

# Encore d'actualité ! *Escherichia coli* et syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant et l'adulte

A question of burning importance! Hemolytic and uremic syndrome in children and adults

Q. Raimbourg · G. d'Ythurbide · E. Rondeau

Reçu le 29 décembre 2011 ; accepté le 24 février 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) à *Escherichia coli* est dû à une microangiopathie thrombotique touchant principalement le rein, entraînant une hypertension artérielle (HTA) et une insuffisance rénale aiguë (IRA). Sa pathogénie comprend une lésion/activation de l'endothélium, essentiellement au niveau rénal, induite par des entérotoxines ou shigatoxines bactériennes. Le SHU typique est la première cause d'IRA du nourrisson et de l'enfant, mais peut aussi être observé chez l'adulte, à tout âge. L'anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, la thrombopénie sans coagulation intravasculaire disséminée et l'insuffisance rénale sont caractéristiques. Dans les SHU typiques, une diarrhée prodromique, volontiers sanglante, est observée, en rapport avec une infection par une entérobactérie pathogène, souvent le *E. coli* O157:H7. D'autres sérotypes peuvent émerger comme l'a montré récemment l'épidémie de diarrhée aiguë et de SHU en Allemagne et en France due à *E. coli* O104:H4. Le SHU typique postinfectieux doit être distingué du SHU atypique lié à des anomalies génétiques des facteurs de régulation de la voie alterne du complément ou des SHU médicamenteux. Le pronostic s'est amélioré, avec une survie des malades de plus de 85 % à un an. L'insuffisance rénale chronique séquellaire est observée dans 10 à 20 % des cas. Le traitement est essentiellement symptomatique : réhydratation, épuration extrarénale, contrôle de l'HTA. Il n'y a pas d'indication aux ralentisseurs du transit ni à une antibiothérapie spécifique. Les perfusions de plasma frais ou les échanges plasmatiques sont discutés chez l'enfant, réservés aux formes graves avec signes neurologiques, et presque systématiques chez

l'adulte. L'eculizumab, anticorps anti-C5, pourrait être utile dans les formes sévères.

**Mots clés** Syndrome hémolytique et urémique · Shigatoxines · Insuffisance rénale · Eculizumab

**Abstract** The hemolytic uremic syndrome (HUS) is related to a thrombotic microangiopathy in the kidney, leading to hypertension and acute renal failure. In the post-infectious, typical form, its pathogenesis includes a lesion/activation of endothelial cells, mainly in the kidney vasculature, induced by bacterial enterotoxins known as the shiga-toxins. Haemolytic anemia with schizocytes, thrombocytopenia without intravascular coagulation and renal failure are present. In typical HUS, a prodromic hemorrhagic diarrhea is observed due to an infection by an enteropathogenic bacteria, mainly the O157:H7 *Escherichia coli*. Recently a very large epidemic of diarrhea complicated by HUS in about 25% of the cases has been observed in Germany. Prognosis has improved greatly, and the patient survival rate is higher than 85% in a year. Chronic renal failure may result in 10 to 20% of the cases. Fresh plasma infusion or plasma exchanges are recommended in most of the cases of typical HUS, especially in severe forms in both children and adults. However, eculizumab, an anti-C5 antibody which is now recommended in complement deficiency-associated HUS, has been shown recently to be effective in post-infectious HUS as well. It may become the firstline treatment of infectious HUS in the near future.

**Keywords** Hemolytic uremic syndrome · Shiga-toxin · Renal failure · Eculizumab

---

Q. Raimbourg  
Service de néphrologie, hôpital Bichat–Claude-Bernard,  
46, rue Henri-Huchard, F-75877 Paris cedex 18, France

G. d'Ythurbide · E. Rondeau (✉)  
Service des urgences néphrologiques et transplantation rénale,  
hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, F-75020 Paris, France  
e-mail : eric.rondeau@tnn.aphp.fr

## Introduction

La très grande épidémie de diarrhée aiguë et de syndrome hémolytique et urémique (SHU) postinfectieux qui a frappé

l'Allemagne et plusieurs pays européens au printemps 2011 montre que cette pathologie reste d'actualité et peut rapidement devenir un problème de santé publique en contexte épidémique [1]. Il est crucial de la détecter au plus vite et d'alerter les autorités sanitaires le cas échéant. Le SHU typique postinfectieux fait partie des microangiopathies thrombotiques (MAT), syndromes associant une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique et des lésions thrombotiques des microvaisseaux [2]. Les thromboses touchent préférentiellement le rein, mais peuvent aussi atteindre le cerveau, le cœur et pratiquement tous les autres organes vitaux.

## Physiopathologie

Les SHU épidémiques associés à des diarrhées sont dus à certaines souches d'entérobactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* principalement) sécrétant des entérotoxines bactériennes. En 1977, Konowalchuk et al. ont isolé une toxine sécrétée par une souche d'*E. coli* responsable de diarrhée hémorragique et de SHU chez l'enfant. Cette toxine a un effet cytotoxique sur les cellules Vero, cellules du rein de singe vert africain, et est appelée verotoxine ou shigatoxine [3]. La plupart des SHU post-diarrhée sont dus à une infection par *E. coli* O157:H7 producteur de shigatoxines ou par *S. dysenteriae* sérotype 1 [4]. *E. coli* O157:H7 est une bactérie qui infeste le tube digestif des bovins ou des ovins, lesquels sont habituellement asymptomatiques. Un dépistage vétérinaire permet de les détecter ; mais certains cas y échappent. Il a été montré que les shigatoxines 1 et les shigatoxines 2 peuvent se lier à un récepteur de surface cellulaire, le globotriaosylcéramide (Gb3), être ainsi internalisées dans les endosomes et aller inhiber l'élongation des chaînes protéiques au niveau de l'ARN de transfert sur les ribosomes [5]. Le détachement, l'apoptose ou la nécrose des cellules endothéliales conduisent à l'exposition de la membrane basale sous-jacente, thrombogénique, conduisant à l'activation des plaquettes et de la coagulation. En effet, deux phénomènes semblent jouer un rôle important : l'agrégation plaquettaire intravasculaire et l'altération des propriétés de la cellule endothéliale qui passe d'une activité antiagrégante plaquettaire, antithrombotique et profibrinolytique, à une activité proagrégante, prothrombotique et antifibrinolytique [6]. Le rôle de l'activation du complément à la surface endothéliale a aussi été suggéré devant des signes discrets et inconstants de consommation du complément à la phase aiguë de la maladie avec une baisse transitoire du C3 [7–9]. L'efficacité de l'eculizumab dans les formes postinfectieuses de SHU semble confirmer cette hypothèse [10].

Les shigatoxines peuvent aussi être cytotoxiques pour les cellules mésangiales et les cellules rénales tubulaires partici-

pant ainsi à la gravité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Les shigatoxines augmentent l'expression endothéliale de molécules d'adhésion telles que E-sélectine, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) ou VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) et favorisent l'adhésion des leucocytes et des plaquettes. Enfin, les shigatoxines peuvent augmenter l'expression d'interleukine (IL)-6 et de MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) dans le rein ainsi que l'expression de TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor-alpha*) et d'IL-1 $\beta$  dans les monocytes macrophages. Ces cytokines augmentent l'expression de Gb3 à la surface endothéliale, rendant les cellules plus susceptibles à l'effet cytotoxique des shigatoxines. Il a aussi été montré que les shigatoxines peuvent être transportées par les leucocytes depuis le côlon jusqu'au rein par voie sanguine [11].

## Signes cliniques

L'incidence du SHU postinfectieux est particulièrement importante chez l'enfant. Cette forme postinfectieuse existe néanmoins chez l'adulte et même chez le sujet âgé et justifie la recherche systématique de la toxine dans les selles de tous les patients présentant un SHU [12]. Chaque année en France, on estime qu'il survient environ 100 cas de SHU postinfectieux, enfants et adultes confondus. L'incidence annuelle est estimée à deux à trois cas pour 100 000 enfants de moins de cinq ans [13]. Les cas sont plutôt observés en été, et plus souvent dans les populations rurales que citadines. Ils sont le plus souvent sporadiques mais des épidémies sont possibles. La contamination est alimentaire, le plus souvent par l'eau, le lait non pasteurisé, ou la viande contaminée, mais aussi parfois par des fruits ou des végétaux. L'intervalle entre l'ingestion de l'aliment contaminé et la survenue de la diarrhée varie de 2 à 12 jours. Typiquement, les infections à *E. coli* O157:H7 induisent une diarrhée non sanglante d'un à trois jours, puis la diarrhée devient sanglante. L'atteinte colique peut être relativement sévère. Cependant, il existe aussi des infections mineures, et *E. coli* O157:H7 peut être retrouvé chez des patients n'ayant pas de diarrhée. La plupart des patients ne sont pas fébriles durant la diarrhée.

À la phase d'état de la maladie, les principaux signes cliniques sont en rapport avec l'IRA et le syndrome de MAT. Ils comprennent : asthénie, fièvre, douleurs abdominales, purpura et troubles neurologiques. Plus rarement, ictère, myalgies et arthralgies sont notés. Les troubles neurologiques centraux vont de la simple céphalée avec confusion aux déficits moteurs, aphasie, troubles visuels, crises convulsives et coma. Une atteinte myocardique est aussi possible et doit être dépistée systématiquement. Sur le plan pulmonaire, des tableaux de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont également été décrits. Ces atteintes viscérales

graves sont plus fréquentes chez l'adulte comme rapporté dans un registre américain [14].

En ce qui concerne l'atteinte rénale, celle-ci est au premier plan et se caractérise par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique et une protéinurie. L'IRA, souvent oligoanurique, est associée habituellement à une hypertension artérielle (HTA) sévère et complique plus de 50 % des cas de SHU [15]. L'examen du fond d'œil peut retrouver un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennes et du vitré. Un décollement rétinien est possible.

La cause prédominante du SHU dans le monde est l'infection par *E. coli* O157:H7. D'autres sérotypes sont possibles, tels que le O104:H4 qui a été responsable de la récente épidémie en Allemagne. Cette dernière bactérie a provoqué plus de 4 000 cas de diarrhée, souvent hémorragique, compliquée dans près de 25 % des cas de SHU. C'est la plus grande épidémie de diarrhée et SHU observée jusqu'à présent [1]. Elle a surtout touché les adultes, contrairement au sérotype O157:H7 habituel qui atteint plus volontiers les enfants ; elle a atteint plutôt les femmes, avec un tableau septique important inhabituel, une atteinte pulmonaire fréquente et des atteintes neurologiques sévères. L'analyse génomique de la bactérie en cause, *E. coli* O104:H4, a montré qu'elle dérive d'une bactérie normalement rencontrée dans le tube digestif de l'Homme (et non du bétail comme *E. coli* O157:H7), qu'elle a acquis par transfert plasmidique les gènes de virulence, ainsi que les gènes de résistance aux

antibiotiques, et les gènes des shigatoxines [16]. La source de contamination a été identifiée : il s'agit de graines germées, provenant d'Égypte, et importées en Europe via l'Angleterre [17]. Il est probable que d'autres épidémies de ce type vont survenir dans le futur.

### Signes biologiques

Les explorations nécessaires au diagnostic de SHU, à la détermination de sa cause et à l'évaluation du retentissement viscéral sont indiquées dans le Tableau 1. L'anémie hémolytique de type microangiopathique est caractéristique : anémie régénérative, avec présence de schizocytes. La réticulocytose est augmentée, ainsi que le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique, l'hémoglobinémie, l'hémoglobulinurie et la bilirubine non conjuguée. L'haptoglobine sérique est diminuée. Le test de Coombs est négatif. La thrombopénie est constante, rarement très profonde à la différence du purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT), sans signe de coagulation intravasculaire disséminée. Les temps de Quick et temps de céphaline activée sont normaux. Les taux de fibrinogène et des autres facteurs de coagulation sont eux aussi normaux dans plus de 90 % des cas. Il existe cependant une discrète augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) dans le sang et l'urine, témoignant d'une activation minime de la fibrinolyse. Une recherche bactériologique est nécessaire pour *E. coli* O157:

**Tableau 1** Explorations devant une suspicion de syndrome hémolytique et urémique (SHU)

#### Diagnostic de la microangiopathie thrombotique

Numération formule sanguine + plaquettes, réticulocytes, schizocytes, haptoglobine, lactico-déshydrogénases ; test de Coombs ; taux de prothrombine, temps de céphaline activé

#### Évaluation du retentissement viscéral

Atteinte rénale (urée, créatinine, ionogramme sanguin, protéinurie, examen cytobactériologique des urines)

Atteinte neurosensorielle (fond d'œil, imagerie par résonance magnétique cérébrale au moindre signe)

Atteinte cardiaque (électrocardiogramme, troponine) et pancréatique (amylase, lipase)

#### Enquête étiologique

SHU postinfectieux (coproculture ; recherche de vérotoxine dans les selles (PCR) ; sérodiagnostic des entérobactéries)

SHU atypique : dosage du complément sérique (C3, C4, CH50)<sup>b</sup> et étude du facteur H, et du facteur I (dosage antigénique<sup>b</sup>,

dosage d'activité<sup>b</sup>, séquençage du gène), du C3 et du facteur B ; étude de la protéine MCP (CD46) sur les leucocytes

Purpura thrombotique thrombocytopenique : dosage d'ADAMTS-13, la protéase du facteur de Willebrand<sup>b</sup>

#### Contexte d'auto-immunité

Recherche de facteurs antinucléaires, et d'anticorps anti-ADN

#### Plus rarement

Ponction-biopsie rénale (éventuellement transjugulaire)<sup>a</sup> afin de confirmer les lésions de microangiopathie thrombotique, de s'assurer de l'absence de néphropathie sous-jacente (glomérulonéphrite chronique notamment), d'évaluer le pronostic de récupération de la fonction rénale

#### Sérothèque<sup>b</sup>, plasmathèque<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Selon indications particulières.

<sup>b</sup> Avant toute perfusion de plasma.

H7 qui peut être détecté en mettant en culture les fèces sur un milieu agar contenant du sorbitol (Mac Conquey agar). En l'absence de diarrhée, un écouvillonnage rectal est utile. Une recherche de shigatoxines par *polymerase chain reaction* (PCR) dans les selles doit aussi être pratiquée [18]. Une baisse du complément sérique (CH50, C3 et C4) a été observée chez certains malades. Un dosage des différents composants de la voie alterne du complément, dont le facteur H, le facteur I et la protéine MCP, doit être effectué avant toute transfusion de plasma. De même, un dosage de l'activité ADAMTS-13, la protéase du facteur de Willebrand, avec recherche d'inhibiteur, doit être effectué. L'activité de l'ADAMTS13 est attendue normale ou modérément abaissée, alors qu'elle est effondrée dans les tableaux de PTT acquis auto-immuns [19].

### Anatomopathologie

La ponction-biopsie rénale (PBR) au cours du SHU avec IRA a un intérêt diagnostique et pronostique mais est rarement nécessaire pour établir le diagnostic [20]. La thrombopénie et l'HTA empêchent souvent de réaliser ce geste par voie percutanée à la phase initiale. Les lésions peuvent toucher les glomérules, les artéoles préglomérulaires et les artères intrarénales. Les lésions glomérulaires typiques associent un gonflement des cellules endothéliales et un élargissement de l'espace sous-endothélial qui réduisent le diamètre des capillaires glomérulaires. Des thrombi obstruent ces capillaires. Les lésions artériolaires et artérielles sont irrégulières et constituées de thromboses faites d'agrégats plaquettaires et de fibrine, associées à une prolifération cellulaire intima. Cette obstruction artériolaire entraîne une rétraction ischémique des glomérules en aval. Au maximum, une nécrose corticale est possible. Des lésions semblables de la microcirculation ont été démontrées dans d'autres organes. Les lésions artérielles sont de pronostic moins favorable, une insuffisance rénale plus ou moins sévère pouvant persister après l'épisode initial. D'autres lésions, glomérulaires ou vasculaires chroniques, préexistantes, peuvent être découvertes à l'occasion du SHU et ont un impact péjoratif sur le pronostic. En revanche, l'existence d'une nécrose tubulaire aiguë sur la biopsie est de pronostic favorable [21].

### Diagnostic du SHU postinfectieux devant un syndrome de MAT

Il n'est pas toujours facile de reconnaître d'emblée le SHU typique postinfectieux, en dehors d'un contexte épidémique. En effet, les signes digestifs ou neurologiques peuvent aussi s'observer dans les SHU atypiques par anomalies génétiques de la voie alterne du complément (déficit en facteur H, facteur I, CD46 ou MCP, mutations avec gain de fonction du C3 ou du facteur B), ou dans le PTT par déficit acquis auto-

immun en ADAMTS-13 [19,22]. La notion d'un repas contaminant (habituellement à base de viande crue ou peu cuite, mais aussi les graines germées) dans les 10–15 jours précédant l'admission, la diarrhée hémorragique, les tests bactériologiques adaptés à la recherche d'*E. coli* 0157:H7 ou d'autres sérotypes orientent vers le SHU postinfectieux. Les autres étiologies de SHU se rencontrent dans des contextes très différents chez l'adulte : SHU de la fin de grossesse ou du post-partum qui peut être difficile à distinguer du HELLP syndrome (*hemolysis elevated liver enzymes. Low platelets*) et qui habituellement correspond à la révélation tardive d'un déficit hétérozygote en protéines régulatrices de la voie alterne du complément ; SHU de la sclérodermie et SHU de l'HTA maligne liée à une néphroangiosclérose primitive ou une glomérulonéphrite chronique ; SHU dans le cadre d'un lupus érythémateux disséminé, ou d'un syndrome des antiphospholipides ; SHU postchimiothérapie (gemcitabine, mitomycine C) [20]. De très nombreux médicaments ont été mis en cause dans des cas de SHU : tacrolimus (1 à 5 % des patients), ciclosporine A, interféron- $\alpha$ , clopidogrel et quinine [23]. Plus récemment, des formes de MAT rénales ont été rapportées avec les nouveaux anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*, bevacizumab) ou inhibiteurs de la tyrosine-kinase du VEGF (sunitinib) [24,25].

Des signes évocateurs de SHU ont été observés au cours des leucémies aiguës promyélocyaires, des cancers de la prostate, des carcinomes gastriques ou pancréatiques. Des signes de CIVD sont souvent associés, et les lésions pourraient être en rapport avec des embolies tumorales. Des SHU ou PTT parfois sévères ont aussi été rapportés après allogreffe de moelle, mais les critères diagnostiques sont souvent flous, de sorte que l'incidence réelle et les conséquences de ces MAT sont difficiles à établir [26].

### Traitement

#### Traitement symptomatique

Le développement de l'IRA chez les patients atteints de SHU impose une surveillance très précise et régulière de l'état d'hydratation pour éviter la surcharge hydrosodée et les épisodes d'HTA et d'œdème pulmonaire. Le recours à la dialyse est nécessaire dans plus de 60 % des cas. En cas de surcharge manifeste, des diurétiques à forte dose type furosémide 125 à 500 mg par voie veineuse peuvent être utilisés pour augmenter la diurèse. La dialyse soustractive ou l'ultrafiltration isolée sont en général plus efficaces. L'HTA doit être traitée avec des agents vasodilatateurs et en particulier par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, associés ou non aux inhibiteurs calciques ou aux bêtabloquants. Ils permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et

de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. Il s'agit d'un élément essentiel du traitement symptomatique avec un objectif tensionnel strict ne dépassant pas 120 mmHg de systolique.

En cas de diarrhée aiguë sanglante, les patients doivent être admis à l'hôpital et isolés. Une réhydratation intraveineuse et le maintien d'un apport hydrique suffisant permettent de limiter la sévérité de l'atteinte rénale, surtout si cette hydratation est débutée avant l'apparition de l'IRA.

Dans les diarrhées à *E. coli* toxigènes, les antibiotiques ne doivent pas être administrés, à l'exception de rares bactériémies associées, au risque d'augmenter la fréquence de survenue d'un SHU par un mécanisme qui reste encore mal connu mais qui fait probablement appel à une lyse bactérienne massive dans la lumière digestive [27]. De même, il n'est pas recommandé d'administrer des agents inhibiteurs de la motilité digestive ou des dérivés opiacés, car ils semblent également augmenter le risque de SHU ou de complications neurologiques. L'isolement peut être levé dès que la coproculture est négative, ce qui survient souvent rapidement, en quelques jours.

Les patients qui développent un SHU peuvent devenir assez rapidement sévèrement anémiques, et le recours aux transfusions est parfois nécessaire. Celles-ci doivent cependant être prudentes, car elles peuvent favoriser l'HTA. Il est préférable d'éviter les transfusions de plaquettes, à moins d'une hémorragie clinique significative ou d'un geste invasif envisagé. En effet, les perfusions de plaquettes semblent aggraver les microthromboses.

L'IRA régresse souvent intégralement après le SHU, mais en fonction de la sévérité de l'épisode initial et de la nécessité de dialyse, des séquelles restent possibles dans 10 à 20 % des cas [28]. En cas d'insuffisance rénale chronique, la maladie s'éteint habituellement quand le stade de la dialyse est atteint. Le SHU typique fait partie des maladies à déclaration obligatoire et est recensé comme « risque infectieux » d'origine alimentaire (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire>).

### Échanges plasmatiques

Chez l'enfant, les échanges plasmatiques sont réservés aux formes graves de SHU. Chez l'adulte, la présentation des PTT et des SHU est souvent complexe, ne permettant pas de prédire précisément d'emblée s'il s'agit d'un déficit en ADAMTS13 ou d'un autre mécanisme. Il est donc recommandé d'entreprendre rapidement des perfusions de plasma ou des échanges plasmatiques et de surveiller l'évolution clinique [29,30]. Bien entendu, le plasma frais est le liquide de substitution qui doit être employé au cours des échanges plasmatiques pour ces patients. Leur efficacité au cours du SHU post-diarrhée a été discutée, notamment chez l'enfant

[31]. Nous manquons d'études prospectives randomisées permettant d'affirmer avec un haut niveau de preuve l'efficacité du plasma dans le SHU post-diarrhée, alors que cela est bien établi dans le SHU atypique ou le PTT. Chez l'adulte, l'étude rétrospective de Dundas et al. suggère cependant que les échanges plasmatiques pourraient diminuer la mortalité chez le sujet âgé [32]. L'effet bénéfique du plasma dans le SHU postinfectieux pourrait être lié à l'apport d'anticoagulants naturels comme l'antithrombine III, et l'apport de régulateurs de la voie alterne du complément, tels que le facteur H ou le facteur I, qui semblent aussi impliqués dans la pathogénie du SHU postinfectieux (cf. infra). La durée optimale du traitement est encore inconnue. Les échanges plasmatiques quotidiens sont habituellement poursuivis jusqu'à l'obtention d'une normalisation stable des plaquettes. Le taux de LDH qui reflète à la fois l'ischémie tissulaire et l'hémolyse est également un bon marqueur de la réponse au traitement [33]. Il est important de connaître les risques liés à la pratique des échanges plasmatiques, avec une morbidité de 26 % et une mortalité estimée à 2 %. Récemment, au cours de l'épidémie de SHU à *E. coli* O104:H4, des immunoabsorptions ont été pratiquées avec succès semble-t-il chez des malades présentant des signes neurologiques sévères et persistants à distance du début de la maladie. L'hypothèse sous-jacente était celle d'une vascularite à immuns complexes postinfectieuse, qui n'a pas été réellement démontrée [34].

### Indications de l'eculizumab

Corticothérapie et immunosuppresseurs ne sont pas justifiés dans les SHU postinfectieux. En revanche, l'eculizumab, anticorps anti-C5 humanisé, qui bloque le C5 et empêche la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 semble être efficace dans les SHU postinfectieux. Il a été démontré que l'eculizumab est remarquablement efficace dans les SHU atypiques, permettant la correction de la thrombopénie en quelques jours ou quelques semaines, l'arrêt de l'hémolyse et dans un grand nombre de cas la récupération de la fonction rénale [35,36]. Au cours de l'épidémie de SHU à *E. coli* O104:H4 du printemps 2011 en Allemagne, l'eculizumab a été employé avec succès, permettant une amélioration rapide des signes hématologiques et rénaux et une réduction considérable de la mortalité [37]. Ces résultats favorables ont été aussi observés chez l'enfant en France et au Canada, et chez l'adulte au cours de l'épidémie à *E. coli* O104:H4 qui est survenue dans la région bordelaise en même temps que l'épidémie allemande. Bien que le SHU typique ne soit pas encore une indication officielle de l'eculizumab, le recours à ce nouveau traitement doit être discuté rapidement dans les formes sévères d'emblée, ou en l'absence d'amélioration rapide des symptômes chez l'enfant ou chez l'adulte.

**Conflit d'intérêt :** le Dr Rondeau est investigateur dans l'étude « eculizumab et SHU atypique » menée par le laboratoire Alexion.

## Références

- Frank C, Werber D, Cramer JP, et al (2011) Epidemic profile of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report. *N Engl J Med* 365:1771–80
- Benz K, Amann K (2010) Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:242–7
- Konowalchuk J, Speirs JL, Stavric S (1977) Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 18:775–9
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL (2005) Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 365:1073–8
- Moake JL (2002) Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589–600
- Tsai HM (2006) The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney International* 70:16–23
- Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, et al (2011) Alternative pathway activation of complement by shiga-toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 187:172–80
- Ståhl AL, Sartz L, Karpman D (2011) Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 117:5503–13
- Orth D, Khan AB, Naim A, et al (2009) Shiga-toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 182:6394–400
- Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, et al (2011) Eculizumab in severe shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 364:2561–3
- Te Loo DM, Monnens LA, Van der Velden TJ, et al (2000) Binding and transfer of verotoxin by polynuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 95:3396–402
- Dundas S, Todd WT, Stewart AI, et al (2001) The central scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 33:923–31
- Decludt B, Bouvet E, Mariani-Kurkdjian E, et al (2000) Haemolytic uraemic syndrome and shiga-toxin producing *Escherichia coli* infection in children in France. *Epidemiol Infect* 124:215–20
- Karpac CA, Li X, Terrell DR, et al (2008) Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haematol* 141:696–707
- Noris M, Remuzzi G (2005) Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16:1035–50
- Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, et al (2011) Origins of the *Escherichia coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. *N Engl J Med* 365:709–17
- Buchholz U, Bernard H, Werber D, et al (2011) German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 365:1763–70
- Pennington H (2010) *Escherichia coli* O157 *Lancet* 376:1428–35
- Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, et al (2010) Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 5:e10208
- Hertig A, Ridel C, Rondeau E (2010) Hemolytic uremic syndrome in adults. *Nephrol Ther* 6:258–71
- Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, et al (2002) Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 17:1228–34
- Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676–87
- Medina PJ, Sipols JM, George JN (2001) Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8:286–93
- Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J, et al (2007) Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 8:177–8
- Roncone D, Satooskar A, Nadasdy T, et al (2007) Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:287–93
- Hahn T, Alam AR, Lawrence D, et al (2004) Thrombotic microangiopathy after allogeneic blood and marrow transplantation is associated with dose-intensive myeloablative conditioning regimens, unrelated donor, and methylprednisolone T-cell depletion. *Transplantation* 78:1515–22
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al (2000) The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections. *N Engl J Med* 342:1930–6
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al (2003) Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 290:1360–70
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 325:393–7
- Bitzan M, Schaefer F, Reymond D (2010) Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 36:594–610
- Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, et al (1988) Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma: a multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2:279–85
- Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al (1999) Effectiveness of therapeutic exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157: H7 outbreak. *Lancet* 354:1327–30
- Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M (2011) Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated hemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 378:1089–93
- Greinacher A, Friesecke S, Abel P, et al (2011) Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated hemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet* 378:1166–73
- Köse O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, et al (2010) New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 36:669–72
- Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA (2010) Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 5:976–7
- Kemper MJ (2011) Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 27:161–4