

SHU atypique

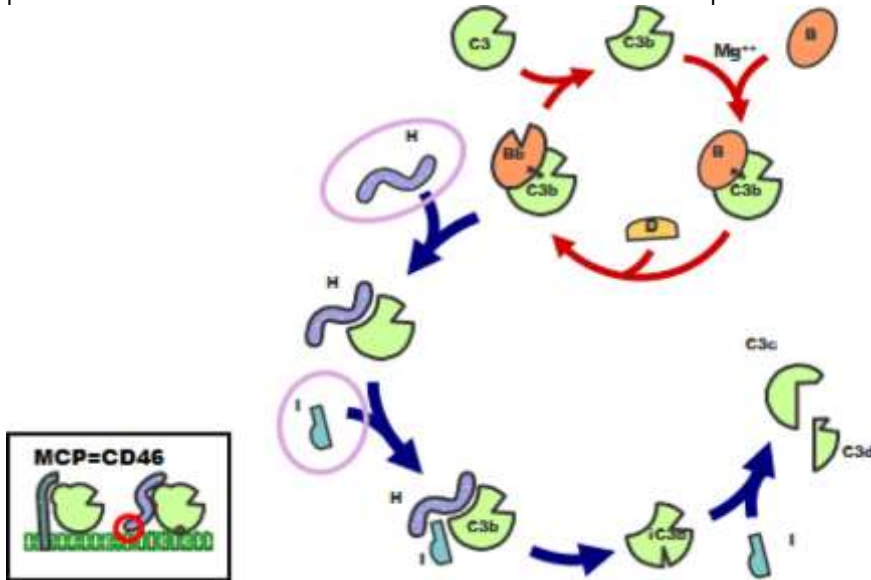
D.D BATOUCHE

La plupart des SHU non liés à une infection par STEC se présentent comme une maladie primitive appelée SHU atypique, en rapport le plus souvent avec une dérégulation du système du complément et particulièrement de la voie alterne. La présentation clinique de ces SHU atypiques peut être trompeuse. Chez 20 % des patients, le début est progressif avec des plaquettes fluctuantes autour de 150 000/mm³ voire normales, peu ou pas d'anémie, des lactico-déshydrogénases (LDH) limites, une haptoglobine normale, peu ou pas de schizocytes, une protéinurie et une insuffisance rénale modérée.

Quelques cas exceptionnels sont dus à une anomalie du métabolisme intracellulaire de la cobalamine, l'acidurie méthylmalonique avec homocystinurie, type cblC. La majorité des cas est liée à une dérégulation du complément.

A / Complément et sa régulation

En bref, l'activation de la voie alterne du complément indispensable pour la lyse des microbes, est contrôlée au niveau des surfaces cellulaires de l'hôte par des protéines régulatrices: le facteur H (FH), le facteur I (FI), et CD46 ou *Membrane Cofactor Protein* (MCP), protéine non circulante ancrée dans les membranes cellulaires. Les mutations des gènes de ces protéines, ainsi que deux protéines de la C3 convertase, le facteur B (FB) et le C3, induisent la perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation locale du complément.



Régulation de la voie alterne du complément. Le C3 est le composant central du système du complément. La voie alterne du complément est dans un état d'activation continue, contrôlée par plusieurs protéines : trois d'entre elles sont présentes dans le sérum - facteur H (FH), facteur I (FI), C4 binding protein - et trois autres sont associées aux membranes cellulaires - membrane cofactor protein (MCP, CD46), decay accelerating factor (DAF, CD55) et le complément receptor I (CRI, CD35). Le FH est le régulateur principal de la voie alterne dans la circulation et sur les membranes cellulaires. Le FH régule en particulier la C3 convertase alterne (C3bBb) en augmentant sa dissociation et en agissant comme un cofacteur du FI qui clive le C3b

B/ SHUa: une maladie due à la dérégulation du complément. Chez l'enfant atteint de SHUa une mutation du FH est présente chez 20 % des patients, de MCP chez 15 %, du FI chez 9 %, du FB chez 1 %, du C3 chez 6 %, et 11 % des enfants ont des mutations combinées. Enfin, 11 % des enfants ont un déficit fonctionnel acquis du FH, lié à des anticorps anti-FH. À ce jour, un tiers des SHUa restent inexpliqués

C/ Diagnostic biologique

Les examens indispensables sont indiqués dans le tableau 1. Un taux bas de C3 oriente vers une mutation de FH, FI, FB ou C3, ou la présence d'anticorps anti-FH, mais le taux de C3 peut être normal dans tous les sous-groupes. Les taux circulants des différents facteurs peuvent être normaux alors qu'il y a une mutation dans le gène correspondant, car de nombreuses mutations perturbent la fonction de la protéine sans modifier sa synthèse. La recherche de mutation au moins des quatre principaux gènes de susceptibilité (FH, FI, MCP et C3) est indispensable. Un déficit en ADAMTS 13 doit toujours être éliminé.

D/ Caractéristiques cliniques

1 : Age du début, événements déclenchants, caractère familial ou sporadique :

Un début très précoce, parfois dès les premiers jours de vie, est caractéristique des SHUa avec mutation du FH ou FI (âge médian de 6 mois et 2 mois, . Le début de la maladie avant l'Age de 1 an n'a jamais été rapporté chez les enfants avec mutation de MCP. Les patients avec anticorps anti-FH sont le plus souvent des preadolescents/adolescents.

Tableau 1 : Examens indispensables en cas de syndrome hémolytique et urémique atypique

Classification	Investigations biologiques
Anomalies de la régulation du complément	C3, C4, FH , FI et FB plasmatiques MCP (expression a la surface des leucocytes) Anticorps anti-FH Recherche de mutation de FH , FI , MCP , C3 et FB
Déficit en ADAMTS 13 acquis ou héréditaire	Activité plasmatique d'ADAMTS 13 Si activité < 10 % de la normale, recherche d'un inhibiteur et d'IgG anti-ADAMTS 13 Si activité < 10 %, sans inhibiteur ni IgG anti-ADAMTS 13, déficit héréditaire probable. Confirmation par recherche de mutation du gene <i>ADAMTS 13</i>
Acidurie méthylmalonique avec homocystinurie, type cblC	Homocysteine (plasma) et acide méthylmalonique (plasma et urine), recherche de mutation du gène <i>MMACHC</i>

Un épisode infectieux déclenche la poussée de SHU dans la moitié des cas; le déclenchement par un épisode diarrhéique peut rendre difficile la distinction entre SHU D+ ou SHUa.

Les formes familiales de SHUa représentent environ 20 % des cas, touchant des frères et sœurs ou parfois plusieurs générations.

La pénétrance du SHUa associée à des mutations du complément est de 50 %: seulement la moitié 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.

2 : Evolution

La mortalité est de 7 %, souvent liée à l'atteinte du SNC (15 %). Environ 40 % des enfants évoluent vers l'IRT (20 % dès les premiers épisodes). Des rechutes peuvent survenir quel que soit le génotype, mais elles sont particulièrement fréquentes (80 %) chez les patients avec mutation de MCP.

Le pourcentage des patients décédés ou ayant évolué vers l'IRT en moins de 1 an est de 60 % en cas de mutation du FH, 40 % en cas de mutation du FI, 0 % en cas de mutation de MCP. Après 5 ans de recul, ces pourcentages sont de 70 %, 50 % et 38 % .Les SHUa avec mutation du C3 semblent avoir un pronostic aussi sévère que ceux avec mutation du FH. Le SHUa avec anticorps anti-FH a un pronostic favorable si le diagnostic et le traitement sont précoces

E / Traitement

I :Plasmatherapie

La plasmatherapie a été le traitement de première ligne jusqu'en 2010 .Le PFC apporte du FH, FI, FB et C3. Les EP soustraient les facteurs mutes, les anticorps anti-FH, et sans doute des facteurs divers contribuant aux lésions de MAT. Ils permettent d'apporter de grandes quantites de PFC sans risque de surcharge volemique et de defaillance cardiaque. Les recommandations etablies par l' *European Pediatric Study Group for HUS* sont indiquées dans le *tableau 2*. Chez les patients avec anticorps anti-FH, des corticoïdes et un traitement immunosuppresseur doivent etre associes aux EP pour prévenir la réapparition des anticorps et les rechutes a l'arrêt des EP.

Tableau 2 Plasmatherapie recommandée pour les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques

Quand débiter la plasmatherapie?

Dès que possible (dans les 24 h)

Dès que l'état du patient le permet (PA équilibrée, perturbations hydro électrolytiques et anémie corrigées)

Quelle technique et quel volume?

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 PA et la fonction cardiaque le permettent)

Quelle fréquence le 1er mois?

Tous les jours jusqu'à la normalisation des plaquettes, cessation de l'hémolyse et amélioration de la fonction rénale depuis quelques jours

5 par semaine pendant 2 semaines

3 par semaine pendant 2 semaines

Quelles sont les situations ou la plasmatherapie peut être arrêtée rapidement?

SHUa avec mutation de MCP (EP souvent faits lors des poussées, efficacité incertaine)

Quelle fréquence après le premiers mois?

Empirique: chercher la dose minimale et l'intervalle maximal pour chaque patient

Ne pas arrêter la plasmatherapie en cas de mutation du FH

EP : echange plasmatique; PFC : plasma frais congele; MCP : *Membrane Cofactor Protein*, FH : facteur H

Compte tenu du déclenchement des poussées par les infections, l'éradication des foyers ORL ou dentaires est justifiée. Le benefice des vaccins l'emporte probablement sur le risque de déclencher une rechute.

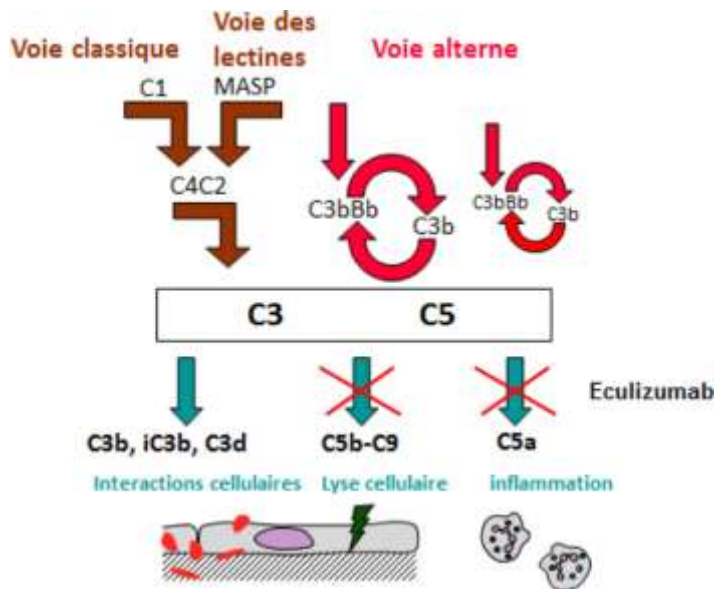
2 Transplantation rénale et greffe combinée foie-rein

Le risque de récidence du SHU, avec perte du greffon, est très élevé en cas de mutation du FH (80 %), du FI (au moins 50 %), du C3 (50 %) et du FB (100 % mais peu de cas) et faible (moins de 20 %) en cas de mutation de MCP car le greffon apporte la protéine MCP non mutée. La prévention de la récidence par des EP juste avant la greffe et maintenus à long terme a été obtenue dans quelques cas. La greffe avec donneur vivant apparente est contre-indiquée FH, FI, FB et C3 étant synthétisés par le foie, une greffe combinée foie-rein a été réalisée chez une quinzaine de patients, avec succès dans 80 % des cas, mais une mortalité opératoire de 20 %

3 : Nouveaux traitements

La compréhension du rôle du complément a ouvert la voie à une nouvelle thérapeutique, l'éculizumab, une immunoglobuline G recombinante monoclonale humanisée anti-C5 qui bloque le clivage du C5. Il a prouvé son efficacité avec 85 % de réponse, que les patients soient plasmarésistants ou plasmadépendants. Il permet un meilleur contrôle

de la maladie rénale que la plasmathérapie. L'éculizumab est désormais recommandé en première intention chez l'enfant et dès que les principales causes secondaires de SHU ont été éliminées chez l'adulte. Dans tous les cas, l'utilisation de l'éculizumab est recommandée en cas de résistance à trois à cinq échanges plasmatiques quotidiens. La normalisation du chiffre de plaquettes ne doit pas être le seul critère de jugement de l'efficacité de la plasmathérapie. Elle doit être considérée comme inefficace s'il persiste une thrombopénie, mais aussi si la créatininémie ne diminue pas et/ou si des stigmates d'hémolyse persistent.



Mode d'action de l'éculizumab. L'éculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, États-Unis) est une immunoglobuline G recombinante monoclonale humanisée anti-C5 qui bloque le clivage du C5 en C5b et C5a et de ce fait la génération du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9)

Conclusion

Le SHU a STEC nécessite un traitement symptomatique bien conduit. Aucun traitement n'est disponible pour diminuer le risque d'atteinte du SNC et de séquelles rénales. Les progrès réalisés dans la compréhension du mécanisme du SHUa ont ouvert la voie vers de nouvelles thérapeutiques, dont on peut espérer qu'elles préviendront l'évolution vers l'IRT et permettront aux patients dialysés d'être transplantés avec succès

Lectures conseillées :

- 1- Chantal Loirat .Syndrome Hémolytique et Uremique Chapitre 78 P435-443 dans néphrologie pédiatrique ed pierre cochat
- 2- A.Servais · A. Hummel. Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome: Which Patient to Treat with Eculizumab? Reanimation SRLF 2014 DOI 10.1007/s13546-014-0928-3
- 3- David Kavanagh Atypical Hemolytic Uremic Syndrome .Seminars in Nephrology, Vol33,No6, November2013,pp508–530