon.
- Guérison fréquente.
- La durée de l'évolution est variable, elle dépend de la sévérité de l'atteinte rénale.
- Si l'atteinte rénale ne nécessite pas EER le pronostic rénal est excellent.

Evolution

Évolution à court terme:

➤ Atteinte hématologique guérit toujours :

- Thrombopénie en moins de 2 S
- Arrêt hémolyse en 1 à 4 S.

➤ Atteinte rénale

- S'amélioré spontanément dans presque tous les cas de SHU typique.
- EER (60 % - 80 %).
- Anurie dure moins de 2 S dans 80 %
- Récupération d'une fonction rénale normale en quelques semaines : 90 %.
- PBR : MAT glom plus ou moins nécrose corticale.
- Anurie prolongée (surtout NC ou > 50 % glom. Atteints)
- En cas de nécrose corticale = parfois IRC.
- HTA persiste souvent plus longtemps et peut être définitive.
- Les rechutes sont exceptionnelles (recontamination par un agent infectieux sécréteur d'endotoxine).

Evolution

Évolution à long terme :

- Le pronostic à long terme est corrélé à la sévérité de l'atteinte histologique initiale.
- Guérison complète : 60 - 70 %.
- Séquelles rénales : Protéinurie et/ou HTA et /ou IRC.
 - Recul de 10 – 20 ans = 30 – 40 %(1/3 des cas).
 - Sévères : 10 %.
 - IRT : 3 %.
- Après Transplantation rénale : le risque de récurrence sur le greffon est très faible voire nul.

Éléments du pronostic

Éléments de bon pronostic.

- Age moins de 2ans
- Diarrhée prodromique
- Saison estivale

Éléments initiaux de mauvais pronostic

- Hyperleucocytose initiale sup a 20000/mm³
- Durée de l'anurie initiale plus de 7jrs
- Atteinte neurologique sévère
- HTA permanente

Lésions histologiques

- MAT glomerulaire sup a 50% de glomérules
- Nécrose corticale (65%IRC)
- MAT artérielle (80%IRC)

L'intérêt
d'identifier des
facteurs précoces
de mauvais
pronostic et de
proposer un
traitement
spécifique
précoce

Traitement

- Objectif du traitement:
 - ❖ SHU typique de l'enfant :
 - Traitement purement symptomatique
 - ❖ SHU atypique:
 - Apport de facteur H, I, co-facteur membranaire CD46
 - Éliminer les auto anticorps anti facteur H

Traitement

Traitement symptomatique

Atteinte rénale :

- A permis de diminuer la mortalité.
- EER (60 - 80 % quand anurie > 48h).
- DP : plus simple, plus rapide (sauf si colite sévère ou douleurs abdominales importantes).



Atteinte hématologique :

- Transfusion CG 10 ml/Kg (Hte < 15 % Hb < 8 g%).
- Déleucocyté pour éviter l'immunisation anti HLA (recherche AC lymphocytotoxiques 15 j après chaque transfusion).
- **les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées** car elles risquent d'entretenir et même de majorer la formation de microthrombi voire de thrombose des gros vaisseaux

Traitement

Traitement symptomatique

HTA :

- Par surcharge ou activation du système rénine angiotensine secondaire à l'ischémie.
- Restriction hydrosodée - EER.
- Vasodilatateurs : inhibiteurs calciques (nicardipine, IEC,).(nifédipine)

Convulsions :

- Benzodiazépine.
- Perfusion de phénobarbital ou phénytoïne.

Atteinte colique sévère

- Nutrition parentérale exclusive.

Traitement

Antibiotiques?

- Discuté, non recommandé actuellement
- Indiqué dans diarrhée à shigella
- Cas particulier du pneumocoque (cefotaxime+vancomycine)

Traitement

Traitement à visée pathogénique

l'apport de plasma:

- ⦿ PFC : 30mL/Kg/j
- ⦿ La quantité de plasma limitée par la tolérance de l'hypervolémie.

Traitement

- **Les échanges plasmatiques:**
 - ⊙ En **urgence** dans les MAT
 - ⊙ Par filtration ou centrifugation
 - ⊙ Soluté de substitution : **PLASMA**
 - ⊙ **1 volume plasmatique par jour :**
 - En pratique : 30mL/Kg/j
 - forme gravissime ou réfractaire : 60 ml/kg/j

Traitement

- **Les échanges plasmatiques:**

- ⊙ Séances quotidiennes jusqu'à rémission
 - Plaquettes $> 150.000 /\text{mm}^3$; LDH $< 1.5 \text{ N}$
 - 7 à 9 jours nécessaires en général
- ⊙ Au moins 7 jours
- ⊙ Puis une séance tous les 2 à 3 jours pendant deux semaines
- ⊙ Parfois des périodes de 1 à 3 mois sont nécessaires
- ⊙ Relais par infusion de plasma

Traitement

- **Les corticoïdes:**
 - Prednisone : 1mg/Kg jusqu'à rémission puis décroissance progressive
 - Retenu dans les recommandations anglaises et américaines

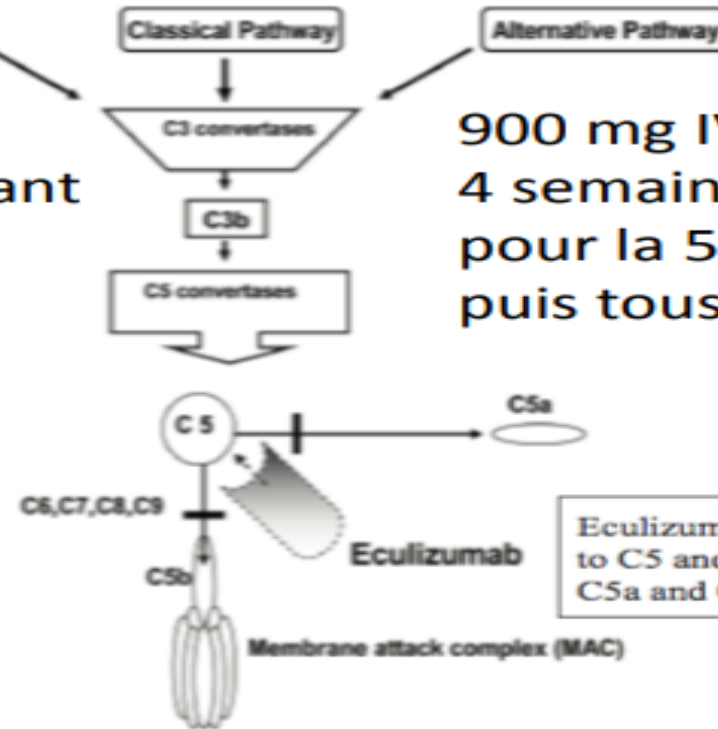
Traitement

Eculizumab

Ac monoclonal recombinant
humanisé anti-C5

Complement proximal functions
are preserved :
- opsonization of micro-organisms
- clearance of immune complexes

Traitement du trigger +++



900 mg IV/semaine pdt
4 semaines puis 1200 mg
pour la 5ème injection
puis tous les 14 jours

Terminal complement activation is inhibited
→ increased susceptibility to meningococcal infections

Figure 10 Blockade of terminal complement activation, adapted from [149]. Eculizumab binds to C5 and prevents the formation of the membrane attack complex by reducing cleavage of C5 to C5a and C5b.

Traitement

Transplantation rénale

- En cas de SHU typique y compris sous cyclosporine le risque de récurrence sur le greffon est presque nul (Niaudet 0,2 %).
- La transplantation à partir d'un donneur vivant apparenté peut être envisagée dans cette situation.
- En cas de SHU atypique : risque de récurrence .
- Chez 11 patients ayant un SHU associé à déficit en facteur H et transplantés : 5 récurrences avec perte du greffon. (Niaudet 2003).

Conclusion

- Le pronostic du SHU s'est amélioré grâce à la qualité du traitement symptomatique.
- La surveillance prolongée de la fonction rénale et de la TA est nécessaire jusqu'à l'âge adulte
- Le SHU en est la complication la plus grave, grevée d'une morbi-mortalité importante et nécessitant la plupart du temps une prise en charge en soins continus ou en réanimation.