

Le syndrome hémolytique et urémique atypique

Où en est-on en 2009 ?

LE syndrome hémolytique et urémique (SHU), caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë, est du à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) (altérations des endothéliums, épaissement des parois, thrombi obstruant les vaisseaux) touchant surtout les microvaisseaux des reins, parfois ceux du cerveau ou d'autres organes.

Chez l'enfant, la forme habituelle (95% des cas) est due à une infection par des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines. Les SHU sans cause identifiée sont dits atypiques (SHUa) et représentent 5% des SHU de l'enfant, mais la majorité des SHU de l'adulte. Au cours des dix dernières années, il a été démontré que le SHUa est du à une dérégulation de la voie alterne du complément. Ces progrès dans la compréhension du mécanisme de la maladie ont ouvert la voie vers un nouveau traitement : l'eculizumab, bloqueur du complément.

LE SHUA, UNE MALADIE DUE A LA DEREGULATION DU COMPLEMENT

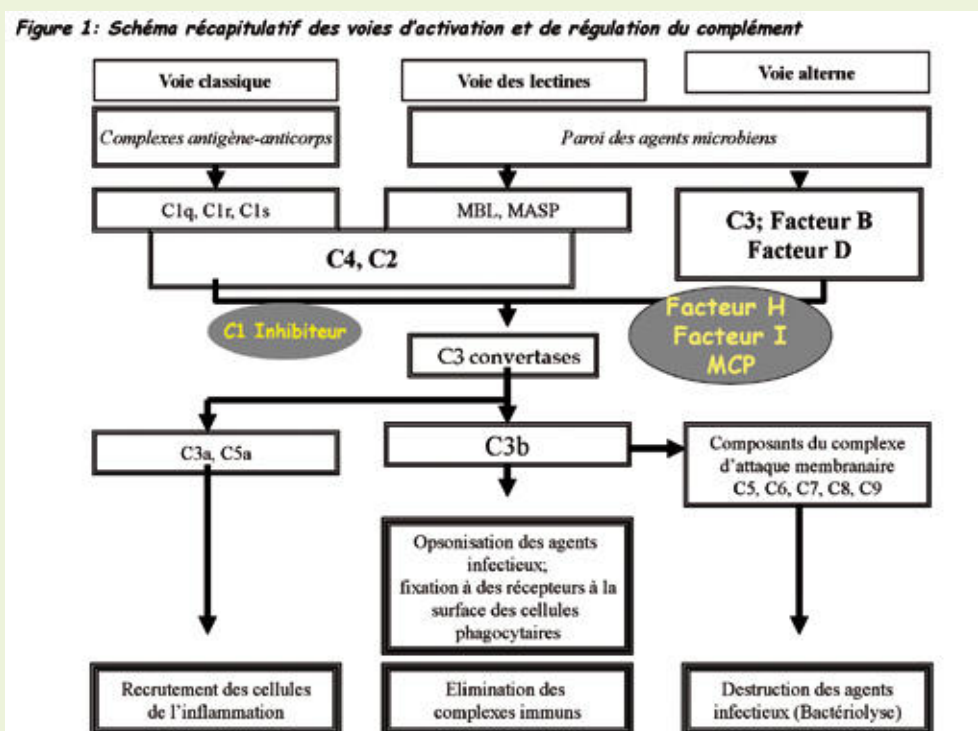
L'activation de la voie alterne du complément, qui permet la lyse des microbes, est le principal sys-

tème de défense contre les infections (figure 1). Cette activation est strictement contrôlée à la surface des cellules des individus par des protéines régulatrices : le facteur H (CFH), le facteur I (CFI), et la membrane cofactor protein (MCP ou CD46), protéine non circulante ancrée dans les membranes des cellules. De nombreux travaux ont permis, ces dix dernières années, d'impliquer 4 protéines de régulation de la voie alterne du complément, CFH, MCP, CFI et la thrombomoduline (THBD) (qui coopère avec le CFI) et 2 protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (CFB) dans la

Chantal LOIRAT¹, Fadi FAKHOURI²,
Arnaud GARNIER¹, Frank BIENAIME³,
Anne-Laure SELLIER-LECLERC¹,
Véronique FREMEAUX-BACCHI⁴.

1. Service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris
2. Service de Néphrologie et Immunologie Clinique, CHU, Nantes
3. Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm UMRS 872, Paris
4. Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Figure 1



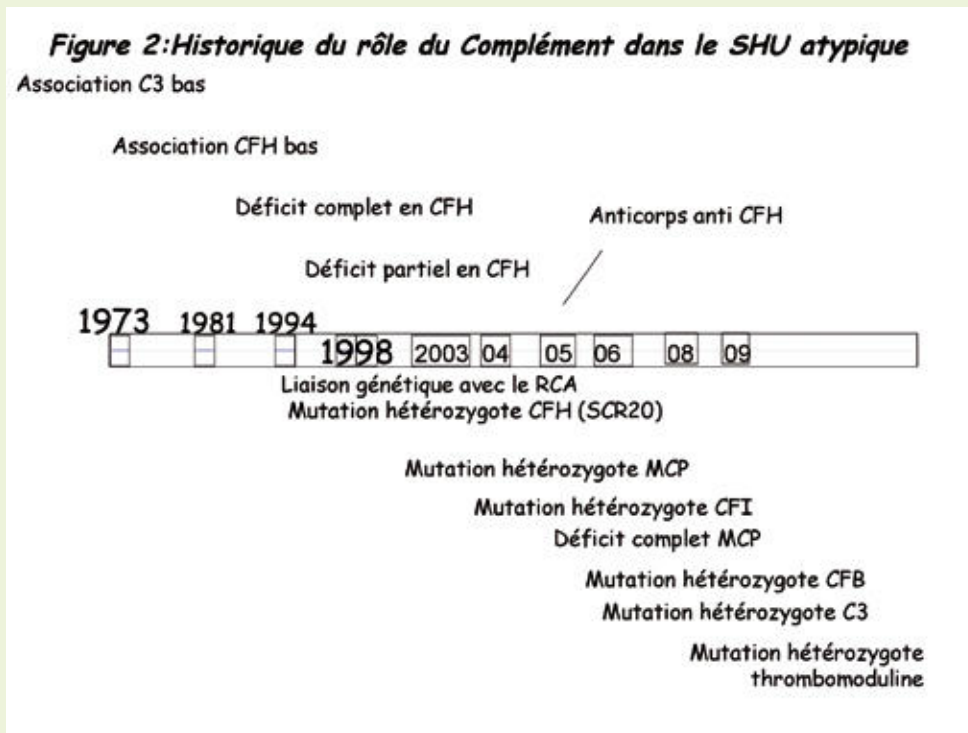


Figure 2

pathogénie du SHUa (figure 2). Des mutations des gènes de ces protéines entraînent la perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément, générant les lésions de MAT.

Une mutation du CFH est retrouvée chez 20 à 30% des patients, de MCP chez 10 à 15%, du CFI chez 4 à 10%, du CFB chez 1 à 2%, du C3 chez 5 à 10%. Cinq à 10% des patients ont des mutations combinées. Environ 6% des patients ont un déficit fon-

ctionnel acquis du CFH, lié à des anticorps anti-CFH. Récemment des mutations de THBD ont été rapportées chez 5% des patients (tableaux 1 et 2). Le Registre Français concerne actuellement 217 patients, pris en charge dans 36 Services de Néphrologie d'Adultes et 24 Services de Néphrologie Pédiatrique (tableau 1). Chez 89 patients, la maladie a commencé dans l'enfance (âge 1.5 ± 4.2 ans, de 3 jours à 16 ans), et chez 128 patients, à l'âge adulte (âge 34 ± 17 ans, de 18 à 87 ans).

Tableau 1
Fréquence des différentes anomalies du complément chez les 217 patients atteints de SHU atypique du Registre Français, en fonction de l'âge du début.

	Total	Début dans l'enfance	Début à l'âge adulte
Nombre de patients	217	89	128
CFH	27%	20%	32%
CFI	11%	9%	14%
MCP	10%	14%	7%
C3	9%	6%	11%
CFB	2%	1%	2%
Plus d'une mutation	7%	11%	3%
Anticorps anti-CFH	6%	11%	2%
Anomalies du complément		72%	71%

CLINIQUE ET PRONOSTIC DU SHUA

Âge du début, événements déclenchant, caractère familial ou sporadique

Chez l'enfant, un début très précoce, parfois dès les premiers jours de vie, est caractéristique des SHUa avec mutation du CFH ou CFI (âge médian 6 mois et 2 mois respectivement dans la cohorte pédiatrique française). Le début de la maladie avant l'âge d'un an est exceptionnel chez les enfants avec mutation de MCP. Les patients avec anticorps anti-CFH sont le plus souvent des préadolescents/adolescents. Chez l'adulte, l'âge est similaire quelque soit l'anomalie génétique (tableau 2).

Un épisode infectieux (gastroentérite, infection respiratoire haute) déclenche la poussée de SHU dans la moitié des cas. La grossesse (post-partum) est souvent l'événement déclenchant chez les femmes (18% des femmes, Registre Français).

Moins de 20% des SHUa sont familiaux, touchant des frères et sœurs ou, parfois, plusieurs générations. L'absence d'histoire familiale de SHU n'exclut pas une transmission génétique de la maladie. La pénétrance du SHUa associé à des mutations du complément ou de la THBD ne dépasse pas 50% : la moitié seulement des membres de la famille porteurs d'une mutation ont la maladie. Il est donc impossible de prédire le risque de survenue d'un SHU chez les membres de la famille qui ont une mutation. Pour les mêmes raisons, le conseil génétique est très difficile, puisqu'il est impossible de prédire si un fœtus porteur d'une mutation aura ou non la maladie.

Gène ou sous-groupe	Fréquence dans le SHUa	Age au début Enfants Adultes (min)	Risque de décès ou d'IRT au 1 ^{er} épisode ou en moins d'un an	Risque de rechutes	Risque de récurrence après transplantation rénale	Plasmathérapie indiquée
CFH	20-30%	Naissance <i>Tout</i>	60-70%	30-40%	80-90%	Oui
CFI	4-10%	Naissance <i>Tout</i>	50%	30%	50-80%	Oui
MCP	10-15%	> 1an <i>Tout</i>	0% chez l'enfant	80% chez l'enfant	< 20%	Discutable
C3	10%	7mois <i>Tout</i>	50% (7/14)	60% (4/7)	50% (5/12)	Oui
CFB	1-2%	1mois <i>Tout</i>	50% (3/6)	3/3 pas en IRT	100% (3/3)	Oui
THBD	5%	6mois <i>Aucun</i>	ND*	60% (4/7)	1 patient	ND
Anti-CFH	6 %	Surtout 6-13 ans	30-40%	70%	1 patient	Oui (+ IS)

Pronostic

Le pronostic est réservé (tableau 2). Dans la cohorte de patients français, la mortalité à la phase aiguë a été de 7% chez les enfants, principalement liée à l'atteinte du système nerveux central (observée chez 15% des enfants et 9% des adultes), 3% chez les adultes. Une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) dès la première poussée a été observée chez 19% des enfants et 41% des adultes. Au dernier suivi, 37% des cas à début pédiatrique et 70% des cas à début tardif avaient évolué vers l'IRT.

Des rechutes peuvent survenir quelque soit le génotype, mais elles sont particulièrement fréquentes chez les patients avec mutation de MCP et anticorps anti-CFH.

Le pronostic varie en fonction du type de mutation. Le pronostic le plus sévère est observé chez les patients avec mutation du CFH, quelque soit l'âge : 60-70 % des patients décèdent (mortalité 20 à 30%) ou évoluent vers l'IRT dès la dernière poussée ou en moins d'un an. En revanche, chez les enfants avec mutation de MCP, le risque de décès ou d'évolution vers l'IRT la première année est nul ou très faible. Ces patients ont des rechutes,

mais récupèrent une fonction rénale normale après chaque poussée. Toutefois, environ 20% des enfants évoluent vers l'IRT après quelques années, après plusieurs rechutes. Le pronostic des SHUa associés à une mutation de MCP semble plus sévère chez l'adulte, chez qui une évolution vers l'IRT est fréquente, souvent dès la première poussée (Registre Français).

Parmi les patients avec mutation du CFI, la moitié décèdent (mortalité 9%, principalement chez les très jeunes enfants) ou évoluent vers l'IRT dès la première poussée. Les patients qui n'ont qu'une mutation du CFI ont un pronostic beaucoup plus favorable que ceux qui ont une mutation du CFI associée à une autre mutation. Le pronostic des SHU avec mutation du C3 ou CFB (50% en IRT au premier épisode), ou de THBD, est également sévère (tableau 2).

Les SHUa avec anticorps anti-CFH semblent avoir un bon pronostic si le diagnostic et le traitement sont faits précocement.

RÉCIDIVE RÉNALE DU SHUA APRÈS TRANSPLANTATION

Le risque de récurrence du SHUa, avec perte du greffon, est très élevé en cas de mutation du CFH (80-90%), du CFI (50-80%),

du C3 (50%) et du CFB (100%, mais peu de cas), faible ($\leq 20\%$) en cas de mutation de MCP, car le greffon apporte la protéine MCP non mutée (tableau 2). Le risque de thrombose du greffon est par ailleurs élevé chez l'enfant atteint de SHUa. La greffe avec donneur vivant apparenté est contre-indiquée.

Le risque de récurrence en cas d'anticorps anti-CFH est mal connu, mais semble important si un taux d'anticorps élevé persiste au moment de la greffe.

TRAITEMENT

La plasmathérapie

C'est le traitement de première ligne, malgré l'absence d'essais thérapeutiques prospectifs. Le plasma frais congelé (PFC) apporte du CFH, CFI, CFB et C3. Les échanges plasmatiques (EP) i) soustraient les facteurs mutés, les anticorps anti-CFH, et sans doute des facteurs divers contribuant aux lésions de MAT ii) permettent d'apporter de grandes quantités de PFC sans risque de surcharge volémique et de défaillance cardiaque. Il existe dans la littérature 9 observations d'enfants avec mutations du CFH traités à la phase aiguë par les EP (ou des perfusions de PFC) puis au long cours par EP ou PFC (1/ semaine à toutes les

Tableau 2

Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de SHU atypique selon l'anomalie du complément. Tout : à tout âge ; IRT : insuffisance rénale terminale ; IS : traitement immunosuppresseur ; ND : non documenté *Sur 7 patients avec mutation de THBD, 3 étaient en IRT et 3 avaient des séquelles rénales au dernier suivi (réf 7)

Tableau 3
Plasmathérapie
recommandée pour le
SHU atypique (réf 10)

Quand débiter la plasmathérapie ?
<ul style="list-style-type: none"> • Dès que possible (dans les 24 h) • Dès que l'état du patient le permet (tension artérielle équilibrée, perturbations hydro-électrolytiques et anémie corrigées)
Quelle technique et quel volume ?
<ul style="list-style-type: none"> • EP : 1,5 volume plasmatique (60–75 ml/kg) avec PFC pour la restitution) • Si les EP sont impossibles, perfusion de PFC 10–20 ml/kg (si la tension artérielle et la fonction cardiaque le permettent)
Quelle fréquence le 1er mois ?
<ul style="list-style-type: none"> • Tous les jours pendant 5 jours • 5 par semaine pendant 2 semaines • 3 par semaine pendant 2 semaines
Quelles sont les situations où la plasmathérapie peut être arrêtée rapidement ?
<ul style="list-style-type: none"> • SHUa avec mutation de MCP (EP souvent faits lors des poussées, efficacité incertaine)
Quelle fréquence après le premiers mois ?
<ul style="list-style-type: none"> • Empirique : chercher la dose minimale et l'intervalle maximal pour chaque patient • Ne pas arrêter la plasmathérapie en cas de mutation du CFH

2-3 semaines). Deux de ces enfants ont évolué vers l'IRT après 4 ans et 6.5 ans. Les autres avaient une fonction rénale conservée avec un recul de 1 à 3 ans. En France, sur 7 enfants sous plasmathérapie, tous sauf 1 ont une fonction rénale normale avec un recul de 6 mois à 6 ans. Les recommandations établies récemment par l'European Pediatric Study Group for HUS sont indiquées dans le tableau 3. Un protocole similaire est recommandé pour la prévention de la récurrence après greffe rénale : la prévention de la récurrence par des EP débutés juste avant la greffe et maintenus à long terme a été démontrée dans quelques cas.

Chez les patients avec anticorps anti-CFH, les EP doivent être associés à des corticoïdes et un traitement immunosuppresseur, pour prévenir la réémergence des anticorps et les rechutes à l'arrêt des EP.

Notons que compte tenu de la fréquence du déclenchement des poussées par les infections, l'éradication des foyers ORL ou dentaires est justifiée. Le bénéfice des vaccins l'emporte

probablement sur le risque de déclencher une rechute.

La greffe combinée foie + rein

Le CFH, CFI, CFB et C3 sont fabriqués par le foie. Il était donc logique de proposer une greffe de foie associée à la greffe de rein, pour guérir définitivement les patients. Nous avons connaissance d'un total de 11 greffes combinées (10 enfants et 1 adulte, mutation du CFH chez 10, du CFB chez 1), avec un programme d'EP intensif entourant l'intervention : 9 ont été un succès, mais la mortalité opératoire a été de 20% (2/10) chez les enfants. L'indication de greffe combinée demande donc une analyse approfondie des risques au cas par cas.

Les bloqueurs du complément : l'eculizumab

Beaucoup d'espoir repose sur un traitement totalement novateur : les bloqueurs du complément. L'un d'eux, l'eculizumab (SolirisR, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA), est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément,

qui bloque ainsi la fabrication du complexe d'attaque membranaire. L'eculizumab est utilisé depuis plusieurs années chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, avec une tolérance excellente. Le principal risque est celui d'infection méningococcique puisque le complexe d'attaque membranaire est indispensable pour la défense contre les méningocoques. La vaccination par le vaccin tétravalent est donc obligatoire. Les observations de 6 patients traités par eculizumab pour SHUa sur reins natifs (2 patients sans mutation identifiée) ou récurrence après greffe (4 patients, 3 avec mutation du CFH, 1 avec mutation du C3) ont été publiées ou rapportées. Un des 6 patients, traité tardivement, a évolué vers l'IRT malgré une réponse hématologique favorable.

Chez les 5 autres, le traitement a permis l'arrêt des EP, et même le contrôle de formes réfractaires aux EP. Une vingtaine d'autres patients ont été traités avec des résultats également très encourageants. Quatre essais thérapeutiques ont débuté en Juillet 2009

en France et dans plusieurs pays (67 centres), chez des adultes de plus de 18 ans et des adolescents de 12 à 18 ans (pas en France pour ces derniers) atteints de SHUa sensibles ou résistants au plasma, qu'il s'agisse de la maladie initiale ou d'une récurrence après greffe (www.alexionpharma.com). L'eculizumab est administré par voie intra veineuse en 35 minutes, 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines. Le traitement dans le cadre des protocoles dure 26 semaines. Les inclusions (45 patients) devraient finir début 2010. Viendront ensuite les essais chez les enfants de moins de 12 ans (et les adolescents en France) et les patients à

très haut risque de récurrence après greffe.

D'autres types de bloqueurs du complément n'agissant qu'au niveau des endothéliums vasculaires sans bloquer l'activation du complément dans le sang circulant, devraient être disponibles dans les années qui viennent.

Le concentré de CFH et le CFH recombinant

Le laboratoire LFB (Laboratoire Français Fractionnement et Biotechnologies) a mis au point un concentré de CFH à partir du plasma humain. Les premières études chez l'homme devraient

débuter en 2011. Du CFH recombinant devrait aussi être disponible dans quelques années.

En conclusion, les progrès dans la compréhension du mécanisme du SHUa ouvrent aujourd'hui la voie à des thérapeutiques totalement innovantes, dont on est en droit d'espérer qu'elles éviteront l'évolution vers l'IRT et permettront aux patients atteints de SHUa d'être transplantés avec succès.

Nous remercions vivement l'AIRG-France pour son aide financière qui permet la recherche et les progrès, et les patients et leur famille pour leur participation à la recherche. •

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-2400.
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical haemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
- Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009, 114: 2837-2845.
- Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-4952.
- Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, et al. The high frequency of Complement Factor H-Related CFHR1 Gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 447-450.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *New Engl J Med* 2009; 361: 345-357.
- Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Regnier CH, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009, in press.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008; 12: 619-629.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. The European Paediatric Study Group for HUS. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
- Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2009 Oct 11.
- Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G; Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 940-949.
- Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 2008; 22:65-74.
- Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 544-546.
- Mache CJ, Acham-Roschitz B, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 June 25.
- Nurnberger J, Witzke O, Saez AO, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-544.
- Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With a CFH Mutation. *Am J Kidney Dis* 2009 Oct 24.
- Jungraithmayr TC, Hofer J, Mark W, et al. Successful renal transplantation in a 10 year old boy with factor H associated hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis and eculizumab. 5th Congress of the International Pediatric Transplantation Association, Istanbul, April 18-21, 2009.
- Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, de Ligny BH. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009, 9:2644-2645.