



Chantal Loirat

→ SYNDROME hémolytique et urémique atypique

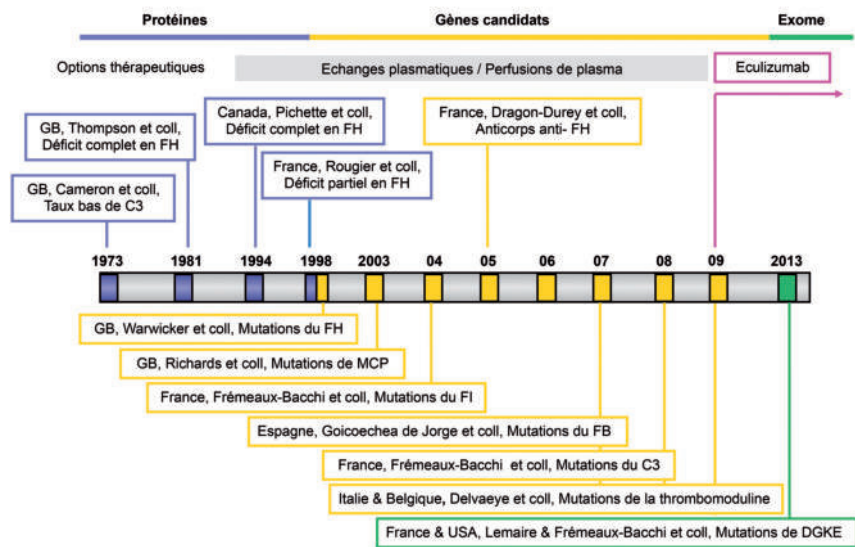
PAR CHANTAL LOIRAT¹ ET VÉRONIQUE FRÉMEAUX-BACCHI² - 1. SERVICE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE, HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS - 2. LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE BIOLOGIQUE, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU ET INSERM UMR - S1138 COMPLÉMENT ET MALADIES, CENTRE DE RECHERCHE DES CORDELIERS, PARIS

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) fait partie des microangiopathies thrombotiques (MAT), ensemble de maladies caractérisées par des lésions des microvaisseaux (anomalies de la paroi et obturation par des thrombi (caillots)), touchant essentiellement les reins, parfois d'autres organes (cerveau, cœur, intestin). Le SHU se manifeste par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (par lésions des globules rouges au contact des parois altérées des vaisseaux), d'une thrombopénie (baisse des plaquettes consommées dans les thrombi) et d'une insuffisance rénale aiguë. Chez l'enfant, la forme la plus fréquente - anciennement dite SHU typique - est due à une infection par des *Escherichia coli* producteurs d'une toxine particulière dénommée shigatoxine. Les infections à pneumocoque peuvent aussi être responsables d'un SHU. Chez l'adulte, le SHU peut être secondaire à une maladie préexistante (cancer ; chimiothérapie ; greffe de moelle ; greffe d'organe solide ; virus de immunodéficience humaine, HIV ; maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides) ; hypertension artérielle maligne). Il est actuellement recommandé de réserver la dénomination de SHU atypique (SHUa) aux SHU qui ne sont pas dus à une infection (*E coli* producteurs de shigatoxine ou pneumocoque) ou à une maladie préexistante.

Première étape en partie franchie : comprendre à quoi est dû le SHUa ?

Au cours des 15 dernières années, il a été montré que le SHUa est dû à des anomalies du complément dans 60-70% des cas. Normalement, l'activation de la voie alterne du complément (VAC) aboutit à la formation du « complexe d'attaque membranaire » (MAC en anglais ou C5b9 ou TCC pour terminal

Figure 1.



Les étapes successives de la découverte des anomalies génétiques ou acquises à l'origine du SHU atypique

complément complexe), qui a un rôle fondamental dans la défense contre les infections. Le C5b9 s'attaque en effet aux parois des bactéries, ce qui entraîne leur destruction. Pour éviter que des phénomènes similaires ne se passent à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux, l'activation de la C3 convertase alterne, maillon central de l'activation de la VAC, est inhibée par des facteurs régulateurs, les facteurs H (FH), I (FI) et MCP ou CD46. Les travaux d'équipes de recherche, en particulier l'équipe française, ont démontré que le SHUa est associé à des mutations des gènes codant pour le FH, le FI ou MCP (mutations « perte de fonction »), ou pour le C3 et le facteur B (FB), constituants de la C3 convertase (mutations « activatrices »). **Dans ces cas, la maladie est génétique.** Une perte acquise de fonction du FH due à des anticorps anti-FH est également possible (Figure 1 et Tableau 1). Dans ces cas de SHUa « liés au complément », l'activation non contrôlée de la C3 convertase à la surface des cellules endothéliales entraîne l'activation en cascade de la voie terminale du complément jusqu'à l'attaque

par le C5b9 des cellules endothéliales, menant aux lésions de MAT et au SHU (Figure 2). En 2013, l'équipe française, en collaborant avec une équipe américaine, a mis en évidence pour la première fois des mutations du gène d'une lipide kinase présente dans les cellules endothéliales, appelée DGKE, qui n'a rien à voir avec le complément. L'absence de DGKE entraîne l'activation de facteurs prothrombotiques à la surface de la cellule endothéliale. Ces mutations, trouvées exclusivement chez des enfants atteints de SHUa avant l'âge de 12-13 mois, expliquent environ 5% des SHUa de l'enfant (Tableau 1).

La démonstration que le SHUa est dû à une hyperactivation du complément a ouvert la voie à un nouveau traitement. Le SHUa est un bel exemple de l'importance de la recherche pour offrir aux patients le meilleur traitement possible.

La démonstration d'une hyperactivation du complément dans le SHUa a ouvert la voie à l'utilisation d'un bloqueur du complément, l'eculizumab, déjà utilisé dans une autre maladie liée au complément, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-C5 qui, en se fixant sur le C5, bloque son clivage et la cascade

d'activation de la VAC (Figure 2B). Rappelons que le pronostic du SHUa avant l'eculizumab était très réservé.

Ce point a été bien analysé en France et en Italie : la mortalité pendant les 3 à 5 années après le début était plus élevée chez les enfants (8-14%) que chez les adultes (2-4%).

En revanche, le pronostic rénal était plus sévère chez l'adulte, dont la moitié évoluait vers l'insuffisance rénale terminale dès le premier épisode et les deux tiers en 3 à 5 ans (contre, chez les enfants, 16% au premier épisode, un tiers en 1 an et la moitié en 3 à 5 ans).

Seuls les enfants avec une mutation de MCP avaient un assez bon pronostic malgré des rechutes (25% en insuffisance rénale terminale en moyenne 18 ans après la première poussée).

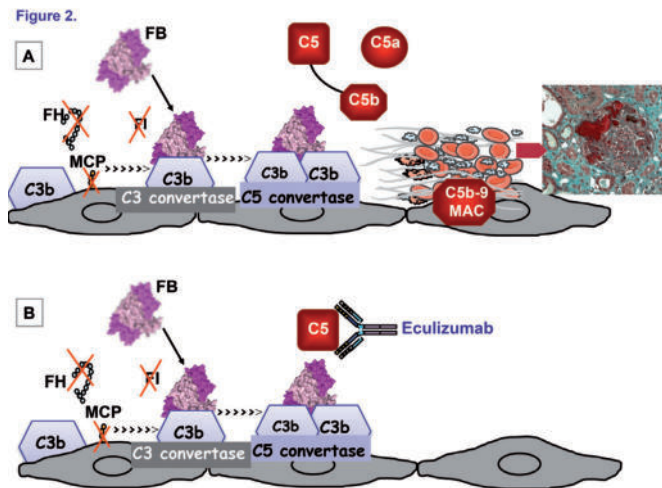
Rappelons que les patients étaient alors traités par des échanges plasmatiques (EP) et/ou des perfusions de plasma (PP), dont l'efficacité n'a jamais pu être démontrée de manière certaine.

| Tableau 1 | Enfants N=230 | Adultes N=289 |
|---|------------------|------------------|
| Mutation du facteur H et gène hybride CFH-CFHR1 (%) | 17.4 | 30 |
| Mutation du facteur H et gène hybride CFH-CFHR1 (%) | 17.4 | 30 |
| Mutation de MCP (%) | 19.4 | 9 |
| Mutation du facteur I (%) | 3.4 | 9 |
| Mutation du C3 (%) | 9.5 | 8 |
| Mutation du facteur B (%) | 0.5 | 1 |
| Mutations combinées de 2 facteurs du complément (%) | 1.7 | 2 |
| Mutation de la thrombomoduline (%) | 0 | 0 |
| Anticorps anti-facteur H (%) | 9.1 | 3.8 |
| Total des SHUa liés à une anomalie du complément (%) | 61 | 62.8 |
| Mutation de DGKE (%) | 4.7 | 0 |
| Total des SHUa sans anomalie identifiée (%) | 34.3 | 37.2 |

Fréquence des mutations du complément, des anticorps anti-facteur H et des mutations de DGKE chez les patients atteints de SHU atypique. Registre français, 2015.

QUOI DE NOUVEAU ?

RECHERCHE AIRG-France et son conseil scientifique



A : Le SHU atypique est dans la majorité des cas du à un excès d'activation du complément et à une protection insuffisante des cellules endothéliales des vaisseaux, particulièrement ceux des reins. C'est une maladie dépendante de l'activation du C5, suivie de l'activation de la voie terminale du complément jusqu'au C5b9 (ou complexe d'attaque membranaire, MAC), qui s'attaque aux endothéliums. Les lésions endothéliales entraînent la destruction des globules rouges, l'activation des plaquettes et la formation de thrombi, et au total une microangiopathie thrombotique (encadré à droite : biopsie rénale avec thrombi dans un glomérule)

B : L'eculizumab, en se fixant sur le C5, bloque la cascade d'activation qui aboutit au C5b9 et protège ainsi les endothéliums des vaisseaux.

Le traitement par eculizumab a été une révolution. Quatre essais thérapeutiques prospectifs (mais sans groupe contrôle) ont été réalisés et on dispose des résultats observés pendant les 1 ou 2 premières années sous eculizumab. Chez les adultes dits répondeurs aux EP/PP (1 essai chez 20 adultes) parce qu'ils avaient normalisé leur taux de plaquettes et n'avaient plus de signes d'hémolyse sous ce traitement, la rémission hématologique (taux de plaquettes normalisé et cessation de l'hémolyse) s'est maintenue dans 90% des cas après le remplacement des EP/PP par l'eculizumab. Mais le gain de filtration glomérulaire (FG) (c'est-à-dire de fonction rénale) a été faible (6-8 ml/min/1,73m²), en raison de la mise en route tardive du traitement (délai médian 8 mois après le début de la poussée de SHU).

Chez les autres patients (2 essais chez 17 et 41 adultes, respectivement, et 1 essai chez 22 enfants), résistants aux EP/PP (persistance de l'hémolyse et la thrombopénie) ou traités d'emblée par eculizumab, tous traités relativement vite (délai médian inférieur à un mois, souvent dès les premiers jours de la poussée), la normalisation du taux de plaquettes a été observée dès le 7^{ème} jour après la première injection d'eculizumab chez la moitié des patients et la rémission hématologique s'est maintenue pendant les 1-2 ans sous eculizumab chez 80-90% des patients. La récupération de la fonction rénale a été plus importante chez les enfants (gain moyen de FG 64 ml/min/1,73m²) que chez les adultes (gain moyen 30-35 ml/min/m²).

Point très important :

La récupération de la fonction rénale a été d'autant plus importante que le traitement a été mis en

route plus rapidement après le début de la poussée de SHU. Aucun enfant et un seul adulte (1%) est décédé. Finalement, le pourcentage de patients en insuffisance rénale terminale après 1-2 ans était de 9% chez les enfants, 6-15% chez les adultes, très inférieur à ce qui était observé à l'époque pré-eculizumab (voir paragraphe précédent). Des résultats similaires ont été observés chez une quarantaine d'adultes traités en France en dehors des essais prospectifs et au moins 25 enfants traités dans divers pays.

L'eculizumab a en outre sorti d'affaire des patients dont la survie était en jeu en raison de complications neurologiques ou cardiaques résistantes aux EP, ou présentant des complications vasculaires avec gangrène des extrémités.

Notons que l'eculizumab peut être efficace chez des patients chez qui aucune anomalie du complément n'a été identifiée.

Compte tenu de ces données confirmant la supériorité de l'eculizumab par rapport aux EP/PP, il est recommandé que tous les patients atteints de SHUa soient traités par eculizumab, dans les pays où ce traitement est disponible.

Deux cas particuliers :

(i.) L'eculizumab semble inefficace dans les SHUa avec mutation de DGKE. (ii.) Chez les patients avec anticorps anti-FH, le traitement par EP et immunosuppresseur est efficace. L'eculizumab l'est également, mais un traitement immunosuppresseur et des corticoïdes doivent être associés pour diminuer la production d'anticorps avant d'arrêter l'eculizumab.

LES QUESTIONS SOUVENT POSÉES À PROPOS DU TRAITEMENT PAR ECULIZUMAB

1 • Comment sait-on si la dose d'eculizumab est suffisante ?

Lorsque le C5 est bloqué par l'eculizumab, le taux du CH50 (normale 70-130%) est inférieur à 10-20%. En France, on peut aussi surveiller le taux sanguin d'eculizumab : un taux de 100-150 µg/ml est en règle associé à un CH50 inférieur à 10-20%.

2 • Chez un patient en rémission du SHUa sous eculizumab, peut-on espacer les injections ?

Ceci ne peut être envisagé que si le CH50 reste bloqué (inférieur à 10-20%) malgré l'espacement des injections. Le dosage concomitant du taux d'eculizumab est utile : un CH50 inférieur à 10-20% avec un taux résiduel (juste avant l'injection) d'eculizumab par exemple à 400 µg/ml suggère un surdosage en eculizumab.

On peut alors espacer les injections, en surveillant le CH50 et le taux d'eculizumab pour rester dans la fourchette thérapeutique (on vise en France un CH50 inférieur à 10-20% et taux résiduel d'eculizumab vers 200 µg/ml, pour avoir une marge en cas d'infection, qui agit comme activateur du complément)

3 • Peut-on arrêter un jour l'eculizumab ?

Les arguments en faveur de l'arrêt sont principalement : (i.) Le risque de méningite à méningocoque dû au blocage du complément (le C5b9 est indispensable pour détruire le méningocoque), 5000 fois plus important que dans la population générale (2 des 100 patients inclus dans les essais thérapeutiques ont eu une méningite à méningocoque).

Par ailleurs, l'efficacité des vaccins antiméningococcique est incertaine chez les patients sous eculizumab (ii.) La contrainte d'une injection toutes les 2 semaines (iii.) Le coût du traitement (environ 400 000 € par patient et par an). Les arguments contre l'arrêt du traitement sont les risques d'insuffisance rénale aiguë, de complications par exemple neurologiques et d'insuffisance rénale chronique séquellaire, en cas de rechute.

Une étude faite en France sur 38 patients qui avaient, en accord avec leur médecin, arrêté le traitement par eculizumab (la plupart après au moins un an de traitement), a montré que le risque de rechute dépendait de l'anomalie génétique. Huit des 11 patients (72%) porteurs d'une mutation du FH et 4 des 8 patients (50%) porteurs d'une mutation de MCP ont rechuté. En revanche, aucun des 17 patients sans mutation identifiée n'a rechuté après l'arrêt.

Point important : la détection précoce des rechutes (par les bandelettes urinaires) et la reprise immédiate du traitement a permis une rémission rapide sans séquelle chez tous les patients rechuteurs.

Notons que chez les patients avec anticorps anti-FH, le risque de rechute dépend du taux d'anticorps: l'arrêt du traitement par eculizumab n'est envisagé qu'après au moins 6-12 mois de rémission sous immunosuppresseurs avec un taux bas (<1000 AU/ml) d'anticorps anti-FH.

La recherche dans le domaine du SHUa en France en 2016-2017

Recherche clinique

1 • **PHRC STOPECU (Projet Hospitalier de Recherche Clinique)** Etude multicentrique prospective d'une stratégie d'arrêt de l'eculizumab chez des patients avec SHUa : 60 patients (40 adultes, 20 enfants), inclusions sur 2 ans, suivi des patients 2 ans après l'arrêt. Le but est de préciser le risque de rechutes selon le terrain génétique, et le risque de complications (en particulier l'évolution de la fonction rénale) liées aux rechutes, par comparaison des patients rechuteurs et non-rechuteurs.

2 • Dans le cadre du Groupe Français d'études du SHU, plusieurs groupes (indépendants de tout sponsor industriel) travaillent sur les **SHU secondaires** (financement par la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation): SHU de la grossesse (collaboration avec les groupes anglais et italien) ; SHU et hypertension artérielle maligne ; SHU et transplantation ; SHU et gemcitabine ; SHUa de l'enfant. D'autres projets sont discutés : SHU et médicaments anti-angiogéniques ; SHU et maladies auto-immunes. Le but est, entre autres, de préciser la fréquence des anomalies du complément dans les SHU secondaires.

3 • De **nouveaux essais thérapeutiques** gérés par l'industrie pharmaceutique sont attendus : Etude AL 1210 d'une forme retard d'eculizumab (une injection par mois au lieu de tous les 15 jours) ; et très probablement nouveaux bloqueurs du complément, ciblant le C5 (dont certains administrés par voie sous-cutanée) ou d'autres facteurs du complément.

Recherche fondamentale

1 • **Recherche de nouveaux gènes** par séquençage de toutes les séquences codantes du génome humain (Exome) ou du génome entier (Whole Genome Sequencing, WGS) (financement par l'AIRG-France).

L'hypothèse est que des gènes -probablement inattendus- ayant un rôle dans le fonctionnement des cellules endothéliales, des membranes basales ou du glycocalix (micro fibrilles assurant la protection des membranes externes des cellules), dans la coagulation ou tout autre système, soient en cause. Ce projet repose sur la collaboration des chercheurs français, américains, canadiens et anglais.

2 • Caractérisation par diverses techniques expérimentales des conséquences fonctionnelles des variants dépistés par NGS (Next Generation Sequencing).

Depuis un ou deux ans, un changement important a eu lieu dans la technique de recherche des mutations, maintenant appelées variants (changements ponctuels du code de lecture génétique). Au préalable, le laboratoire faisait le séquençage d'un gène après l'autre jusqu'à mise en évidence (ou non) d'un variant.

Actuellement, la recherche de variants utilise la technique NGS qui permet l'étude simultanée (beaucoup plus rapide) de plusieurs gènes. La « puce » utilisée par le laboratoire de l'HEGP est porteuse des 6 principaux gènes impliqués dans le SHU atypique (FH, FI, MCP, C3, FB, DGKE) et du gène de la thrombomoduline (protéine de la coagulation qui interagit avec le complément, dont des mutations ont été trouvées dans certains pays chez des patients avec SHUa, mais pas en France). Depuis 5 ans les études du génome humain des populations a permis de mettre en évidence sa grande variabilité. Un nombre important de variants sont détectés par

NGS et le challenge actuel est de démontrer le lien direct du variant avec la maladie. Ainsi, un variant est classé comme pathogène (cause de la maladie) s'il s'agit d'un nouveau variant (jamais trouvé dans la population générale) ou d'un variant rare (trouvé chez moins de 1% de la population générale), qui entraîne une perte de fonction ou d'expression de la protéine. En revanche, un variant nouveau ou rare n'est que « probablement pathogène » lorsqu'aucune étude fonctionnelle expérimentale n'est disponible (on ne sait pas si ce variant modifie la fonction de la protéine qu'il code) mais que des effets délétères sont indiqués par prédiction « in silico » (calculs informatisés ou modèles informatiques) et le variant situé dans un domaine fonctionnel en relation avec la maladie. Enfin, beaucoup de variants restent de « signification inconnue ». L'unité INSERM développe donc des techniques qui permettent de préciser les conséquences fonctionnelles des variants. Une étape suivante sera d'analyser le rôle de ces variants ou de leur association dans le risque de survenue du SHU chez les patients et leurs apparentés et dans les SHU secondaires.

3 • Recherche de biomarqueurs

On ne dispose pas aujourd'hui de biomarqueurs fiables prédictifs de rechute. La prédictivité de marqueurs circulants d'activation du complément (C5b9 soluble circulant, Ba, C5a...etc) ou de tests utilisant des cellules endothéliales en culture (production de sC5b9 au contact du sérum de patient) reste à démontrer. ■

