

SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE

Un livret pour les patients
et leurs familles

AIRG
France

www.airg-france.fr

*Certaines références dans le texte sont propres à la France.
Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées par les médecins traitants.*

Vous pouvez commander
ce livret à l'adresse suivante :

Association AIRG-France
BP 78
75261 Paris cedex 06

01 53 10 89 98

ou le commander en ligne
www.airg.france.fr

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris
Imprimé en France par l'imprimerie Grangé, 64000 Pau

Dépôt légal : Juin 2018
ISBN N°978-9561280-1-4 EAN 9782956128014

Ce livret est conçu pour informer et aider au mieux les patients ou les parents d'enfants atteints de Syndrome hémolytique et urémique atypique et leurs familles. Il détaille les aspects cliniques de cette maladie rare, mais sévère, ses conséquences sur les reins et sur l'ensemble de l'organisme, explique les aspects de sa transmission héréditaire et précise les mécanismes qui contribuent aux lésions touchant les petits vaisseaux sanguins. Ce livret insiste sur les travaux menés depuis une vingtaine d'années par plusieurs équipes de recherche dans le monde aboutissant à la découverte des anomalies génétiques ou acquises du système du complément responsables de la survenue de la maladie et à leur identification chez chaque patient. Il fait une large place à l'émergence d'un traitement spécifiquement adapté, l'eculizumab, qui a radicalement modifié le pronostic de la maladie, jusque là réservé.

Destiné aux patients, ce livret a pour ambition de mettre à leur portée une information claire, complète et loyale :

- pour faciliter les échanges entre le patient et ses interlocuteurs, néphrologue, médecin référent, généticien ;
- pour comprendre les implications du traitement ;
- pour aider aussi au dialogue dans les familles, où l'impact de la maladie génétique est éminemment variable.

La rédaction de ce livret a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité excessive et simplification frustrante. Malgré le parti pris d'une rédaction dépouillée de termes trop spécialisés pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardues les chapitres concernant le système du complément, la génétique, ou l'état de la recherche scientifique et médicale. Qu'ils n'hésitent pas à sauter quelques pages pour aborder directement les préoccupations qui sont les leurs : il n'est pas nécessaire de lire les chapitres dans l'ordre où ils sont présentés. D'autres pourront regretter la simplification parfois excessive de faits médicaux ou scientifiques complexes : ce livret n'est ni un traité de médecine, ni un article scientifique. Qu'ils n'hésitent pas à dialoguer avec leur médecin ou leur néphrologue pour tirer au clair ce qui mérite de l'être dans leur histoire personnelle.

Quelques mots des rédacteurs : néphrologues, généticiens, immunologistes moléculaires de différents horizons, impliqués durablement dans la médecine d'adultes ou d'enfants, ils ont en commun une longue expérience de la prise en charge de patients atteints de Syndrome hémolytique et urémique atypique. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la maladie en France et dans le monde francophone, ou au-delà.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité cette première édition et assure sa diffusion, milite depuis près de 30 ans pour transmettre les savoirs et favoriser la solidarité entre les patients et leurs proches et le soutien à la recherche sur les maladies rénales génétiques.

A Marie

LES AUTEURS

Dr Mathilde Cailliez	Néphrologie–Hémodialyse pédiatrique. Hôpital de la Timone, Marseille
Pr Fadi Fakhouri	Néphrologie. Hôtel-Dieu, Nantes
Dr Véronique Fremeaux Bacchi	Immunologie biologique. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Dr Marie-Claire Gubler	Laboratoire des maladies rénales héréditaires. Institut Imagine, Paris
Dr Vincent Guignonis	Pédiatrie médicale. Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges
Dr Jérôme Harambat	Pédiatrie médicale. Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Dr Laurence Heidet	Néphrologie pédiatrique. Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Dr Micheline Levy	AIRG-France.
Pr Chantal Loirat	Néphrologie pédiatrique. Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Denis Morin	Pédiatrie spécialisée. Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
Pr Hubert Nivet	Néphrologie et Immunologie clinique. Hôpital Bretonneau, Tours
Jérémie Rosain	Centre d'études des déficits immunitaires. Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Michel Tsimaratos	Néphrologie–Hémodialyse pédiatrique. Hôpital de la Timone, Marseille
Pr Julien Zuber	Néphrologie-Transplantation. Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Coordination : Dr Micheline Levy

SOMMAIRE

QUELQUES DONNÉES SUR LES REINS	8
Les reins normaux	
Quelles sont les fonctions des reins ?	
QUELQUES DONNÉES GÉNÉTIQUES. NOUVELLE NOMENCLATURE	11
Les chromosomes	
Les gènes	
Les protéines, produits des gènes	
La variabilité de l'ADN	
Nouvelle nomenclature	
La transmission dans les familles	
QUELQUES DONNÉES SUR LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT. 1. ACTIVATION ET FONCTIONS	23
Généralités	
Voie classique et voie des lectines	
Voie alterne	
Boucle d'amplification	
Voie terminale commune	
Les fonctions du système du complément	
QUELQUES DONNÉES SUR LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT. 2. RÉGULATION DE LA VOIE ALTERNE	33
Que se passe-t-il normalement ?	
Que se passe-t-il en l'absence de régulation ?	
QU'EST-CE QU'UN SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ?	38
La microangiopathie thrombotique	
Le syndrome hémolytique et urémique.	

UN DIAGNOSTIC A EXCLURE. LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE	46
Particularités	
Mécanisme	
Affirmer ou exclure le diagnostic	
Prise en charge et traitement	
 SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE. ANOMALIES GÉNÉTIQUES ET ACQUISES	 51
Étapes des découvertes	
Implication des protéines du complément	
Implication de la thrombomoduline	
Implication de DGKe	
Fréquence des anomalies génétiques et acquises	
 SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE. 1. ASPECTS CLINIQUES	 59
Particularités	
Présentation clinique	
La biopsie rénale	
Atteintes extra-rénales	
Affirmer le diagnostic de SHU atypique ?	
 SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE. 2. EXPLORATIONS DES ANOMALIES GÉNÉTIQUES OU ACQUISES	 69
Bilan standard initial	
Étude génétique	
Données 2015 du Registre français du SHU atypique	
 UN DIAGNOSTIC A EXCLURE. LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE DU A UNE INFECTION PAR <i>ESCHERICHIA COLI</i> PRODUCTEURS DE SHIGA-TOXINES	 74
Particularités	
Évolution	
Mécanisme	
Affirmer ou exclure le diagnostic	
Prise en charge et traitement	
Prévention	

UN DIAGNOSTIC A EXCLURE.
LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE
DU A UNE INFECTION A PNEUMOCOQUE 82

Particularités

Mécanisme

Affirmer ou exclure le diagnostic

Prise en charge et traitement

Prévention

UN DIAGNOSTIC A EXCLURE. LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE
ET URÉMIQUE ASSOCIÉ À UN DÉFICIT EN COBALAMINE C 87

Particularités

Mécanisme

Affirmer ou exclure le diagnostic

Prise en charge et traitement

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME
HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE.
1. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE 93

Prise en charge

Traitement symptomatique initial

Transfuser

Prévenir/traiter l'hyperkaliémie

Traiter l'hypertension artérielle

Envisager une épuration extra-rénale

Traiter les atteintes extra-rénales

Traiter/prévenir les rechutes

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME
HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE.
2. AVANT 2010. LA PLASMATHÉRAPIE 102

Perfusions de plasma frais congelé

Échanges plasmatiques

Quelles étaient les recommandations en 2009 ?

Recommandations actuelles

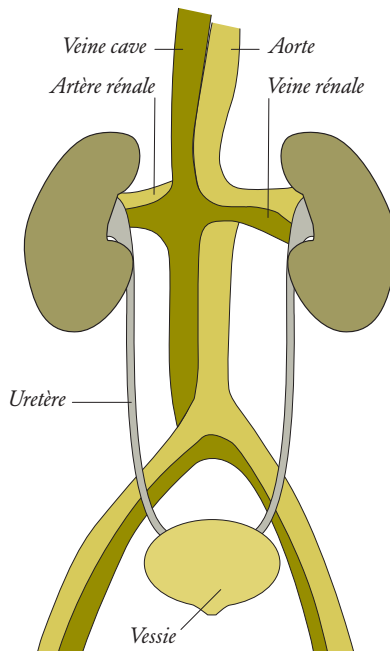
<p>PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE.</p> <p>3. ÉVOLUTION, AVANT L'UTILISATION DE L'ECULIZUMAB</p> <p>Évolution globale sous plasmathérapie Évolution sous plasmathérapie selon l'anomalie génétique Une situation particulière : anticorps anti-Facteur H.</p>	107
<p>PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE.</p> <p>4. ECULIZUMAB. L'EXPÉRIENCE ACQUISE</p> <p>Données générales sur l'eculizumab Hémoglobinurie paroxystique nocturne et eculizumab SHU atypique et eculizumab. Essais thérapeutiques SHU atypique et eculizumab en dehors des essais thérapeutiques Eculizumab pour traiter ou prévenir la récurrence après greffe</p>	112
<p>PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE.</p> <p>5. RECOMMANDATIONS EN 2018</p> <p>Traitement de première ligne ? Eculizumab. Effets secondaires. Risques de méningite à méningocoques Comment et dans quelle structure médicale l'eculizumab est-il administré ? Suivi clinique et biologique Peut-on espacer les injections chez un patient en rémission ? Le traitement par eculizumab est-il à vie ? Une grossesse est-elle possible ? Deux situations particulières Carte d'information Avis du Haut Comité de la Santé Publique</p>	123
<p>SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE ET TRANSPLANTATION RÉNALE</p> <p>La transplantation rénale Particularités de la transplantation rénale dans le SHU atypique Quel donneur ? Et la transplantation combinée hépato-rénale ? Prévenir la récurrence sur le greffon Traiter la récurrence Surveillance</p>	139

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE ET GROSSESSE	152
SHU atypique pendant la grossesse ou le <i>post-partum</i>	
Grossesse chez une femme ayant un antécédent de SHU atypique	
Grossesse chez une femme porteuse asymptomatique d'une anomalie génétique	
Grossesse chez une femme transplantée pour SHU atypique	
CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE. DIAGNOSTIC PRÉNATAL	162
Le conseil génétique. Généralités	
Le conseil génétique dans le SHU atypique	
Complexités du diagnostic génétique selon l'anomalie	
Faut-il rechercher l'anomalie génétique chez les personnes asymptomatiques de la famille ?	
Diagnostic prénatal	
Diagnostic préimplantatoire	
ET LA RECHERCHE ?	174
Recherche clinique	
Essais thérapeutiques en cours	
Recherche fondamentale	
ANNEXES	179
Le système rénine-angiotensine et ses bloqueurs	
Fonction rénale	
Les tests génétiques en accès libre via internet	
LEXIQUE	182
ASSOCIATION AIRG-France	193

QUELQUES DONNÉES SUR LES REINS

Les reins normaux

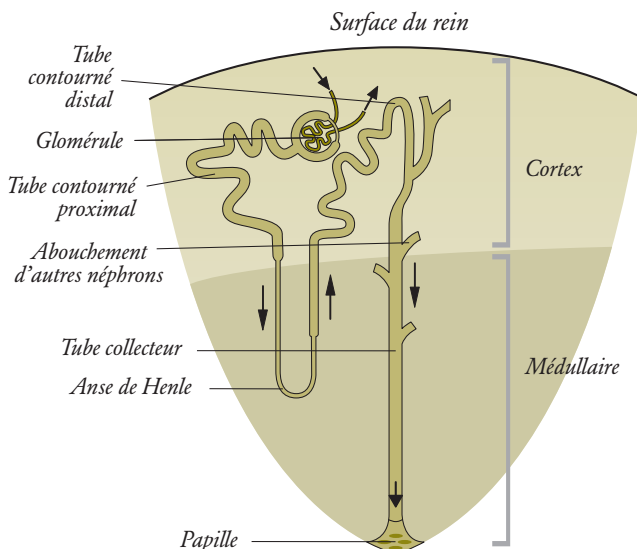
Les reins, normalement au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau des régions lombaires. L'urine s'écoule dans les uretères, conduits qui relient chaque rein à la vessie. Elle est stockée dans la vessie avant d'être expulsée par l'urètre lors des mictions. Le rôle des reins est de filtrer les substances qui se trouvent dans le sang, de réabsorber celles qui sont utiles et d'éliminer dans l'urine de l'eau et des déchets.



Les reins sont irrigués par les branches de division des artères rénales (une pour chaque rein) qui naissent de l'aorte. Le sang filtré dans les reins passe dans les veines rénales qui se jettent dans la veine cave pour rejoindre la circulation générale.

Quelle est la structure des reins ?

Chaque rein comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont entourés par un tissu « d'emballage » (le tissu interstitiel) sillonné par des vaisseaux sanguins. Un néphron normal commence par un filtre, le glomérule, au travers duquel se forme l'urine dite « primitive ». Celle-ci s'écoule dans le tube, long et fin canal constitué de quatre segments successifs respectivement appelés tube contourné proximal, anse de Henle, tube contourné distal et tube collecteur.



Coupe du rein, de la surface en haut à la profondeur en bas. Un seul néphron est représenté. Le glomérule est situé dans la partie externe du rein (ou cortex). Le tube qui lui fait suite a un long trajet, d'abord dans le cortex près du glomérule, puis dans la zone interne du rein (ou médullaire), en épingle à cheveux, avant de revenir dans le cortex et s'aboucher dans le tube collecteur.

Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins contenus dans un espace limité par une capsule (la capsule de Bowman). Le sang chargé de déchets (symbolisé par la flèche entrante) pénètre dans le glomérule par une artériole, appelée artériole afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent de fins vaisseaux ou capillaires. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole efférente, par où sort le sang qui a été filtré à travers le glomérule (symbolisé par la flèche sortante).

Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

Première étape

Les glomérules filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive.

Seconde étape

L'urine primitive passe ensuite dans les tubes où sa composition est modifiée progressivement pour aboutir à la formation de l'urine définitive. Le volume d'urine primitive filtré par le glomérule est de 180 litres par jour chez l'adulte. Tout au long du parcours dans les tubes, chaque segment assurant une fonction précise, 99 % du volume de l'urine primitive est réabsorbé, le volume d'urine émise n'étant que d'environ un litre par jour.

Quelles sont les fonctions des reins ?

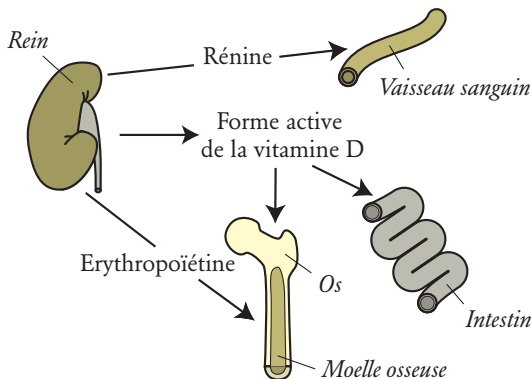
Les reins assurent trois fonctions importantes dans l'organisme :

1 - Une fonction essentielle est l'élimination de divers déchets, dont l'organisme doit se débarrasser : urée, créatinine, acide urique principalement.

2 - Les reins maintiennent l'équilibre de la composition de l'organisme en contrôlant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en quantité variable par l'alimentation, et notamment le sodium (sel de l'alimentation), le calcium, le phosphore, le potassium, les bicarbonates.

3 - Comme le montre le schéma ci-dessous, le rein est également un organe qui fabrique trois hormones :

- l'érythropoïétine (EPO) indispensable pour stimuler la formation des globules rouges (ou hématies) du sang dans la moelle osseuse ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de la pression artérielle ;
- la forme active de la vitamine D (vitamine antirachitique) qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et assure la solidité des os.



QUELQUES DONNÉES GÉNÉTIQUES. NOUVELLE NOMENCLATURE

La première cellule d'un embryon contient toutes les informations génétiques qui lui permettront de fabriquer les éléments dont l'organisme aura besoin tout au long de la vie. Cette cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain et qui sont génétiquement identiques.

Dans chaque cellule, le matériel qui porte les informations génétiques se présente sous forme de chromosomes, filaments que l'on peut observer au microscope.

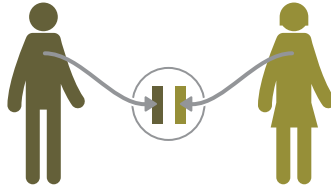
Les chromosomes

Les différents chromosomes

Toutes les cellules d'un organisme humain, sauf les cellules reproductrices qu'on appelle aussi gamètes (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme), contiennent dans leur noyau le même matériel génétique, c'est-à-dire 46 chromosomes répartis en 23 paires. Ces 23 paires de chromosomes diffèrent les unes des autres par leur taille et par leur structure.

Il y a 22 paires de chromosomes (classés de 1 à 22 en fonction de leur taille décroissante), appelés autosomes, identiques dans les deux sexes. La 23^e paire est formée par deux chromosomes dits sexuels. Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et ils sont différents chez l'homme et chez la femme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un provenant du père et l'autre de la mère. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y, provenant du père.

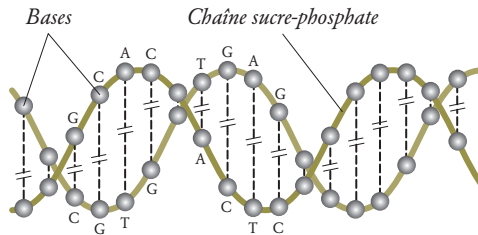
Les noyaux des cellules reproductrices sont les seuls dans l'organisme à posséder un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes : ils contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents, c'est-à-dire deux fois 23 chromosomes.



Chaque paire de chromosomes sera formée au hasard d'une copie d'un chromosome hérité du père et d'une copie d'un chromosome hérité de la mère.

Comment est constitué un chromosome ?

C'est l'acide désoxyribonucléique, ou ADN, qui est le constituant principal des chromosomes. L'ADN est une très grande molécule composée de différents éléments chimiques, des sucres et des phosphates, et des éléments azotés nommés bases. L'association sucres, phosphates et bases constitue les nucléotides. Ils sont au nombre de quatre et diffèrent selon la nature de la base azotée qui les constitue.



L'ADN est disposé en deux longs brins se faisant face et enroulés en hélice ; les barreaux de l'hélice sont constitués d'associations deux à deux des bases azotées (indiquées par leurs initiales) : Adénine avec Thymine et Cytosine avec Guanine.

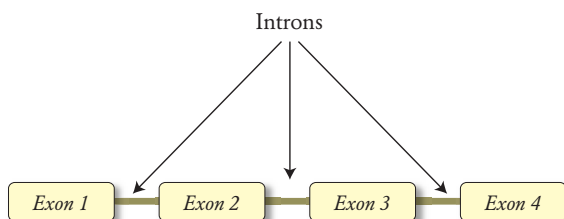
Les gènes

Qu'est-ce qu'un gène ?

Le gène est une portion d'ADN qui contient les informations pour diriger la fabrication de protéines. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. Chaque gène occupe un emplacement particulier (appelé « locus ») sur un chromosome

donné. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes, séparés par des segments dont on connaît encore mal la fonction, mais qui pourraient jouer un rôle dans la régulation de l'expression des gènes.

A l'intérieur des gènes, on distingue des parties codantes appelées « exons » et des parties non codantes, les « introns ». Dans le noyau de la cellule, un processus complexe de coupure et de recollage (appelé « épissage ») aboutit à l'élimination des introns et à la mise bout à bout des exons qui sont traduits en protéines. L'ensemble des exons qu'on appelle « exome » occupe environ 2% de l'espace dans les chromosomes.



Dans cet exemple, le gène comprend quatre exons qui commandent la fabrication de la protéine. Mais de nombreux gènes comprennent des dizaines d'exons. Les introns seront éliminés.

Comment se transmettent les gènes ?

Les gènes sont transmis par les cellules reproductrices (ovules ou spermatozoïdes) d'une génération à l'autre. Les chromosomes allant par paires, chaque individu a deux exemplaires de chaque gène sur une paire de chromosomes donnée : l'un est hérité de sa mère, l'autre de son père.

Les protéines, produits des gènes

Qu'est-ce qu'une protéine ?

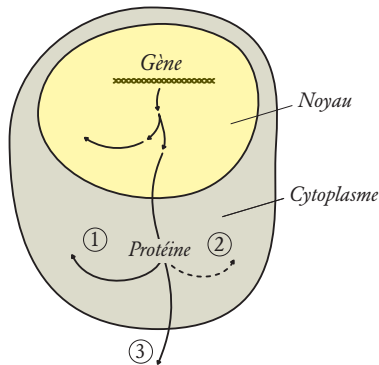
Les protéines peuvent être considérées comme les ouvriers des cellules : indispensables à leur structure, leur développement et leur fonctionnement. Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Comment est constituée une protéine ?

Chaque protéine est formée par un assemblage d'acides aminés qui se succèdent en un ordre précis afin que la protéine assure sa fonction normale dans l'organisme. La chaîne ainsi constituée se replie dans l'espace afin que la protéine puisse assurer des relations avec d'autres protéines.

Comment s'effectue la « fabrication » de la protéine ?

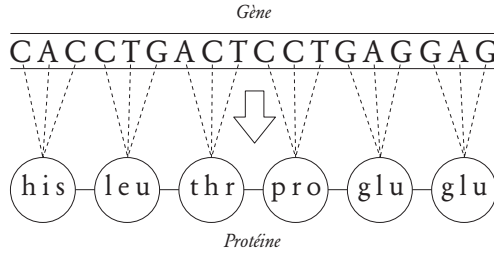
Le gène, présent dans le noyau de la cellule, gouverne la fabrication de la protéine dans la cellule. C'est un processus extrêmement complexe, se déroulant en plusieurs étapes et régulé à plusieurs niveaux.



La « fabrication » de la protéine par le gène passe par de nombreuses étapes dans le noyau, puis dans le cytoplasme. Après élimination des introns dans le noyau, un décodage permet à la protéine d'être traduite dans le cytoplasme. Selon les circonstances, elle peut alors être stockée (situation n°1), dégradée (situation n°2), exportée en dehors de la cellule (situation n°3).

Comment s'effectue la traduction ?

Les généticiens ont découvert l'ensemble des règles de correspondance permettant au message génétique d'être traduit : à chaque séquence de trois bases consécutives dans l'ADN correspond l'un des 20 acides aminés utilisés pour construire les protéines. C'est ce « code génétique » qui permet la traduction des messages inscrits dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises.



On voit ici la correspondance normale entre trois bases (les initiales C, A, T et G) consécutives et leur acide aminé (les trois lettres en minuscules correspondent à Histidine, Leucine, Thréonine, Proline, Acide glutamique, Acide glutamique).

La variabilité de l'ADN

La révolution technologique

On sait depuis des années que la molécule d'ADN n'est pas identique d'un individu à l'autre et qu'elle présente tout du long, que ce soit au niveau des gènes ou entre les gènes, un grand nombre de variations.

Le séquençage d'un seul génome humain¹, ce grand projet international commencé en 1993 et terminé 10 ans plus tard en 2003, a montré que ce génome était constitué par environ 3 milliards de paires de bases, représentant environ 23.000 gènes.

Pendant des années, l'analyse génétique est réalisée par séquençage des gènes l'un après l'autre² jusqu'à la mise en évidence (ou non) d'une anomalie. A partir de 2009, des machines de plus en plus performantes ont permis le « séquençage à haut débit », aussi appelé « séquençage de nouvelle génération » ou NGS (*Next Generation Sequencing*). L'intégralité de la région codante peut ainsi être séquencée³.

Ces nouvelles techniques permettent aujourd'hui de caractériser l'ensemble des variations génétiques présentes dans la partie codante ou exome.

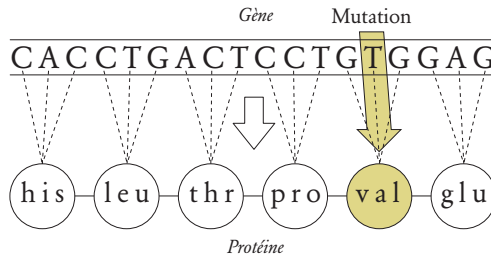
1. Le séquençage d'un seul génome humain a donc duré 10 ans, a nécessité la collaboration internationale de centaines de milliers de chercheurs et a coûté environ 2.4 milliards de dollars.

2. C'est une étude coûteuse, qui nécessite parfois plusieurs mois pour avoir tous les résultats.

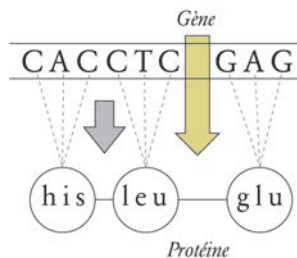
3. Le séquençage haut débit est maintenant réalisé en routine, en quelques jours, pour un coût de moins de 500 euros.

En 2015, la variabilité¹ impressionnante des régions codantes était clairement démontrée : l'exome humain contient environ 20.000 variations de nucléotides dont 1.000 sont très rares ou très rares ; leur fréquence est inférieure à 0.1 % dans la population générale et ils ne sont pas répertoriés dans des bases de données internationales.

Comme le montrent les deux schémas, il peut s'agir par exemple de simples variations de nucléotides ou bien d'insertions ou délétions.



Un exemple. Par rapport à la figure de la page précédente, le changement d'une seule base (Thymine au lieu de Adénine) entraîne la formation d'un acide aminé différent (Valine au lieu d'Acide glutamique) ce qui génère alors deux allèles différents, mais ne modifie pas la taille du gène. La protéine reste complète, non tronquée.



Un autre exemple. Par rapport à la figure de la page précédente, la perte (ou délétion) de neuf nucléotides change la taille du gène et entraîne la fabrication d'une protéine écourtée de trois acides aminés. La protéine est incomplète, tronquée.

1. Cette variabilité génétique a permis l'adaptation de l'homme aux migrations, infections, modifications alimentaires...

La révolution médicale

De cette révolution technologique a découlé une révolution médicale dont bénéficient les maladies génétiques.

Maladies génétiques

Ce sont des maladies rares.

Résultant de l'anomalie d'un seul gène, elles sont qualifiées de maladie monogéniques.

La plupart présentent une hétérogénéité génétique ; plusieurs gènes sont impliqués, mais un seul gène est altéré par famille, ce qui explique la complexité et la durée des analyses nécessaires à leur diagnostic.

Le diagnostic moléculaire repose maintenant sur la NGS qui permet l'analyse simultanée et parallèle de tous les gènes impliqués dans la pathologie donnée. Si l'analyse ciblée est négative, il est possible de rechercher l'anomalie causale par l'analyse globale de toutes les parties codantes du génome. Dans le futur, c'est sans doute le génome entier qui sera étudié, révélant l'implication de gènes jusque là insoupçonnés.

Nouvelle nomenclature

Les sociétés internationales de Génétique ont décidé de ne plus recourir au mot « mutation » qui porte à confusion puisqu'il est utilisé à la fois pour signifier n'importe quel « changement » intervenu dans la séquence de l'ADN, mais aussi pour signifier un « changement responsable d'une maladie ». En conséquence, une connotation péjorative est souvent attribuée au mot mutation.

La nouvelle nomenclature internationale a été rédigée afin d'exprimer toutes les variations de séquence, ou variants génétiques, qui peuvent exister par rapport à la séquence de référence du gène normal. Chaque variant est exprimé selon son impact sur la fonction de la protéine. Mutation est désormais remplacé par « variant pathogène » lorsque ce variant est prouvé être cause de la maladie.

Quel est l'impact fonctionnel de ces variations ?

Un variant est classé comme « pathogène », 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 générale¹), qui entraîne, selon ses caractéristiques, une perte de fonction ou une perte d'expression de la protéine. La protéine n'est pas produite, ou produite en quantité plus faible ou plus forte, ou produite sous une forme altérée, ayant une activité

1. La fréquence est déterminée selon une base de données de variations génétiques internationales.

nulle ou très réduite, ou mal repliée, perdant des sites importants pour son activité enzymatique ou ses liaisons avec d'autres protéines.

Un variant, nouveau ou rare, est classé comme « 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 on sait cependant que des effets délétères sont indiqués par prédiction par des calculs informatisés ou modèles informatiques (ce qu'on appelle « *in silico*¹ ») et que le variant est situé dans un domaine fonctionnel du gène en relation avec la maladie.

Pour certains variants, le lien de causalité avec la pathologie ne peut être établi avec certitude. Ils sont dits « de signification inconnue ». Des techniques sont actuellement développées afin de préciser leurs conséquences éventuelles.

Certains variants produisent de légères modifications quantitatives ou qualitatives de la protéine sans altérer sa fonction. D'autres n'entraînent pas d'altération de fonction de la protéine, qui est toujours aussi efficace.

L'analyse génétique. Compte rendu et interprétation

Le compte-rendu des résultats de l'analyse génétique a été normalisé entre les différents laboratoires afin de faciliter sa lecture. En plus des données concernant le patient, les indications de l'analyse et les techniques utilisées, il doit contenir la description des variations génétiques identifiées ainsi que leur interprétation claire et la conclusion qui en découle.

Il est essentiel que les résultats soient interprétés par un laboratoire expert. La liste de variations de chaque patient est analysée lors de réunion de concertation pluridisciplinaire assurant les compétences en bio-informatique, génétique moléculaire et génétique clinique. L'objectif est d'identifier de manière systématique les variations médicalement pertinentes, en fonction des connaissances, et qui seront rendues au clinicien prescripteur. Le compte-rendu rapporte seulement les variations classées « pathogènes » (classe 5) ou « probablement pathogènes » (classe 4) selon les recommandations internationales, l'évolution des connaissances, la disposition de données sur la fonction de la protéine et la connaissance de leur fréquence² dans les différents groupes de populations.

Les termes « variant génétique », « variant pathogène » sont dorénavant à employer en remplacement du mot « mutation ». Cependant, dans plusieurs chapitres de ce Livret, c'est le mot « mutation » qui sera utilisé, puisque c'est ce mot qui figurait dans toutes les publications rapportant les résultats des études génétiques réalisées ces dernières années.

1. *In silico* est un néologisme récent désignant une recherche effectuée au moyen de calculs informatisés. Ce terme s'oppose à *in vivo* et *in vitro*.

2. Toutes les études réalisées ces dernières années ont montré qu'il existe des variations de fréquences entre pays en Europe et même au sein d'un même pays.

Le défi actuel majeur

Pour un même gène, il peut y avoir un grand nombre de variants, de localisations variées.

Ce n'est plus leur détection qui pose problème, mais leur interprétation dont il faut démontrer le lien direct avec la pathologie en cause.

La transmission dans les familles

Lorsque plusieurs individus d'une même famille sont atteints, c'est souvent parce qu'ils partagent le même variant pathogène, ayant les mêmes caractéristiques et la même position dans le gène, et qu'ils ont reçu d'un ancêtre commun.

En revanche, d'une famille de patients à l'autre, la nature de ce variant et/ou sa position sur le gène peuvent être différentes.

Le mode de transmission d'une maladie se déduit de la répartition des sujets sains et des sujets atteints dans une famille. L'arbre généalogique résume cette information. Selon les lois établies par Mendel¹, les généticiens ont décrit différents modes de transmission. La transmission peut être autosomique lorsque le gène en cause est porté par un autosome et liée au sexe² lorsque le gène est porté par le chromosome X.

La transmission autosomique dominante

Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant :

- si le gène en cause est porté par un autosome (l'un des 22 chromosomes) ;
- et si la présence d'un seul gène muté suffit pour que la maladie se manifeste.

Le gène normal ne compense pas l'effet du gène muté qui « domine » le gène normal.

Caractéristiques générales

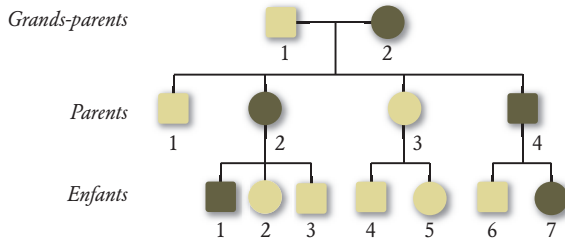
- Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome qui peut aussi bien se trouver chez un garçon que chez une fille.
- Une personne malade a l'un de ses deux parents atteint.
- Une personne malade a un risque de 50 % de « transmettre » la maladie à chacun de ses enfants. Le fait d'avoir un premier enfant sain ne signifie pas que le deuxième enfant

1. Les lois de base la transmission héréditaires ont été établies par Gregor Mendel en 1865, d'où le nom de transmission mendélienne.

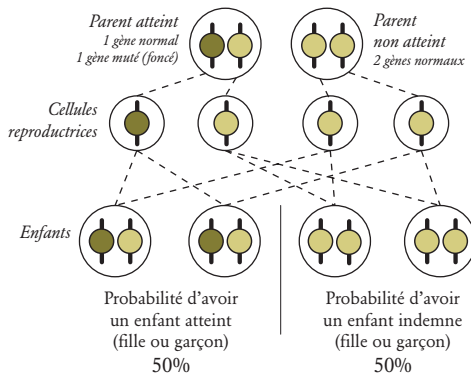
2. Ce type de transmission n'est pas décrit dans ce Livret.

sera malade. A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50 %, parce qu'à chaque fois, l'individu atteint a un risque sur deux de transmettre le gène muté et une chance sur deux de transmettre le gène normal.

- La transmission des maladies autosomiques dominantes s'effectue sans saut de génération.
- Une personne qui n'a pas le gène muté ne peut pas « transmettre » la maladie à ses enfants.



Sur un arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des ronds. Les sujets atteints sont en foncé. Dans la famille, quatre personnes sont atteintes : la grand-mère, deux de ses enfants (la mère n°2 et le père n°4) et deux des petits enfants (n°1 et 7) appartenant à des fratries différentes. Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique.



Voici l'union d'une personne non malade avec une personne atteinte. Chaque enfant hérite au hasard de l'un ou l'autre des chromosomes paternels et de l'un ou l'autre des chromosomes maternels.

De cette union, naissent des enfants dont 50 %, ayant deux gènes normaux, ne sont pas atteints et 50 %, ayant hérité du gène muté, sont atteints. Ces pourcentages sont statistiques. On peut observer dans une famille donnée un pourcentage différent. Le hasard peut faire que dans une famille de 3 enfants, par exemple, on trouve 0, ou 1, ou 2, ou 3 enfants atteints.

Ces règles générales comportent certaines exceptions, en particulier :

1. Lorsque le variant n'entraîne pas nécessairement l'apparition de la maladie (on dit que la pénétrance est incomplète).
2. Certaines anomalies sont très anciennes, la maladie se transmettant depuis des générations dans la famille.

Il arrive parfois au contraire qu'un sujet atteint naisse de parents indemnes. Cette apparente exception aux règles est due au fait que, dans l'un des gamètes de l'un des parents, pendant la fécondation, le gène normal a subi une altération produisant un variant génétique dit *de novo*. Dans les maladies de transmission dominante autosomique, le diagnostic de la maladie peut donc être porté alors qu'il n'y a pas d'histoire familiale. Mais dans la descendance de ce sujet, les caractères habituels du mode de transmission dominant autosomique sont retrouvés.

La transmission autosomique récessive

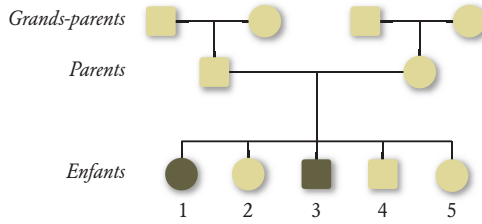
Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif :

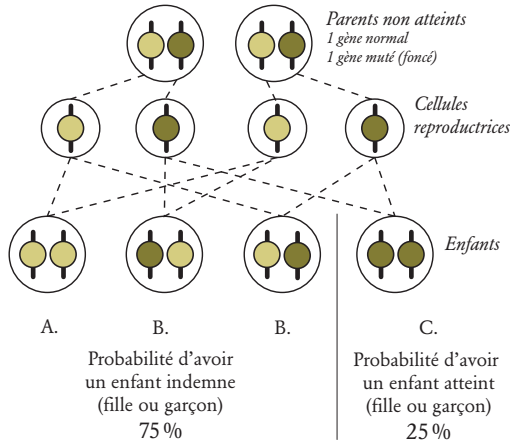
- si le gène en cause est porté par un autosome (l'un des 22 chromosomes) ;
- et si la maladie ne se manifeste que lorsque les deux gènes portent une mutation.

Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Une personne malade naît de deux parents bien portants, mais tous deux porteurs d'un gène muté.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25 % : la personne atteinte a elle-même un risque sur deux de transmettre le gène muté et une chance sur deux de transmettre le gène normal.



Dans cette famille, les grands-parents et les parents sont indemnes, mais porteurs du gène muté. La maladie est apparue chez deux enfants : une fille (n°1) et un garçon (n°3). Les trois autres enfants sont indemnes. Les sujets atteints se retrouvent dans la même fratrie, ce qui donne une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.



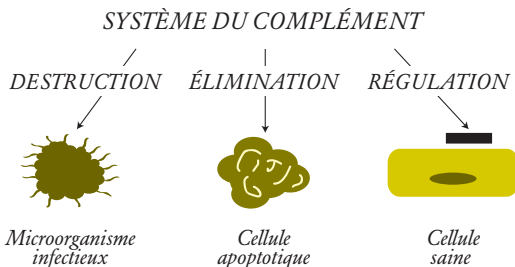
Voici l'union de deux parents, qui ne sont pas malades, mais sont tous deux porteurs du même gène porteur de la mutation.

Les enfants A, ayant deux gènes normaux, sont indemnes. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants. Les enfants B ont reçu un seul gène muté. Ils ne sont pas malades. La maladie apparaît chez les enfants C qui, quel que soit leur sexe, ont reçu le gène muté de leur père et le gène muté de leur mère.

QUELQUES DONNÉES SUR LE SYSTÈME DU COMPLÈMENT

1. ACTIVATION ET FONCTIONS

Initialement supposé n'être qu'un mécanisme d'appoint¹ de protection contre les bactéries, le système du complément est en fait le premier mécanisme de défense de l'organisme contre les microorganismes infectieux (bactéries, virus, ...). Son intervention aboutit à leur destruction. Il facilite aussi l'élimination de débris cellulaires ou de cellules endommagées (dites « apoptotiques ») dont l'organisme doit se débarrasser². Il participe ainsi de façon essentielle au maintien de l'équilibre de l'organisme. Mais le système du complément est strictement régulé afin de ne pas être délétère vis-à-vis des cellules et tissus sains.



Le système du complément intervient dans la destruction des microorganismes infectieux et dans l'élimination des cellules apoptotiques. Un puissant système de régulation (symbolisé par la barre noire) l'empêche d'altérer les cellules saines.

1. A la fin du XIX^{ème} siècle, Jules Bordet, immunologiste belge, montra que le sérum du sang contenait un facteur sensible à la chaleur et capable de tuer les bactéries. Le terme « complément » fut utilisé quelques années plus tard par Paul Ehrlich, hématologue et immunologiste allemand, qui pensait que la fonction de ce composant était de « compléter » le rôle des anticorps pour tuer les bactéries.
2. La mort des cellules, ou apoptose, est un processus normal, programmé dans l'organisme. L'élimination des cellules apoptotiques obéit donc à un mécanisme physiologiquement normal. Le système du complément a la capacité de différencier les cellules apoptotiques des cellules saines.

Généralités

C'est un système complexe, aux multiples fonctions et interactions.

Le système du complément est un ensemble de plus de 40 protéines¹ qui forment un réseau et sont présentes :

- soit sous forme circulante dans le sang²,
- soit sous forme membranaire, exprimée à la surface de différents types cellulaires.

Son intervention se caractérise par une « cascade » de réactions aboutissant à l'activation successive de différents composants. A l'état normal, les composants sont inactifs, n'interagissant pas les uns avec les autres et ne provoquant pas de réaction non nécessaire et non souhaitable.

Une fois activés, ces composants peuvent s'associer et agir comme des enzymes en clivant (c'est-à-dire en scindant) le composant suivant en deux fragments désignés par « a » et « b »³.

Son activation

Selon les circonstances, l'activation du système du complément peut être initiée par 3 voies distinctes :

- la voie classique ;
- la voie des lectines (appelée aussi voie des mannosés) ;
- la voie alterne.

Le composant C3 est le pivot commun à ces trois voies.

Quelle que soit la voie initiée, leur activation a pour but de cliver le C3, une protéine inactive, en deux fragments actifs, à l'aide d'une enzyme appelée C3 convertase, élément central de la cascade du complément.

Après la formation des C3 convertases, les étapes consécutives aboutissent à la destruction du microorganisme infectieux.

1. Leur nombre augmente au fur et à mesure que les connaissances sur le système du complément progressaient.

2. Ces protéines sont facilement dosables dans le sang.

3. Plusieurs composants sont identifiés par la lettre C et des chiffres qui leur sont associés ne correspondent pas nécessairement à l'ordre d'activation (C1, C4, C3...). D'autres sont identifiés par des lettres (B, D).

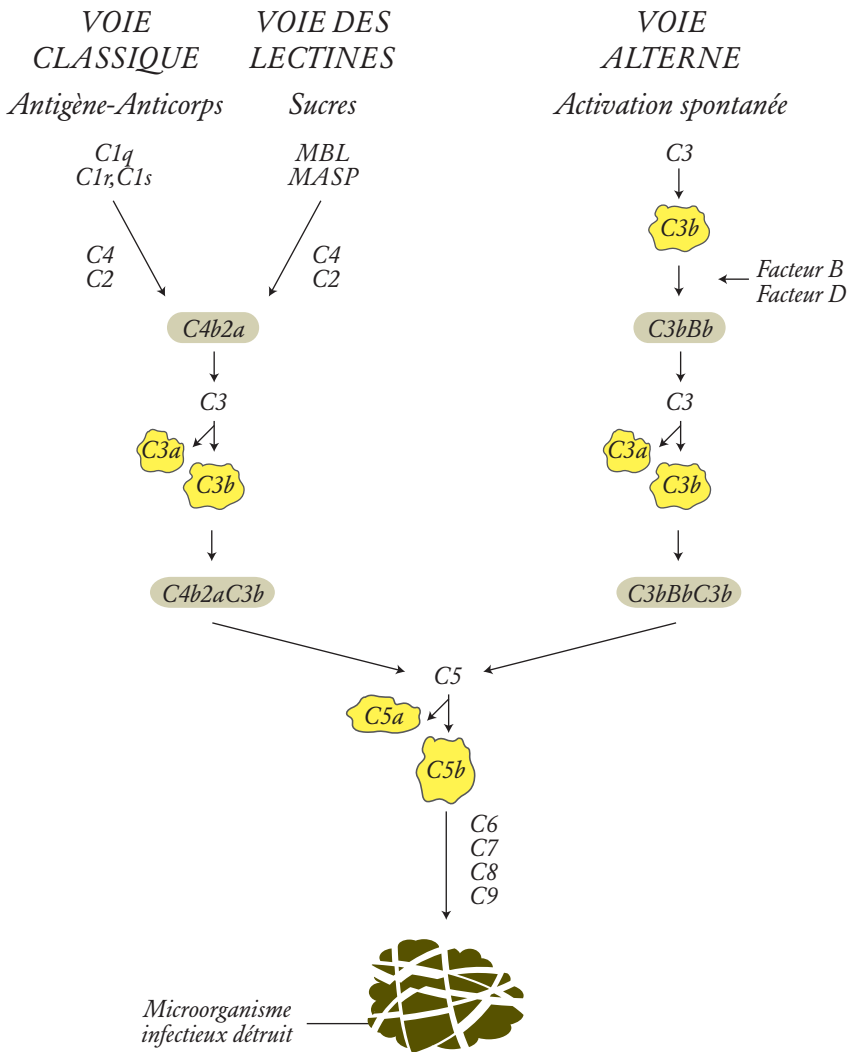


Schéma général de l'activation du complément aboutissant à la destruction du microorganisme infectieux.

Voie classique et voie des lectines

Activation

Voie classique et voie des lectines, utilisent des protéines spécifiques de reconnaissance.

- La voie classique est activée par l'interaction d'une protéine de reconnaissance avec les immunoglobulines, ou anticorps¹, de type IgG ou IgM, liées à un antigène présent à la surface de l'agent infectieux. L'ensemble antigène-anticorps est appelé « complexe immun».

La protéine de reconnaissance est la protéine C1q.

C1q fait partie d'un ensemble comprenant deux autres protéines, C1r et C1s. La liaison du C1q au complexe immun entraîne l'activation de C1r, puis celle de C1s.

- La voie des lectines est activée par l'interaction d'une protéine de reconnaissance avec des sucres (carbohydrates) présents à la surface de certains agents infectieux.

La protéine de reconnaissance est la *mannose-binding lectin* ou MBL (sa structure ressemble à celle de la protéine C1q).

De la même façon que C1q est associé à C1r et C1s, MBL s'associe à d'autres protéines parmi lesquelles les *mannose-associated serine proteases* ou MASP.

Le C1s dans la voie classique ou le complexe MBL/MASP dans la voie des lectines interviennent ensuite dans deux clivages successifs :

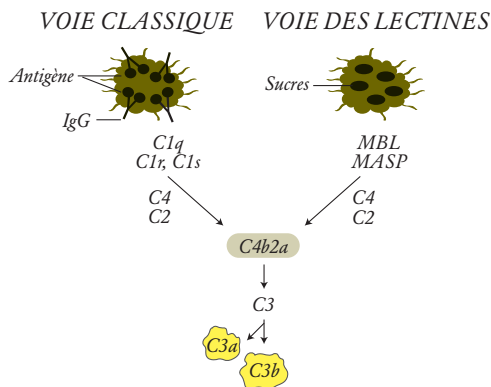
- clivage du composant plasmatique C4 pour former du C4a, libéré dans le plasma et du C4b qui se fixe sur la cible ;
- clivage du composant plasmatique C2 pour former du C2a qui s'associe avec le C4b et du C2b libéré dans le plasma.

C4b et C2a s'unissent pour former un complexe enzymatique.

Formation de la C3 convertase classique

Quelle que soit la voie d'activation, voie classique ou voie des lectines, les réactions successives aboutissent à la formation d'un même complexe enzymatique, C4b2a ou C3 convertase classique, capable de cliver le C3 en C3a et C3b.

1. Seule la voie classique nécessite la présence d'un anticorps.



La voie classique est activée lorsque des anticorps (ici l'IgG) se sont fixés sur les antigènes présents sur un microorganisme infectieux. La voie alterne est activée lorsque des sucres présents sur un microorganisme sont reconnus par la protéine MBL. L'activation de l'une ou de l'autre aboutit à la formation de la C3 convertase classique, C4b2a, qui clive le C3.

Voie alterne

Activation

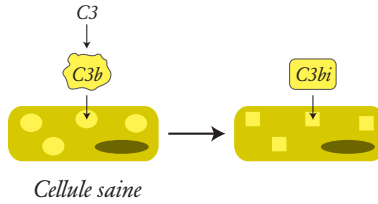
A l'opposé des deux autres voies, la voie alterne a la particularité d'être active spontanément, en permanence, 24 heures sur 24 afin de pouvoir contrôler immédiatement toute invasion de l'organisme par des agents infectieux.

Conséquence de cette activation¹, le C3 présent dans le plasma est clivé, ce qui libère constamment dans la circulation des molécules de C3b.

Le C3b peut se fixer sur les agents infectieux, mais aussi sur les cellules environnantes saines de l'organisme.

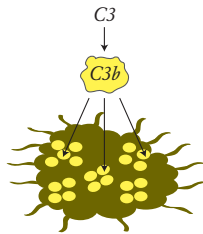
1. Les cellules saines ne constituant pas une surface « activatrice », le C3b est rapidement inactivé par un système complexe de protéines régulatrices agissant à plusieurs niveaux dans la circulation sanguine ou sur les tissus.

1. Le mécanisme d'activation spontané, appelé *tick over*, est complexe et fait intervenir une « hydrolyse » du C3.



Normalement, les molécules de C3b sont rapidement inactivées.

2. En revanche, s'il y a une infection, de nombreuses molécules de C3b se fixent sur les bactéries, sur les virus, qui constituent pour lui une surface activatrice.



Microorganisme infectieux

De nombreuses molécules de C3b se déposent à la surface de l'agent infectieux.

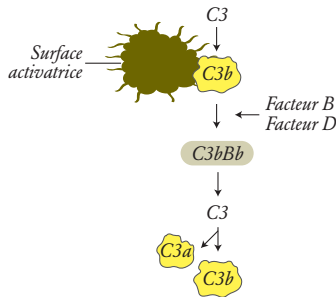
Le C3b va se lier avec une protéine circulante, spécifique de la voie alterne, le Facteur B. Cette liaison permet au Facteur B d'être activé par le Facteur D (une autre protéine plasmatique spécifique de la voie alterne), pour former la C3 convertase alterne, C3bBb.

Formation de la C3 convertase alterne

Les réactions successives aboutissent à la formation d'un complexe enzymatique très performant, C3bBb ou C3 convertase alterne.

L'enzyme C3bBb peut à nouveau cliver le C3, générant en continu de nouvelles molécules de C3b qui se fixent sur les surfaces des agents infectieux.

VOIE ALTERNE
Activation spontanée

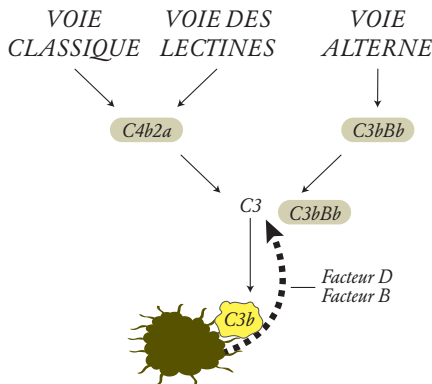


De nombreuses molécules de C3b se déposent à la surface de l'agent infectieux.

Boucle d'amplification

En l'absence de protéines régulatrices, chaque C3b formé, qu'il soit formé par l'une ou l'autre des trois voies (voie classique, voie des lectines, voie alterne), sert de point de départ à la formation de nouvelles C3 convertases alternes, conduisant à la voie terminale commune.

Grâce à un mécanisme puissant, appelé « boucle d'amplification », le nombre de molécules de C3b sur les surfaces-cibles augmente.



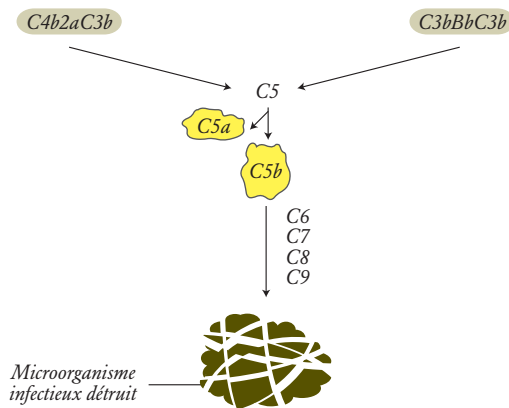
Les molécules de C3b, quelle que soit leur origine, se fixent sur la surface de l'agent infectieux. De là repart la boucle d'amplification (symbolisée par le trait en pointillé) qui aboutit à la formation de nouvelles C3 convertases.

Voie terminale commune

La liaison d'une molécule supplémentaire de C3b à la C3 convertase classique (C3b2a) ou à la C3 convertase alterne (C3bBb) leur donne une activité enzymatique nouvelle en formant la C5 convertase classique (C4b2aC3b) ou la C5 convertase alterne (C3bBbC3b).

L'une ou l'autre des C5 convertases clive le C5 pour libérer le fragment C5a, une « anaphylatoxine », dans le plasma et le fragment C5b qui se fixe sur l'agent infectieux. Sur ce fragment C5b, se lie la protéine C6, puis la protéine C7. Le complexe C5b-C7 s'ancre dans la cible et recrute la protéine C8.

Le complexe C5b-C8 peut se lier à plus de dix protéines C9, donnant naissance au « complexe d'attaque membranaire » C5b-C9 (ou *membrane attack complex* ou MAC), capable de s'insérer dans la membrane du microorganisme. Là, il forme un pore cylindrique, responsable de l'activité lytique du complément.



Après formation des C5 convertases, la voie terminale commune aboutit à la destruction du microorganisme infectieux.

Les fonctions du système du complément

L'activation du système du complément donne naissance à de nombreux fragments biologiquement actifs qui participent à la défense de l'organisme contre les microor-

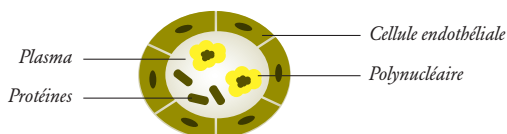
ganismes infectieux par différents mécanismes conduisant à leur destruction par phagocytose et lyse. Les cellules saines sont normalement protégées par des protéines de régulation.

Inflammation

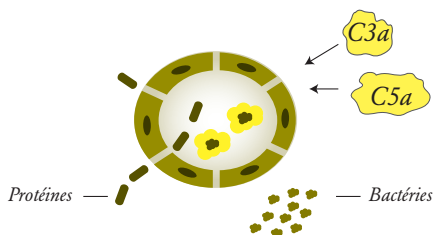
Les fragments C3a et C5a, libérés respectivement par le clivages de C3, puis par le clivage de C5 sont appelés « anaphylatoxines ».

Ils sont responsables d'une activation de l'inflammation, c'est-à-dire :

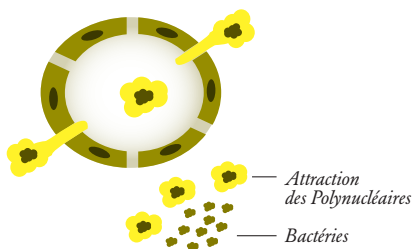
- l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins ;
- l'attraction de polynucléaires (ces globules blancs destinés à lutter contre les infections) vers les endroits d'infection par exemple ; l'activation des cellules endothéliales.



La coupe d'un petit vaisseau sanguin normal montre la présence de plasma, des polynucléaires et des protéines dans sa lumière.



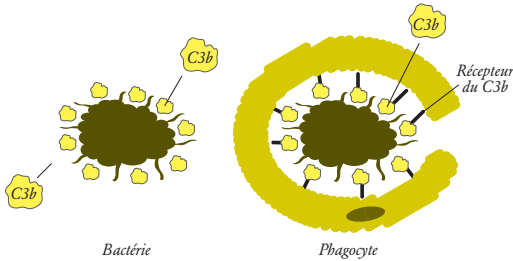
Sous l'action des fragments C3a et C5a, la perméabilité de la paroi augmente ce qui laisse passer les protéines (les composants du complément).



Les polynucléaires peuvent traverser la paroi pour aller vers des bactéries présentes dans les tissus environnants.

Opsonisation et phagocytose

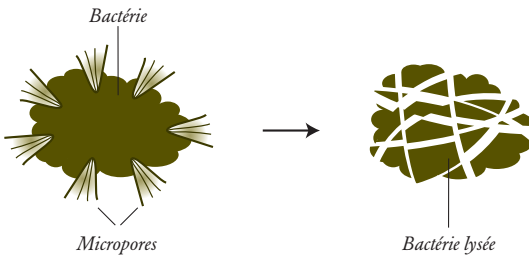
Les fragments C3b, libérés par le clivage de C3, se fixent directement à la surface des agents pathogènes infectieux. Ce processus, appelé « opsonisation », facilite leur capture, puis leur dégradation par des cellules spécifiques appelées « phagocytes » dont le rôle est d'ingérer et de digérer les agents infectieux.



Le phagocyte est doté de récepteurs pour le C3b. La bactérie recouverte de molécules de C3b est englobée, puis digérée par ce phagocyte.

Lyse des agents pathogènes

L'assemblage de C5b, C6, C7, C8 et C9, provoque la formation de micropores au travers de la membrane de la bactérie. Ces micropores laissent passer des molécules d'eau et de petits ions faisant augmenter le volume intérieur pour aboutir à son éclatement ou « lyse osmotique ».



Sous l'action du complexe d'attaque C5b9, la bactérie meurt par éclatement.

Conclusion

L'activation du complément donne naissance à de nombreux acteurs qui participent à la défense de l'organisme, en « complétant » l'action des anticorps et des phagocytes pour éliminer les envahisseurs microbiens en favorisant l'inflammation grâce aux anaphylatoxines C3a et C5a et l'opsonisation par le fragment C3b, et finalement en lysant les microorganismes pathogènes grâce au complexe d'attaque membranaire C5b-9.

QUELQUES DONNÉES SUR LE SYSTÈME DU COMPLÈMENT 2. RÉGULATION DE LA VOIE ALTERNE

Le système du complément, complexe, puissant, demande d'être finement, strictement et en permanence régulé afin de ne pas être délétère vis-à-vis des cellules normales et des tissus sains de l'organisme. Des protéines régulatrices, solubles et/ou membranaires, agissent par plusieurs modes d'action. Il est probable que cette redondance de fonctions sert à « sécuriser » la régulation et à pallier l'éventuelle défaillance d'une des protéines.

Plusieurs protéines jouent un rôle régulateur que ce soit au niveau de la voie classique, de la voie des lectines ou de la voie alterne. Les études menées ces dernières années ont montré que leur dysfonctionnement est impliqué dans de nombreuses maladies rénales ou non-rénales.

Dans le Syndrome hémolytique et urémique atypique, sujet de ce Livret, la dérégulation de la voie alterne a été démontrée¹. En conséquence, seules les protéines de régulation de la voie alterne sont présentées ci-dessous.

Que se passe-t-il normalement ?

Le C3b, fragment actif, est formé à bas bruit par l'activation spontanée et permanente de la voie alterne. En situation normale, il est rapidement inactivé par un système coordonné comprenant deux protéines présentes dans le sang circulant, le Facteur H et le Facteur I, et la protéine MCP ancrée dans la membrane de toutes les cellules (sauf les globules rouges).

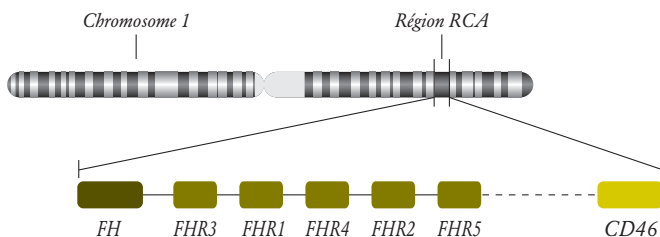
1. La dérégulation de la voie alterne a été démontrée dans une autre maladie rénale, la « glomérulonéphrite à dépôts de C3 » et aussi dans une maladie oculaire, la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le Facteur H et le Facteur I sont tous deux majoritairement synthétisés par des cellules du foie, les hépatocytes.

Les trois protéines régulatrices de la voie alterne

1. Le Facteur H est codé par un gène situé sur le chromosome 1 dans la région 1q32. Cette région comprend aussi de nombreux autres gènes dont certains codent pour d'autres protéines de régulation du complément, d'où son nom RCA (*Regulators of Complement Activation*).

Cinq protéines plasmatiques appelées CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 et CFHR5 (*FH related protéin 1-5*) sont codées par cinq gènes à proximité du gène codant pour le Facteur H.



Dans la région RCA, seuls sont représentés ici les gènes codant pour le Facteur H, pour les protéines CFHR1-CFHR5 et pour la protéine MCP.

Les protéines de la région RCA partagent des similarités de structure. Elles sont toutes composées de modules répétitifs d'acides aminés, les *Short Consensus Repeat* ou SCR. Certains de ces modules ont des spécificités leur permettant de se fixer à différents sites des cellules.

Le Facteur H est composé de 20 modules d'environ 60 acides aminés, formant une structure flexible en collier de perles. Comme le Facteur H, les protéines CFHR sont composées de modules répétitifs, mais en moins grand nombre (entre 4 et 9).

2. Une partie de la protéine MCP, située en dehors de la membrane de la cellule, comporte 4 modules répétitifs, responsables de l'activité de régulation. Le gène CD46 est situé dans la région RCA.

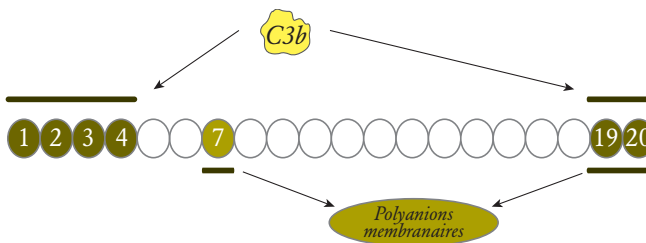
1. Le Facteur I comporte 5 modules répétitifs. Il est codé par un gène localisé sur le chromosome 4.

Comment ces protéines régulent-elles la voie alterne ?

Facteur H, Facteur I et MCP

Le Facteur H est la principale protéine de régulation. Toutes trois coopèrent localement et en permanence pour inactiver les petites molécules de C3b qui pourraient se déposer sur les cellules environnantes saines.

Rôle du Facteur H



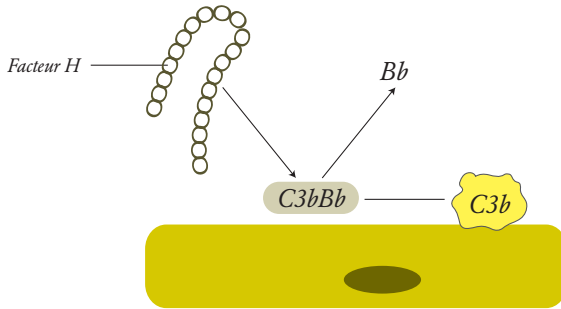
Les 20 modules composant le Facteur H ont différents sites d'interaction avec le C3b ou avec les polyions (des carbohydrates) de la membrane cellulaire.

1. Pas de fixation du C3b. Pas de formation de la C3 convertase

Comme le montre le schéma, les modules 1-4 et 19-20 du Facteur H sont impliqués dans la liaison avec le C3b. Les modules 7 et 19-20, ayant la propriété de reconnaissance des surfaces cellulaires dites « polyanioniques », ont un rôle crucial dans la protection des cellules saines de l'organisme : ne permettant pas la fixation du C3b au Facteur B, elles bloquent la formation de la C3 convertase, C3bBb.

Or les cellules endothéliales tapissant la face interne des micro-vaisseaux sanguins et les membranes basales glomérulaires sont riches en molécules « polyanioniques » sur lesquelles le Facteur H peut se fixer, assurant ainsi leur protection contre l'attaque du complément.

Mais à l'inverse, les surfaces « activatrices » des microorganismes infectieux ne possèdent pas ces molécules « polyanioniques », et par conséquent ne fixent pas le Facteur H d'où la formation d'une C3 convertase alterne.

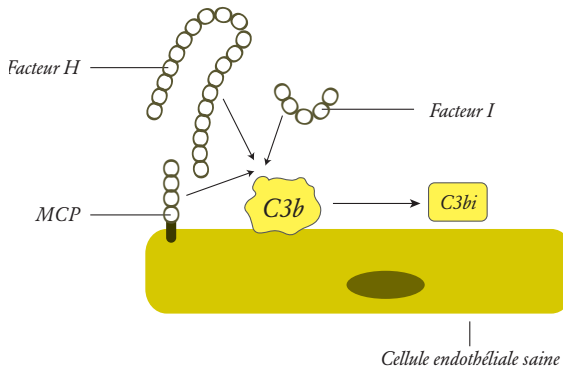


2. Dissociation de la C3 convertase

Lorsqu'une C3 convertase, C3bBb, est formée, le Facteur H contribue à sa dissociation.

Coopération des trois protéines

Les fragments C3b sont inactivés par le Facteur I dont l'action nécessite la présence d'un cofacteur, le Facteur H ou la protéine MCP.



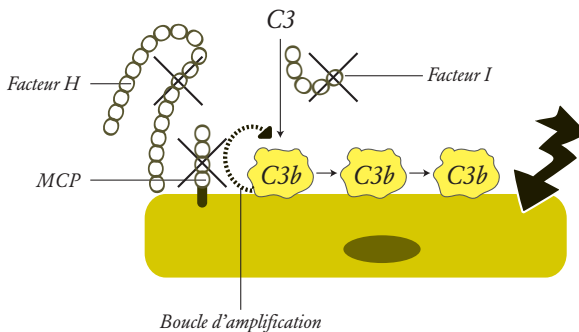
Le C3b déposé à la surface de la cellule endothéliale est rapidement inactivé par le Facteur I en présence du Facteur H ou de la protéine MCP.

Que se passe-t-il en l'absence de régulation ?

Pas de protection des cellules endothéliales

De nombreuses molécules de C3b se fixent sur les cellules endothéliales bordant les capillaires sanguins et les artérioles.

La cascade du complément est activée provoquant l'altération des cellules endothéliales et aboutit à la formation de thrombus.

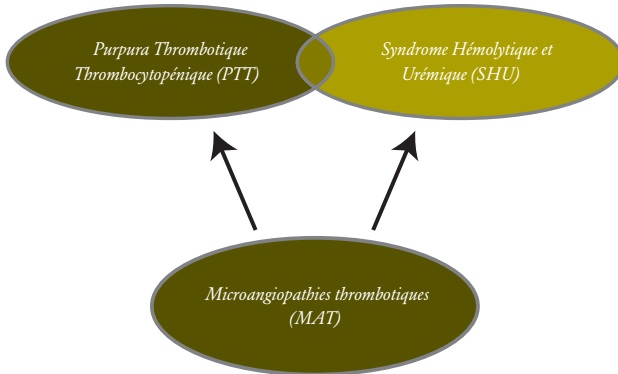


L'une ou l'autre des trois protéines de régulation peut être déficiente. Quelle que soit la protéine déficiente, l'activation de la cascade du complément aboutit à la thrombose, la lyse des globules rouges et le SHU.

QU'EST-CE QU'UN SHU ?

Le Syndrome Hémolytique et Urémique¹ (l'abréviation SHU est utilisée dans ce livret) est une pathologie rare, longtemps confondue avec un autre syndrome clinique, le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique² (l'abréviation PTT est utilisée dans ce livret).

SHU et PTT ont en commun la même lésion anatomique des petits vaisseaux sanguins (les artéioles et les capillaires sanguins) appelée Microangiopathie thrombotique (l'abréviation MAT est utilisée dans ce livret), qui se traduit sur le plan clinique par des anomalies hématologiques communes et caractéristiques.



Chez certains patients, la présentation clinique ne suffit pas pour poser un diagnostic sûr de SHU ou de PTT, qui repose alors sur des investigations spécifiques.

En effet, les avancées des recherches des dernières années ont démontré que les différents types de SHU et de PTT avaient leurs propres causes et leurs propres mécanismes, avec par conséquent des prises en charge spécifiques à l'une ou l'autre pathologie.

1. Le terme de « Syndrome hémolytique et urémique » a été proposé en 1955 par deux médecins, suisses, Conrad von Gasser et Emile Gautier, qui rapportèrent pour la première fois l'association d'une anémie hémolytique et d'une insuffisance rénale chez cinq enfants.

2. La première observation de Purpura thrombotique thrombocytopénique (concernant une jeune fille) a été rapportée aux Etats-Unis par le Dr Eli Moschowitz en 1925. Les caractéristiques cliniques et biologiques permettant le diagnostic n'ont été établies que près de 40 ans plus tard.

La microangiopathie thrombotique

La lésion histologique commune

Cette lésion est caractérisée par l'atteinte des petits vaisseaux sanguins (d'où le nom de « micro-angiopathie », « angiopathie » désignant les maladies des vaisseaux sanguins).

- dont la paroi est épaissie en raison d'un gonflement des cellules endothéliales (les cellules qui tapissent la face interne des vaisseaux),
- et qui sont obstrués par des caillots ou « thrombus » (d'où l'appellation de « thrombotique ») formés de plaquettes et de fibrine.

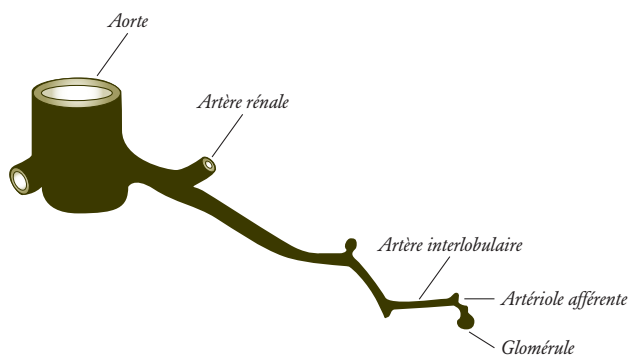
Les aspects lésionnels sont relativement semblables quel que soit le mécanisme. Le point de départ des lésions de MAT est lié à la dysfonction des cellules endothéliales. Mais l'origine de cette dysfonction diffère selon les pathologies en cause.

Les lésions des petits vaisseaux sanguins

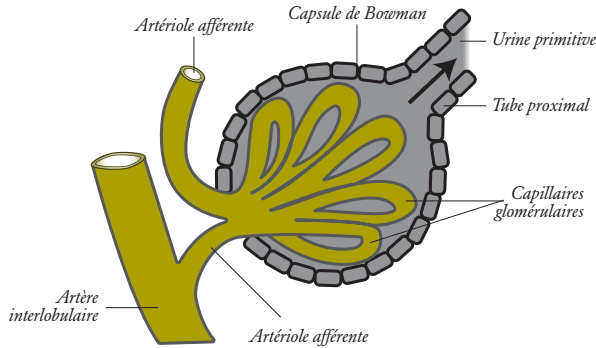
La MAT touche les petits vaisseaux sanguins dont le diamètre est inférieur à 200 microns, essentiellement dans les reins.

Les vaisseaux touchés dans les reins

Comme le montrent les deux schémas, le sang est transporté dans des artères de diamètre de plus en plus petits avant d'arriver aux glomérules où l'artériole afférente se résout en de fins capillaires. Ce sont les artérioles et les capillaires glomérulaires qui sont concernés.



Divisions successives de l'artère rénale. En pénétrant dans le rein (non représenté ici), l'artère rénale issue de l'aorte se divise. Les artères interlobulaires cheminent dans le cortex et donnent naissance aux artérioles afférentes qui pénètrent les glomérules.



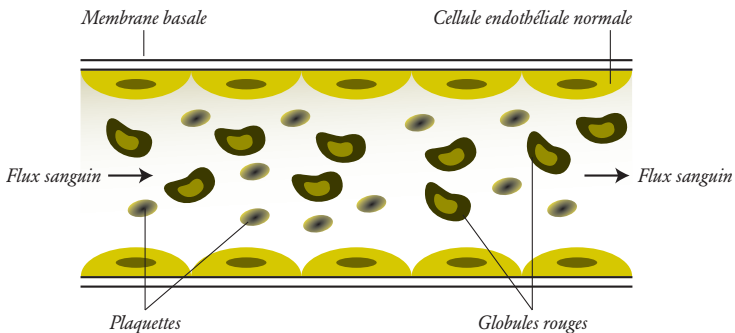
Arrivée dans le glomérule (ici entouré de sa capsule), l'artériole afférente se divise en un réseau de fin vaisseaux ou capillaires glomérulaires, auxquels fait suite l'artériole efférente qui sort du glomérule. L'urine primitive (symbolisée par la flèche) s'écoule dans le tube contourné proximal qui fait suite au glomérule.

Les vaisseaux touchés dans les autres organes

Ce sont les artérioles et capillaires du cerveau, plus rarement ceux du pancréas, de l'intestin, du cœur...

L'endothélium normal

La couche de cellules endothéliales, ou endothélium, tapisse la face interne de tous les vaisseaux sanguins du corps. Dans le glomérule, les cellules endothéliales reposent sur la membrane basale glomérulaire. Ces cellules occupent par conséquent une position stratégique entre la paroi du vaisseau et le courant sanguin. Elles ont de multiples fonctions : elles ne permettent pas l'adhésion des plaquettes à la paroi et la coagulation du sang.



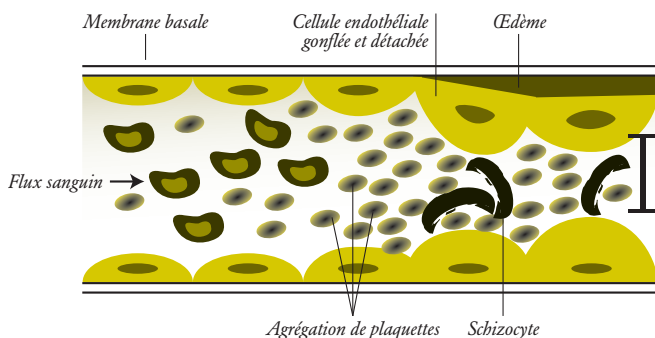
Aspect normal d'un petit vaisseau sanguin. La paroi est tapissée d'une couche de cellules jointives, les cellules endothéliales, qui reposent sur une membrane basale. Des globules rouges et des plaquettes sont visibles dans la lumière du vaisseau. Le flux sanguin le traverse pour irriguer les tissus situés en aval.

MAT et lésions de l'endothélium

Les lésions sont caractérisées par un épaissement de la paroi du vaisseau, lié au gonflement et refoulement des cellules endothéliales par un œdème et des débris cellulaires qui s'accumulent entre elles et la membrane basale.

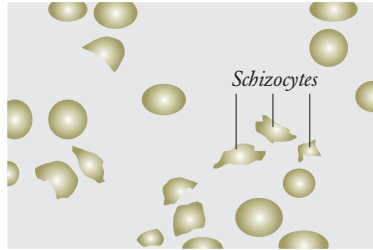
Les lésions des cellules endothéliales les rendent « thrombogènes », c'est-à-dire favorisent l'agrégation des plaquettes et la formation locale de thrombus (constitués de fibrine et de plaquettes). Ces thrombus obstruent partiellement ou complètement la lumière des petits vaisseaux (alors que des artères plus grosses ne sont pas obstruées)¹.

Cette obstruction génère un flux turbulent au travers duquel les globules rouges sont mécaniquement « lysés » et sont appelés « schizocytes ». Cette destruction aboutit à une anémie hémolytique dite « mécanique ».



Aspect de MAT. Sur la partie droite du vaisseau sanguin, les cellules endothéliales sont gonflées et détachées de la membrane basale par un œdème (en foncé) comblant l'espace sous-endothélial. Des amas de plaquettes agglutinées obstruent la lumière provoquant une diminution, voire un arrêt (symbolisé par la barre verticale) de l'apport sanguin dans le tissu qui en dépend. Quelques rares globules rouges déformés, « schizocytes », sont visibles.

1. On peut les comparer à des petits ruisseaux qui se bouchent avec le moindre encombrement de leur berge, ce qui ne se produit pas sur une rivière ou un fleuve.



Sur ce frottis sanguin (c'est-à-dire du sang étalé sur une lame de microscope) examiné au microscope, des fragments de globules rouges aux bords déchiquetés et de formes variables sont visibles.

Conséquences biologiques et cliniques

Les anomalies hématologiques

Comment affirmer une MAT ?

Sur les résultats d'une prise de sang.

Les lésions des petits vaisseaux sanguins sont responsables d'anomalies hématologiques évocatrices :

- Une thrombocytopénie ou diminution du nombre des plaquettes dans le sang (en nombre inférieur à 150.000 par millimètre cube) ; la consommation des plaquettes au niveau des cellules endothéliales endommagées fait diminuer leur nombre dans le sang.
- Une anémie hémolytique se traduisant cliniquement par une pâleur de la peau et des muqueuses et caractérisée biologiquement par :
 - la diminution du nombre des globules rouges (ou hématies) et la présence de schizocytes, ces globules rouges mécaniquement lysés, d'où le terme de « mécanique » utilisé pour définir cette anémie hémolytique ;
 - la baisse du taux sanguin d'hémoglobine (son taux est inférieur à 10 grammes par décilitre) ; l'hémoglobine est le transporteur de l'oxygène présent dans les globules rouges ;
 - l'augmentation de la lactate déshydrogénase (ou LDH), une enzyme normalement contenue dans les globules rouges, libérée dans le sang lorsqu'ils sont éclatés ;
 - la diminution de l'haptoglobine, une protéine qui capte dans le plasma l'hémoglobine libérée par les globules rouges ; consommée en excès, son taux dans le sang diminue.

Les défaillances d'organes

L'obstruction des petites artères entraîne une diminution de l'apport sanguin ou « ischémie », dans les organes situés en aval de cette obstruction.

Cette ischémie tissulaire entraîne des perturbations des fonctions d'un ou de plusieurs organes. Elle se traduit cliniquement par une insuffisance rénale aiguë s'il s'agit du rein ou par des désordres neurologiques s'il s'agit du cerveau.

Le syndrome hémolytique et urémique

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le SHU est défini par l'apparition simultanée :

- des anomalies hématologiques caractéristiques décrites ci-dessus,
- et d'une insuffisance rénale aiguë qui peut prendre toutes les formes de sévérité : d'une simple élévation discrète du taux d'urée¹ et de créatinine dans le sang jusqu'à l'arrêt complet de la fonction rénale avec nécessité de dialyse.

Premières dénominations

Après les observations initiales de SHU publiées en 1955, les histoires cliniques de nombreux patients ont été rapportées dans la littérature médicale. A partir de ces observations, les néphrologues distinguaient :

- le SHU post-diarrhée (souvent appelé SHU-D+), survenant le plus souvent chez l'enfant, parfois sous forme de petites épidémies, d'évolution le plus souvent favorable. En 1983, le rôle pathogène de toxines, les Shiga-toxines produites par des bactéries intestinales, les *Escherichia coli*, a été démontré, d'où le nom de « *Shiga-toxin-producing E coli* » (STEC en abrégé). Les STEC provoquent une diarrhée précédant le SHU (l'abréviation SHU à STEC est utilisée dans ce livret) ;
- le SHU sans diarrhée (appelé SHU-D-), plus rare, parfois familial, survenant à tout âge et ayant une évolution plus sévère.

Pendant plusieurs années, le SHU post-diarrhée fût appelé « typique » et le SHU sans diarrhée appelé « atypique ». Puis les observations de patients s'étant multipliées et leurs causes étant mieux définies, la définition du SHU atypique a changé.

Plusieurs classifications se sont succédé, évoluant selon les découvertes successives.

Actuellement le terme de SHU atypique est généralement réservé aux formes non secondaires à une maladie, à un traitement ou à une infection spécifique, c'est-à-dire non liées à l'une des causes décrites dans le paragraphe suivant.

1. « Urémie » est un terme ancien qui définit une augmentation de l'urée dans le sang. Les néphrologues depuis longtemps mesurent le taux de créatinine pour estimer la fonction rénale.

Il est vraisemblable que ce terme disparaîtra lorsque les SHU encore désignés comme atypiques aujourd'hui auront trouvé leur explication. Il sera alors possible de désigner chaque type de SHU par sa cause et les anciennes dénominations de SHU typique ou de SHU atypique disparaîtront.

Circonstances d'apparition

Elles sont multiples et responsables de tableaux cliniques divers.

Infection

- une infection par les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines, principale cause de SHU chez les enfants (90 % des patients) ou une infection par des *Shigella dysenteriae* ;
- une infection par le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) chez le jeune enfant ;
- une grippe due au virus Influenza A (H1N1).

Maladie préexistante connue

- chez l'enfant, un déficit immunitaire combiné sévère, exceptionnellement ;
- chez l'adulte, une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides, sclérodermie, dermatomyosite) ;
- chez l'adulte, un cancer (sein, prostate, poumon, tube digestif, lymphome) ;
- chez l'adulte, une hypertension maligne ;
- rarement chez l'adulte, SIDA (infection par le virus de l'immunodéficience humaine) ;
- une autre maladie glomérulaire.

Maladie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12

Le plus souvent chez le petit enfant.

Traitement¹ ou drogue

- médicaments anticancéreux : chimiothérapie cytotoxique (mitomycine C, gemcitabine) ;
- antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular-endothelial growth factor*) ou anti-VEGF ;
- médicaments immunosuppresseurs anti-rejet utilisés en transplantation d'organes : inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine, tacrolimus) ; inhibiteurs de la protéine mTOR (everolimus, sirolimus) ;
- quinine ; - interférons ; - cocaïne.
- greffe de moelle ;
- transplantation d'organes (rein, poumon, cœur, intestin).

1. Pour certains médicaments, le lien de causalité ne fait pas de doute alors que, pour d'autres, il est souvent difficile d'affirmer que seul le médicament ait pu déclencher la MAT.

Et si aucune de ces étiologies n'est en cause ?

Le SHU est actuellement désigné comme atypique.

Il peut être dû à :

- la perte de la régulation de la voie alterne du complément provoquée par des variants pathogènes inactivant les gènes codant pour le Facteur H, le Facteur I, la protéine MCP, le C3, le Facteur B, la thrombomoduline ou par la présence d'anticorps anti-Facteur H ;
- un gain de fonction provoqué par des variants pathogènes activant les éléments constitutants de la C3 convertase, le Facteur B et le C3

Il peut aussi être dû à des variants de la protéine DGKe, n'appartenant pas au système du complément.

Parfois cependant les anomalies ne sont pas identifiées.

Les anomalies génétiques ou acquises découvertes ces 20 dernières années et responsables de la survenue de SHU atypique sont développées dans le Chapitre Anomalies génétiques et acquises.

Pourquoi faut-il distinguer les causes ?

Le trait commun à toutes ces formes de SHU est la lésion des cellules endothéliales.

Le facteur déclenchant peut être extrinsèque comme les infections, cancer, médicaments. On conçoit que dans ces circonstances, si ce facteur est contrôlé ou enlevé, il n'y a pas de risque de rechutes.

Les mécanismes de certaines de ces formes sont connus, mais restent inconnus pour d'autres. Il n'est pas exclu que l'activation excessive du complément – cet acteur majeur du SHU atypique – y joue un rôle.

En revanche, l'activation endothéliale étant permanente dans les formes génétiques, les rechutes sont fréquentes et le pronostic réservé.

UN DIAGNOSTIC A EXCLURE. LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE

SHU et PTT ont en commun la même lésion histologique, la MAT, qui se traduit sur le plan clinique par des anomalies hématologiques communes et caractéristiques.

Mais le PTT a ses propres mécanismes nécessitant une prise en charge et un traitement spécifiques et institués d'urgence. Le PTT doit par conséquent être différencié du SHU atypique, en particulier chez l'adulte.

Particularités

Fréquence

C'est une maladie rare (4 patients pour un million d'habitants).

Elle atteint préférentiellement l'adulte jeune ; elle est rare chez l'enfant.

Début

Le PTT est caractérisé par la survenue en règle brutale :

- d'une altération de l'état général liée à une anémie hémolytique mécanique sévère,
- de fièvre,
- et chez la majorité des patients de signes neurologiques liés à une atteinte cérébrale : convulsions, troubles de la vigilance, parfois coma, déficit musculaire.

Caractéristiques cliniques

Particulière au PTT est la thrombopénie sévère (nombre de plaquettes inférieur à 30.000 par millimètre cube). Elle est responsable de la survenue éventuelle de purpura, lésions hémorragiques de la peau et des muqueuses.

L'atteinte rénale est moins fréquente (10 % des patients) et moins sévère que dans le SHU.

Le PTT peut s'accompagner d'une atteinte cardiaque (à rechercher systématiquement), digestive et surrénalienne.

Le diagnostic peut-être difficile en raison de présentations atypiques.

Chez le nouveau-né, la destruction des globules rouges (l'hémolyse) peut être massive

Pronostic

C'est une maladie gravissime en l'absence d'un traitement immédiat et spécifique. Sans traitement, le taux de mortalité est très élevé.

L'évolution a été largement améliorée par une meilleure connaissance de la maladie, un diagnostic rapide, la prise en charge en réanimation et la mise en route très rapide d'échanges plasmatiques.

Les rechutes, marquées par la réapparition des signes cliniques et biologiques, fréquentes dans les deux premières années, imposent une surveillance clinique et biologique strictes.

Mécanisme

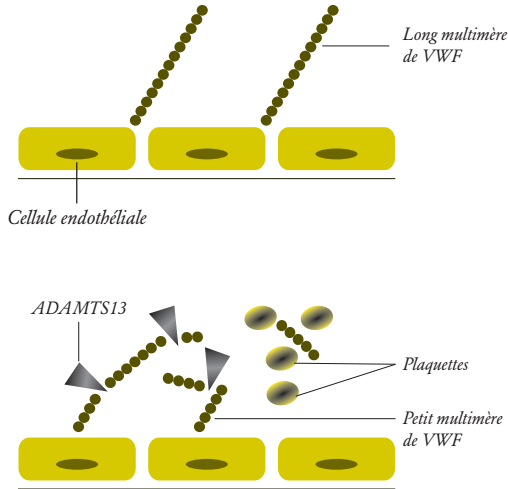
Que se passe-t-il normalement en cas de brèche vasculaire ?

Normalement, s'il y a une effraction de la paroi vasculaire, la mise en route du mécanisme suivant entraîne une obstruction permettant d'interrompre un saignement pour éviter une hémorragie.

Les mégacaryocytes (de grandes cellules présentes dans la moelle osseuse, précurseurs des plaquettes) et les cellules endothéliales (tapissant les vaisseaux sanguins) synthétisent et libèrent en permanence dans le plasma une protéine, le facteur de Von Willebrand ou VWF¹.

Cette grosse molécule, appelée « VWF de très haut poids moléculaire », est indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium lorsqu'il est mis à nu par une brèche vasculaire et à l'agrégation des plaquettes entre elles. Sa particularité est d'avoir une structure « multimérique », associant des sous-unités (des « monomères ») identiques.

1. En 1982, la présence anormale de VWF de gros poids moléculaire chez des patients ayant un PTT a conduit à découvrir la protéase ADAMTS13.



Les multimères de VWF sont clivés en fragments de plus petite taille. ADAMTS 13 est représenté par une paire de ciseaux qui coupe en permanence le VWF afin qu'il n'envahisse pas l'intérieur des petits vaisseaux.

La régulation

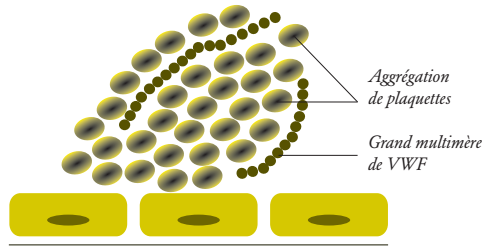
Normalement, dès sa sortie dans le sang circulant, la molécule VWF de gros poids moléculaire est coupée en petits fragments, appelés « VWF de faible poids moléculaire », par une protéase (fabriquée par le foie) appelée ADAMTS 13.

Ces petits fragments n'ont ni la capacité d'adhérer à la paroi, ni d'agréger les plaquettes.

Que se passe-t-il en en l'absence d'ADAMTS 13 ?

L'excès de multimères de VWF dans la circulation entraîne l'adhésion et l'agré- gation excessive des plaquettes.

Ces phénomènes entraînent la formation de thrombus plaquettaires obstruant la circulation du sang dans les petits vaisseaux, d'où des accidents de throm-bose vasculaire, en particulier au niveau cérébral, caractéristiques du PTT.



Après une agression, en l'absence d'ADAMTS 13, la lumière des petits vaisseaux est obstruée par l'accumulation de multimères de VWF entraînant une agrégation des plaquettes, favorisant les microthrombus dans différents organes, responsables d'ischémie.

Ses causes

L'absence de la protéine ADAMTS 13 peut-être :

- acquise, cause de loin la plus fréquente de PTT chez l'adulte.
Le défaut d'ADAMTS 13 est provoqué par l'apparition d'auto-anticorps spécifiquement dirigés contre la protéine. Ces auto-anticorps peuvent apparaître lors de maladies immunologiques, de tumeurs, de cancers, de prise médicamenteuses et lors de la grossesse.
- héréditaire, très rare (moins de 10 % des patients).
Le défaut d'ADAMTS13 est provoqué par un déficit lié à des variants pathogènes du gène¹ codant pour ADAMTS13.
Il se transmet sur un mode autosomique récessif. Il s'observe le plus souvent chez l'enfant et le nouveau-né², mais il peut ne se révéler que lors de la grossesse chez les femmes.

Affirmer ou exclure le diagnostic

- La mesure de l'activité de la protéase ADAMTS13 est cruciale devant une suspicion de MAT en phase aiguë pour confirmer (l'activité est inférieure à 10 %) ou infirmer le diagnostic de PTT. Ce dosage est aussi indispensable pour réaliser le suivi biologique. La mesure relève d'une activité biologique experte³. Les résultats sont souvent retardés.
- La recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 permet de confirmer le diagnostic et de déterminer s'il s'agit d'une forme congénitale ou acquise.
- L'exploration génétique est réalisée.

1. L'étude génétique d'ADAMTS13 repose sur un séquençage exhaustif de tout le gène.

2. Cette forme héréditaire du PTT est aussi désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman.

3. L'exploration d'ADAMTS13 repose sur des tests relevant du domaine de la recherche clinique et dont l'expertise nationale est limitée aux laboratoires référents. Le laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT est à l'hôpital Lariboisière.

Prise en charge et traitement

Le traitement du PTT est une urgence

La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et leur évolution potentiellement grave nécessitent souvent une hospitalisation en unité de soins intensifs.

La prise en charge spécifique

Elle repose sur les échanges plasmatique, mis en route le plus rapidement possible, avant même d'avoir les résultats d'ADAMTS 13 apportant la confirmation du diagnostic.

- Les échanges plasmatiques quotidiens jusqu'à la disparition des souffrances d'organe d'une part, et la normalisation stable du taux de plaquettes sont le seul traitement reconnu comme efficace. Ils permettent de soustraire les molécules de VWF de gros poids moléculaire ainsi que les auto-anticorps anti-ADAMTS13 et de remplacer le VWF.
- L'association d'une corticothérapie et de Rituximab (un anticorps monoclonal, supprimant la production d'anticorps) permet d'obtenir une réponse clinique et hématologique chez la grande majorité des patients, avec une correction partielle ou complète du déficit en ADAMTS13, une disparition de l'effet inhibiteur du plasma, et une décroissance du titre d'anticorps anti-ADAMTS13 en quelques semaines.

Dans la forme héréditaire, un traitement par une protéine ADAMTS 13 recombinante est une nouvelle stratégie.

SHU ATYPIQUE. ANOMALIES GÉNÉTIQUES ET ACQUISES

Les caractéristiques génétiques, épidémiologiques et cliniques du SHU atypique ont été documentées par l'analyse de plusieurs cohortes ou registres nationaux dans différents pays (Espagne, France¹, Hollande, Italie, Royaume-Uni, Etats-Unis). Ces études, concernant maintenant plus de 1500 patients, ont permis de dresser progressivement un panorama des différentes anomalies génétiques ou acquises, de leurs fréquences, de leurs conséquences cliniques et d'arriver à proposer un nouveau traitement.

La possibilité d'un taux plasmatique bas du C3 noté en 1973, puis celle d'un taux plasmatique bas du Facteur H noté en 1981, ont été les premiers arguments orientant vers le rôle du complément dans la survenue d'un SHU.

Remarque

Un taux plasmatique normal du C3 et du Facteur H n'élimine cependant pas la possibilité d'une anomalie génétique ou acquise chez un patient atteint de SHU atypique.

Quel que soit le résultat des dosages plasmatiques, il est indispensable de faire une étude génétique.

Comme il a été signalé dans le chapitre Données génétiques, les termes « variant génétique », « variant pathogène » sont dorénavant à employer. Cependant dans ce chapitre, le mot « mutation » est gardé, puisque c'est ce mot qui était couramment utilisé dans toutes les publications rapportant les résultats des études génétiques réalisées ces dernières années.

1. L'équipe française (Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris) a actuellement un rôle prépondérant. Cette équipe a rapporté pour la première fois les anomalies des gènes codant pour le Facteur I et le C3 ainsi que les observations de SHU atypique associé à la présence d'anticorps anti-Facteur H et aux anomalies du gène codant pour DGKe.

Étapes des découvertes

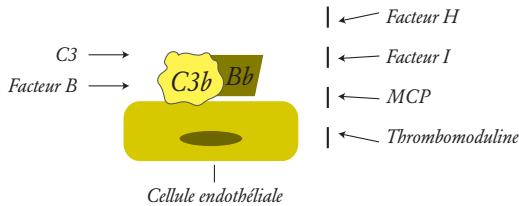


Ce diagramme montre les étapes-clés des découvertes des anomalies génétiques et acquises dans le SHU atypique ainsi que le début des différentes options thérapeutiques : prise en charge par plasmathérapie, puis par eculizumab. Abréviations : HPN = hémoglobinurie paroxystique nocturne, AMM=autorisation de mise sur le marché.

Implication des protéines du complément

Les anomalies identifiées concernent trois des facteurs qui la régulent : le Facteur H, le Facteur I, la protéine membranaire MCP et les deux composants de la C3 convertase de la voie alterne, le C3 et le Facteur B et la thrombomoduline.

Elles sont génétiques ou acquises.



Les anomalies touchant le Facteur H, le Facteur I, la protéine MCP ainsi que la thrombomoduline provoquent une perte de fonction et donc un défaut de protection des cellules endothéliales.

Les anomalies de C3 et du Facteur B entraînent un excès d'activation de la voie alterne.

Anomalies des protéines de régulation de la voie alterne

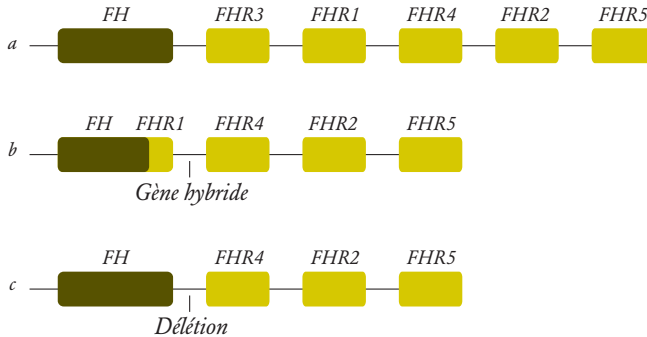
1. En 1998, l'identification de mutations sur le gène codant pour le Facteur H orientait vers la voie alterne. Depuis, plus d'une centaine de ces variants ont été rapportés chez des patients atteints de SHU atypique. Quelles que soient les séries, ce sont les plus fréquents : 50 % des variants retrouvés.

Les CFHR (*complement Factor H related protein*) regroupent 5 protéines qui sont codées par 5 gènes localisés en position 1q32 sur le locus RCA, à proximité du gène codant pour le Facteur H. Elles présentent d'importantes homologies (ou similarités) avec le Facteur H.

Ces homologies prédisposent à des échanges appelés « recombinaisons » responsables de réarrangements. Il peut s'agir de délétions¹ (un ou plusieurs nucléotides manquent), ou de duplications (un ou plusieurs nucléotides sont doublés).

Certaines anomalies génétiques, résultant d'un réarrangement complexe entre le gène codant pour le Facteur H et les gènes codant pour les protéines CFHR, aboutissent à la formation d'un gène hybride. Ce gène code pour une protéine très proche du Facteur H, mais ayant perdu sa capacité à protéger les surfaces endothéliales.

1. Des délétions peuvent être trouvées chez des personnes saines. Elles sont parfois associées à la présence d'anticorps anti-Facteur H.



Les 5 gènes codant pour les protéines CFHR et le gène codant pour le Facteur H (FH) sont côte à côte sur le chromosome 1 (schéma a). Les réarrangements aboutissent à la formation du gène hybride CFH/CFHR1 (schéma b) ou à une délétion CFHR3/CFHR1 (schéma c).

Caractéristiques

Très rarement, ces variants sont présents sur les deux chromosomes homologues : identiques et dits « homozygotes », ou différents dits « hétérozygotes composites ». Ils sont responsables d'un déficit complet en Facteur H.

Le plus souvent, ils sont présents sur un seul des deux chromosomes et dits « hétérozygotes ».

La modification de la séquence protéique peut être responsable d'un défaut de production : la concentration du Facteur H dans le sang est à environ 50 % de la valeur normale ou d'un défaut de fonction : la concentration est normale, mais il y a une perte des fonctions.

Un grand nombre, le plus souvent situées dans les SCR 19 ou 20 (voir schéma p 35), modifient sa fonction sans modifier son taux dans le plasma.

2. Les mutations du gène codant pour la protéine membranaire MCP, ont été rapportées pour la première fois en 2003. Elles semblent plus fréquentes dans les SHU atypiques à début pédiatrique.

3. Les mutations du gène codant pour le Facteur I présent dans le plasma, décrites en 2004, sont rares.

Anomalies des composants de la C3 convertase de la voie alterne

1. En 2008, des mutations du gène codant pour le Facteur B ont été rapportées. Elles sont très rares. Elles ont la particularité d'être associées à un « gain de fonction » : le Facteur B interagit plus efficacement avec le C3b et forme une C3 convertase plus active.

2. A la même période, les premières mutations du gène codant pour C3 ont été décrites. Le C3 muté perd sa capacité à se lier au Facteur H et à la protéine MCP, laissant au Facteur B la capacité de former une C3 convertase alterne. Il s'agit aussi de mutations « gain de fonction » aboutissant par conséquent à une C3 convertase alterne plus active.

Anomalies génétiques combinées ou complexes

A partir de 2010, les études génétiques ont montré qu'il existait dans quelques familles des anomalies touchant des gènes différents.

Il peut s'agir de la présence simultanée de deux variants différents, l'un touchant un gène du complément, et le second un autre gène du complément.

En outre, certaines anomalies génétiques sont complexes comme les réarrangements sévères du Facteur H et des protéines CFHR. L'identification de ces anomalies est plus difficile et nécessite des techniques spécifiques.

Les anomalies acquises

En 2005, les premières observations de SHU atypique associé à la présence d'anticorps acquis (ce sont des immunoglobulines G) anti-Facteur H ont été rapportées.

Ces anticorps forment des complexes immuns avec le Facteur H, limitant ainsi la possibilité d'inhibition de l'activation du C3 sur les membranes cellulaires et aboutissant à une activation excessive de la voie terminale.

Chez 90 % des patients, la présence d'anticorps anti-Facteur H est associée à une délétion homozygote des gènes codants pour les protéines CFHR1 et CFHR3.

Etat des connaissances

1. Les études effectuées ces quinze dernières années ont permis d'impliquer dans la pathogénie du SHU atypique : trois protéines de régulation de la voie alterne du complément, le Facteur H, la protéine membranaire MCP et le Facteur I, et deux protéines constituant de la C3 convertase alterne, le C3 et le Facteur B. Plus de 200 mutations sur les gènes codant pour ces 5 protéines ont été identifiées et pour la plupart leurs conséquences fonctionnelles ont été étudiées.
2. Ces études ont aussi permis mettre en évidence des formes acquises de SHU atypique liées à la présence d'anticorps anti-Facteur H, souvent associées à une délétion des gènes codant pour les gènes CFHR1 et CFHR3.
3. Pour 30% patients enfin, le mécanisme sous-tendant n'est pas connu.

Implication de la thrombomoduline

En 2009, des mutations sur le gène de la thrombomoduline ont été décrites dans le SHU atypique¹.

La thrombomoduline est une protéine membranaire, régulatrice de la coagulation ; elle est présente à la surface de nombreux types cellulaires, dont les cellules endothéliales. Elle accélère l'inactivation du C3b par le Facteur I en présence de Facteur H. Cette forme de SHU restera-t-elle incluse dans le groupe des SHU atypiques ?

Etat des connaissances

L'identification de mutations du gène de la thrombomoduline chez des patients atteints de SHU atypique fait réfléchir sur les connexions entre complément et coagulation.

1. Elles ont été identifiées dans les cohortes de patients italiens et américains. Aucun n'a été trouvé dans la cohorte française.

Implication de DGKε

En 2013, des mutations dans le gène d'une protéine indépendante du complément, la diacylglycerol kinase epsilon, ont été décrites¹.

DGKε est une protéine intracellulaire exprimée dans les plaquettes, les cellules endothéliales et les podocytes (ce sont les cellules épithéliales des glomérules). Ces cellules sont des acteurs majeurs impliqués dans la thrombose.

L'absence de la protéine DGKε dans les cellules endothéliales favorise la formation de thrombus. Cette forme de SHU restera-t-elle incluse dans le groupe des SHU atypiques ?

Etat des connaissances

La démonstration récente de mutations d'un gène codant pour une protéine indépendante du système du complément confirme que certains SHU atypiques n'ont pas de lien direct avec ce système.

Conclusion

Impact sur la fonction de la protéine

<i>Protéine</i>	<i>Présence</i>	<i>Impact de la mutation</i>
Facteur H	Plasma	Perte de fonction
Facteur I	Plasma	Perte de fonction
MCP	Membrane cellulaire	Perte de fonction
Facteur B	Plasma	Gain de fonction
C3	Plasma	Gain de fonction
Thrombomoduline	Membrane cellulaire	Perte de fonction
DGKε	Intracellulaire	Perte de fonction

Perte de fonction due à l'absence de production de la protéine régulatrice ou une protéine régulatrice inactive.

Gain de fonction dû à un excès de fonctionnement rendant impossible la régulation.

1. Ces anomalies ont été mises en évidence par la collaboration de deux équipes, en France et aux Etats-Unis.

Fréquence des anomalies génétiques et acquises

Le tableau suivant rapporte les données du Registre français du SHU atypique en 2015¹ sur la fréquence (exprimée en pourcentages) des anomalies génétiques et acquises. Une anomalie du système du complément a été mise en évidence chez près de 52 % des enfants et 60 % des adultes.

<i>Fréquence (en pourcentages) des mutations et anticorps anti-Facteur H</i>		
<i>Anomalies génétiques et acquises</i>	<i>Enfants</i>	<i>Adultes</i>
Mutations du Facteur H et gène hybride Facteur H-CFHR1 (%)	230	289
Mutations de MCP (%)	17,4	30
Mutations du Facteur I (%)	3,4	9
Mutations de C3 (%)	9,5	8
Mutations du Facteur B (%)	0,5	1
Mutations combinées de 2 facteurs du complément (%)	1,7	2
Mutations de la Thrombomoduline (%)	0	0
Anticorps anti-Facteur H (%)	9,1	3,8
Total des SHU atypiques liés à une anomalie du complément (%)	51,9	59
Mutations de DGKE (%)	4,7	0
Total des SHU atypiques sans anomalie identifiée (%) ²	34,3	37,2

Autres informations apportées par le Registre

Ce Registre permet de tirer des informations concernant :

- L'âge de début du SHU atypique selon l'anomalie génétique ou acquise ; les données sont rapportées dans le Chapitre SHU atypique chez l'enfant et l'adulte. Aspects cliniques.
- L'évolution du SHU atypique selon l'anomalie génétique ou acquise ; les données sont rapportées dans le Chapitre SHU atypique chez l'enfant et l'adulte. Evolution avant le traitement par eculizumab.

1. La cohorte française a été constituée en 1998. C'est actuellement la plus grande cohorte.

2. Le diagnostic de SHU atypique est évoqué lorsqu'il n'y a aucune anomalie identifiée. Il faut être certain cependant que les Shiga-toxines responsables de SHU ont été bien recherchées.

SHU ATYPIQUE CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

1. ASPECTS CLINIQUES

Particularités

Fréquence et âge de début

Longtemps considéré comme une maladie essentiellement pédiatrique, le SHU atypique touche également les adultes. La maladie n'épargne aucune tranche d'âge : elle survient aussi bien en période néonatale, dès le premier jour de vie, qu'à un âge avancé.

Chaque année, en France, surviennent 10 à 20 nouveaux cas, enfants et adultes. Pour une population de 64 millions d'habitants, l'incidence de la maladie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux patients par an rapporté à la population générale, est de 0.15 à 0.30 par million d'habitants et par an.

Le SHU atypique fait partie des maladies dites rares¹.

Les données 2015 du Registre français du SHU atypique montrent que la maladie a commencé dans l'enfance (âge médian 12 mois, de 3 jours à 16 ans) chez 230 patients et à l'âge adulte (de 18 à 87 ans, le plus souvent entre 18 et 40 ans) chez 289 patients. Parmi les enfants, il y a autant de filles que de garçons, tandis que chez l'adulte, il y a beaucoup plus de femmes que d'hommes.

Des données précises analysant l'âge du début en fonction de l'anomalie génétique sont données à la fin de ce chapitre dans le paragraphe Et l'étude génétique ?

1. Selon la législation européenne, la rareté est définie par une prévalence inférieure à un seuil de 5 personnes touchées sur 10 000.

Facteur déclenchant

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le début ou les rechutes sont souvent déclenchés par une infection banale :

- un épisode de diarrhée (gastroentérite) chez environ un tiers des enfants ;
- une infection respiratoire ou ORL (rhinopharyngite, otite, bronchite) ;
- la grippe ou exceptionnellement, une varicelle.

Exceptionnellement, une diarrhée à *Escherichia Coli* producteurs de Shiga-toxines¹ peut déclencher le premier épisode de SHU atypique chez des patients chez qui seront découvertes des anomalies modifiant l'activité du complément. Chez eux, le diagnostic de SHU atypique a été retenu, soit en raison d'une histoire de SHU atypique dans la famille, soit ultérieurement devant la survenue d'une rechute de SHU ou bien d'une récurrence de SHU après greffe de rein.

Chez quelques patients, la maladie est déclenchée par une vaccination, que ce soient les vaccins obligatoires ou la vaccination antigrippe.

La grossesse est un facteur déclenchant chez les femmes adultes comme le montre le Registre français du SHU atypique : chez une femme sur cinq, le SHU atypique a été déclenché à l'occasion d'une grossesse, plus fréquemment dans la période du *post-partum*.

Histoire familiale de SHU atypique

Bien que le SHU atypique soit le plus souvent - chez 60 % des patients - dû à une anomalie de l'un des gènes codant pour des protéines du système du complément, une histoire familiale n'est présente que chez moins d'un tiers des patients. Par conséquent, chez deux tiers des patients, aucune histoire familiale n'est retrouvée et le patient est le premier atteint dans la famille.

Quels sont les apparentés qui peuvent être atteints ?

Dans une famille, la maladie peut toucher à quelques années d'intervalle ou à de nombreuses années d'intervalle des frères et sœurs, un parent et son/ses enfant(s), des cousins, un oncle/une tante et des neveux/nieces ou encore, un grand-père ou une grand-mère et ses petits-enfants.

Cependant le diagnostic précis de SHU atypique peut ne pas être connu dans une famille, dont les membres savent parfois seulement que « quelqu'un » a présenté une insuffisance rénale, une anémie ou une hypertension artérielle, ou bien a été en dialyse ou bien a eu une greffe de rein et que souvent cette greffe a échoué.

1. Le premier diagnostic évoqué est alors celui de SHU post-diarrhée.

La consanguinité

La notion de consanguinité est importante à rechercher dans la famille.

Elle suggère fortement le caractère génétique du SHU et impose la recherche des différentes anomalies possibles.

Présentation clinique

Chez l'enfant

Le début est habituellement brutal.

Apparus brutalement ou parfois depuis quelques jours ou semaines, des signes alertent l'entourage de l'enfant : fatigue, pâleur, somnolence, refus de jouer, impression d'inconfort général, perte d'appétit et refus de l'alimentation, œdèmes et parfois diminution du volume d'urine, voire absence d'urine (des couches sèches chez un nourrisson).

L'enfant n'a en règle pas de fièvre, ou n'en a eu que lors d'un épisode infectieux (par exemple, une rhinopharyngite) qui a déclenché le début.

L'examen par le médecin traitant peut révéler une hypertension artérielle.

Selon la sévérité du tableau, le médecin :

- soit fait hospitaliser immédiatement l'enfant, par exemple s'il existe une diminution ou une absence d'urines ou une hypertension artérielle ;
- soit demande en urgence un bilan sanguin qui, révélant les anomalies caractéristiques du SHU, conduit à une hospitalisation immédiate.

Chez l'adulte

En général, les signes révélateurs sont peu spécifiques : asthénie, malaise, hypertension artérielle, essoufflement, œdèmes. Plus rarement, la maladie est révélée par des troubles digestifs ou des troubles neurologiques.

La prise en charge initiale, souvent une situation d'urgence, est détaillée dans le Chapitre Prise en charge et traitement d'un SHU atypique. 1. Le traitement symptomatique.

L'hypertension artérielle

Elle est fréquente et souvent sévère, imposant un traitement d'urgence.

Elle peut être due à deux mécanismes :

- Une rétention d'eau. La diminution du volume d'urine entraîne une augmentation du volume sanguin circulant : ce qu'on appelle une hypertension artérielle par « surcharge ».
- Plus fréquemment, une sécrétion excessive par les reins de rénine en réponse au défaut d'irrigation des glomérules. La rénine entraîne une constriction de l'ensemble des petits vaisseaux sanguins de l'organisme, qui est elle-même à l'origine de l'hypertension artérielle : ce qu'on appelle une hypertension artérielle « rénine-dépendante ».

Les examens sanguins

Ils révèlent habituellement les anomalies caractéristiques et évocatrices d'un SHU.

1. Les anomalies sanguines

- une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 10 grammes par décilitre) avec présence de globules rouges fragmentés ou schizocytes ;
- un taux bas de plaquettes (taux inférieur à 150.000 par millimètre cube, exceptionnellement inférieur à 30.000 par millimètre cube) ;
- l'élévation du taux sanguin de la lactico-déhydrogénase (LDH) et l'effondrement du taux d'haptoglobine confirmeront dans un second temps que l'anémie est bien due à une destruction mécanique des globules rouges.

2. L'augmentation de la créatinine sanguine

Environ les deux tiers des enfants et 80 % des adultes ont d'emblée une insuffisance rénale suffisamment sévère pour nécessiter une dialyse.

Les débuts inhabituels

Dix pour cent environ des enfants et environ 15 % des adultes ne présentent pas la triade complète au début :

- la thrombopénie ou l'anémie peuvent manquer ;
- le taux sanguin de créatinine peut être normal ; mais il existe souvent une protéinurie et/ou une hématurie et/ou une hypertension artérielle témoignant de l'atteinte rénale.

Rarement, enfants et adultes présentent des œdèmes dus à une protéinurie importante s'accompagnant d'une diminution du taux sanguin de protides et d'albumine par fuite urinaire (ce qu'on appelle un « syndrome néphrotique »).

Le début peut également être progressif, avec installation sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, de l'anémie et de la thrombopénie, d'une protéinurie associée à une hématurie, d'une augmentation lente du taux de créatinine et d'une hypertension artérielle.

Dans ces différentes situations, le diagnostic du SHU atypique peut être difficile. Une biopsie rénale peut être nécessaire.

La biopsie rénale

Faut-il la faire ?

Elle n'est pas nécessaire pour confirmer le diagnostic quand le tableau est complet.

Elle est utile lorsque les signes hématologiques sont incomplets et lorsque le diagnostic est incertain.

Elle est rarement réalisée à la phase aiguë, en raison du risque hémorragique secondaire à la baisse des plaquettes.

Que montre-t-elle à un stade précoce ?

L'étude anatomo-pathologique du rein montre des lésions caractéristiques touchant les petits vaisseaux :

- un épaissement de leur paroi lié au gonflement des cellules endothéliales et à leur détachement de la membrane basale par un œdème dans lequel s'accumulent des débris cellulaires ; ces lésions réduisent la lumière des vaisseaux et s'accompagnent secondairement d'un aspect en « double contour » de la paroi des capillaires glomérulaires
- des thrombus, constitués de fibrine et de plaquettes, obstruant la lumière des capillaires glomérulaires ;
- des thrombus obstruant la lumière des artéioles et entraînant une diminution de l'apport sanguin ce qui peut conduire à une « ischémie » du glomérule qui paraît rétracté sur lui-même.

Que montre-t-elle tardivement ?

Les examens tardifs ne montrent plus de thrombus, mais associées aux obstructions vasculaires, des lésions cicatricielles et des aspects variables des glomérules selon la date de la biopsie :

- des glomérules devenus scléreux (c'est-à-dire détruits) ;
- des glomérules rétractés, « ischémiques » ;
- des glomérules ayant des parois épaissies, associant aspect en double contour de la paroi du capillaire et hypertrophie persistante des cellules endothéliales.

Les atteintes extra-rénales

Bien que les lésions de MAT prédominent au niveau des petits vaisseaux des reins, elles peuvent aussi atteindre les petits vaisseaux d'autres organes (cerveau et cœur le plus souvent). Elles sont responsables de la diminution de l'apport sanguin dans les zones normalement irriguées par ces vaisseaux, ce qui entraîne des lésions d'ischémie.

Elles sont rapportées chez près de 20 % des patients. Leur traitement est détaillé dans le Chapitre Prise en charge. 1. Le traitement symptomatique.

Quand surviennent-elles ?

Elles surviennent lors des poussées de SHU, que ce soit lors de la première poussée ou d'une rechute.

Il n'existe pas de données solides permettant de suggérer que ces lésions puissent se faire à bas bruit en dehors de poussées aiguës.

Remarque

L'insuffisance rénale aiguë et l'hypertension artérielle peuvent également provoquer des complications cérébrales et cardiaques et il peut être difficile de différencier ce qui est dû à une poussée de MAT de ce qui est dû à une complication de l'insuffisance rénale ou de l'hypertension.

L'atteinte cérébrale

Ses causes

1. Des complications neurologiques, essentiellement des convulsions, peuvent survenir à la phase aiguë, liées à une hypertension artérielle sévère et un œdème cérébral, dont le traitement est évidemment urgent, imposant une dialyse en cas de surcharge et un traitement antihypertenseur.
2. Différente est la possibilité de lésions de MAT atteignant les micro-vaisseaux du cerveau, expliquant l'atteinte cérébrale observée chez 15 à 20 % des enfants et 8 % des adultes lors des poussées de SHU atypique.
3. Des convulsions peuvent également être dues à un taux sanguin de sodium trop bas.

Ses manifestations

Les symptômes les plus fréquents sont :

- des convulsions ;
- des anomalies du comportement ou de la conscience ;
- parfois des anomalies de la vision : la sensation de voir double (ce qu'on appelle diplopie), ou une perte brutale de la vision ;
- la perte de la force et de la mobilité d'un ou plusieurs membres (ce qu'on appelle une parésie) ;
- au maximum, un coma.

Le scanner cérébral

C'est un examen facilement accessible en urgence.

Il permet d'éliminer un saignement cérébral, lié à l'hypertension artérielle et à la thrombopénie, qui pourrait nécessiter un traitement chirurgical.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle permet de visualiser des zones d'ischémie secondaires à la MAT artériolaire. Ces zones sont caractérisées par une « hyperdensité » du tissu cérébral, de sévérité et d'étendue variables.

Lorsque l'IRM cérébrale est normale en dépit de manifestations cliniques, ou lorsque les zones d'hyperdensité cérébrale sont limitées et ne touchent pas des zones cérébrales vitales, la plupart des patients récupèrent un état neurologique normal.

Rarement les zones d'infarctus cérébral sont étendues, avec risque de décès ou de séquelles neurologiques.

L'atteinte cardiaque

Ses causes

1. Une insuffisance cardiaque peut survenir lors des poussées aiguës, due à la surcharge du volume sanguin circulant et à l'hypertension artérielle, surtout si le diagnostic et le traitement ont été tardifs.

La correction de la surcharge et de l'hypertension artérielle par la dialyse et le traitement antihypertenseur permettent la récupération progressive de la fonction cardiaque.

2. Différente est la possibilité de lésions de MAT touchant les petites artères coronaires (irriguant le muscle cardiaque) lors des poussées de SHU.

La zone correspondante du muscle cardiaque n'est plus suffisamment irriguée et ses contractions deviennent insuffisantes, signant ce qu'on appelle une « cardiomyopathie ischémique ». Si la zone atteinte est importante, une insuffisance cardiaque survient.

Ces événements expliquent aussi la survenue d'infarctus du myocarde ou exceptionnellement de mort subite.

La fréquence globale des complications de MAT cardiaque semble faible (environ 2 % des patients), mais elle n'a pas été étudiée précisément.

Leur risque justifie des examens en urgence lors des poussées de SHU, permettant le dépistage d'une éventuelle cardiomyopathie ischémique avant l'apparition des signes cliniques par :

- le contrôle du taux sanguin de troponine (une protéine du muscle cardiaque) ; son taux est augmenté lorsque l'irrigation du muscle cardiaque est insuffisante ;
- la surveillance régulière de l'électrocardiogramme et de l'échocardiogramme.

Des complications plus rares

D'autres complications directement liées à la MAT ont été rapportées lors des poussées aiguës :

- fréquemment une atteinte du pancréas marquée par une augmentation du taux sanguin des enzymes pancréatiques (lipase et amylase), le plus souvent sans signes cliniques ;
- fréquemment une atteinte du foie marquée par une augmentation des enzymes hépatiques, sans insuffisance hépatique ;
- très rarement une ischémie aiguë des mains et des pieds provoquée par l'atteinte des petits vaisseaux sanguins ; elle peut être responsable d'une gangrène des doigts, des mains, des orteils, des pieds, ou de nécrose cutanée ;

- exceptionnellement la perte de la vision secondaire à une thrombose de l'artère de la rétine ;
- exceptionnellement une atteinte des poumons se révélant par une hémorragie pulmonaire ;
- exceptionnellement une atteinte du tube digestif marquée par des hémorragies intestinales ou une perforation intestinale ;
- exceptionnellement une défaillance de plusieurs organes menaçant le pronostic vital.

Tout patient atteint de SHU doit être transféré dans un service dans lequel les traitements de l'insuffisance rénale aiguë et de l'hypertension artérielle, les techniques de dialyse et les échanges plasmatiques sont une pratique quotidienne et l'accès rapide au traitement par eculizumab. Une surveillance clinique et un *monitoring* rigoureux des fonctions vitales sont nécessaires.

Affirmer le diagnostic de SHU atypique

C'est une urgence !

Il s'agit d'un diagnostic clinique et biologique.

Il repose sur l'exclusion rapide et avec une probabilité raisonnable des autres diagnostics de MAT chez l'enfant ou chez l'adulte.

Il ne faut pas attendre les résultats des tests génétiques pour le poser.

L'accès à un traitement spécifique et efficace, l'eculizumab, n'a fait que renforcer ce caractère d'urgence.

Exclure les autres causes de MAT

Chez l'enfant

1. L'histoire médicale permet d'éliminer le diagnostic de SHU secondaires :

- principalement, le SHU survenant après greffe de moelle ;
- le SHU révélant un « déficit immunitaire combiné sévère » ; quelques observations ont été rapportées chez des enfants ayant des antécédents d'infections respiratoires répétées rapportées à un déficit immunitaire.

2. Le contexte et l'examen clinique permettent aussi généralement d'éliminer rapidement le diagnostic de SHU dû à une infection à pneumocoque. Il touche surtout des enfants de moins de 2 ans présentant des signes d'infection grave (pneumonie, méningite, septicémie).

3. Le contexte clinique et les examens de laboratoire de routine permettent également le plus souvent d'éliminer :

- le SHU à STEC ;
- le PTT ;
- le SHU associé à une maladie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12.

Toutefois chez l'enfant, l'âge au début de la maladie et les signes cliniques peuvent se chevaucher entre ces différents types de MAT. C'est pourquoi les examens (indiqués dans les chapitres correspondants) qui permettent d'éliminer avec certitude ces différents diagnostics doivent être effectués chez tout enfant suspect d'avoir un SHU atypique.

Chez l'adulte

1. Le diagnostic différentiel principal est le PTT.

Cette forme de MAT touche essentiellement le système nerveux central (convulsions, troubles de la vigilance, coma, déficit musculaire, etc.). L'atteinte rénale est beaucoup moins fréquente (10 % des patients) et moins sévère que dans le SHU atypique. A l'inverse, la maladie se caractérise par une thrombopénie souvent très sévère (taux de plaquettes inférieur à 30.000 par millimètre cube), ce qui est plus rare dans le SHU atypique.

2. L'histoire clinique et la réalisation d'examens biologiques (recherche d'auto-anticorps, etc.) et radiologiques (scanner, etc.) permettent d'exclure les SHU secondaires, un groupe hétérogène survenant dans le contexte :

- de tumeurs (prostate, estomac, poumon, sein, lymphome, etc.) ;
- de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome des antiphospholipides, etc.) ;
- de prise médicamenteuse (différents types de chimiothérapies, interféron, etc.) ;
- d'infections par le virus de l'immunodéficience humaine, le pneumocoque, etc. ;
- de greffe de moelle ;
- de transplantation d'organes.

Ce sont des MAT avec atteinte rénale prédominante et souvent sévère.

Leur traitement repose en premier lieu sur le traitement de la maladie sous-jacente ou de l'arrêt si possible d'un traitement responsable.

3. Le contexte clinique et les examens de laboratoire de routine permettent également le plus souvent d'éliminer le SHU à STEC, rare chez l'adulte même si des larges épidémies ont été rapportées, notamment récemment en France.

4. Le SHU lié au déficit en cobalamine ne doit pas être méconnu. C'est une cause exceptionnelle, mais dont la fréquence est peut-être sous-estimée chez l'adulte.

5. Le SHU atypique déclenché par la grossesse peut être parfois difficile à distinguer des autres complications qui peuvent survenir en cours de grossesse : hypertension artérielle, pré-éclampsie, hémorragie de la délivrance, etc.

Eliminer le Purpura thrombotique thrombocytopénique, une infection par Escherichia coli, producteurs de Shiga-toxines, une infection à pneumocoque et une acidémie méthylmalonique avec homocystinurie de type cblC fait partie de la démarche diagnostique qui précède la démarche thérapeutique. Ces pathologies sont développées dans quatre chapitres.

Explorer le système du complément

Examens à faire d'urgence avant la mise en route du traitement spécifique

- le dosage des fractions C3 et C4, des Facteur H et Facteur I du complément ;
- l'étude de l'expression de MCP à la surface des globules blancs (leucocytes) ;
- la recherche d'anticorps anti-Facteur H, recherche indispensable car leur positivité peut modifier la prise en charge.

Et l'étude génétique ?

L'étude génétique n'est pas nécessaire pour prendre des décisions thérapeutiques urgentes.

Elle comporte l'étude des gènes dont les anomalies sont des facteurs de risque de SHU atypique :

- les gènes codant pour des protéines du système du complément : Facteur H, Facteur I, MCP, C3, Facteur B et thrombomoduline.
- le gène DGKE.

Ces investigations sont détaillées dans le Chapitre. Explorations et fréquence des anomalies génétiques et acquises.

SHU ATYPIQUE CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

2. EXPLORATIONS DES ANOMALIES GÉNÉTIQUES OU ACQUISES

Chez tout patient suspecté de présenter un SHU atypique, l'étude clinique se complète d'un bilan standard¹ ainsi que d'une étude génétique.

Bilan standard initial du complément

Le bilan standard

Il comprend :

- le dosage des fractions C3 et C4 et des Facteurs H, I et B du complément dans le plasma ;
- l'étude de l'expression de la protéine MCP à la surface des globules blancs (leucocytes)² ;
- la recherche d'anticorps anti-Facteur H.

Et le complément hémolytique total ou CH50 ?

C'est un test hémolytique fonctionnel explorant les composés de la voie classique, le C3 et les composés de la voie finale commune.

Il n'est pas considéré comme utile pour le diagnostic initialement. Mais il est indispensable pour la surveillance du traitement par eculizumab.

1. Des explorations supplémentaires du complément (protéines de la voie alterne, C5a, C5b-9) avant et après traitement par eculizumab sont parfois effectuées en recherche dans des laboratoires spécialisés.

2. MCP n'est pas un facteur circulant dans le sang, mais une protéine ancrée dans toutes les membranes des cellules (sauf celles des globules rouges).

Quand réaliser ce bilan ?

1. Les examens doivent être faits chez tous les patients :
 - dès leur admission ;
 - avant la perfusion de plasma et les échanges plasmatiques si ce traitement devait être mis en route.

Pourquoi ? Parce que le plasma perfusé, apportant les différentes fractions du complément, fausse les résultats des dosages. Les échanges plasmatiques, soustrayant le plasma du patient et le remplaçant par une quantité équivalente de plasma normal, faussent également les résultats.

2. Les résultats de la recherche d'anticorps anti-Facteur H doivent être disponibles rapidement.

Pourquoi ? Parce que leur présence modifie la prise en charge et requiert une surveillance différente.

Conseils de prélèvement

Certains composants du complément sont très facilement activables *in vitro*. Par conséquent, des consignes strictes sont données par le laboratoire¹. Elles ont pour objectif d'éviter l'activation du complément et précisent le mode de prélèvement (sang total ?, ou plasma ?) le mode de transport (à température ambiante ?, ou au froid ? par la poste ?).

Étude génétique

Attention !

Un dosage normal des protéines plasmatiques du complément n'élimine pas un déficit fonctionnel. Par conséquent, quel que soit le résultat des dosages, il est nécessaire de faire une étude génétique moléculaire².

L'ADN est extrait à partir de cellules normales, en l'occurrence les lymphocytes du sang circulant, car l'anomalie peut être identifiée à partir de toutes les cellules. L'étude génétique par séquençage des exons des gènes permet de rechercher les variants génétiques

1. Les dosages des différents composants plasmatiques sont effectués à partir de prélèvements de sang en présence d'un anticoagulant, l'EDTA. L'EDTA « complexe » le calcium nécessaire à l'activation de la voie classique et alterne du complément : sa présence empêche l'activation des protéines du complément *in vitro*. L'étude de MCP est réalisée par une technique spéciale, la cytométrie de flux, à partir d'un prélèvement de sang total. Les dosages des fractions C3 et C4 peuvent être faits dans un laboratoire non spécialisé. Les prélèvements pour les dosages des autres facteurs et l'expression de MCP sur les leucocytes sont à envoyer dans un laboratoire spécialisé dans l'étude du complément.

2. En France, les études de biologie moléculaire sont réalisées dans un laboratoire disposant d'un agrément et après recueil du consentement écrit du patient et/ou de sa famille.

sur les gènes connus comme étant des facteurs de susceptibilité dans le SHU atypique. Auparavant, le laboratoire faisait le séquençage d'un gène après l'autre jusqu'à la mise en évidence (ou non) d'un variant pathogène. Depuis quelques années, la plupart des laboratoires recourent à la technologie appelée Séquençage haut débit ou *Next Generation Sequencing* (NGS) permettant l'étude simultanée (et plus rapide) de plusieurs gènes¹.

Les modalités du compte-rendu et de l'interprétation de l'analyse génétique figurent dans le chapitre Quelques données génétiques. Nouvelle nomenclature.

Quels sont les gènes étudiés ?

Ce sont les gènes codant pour le Facteur H et les protéines CFHR1 et CFHR5, le Facteur I, la protéine MCP, le C3, le Facteur B, la Thrombomoduline, ainsi que la protéine DGKE.

Comme le montre le Registre français, l'association de deux mutations touchant des gènes différents ayant été observée chez près de 2 % des patients atteints de SHU atypique, ces gènes sont à étudier chez tous les patients.

En outre, des techniques particulières performantes permettent de détecter des variations du nombre de copies, des gènes hybrides, et des réarrangements complexes entre les gènes codant pour le Facteur H et pour les protéines plasmatiques CHFR².

Qu'apportent les résultats ?

Les résultats ne sont pas nécessaires pour les décisions thérapeutiques urgentes.

Mais ils sont utiles, voire nécessaires pour :

- évaluer le risque possible d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et de rechutes ;
- prendre les décisions ultérieures concernant la durée du traitement par bloqueur du complément et éventuellement la transplantation rénale ;
- éclairer le conseil génétique.

Et la recherche des anticorps anti-Facteur H ?

Elle est indispensable, particulièrement chez les grands enfants et adolescents puisque leur présence modifie la prise en charge. La technique est standardisée et le résultat obtenu en 24 à 48 heures en France.

1. Le laboratoire d'Immunologie biologique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris) permet d'étudier simultanément les principaux gènes impliqués dans le SHU atypique (Facteur H, Facteur I, MCP, Fraction C3, Facteur B, thrombomoduline, DGKE).

2. Une technique particulière, la *Multiplex Ligation-dependent probe amplification* (MLPA) est utilisée pour mettre en évidence les « grands réarrangements » (grandes délétions ou recombinaisons) pouvant exister entre les gènes codant pour le Facteur H et les CFHR et résultant en des protéines hybrides.

Conclusions

1. Les études menées depuis quelques années sur des centaines de patients ont permis de bien comprendre la responsabilité des anomalies génétiques ou acquises impliquées dans l'apparition du SHU atypique.
2. Elles ont donné en outre des informations sur les corrélations existant entre d'une part le génotype (l'ensemble des caractéristiques génétiques) et d'autre part la progression de la maladie, la réponse au traitement et le risque de récurrence après transplantation. Ces connaissances permettent maintenant une approche individualisée de la prise en charge et du traitement reposant sur l'interprétation du profil génétique par des généticiens experts. Cette approche nécessite par conséquent une enquête génétique et un diagnostic moléculaire chez chaque patient. Cependant, les délais pour obtenir les résultats ne doivent pas retarder la mise au traitement bloquant le complément, puisque sa précocité est cruciale pour préserver la fonction rénale et éviter des complications irréversibles.
3. L'analyse génétique est indispensable lorsqu'une transplantation par donneur vivant est envisagée. Elle ne peut être envisagée que si l'anomalie génétique a été identifiée chez le patient et que le donneur potentiel n'est pas porteur de cette anomalie.

Données du Registre français sur l'âge du début

Les données plus précises apportées par ce Registre ont montré que, chez l'enfant, l'âge de début de la maladie varie selon l'anomalie en cause.

- Chez tous ceux qui ont un déficit complet en Facteur H, c'est-à-dire une mutation homozygote, le début survient avant l'âge de 1 an.
- Le début entre la naissance et l'âge de 1 an est également fréquent chez les enfants porteurs d'une mutation hétérozygote du gène codant pour le Facteur H ou pour le Facteur I.
- Le SHU lié à une mutation du gène codant pour MCP survient exceptionnellement avant l'âge de 1 an, le plus souvent entre 1 et 12 ans.
- Chez les enfants ayant une mutation du gène codant pour le C3 ou pour le Facteur B, ou chez qui aucune anomalie n'a été identifiée, le début survient à n'importe quel âge, de la naissance à l'adolescence.
- Le SHU dû à des anticorps anti-Facteur H est essentiellement une maladie de la grande enfance ou de l'adolescence ; le début survient entre 5 et 12 ans, rarement chez des enfants plus jeunes ou à l'âge adulte.

- Chez la plupart des enfants ayant une mutation du gène codant pour la protéine DGKε, le début survient avant l'âge de 1 an ; un début plus tardif est possible (rapporté à ce jour à 4.9 ans).

Chez l'adulte

Chez 65 % des adultes, le début du SHU atypique survient entre l'âge de 20 et 40 ans, la grossesse jouant parfois un rôle déclencheur chez les femmes de cette tranche d'âge.

UN DIAGNOSTIC À EXCLURE : LE SHU DÛ À UNE INFECTION PAR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTEURS DE SHIGA-TOXINES

La survenue d'un SHU peut compliquer une infection intestinale à *Escherichia coli*, une bactérie normalement inoffensive, mais dont certaines souches pathogènes produisent des toxines¹. En raison de leur ressemblance avec celles produites par d'autres bactéries, les *Shigella dysenteriae*², ces toxines sont appelées « Shiga-toxines ».

Les *Escherichia coli*, producteurs de Shiga-toxines, sont désignés par le sigle STEC pour « *Shiga toxin-producing Escherichia coli* », d'où l'abréviation SHU à STEC utilisée dans ce livret.

Chez l'homme, les *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines sont responsables de troubles intestinaux variés allant d'une diarrhée bénigne à des diarrhées hémorragiques sévères, d'où cette autre appellation d'« entéro-hémorragiques » *Escherichia coli*, ou EHEC.

A l'origine de toxi-infections alimentaires graves, elles représentent un problème de santé publique. Les populations ayant une probabilité plus forte que la moyenne de développer des symptômes ou des formes graves sont les enfants âgés de moins de 15 ans (surtout en dessous de l'âge de 3 ans) et les personnes âgées.

1. *Escherichia coli* (E. coli), le colibacille, est une bactérie naturellement présente dans l'intestin de l'homme et des animaux à sang chaud. La plupart des souches sont sans danger pour l'homme. Quelques unes sont pathogènes, car elles ont acquis des gènes de virulence. Leur rôle pathogène a été démontré en 1983 lors de deux épidémies de colites hémorragiques sévères, aux Etats-Unis, après la consommation de hamburgers insuffisamment cuits. La même année, l'association de SHU et d'*Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines était rapportée.

2. Les *Shigella dysenteriae*, des bactéries fréquentes en Asie et en Afrique, peuvent être rencontrées en Europe chez des patients revenant de ces pays.

La survenue du SHU au cours d'un épisode diarrhéique ou au décours immédiat de cet épisode a conduit à la dénomination souvent utilisée de SHU post-diarrhée ou SHU D+. Par opposition au SHU sans diarrhée appelé « atypique », le SHU post-diarrhée a longtemps été désigné comme « typique ». Depuis la meilleure compréhension des mécanismes des SHU et en particulier les découvertes sur le rôle du système du complément, ces dénominations ne sont plus utilisées.

Particularités

Fréquence

Le SHU à STEC est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant âgé de moins de 3 ans¹.

Du fait de sa fréquence, il ne fait pas partie des maladies rares.

Il survient le plus souvent chez l'enfant, rarement chez l'adulte.

Son caractère post-infectieux fait qu'il peut se présenter :

- de façon isolée, le plus fréquemment ;
- ou en cas groupés, ayant parfois une allure épidémique, atteignant des collectivités (crèches, écoles).

Les données pédiatriques en France²

Plus d'une centaine de cas sont recensés chaque année chez les enfants de moins de 15 ans, les deux tiers étant âgés de 3 ans et moins.

Le SHU à STEC peut survenir toute l'année, mais avec une recrudescence estivale.

Début

Le plus souvent, après une phase d'incubation qui dure en moyenne 3 jours, les patients présentent une diarrhée souvent hémorragique, fébrile, associée à des vomissements et des douleurs abdominales. Puis s'installe une altération de l'état général avec pâleur, perte d'appétit, parfois des pétéchies, et paradoxalement, malgré les troubles digestifs, une absence de perte de poids liée à une diminution de la diurèse.

1. Les premières observations de SHU à STEC ont été rapportées en 1962 chez 5 enfants âgés de 6 à 10 mois.

2. Depuis 1996, en France, la surveillance des SHU chez l'enfant de moins de 15 ans repose sur un réseau hospitalier des services de néphrologie pédiatrique répartis sur l'ensemble du territoire. Les cas de SHU pris en charge sont notifiés à l'Institut de Veille Sanitaire. Les données de surveillance du SHU sont rapportées année par année sur le site <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Donnees-epidemiologiques-du-SHU-chez-l-enfant-age-de-moins-de-15-ans-en-France>.

Plus rarement, le SHU peut être révélé par une complication, comme par exemple des convulsions qui peuvent être secondaires à :

- des perturbations biologiques ;
- une hypertension artérielle dans ce contexte d'insuffisance rénale aiguë ;
- une atteinte neurologique.

Caractéristiques cliniques

Comme les autres formes de SHU, la maladie est caractérisée par la triade :

- anémie hémolytique, associée à la présence de schizocytes, à la baisse du taux sanguin d'haptoglobine et à l'augmentation du taux sanguin des LDH ;
- thrombopénie ;
- insuffisance rénale aiguë. A l'élévation de la créatinine plasmatique et de l'urée sanguine, peuvent s'associer des perturbations plus ou moins importantes selon le degré d'insuffisance rénale : une baisse du taux sanguin de sodium (hyponatrémie), une augmentation du taux sanguin de potassium (hyperkaliémie), une accumulation d'acides dans le sang (acidose métabolique).

L'anémie

Elle est en règle très importante (taux d'hémoglobine inférieur à 6-8 grammes par décilitre). Cependant, l'absence d'anémie est possible. Elle est due à la déshydratation secondaire à la diarrhée (qui entraîne une hémococoncentration¹), facteur d'aggravation de l'insuffisance rénale et du risque d'atteinte neurologique.

Particulière au SHU à STEC est l'augmentation du taux des globules blancs (ou hyperleucocytose) dont l'importance (supérieure à 2500 leucocytes par millilitre), est prédictive d'une forme grave.

L'atteinte rénale

Une insuffisance rénale aiguë survient chez près de 95 % des patients. Elle nécessite une épuration extra-rénale (dialyse péritonéale ou hémodialyse) chez environ 50 % d'entre eux.

L'atteinte extra-rénale

Elle survient chez 25 à 30 % des patients.

- L'atteinte neurologique fait toute la gravité de la maladie à la phase aiguë. Elle peut être marquée par des convulsions, des troubles du comportement, un coma. L'importance des lésions cérébrales est évaluée par IRM cérébrale. L'atteinte neurologique peut être responsable de séquelles, très rarement du décès.

1. La déshydratation provoque une perte d'eau d'où une diminution du volume du plasma (la partie liquidienne du sang) sans diminution proportionnelle du volume des globules rouges, globules blancs, plaquettes et des protéines.

- L'atteinte intestinale entraîne un tableau de « colite ischémique » pouvant perturber la reprise de l'alimentation. L'échographie abdominale montre un épaississement des parois de l'intestin. Elle est parfois responsable d'une perforation intestinale (avec péritonite) ou d'une sténose intestinale, nécessitant une intervention chirurgicale.
- L'atteinte du pancréas peut entraîner un diabète insulino-dépendant.
- L'atteinte du cœur est marquée par un tableau d'insuffisance cardiaque.
- L'atteinte du foie est fréquemment marquée par une élévation des enzymes hépatiques, mais sans retentissement clinique.

Evolution

Initialement

L'évolution est marquée par la persistance des anomalies hématologiques pendant une durée moyenne de 10 jours.

La persistance de l'hémolyse, marquée par la récurrence de l'anémie après transfusions, traduit la persistance de l'évolutivité de la maladie.

Classiquement, la normalisation du taux de plaquettes sanguine témoigne de la fin de la poussée. La durée de l'insuffisance rénale est variable selon les patients.

Ultérieurement

Au décours de la phase aiguë, la fonction rénale se normalise chez la grande majorité des patients.

Cependant chez certains d'entre eux, la persistance de la protéinurie et/ou d'une hypertension artérielle nécessite une surveillance prolongée qui doit se poursuivre pendant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte, particulièrement pendant la grossesse.

Environ 10 % à 20 % des enfants présentent secondairement, et parfois tardivement, une insuffisance rénale chronique, parfois un risque d'insuffisance rénale terminale. Le risque de séquelles rénale à long terme est d'autant plus élevé que la durée en dialyse à la phase aiguë a été prolongée.

En cas d'atteinte neurologique, un suivi spécialisé prolongé est nécessaire.

Y-a-t-il des rechutes ?

Il n'y a pas de rechute du SHU à STEC à distance du premier épisode, sauf dans des cas exceptionnels expliqués soit par un portage prolongé de STEC (rapporté chez de très jeunes enfants) soit par une nouvelle contamination (mais la plupart des patients fabriquent des anticorps anti-STECS et sont « immunisés » après l'infection).

Une surveillance néphrologique au long cours est nécessaire, en particulier chez les enfants dont l'état rénal a nécessité une dialyse à la phase aiguë.

Mécanisme

Le réservoir des *Escherichia coli* est le tube digestif des bovins. La contamination de l'aliment provient le plus souvent d'une hygiène défectueuse lors de la traite ou de l'abattage des animaux. Les viandes hachées constituent le risque majeur en raison d'une possible contamination par ces bactéries lors de l'opération de hachage.

Chez l'homme, seules quelques bactéries peuvent suffire à déclencher l'infection. Les *Escherichia coli* entéro-hémorragiques colonisent le tube digestif du malade, d'où l'apparition de diarrhée.

L'essentiel des signes cliniques est lié à la production des toxines.

Action des Shiga-toxines sur les cellules endothéliales

Les toxines, après diffusion à travers la paroi intestinale et passage dans la circulation sanguine, ont la propriété de se fixer sur les cellules endothéliales, principalement au niveau intestinal, rénal et cérébral.

Cette fixation se fait au niveau de récepteurs, les récepteurs Gb3 (ou Globotriosyl céramide) présents de façon importante sur les cellules endothéliales. Elle entraîne une cascade d'évènements aboutissant à la mort des cellules endothéliales et la formation de thrombus.

Quel rôle joue le système du complément ?

Une activation du système du complément (déclenchée par les Shiga-toxines) a été démontrée à la phase aiguë chez des patients ayant un SHU à STEC. Elle a aussi été démontrée expérimentalement¹. De plus, il a été montré que cette activation participe aux lésions endothéliales.

Le rôle de l'activation du système du complément dans la sévérité du SHU à STEC chez l'homme est toutefois incertain.

1. *In vivo* dans des modèles animaux ou *in vitro*.

Affirmer ou exclure le diagnostic

En cas de suspicion, il est essentiel de rechercher la possibilité d'une infection par l'interrogatoire et de réaliser les examens qui permettent de confirmer ou infirmer l'infection à STEC.

Rechercher une possible contamination par les aliments ou par l'entourage

Chez un patient présentant une diarrhée souvent hémorragique, la possibilité d'une éventuelle contamination est recherchée par l'interrogatoire.

Le risque provient surtout de la consommation de steaks hachés insuffisamment cuits ou de produits non pasteurisés dérivés du lait de vache ou de chèvre (laits crus, fromages, fromages blancs,...). La transmission par contact direct avec des animaux de ferme ou leur environnement (eau de puits) est également fréquente.

Des contaminations à partir de jus de fruits non pasteurisés, de pousses de radis, de graines de fenugrec¹, de coquillages consommés crus ont été décrites.

La transmission de personne à personne est la principale cause des épidémies en collectivité ou des cas groupés dans une même famille ; l'interrogatoire retrouve des contacts avec une personne ayant eu une gastro-entérite et un défaut de lavage des mains.

Confirmer l'infection

Le diagnostic repose sur différentes techniques² :

- dans les selles ou par écouvillonnage rectal (en l'absence de selles) le plus tôt possible après le début des symptômes :
 - isolement et la caractérisation du sérotype d'*Escherichia Coli* par culture ;
 - mise en évidence des gènes de virulence codant pour les Shiga-toxines par des techniques d'amplification génique (PCR) ;
- dans le sérum : mise en évidence d'anticorps dirigés contre les « lipopolysaccharides » développés par les patients et spécifiques des différents groupes d'*Escherichia Coli* les plus fréquents dans le pays ; cet examen est réalisé au moment du diagnostic et après 15 jours.

1. Graines germées importées d'Egypte.

2. En France, les cas d'infection à EHEC sont confirmés sur le plan bactériologique par le Centre National de Référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* de l'Institut Pasteur, Paris et le Laboratoire de microbiologie de l'hôpital Robert Debré, Paris, associé au CNR.

Prise en charge et traitement

Le traitement du SHU à STEC est symptomatique.

La sévérité de l'état clinique peut nécessiter un séjour initial dans un service de réanimation pédiatrique.

Le traitement associe comme dans tout SHU :

- un traitement de l'anémie par des transfusions de globules rouges, parfois répétées selon son intensité et sa durée ;
- la prise en charge des conséquences de l'insuffisance rénale :
 - adaptation des apports hydriques à la diurèse ;
 - correction des troubles ioniques (sodium, potassium) ;
 - traitement d'une hypertension artérielle ;
 - épuration extra-rénale (dialyse péritonéale ou hémodialyse selon l'âge de l'enfant) parfois débutée en urgence.
- le traitement des autres manifestations : crises convulsives, diabète, insuffisance cardiaque.

Existe-t-il un traitement spécifique ?

Non. Il n'y a actuellement pas de traitement spécifique modifiant l'évolution.

Et le traitement antibiotique ?

Il est admis classiquement qu'un traitement antibiotique dit « bactéricide », c'est-à-dire tuant les bactéries, ne doit pas être utilisé, car son action peut augmenter la production de toxines et donc aggraver la situation. En revanche, l'utilisation d'un antibiotique, dit « bactériostatique » (comme l'azithromycine) permettra de réduire la durée de portage des bactéries dans le tube digestif et donc de diminuer la durée de production de toxines¹.

Et l'eculizumab ?

L'activation mal régulée du système du complément paraît jouer un rôle dans les mécanismes responsables du SHU à STEC. L'eculizumab qui bloque de l'activation du complément a été utilisé dans des formes sévères, en particulier en cas d'atteinte neurologique avec des résultats d'interprétation difficile.

1. Le bénéfice de ce traitement est à l'étude en France (Programme hospitalier de recherche clinique 13-0639) (social-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/Resultats_PHRC-N_2013.xlsx).

Prévention

Etant donné la sensibilité particulière des nourrissons et des enfants en bas âge, l'Institut national de veille sanitaire¹ a fourni des recommandations précises, particulièrement pour deux types d'aliments :

- le lait cru, les produits à base de lait cru et tous les aliments (produits laitiers, jus de pomme) non pasteurisés, sont à proscrire chez les enfants de moins de 3 ans ;
- les viandes hachées (essentiellement de bœuf) doivent être cuites à cœur.

2. Des conseils sont trouvés sur le site <http://www.invs.sante.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Prevention-du-SHU-chez-l-enfant-age-de-moins-de-15-ans-en-France>.

UN DIAGNOSTIC À EXCLURE : LE SHU DÙ À UNE INFECTION À PNEUMOCOQUE

La survenue d'un SHU peut compliquer une infection provoquée par le pneumocoque. Le pneumocoque, ou *Streptococcus pneumoniae*, est une bactérie très répandue présente dans le nez, la gorge de personnes en bonne santé, et comportant de nombreux sous-types, appelés sérotypes.

Il entraîne classiquement des infections des voies respiratoires. Divers sérotypes peuvent être responsables d'une infection « invasive », responsable de pneumonie et de méningite. Chez un hôte fragile (enfants, personnes âgées), l'infection à pneumocoque peut-être très sévère, nécessitant la mise en route d'urgence d'un traitement antibiotique adapté.

Particularités

Fréquence

Le SHU dû à une infection à pneumocoque¹ est une maladie rare. On estime entre 3 et 6 le nombre de nouveaux cas par an en France.

Il touche surtout les enfants, essentiellement les enfants de moins de 2 ans, mais peut aussi survenir chez des adulte. Chez l'enfant, le risque de développer un SHU dans le cadre d'une infection invasive à Pneumocoque est d'environ 0.5 %.

Le SHU à pneumocoque représente 5 % de l'ensemble des SHU, environ 40 % des cas de SHU non lié aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines.

Début

Le SHU à pneumocoque n'est pas précédé de diarrhée.

Il survient habituellement 3 à 13 jours après une infection sévère par le pneumocoque caractérisée par :

1. Le SHU à pneumocoque et son mécanisme supposé ont été décrits pour la première fois en 1977. Les observations de deux enfants âgés de moins d'un an décédés d'une pneumonie avec septicémie et ayant un SHU ont été rapportées par des médecins allemands de Cologne. L'étude en immunofluorescence des reins montrait la présence de l'antigène T pour la première fois. Le rôle de l'antigène T dans la pathogénie de ce SHU est alors soulevé.

- une pneumonie, compliquée d'un épanchement dans la cavité pleurale, chez trois quarts des patients ;
- ou une méningite chez un quart des patients.

Caractéristiques cliniques

Comme les autres formes de SHU, la maladie est caractérisée par la triade :

- anémie hémolytique,
- thrombopénie,
- insuffisance rénale aiguë.

Une particularité de cette forme de SHU est la positivité d'un test de Coombs direct (voir plus loin).

En raison de sa sévérité, le SHU à pneumocoque nécessite souvent une hospitalisation longue :

- la thrombopénie est prolongée, nécessitant des transfusions ;
- la durée d'oligo-anurie est prolongée, nécessitant le recours à la dialyse chez 75 % des enfants ;
- les complications extra-rénales, sont nombreuses, liées au pneumocoque, notamment les complications respiratoires et neurologiques (méningites).

Pronostic

Le pourcentage de complications rénales est élevé :

- 10 à 15 % des enfants développent une insuffisance rénale terminale d'emblée ou à court terme ;
- 25 à 40 % gardent des séquelles rénales ou extra-rénales.

La mortalité est liée principalement aux complications de la méningite.

L'évolution a été largement améliorée par une meilleure connaissance de la maladie, un diagnostic rapide, la prise en charge en réanimation et la mise en route très rapide d'une antibiothérapie adaptée.

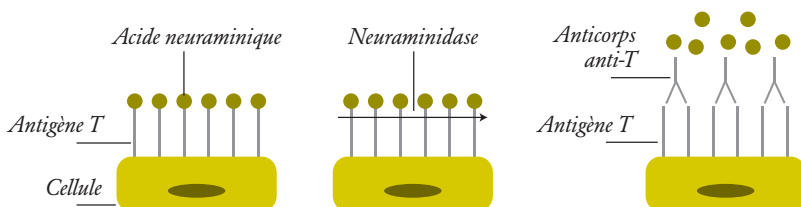
Il n'y a pas de rechutes de la maladie.

Mécanisme

Le mécanisme par lequel une infection à pneumocoque peut entraîner un SHU n'est pas complètement élucidé.

La théorie la plus couramment retenue

Elle implique l'antigène Thomsen-Friedenreich, dit antigène T.



L'antigène T (le trait vertical) est présent à la surface des globules rouges, des plaquettes et des cellules endothéliales des glomérules. Comme le montre le schéma de gauche, il est normalement masqué par une molécule, l'acide neuraminique (la petite boule). Lors d'une infection à pneumocoque (schéma du milieu), la bactérie relâche une enzyme, la neuraminidase (la flèche horizontale), dans la circulation sanguine. L'action de la neuraminidase sur l'acide neuraminique provoque l'exposition de l'antigène T à la surface des plaquettes, des globules rouges et des glomérules. Sur cet antigène se lient les anticorps anti-T (en Y renversé sur le dernier schéma).

Tous les humains possèdent normalement des anticorps anti-T naturels (ce sont des immunoglobulines M) qui peuvent se lier à l'antigène T. Cette réaction entre l'anticorps anti-T et l'antigène T (soudain exposé) entraîne une agglutination des globules rouges et leur destruction, et initie la cascade d'événements aboutissant au SHU.

Le système du complément joue-t-il un rôle ?

Durant la phase aiguë, une baisse de la fraction C3 dans le plasma indiquant une activation transitoire du complément peut être notée.

Cette réaction pourrait être liée à une perte d'activité du Facteur H, protéine régulant l'activation de la voie alterne du complément, due au pneumocoque, par des mécanismes mal élucidés.

Ce phénomène ne semble pas avoir un rôle important dans le SHU à pneumocoque.

Affirmer ou exclure le diagnostic

Diagnostic considéré comme certain

1. Si le patient présente :

- une anémie hémolytique, une thrombopénie, une insuffisance rénale aiguë ;
- associées à une pneumonie ou à une méningite et une infection invasive à pneumocoque prouvée :

- mise en évidence du pneumocoque par l'examen direct et l'isolement en culture dans le sang (hémoculture), le liquide pleural (prélevé par ponction pleurale) ou le liquide céphalo-rachidien (prélevé par ponction lombaire) ;
- recherche dans les urines « d'antigènes solubles », caractéristiques des sucres présents dans la paroi des pneumocoques ;
- recherche de l'ADN du génome du pneumocoque par des tests génétiques (tests d'amplification génique par « *polymerase chain reaction* » ou PCR) dans le liquide pleural ou le liquide céphalo-rachidien.

2. Et si ce patient ne présente pas de signes de « coagulation intravasculaire disséminée » ; en effet, ce syndrome, caractérisé par la formation de caillots dans la circulation, peut être secondaire à une infection sévère à pneumocoque.

Diagnostic considéré comme possible

- Si le patient présente :
 - une anémie hémolytique, une thrombopénie, une insuffisance rénale aiguë ;
 - associées à une pneumonie ou à une méningite, mais sans identification du pneumocoque.
- Et si quelques examens apportent des arguments en faveur du rôle du pneumocoque :
 - la positivité d'un « test de Coombs direct », témoin du caractère immunologique de l'hémolyse ; ce test met en évidence des anticorps fixés à la surface des globules rouges : il est positif chez 90 % des patients.
 - la mise en évidence d'une activation de l'antigène T, par un examen appelé le « test d'activation T ».

Prise en charge et traitement

Le traitement symptomatique

Il nécessite, comme dans tout SHU :

- transfusions de globules rouges
- traitement des conséquences de l'insuffisance rénale :
 - adaptation des apports hydriques à la diurèse,
 - correction des troubles ioniques (sodium, potassium),
- traitement d'une hypertension artérielle,
- éventuellement épuration extra-rénale.

La prise en charge spécifique

Elle repose sur le traitement de l'infection par une antibiothérapie adaptée, mise en route le plus rapidement possible, avant même d'avoir la confirmation de l'infection par le pneumocoque.

Particularités de la prise en charge

Les perfusions de plasma frais congelé¹ doivent être évitées.

Pourquoi ? Le plasma contient naturellement des anticorps anti-T. Ceux-ci, après liaison avec les antigènes T, favoriseraient une relance de l'hémolyse et une aggravation des lésions rénales.

En outre, il a été suggéré que les transfusions de globules rouges ou de plaquettes non lavés et contenant des anticorps anti-T aggraveraient le SHU. Tant que le test d'activation T est positif, il est théoriquement préférable de transfuser des produits sanguins « déplasmatisés² », même si l'efficacité de cette mesure n'a pas été démontrée.

Prévention

Le vaccin pneumococcique

Depuis 2010, le vaccin actif contre sept sérotypes a été remplacé par un nouveau vaccin anti-pneumococcique (Prevenar13[®]) actif contre 13 sérotypes, dont le sérotype 19A devenu l'un des plus fréquents dans les SHU à pneumocoque.

Il a permis une diminution nette des infections invasives liées à ces 13 sérotypes chez les enfants.

On peut espérer une diminution des SHU à pneumocoques, mais ceci n'est pas encore prouvé.

1. La plasmathérapie était avant 2010 le seul traitement symptomatique du SHU atypique.

2. Les concentrés de globules rouges ou de plaquettes sont lavés pour éliminer le plasma résiduel.

UN DIAGNOSTIC À EXCLURE : LE SHU ASSOCIÉ À UN DÉFICIT EN COBALAMINE C

La survenue d'un SHU peut compliquer un désordre du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 ou cobalamine (en abrégé cbl)¹.

C'est une maladie héréditaire rare dont la transmission dans une famille est autosomique récessive.

Le SHU associé au déficit en cblC a longtemps été considéré comme une maladie ne touchant que les enfants de moins de un an. On sait depuis quelques années qu'il existe des formes moins sévères, mais trompeuses, touchant des enfants plus âgés et, de plus en plus, des adultes, jusque-là considérés comme atteints de SHU atypique, mais résistant au traitement par eculizumab.

Pourquoi le distinguer d'un SHU atypique ?

Parce qu'il existe un traitement spécifique reposant sur la simple administration de vitamine B12 (sous la forme d'hydroxycobalamine).

C'est dire l'importance de faire le diagnostic de déficit en cblC chez tout patient suspect de SHU atypique.

Particularités

Fréquence

Le SHU associé à un déficit en cblC est extrêmement rare : les histoires cliniques de moins de 40 patients ont été rapportées dans la littérature médicale. Il est possible que la fréquence de cette forme de SHU soit sous-estimée, faute d'être recherchée, en particulier chez les adultes.

1. Il existe quatre types d'anomalies entraînant un déficit en cobalamine ; l'un d'eux, appelé cblC, est le plus fréquent.

Début

Formes précoces

Le SHU survient chez ces enfants avant l'âge de un an, souvent dès la naissance ou dans les premières semaines.

Ces enfants présentent depuis la naissance des difficultés d'alimentation (vomissements, difficultés à téter), un défaut de croissance en poids et taille, des anomalies neurologiques (hypotonie, léthargie, retard du développement psycho-moteur, convulsions, microcéphalie ou hydrocéphalie) et des anomalies visuelles (nystagmus, rétinite pigmentaire).

La survenue d'un SHU dans ces formes précoces est relativement rare (de l'ordre de 5%), peut-être parce que ces enfants mourraient très tôt dans le passé, ou sont désormais diagnostiqués et traités tôt.

Formes tardives

La maladie se manifeste après l'âge de un an par une hypertension artérielle pulmonaire et /ou des signes neurologiques et neuropsychiatriques (difficultés intellectuelles, ataxie, convulsions). Mais la maladie peut aussi ne donner aucun symptôme et ne se manifester que par un SHU apparemment isolé.

La survenue d'un SHU paraît plus fréquente dans ces formes tardives (environ 25 % des patients) que dans les formes précoces.

Ces observations justifient la recommandation de faire les examens biologiques de dépistage d'une acidémie méthylmalonique chez tous les patients suspects de SHU atypique, quel que soit leur âge (du nouveau-né à l'âge adulte).

Caractéristiques cliniques

Comme les autres formes de SHU, la maladie est caractérisée par la triade :

- anémie hémolytique,
- thrombopénie,
- insuffisance rénale aiguë.

Particulière à l'acidémie méthylmalonique est la taille anormalement élevée des globules rouges, l'anémie est dite « mégaloblastique », et la présence possible d'une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie).

L'atteinte rénale comporte souvent une hypertension artérielle très sévère, certains patients adultes étant considérés comme atteints d'une « hypertension maligne ».

Pronostic en l'absence de traitement

En l'absence de traitement par hydroxocobalamine, les formes précoces évoluaient vers une défaillance multiviscérale et le décès, et les formes tardives vers une aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire pouvant conduire au décès, et de l'insuffisance rénale jusqu'au stade terminal nécessitant dialyse et greffe de rein.

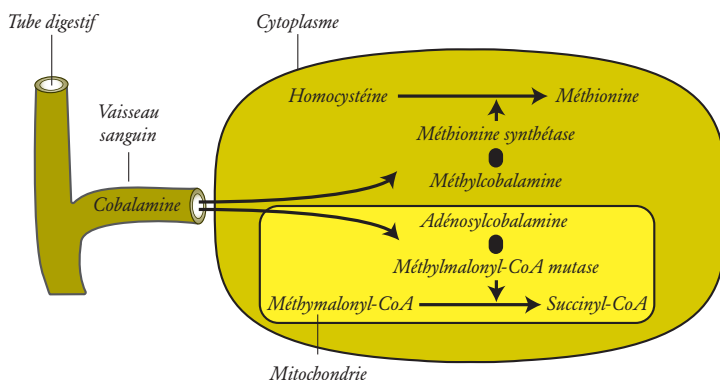
La supplémentation continue en hydroxycobalamine permet d'améliorer le pronostic.

Mécanisme

Normalement

Le gène *MMACHC*¹ (sur le chromosome 1) gouverne la fabrication de la protéine MMACHC. Cette protéine sert à convertir la cobalamine (la vitamine B12) en deux coenzymes, la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine :

- La méthylcobalamine agit dans le cytoplasme de la cellule ; elle est nécessaire au bon fonctionnement d'une enzyme, la méthionine synthétase qui convertit un acide aminé, l'homocystéine en méthionine, indispensable pour fabriquer des protéines.
- L'adénosylcobalamine agit dans la mitochondrie, centre d'énergie de la cellule ; elle est nécessaire au bon fonctionnement d'une enzyme, la méthylmalonyl-CoA mutase qui convertit le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, impliqué dans la dégradation d'acides gras et d'acides aminés.



Chez l'homme, la vitamine B12 ou cobalamine est apportée à l'alimentation, passe dans le tube digestif, puis dans le sang et pénètre les cellules. Son transport est un processus complexe, en plusieurs étapes. La cobalamine est transformée en deux cofacteurs actifs, l'adénosylcobalamine dans la mitochondrie et la méthylcobalamine dans le cytoplasme.

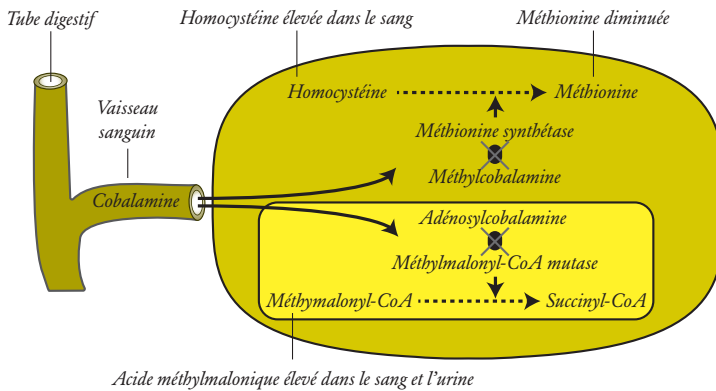
1. Acronyme de *Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein*.

Ce qui se passe

Des variants pathogènes du gène *MMACHC* sont responsables d'un défaut de synthèse des deux coenzymes, méthylcobalamine et de l'adénosylcobalamine. En leur absence, la chaîne de transformation est rompue de sorte que s'accumulent des produits métaboliques.

La production altérée des deux coenzymes provoque le non-fonctionnement des deux enzymes se traduisant par :

- une élévation de l'acide méthylmalonique dans le plasma et l'urine,
- une élévation de l'homocystéine dans le plasma,
- une production diminuée de la méthionine.



La cobalamine ne pouvant assurer correctement son rôle de cofacteur, il en résulte une augmentation de l'homocystéine et l'acide méthylmalonique dans le sang et une diminution de la méthionine.

Et le SHU ?

Le mécanisme par lequel ces anomalies entraînent un SHU est mal élucidé.

L'atteinte des cellules endothéliales vasculaires est probablement due aux anomalies du métabolisme cellulaire secondaires à l'accumulation d'homocystéine et au défaut de méthionine.

Affirmer ou exclure le diagnostic

Diagnostic biologique

Il repose sur :

- le dosage d'homocystéine dans le plasma qui montre un taux élevé ;
- la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires et des acides organiques sanguins et urinaires qui montre :

- une élévation très importante de l'homocystéine plasmatique,
- un taux bas de méthionine plasmatique,
- un taux élevé d'acide méthylmalonique dans le plasma et les urines,
- un taux élevé d'homocystéine urinaire.

Diagnostic génétique

La mise en évidence de variants pathogènes dans le gène par séquençage confirme le diagnostic biochimique.

Plus d'une cinquantaine ont été identifiés. La variabilité clinique dépend en grande partie de leur type.

Leur identification permet un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes.

Prise en charge et traitement

Le traitement symptomatique du SHU1

Il associe comme dans tout SHU :

- transfusions de globules rouges ;
- traitement des conséquences de l'insuffisance rénale :
 - adaptation des apports hydriques à la diurèse ;
 - correction des troubles ioniques (sodium, potassium) ;
- traitement d'une hypertension artérielle ;
- éventuellement épuration extra-rénale.

Le traitement spécifique du déficit en cblC

Il repose sur l'administration de vitamine B12 sous forme d'hydroxycobalamine par voie intramusculaire² à des doses modulées en fonction des taux d'homocystéine plasmatique. La normalisation complète des taux d'homocystéine est difficile à obtenir, sauf dans certaines formes tardives.

Le traitement doit être institué rapidement, sans attendre le résultat de l'analyse génétique.

Le traitement comporte également la prise orale d'acide folique (ou vitamine B9 qui fonctionne en lien avec la vitamine B12), de bétaïne (qui permet de diminuer les produits qui s'accumulent dans le sang), de carnitine (qui joue un rôle dans le transport des acides gras), qui renforcent l'action de l'hydroxycobalamine dans le métabolisme cellulaire.

1. La possibilité de difficultés de prise alimentaire et de troubles de la croissance peut imposer chez des petits enfants une gastrostomie.
2. La vitamine B12, n'étant pas absorbée lorsqu'elle est prise oralement, doit être nécessairement prescrite par injections.

Les résultats du traitement ?

Dans les formes précoces, le traitement prévient le décès, permet la récupération de la fonction rénale et prévient les rechutes de SHU. Mais il n'empêche pas dans la plupart des cas la détérioration neurologique et de la vision.

Au contraire, dans les formes tardives, il permet non seulement la récupération de la fonction rénale s'il est commencé précocement et la prévention des rechutes de SHU, mais il améliore l'hypertension artérielle pulmonaire et les troubles neuropsychiatriques.

Et l'eculizumab ?

L'eculizumab est inefficace dans le SHU associé à un déficit en cblC.

Comme chez quelques patients (exceptionnels), l'association d'un déficit en cblC et d'un variant pathogène de l'un des gènes codant pour un facteur du complément a été rapportée, il peut être justifié de faire une étude génétique du complément chez les patients ayant une évolution inhabituelle (comme une rechute de SHU, la persistance d'une protéinurie) sous hydrocobalamine.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SHU ATYPIQUE

1. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Prise en charge

Prise en charge initiale d'un SHU, quelle que soit sa cause

Le SHU atypique, pathologie sévère dont l'évolution peut être rapidement défavorable, est le plus souvent une situation d'urgence. Le patient, qu'il soit enfant ou adulte, doit être admis dans un service de néphrologie, où l'équipe soignante et médicale est familière avec la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë et de SHU. La proximité d'un service de réanimation est nécessaire pour la prise en charge d'éventuelles complications neurologiques ou cardiaques. L'accès à un plateau technique complet est indispensable. En effet, les patients ont souvent besoin d'avoir recours à la dialyse et/ou aux échanges plasmatiques. Ce sont des techniques lourdes, nécessitant du matériel médical et du personnel spécifiques. Pour l'enfant comme pour l'adulte, les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) réunissent toutes ces conditions. L'amélioration des techniques de dialyse et de réanimation a permis de diminuer très fortement la mortalité lors des épisodes aigus.

Particularités s'il s'agit d'un SHU atypique

Alors que le traitement symptomatique non spécifique est institué, l'évaluation initiale par quelques examens complémentaires bien codifiés a pour but de confirmer le diagnostic de SHU atypique, en éliminant les autres causes de SHU.

La compréhension des mécanismes du SHU atypique, en particulier la démonstration que la maladie est fréquemment due à une dérégulation du système du complément, a conduit à une réelle révolution thérapeutique. Depuis les années 2010, l'efficacité du traitement spécifique par un bloqueur du complément, l'eculizumab a été démontrée. Ce traitement justifie, qu'en parallèle du traitement symptomatique, un diagnostic précis soit établi rapidement.

Prise en charge au long cours

Le projet thérapeutique vise à :

- préserver la fonction des reins ;
- dépister et éviter les manifestations de la maladie sur d'autres organes ;
- prévenir les rechutes ;
- éviter les effets secondaires des traitements.

L'eculizumab permet de réussir ce projet.

Traitement symptomatique initial

Les manifestations cliniques et biologiques survenant pendant la phase aiguë sont en rapport avec l'hémolyse et les lésions de MAT touchant les reins et parfois d'autres organes.

Le traitement symptomatique initial est celui d'un SHU, quelle que soit sa cause.

La difficulté de la prise en charge initiale repose sur le besoin aigu d'apports en globules rouges, parfois importants, chez un patient qui présente aussi :

- une réduction de son débit d'urine ;
- une hypertension artérielle sévère ;
- un potassium élevé (ce qu'on appelle hyperkaliémie).

Il peut être nécessaire de transfuser, de donner un traitement antihypertenseur, d'adapter les apports hydriques à la quantité d'urine (ce qu'on appelle la diurèse), de dialyser pour suppléer temporairement à la fonction rénale défaillante.

La ou les première(s) semaine(s), la surveillance biologique est étroite et nécessite un prélèvement sanguin au moins une fois par jour comprenant :

- numération-formule sanguine, numération des plaquettes, taux de lactate déshydrogénase (LDH) pour vérifier l'évolution de l'anémie hémolytique et de la thrombopénie ;
- taux de créatinine sanguine et estimation du débit de filtration glomérulaire, ionogramme sanguin complet, dosage de la protéinurie de 24 heures, pour vérifier l'état de la fonction rénale ;
- dosage de la troponine : une enzyme cardiaque dont le taux s'élève en cas de souffrance du myocarde ;
- dosage de la lipase : une enzyme pancréatique dont le taux s'élève en cas d'atteinte du pancréas.

Par la suite, la surveillance est adaptée en fonction de l'évolution.

Globalement, l'efficacité de l'eculizumab, mis en route chez l'enfant dans les 24 à 48 heures après l'admission, ou chez l'adulte après quelques jours d'échanges plasmatiques, a radicalement changé la lourdeur du traitement et de la surveillance chez la plupart des patients.

Cependant, exceptionnellement, les reins peuvent être définitivement détruits en l'espace de quelques jours. Les formes gravissimes de SHU atypique, avec une atteinte multiviscérale (rénale, cérébrale, cardiaque, pancréatique, pulmonaire...), restent une menace vitale en particulier chez le très jeune enfant, mais aussi chez des adultes.

La prise en charge, en particulier en soins intensifs, peut nécessiter de multiples gestes diagnostiques et thérapeutiques par voie vasculaire. Ces gestes doivent être anticipés afin de préserver le capital veineux : il faut faire les prélèvements sanguins nécessaires, mais sans les multiplier excessivement afin de ne pas abîmer les veines. Ils doivent être réalisés autant que possible dans un souci de confort du patient avec l'emploi d'une analgésie appropriée.

Transfuser

En raison de l'hémolyse, c'est-à-dire de la destruction des globules rouges, l'anémie peut être profonde.

Quand transfuser ?

Il faut parfois corriger rapidement la baisse des globules rouges et de l'hémoglobine (en règle lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 grammes par décilitre), par une ou plusieurs transfusions sanguines.

Elles doivent se faire sous surveillance rapprochée de la pression artérielle, notamment lorsque le volume d'urine est faible à cause de l'insuffisance rénale.

Si une dialyse est nécessaire, les transfusions sont réalisées au cours des séances d'hémodialyse pour diminuer le risque de complications dues à l'augmentation du volume de sang dans les vaisseaux.

Que faut-il transfuser ?

Pour corriger l'anémie, des culots globulaires « déleucocytés » et « déplaquetés » (c'est-à-dire des globules rouges sans leucocytes (les globules blancs) et sans plaquettes, inutiles pour le patient, sont utilisés.

Le taux de plaquettes étant en règle peu diminué et n'entraînant pas de risque de saignement, il n'y a pas d'indication à faire des transfusions de plaquettes. En outre, les transfusions de plaquettes ne corrigent que pour quelques heures leur taux : les plaquettes transfusées sont très rapidement « consommées » dans les thrombus et pourraient, théoriquement, aggraver l'importance de ces derniers.

Cependant, lorsque la baisse des plaquettes est très importante (ce qui est exceptionnel dans le SHU atypique) et fait courir un risque de saignement, il peut être nécessaire de transfuser des plaquettes. Ce risque peut survenir par exemple en cas de pose de cathéter dans une grosse veine (ce qu'on appelle un cathéter central).

Prévenir/traiter l'hyperkaliémie

Le potassium est normalement présent en forte quantité dans les cellules de l'organisme et en faible quantité dans le sang. Le taux sanguin normal (ou kaliémie) est compris entre 3,5 et 5,5 millimoles par litre (mmol/l).

La destruction des globules rouges par l'hémolyse rejette du potassium dans le sang en grandes quantités. De plus, lorsque le patient souffre d'insuffisance rénale, le potassium est mal épuré par le rein malade. Le risque d'hyperkaliémie est alors élevé et peut être responsable de troubles du rythme cardiaque mettant en jeu le pronostic vital (lorsque la kaliémie est supérieure à 6 mmol/l).

Surveillance (clinique, biologique et par électrocardiogramme en cas d'anomalie du taux), prévention et traitement doivent être envisagés d'emblée, le traitement le plus efficace étant la dialyse.

Comment prévenir ?

Evidemment, les perfusions ne doivent pas contenir de potassium.

De même, les aliments très riches en potassium (légumes, chocolat, fruits secs) sont interdits.

Pour limiter l'hyperkaliémie, divers traitements peuvent être débutés avant d'avoir recours à la dialyse :

- Les résines échangeuses d'ions¹ augmentent l'élimination de potassium dans les selles. Prises par la bouche ou en lavement rectal, leur tolérance est bonne chez l'enfant et l'adulte. Mais elles doivent être évitées chez le nouveau-né.
- Le salbutamol² permet l'entrée du potassium dans les cellules. Utilisé en nébulisation, c'est un médicament facile à utiliser et efficace chez l'enfant ou le nouveau-né ; son effet est toutefois temporaire.
- L'insuline³, qui fait rentrer le potassium dans les cellules, est un traitement efficace. Elle est administrée en perfusion avec du sérum glucosé pour prévenir une hypoglycémie.

1. Kayexalate[®], Résikali[®] en lavement ou par voie orale.

2. Ventoline[®].

3. L'insuline est une hormone qui permet aux cellules d'utiliser le sucre et donc entraîne la baisse du sucre dans le sang ou hypoglycémie.

Ces différents traitements sont utilisés seuls ou combinés en fonction du taux sanguin de potassium, de la pression artérielle et de l'état clinique du patient (peut-il manger ?, présente-t-il des signes neuro-musculaires ? présente-t-il des signes d'hyperkaliémie sur l'électrocardiogramme ?). Salbutamol et insuline sont utilisés lorsque l'hyperkaliémie est menaçante, en attendant éventuellement de mettre en place une dialyse, qui reste le traitement le plus efficace des désordres électrolytiques de l'insuffisance rénale aiguë.

Traiter l'hypertension artérielle

La diminution de la quantité d'urine ainsi que les mécanismes mêmes du SHU atypique contribuent à augmenter dangereusement la pression artérielle. Le risque de survenue de convulsions et de lésions cérébrales est alors élevé.

Comment ?

Dans un premier temps, les apports hydriques doivent être adaptés à la diurèse : il faut contrôler précisément les « entrées » (boissons, alimentation liquide, perfusions, transfusions) et les « sorties » (urine, diarrhée, fièvre, pertes respiratoires) du patient.

Les apports en sel sont limités au maximum car la concentration en sodium contrôle le volume plasmatique (le volume sanguin), donc augmente la pression artérielle.

La pression artérielle peut être contrôlée par différents médicaments :

- Les diurétiques sont des médicaments forçant l'élimination urinaire de sodium et la diurèse. Ils sont utilisés en cas de surcharge (prise de poids, baisse de la diurèse, œdèmes périphériques ou œdème aigu pulmonaire).
- Les inhibiteurs calciques diminuent la pression artérielle en dilatant les vaisseaux sanguins. Ils sont utilisés en première intention en situation d'urgence en traitement intraveineux à débit continu, car ils sont efficaces rapidement.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont plus délicats d'utilisation. En effet ils sont efficaces, mais en situation aiguë, ils peuvent aggraver l'insuffisance rénale et faire monter le taux de potassium.

Enfin, la dialyse permet de réguler plus efficacement le bilan en eau et en sodium.

Envisager une épuration extra-rénale

Il est nécessaire d'épurer le sang et d'équilibrer la pression artérielle par la dialyse :

- si la quantité d'urines diminue encore et que l'hypertension artérielle devient difficile à contrôler (par exemple, lorsqu'il est nécessaire de transfuser de grandes quantités de globules rouges) ;

- si le taux de potassium reste élevé, menaçant malgré les traitements ;
- si les déchets azotés s'accumulent ou si le sang devient très acide.

Comment ?

Deux techniques, hémodialyse et dialyse péritonéale, permettent l'institution en urgence d'une épuration extra-rénale.

L'hémodialyse

L'hémodialyse permet l'élimination des déchets et de l'eau accumulés dans l'organisme : le sang circule dans un filtre ou dialyseur qui permet d'éliminer les molécules indésirables.

Au cours d'une séance d'hémodialyse, une petite partie du sang quitte le corps pour circuler dans ce filtre, puis retourne au patient, en continu. L'accès à la veine¹ se fait à l'aide d'un cathéter composé de deux voies de circulation, l'une pour la sortie du sang vers le dialyseur et l'autre pour la restitution du sang. Une pompe installée sur le circuit sanguin (tuyauterie) à l'extérieur du corps (extracorporel) permet d'amener le sang vers le dialyseur où il est « nettoyé » et de le restituer au patient. Comme ces étapes s'effectuent en même temps, le volume sanguin total qui circule dans le circuit extracorporel est modéré, et le patient n'en souffre pas. De plus le matériel utilisé permet que le volume de sang qui circule hors du corps soit faible par rapport à la masse sanguine totale.

Pour que cette procédure soit efficace, le sang doit passer dans le filtre pendant trois ou quatre heures. Bien que le volume sanguin dans le circuit soit faible, le débit est élevé, et la masse sanguine totale peut passer dans le filtre en une dizaine de minutes.

Afin de faciliter cette circulation de fort débit, un cathéter de gros calibre doit être placé dans la circulation veineuse centrale, près, ou parfois dans le cœur. Le plus simple est de passer par une veine suffisamment grosse, en général la veine jugulaire interne (localisée dans le cou).

Le choix du cathéter peut être difficile : sa taille et sa forme sont choisies par l'équipe médicale en tenant compte de plusieurs paramètres (âge, poids, taille, urgence,...). Chez l'enfant, il s'agit d'un geste invasif qui doit être réalisé sous anesthésie générale.

La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale peut aussi être utilisée en urgence. Le filtre utilisé est le péritoine, la fine membrane naturelle qui entoure les organes digestif. Richement vascularisé, il permet de réaliser les échanges sans installer de pompe ou de cathéter sanguin.

Un cathéter est utilisé pour introduire un liquide dans la cavité péritonéale et les échanges se font lentement à travers la membrane péritonéale. Lorsque le liquide péritonéal s'est chargé des toxines accumulées par l'organisme, il est retiré de la cavité abdo-

1. Ce cathéter peut être utilisé immédiatement en situation d'urgence.

minale par le même cathéter. La partie extracorporelle du cathéter est située sur la paroi abdominale.

Chez les enfants très jeunes, la pose du cathéter péritonéal, qui se fait sous anesthésie générale, est plus facile à gérer que le cathéter pour hémodialyse.

Quelle technique choisir ?

Le choix de la technique d'épuration dépend du projet thérapeutique défini par l'équipe médicale, et également des caractéristiques du patient. Chez l'enfant, comme il n'y a pas d'indication systématique d'échanges plasmatiques, la dialyse péritonéale est parfois choisie par le médecin.

D'autres techniques, comme les échanges plasmatiques, utilisant un circuit extracorporel peuvent être nécessaires. Si le patient doit en bénéficier en plus d'une épuration extrarénale, l'hémodialyse sera préférée. Le cathéter veineux central peut être utilisé dans les deux techniques. Cette situation est un peu plus fréquente chez l'adulte.

Combien de temps faut-il épurer ?

L'épuration extrarénale doit être poursuivie aussi longtemps que dure l'insuffisance rénale.

Le plus souvent, c'est une atteinte aiguë, qui survient brutalement, mais régresse en quelques jours ou quelques semaines. La reprise d'une diurèse normale est en général un bon signe.

Lorsque la défaillance des reins dure plus longtemps, la réalisation d'une biopsie rénale peut aider le néphrologue à comprendre son mécanisme et renseigne sur le risque éventuel d'insuffisance rénale chronique et de sa sévérité.

Faut-il dialyser tous les patients ?

Non.

Bien que l'insuffisance rénale aiguë soit l'un des modes de révélation du SHU atypique le plus fréquemment rencontré, le recours à une épuration extrarénale n'est pas systématique.

Si l'atteinte rénale est modérée, il arrive que le néphrologue puisse s'en passer.

Traiter les atteintes extra-rénales

Dans les formes les plus sévères, le cœur ou le cerveau peuvent être précocement atteints. En conséquence, les patients doivent être surveillés régulièrement par des examens cliniques, biologiques et radiologiques au besoin.

La défaillance cardiaque

Des traitements médicamenteux spécifiques peuvent être indispensables en urgence. Plusieurs indicateurs (dosage de la troponine, échographie cardiaque, électrocardiogramme) permettent de suivre l'atteinte cardiaque au plus près. Ces indicateurs sont également très importants pour l'adaptation du traitement. Le plus souvent, la prise en charge est mise en œuvre dans des secteurs de soins intensifs ou de réanimation, en collaboration étroite entre néphrologues, réanimateurs et cardiologues.

L'atteinte cérébrale

Des convulsions peuvent survenir, généralement au début, à la phase la plus aiguë. Elles nécessitent rapidement un bilan précisant leur cause avant de proposer un traitement spécifique : sont-elles une manifestation directe de la maladie ? ou sont-elles secondaires aux anomalies induites par le SHU atypique ?

Elles témoignent toujours d'une souffrance cérébrale de différentes origines, mais qui peuvent aussi être intriquées et doivent être traitées rapidement.

- L'hypertension artérielle entraîne fréquemment des convulsions lorsqu'elle n'est pas maîtrisée. Mais la microcirculation du cerveau peut être spécifiquement atteinte par le SHU atypique et provoquer des convulsions. L'imagerie par IRM cérébrale est souvent utile pour faire la distinction entre ces deux causes.
- Les anomalies « ioniques », comme un taux de sodium trop bas, peuvent faire « gonfler » les neurones (les cellules du cerveau) et provoquer un œdème cérébral. Cette « hypertension intracrânienne » entraîne une souffrance du cerveau qui peut se manifester par des convulsions.
- Une baisse trop rapide de l'urée par l'hémodialyse peut provoquer un œdème cérébral ; mais c'est une situation est rare.

De nombreux traitements médicamenteux « anticonvulsivants » sont efficaces. La plupart sont donnés par voie veineuse dans un environnement de soins intensifs ou de réanimation.

Une atteinte des poumons

C'est une atteinte rare.

En général, il s'agit d'une atteinte précoce, aiguë, de survenue brutale et de récupération lente. Elle justifie dans les cas les plus sévères une intubation trachéale et une ventilation artificielle. Ces patients sont hospitalisés en réanimation jusqu'à ce qu'ils puissent respirer sans assistance respiratoire.

L'atteinte pulmonaire peut aussi être secondaire à la surcharge en eau et en sodium induite par l'insuffisance rénale. La situation se normalise grâce aux médicaments ou à l'épuration extrarénale.

Une atteinte de l'intestin

Des complications digestives ne sont pas rares¹.

Lorsqu'une atteinte digestive est suspectée, l'avis du chirurgien devient indispensable. Le mécanisme même du SHU peut aboutir à une perforation intestinale entraînant une péritonite ; le traitement repose sur une intervention chirurgicale en urgence et la prescription d'antibiotiques.

Dans cette situation, la dialyse péritonéale est contre-indiquée.

Une atteinte du pancréas

L'atteinte pancréatique est plus rare.

C'est une atteinte grave qui peut avoir des répercussions aiguës lorsque les « sucs digestifs » produits par le pancréas se déversent dans la cavité abdominale : on parle de pancréatite aiguë. C'est une situation urgente qui justifie le transfert en réanimation.

Quelquefois peuvent s'installer des séquelles chroniques dont la plus invalidante est l'apparition d'un diabète par destruction des cellules pancréatiques.

Traiter/prévenir les rechutes

Un facteur extérieur (infection, grippe ...) est souvent l'élément déclenchant du SHU, mais peut également être un facteur déclenchant des rechutes.

Les rechutes de SHU atypique nécessitent la même prise en charge que la première poussée.

Comment les prévenir?

Par le traitement par eculizumab.

1. Les complications digestives sont plus fréquentes dans le SHU provoqué par une infection par *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SHU ATYPIQUE

2. AVANT 2010. LA PLASMATHÉRAPIE

Avant 2010, par imitation de ce qui était fait dans le PTT, le seul traitement disponible chez les patients atteints de SHU atypique était la plasmathérapie. En effet, dans le PTT ce traitement est très efficace et demeure le traitement de première ligne. Comme le montre le chapitre suivant, il n'en est pas de même pour le SHU atypique.

Techniques

La plasmathérapie peut être administrée de deux façons :

- par perfusions de plasma ;
- par échanges plasmatiques, c'est-à-dire en remplaçant du plasma du patient par un plasma normal.

C'est un traitement lourd, non dénué de risques, qui ne doit être effectué que par des services habitués à la technique. Seules les mises en application des règles de bonne pratique permettent de diminuer morbidité et mortalité.

Quelle est l'expérience dans le SHU atypique ?

Deux études ont montré que la plasmathérapie n'empêchait pas le décès, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et les rechutes.

Perfusions de plasma frais congelé

Pourquoi ?

Pour apporter le (ou les) protéine(s) du complément qui font défaut chez le patient ; il peut s'agir d'un défaut quantitatif (le taux sanguin est diminué), ou d'un déficit fonctionnel (le taux sanguin est normal, mais la fonction de ces protéines est diminuée).

1. Le plasma frais congelé (PFC) apporte l'ensemble des protéines plasmatiques (protéines du complément, facteurs de la coagulation). C'est un produit sanguin délivré par l'Etablissement français du sang.

Théoriquement, les perfusions sont simples à réaliser, même chez le petit enfant puisqu'elles peuvent se faire sur un simple cathéter posé par une infirmière sur une veine périphérique.

Leur danger

Au cours du SHU atypique, surtout chez un patient hypertendu et dont la diurèse est diminuée, la quantité de plasma perfusé doit être faible (au maximum 10 millilitres par kilogramme de poids).

Quelles complications craindre ?

Même un faible volume de plasma perfusé peut aggraver l'hypertension artérielle et le risque de défaillance cardiaque, puisqu'il augmente le volume de sang circulant.

Pour cette raison, il est préférable « d'échanger le plasma ».

Echanges plasmatiques

Pourquoi ?

Pour soustraire les protéines anormales du complément présentes dans le plasma du patient, ou d'éventuels anticorps, comme les anticorps anti-Facteur H. Et pour apporter en même temps les protéines normales contenues dans le plasma frais congelé.

Les échanges plasmatiques permettent d'apporter une grande quantité de plasma normal (60 millilitres par kilogramme de poids) et donc des protéines du complément fonctionnelles, sans risque de surcharge du volume sanguin circulant, puisqu'une quantité équivalente du plasma du patient est soustraite, remplacée par le plasma normal.

Pour réaliser cet échange, le plasma est séparé du reste du sang ; plusieurs appareillages¹ de séparation peuvent être utilisés.

Quelle que soit l'option choisie par l'équipe médicale, un cathéter veineux central est nécessaire au bon déroulement de la séance : mise en place d'un cathéter d'assez gros calibre comme pour l'hémodialyse (dit à double voie, comprenant un tuyau pour la sortie du sang et un autre pour le retour du sang).

¹ L'appareillage permettant de séparer les cellules du plasma (par centrifugation ou filtration) détermine en grande partie les modalités pratiques.

La durée d'une séance est variable de deux à quatre heures, en fonction du cathéter utilisé et des différents paramètres de surveillance de la machine. La séance se fait sous contrôle médical et sous surveillance du rythme cardiaque et de la pression artérielle. La technique étant proche de celle de l'hémodialyse, les séances d'échanges plasmatiques sont le plus souvent réalisées dans le centre d'hémodialyse ou dans un service de soins intensifs.

Complications

1. Il a été rapidement montré que les échanges plasmatiques étaient associés à un taux élevé de complications non spécifiques dues à l'utilisation des cathéters centraux :

- Septicémie sur cathéter.
- Surtout thrombose de la veine (le plus souvent la veine jugulaire interne) dans laquelle le cathéter est inséré, la thrombose s'étendant parfois jusqu'à la veine cave supérieure¹. Ce risque augmente chez le jeune enfant du fait de la petite taille des vaisseaux.

2. Les complications spécifiques des échanges plasmatiques sont rares, car elles peuvent être prévenues :

- L'apport important de plasma peut faire baisser le taux sanguin de calcium du patient ; par conséquent, la substitution en calcium est systématique.
- Comme avec toute transfusion, il existe également un risque de surcharge en eau et en sel (ce qu'on appelle une « surcharge volémique »).
- De véritables allergies au plasma peuvent survenir d'où une surveillance clinique continue, afin de pouvoir agir rapidement en cas d'urticaire, de gonflements, de difficultés respiratoires, pouvant réaliser une réaction anaphylactique. Le recours à différents traitements contre l'allergie ou l'anaphylaxie doit être mis en œuvre rapidement.

Surveillance

Des examens sanguins permettent de juger de l'efficacité des échanges plasmatiques ou au contraire de l'absence d'amélioration indiquant une résistance au traitement.

La résistance a été définie par le Groupe² français d'Etude du SHU atypique comme l'absence après 5 jours³ d'échanges plasmatiques quotidiens :

- d'une augmentation régulière des plaquettes (surtout si le taux reste inférieur à 150 000 par millimètre cube) ;
- ou d'une diminution régulière du taux des LDH (surtout si le taux reste supérieur à la normale) ;
- ou d'une augmentation régulière de l'haptoglobine ;
- ou enfin d'une diminution d'au moins 25 % du taux de créatinine sanguine.

1. La thrombose de la veine cave supérieure condamne toute possibilité ultérieure de voie d'abord sur le bras correspondant.

2. Groupe de néphrologues (pédiatres ou d'adultes) et biologistes impliqués dans la prise en charge des patients atteints de SHU atypique.

3. Une durée de 5 jours est admise par beaucoup de néphrologues, mais pour certains cette durée est de 8 jours.

Quelles étaient les recommandations en 2009 ?

Plasmathérapie pendant les premières semaines

Ces recommandations, publiées par un groupe d'experts, permettaient d'harmoniser la prise en charge des premiers mois, et soulignaient en particulier la nécessité de débiter le traitement le plus tôt possible, dans les 24 à 48 heures après le début :

- Le traitement initial est intensif, dans l'espoir d'obtenir la rémission du SHU. Il repose par exemple sur une séance quotidienne de dialyse les cinq premiers jours ; puis 5 séances par semaine pendant 2 semaines ; puis 3 séances par semaine pendant 2 semaines.
- Secondairement, le rythme est adapté en fonction de la cause de la maladie, de la tolérance et de l'évolution :
 - arrêt précoce s'il s'agit de mutations touchant le gène CD46 puisque le pronostic est généralement bon et que l'intervalle entre deux poussées peut être de plusieurs années. Par ailleurs, MCP n'est pas une protéine circulante et n'est pas présente dans le plasma, qui est donc en fait inefficace.
 - adjonction d'immunosuppresseurs si des anticorps anti-Facteur H sont mis en évidence. Les échanges plasmatiques sont arrêtés dès que le taux d'anticorps a diminué.
- Si le patient a une mutation autre, les échanges plasmatiques sont poursuivis si possible, en les espaçant progressivement.

Et ensuite ?

Il n'y avait pas de réel consensus sur le rythme à adopter.

Chez les enfants, les échanges plasmatiques étaient en règle maintenus à vie, une fois par semaine, en particulier chez ceux qui, ayant une mutation du gène codant pour le Facteur H, n'avaient pas rapidement évolué vers l'insuffisance rénale terminale.

La lourdeur de tels traitements a fait que, chez beaucoup de patients, en particulier chez les adultes, les échanges plasmatiques étaient de plus en plus espacés ou arrêtés.

La plupart des patients ont eu des rechutes et ont plus ou moins vite évolué vers l'insuffisance rénale terminale.

Recommandations actuelles

Les recommandations résumées ci-dessous sont détaillées dans le Chapitre. *Recommandations en 2018.*

Quand mettre en route l'eculizumab ?

- Dans les 24 à 48 heures après l'admission chez l'enfant.
 - Ou après quelques jours d'échanges plasmatiques chez l'adulte.
- Ces recommandations ont changé le pronostic du SHU atypique.

Que faire si l'eculizumab n'est pas disponible ?

À cause de son coût élevé eculizumab n'est pas disponible dans tous les pays. Les échanges plasmatiques sont poursuivis, si possible, en les espaçant progressivement. Les recommandations des années 2009 restent valables.

Trois situations particulières

1. SHU atypique et anticorps anti-Facteur H

Jusqu'en 2011, la plasmathérapie était prescrite pour soustraire les anticorps anti-Facteur H. En raison de sa remarquable efficacité, l'eculizumab a maintenant remplacé les échanges plasmatiques.

2. SHU atypique et variant pathogène du gène codant pour DGKε

Ni la plasmathérapie, ni l'eculizumab ne sont efficaces, la protéine étant présente dans les cellules et non dans le plasma.

*3. SHU dû à une infection par *Streptococcus pneumoniae**

La plasmathérapie doit être évitée.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SHU ATYPIQUE. 3. ÉVOLUTION AVANT L'UTILISATION DE L'ECULIZUMAB

L'analyse de deux cohortes, l'une étudiée en France, l'autre en Italie¹, comprenant un nombre important de patients traités exclusivement par plasmathérapie a permis de décrire l'évolution de la maladie avant l'arrivée de l'eculizumab et d'analyser en fonction des anomalies génétiques :

- la mortalité ;
- le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ;
- le risque de rechutes.

L'évolution du SHU atypique dû à la présence d'anticorps anti-Facteur H est détaillée à la fin du chapitre.

Evolution globale sous plasmathérapie

Mortalité

Chez l'enfant

Le taux de mortalité pendant les 3 à 5 années après le début était élevé, atteignant 8 % dans la cohorte française, 14 % dans la cohorte italienne.

La plupart des décès étaient survenus en France chez des enfants âgés de moins de un an au début de la maladie : soit lors du premier épisode chez des enfants ayant une maladie très sévère, souvent avec atteinte cérébrale, cardiaque ou multiviscérale, soit dans l'année suivant le début, éventuellement lors d'une rechute.

En dépit des progrès de la réanimation et des techniques de dialyse d'une part, des traitements par échanges plasmatiques ou perfusions de plasma d'autre part, la maladie pouvait menacer la vie, en particulier chez les très jeunes enfants.

1. La cohorte italienne comprenait 149 enfants et 99 adultes ; la cohorte française comprenait 89 enfants et 125 adultes. La publication française documente précisément l'évolution du SHU atypique chez les enfants, séparément de celle observée chez les adultes.

Chez l'adulte

Le taux de mortalité chez l'adulte était moins élevé que chez les enfants (2 à 4 %).

Pronostic rénal

Chez l'enfant

Dans la cohorte française, 16 % des enfants avaient évolué vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement par dialyse chronique dès le premier épisode ou dès le premier mois de la maladie.

Un an et 5 ans après le début, respectivement 29 % et 36 % d'entre eux avaient atteint ce stade.

Chez l'adulte

Le pronostic rénal était très sévère, plus sévère que chez l'enfant :

- environ la moitié des patients devenaient dépendants de la dialyse à la première poussée ;
- environ 60 à 80 % avaient atteint ce stade après 5 ans d'évolution.

Rechutes

Chez l'enfant et chez l'adulte

Le risque était particulièrement élevé durant la première année.

Au-delà de la première année, le risque restait élevé chez les enfants porteurs d'anomalies des gènes codant pour MCP ou DGKe.

Ces rechutes pouvaient être spontanées ou déclenchées par une infection banale (rhinopharyngite, gastroentérite), souvent une grippe, parfois par un vaccin (en particulier la vaccination antigrippe) ou la grossesse.

Leur gravité était variable : chaque rechute impliquant la possibilité de complications extra-rénales, pouvant nécessiter un traitement par dialyse et laisser des séquelles rénales aboutissant plus ou moins rapidement à l'insuffisance rénale terminale.

Environ 50 % des enfants avaient eu une ou plusieurs rechutes de la maladie.

Parmi ceux qui étaient en vie sans insuffisance rénale terminale (c'est-à-dire non dialysés), 25 % avaient eu des rechutes la première année et 50 % après la première année.

Complications extra-rénales tardives

Elles étaient rares.

Plusieurs années après le début du SHU atypique et après plusieurs années de dialyse, quelques enfants ont présenté des accidents ischémiques cérébraux transitoires. Ces accidents se traduisaient cliniquement par une perte de conscience transitoire ou une paralysie d'un membre ou d'hémiplégie également transitoires. Ils étaient dus à des sténoses (c'est-à-dire des rétrécissements) des artères cérébrales.

Ces observations ont pu faire suggérer que l'activation du complément au niveau des cellules endothéliales de la paroi des artérioles pourraient entraîner de telles complications vasculaires. Mais la rareté de ces observations ne permet pas actuellement de conclusion.

Evolution sous plasmathérapie selon l'anomalie génétique¹

Pronostic rénal

Chez les enfants

Mutation du gène codant pour le Facteur H

Les enfants ont eu (comme les adultes) l'évolution la plus sévère : le pourcentage de patients en insuffisance rénale terminale était de 33 % dès le premier épisode, 56 % après un an et 63 % après 5 ans d'évolution.

Mutation des gènes codant pour le Facteur I ou le C3

L'évolution était un peu moins sévère : le pourcentage de patients en insuffisance rénale terminale était de 50 % après 5 ans.

Mutation du gène codant pour la protéine MCP

Le pronostic était relativement favorable : le pourcentage de patients en insuffisance rénale terminale était de 25 % après un délai moyen de 18 ans après la première poussée, en dépit de la survenue de rechutes.

Mutation du gène codant pour la protéine DGKe

L'évolution est particulière.

Bien que plusieurs décès aient été rapportés, particulièrement la première année, moins de 10 % des enfants avaient évolué vers l'insuffisance rénale terminale la première année. Mais ces patients ont développé une protéinurie importante avec syndrome néphrotique, une hypertension artérielle sévère et une insuffisance rénale chronique aboutissant à une insuffisance rénale terminale ou sévère entre l'âge de 20 et 25 ans.

Aucune anomalie génétique identifiée

Ces enfants avaient également un relativement meilleur pronostic : le pourcentage de patients en insuffisance rénale terminale était de 30 % après 5 ans.

1. Le mot « mutation » est gardé dans ce chapitre, puisque c'est ce mot qui était couramment utilisé dans toutes les publications rapportant les résultats des études génétiques réalisées ces dernières années.

Chez les adultes

Le risque d'insuffisance terminale était élevé :

- quelle que soit l'anomalie ;
- qu'une anomalie génétique soit détectée ou non.

A long terme, le risque d'insuffisance rénale terminale chez les patients adultes porteurs de variants des gènes codant pour le Facteur H (80 %) ou le C3 (60 %) n'était pas sensiblement différent de celui des patients sans anomalie identifiée (60 %) ou porteurs d'un variant pathogène du Facteur I (60 %).

A l'inverse des enfants, même les adultes atteints de SHU atypique lié à un variant pathogène du gène codant pour la protéine MCP, avaient un risque élevé (40 %) de progression vers l'insuffisance rénale terminale.

Rechutes de SHU

Chez les enfants

- Parmi les enfants qui avaient une mutation du gène codant pour le Facteur H, le Facteur I ou le C3, et qui n'avaient pas évolué dès la première année vers l'insuffisance rénale terminale, 20 à 30 % avaient eu des rechutes la première année et au-delà de la première année.
- Un risque important de rechutes au-delà de la première année n'a été observé chez les enfants ayant une mutation du gène codant pour la protéine MCP. Chez eux, 25 % ont eu une ou plusieurs rechutes la première année, 90 % pendant les 20 années suivantes, mais avec des intervalles de temps entre les rechutes variant de 1 an à plus de 15 ans. En dépit des rechutes, ces patients ont un pronostic relativement favorable.
- Chez les enfants ayant une mutation (homozygote ou double hétérozygote) du gène codant pour DGKe, plus de 80 % d'entre eux ont eu une ou plusieurs rechutes la première année, 50 % pendant les 5 premières années.

Chez les adultes

Le risque de rechutes, survenant chez 20 à 40 % des patients, ne différait pas selon la présence ou l'absence d'un variant ou de son type.

L'introduction de l'eculizumab a révolutionné l'évolution chez les patients ayant un SHU dû à une anomalie génétique du complément et certains patients sans anomalie du complément identifiée, tandis que ce nouveau traitement apparaît inefficace chez les patients porteurs d'une mutation du gène codant pour DGKe.

Une situation particulière : Anticorps anti-Facteur H

Mortalité et pronostic rénal

Chez l'enfant, le pronostic était sévère :

- 10 % sont décédés ;
- 40 % ont gardé une insuffisance rénale chronique, devenue terminale après 3 ans de recul chez un tiers d'entre eux.

Chez l'adulte, les données sont très rares, mais semblent confirmer celles de l'enfant.

Rechutes

Les deux tiers des enfants avaient eu des rechutes s'ils n'étaient pas traités ou ne l'étaient que par des échanges plasmatiques sans traitement immunosuppresseur.

Le taux de rechutes n'est plus que d'environ 10 % si le traitement associait d'emblée un traitement immunosuppresseur et des corticoïdes aux échanges plasmatiques.

L'association d'emblée de corticoïdes et d'immunosuppresseurs aux échanges plasmatiques avait permis de diminuer le taux de rechutes et un bien meilleur pronostic.

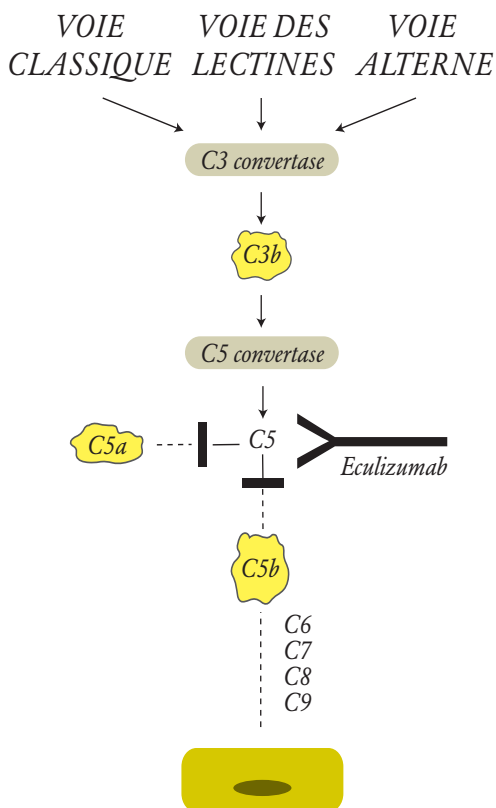
Depuis peu, l'eculizumab a remplacé les échanges plasmatiques.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SHU ATYPIQUE.

4. ECULIZUMAB.

L'EXPÉRIENCE ACQUISE

La démonstration que le SHU atypique est dû chez au moins 60 % des patients à une activation excessive du complément a ouvert la voie à un nouveau traitement : un bloqueur du complément, l'eculizumab, un anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément.



L'eculizumab se lie spécifiquement à la fraction C5 du complément : il bloque le clivage du C5 en C5a et C5b, ce qui empêche l'activation terminale du complément et la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9. La cellule endothéliale demeure intacte.

Qu'est-ce que l'eculizumab¹ ?

Cet anticorps bloque la voie terminale commune, empêchant la formation du complexe d'attaque C5b-9 tandis que les autres fonctions du complément sont conservées.

Cet anticorps, fabriqué spécifiquement pour se lier à la fraction C5 du complément, est :

- monoclonal, c'est-à-dire descendant de la même cellule initiale et reconnaissant par conséquent une seule molécule (ou épitope) ;
- recombinant, c'est-à-dire produit en laboratoire par génie génétique ;
- humanisé², c'est-à-dire associant des parties d'origine humaine qui remplacent la plupart des parties d'origine murine (souris).

L'eculizumab est le traitement reconnu d'une autre maladie, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne et eculizumab

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne

C'est une maladie rare, progressive et chronique, évoluant par poussées, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Elle touche principalement des adultes jeunes.

Elle se manifeste par :

- une anémie hémolytique (la destruction des globules rouges atteint le maximum d'intensité au cours d'épisodes nocturnes) qui peut se traduire par la présence anormale d'hémoglobine dans les urines (hémoglobinurie) ;
- des thromboses veineuses (cerveau, poumons, foie, cœur, rate), multiples, récurrentes qui sont la principale cause de décès.

C'est une maladie acquise et non héréditaire.

Elle est liée à un (ou plusieurs) variant(s) pathogène(s) somatique(s) acquis (s) dans un gène, le gène *PIG-A*. Ces anomalies sont responsables de l'absence des protéines essentielles dans la protection des cellules sanguines vis-à-vis de l'action de destruction lytique du complément. Les globules rouges deviennent anormalement sensibles à l'action du complément activé ce qui résulte en une hémolyse chronique. L'activation du complément est également responsable des thromboses.

1. L'eculizumab est le principe actif de Soliris® développé par le Laboratoire Alexion Pharmaceuticals aux Etats-Unis.

2. Les anticorps monoclonaux ont un suffixe commun : mab. S'il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés, le suffixe commun est zumab.

Prise en charge

Elle a été révolutionnée par l'eculizumab, dont l'efficacité et la tolérance ont été évaluées au cours de plusieurs essais internationaux, cliniques, indépendants (réalisés dans les années 2004 à 2008).

En 2007, l'eculizumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Plus de 1000 patients, la plupart des adultes, ont été traités, pour beaucoup depuis plus de dix ans. L'administration d'eculizumab a permis de réduire :

- le nombre et la gravité des épisodes d'hémolyse et donc la nécessité de transfusions ;
- les évènements de thrombose ;
- la mortalité.

La méningite à méningocoques, risque majeur du traitement

Chez l'homme, le seul système naturel de défense contre le méningocoque est l'activation de la voie terminale du complément, le complexe d'attaque membranaire (C5b-9) étant indispensable pour détruire les méningocoques.

Le risque d'infection à méningocoques chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne traités par eculizumab est de 1 patient pour 200 patients traités par an, soit un risque 5.000 fois plus élevé que dans la population générale.

C'est la raison pour laquelle la vaccination anti-méningococcique est obligatoire chez les patients sous eculizumab, et est associée dans certains pays comme la France à une antibiothérapie préventive.

Il faut savoir que ces mesures ne garantissent cependant pas une protection efficace.

L'eculizumab est un traitement dont les doses utiles chez l'adulte, la tolérance et les effets secondaires (le risque d'infection invasive à méningocoque) ont été bien établis chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

SHU atypique et eculizumab. Essais thérapeutiques

Comme l'a montré le chapitre précédent, le pronostic du SHU atypique avant l'arrivée de l'eculizumab était très réservé.

En 2009, parut la première publication rapportant les observations cliniques des deux premiers patients atteints de SHU atypique et traités avec succès par l'eculizumab. Depuis, plus de 200 patients ayant un SHU atypique et traités par eculizumab ont été

rapportés dans la littérature médicale, dont une centaine traités dans le cadre d'essais thérapeutiques prospectifs¹.

En 2012, l'eculizumab a obtenu une extension d'autorisation de mise sur le marché européenne pour le traitement des enfants et adultes atteints de SHU atypique.

Le médicament est disponible et pris en charge financièrement par les systèmes d'assurance maladie dans un nombre croissant de pays, mais son coût très élevé limite l'accès à ce traitement dans certains pays. Le nombre de patients atteints de SHU atypique traités par eculizumab en France entre 2011 et 2017 peut être estimé à environ 200.

Pourquoi des essais thérapeutiques ?

Comme pour toute nouvelle molécule, des essais thérapeutiques sont nécessaires pour démontrer que le nouveau traitement apporte un bénéfice indéniable (c'est-à-dire statistiquement significatif) aux patients.

Les quatre essais réalisés à partir de 2009 par le laboratoire Alexion Pharmaceuticals étaient :

- multicentriques et internationaux ;
- prospectifs : les données permettant l'analyse de l'efficacité et la tolérance étant enregistrées au fur et à mesure du déroulement de l'étude ;
- non randomisés : sans comparaison entre un groupe traité et un groupe non traité. La randomisation permettant la comparaison d'un groupe traité par eculizumab et d'un groupe traité par plasmathérapie aurait nécessité la participation d'un très grand nombre de patients, impossible à atteindre dans un délai raisonnable pour une maladie aussi rare.

A titre d'exemple, les 37 patients inclus dans les deux premiers essais venaient de 27 centres différents d'Europe (France principalement, Allemagne, Autriche, Grande Bretagne, Hollande, Italie, Suède) ou d'Amérique du Nord (Canada et Etats-Unis).

Tous les patients devaient être vaccinés contre le méningocoque à l'inclusion dans l'essai et recevaient un antibiotique anti-méningocoque les 15 jours suivant le vaccin (ce délai correspondait au délai de synthèse des anticorps anti-méningocoque) ; ceci permettait la mise en route de l'eculizumab sans délai.

Les anomalies génétiques ou acquises, étaient recherchées chez tous les patients dans deux laboratoires de référence², mais les résultats n'étaient pas nécessaires pour l'inclusion.

1. Beaucoup de patients français ont participé à ces essais.

2. Le laboratoire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, pour les centres européens et le laboratoire de l'Université du Iowa, Etats-Unis, pour les centres américains.

Modalités d'inclusion et de traitement

1. Inclusion des patients atteints de SHU atypique sur leurs propres reins ou après greffe de rein.
2. Arrêt de la plasmathérapie (échanges plasmatiques ou perfusions de plasma) dès la première injection d'eculizumab.

Dans les quatre essais, les patients étaient traités par eculizumab au moins 6 mois et décidaient à cette date d'arrêter ou de continuer le traitement ainsi que la surveillance jusqu'à 1 an, puis 2 ans après l'inclusion. Les néphrologues disposent ainsi de résultats¹ à 6 mois pour tous les patients, à 1 ou 2 ans pour un grand nombre.

L'essai n° 1

Son but

Préciser si l'eculizumab est efficace chez des patients résistant à la plasmathérapie.

Les patients inclus

Dix-sept patients (adultes et quelques adolescents) en poussée de SHU, résistant à la plasmathérapie.

Six patients étaient dialysés (depuis 6 à 26 jours) et 7 étaient transplantés (ils avaient présenté une récurrence de SHU après la transplantation rénale).

Le débit médian de filtration glomérulaire estimée (DFGe) chez les 17 patients était de 19 ml/min/1.73m² (allant de 5 à 59).

Une mutation de l'un des gènes codant pour les composants du complément ou des anticorps anti-Facteur H ont été identifiés chez 13 (76 %) de ces patients.

Comment était définie la résistance à la plasmathérapie ?

Par la persistance de la thrombopénie, de l'anémie hémolytique et de l'insuffisance rénale malgré au moins quatre échanges plasmatiques/perfusions de plasma dans la semaine précédant l'entrée dans l'essai.

Les résultats

Les échanges plasmatiques/perfusions de plasma ont été arrêtés et remplacés par l'eculizumab, dans un délai médian de 0.75 mois (de 0.2 à 3.7 mois) après le début de la poussée de SHU.

1. Les résultats ont été publiés dans des journaux internationaux.

Sur les anomalies hématologiques

Le nombre des plaquettes s'est normalisé dans un délai médian de 7 jours (de 1 à 218 jours) après la première injection d'eculizumab et les taux de LDH, marqueur de l'hémolyse, dans un délai médian de 14 jours (de 0 à 56 jours).

Chez 88 % des patients, les plaquettes sont restées ensuite en permanence à un taux normal et la rémission hématologique (définie par un taux normal de plaquettes, de LDH et d'haptoglobine et l'absence de schizocytes) s'est maintenue pendant les 2 ans de traitement.

Sur la fonction rénale

Chez 4 des 5 patients dialysés, la dialyse a pu être arrêtée.

Le gain moyen de DFGe, c'est-à-dire la récupération de la fonction rénale, a été de 32 ml/min/1.73 m² après 6 mois de traitement par eculizumab. Ce gain s'est maintenu par la suite.

Deux patients (12 %) étaient en dialyse chronique au terme de 2 ans sous eculizumab. L'augmentation du DFGe a été moins importante chez les patients traités pour une récurrence de SHU sur greffe de rein que chez les patients traités pour SHU sur leurs propres reins.

Plus la mise en route du traitement a été précoce après le début de la poussée, plus l'augmentation du DFGe a été importante, qu'il s'agisse d'un SHU survenant sur les reins propres ou après la transplantation.

Réponse au traitement selon les anomalies

La réponse à l'eculizumab a été similaire, que les patients aient ou non une mutation de l'un des gènes codant pour les protéines du complément.

Conclusions de cet essai

L'eculizumab est efficace chez les patients atteints de SHU atypique résistants à la plasmathérapie

L'essai n° 2

Son but

Préciser si les patients en rémission sous plasmathérapie restent en rémission sous eculizumab.

Les patients inclus

Vingt patients (adultes et quelques adolescents) considérés comme « sensibles » aux échanges plasmatiques/perfusions de plasma puisqu'étant en rémission hématologique sous ce traitement.

Toutefois ces patients gardaient une insuffisance rénale chronique (DFGe médian : 28 ml/min/1.73m² allant de 6 à 72).

Deux (10 %) étaient en dialyse chronique (depuis 119 jours et 1128 jours, respectivement). Huit (40 %) étaient transplantés.

Une mutation de l'un des gènes codant pour les protéines du complément ou des anticorps anti-Facteur H a été identifié chez 14 (70 %) de ces patients.

Comment était définie la « sensibilité » à la plasmathérapie ?

Par la normalisation du taux de plaquettes.

Les résultats

Les échanges plasmatiques/perfusions de plasma ont été arrêtés et remplacés par l'eculizumab après un délai médian de 8.6 mois (1.2 à 45) mois après le début de la poussée de SHU, donc très tardivement. Dix-huit des 20 patients (90 %) sont restés en rémission pendant les 2 années sous eculizumab.

Sur la fonction rénale

La récupération de la fonction rénale a été moins bonne que dans l'essai n°1 : l'augmentation du DFGe n'a été que de 6 ml/min/1.73 m² après 6 mois de traitement. Toutefois ce gain de DFGe s'est maintenu pendant les 2 années de traitement.

Deux patients (10 %) étaient en dialyse au bout de 2 ans

Réponse au traitement selon les anomalies

La réponse à l'eculizumab a été similaire, que les patients aient ou non une anomalie génétique du complément.

Les deux essais suivants (n°3 et n°4)

Leur but

Juger de l'efficacité du traitement chez les patients en poussée qu'ils aient ou non reçu un traitement préalable par plasmathérapie, contrairement aux essais précédents dans lesquels seuls les patients sous plasmathérapie pouvaient être inclus.

Ces deux essais permettaient ainsi la mise en route rapide du traitement par eculizumab.

Les patients inclus dans l'essai n° 3

Ce premier essai a inclus 22 enfants, âgés en moyenne de 6.5 ans (de 6 mois à 17 ans). Le traitement par eculizumab a été commencé très rapidement après le début de l'épisode de SHU dans un délai médian de 0.2 mois (moins de 24 heures à 4.3 mois). Plus de la moitié des enfants ont été traités d'emblée par eculizumab, sans plasmathérapie préalable.

Les patients inclus dans l'essai n°4

Cet essai a inclus 41 adultes traités par eculizumab dans un délai médian de 0.5 mois après le début (moins de 24 heures à 19.2 mois).

Tous sauf 6 (15 %) avaient reçu une plasmathérapie avant l'eculizumab.

Les résultats

L'efficacité du traitement par eculizumab a été confirmée dans les deux essais par :

- la normalisation rapide du taux de plaquettes et la correction de l'hémolyse ;
- la récupération de la fonction rénale. Elle a été plus importante chez les enfants (gain de DFGe à 6 mois de traitement : 64 ml/min/1.73m²) que chez les adultes (gain de DFGe : 29 et 30 ml/min/1.73m² après 6 mois et 1 an de traitement).

Les deux tableaux rapportant les résultats chez l'adulte et chez l'enfant, comparent des pourcentages : les pourcentages de patients ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale lorsque le traitement par eculizumab n'était pas disponible et reposait sur les échanges plasmatique ou les perfusions de plasma (c'est la cohorte française avant 2009) et les pourcentages des patients ayant évolué vers l'insuffisance terminale dans les essais prospectifs de l'eculizumab. La première colonne précise la date de survenue de l'insuffisance terminale par rapport au début de la maladie dans la cohorte française non traitée par eculizumab ou dans les essais prospectifs de traitement par eculizumab). Les pourcentages non indiqués (lignes en blanc) ne sont pas disponibles dans les publications.

<i>Evolution vers l'insuffisance rénale terminale (% de patients)</i>				
	Cohorte française avant 2009 (pas de traitement par eculizumab)	Essai n°1	Essai n°2	Essai n°4
Délai	125 adultes	17 adultes	20 adultes	41 adultes
Au premier épisode	46 %			
6 mois après le début		6 %	10 %	15 %
1 an après le début	56 %	6 %	10 %	15 %
2 ans après le début		12 %	10 %	
5 ans après le début	64 %			

Evolution vers l'insuffisance rénale terminale (% de patients)

	Cohorte française avant 2009 (pas de traitement par eculizumab)	Essai n°3
Délai	89 enfants	22 enfants
Au premier épisode	16 %	
6 mois après le début		9 %
1 an après le début	29 %	9 %
5 ans après le début	36 %	

Effets secondaires

Tolérance

La tolérance de l'eculizumab a été excellente, y compris chez les enfants, quel que soit leur âge.

Méningite à méningocoque

Toutefois, 2 des 100 patients inclus dans les 4 essais, âgés de 24 et 29 ans, ont eu une méningite à méningocoque, bien qu'ils aient reçu un vaccin quadrivalent.

Ces 2 patients ne recevaient pas d'antibiothérapie préventive.

Ils ont guéri de la méningite, sans séquelles.

Efficacité de l'eculizumab

Chez la majorité des patients, l'eculizumab a permis :

- d'arrêter la destruction des globules rouges par hémolyse ;
- de maintenir la rémission sans rechutes ;
- d'améliorer ou stabiliser la fonction rénale.

Ces résultats suggèrent que le remplacement rapide des échanges plasmatiques/perfusions de plasma par l'eculizumab ou l'administration d'eculizumab d'emblée sans échanges plasmatiques/perfusions de plasma préalables offrent la meilleure chance de récupération de la fonction rénale.

SHU atypique et eculizumab en dehors des essais thérapeutiques

Une quarantaine de patients présentant un SHU atypique sur leurs propres reins¹ traités par eculizumab en dehors des essais prospectifs détaillés précédemment, ont été rapportés.

Des patients enfants

Vingt-deux enfants ont été traités à un âge médian de 1.3 an (de 11 jours à 11 ans : 10 avaient moins de 1 an, dont 3 étaient des nouveau-nés). Treize (59 %) étaient en dialyse. Chez 17, le traitement par eculizumab a été entrepris après échec des échanges plasmatiques et/ou perfusions de plasma. Les 5 autres enfants ont été traités d'emblée par eculizumab, dans les 24 heures suivant le début du SHU.

En dehors d'un enfant (qui a présenté des rechutes de la thrombopénie lors d'infections dans les premiers mois), tous les enfants sont restés en rémission avec un recul médian de 14 mois (de 2.5 à 52 mois) sous eculizumab.

Parmi les 13 enfants en dialyse avant eculizumab, tous sauf un sont sortis de dialyse.

Au dernier recul, les 21 patients non dialysés avaient un taux médian de créatinine plasmatique de 42 µmol/l (de 18 à 90 µmol/l) et 76 % d'entre eux avaient un taux normal.

Des patients adultes

Une étude française a comparé l'évolution de 19 patients traités dans les années 2011-2012 par eculizumab à celle de 41 patients (qu'on appelle « contrôles historiques ») de même âge, sexe et sévérité du SHU atypique traités entre 2004 et 2008 uniquement par échanges plasmatiques.

Dans le groupe des patients « historiques », 46 % avaient progressé vers l'insuffisance rénale terminale à 3 mois et 64 % à 1 an après le début du SHU.

Dans le groupe des patients traités par eculizumab, 17 % avaient progressé vers l'insuffisance rénale terminale à 3 mois et 25 % à 1 an. Les patients traités dans les 6 jours après le début du SHU atypique avaient un taux sanguin de créatinine plus bas que ceux traités plus tardivement.

Les résultats

Ils confirment la remarquable efficacité du traitement par eculizumab s'il est débuté suffisamment tôt.

1. Les patients transplantés ne sont pas considérés dans ce paragraphe.

Eculizumab et les atteintes extra-rénales

L'eculizumab a également été efficace chez quelques patients présentant :

- des accidents (exceptionnels) d'ischémie / gangrène des extrémités : l'eculizumab a permis la revascularisation des extrémités limitant l'importance des amputations ;
- une atteinte cérébrale : l'eculizumab a permis l'arrêt des convulsions, une récupération de la conscience et/ou de la vision ;
- une atteinte ischémique du myocarde avec défaillance cardiaque : l'eculizumab a permis une récupération d'une fonction myocardique normale en quelques jours ou semaines.

Eculizumab pour traiter ou prévenir la récurrence après greffe

La plupart des patients traités pour récurrence de SHU atypique après transplantation rénale :

- étaient porteurs de mutations de l'un des gènes codant pour les protéines du complément à très haut risque de récurrence, c'est-à-dire des gènes codant pour le Facteur H, le C3 et le Facteur B ;
- et/ou avaient perdu une ou plusieurs greffons antérieurs par récurrence.

L'eculizumab¹ a permis la rémission de la récurrence et la fonction du greffon s'est d'autant plus améliorée que la mise en route du traitement avait été précoce.

Toutefois, comme chez les patients transplantés inclus dans les essais prospectifs, la récupération de la fonction du greffon a souvent été incomplète, sans doute en raison des divers facteurs comme l'ischémie froide, un traitement par anticalcineurines (cyclosporine, tacrolimus), le rejet à l'origine de lésions des cellules endothéliales lors de la greffe.

Quelles conséquences ?

Un traitement préventif de la récurrence par eculizumab est justifié chez les patients à très haut risque de récurrence après la transplantation.

1. Une vingtaine de patients ont reçu une première dose d'eculizumab, généralement dans les heures précédant la transplantation et une deuxième dose dans les 24 heures suivantes. Ces deux doses ont été suivies du schéma d'administration habituel au long cours, avec d'excellents résultats.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DU SHU ATYPIQUE

5. RECOMMANDATIONS EN 2018

Les recommandations indiquées ici sont issues de la réflexion, l'expérience et les publications du Groupe français d'étude du SHU atypique. Elles reflètent également l'approche consensuelle sur la prise en charge du SHU atypique chez l'enfant, publiée en 2015 par le groupe de néphrologues pédiatres *HUS International*¹.

Attention !

Ce qui est indiqué ici n'a pas valeur de loi ou de règle absolue, car certaines questions restent non résolues. Le but est de préciser les points sur lesquels la plupart des praticiens ayant une grande expérience du SHU atypique et des chercheurs en ce domaine sont aujourd'hui d'accord².

Traitement de première ligne ?

Recommandations chez l'enfant

Chez l'enfant présentant un tableau clinique de SHU atypique, il est recommandé :

- d'utiliser l'eculizumab comme traitement de première ligne pour éviter les échanges plasmatiques et les complications des cathéters veineux centraux nécessaires pour leur réalisation ;
- de mettre en route le traitement dans les 24 à 48 heures après le début du SHU chaque fois que possible ;
- de faire des échanges plasmatiques (ou des perfusions de plasma lorsque les échanges plasmatiques sont impossibles) si l'eculizumab n'est pas disponible, selon les recommandations de 2009.

1. Groupe d'une vingtaine de néphrologues pédiatres d'Europe, Etats-Unis, Canada, Afrique du Sud, Inde, Japon, Singapour, impliqués dans la prise en charge des patients atteints de SHU atypique.

2. Il faut néanmoins insister sur le coût très élevé du traitement, d'où les disparités d'accès entre les différents services de santé des pays industrialisés.

Recommandations chez l'adulte

1. Le traitement initial reste le plus souvent les échanges plasmatiques.

Quelques jours sont en effet nécessaires pour faire les examens permettant d'éliminer :

- un PTT, plus fréquent à cet âge que le SHU atypique ;
- un SHU secondaire, par exemple à un cancer ou une infection par le virus VIH.

Ces quelques jours sous échanges plasmatiques quotidiens permettent d'établir un diagnostic précis. Dès que le diagnostic de SHU atypique est confirmé, les échanges plasmatiques sont arrêtés et l'eculizumab est débuté.

2. En revanche, il est recommandé de débuter d'emblée l'eculizumab sans échanges plasmatiques préalables lorsque le diagnostic de SHU atypique est évident chez les patients adultes :

- ayant une histoire familiale de SHU atypique ;
- présentant une rechute de SHU atypique ;
- présentant une récurrence de SHU après greffe.

3. Il est également recommandé de remplacer rapidement les échanges plasmatiques par l'eculizumab chez les patients résistant aux échanges plasmatiques.

La mise en route rapide du traitement par eculizumab semble en effet donner au patient les meilleures chances de récupérer le maximum de fonction rénale.

Faut-il connaître l'anomalie responsable avant de débuter le traitement par eculizumab ?

A la phase initiale de la maladie

Les résultats de l'étude génétique ne sont pas nécessaires pour décider de la mise en route du traitement.

Le seul résultat urgent est celui de la recherche d'anticorps anti-Facteur H puisqu'un résultat positif peut impliquer des décisions thérapeutiques spécifiques.

Ultérieurement

L'étude génétique est en revanche indispensable pour :

- préciser le pronostic ;
- prendre les décisions ultérieures concernant la durée du traitement ou la transplantation.

Deux situations nécessitent un traitement différent :

- le SHU atypique dû à des anticorps anti-Facteur H ;
- le SHU atypique dû à des variants pathogènes du gène codant pour la protéine DGKe.

Eculizumab. Effets secondaires ? Risque de méningite à méningocoques ?

Effets secondaires

La tolérance de l'eculizumab est le plus souvent excellente. Les céphalées lors des perfusions d'eculizumab sont l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré. Des réactions allergiques (toux, gêne respiratoire) lors des perfusions sont possibles, nécessitant un traitement adapté (antihistaminiques, bronchodilatateurs...) ; si nécessaire, elles peuvent être prévenues par un traitement antiallergique lors des injections suivantes.

Le risque de méningite à méningocoques

La méningite à méningocoques est le risque majeur du traitement par un bloqueur du complément.

Ce que l'on sait

Chez l'homme, le seul système naturel de défense contre le méningocoque est l'activation de la voie terminale du complément. Le complexe d'attaque membranaire (C5b-9) est indispensable pour détruire les méningocoques.

L'expérience chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne a montré que le risque d'infection à méningocoque chez les patients traités par eculizumab était de 1 patient pour 200 patients traités par an, soit un risque 5.000 fois plus élevé que dans la population normale. Le risque est considéré comme étant le même chez les patients atteints de SHU atypique.

Parmi les patients atteints de SHU atypique traités par eculizumab, 2 des 100 patients inclus dans les essais thérapeutiques, 1 sur environ 85 patients ayant fait l'objet d'une publication et, en France, 1 sur environ 150 patients traités au moins pendant 1 an, ont présenté une méningite à méningocoque malgré la vaccination. Mais celle-ci n'incluait pas encore le vaccin dirigé contre le groupe B. Tous ces patients ont guéri sans séquelles de la méningite.

En France, le Haut Conseil de la Santé publique a rendu en 2014, un avis relatif à l'anti-bioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par eculizumab qui figure à la fin de ce chapitre.

Comment prévenir la méningite à méningocoques

1. Obligatoirement vacciner

Les vaccins tétravalents conjugués protègent contre les méningocoques des groupes A, C, W et Y, mais non contre le méningocoque de groupe B responsable de 70 % des cas de méningites à méningocoque en Europe, Amérique du Nord, Australie et Nouvelle-Zélande. Le vaccin anti-méningocoque B, disponible depuis 2014 en France et dans quelques autres pays, doit être associé.

Le vaccin anti-méningococcique tétravalent conjugué ACYW et le vaccin anti-méningococcique B sont tous les deux obligatoires chez les patients sous eculizumab.

La vaccination est-elle efficace ?

A ce jour, l'efficacité des anticorps anti-méningocoque qui apparaissent après la vaccination est incertaine chez les patients sous traitement par bloqueur du complément. Pourquoi ? Parce que la bactéricidie (c'est-à-dire l'action de tuer les bactéries) par des anticorps produits par la vaccination se fait en effet principalement par l'intermédiaire du complexe d'attaque membranaire, lequel est bloqué par l'eculizumab. Mais un autre mécanisme, l'opsonisation de la bactérie (qui permet sa phagocytose, c'est-à-dire son élimination) est, elle, préservée sous eculizumab. L'opsonisation pourrait peut-être être renforcée par les vaccins et compenser le blocage de l'activation terminale.

2. Obligatoirement associer des antibiotiques

C'est pourquoi une antibiothérapie prophylactique est recommandée d'emblée. Bien qu'environ 20 % des méningocoques aient une sensibilité réduite à la pénicilline, la prévention par ce traitement reste globalement efficace.

Le maintien permanent de ce traitement (généralement par méthyl-pénicilline¹ en 2 prises par jour aux doses recommandées pour le poids) est obligatoire en France et en Angleterre pour tous les patients sous eculizumab. En cas d'arrêt de l'eculizumab, l'antibiothérapie est maintenue pendant 2 mois après l'arrêt ; ce délai permet d'assurer l'élimination complète de l'eculizumab et la normalisation de l'activité du complément.

3. Il faut informer et « éduquer » le patient et sa famille

Ni les vaccins ni l'antibiothérapie ne garantissent une protection certaine contre le méningocoque.

1. Oracilline®

C'est pourquoi les patients, leurs familles, ainsi que les personnes en charge de l'enfant doivent être informés qu'en cas de fièvre, de maux de tête accompagnés de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent solliciter immédiatement des soins médicaux car ces symptômes peuvent être dus à une infection à méningocoque. Une diminution de l'activité, une irritabilité, des vomissements et un refus de s'alimenter sont d'autres symptômes auxquels il faut être vigilant chez les bébés.

Le patient ou les parents d'enfant/adolescent doivent également avoir en permanence avec eux une Carte d'information qu'ils doivent présenter à tout professionnel de santé consulté (voir la Carte à la fin du chapitre).

D'autres vaccins sont-ils nécessaires ?

Les vaccins *anti-Haemophilus influenza* et anti-pneumocoque doivent également être faits chez les patients de moins de 18 ans avant la mise au traitement par eculizumab.

Ce sont des bactéries « encapsulées » dont la destruction passe aussi par la voie terminale du complément.

Toutefois, il n'a pas été rapporté d'augmentation du risque d'infection due à ces organismes en cas de déficit en complément ou sous eculizumab.

Comment et dans quelle structure médicale, l'eculizumab est-il administré ?

Comment ?

L'eculizumab ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse¹.

Les doses et l'intervalle de temps entre deux perfusions successives dépendent du poids du patient.

Le traitement initial comporte une injection par semaine pendant 1 à 4 semaines (selon le poids). Il est suivi du traitement d'entretien comportant une injection toutes les 2 semaines (3 semaines chez les enfants de moins de 10 kilogrammes). La dose est ajustée au poids chez les enfants de moins de 40 kilogrammes.

La voie d'abord veineuse initiale peut être le cathéter mis en place pour les dialyses ou pour les échanges plasmatiques, ou bien les veines périphériques. Pour la suite du traitement, une chambre sous-cutanée pour injections intraveineuses (en particulier chez le jeune enfant), ou les veines périphériques sont utilisées.

1. Présentation : Flaçon de 30 millilitres de solution à usage unique contenant 300 milligrammes d'eculizumab. L'eculizumab ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse et doit être dilué avant l'administration. La solution doit être administrée en 25 à 45 minutes chez l'adulte et 1 à 4 heures chez l'enfant.

Si le patient est traité par échanges plasmatiques, une dose supplémentaire d'eculizumab doit être injectée à la fin de chaque séance ; en effet, le produit est soustrait du sang circulant lors de l'échange plasmatique.

Ni l'insuffisance rénale, ni la dialyse ne modifient le métabolisme du produit. Par conséquent, les doses et intervalles entre les injections n'ont pas à être modifiés.

Dans quelle structure médicale ?

Les injections se font :

- en milieu hospitalier (en hôpital de jour) : le patient est surveillé pendant 1 à 2 heures après la perfusion ;
- ou à domicile dans le cadre d'une Hospitalisation à Domicile (HAD).

On alterne volontiers les injections à l'hôpital et au domicile, afin de maintenir une surveillance hospitalière régulière.

Les admissions à l'hôpital sont le plus souvent dans le service spécialisé ayant assuré la prescription et la prise en charge initiale.

Recommandations du laboratoire

<i>Doses d'eculizumab et intervalles de temps entre deux perfusions</i>		
Poids du patient	Phase initiale	Phase d'entretien
40 kg et plus	900 mg (3 flacons) par semaine pendant 4 semaines	1200 mg (4 flacons) à la 5 ^e semaine Puis 1200 mg toutes les 2 semaines
30 kg à moins de 40 kg	600 mg (2 flacons) par semaine pendant 2 semaines	900 mg (3 flacons) à la 3 ^e semaine Puis 900 mg toutes les 2 semaines
20 kg à moins de 30 kg	600 mg (2 flacons) par semaine pendant 2 semaines	600 mg (2 flacons) à la 3 ^e semaine Puis 600 mg toutes les 2 semaines
10 kg à moins de 20 kg	600 mg (2 flacons) par semaine pendant 1 semaine	300 mg (1 flacon) la 2 ^e semaine Puis 300 mg toutes les 2 semaines
	300 mg (1 flacon) par semaine pendant 1 semaine	300 mg (1 flacon) à la 2 ^e semaine Puis 300 mg toutes les 3 semaines

Suivi clinique et biologique

La surveillance clinique

Chez les patients ayant récupéré une fonction rénale normale et n'ayant aucune séquelle (pas d'hypertension artérielle), la surveillance est très simplifiée et comprend :

- un contrôle de la pression artérielle lors des passages à l'hôpital ;
- un prélèvement sanguin pour numération-formule sanguine, dosage de l'haptoglobine, dosage des LDH, taux de créatinine, et une miction d'urines pour calculer le rapport protéine/créatinine urinaire.

Le rythme de surveillance est celui qui est jugé nécessaire par le médecin : à chaque passage ou espacé progressivement à une fois par mois ou une fois tous les 2-3 mois.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique et/ou une hypertension artérielle, la surveillance est adaptée en fonction de l'importance de ces séquelles.

En cas d'infection intercurrente ou d'intervention chirurgicale, la surveillance est renforcée, bien que les rechutes dans ces circonstances soient absolument exceptionnelles chez les patients sous eculizumab. Il est indispensable de fournir toutes les informations sur le SHU atypique et le traitement par eculizumab au médecin.

Comment évaluer l'efficacité du traitement ?

1. L'évaluation clinique

Elle comprend une surveillance de la pression artérielle et à la phase aiguë, une surveillance du volume d'urines et des éventuelles manifestations extra-rénales.

2. L'évaluation biologique,

Elle repose sur des examens simples et disponibles partout :

- numération des plaquettes, dosage d'hémoglobine, frottis sanguin, dosage des LDH ;
- estimation de la fonction rénale par un dosage de la créatinine sanguine et la mesure du rapport protéine/créatinine urinaire sur une miction.

Le succès complet du traitement se traduit par la normalité de tous ces critères.

3. Le contrôle du CH50 sanguin

Ce test hémolytique explore l'activité fonctionnelle globale de la voie classique et de la voie terminale commune du complément. Le taux normal est 100 % (limites 70 à 130 %). L'objectif optimal est d'avoir un CH50 inférieur à 10 % :

- dès la première injection,
- puis en permanence.

Un prélèvement sanguin, réalisé juste avant l'injection d'eculizumab, apprécie le taux dit « résiduel » du CH50 : il permet de vérifier que le blocage de l'activité du complément reste complet en permanence entre deux injections.

Et si ce n'est pas le cas, l'augmentation de la dose, et si le patient est en poussée, une dose supplémentaire et une diminution de l'intervalle entre deux doses sont préconisées.

4. Le contrôle du taux sanguin résiduel d'eculizumab libre

Ce dosage a été mis au point en France depuis peu. Il paraît utile pour interpréter le taux de CH50 et décider d'éventuels changements des doses ou des intervalles entre les injections.

Le blocage du CH50 est complet

Le CH50 est inférieur à 10 % dès une heure après la première injection.

Aux doses et avec les intervalles entre deux injections recommandés, un blocage permanent du complément, avec un CH50 en permanence inférieur à 10 %, est obtenu chez la plupart des patients.

Il peut être utile de vérifier le blocage du complément juste avant la deuxième injection, et après chaque modification de la dose ou de l'intervalle entre les injections.

Le contrôle du CH50 est fait assez fréquemment chez le jeune enfant, compte tenu des variations rapides du poids, et dans les circonstances particulières indiquées ci-dessous.

Le blocage du CH50 est incomplet

Un blocage incomplet (CH50 supérieur à 10 %) peut être dû :

- à une dose insuffisante, en particulier chez les enfants dont le poids s'approche de celui qui justifie de donner une dose plus importante ;
 - à une « clearance » (c'est-à-dire une élimination) particulièrement rapide du médicament, observée chez certains enfants ou adultes, plus particulièrement chez les adultes obèses (plus de 120 kilogrammes) ;
 - parfois à une fuite du médicament dans les urines en cas de protéinurie importante.
- Dans ces situations, le taux résiduel d'eculizumab est insuffisant

On sait aussi que certaines personnes d'origine japonaise ou asiatique peuvent être porteuses d'un variant génétique de C5, sur lequel l'eculizumab ne peut pas se fixer, ce qui rend le traitement inefficace : le CH50 n'est pas bloqué alors que le taux d'eculizumab est dans la fourchette thérapeutique souhaitée.

Attitudes thérapeutiques en cas de résistance apparente

Ces situations sont exceptionnelles. Elles peuvent se traduire par :

- une rechute du SHU ;
- une diminution isolée du taux de plaquettes ou du taux d'haptoglobine ;
- une augmentation isolée du taux de LDH ;
- une apparition ou une augmentation de la protéinurie ;

- une augmentation du taux sanguin de créatinine, surtout si la biopsie rénale montre des lésions de MAT.

Dans toutes ces situations, il faut vérifier le taux du CH50 et le taux d'eculizumab.

1. La conjonction d'un CH50 non bloqué et d'un taux d'eculizumab insuffisant impose l'augmentation des doses et/ou la diminution de l'intervalle entre les injections.

2. Plusieurs situations sont à évoquer si le CH50 est bloqué et le taux d'eculizumab dans la zone thérapeutique :

- le SHU n'est pas lié à une anomalie du complément ; ce type de problème a été observé chez les patients ayant un variant génétique du gène codant pour DGKε ;
- le patient est japonais ou asiatique porteur du variant du C5 signalé ci-dessus ;
- le patient présente un problème infectieux ou inflammatoire entretenant le processus de MAT malgré le blocage du complément ; l'amélioration suivra le traitement de ces complications.

Peut-on espacer les injections chez un patient en rémission ?

Le but du traitement étant de bloquer l'activation du complément responsable de la maladie, l'augmentation de l'intervalle entre deux injections (par exemple à toutes les trois semaines au lieu de toutes les deux semaines) risque de se solder par l'absence de blocage du complément, ce qui équivaut à un arrêt de traitement.

Un espacement ne doit donc être envisagé que si le CH50 reste bloqué (inférieur à 10 %) après l'augmentation de l'intervalle entre deux injections. Le dosage concomitant du taux d'eculizumab et l'étude de sa clearance sont utiles.

Intérêt du dosage du taux sanguin d'eculizumab

Lorsque le taux sanguin est très élevé (certains patients ont des taux résiduels 5 à 10 fois plus élevés que les taux recommandés) conjointement à un CH50 inférieur à 10 %, l'augmentation de l'intervalle entre les injections peut être programmée.

Ce changement permet de diminuer les contraintes imposées aux patients. Chez certains d'entre eux, les injections ont été espacées toutes les 3 ou 4 semaines, sans risque puisque le CH50 restait totalement bloqué et les taux d'eculizumab largement suffisants.

Intérêt de l'étude de la clearance de l'eculizumab

Cette étude nécessite un prélèvement sanguin pour le dosage du CH50 et le dosage de l'eculizumab juste avant l'injection, puis 1 heure, 3 jours, 6 jours, 9 jours après l'injection et juste avant l'injection suivante au 14^{ème} jour. Elle permet d'apprécier la demi-vie du produit. Elle peut-être utile pour repérer les patients chez qui la demi-vie du produit est :

- anormalement courte (« élimination » rapide) : il ne faut pas augmenter l'intervalle entre les injections, mais au contraire éventuellement augmenter la dose ou diminuer l'intervalle entre 2 injections ; c'est ce qui a été observé chez les adultes obèses ;
- longue (« élimination lente ») : l'intervalle entre les injections peut-être augmenté.

Existe-t-il actuellement des biomarqueurs permettant de juger la réponse au traitement ?

En dehors des marqueurs classiques discutés ci-dessus (la fonction rénale appréciée par le taux de créatinine, éventuellement la biopsie rénale, le CH50, le taux d'eculizumab), les néphrologues ne disposent pas actuellement de biomarqueurs fiables.

Certains marqueurs d'activation du complément ou de souffrance endothéliale sont prometteurs.

Le traitement par eculizumab est-il à vie ?

Peut-on envisager de l'arrêter ?

La recommandation a été initialement de maintenir le traitement toute la vie.

Cette recommandation est actuellement remise en question, pour les raisons suivantes :

1. Nul ne sait quel est le risque de rechute après l'arrêt du traitement, chez les patients en rémission avec une fonction rénale préservée, depuis par exemple plus de 6 mois à un an.
2. Le risque d'infection à méningocoques est très élevé. Il n'est pas sûr que ce risque soit diminué par la vaccination.
3. La contrainte d'une injection toutes les deux ou trois semaines peut être lourde pour certains patients.
4. Le coût du traitement (400.000 euros par an pour un patient de 40 kilogrammes ou plus).

Quelle expérience a-t-on ?

L'expérience d'arrêt du traitement (acquise depuis 3 ans) suggère que le risque de rechute après l'arrêt dépend de l'anomalie génétique.

- Le risque de rechute semble en effet concerner principalement les patients ayant un variant pathogène du gène codant pour le Facteur H et à un moindre degré les patients avec variant pathogène du gène codant pour la protéine MCP.
- En revanche, le risque de rechute paraît très faible chez les patients sans variant pathogène identifié.

Il apparaît aussi que le dépistage rapide de la rechute par une surveillance étroite et la reprise immédiate du traitement par eculizumab permet d'éviter des conséquences graves de la rechute.

Il importe maintenant de préciser par des études rigoureuses :

- quels sont les patients chez qui le traitement peut être arrêté,
- et quels sont les patients chez qui le traitement ne doit pas être arrêté.

Une étude débuté en France fin 2015 a pour but de préciser si l'arrêt du traitement :

- peut être proposé de manière sécurisée, c'est-à-dire par une surveillance étroite des patients après l'arrêt ;
- chez quels patients, en fonction de l'anomalie dont ils sont porteurs ;
- et quand.

Faudrait-il espacer progressivement les injections avant d'arrêter le traitement ?

L'espacement progressif des injections ne paraît pas très logique puisque ceci signifie que ces patients seront « traités » (CH50 bloqué) pendant 15 jours, puis « non traités » (CH50 non bloqué) pendant la (ou les) semaine(s) suivante(s) jusqu'à la prochaine injection. On ne sait pas à ce jour si cet espacement peut avoir un intérêt pour le patient.

Chez quels patients l'eculizumab ne doit-il pas être arrêté ?

Il est à ce jour recommandé de ne pas arrêter le traitement chez les patients :

- traités pour une récurrence du SHU atypique après greffe ;
- traités préventivement en raison d'une récurrence de la maladie sur une greffe antérieure ;
- traités préventivement car porteurs d'un variant pathogène à très haut risque de récurrence de SHU atypique, c'est-à-dire les gènes codant pour le Facteur H, C3 ou le Facteur B.

Une grossesse est-elle possible sous eculizumab ?

Une femme atteinte de SHU atypique, en rémission et ayant récupéré une « bonne » fonction rénale sous ce traitement, peut mener à bien une grossesse sous eculizumab. L'eculizumab est efficace pour prévenir les rechutes du SHU liées à la grossesse.

Deux situations particulières

I. Anticorps anti-Facteur H

La recherche des anticorps anti-Facteur H est indispensable chez tout patient atteint de SHU atypique, particulièrement chez les grands enfants et adolescents. La technique est standardisée et le résultat obtenu en 24 à 48 heures en France.

Les bases du traitement jusqu'en 2011

Le traitement reposait principalement sur :

- les échanges plasmatiques qui soustraient les anticorps anti-Facteur H,
- associés à un traitement immunosuppresseur qui permet de diminuer la synthèse des anticorps :
 - glucocorticoïdes (Prednisone¹) ;
 - et un immunosuppresseur : rituximab² ou cyclophosphamide³ à la phase initiale, puis relais par le mycophénolate mofetyl (MMF)⁴.

Ce traitement, débuté rapidement, a transformé le pronostic qui est devenu favorable chez plus de 80 % des patients. Le traitement est diminué progressivement une fois la rémission du SHU et la diminution du taux d'anticorps obtenue, mais il n'est généralement pas arrêté avant au moins un an après la normalisation.

Le traitement depuis 2011

L'eculizumab

Il est remarquablement efficace, y compris dans des formes très sévères (atteinte neurologique et cardiaque) résistantes au traitement par échanges plasmatiques et immunosuppresseurs.

Ce traitement a remplacé les échanges plasmatiques.

Toutefois, l'eculizumab est sans effet sur la synthèse des anticorps anti-Facteur H, dont la diminution spontanée semble rare.

- L'association d'un traitement associant glucocorticoïdes et immunosuppresseur (MMF) est donc conseillée, pour obtenir une diminution du taux d'anticorps permettant l'arrêt de l'eculizumab.
- Chez certains patients, le traitement par mycophénolate mofetyl ne permet pas une diminution suffisante des anticorps. Le choix est alors :
 - soit de maintenir l'eculizumab en espérant une diminution spontanée des anticorps avec le temps,
 - soit d'arrêter le traitement sous surveillance étroite. Certains patients en effet n'ont pas de rechute malgré un taux élevé d'anticorps. En cas de rechute, la reprise immédiate de l'eculizumab est nécessaire pour obtenir une rémission rapide sans complications ni séquelles.

Quelque soit le traitement, la surveillance du taux d'anticorps anti-Facteur H est indispensable pour guider les décisions thérapeutiques.

1. Cortancyl® - 2. Mabthera® - 3. Endoxan® - 4. Celcept®

II. Variant pathogène du gène codant pour DGK ϵ ¹

1. L'efficacité de l'eculizumab chez ces patients, la protéine DGK ϵ n'a pas de lien direct avec le système du complément, est douteuse. L'évolution paraît semblable que les patients soient ou non traités. L'expérience étant toutefois limitée, un essai de traitement par eculizumab pendant 6 à 12 mois peut être justifié.
2. Les échanges plasmatiques et les perfusions de plasma ne semblent pas non plus avoir d'efficacité.
3. Seul le traitement symptomatique, en particulier le traitement antihypertenseur, est maintenu à long terme.

1. Les observations de 35 patients viennent d'être rapportés dans la littérature médicale.

CARTE DE SURVEILLANCE

SOLIRIS® Carte de Surveillance Patient

RMA version modifiée 10/2017

SOLIRIS® 300 MG SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION
(ECULIZUMAB)

SOLIRIS® (éculizumab) peut faire en sorte que votre système immunitaire lutte moins bien contre les infections, en **particulier contre les infections à méningocoques, qui exigent un traitement médical urgent**. Si vous présentez les symptômes suivants, téléphonez immédiatement à votre médecin ou consultez un médecin de toute urgence, de préférence en vous rendant au service d'urgences d'un grand hôpital :

- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements
- maux de tête accompagnés d'une raideur du cou ou du dos
- fièvre
- éruption cutanée
- confusion
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux
- sensibilité à la lumière

Consultez un médecin de toute urgence si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes et montrez-lui cette carte.

Même si vous arrêtez l'utilisation de SOLIRIS®, vous devez continuer à porter cette carte sur vous pendant les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose de SOLIRIS®.

Pendant les quelques semaines suivant l'administration de la dernière dose de SOLIRIS®, vous pouvez encore présenter un risque d'infection à méningocoques.

ALEXION

Soliris® est une marque déposée d'Alexion Pharmaceuticals, Inc.
© 2017, Alexion Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.



_____ Date de la vaccination:
_____ Numéro de téléphone:
_____ Nom du médecin:
_____ Hôpital responsable du traitement:
_____ Nom du/de la patient(e):

SOLIRIS® Carte de Surveillance Patient

INFORMATIONS POUR LE MÉDECIN TRAITANT

Ce/cette patient(e) a reçu un traitement par SOLIRIS® (eculizumab), qui le rend plus sensible à l'infection à méningocoques (*Neisseria meningitidis*) ou à d'autres infections courantes.

- Les infections à méningocoques peuvent rapidement engager le pronostic vital ou devenir fatales si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées suffisamment tôt.
- **Évaluez immédiatement l'état du/de la patient(e) si vous suspectez une infection et si nécessaire, administrez le traitement antibiotique adéquat.**
- Contactez au plus vite le médecin traitant (voir ci-dessous).

FRANCE
2500 Rueil-Malmaison
1-5, avenue Édouard Belin 9,
Alexion Europe SAS
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
dans vos soins de santé.
Les patients traités par SOLIRIS® doivent porter cette carte sur eux en permanence. Montrez cette carte à tout médecin impliqué ou envoyer un courriel à : MedInfo.EMEA@alexion.com
Si vous avez des questions relatives à la sécurité du produit, vous pouvez également téléphoner au numéro +32 (0)2 548 3667
MedInfo.EMEA@alexion.com
Résumé des Caractéristiques du Produit ou envoyez un courriel à :

Avis et rapport du Haut Conseil de la Santé Publique

Personnes traitées par Soliris® : actualisation des recommandations de vaccination et d'antibioprophylaxie

Date du document : 10/07/2014

Le Soliris® (éculizumab) a obtenu en 2007 une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) puis fin 2011, une extension d'indication de cette AMM pour le traitement des adultes et enfants atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). Chez les patients traités par cette molécule, des mesures de prévention des infections invasives à méningocoque (IIM) sont nécessaires. Le Haut Conseil de la santé publique a rendu en 2012 deux avis relatifs à la vaccination méningococcique conjuguée ACWY et à l'antibioprophylaxie des patients traités par Soliris®. La mise à disposition récente du vaccin recombinant contre le méningocoque B Bexsero® nécessite une actualisation de ces avis.

Le HCSP confirme les données de son avis du 12 juillet 2012 relatif aux indications du vaccin quadrivalent méningococcique A,C,Y,W135 conjugué, pour les personnes traitées Soliris®. Cette vaccination doit être effectuée selon les AMM respectives des deux vaccins tétravalents conjugués disponibles (à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix®, de 2 ans pour le Menveo®).

Il recommande que ces patients soient vaccinés par le vaccin (Bexsero®) à partir de l'âge de 2 mois selon les schémas de l'AMM et que les personnes vivant dans leur entourage proche soient vaccinées contre les méningocoques A,B,C,Y,W.

Il estime sur la base des données disponibles que l'intérêt et le rationnel des choix antibiotiques (pénicilline V, macrolides en cas d'allergie) ne sont pas remis en cause et que ces antibiotiques doivent continuer à être préconisés chez l'adulte et chez l'enfant. Il recommande un traitement antibiotique prophylactique pendant toute la durée du traitement par Soliris® qui devra être poursuivi jusqu'à soixante jours après l'arrêt de celui-ci.

Dans tous les cas, les patients sous traitement par Soliris® doivent être informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et symptômes d'infection à méningocoque, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge immédiate. En cas de suspicion d'infection, une antibiothérapie appropriée doit être instaurée.

SHU ATYPIQUE ET TRANSPLANTATION RÉNALE

La transplantation rénale

Transplanter, c'est greffer un rein fonctionnel chez un patient dont les reins sont insuffisants.

C'est le meilleur traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale.

Le rein transplanté peut être prélevé chez un donneur vivant ou chez un donneur décédé.

Il assure les fonctions d'épuration, mais également de régulation de la pression artérielle, de régulation de la composition du sang en eau et en sel, et de synthèse des hormones. Contrairement à la dialyse, qui n'assure qu'une fonction d'épuration à temps partiel, le rein transplanté garantit le plus souvent une bonne fonction rénale. La vigueur physique, l'appétit, la concentration, l'humeur, l'estime de soi, l'aptitude à travailler, la libido et la fécondité sont le plus souvent améliorés par la transplantation.

Outre ces éléments importants de qualité de vie, la transplantation rénale est associée à un allongement de la survie des patients en comparaison de l'hémodialyse au long cours.

L'intervention elle-même

Le chirurgien implante un rein en position « hétérotopique », c'est-à-dire dans un emplacement distinct de celui des reins natifs, le plus souvent dans la partie latérale basse de l'abdomen, droite ou gauche (la fosse iliaque).

Lorsque l'artère, la veine et l'uretère du greffon ont été raccordés respectivement aux vaisseaux sanguins et à la vessie du receveur, le greffon reprend une fonction de manière immédiate ou différée.

La compatibilité entre donneur et receveur

Le plus souvent, le rein transplanté provient d'un donneur qui ne partage pas avec le receveur l'ensemble des molécules du groupe de compatibilité tissulaire HLA.

Les conséquences de l'incompatibilité HLA

Le système immunitaire du receveur tend naturellement à rejeter l'organe transplanté, reconnu comme différent.

La conséquence pratique pour le receveur est l'absolue nécessité d'une prise quotidienne, à vie, de médicaments, appelés « immunosuppresseurs », visant à prévenir le rejet.

La transplantation rénale est donc un traitement au long cours qui requiert une adhésion du patient très stricte aux traitements prescrits et un suivi régulier.

Les rejets

Que signifie ce terme de rejet ?

Il se réfère aux lésions du greffon provoquées par la réponse immunitaire du receveur contre le donneur.

- Lorsque le rejet est « aigu », ces lésions surviennent rapidement et provoquent le plus souvent un retentissement immédiat sur la fonction rénale du greffon.
- Au contraire, des lésions peuvent s'installer progressivement, d'une manière plus ou moins insidieuse, dans le cadre d'un rejet « chronique ». La diminution de la fonction du greffon survient alors au bout de plusieurs années.

Quels sont ses mécanismes

Le rejet met en jeu une variété de globules blancs, les lymphocytes dont il existe deux types, les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Un rejet peut impliquer :

- l'action des lymphocytes T infiltrant le greffon : c'est un rejet cellulaire ;
- l'action des anticorps produits par les lymphocytes B : c'est un rejet humoral.

Quels sont les traitements du rejet ?

Dans ces deux situations, il existe aujourd'hui des traitements très performants.

La récupération de la fonction du greffon au décours d'un rejet dépend beaucoup de la rapidité avec laquelle le diagnostic est fait et de la précocité du traitement entrepris.

Contrairement aux idées reçues, un processus de rejet n'a le plus souvent rien d'irréversible.

*Que se passe-t-il si le traitement
immunosuppresseur est arrêté ?*

Les rejets survenant chez un patient ayant arrêté le traitement immunosuppresseur sont souvent extrêmement sévères, réfractaires au traitement, et associés à une perte rapide du greffon.

*Particularités de la transplantation
rénale dans le SHU atypique*

Discuter la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, et en particulier la transplantation rénale, chez le patient atteint de SHU atypique est crucial.

Le risque de récurrence de SHU atypique

La transplantation rénale a longtemps été déconseillée chez le patient atteint de SHU atypique du fait d'un risque très important de récurrence précoce, conduisant malheureusement le plus souvent à la perte rapide du greffon. Définir les facteurs de risque de récurrence afin de mettre en place une thérapeutique adaptée est essentiel.

Quand transplanter ?

Chez un patient dialysé après une poussée de SHU atypique, la récupération de la fonction rénale après la mise en route du traitement par eculizumab peut prendre plusieurs mois. Il est recommandé de maintenir le traitement par eculizumab au moins 6 mois avant de conclure que ce traitement n'apporte pas de bénéfice (pas d'amélioration de la fonction rénale) et peut donc être arrêté.

1. Un délai d'environ 6 mois sous eculizumab est donc justifié avant d'envisager la transplantation.
2. Une condition formelle détermine le succès de la transplantation : ne l'envisager qu'après la disparition des anomalies hématologiques et des atteintes extra-rénales.

Progrès dans la prise en charge

Deux progrès majeurs sont venus bousculer les réticences à transplanter ces patients.

1. L'appréciation individualisée du risque de récurrence

Le risque de récurrence était-il y a quelques années essentiellement basé sur l'âge du receveur : il était moindre chez l'enfant (survenant chez environ 20 % d'entre eux) que chez l'adulte (survenant chez plus de 50 % d'entre eux).

Cette différence tenait probablement de la difficulté à affirmer *a posteriori* le diagnostic de SHU atypique chez l'enfant. En effet, le SHU typique, secondaire à une infection par *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines, est la principale cause du SHU chez l'enfant (chez plus de 90 % des patients). A la différence du SHU atypique, cette forme ne récurrence pas après la transplantation rénale. La distinction entre les deux formes est donc essentielle pour apprécier le risque de récurrence. Malheureusement, les certitudes concernant la forme de SHU en cause peuvent être difficiles à acquérir plusieurs années après, si l'infection à STEC n'a pas formellement été établie lors de l'événement initial. L'apport de la génétique est maintenant décisif : le risque est apprécié d'après les anomalies génétiques identifiées.

2. La disponibilité depuis 2011 d'un nouveau traitement

L'eculizumab permet de prévenir ou de traiter une récurrence de SHU atypique.

Progrès dans la compréhension des mécanismes

1. La date de survenue de la récurrence

La majorité des récurrences surviennent au cours de la première année de transplantation. Le caractère précoce de la récurrence, contrastant avec leur survenue parfois tardive sur les reins natifs, témoigne d'une histoire naturelle de la maladie différente avant et après la transplantation rénale.

2. La meilleure connaissance des événements environnementaux

Ces événements, influant sur le risque de récurrence après transplantation rénale, sont également des éléments-clés de l'optimisation de la prise en charge.

Individualisation du risque de récurrence selon l'anomalie génétique

Ces informations émanent des analyses de cohortes de patients européennes, françaises en particulier.

Discuter le risque de récurrence en fonction du risque génétique pour l'ensemble des variants pathogènes identifiés dans chacun des gènes du complément associés au SHU atypique est difficile. D'une part, cette discussion peut être source de confusion, d'autre part elle reflète mal la complexité de la réalité clinique et génétique.

En effet, plusieurs variants peuvent coexister chez un patient, parfois avec des inconnues sur leur retentissement fonctionnel. Il n'est pas toujours simple de savoir quel risque résulte de ces interactions génétiques complexes.

En pratique, comment apprécier le risque ?

Il est le plus souvent apprécié pour chaque patient de manière collégiale, par une concertation pluridisciplinaire entre immunologistes du complément, généticiens et néphrologues transplantateurs.

La génétique est un élément très important, mais non exclusif de la discussion. La discussion prend en compte également l'histoire personnelle et familiale de chaque patient, ainsi que certains facteurs de risque de récurrence propres aux conditions de la transplantation.

Le groupe de travail français¹ sur le SHU atypique a proposé de hiérarchiser schématiquement le risque de récurrence en trois sous-populations selon les anomalies génétiques retrouvées.

- Les variants pathogènes du gène codant pour le Facteur H ainsi que les recombinaisons génétiques situées dans la partie terminale de ce gène, les variants pathogènes touchant les gènes codant pour C3 et le Facteur B, sont associées à un risque de récurrence proche de 90 %.
- Inversement, les variants pathogènes dans le gène codant pour la protéine MCP, lorsqu'ils sont isolés, sont associés à un risque faible de récurrence (8 %). Ce gène code pour une protéine qui n'est pas circulante, mais portée par le tissu rénal, puisqu'elle est ancrée dans les membranes des cellules. Le greffon apporte donc avec lui une protéine normale et fonctionnelle, limitant le risque de récurrence.
- Pour les mêmes raisons, les variants pathogènes isolés dans le gène codant pour la protéine DGKE ne paraissent pas être associées à un risque important de récurrence, même si le nombre de transplantation chez ces patients est encore très limité.
- Le risque de récurrence paraît modéré, lorsqu'il s'agit d'un variant pathogène touchant le gène codant pour le Facteur I, ou lorsqu'il n'y a pas d'anomalies génétiques identifiées, ou lorsque les anticorps anti-Facteur H sont à un taux faible.

Facteurs environnementaux associés à la récurrence

Identifier les facteurs environnementaux (dits « exogènes ») pouvant déclencher une récurrence via l'activation du complément responsable de lésions des cellules endothéliales, qui influent sur le risque de récurrence est essentiel.

Pourquoi ? Parce que ce sont, par définition, des facteurs sur lesquels il est possible d'intervenir. Ils se différencient des facteurs « endogènes » immuables, tels que le terrain génétique.

1. Ce groupe a réuni plusieurs cohortes de patients transplantés.

Les virus

- Certains sont des virus « opportunistes » comme le cytomégalovirus (CMV), le BK virus, le Parvovirus B19. Un agent infectieux est considéré opportuniste lorsque l'infection se révèle ou s'amplifie dans un contexte de défaillance du système immunitaire provoquée par exemple par un traitement immunosuppresseur. La prévention de l'infection CMV doit être assurée rigoureusement. Chez les patients à risque d'infection CMV, celle-ci est prévenue par la prise quotidienne d'un traitement antiviral, le plus souvent le valganciclovir¹ pour une durée de 3 à 6 mois. Lorsque le receveur est non immunisé contre le CMV le jour de la transplantation et qu'il reçoit un transplant rénal d'un donneur qui a été en contact avec le virus, le risque d'infection est majeur et la prophylaxie par valganciclovir est poursuivie 6 mois.
- D'autres sont des virus non opportunistes comme le virus de la grippe. La vaccination saisonnière peut être utile pour limiter le risque d'infection. Le bénéfice escompté de la vaccination est jugé supérieur à celui de récurrence de SHU atypique déclenchée par le vaccin.

Les patients doivent apprendre à connaître les risques de ces infections afin de consulter rapidement en cas de fièvre ou de symptôme suspect.

Les médicaments immunosuppresseurs, dites « antirejet »

Plusieurs comportent une toxicité pour l'endothélium.

Ce sont en particulier les inhibiteurs de la calcineurine² et les inhibiteurs de m-TOR³. L'association de ces deux familles d'immunosuppresseurs semble renforcer leur toxicité pour l'endothélium et n'est pas recommandée. Dans l'expérience française, le traitement par inhibiteurs de m-TOR a émergé comme un facteur de risque de récurrence

Le traitement de référence actuel repose donc plutôt sur stéroïdes, acide mycophénolique⁴ et tacrolimus, en évitant les surdosages.

Le belatacept⁵ un nouvel immunosuppresseur dépourvu de toxicité endothéliale, pourrait devenir le traitement immunosuppresseur de choix dans cette maladie. Cependant, l'émergence d'un type de rejet particulier sous belatacept, touchant particulièrement les vaisseaux sanguins, justifie une certaine vigilance.

1. Rovalcyte[®]

2. Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine Neoral[®] ; tacrolimus Prograf[®], Advagraf[®], Adoport[®] et Envarsus[®])

3. Inhibiteurs de mTor : sirolimus Rapamune[®] ; everolimus Certican[®].

4. Acide mycophénolique : Cellcept[®], Myfortic[®].

5. Belatacept : Nulojix[®].

L'ischémie/re-perfusion

L'ischémie résulte de la cessation de l'apport sanguin au rein pendant le prélèvement du greffon. Elle provoque en particulier une privation en oxygène.

Lors de la « re-perfusion », c'est-à-dire la restauration de l'apport sanguin dans le rein transplanté, l'afflux de « médiateurs » de l'inflammation sur un rein qui a souffert d'une privation en oxygène, peut générer des lésions, en particulier des lésions de l'endothélium rénal. Plusieurs études menées chez l'homme montrent une activation très importante du complément dans les reins de donneurs décédés et dans le greffon au décours de la re-perfusion. Ces constatations expliquent probablement en grande partie les récives précoces.

On sait que l'importance des dommages cellulaires augmente avec la sévérité et la durée de l'ischémie. Comment les réduire ?

- par un choix exigeant du donneur : éviter un donneur à cœur non battant, ou un donneur très âgé ;
- par une réduction du temps d'ischémie : éviter un temps prolongé entre le prélèvement du rein chez le donneur et la transplantation.

Agression du rein transplanté par les anticorps anti-HLA du receveur

L'exposition d'individus à des cellules (après transfusion) ou à un tissu (après grossesse, ou transplantation) qui ne partagent pas les mêmes groupes tissulaires HLA peut conduire à une immunisation (l'apparition d'anticorps anti-HLA). Chez un patient transplanté rénal, la présence d'anticorps reconnaissant les molécules HLA du donneur (*Donor-Specific Antibodies, DSA*) constitue un risque de rejet humoral.

Les tests de compatibilité (*cross-match*), réalisés au moment de la transplantation, mettant en présence le sérum du patient avec les cellules du donneur, permettent de s'assurer de l'absence d'anticorps anti-HLA à un très fort titre. La positivité contre-indique la transplantation. Néanmoins, sa négativité n'exclut pas la présence d'anticorps anti-HLA à un titre moins fort, détectés par des techniques sensibles¹. Même en cas de *cross-match* négatif, les anticorps anti-HLA peuvent mener à des lésions de rejet humoral aigu ou chronique, dont la première cible est l'endothélium rénal. A cet égard, les DSA sont perçus comme un risque supplémentaire de récive du SHU, même si aucune étude de le démontre formellement à ce jour.

La prudence suggère de décourager une transplantation rénale à partir d'un donneur contre lequel le receveur est immunisé (démontrée par la présence de DSA à un titre important).

1. Technologie de cytométrie en flux LUMINEX®.

La prise en charge d'une transplantation rénale chez un patient atteint d'un SHU atypique vise à minimiser et contrôler l'ensemble de ces paramètres.

Quel donneur ?

Un donneur décédé ?

Chez les patients atteints d'un SHU atypique, les progrès décisifs dans la prévention et le traitement de la récurrence après transplantation autorisent aujourd'hui sans réserve une transplantation rénale à partir de donneurs décédés.

Un donneur vivant ?

Le don à partir d'un donneur vivant réduit considérablement le temps entre le prélèvement et la transplantation et garantit des conditions de transplantation optimales. Néanmoins, le risque persistant de récurrence du SHU atypique, menaçant un organe doublement précieux, impose de mettre en place des mesures de prévention efficaces.

Un donneur vivant non apparenté ?

Les mêmes principes thérapeutiques s'appliquent s'il s'agit de transplantation à partir d'un donneur décédé ou à partir d'un donneur vivant non apparenté (le conjoint par exemple).

Un donneur vivant apparenté : l'un des parents, un frère ou une sœur ?

La problématique est plus complexe.

Il faut acquiescer la certitude que le donneur ne partage pas avec le receveur un trait de susceptibilité génétique prédisposant au SHU atypique¹.

L'étude génétique du couple donneur/receveur peut aider à la décision.

- Lorsque le receveur porte une anomalie génétique isolée dont le retentissement fonctionnel est connu et majeur, le choix est simple : si le donneur partage cette anomalie, le don est contraindiqué ; sinon, il est autorisé.
- En revanche, si le receveur porte une ou plusieurs anomalies génétiques, dont la signification et les interactions sont moins bien connues, il est plus difficile d'affirmer qu'il n'en existe pas une autre, non encore identifiée, éventuellement partagée par le donneur. Dans cette situation, la prudence est nécessaire.

1. Quatre observations rapportées dans la littérature médicale font état d'un SHU développé chez le donneur après le prélèvement du rein.

Prévenir la récurrence sur le greffon

Un traitement prophylactique vise à prévenir la survenue d'une maladie. Il se justifie pleinement lorsque le traitement curatif montre une efficacité incomplète et que la maladie peut engager le pronostic vital ou le pronostic fonctionnel.

La récurrence du SHU atypique après transplantation rénale répond à ces critères. En effet, une étude française a montré que la plasmathérapie entreprise pour traiter une récurrence n'améliore pas la survie du greffon par rapport à un traitement dit conservateur (traitement antihypertenseur, dialyse si nécessaire).

Quels étaient les premiers schémas prophylactiques ?

Ils reposaient sur des échanges plasmatiques, d'abord quotidiennement dans la période péri-opératoire, puis progressivement espacés à mesure de l'éloignement de la période post-transplantation immédiate.

Leur efficacité pour prévenir la récurrence, y compris chez certains patients considérés à très haut risque, est remarquable.

Néanmoins, cette stratégie n'est pas dépourvue de contraintes, désagréments et inconvénients :

- Si le traitement est relativement standardisé pour le premier mois après la transplantation, le schéma de décroissance varie beaucoup d'un patient à l'autre. L'objectif est de diminuer la fréquence des échanges plasmatiques jusqu'à une dose minimale sans récurrence.
- La poursuite d'une plasmathérapie au long cours requiert le maintien d'une voie d'abord veineuse adéquate, ce qui n'est pas toujours simple, chez l'enfant en particulier, ni dénué de risque infectieux (il faut craindre l'infection du cathéter veineux).
- La plasmathérapie au long cours peut se compliquer de manifestations d'intolérance (pseudo-allergie).
- Certains patients ont développé une récurrence malgré une plasmathérapie préventive bien conduite. Ces récurrences peuvent avoir une expression clinique classique ou plus insidieuse, alors seulement détectée par des biopsies de greffon de dépistage.

Utilisation de l'eculizumab

Dans ce contexte, l'eculizumab a été administré de manière prophylactique juste avant et au décours de la transplantation rénale à des patients dont les anomalies génétiques prédisaient un très haut risque de récurrence.

L'efficacité constante à prévenir la récurrence, la simplicité d'administration et sa très bonne tolérance en font le traitement de choix pour les patients les plus à risque de récurrence.

Recommandations en 2018

Le groupe de travail français sur le SHU atypique a préconisé :

- un traitement prophylactique par eculizumab pour les patients à très haut risque de récurrence ;
- un traitement prophylactique par échanges plasmatiques ou eculizumab, selon le contexte clinique (âge, accès vasculaire) pour les patients avec un risque intermédiaire ;
- une simple surveillance pour ceux avec un risque faible.

La durée optimale du traitement prophylactique est inconnue. De futures études cliniques chercheront à déterminer quels patients peuvent être sevrés du traitement et selon quel protocole.

L'attitude actuelle¹ consiste à initier une prophylaxie par eculizumab pour les patients avec un risque intermédiaire à fort, afin de couvrir la période post-transplantation immédiate, puis à discuter l'arrêt du traitement après plusieurs mois chez certains d'entre eux ayant un risque intermédiaire et peu de facteurs d'agression endothéliale.

Cette stratégie nécessite d'être évaluée de manière prospective.

Traiter la récurrence

Premiers schémas thérapeutiques

Le traitement curatif a longtemps reposé sur la seule plasmathérapie avec une efficacité incertaine et incomplète. Les récurrences étaient associées à la perte du greffon dans plus de 70 % des cas et la plasmathérapie n'en améliorait pas le pronostic.

Utilisation de l'eculizumab

L'eculizumab constitue un véritable bouleversement de la thérapeutique et du pronostic de la récurrence du SHU atypique en post-transplantation. Son efficacité à contrôler la maladie, évaluée sur les manifestations périphériques du SHU atypique (chute des plaquettes, augmentation des LDH) est constante. Les différentes observations françaises comme les premiers essais thérapeutiques montrent que le bénéfice sur la fonction rénale est d'autant plus marqué que le traitement est entrepris précocement.

Recommandations en 2018

1. L'introduction de l'eculizumab² doit être précoce dès que la récurrence, clinique ou histologique, est avérée. Il ne devrait pas être utilisé en ultime recours quand l'ensemble des autres options thérapeutiques ont failli à restaurer la fonction du greffon.

1. Il faut signaler cependant qu'une équipe néerlandaise vient de rapporter des résultats favorables de greffe rénale à partir de donneur vivant (afin de limiter la période d'ischémie-reperfusion), essentiellement non apparentés, selon un protocole d'immunosuppression alliant basiliximab (Simulect), puis trithérapie par tacrolimus, prednisone et mycopholate mofetil, et un bon contrôle de la pression artérielle.

2. La mise au traitement par eculizumab doit être obligatoirement et d'emblée accompagnée par une antibiothérapie (Oraciline) et dès que possible par la vaccination anti-méningocoque.

2. Il n'y a aucune donnée sur la durée du traitement dans la littérature médicale. L'eculizumab est actuellement préconisé à vie pour ceux qui ont développé une récidence. Ces recommandations pourraient évoluer en fonction de l'expérience accumulée par les tentatives isolées de sevrage et les conclusions de futures études prospectives.

Surveillance

Le rôle des patients ?

Les patients sont des acteurs de leur propre suivi. Sensibilisés aux facteurs favorisants et aux manifestations cliniques de récidence, ils sont encouragés à alerter le néphrologue.

Organisation du suivi

Le suivi d'un patient transplanté rénal

Tout patient transplanté bénéficie d'un suivi :

- initialement rapproché,
- puis progressivement espacé, à mesure que le risque de rejet diminue, selon un calendrier propre à chaque centre.

Par exemple, le suivi peut reposer sur une consultation hebdomadaire au cours des trois premiers mois, bimensuelle au cours des 3 mois suivants, mensuelle de 6 mois à 2 ans, puis tous les 4 à 6 mois.

Chaque visite inclut une consultation médicale et un prélèvement biologique, réalisé en ambulatoire ou à l'hôpital, comprenant en particulier un dosage de la créatininémie et des immunosuppresseurs, ainsi qu'une mesure de la protéinurie.

Le suivi d'un patient transplanté pour SHU atypique

Le rythme de suivi ne diffère pas du rythme de suivi d'un patient transplanté pour une autre maladie rénale. Cependant, les marqueurs biologiques d'activité du SHU atypique doivent être systématiquement étudiés : nombre de plaquettes, taux de LDH, présence de schizocytes, taux d'haptoglobine.

La mesure du blocage de l'activité du complément (CH50) par eculizumab est également utilisée pour vérifier l'efficacité du médicament aux doses prescrites. La disponibilité récente de dosages sanguins d'eculizumab a révélé que certains patients avaient des taux très élevés, largement supérieurs à ceux ciblés en théorie. Il est possible que ce constat amène à l'aménagement du régime d'administration du médicament chez certains, notamment avec l'espacement des doses.

Les échanges plasmatiques ou la perfusion d'eculizumab sont le plus souvent couplés à une consultation pour limiter les venues à l'hôpital.

Le plus souvent les reins natifs sont laissés en place. Exceptionnellement, une hypertension artérielle sévère et non contrôlée par plusieurs médicaments anti-hypertensives nécessite de retirer les reins natifs (néphrectomie bilatérale). En effet, les lésions des petits vaisseaux dans les reins natifs, en particulier dans le contexte de SHU atypique, sont la cause de l'hypertension artérielle réfractaire.

Par ailleurs, le risque accru de développer une tumeur maligne sur un rein en insuffisance terminale justifie une surveillance échographique annuelle. La découverte d'une tumeur peut conduire à l'ablation du rein en cause.

Biopsies du rein transplanté

Chez un patient transplanté rénal

Certains centres de transplantation ont intégré des biopsies, dites de dépistage ou de routine, dans le suivi des patients.

Elles sont réalisées de manière systématique à des temps prédéfinis après la transplantation rénale, par exemple à 3 et 12 mois.

En effet, des études anatomo-pathologiques des biopsies rénales ont montré qu'il peut exister dans le greffon des lésions infra-cliniques, c'est à dire évoluant à bas bruit, sans augmentation de la créatininémie.

Chez le patient transplanté pour SHU atypique

Des récurrences infra-cliniques de SHU atypique, confirmées par la biopsie, mais sans manifestation clinique ont été décrites.

Ces formes « tronquées » de récurrences contribuent néanmoins à dégrader la fonction rénale à long terme : elles justifient pour certains néphrologues la réalisation de biopsies de dépistage chez ces patients.

Conclusions

Des études récentes ont permis d'établir que les anomalies génétiques en cause dans le SHU atypique déterminent le risque de récurrence après transplantation. Ces observations ont inspiré des recommandations préconisant une prise en charge individualisée des patients sur la base d'une évaluation à la fois clinique et génétique du risque de récurrence.

Un traitement préventif doit être privilégié, individualisé selon la « carte d'identité » génétique et l'histoire médicale de chacun.

L'avènement de nouvelles thérapeutiques a entraîné un véritable bouleversement de la prise en charge et du pronostic après transplantation rénale.

Et la transplantation combinée hépato-renalé ?

Les Facteur H et Facteur I sont des protéines circulantes produites majoritairement par le foie. Cette observation a entraîné l'hypothèse qu'une transplantation hépatique pourrait corriger définitivement l'anomalie fonctionnelle liée à un variant pathogène d'un des gènes codant pour ces facteurs.

Les deux premières transplantations hépato-rénales

Réalisées chez des patients atteints de SHU atypique associé à un variant pathogène du gène du Facteur H, elles se sont compliquées d'une récurrence de la maladie sur le greffon hépatique, à l'origine de la défaillance de l'organe greffé et d'une issue fatale¹. Cette expérience dramatique a montré que la procédure chirurgicale et l'ischémie/reperfusion du greffon hépatique étaient associées à une activation majeure du système du complément.

Les modifications du protocole

Le protocole incorpore des mesures préventives, comportant l'administration de quantités importantes de plasma avant, pendant et juste après la transplantation, ou l'administration d'eculizumab avant et dans les 24 heures suivant la transplantation.

Depuis la mise en place de telles précautions, 18 succès sur 22 transplantations hépatiques, combinées avec une transplantation rénale (20 patients) ou non (2 patients), ont été rapportés chez des patients porteurs de variants pathogènes dans les gènes codant pour les Facteurs H, B et C3. Cependant trois patients sont décédés après transplantation combinée. Ces décès, consécutifs à des complications chirurgicales de la transplantation hépatique montrent que la procédure n'est pas dénuée de risques.

Les indications actuelles

Compte-tenu des progrès acquis avec d'autres thérapeutiques moins risquées, les indications de transplantation combinée hépato-rénale se sont réduites.

Elles peuvent néanmoins se discuter au cas par cas, si le patient, informé des risques, en émet le souhait dicté par son choix de vie et sa volonté d'un traitement définitif.

Ces indications ne s'envisageront que si le patient, en insuffisance rénale terminale, est candidat à une transplantation rénale qui nécessitera obligatoirement un traitement immunosuppresseur à vie.

1. Ces transplantations ont eu lieu il y a plus de 10 ans.

SHU ATYPIQUE ET GROSSESSE

Longtemps considéré comme un SHU secondaire, le SHU survenant pendant une grossesse est actuellement considéré comme un SHU atypique déclenché par la grossesse. Le risque est le même pour la première grossesse ou les grossesses suivantes.

SHU atypique pendant la grossesse ou le post-partum

La grossesse est un facteur déclenchant fréquemment rencontré : une femme sur cinq a présenté sa première manifestation de SHU atypique à l'occasion d'une grossesse.

Date de survenue

Chez une femme n'ayant pas d'antécédent de SHU atypique

La première poussée survient :

- chez 80 % des femmes, essentiellement dans la période du *post-partum* ; cette date de survenue permet de le différencier du PTT qui, lui, survient au cours du 2^e et 3^e trimestre de grossesse ;
- chez 20 % des femmes, à n'importe quel moment de la grossesse.

Chez une femme ayant présenté un SHU atypique

Le SHU atypique peut survenir plus tôt, dès les premiers mois, voire les premières semaines, de la grossesse.

Quelques hypothèses sur son mécanisme

Il existe, pendant la grossesse normale et dans la période du *post-partum*, une activation du système du complément, notamment dans le placenta, interface entre la femme et son enfant.

Pendant la grossesse, la protéine principale qui régule le système du complément est le *decay accelerating factor* ou DAF ; il est fortement exprimé dans le placenta mais, à ce jour, n'a pas été impliqué dans les mécanismes responsables du SHU atypique.

Dans la période du *post-partum*, la perte du placenta entraîne la perte de la protection conférée par le DAF : les infections, les saignements, etc., survenant dans cette période peuvent déclencher une activation importante du complément notamment chez les femmes porteuses d'anomalies génétiques. Cette hypothèse permet d'expliquer la survenue du SHU dans cette période. Mais ce n'est pas une règle absolue : des femmes, en particulier celles qui ont eu un antécédent de SHU atypique avant la grossesse, peuvent présenter une rechute dès les premières semaines ou mois de la grossesse.

Aspects cliniques et évolution

Le SHU atypique de la grossesse partage avec le SHU atypique non lié à une grossesse :

- la même présentation clinique ;
- la même fréquence d'anomalies génétiques, retrouvées chez 60 % des femmes ;
- le même pronostic rénal très sévère : en l'absence de traitement spécifique, 70 % des patientes atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale.

Le SHU atypique de la grossesse nécessite la même approche diagnostique et thérapeutique que n'importe quel SHU atypique.

Quels risques pour l'enfant ?

L'enfant est exposé à un risque accru d'un accouchement précoce, de petit poids, de troubles sévères nécessitant une admission en réanimation, et de décès.

Quels sont les autres diagnostics évoqués ?

La grossesse et la période du *post-partum* peuvent rendre difficile le diagnostic de SHU atypique.

Le diagnostic est plus aisé

- chez une femme ayant un antécédent de SHU atypique avant la grossesse ;
- chez une femme ayant eu une grossesse parfaitement normale et qui présente une MAT dans la période du *post-partum*.

Le diagnostic peut être difficile

Une grande variété de complications survenant pendant la grossesse peut « mimer » un SHU atypique : PTT ; pré-éclampsie qui associe hypertension artérielle sévère, œdèmes, protéinurie¹ ; syndrome HELLP² qui associe hémolyse, thrombopénie, hépatite ;

1. Si la grossesse se poursuit, il y a un risque d'éclampsie avec convulsion généralisée.

2. HELLP acronyme de *Hemolysis Enzyme Liver Low Platelets*.

hémorragie de la délivrance (perte de sang importante d'origine utérine après l'expulsion du placenta, potentiellement mortelle) ; sepsis (infection généralisée).

Les examens biologiques permettent d'orienter le diagnostic.

- Le dosage d'ADAMTS13 permet de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de PTT.
- La découverte d'anomalies très marquées des enzymes hépatiques oriente vers un syndrome HELLP, alors que ces anomalies sont extrêmement rares au cours du SHU atypique.
- Les anomalies des plaquettes et de la créatinine se normalisent généralement rapidement (36 à 48 heures) après l'accouchement dans la pré-éclampsie et le syndrome HELLP, à l'inverse du SHU atypique.

La prise en charge

Comme pour tout SHU atypique, le SHU survenant pendant la grossesse nécessite une hospitalisation et une prise en charge en urgence : dans une maternité de niveau 2-3¹ si le SHU survient pendant la grossesse, ou en néphrologie si le SHU atypique survient à distance de l'accouchement.

En cas de troubles neurologiques ou cardiaques, une admission en réanimation peut être nécessaire.

Faut-il interrompre la grossesse ?

La survenue d'un SHU atypique pendant la grossesse n'est pas une indication à une interruption de la grossesse puisqu'il existe un traitement spécifique efficace, l'eculizumab.

Le traitement symptomatique, associant si nécessaire médicaments antihypertenseurs, dialyse, etc., est mis en route. Si le diagnostic de SHU atypique est incertain, les autres pathologies pouvant mimer le SHU atypique sont à exclure. Il faut dans les premières 24 à 48 heures, une surveillance clinique et biologique rapprochée ; dans les cas plus sévères, les échanges plasmatiques sont débutés.

Le traitement spécifique

Si le diagnostic de SHU atypique de la grossesse est retenu, le traitement par eculizumab est débuté².

1. Une maternité de niveau 2 dispose d'une unité d'obstétrique et d'une unité de néonatalogie. Une maternité de niveau 3 dispose en plus d'une unité de réanimation néonatale.

2. La mise au traitement par eculizumab doit être obligatoirement et d'emblée accompagnée par une antibiothérapie (Oraciline) et dès que possible par la vaccination anti-méningocoque.

Les observations publiées de son utilisation au cours du SHU atypique déclenché par une grossesse sont encore rares. Une étude rétrospective menée en Espagne sur le SHU atypique survenant pendant la grossesse a montré que des dix patientes¹ traitées par eculizumab, aucune n'a évolué vers l'insuffisance rénale terminale. En revanche, dans le groupe de 12 patientes traitées par plasmaphérèse, 10 sont en insuffisance rénale terminale.

Ce que l'on sait

Comme pour tout médicament utilisé chez une femme enceinte

Le rapport bénéfice, (c'est-à-dire le contrôle du SHU atypique)/risque (c'est-à-dire le passage du médicament chez l'enfant), reste la base de la décision thérapeutique.

Les néphrologues disposent de données concernant la tolérance de l'eculizumab au cours de la grossesse. En effet, plusieurs grossesses ont été rapportées chez des femmes traitées au long cours par eculizumab pour une autre maladie, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)².

Aucun accident tératogène n'a été observé, en accord avec son très faible passage à travers le placenta :

- chez un tiers des fœtus, il est détectable, mais sans répercussions connues à ce jour sur la santé du nouveau-né ;
- il n'est pas détecté dans le lait maternel.

Aucune complication infectieuse liée à l'eculizumab n'a été rapportée chez les nouveau-nés de patientes traitées par ce médicament.

1. Comment administrer l'eculizumab pendant la grossesse ?

Si l'on compare avec son emploi en dehors de la grossesse, l'utilisation de l'eculizumab durant la grossesse nécessite souvent :

- une augmentation de la dose,
- et/ou un rapprochement des perfusions intraveineuses.

Le contrôle fréquent du blocage optimal du complément (CH50) ou du taux résiduel d'eculizumab est nécessaire.

1. La cohorte provenant du Spanish aHUS registry comprenait 22 patientes ayant présenté un SHU atypique pendant leur grossesse et ayant reçu différents traitements.

2. L'expérience très positive de grossesses menées sous eculizumab chez des femmes atteintes d'hémoglobinurie nocturne paroxystique a été rapportée en 2015.

Pourquoi cette augmentation ?

Elle peut être expliquée :

- sans doute par l'augmentation, chez la femme enceinte, du volume sanguin dans lequel le médicament est dispersé,
- mais aussi probablement par l'augmentation de la production pendant la grossesse de la molécule C5 du complément, cible de l'eculizumab.

2. Comment administrer l'eculizumab pendant la période du post-partum ?

Son utilisation ne diffère pas généralement de celle en-dehors de la grossesse.

Grossesse chez une femme ayant un antécédent de SHU atypique

La grossesse est-elle contre-indiquée ?

Non. La grossesse n'est plus contre-indiquée chez une patiente aux antécédents de SHU atypique.

Mais la femme doit être informée :

- du risque de rechute de SHU atypique : ce risque est estimé à 20 % des grossesses ;
- et de la possibilité de traitement par eculizumab en cas de rechute du SHU atypique.

Une telle grossesse est une « grossesse à risque » qui nécessite d'être planifiée :

- Une contraception est souhaitée en l'absence de projet de grossesse. Il n'y a à ce jour aucune preuve claire de lien entre SHU atypique et contraception par pilule, mais il est d'usage d'éviter les pilules comportant des œstrogènes.
- La grossesse nécessite un suivi concerté entre néphrologues, obstétriciens d'une maternité de niveau 2-3 habilitée à la prise en charge de grossesses à risque et comprenant un département de néonatalogie où l'accueil du nouveau-né doit être prévu.

Comment organiser le suivi médical ?

Le suivi doit être rapproché dès le début de la grossesse et pendant le *post-partum*, jusqu'à 3 mois après l'accouchement au moins.

Il comporte :

- un suivi mensuel alterné entre obstétriciens et néphrologues comprenant un contrôle de la pression artérielle (l'auto-mesure de la pression artérielle par la patiente est à encourager) et un suivi obstétrical spécifique ;

- l'examen des urines par bandelettes urinaires, réalisé par la patiente deux fois par semaine, pour dépister la présence de sang et/ou d'albumine ;
- des tests sanguins, toutes les 2 à 3 semaines généralement, pour dépister une rechute du SHU atypique.

Quels risques encourt l'enfant ?

Il n'a généralement n'a pas de séquelles directement liées à une rechute éventuelle du SHU atypique chez sa mère si celle-ci est traitée rapidement par eculizumab. Mais il peut souffrir des complications inhérentes à toute grossesse à risque.

Quels risques encourt la patiente si elle a une fonction rénale normale ou peu altérée ?

Une patiente aux antécédents de SHU atypique a un risque plus élevé de complications hypertensives de la grossesse (pré-éclampsie et syndrome HELLP) qu'une femme sans aucun antécédent rénal.

Le traitement par eculizumab est efficace pour contrôler et guérir le SHU atypique. Mais il n'est pas une garantie contre la survenue de ces complications.

L'apparition ou l'aggravation de la protéinurie et/ou de l'hypertension artérielle sont possibles. Plus rarement, une aggravation de l'insuffisance rénale chronique peut survenir.

Quels risques encourt la patiente si elle est en insuffisance rénale chronique ?

Chez elle, au risque de rechute du SHU atypique s'ajoute un risque important :

- de complications hypertensives de la grossesse (pré-éclampsie, syndrome HELLP) ;
- d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie ;
- et d'une majoration de l'insuffisance rénale chronique pouvant nécessiter le début de la dialyse.

La grossesse n'est pas formellement contre-indiquée.

La patiente pourra décider de débiter ou non une grossesse après avoir été informée non seulement des risques de rechute du SHU atypique, mais également des risques liés à l'insuffisance rénale chronique.

Le fœtus est également exposé aux différents risques liés à la rechute du SHU atypique et/ou à l'aggravation de l'insuffisance rénale : accouchement prématuré, faible poids de naissance, nécessité de réanimation néonatale, etc.

Grossesse chez une femme porteuse asymptomatique d'une anomalie génétique

La grossesse n'est pas contre-indiquée.

La surveillance est identique à la surveillance d'une patiente aux antécédents de SHU atypique.

Le diagnostic de SHU atypique est généralement facilité par la connaissance de l'anomalie génétique, et l'eculizumab débuté rapidement en cas de poussée.

Grossesse chez une femme transplantée pour SHU atypique

La transplantation rénale offre la possibilité à des jeunes femmes en insuffisance rénale terminale de mener à bien une ou plusieurs grossesses. En effet, la fonction des ovaires et la fertilité, altérées au stade de l'épuration extra-rénale, sont restaurées en quelques mois. La conséquence est la nécessité précoce d'une contraception efficace après la transplantation.

Les conditions d'une grossesse réussie

Certains prérequis sont exigés avant l'initiation d'une grossesse et sont les meilleures garanties d'un déroulement simple :

- un délai de deux ans après la transplantation rénale a longtemps été recommandé, notamment par les experts européens. Un groupe de travail américain a écourté cette période à un an, à condition que « tous les indicateurs soient au vert » (voir paragraphe suivant). Néanmoins, une étude canadienne récente suggère qu'il existe un risque accru de perte de greffon en cas de grossesse au cours des deux premières années après la transplantation rénale ;
- un greffon dont la fonction rénale est correcte : créatininémie inférieure à 133 micromoles par litre, protéinurie inférieure à 0,5 gramme par 24 heures et stable et un bon contrôle de la pression artérielle ;
- l'absence de rejet aigu récent ;
- l'éviction des traitements potentiellement tératogènes ;
- l'absence de contre-indication urologique (une hydronéphrose par exemple) ou obstétricale.

Le rôle des néphrologues est d'encadrer le désir d'enfants de la jeune femme, de l'adresser à une équipe d'obstétriciens et d'encadrer la coopération multidisciplinaire autour de son projet de grossesse.

Qui assure la surveillance ?

La surveillance doit être assurée conjointement par les équipes de transplantation en concertation étroite avec les obstétriciens d'une maternité habilitée à la prise en charge de grossesses à risque et en rapport avec un département de néonatalogie. La présence d'une réanimation néonatale dans l'éventualité de complications obstétricales (dans une maternité dite niveau 3) est souhaitable.

Les risques

Tout projet de grossesse doit faire l'objet d'informations précises sur les risques possibles, informations qui doivent être données à la patiente avant la conception. C'est le meilleur moment pour que les consignes nécessaires soient réajustées.

Les risques encourus concernent à la fois le fœtus et le greffon. Lorsque les règles précédemment édictées sont respectées, ces risques sont souvent acceptables. Ils doivent néanmoins être expliqués.

Quels risques encourt le fœtus ?

La prématurité et le faible poids de naissance

Ils sont fréquents : une grossesse sur deux se termine avant terme.

L'âge gestationnel à la naissance est en moyenne de 35,6 semaines chez les femmes transplantées (versus 38,7 semaines dans la population générale américaine).

En conséquence, le poids moyen des nouveau-nés, issus de mères transplantées, est environ de 2400 grammes (contre 3300 grammes dans la population générale).

L'effet tératogène de certains médicaments

1. Risques de certains traitements immunosuppresseurs ?

L'appréciation du risque tératogène des immunosuppresseurs est basée sur l'expérience clinique, et est aussi extrapolée à partir des données acquises chez l'animal. Une étude récente¹ montre que le traitement immunosuppresseur doit être modifié au moins six semaines avant l'initiation de la grossesse.

Des questions se sont posées pour les différents traitements utilisés.

- Les stéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine, tacrolimus)¹. Leur innocuité est généralement acceptée. Les grossesses menées sous stéroïdes ou inhibiteurs de la calcineurine ont un taux de malformations congénitales comparable à celui observé dans la population générale.

1. Ciclosporine Neoral® ; Tacrolimus Prograf®, Advagraf®, Adoport® et Envarsus®.

- Lazathioprine¹. Elle est répertoriée par l'instance nord-américaine « Food and Drug Administration » comme associée à un risque tératogène. Cette conclusion se fonde sur des études chez le rongeur, mais n'a jamais été confirmée chez l'homme malgré une utilisation très large. Les grossesses menées sous azathioprine ont un taux de malformations congénitales comparable à celui observé dans la population générale.
- L'acide mycophénolique². La tératogénicité a été formellement établie chez l'animal et chez l'homme à l'occasion de grossesses accidentelles. L'Agence Européenne du Médicament a modifié récemment sa réglementation, imposant un renforcement des mesures contraceptives (avant le traitement, pendant le traitement et 6 semaines après l'arrêt du traitement) des femmes en âge de procréer, et exigeant que l'information concernant le risque soit délivrée par écrit.
- Le sirolimus et l'everolimus³ ; leur tératogénicité incertaine doit de principe inciter à les proscrire.
- Le rituximab⁴. En 2011, un groupe d'experts hématologues s'est positionné vis-à-vis des grossesses chez des femmes exposées au rituximab également utilisé en transplantation. Le passage du rituximab au travers du placenta expose le nouveau-né à un déficit en lymphocytes B et à un risque accru théorique d'infections (quelques patientes ayant ces complications ont été rapportés). Un délai de 12 mois est demandé entre l'administration de rituximab et le début d'une grossesse.
- Les inductions par anticorps monoclonaux (basiliximab⁵ ou polyclonaux⁶) pour prévenir le risque de rejet hyper-aigu) sont réalisées en début de transplantation. Une grossesse menée à distance de la transplantation, selon les recommandations en vigueur, n'est donc en principe pas exposée à ces médicaments, dont la tératogénicité est inconnue.

2. Risques de certains médicaments antihypertenseurs ?

En raison du risque de malformations du fœtus, les antihypertenseurs de la classe des inhibiteurs des enzymes de conversion (IEC) et antagonistes de l'angiotensine (ARA II) sont formellement contre-indiqués au cours de la grossesse, en particulier au cours des deuxième et troisième trimestres. Ils doivent être remplacés par un hypotenseur autorisé.

1. Imurel[®].

2. Cellcept[®], Myfortic[®].

3. Rapamune[®] et Certican[®].

4. Mabthera[®].

5. Simulect[®].

6. Thymoglobuline[®], Atg-Fresenius[®].

Quels risques encourt la mère ?

Hypertension artérielle et prééclampsie

L'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie¹ compliquent respectivement 47 à 73 % et 8 à 45 % des grossesses.

La fréquence importante de complications éclamptiques justifie une surveillance rapprochée, plus soutenue que dans la population générale) de la pression artérielle et de la protéinurie.

Poussée de SHU atypique

Le SHU atypique présente un risque particulier de récurrence après l'accouchement, dans la période du *post-partum*.

Si ce risque n'est pas prévenu par l'administration d'eculizumab, il est recommandé de rapprocher le suivi dans cette période. La patiente doit être informée de ce risque.

La littérature médicale manque encore d'information à propos de grossesses menées chez des femmes transplantées ayant présenté un SHU atypique. Néanmoins, il est vraisemblable que les récents progrès thérapeutiques vont permettre à ces femmes de mener des grossesses à terme dans une plus grande sérénité.

1. L'hypertension gravidique est définie par l'apparition d'une hypertension artérielle (diastolique supérieure à 140 et systolique supérieure à 90 millimètres de mercure) après 20 semaines d'aménorrhée. Si une protéinurie est associée, on parle de pré-éclampsie.

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LE SHU ATYPIQUE

Le conseil génétique. Généralités

Ses objectifs

- Evaluer le risque de survenue de la maladie dans la descendance d'un couple, lorsqu'un enfant ou une autre personne de la famille est atteinte de cette maladie.
- Informer le couple sur l'existence ou non de solutions pour avoir des enfants non atteints par la maladie.
- Informer le reste de la famille sur le risque de transmission de la maladie.

Qui s'en occupe ?

Le conseil génétique se fait par étapes où chaque intervenant a son rôle.

Première étape. Le néphrologue ou le néphrologue pédiatre

Il établit le diagnostic exact, ici le SHU atypique, chez la personne atteinte.

Il recueille l'histoire familiale afin de savoir si d'autres personnes de la famille sont ou ont été atteintes.

Il informe le patient et/ou les parents - s'il s'agit d'un enfant - sur la maladie.

C'est en règle lui qui parle le premier du rôle de facteurs génétiques dans la maladie et demande au patient ou aux parents, leur consentement éclairé pour réaliser une étude génétique moléculaire, c'est-à-dire le séquençage des gènes dont les variants peuvent être associés à la maladie¹.

Lorsqu'il recueille le consentement éclairé, il informe le patient ou ses parents, de l'obligation légale d'informer les autres membres de leur famille de l'existence d'une « *anomalie génétique dont les conséquences graves peuvent de justifier de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins* »².

Il leur transmettra le résultat lors d'une consultation individuelle.

1. En France, la loi n'autorise que les tests génétiques prescrits par un médecin.

2. JORF n°0143 du 22 juin 2013. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Le plus souvent les prélèvements sanguins sont effectués chez le patient et aussi chez ses parents. En fonction des résultats, il pourra être décidé d'étendre l'enquête aux frères et sœurs.

Seconde étape. Le généticien clinicien

Il est ensuite souhaitable que le patient ou ses parents soi(en)t adressé(s) à un généticien qui le(s) rencontrera à l'occasion d'une ou de plusieurs consultation(s). Au préalable, les informations (cliniques, biologiques sur le patient et sur la famille) lui ont été transmises par le néphrologue.

Une discussion du généticien clinicien avec le biologiste moléculaire responsable de l'étude moléculaire génétique¹ est indispensable. En effet, les connaissances dans le domaine du SHU sont en constant progrès, et ce sont les laboratoires de diagnostic moléculaire, qui ayant rassemblé un grand nombre de patients et participant activement aux travaux de recherche, possèdent la meilleure expertise.

Au vu des résultats de l'étude génétique, c'est le généticien :

- qui précisera le risque d'être atteint par la maladie pour les autres enfants, qu'il s'agisse des enfants en vie (les frères et sœurs) ou des enfants à venir, ou pour les autres membres de la famille ;
- qui discutera avec les parents des solutions, s'il en existe, pour avoir un autre enfant non atteint (par exemple diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire).

C'est le généticien qui redira l'importance d'informer les autres membres de la famille et proposera de les recevoir en consultation (ou de les adresser à un autre généticien proche de leur domicile). Chacun de ces points doit être conduit dans le respect des contraintes médico-légales bien connues par le généticien clinicien.

Le conseil génétique dans le SHU atypique

Les études effectuées ces quinze dernières années ont permis de relier le SHU atypique :

- chez 60 % des patients
 - à un variant pathogène dans les gènes codant pour des protéines du système du complément, protéines régulatrices de la voie alterne : Facteur H (et aussi réarrangements), Facteur I, MCP, thrombomoduline, ou protéines constituant la C3 convertase de la voie alterne : C3 et Facteur B ;
 - ou à des anticorps acquis dirigés contre le Facteur H.
- chez environ 7 % des enfants à un variant pathogène du gène qui code pour la protéine DGKε, sans lien avec le système du complément,

Mais chez environ 30 % des patients, la cause du SHU atypique reste aujourd'hui inconnue.

1. Pour le SHU atypique, il s'agit en France du Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Un travail d'équipe !

Comme pour toutes les autres maladies, le conseil génétique repose sur un travail d'équipe regroupant néphrologue, généticien clinicien, biologiste moléculaire spécialiste du complément, et si besoin psychologue et assistante sociale.

Sa complexité

Dans le SHU atypique, le conseil génétique est particulièrement complexe :

- le fait pour une personne d'être porteuse d'un variant pathogène ne signifie pas obligatoirement qu'elle développera un SHU atypique ;
- à l'inverse, le fait de ne pas avoir identifié de variant pathogène chez un patient ne signifie pas qu'il n'y ait pas de risque pour ses apparentés et pour ses descendants.

Une consultation de conseil génétique est-elle nécessaire si le SHU atypique n'est pas familial ?

On parle de « maladie familiale », lorsqu'au moins deux personnes de la famille sont atteintes et de « maladie sporadique » lorsqu'une seule personne de la famille est atteinte. Or une histoire familiale de SHU atypique n'est retrouvée que chez environ 20 % des patients. Et pourtant, un variant pathogène touchant l'un des gènes connus pour être impliqués est retrouvé chez environ 60 à 70 % d'entre eux.

En conclusion (1), dans le SHU atypique

Une consultation de conseil génétique est nécessaire même s'il n'y a pas d'histoire familiale.

Une consultation de conseil génétique est-elle nécessaire si aucune anomalie génétique ou acquise n'est identifiée ?

Le fait de ne pas avoir trouvé d'anomalie chez un patient ne veut pas dire que la maladie n'est pas génétique. En effet, une histoire familiale a été rapportée chez des patients sans anomalie identifiée. Chez ces patients les études génétiques futures permettront peut-être d'impliquer des gènes qui, à ce jour, ne le sont pas encore.

Du fait des avancées de la recherche et de la découverte de l'implication de nouveaux gènes, de nouveaux tests sont mis au point. L'apparition de ces nouvelles possibilités de diagnostic moléculaire permet d'actualiser le conseil génétique quelques mois ou quelques années après une première démarche.

En conclusion (2), dans le SHU atypique

Une consultation de conseil génétique est nécessaire même si aucune anomalie génétique ou acquise n'est identifiée chez le patient.

Particularités du conseil génétique dans le SHU atypique

Il doit tenir compte :

- des anomalies identifiées chez le patient ;
- de l'histoire familiale ;
- du fait que tous les gènes impliqués dans le SHU atypique ne sont pas encore connus.

Informers la famille

Une obligation légale

Tout patient atteint de SHU atypique et tout parent d'un enfant atteint de SHU atypique doit être informé du risque que la maladie survienne chez d'autres membres de la famille et/ou chez leurs autres enfants nés ou à naître. Ils doivent en informer la famille.

Quels sont les messages importants à faire passer dans la famille ?

- A l'âge adulte, le SHU atypique est trois fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.
- Chez une femme sur cinq atteinte de SHU atypique, avec ou sans variant modifiant l'activité du complément, la maladie débute à l'occasion d'une grossesse, souvent dans le premier ou deuxième mois après l'accouchement.
- Certains évènements banals peuvent déclencher la maladie : chez l'enfant, les infections communes (gastroentérite, infections ORL, bronchite...); à tout âge : la grippe ; parfois un vaccin, quel qu'il soit.
- En cas de symptôme inhabituel, faire part au médecin traitant des antécédents de SHU atypique dans la famille afin qu'il prescrive les examens sanguins indispensables de dépistage d'un SHU.
- Il existe un traitement efficace disponible en France (depuis 2011) et dans beaucoup d'autres pays.

Et en pratique ?

Les personnes apparentées doivent être suffisamment informées pour pouvoir signaler aux médecins lors de la survenue de manifestations cliniques inhabituelles :

- de l'existence de SHU atypique dans la famille ;
- de l'existence du traitement par eculizumab.

Complexités du diagnostic génétique selon l'anomalie

Attention !

Le conseil génétique doit tenir compte du mode de transmission de l'anomalie génétique dans la famille. En effet, le SHU atypique, en fonction de cette anomalie, peut avoir différents modes de transmission : soit une transmission dominante à pénétrance incomplète, soit une transmission autosomique récessive.

1. Les gènes codant pour le Facteur H, le Facteur I, la protéine MCP, le Facteur B et le C3 sont impliqués : la transmission est autosomique dominante à pénétrance incomplète chez la grande majorité des patients.

Ce que l'on observe dans la famille

L'un des deux parents (le père ou la mère) est porteur du variant pathogène.

Le risque de transmission du variant par la personne porteuse à ses descendants est de 1 sur 2 à chaque naissance, quel que soit le sexe de l'enfant.

Le patient¹ comme son parent est « porteur hétérozygote », le variant pathogène étant présent sur une seule des deux copies du gène.

Dans ces familles, la maladie peut toucher des frères et sœurs, ou parent/enfant(s), cousins germains, oncle-tante/ neveu-nièce, grand-parent / petit enfant.

Pour plusieurs raisons, ce mode de transmission rend le conseil génétique difficile.

Première raison de difficulté. La pénétrance incomplète

La survenue d'un SHU atypique chez les personnes de la famille porteuses de la même anomalie génétique que le patient n'est que d'environ 50 %, ce qui veut dire que la

1. Dans le SHU atypique, les anomalies génétiques dites *de novo*, c'est-à-dire non héritées d'un des parents et apparues pour la première fois chez un patient sont exceptionnelles.

moitié des personnes de la famille, bien que porteuses de l'anomalie, ne présenteront jamais de SHU atypique. On dit que, la pénétrance, c'est-à-dire la survenue de la maladie chez les personnes de la famille porteuses de la même anomalie que le patient, est incomplète.

Comment expliquer ce pourcentage de 50 % ? Probablement par l'intervention de plusieurs facteurs dans la survenue de la maladie.

1. Par l'intervention d'autres variants génétiques

Des variations ponctuelles dans la séquence d'un « gène de susceptibilité » sont retrouvées dans un faible pourcentage de la population générale, mais elles sont plus fréquentes chez les patients présentant un SHU atypique. Lorsque ces variations surviennent chez une personne déjà porteuse d'un variant pathogène, elles augmentent le risque de survenue de la maladie.

Il faut cependant remarquer que lorsqu'une variation dans un gène est identifiée, il est parfois très difficile de savoir si elle a un rôle dans la maladie : modifie-t-elle l'activité de la protéine codée par le gène ? ou bien n'a-t-elle pas d'effet et ne reflète-t-elle que la diversité des êtres humains ?

2. Par l'intervention des facteurs environnementaux

Les facteurs déclenchant comme des infections et la grossesse sont bien connus.

Deuxième raison de difficulté. L'âge du début de la maladie

Il peut être très variable entre les différentes personnes atteintes de la même famille.

Troisième raison de difficulté. La sévérité de la maladie

Elle peut être variable entre les différentes personnes atteintes d'une même famille.

Une maladie complexe.

La réflexion sur la prédiction de la maladie dans une famille reste difficile.

Des études sont nécessaires pour collecter le plus grand nombre d'apparentés porteurs de la même anomalie génétique.

Ni l'âge de début, ni la sévérité ne peuvent être prédits.

2. *Les gènes codant pour le Facteur H ou la protéine MCP sont impliqués : la transmission peut être très rarement autosomique récessive*

Cette situation rare a été observée dans des couples consanguins, où chaque parent est porteur du même variant pathogène présent sur une seule des deux copies du gène, et hérité d'un ancêtre commun.

Chez le patient, ce variant, présent sur les deux copies du gène, entraîne un déficit complet du Facteur H ou de la protéine MCP.

Les particularités du conseil génétique dans cette situation

Le risque de transmission de la maladie à la descendance pour un couple qui a eu un enfant atteint est de 1 sur 4 pour chaque future naissance, quel que soit le sexe de l'enfant. Habituellement dans les maladies autosomiques récessives, les parents d'un enfant atteint sont porteurs d'une seule copie du gène muté sans conséquence pour leur propre santé. Contrairement à ces règles, les parents ne portant qu'une seule copie du gène muté du Facteur H ou du gène muté de MCP ont un risque théorique de développer un SHU atypique, comme toute personne porteuse d'un variant pathogène hétérozygote touchant une protéine du complément.

3. Le gène codant pour la thrombomoduline est impliqué : la transmission est autosomique récessive

A noter qu'il n'y a à ce jour aucun patient dans la cohorte française.

4. Le gène codant pour la protéine DGKE est impliqué, la transmission est autosomique récessive

Ce que l'on observe dans la famille

Le patient a hérité d'un variant pathogène à la fois de son père et de sa mère. Le père comme la mère sont hétérozygotes, tous deux porteurs du variant sur une seule des deux copies du gène.

Dans les pays à faible taux de consanguinité, le patient hérite le plus souvent d'un variant différent de chacun de ses parents : il est dit « hétérozygote composite » (ou double hétérozygote). Mais si les parents sont consanguins et porteurs du même variant hérité d'un ancêtre commun, leur enfant est « homozygote » pour ce variant.

Les personnes hétérozygotes sont toujours bien portantes, tandis que les personnes porteuses, qu'elles soient homozygotes ou double hétérozygotes ont ou auront un SHU atypique ; la pénétrance de la maladie est complète.

Conseil génétique

Le risque de transmission de la maladie à la descendance pour un couple qui a eu un enfant atteint est de 1 sur 4 pour chaque future naissance, quel que soit le sexe de l'enfant.

5. Une situation particulière : Anticorps anti-Facteur H

Il s'agit d'un phénomène acquis : il n'y a pas de transmission dans la famille.

Faut-il rechercher l'anomalie génétique chez les personnes asymptomatiques de la famille ?

La réponse à cette question est complexe et doit tenir compte de la singularité de chaque situation.

Que dit la loi en France ?

Les termes de la loi pour le diagnostic moléculaire chez une personne asymptomatique sont les suivants (Décret 2000-570 du 23 juin 2000)¹ : « *Chez une personne asymptomatique..., la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine. (Elle est)... interdite chez un mineur ou majeur sous tutelle sauf si ce dernier ou sa famille peuvent individuellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates* ».

En pratique ?

- Le généticien doit, au cas par cas, peser les impacts positifs et négatifs de l'analyse de génétique moléculaire chez la personne apparentée bien portante et sa famille, souvent avec l'aide d'un psychologue.
- Il faut prendre soin de donner aux apparentés asymptomatiques le temps de mener une réflexion et de préserver leur droit de ne pas savoir si tel est leur souhait.

Les impacts positifs

La recherche de l'anomalie génétique chez un apparenté bien portant peut lui permettre :

1. De répondre à ses questions spécifiques et à son souhait :

- lever l'incertitude ;
- connaître le risque de survenue du SHU atypique, mais il ne s'agit que d'un risque s'il s'agit d'un variant pathogène de pénétrance incomplète ;
- connaître le risque de transmission à la descendance ;
- informer¹ et préparer les personnes porteuses d'un variant génétique ou les parents du risque de survenue d'un SHU atypique : par exemple, 50 % si la transmission est

1. JORF n°147 du 27 juin 2000 page 9652. Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).

autosomique dominante de pénétrance incomplète ou 100 % si la transmission est autosomique récessive.

- d'informer les femmes porteuses d'un variant pathogène du risque lié à la grossesse, particulièrement pendant les semaines suivant l'accouchement et par conséquent avvertir l'obstétricien, organiser la surveillance adéquate en maternité de niveau 2... ;
- informer les patients et les parents sur l'efficacité de l'écuzumab et la nécessité de mettre en route ce traitement très rapidement en cas de signes de SHU.

2. Rassurer les personnes qui n'ont pas le variant pathogène et, par exemple, permettre aux femmes une grossesse sereine.

Les impacts négatifs

Le principal impact négatif est le fardeau psychologique de se savoir ou de savoir son enfant porteur d'un variant pathogène et donc risquant de développer un SHU atypique.

Lorsque le SHU atypique est associé à une anomalie génétique modifiant l'activité du complément, il n'est pas possible de prédire si la maladie surviendra ou non un jour, à quel âge et quelle sera sa gravité.

En revanche, la confirmation dans la fratrie d'un variant pathogène du gène codant pour la protéine DGKE (la maladie survenant le plus souvent avant 1 an) ou d'un variant homozygote du gène codant pour le Facteur H (la maladie survenant le plus souvent dans la petite enfance) peut permettre d'organiser la surveillance adaptée.

Et s'il s'agit de don de rein ?

Cette situation impose un diagnostic génétique moléculaire lorsqu'une personne bien portante a le projet de donner son rein à un sujet apparenté atteint et porteur d'un variant pathogène jouant un rôle certain dans la maladie. Il est indispensable de s'assurer que ce donneur familial est ou non porteur du même variant que le receveur. S'il est porteur, il risque de développer lui-même un SHU atypique, ce qui rend par conséquent le don de rein formellement contre-indiqué.

Le diagnostic génétique est obligatoire en cas de don de rein.

1. Faire des examens sanguins (taux d'hémoglobine, numération des plaquettes, créatinine sanguine, taux de LDH, des fractions C3 et C4 du complément, haptoglobine) lorsque survient un événement potentiellement déclenchant. Eviter des médicaments connus comme étant susceptibles de déclencher.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal en France

Comme le diagnostic génétique, le diagnostic prénatal s'inscrit en France¹ dans un cadre juridique strict. « *Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité et inaccessible au traitement au jour du diagnostic. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique par un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire* » (Art. L.162-16 du code de la santé publique).

Le diagnostic prénatal peut être lié soit à la détection de signes d'appel échographique, soit à la présence d'une maladie génétique connue dans la famille. Les tissus étudiés sont principalement le liquide amniotique (une amniocentèse est réalisée à partir de la 15^{ème} semaine d'aménorrhée), soit les villosités chorales (dès la 11^{ème} semaine d'aménorrhée) et rarement le sang du cordon ombilical. Les examens réalisés à partir de ces prélèvements peuvent être chromosomiques, géniques, biochimiques, infectieux, hématologiques.

Le premier objectif du diagnostic prénatal est de permettre la prise en charge du nouveau-né lorsqu'elle est possible.

Mais lorsque la maladie est jugée grave et incurable, l'interruption médicale de grossesse peut être réalisée sous réserve de la demande et de l'acceptation du couple informé, ou plus précisément, du point de vue légal de la femme. La demande est examinée par une instance hospitalière, un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) qui doit attester de la gravité et de l'incurabilité de la maladie diagnostiquée.

En France, l'interruption médicale de grossesse peut être réalisée à n'importe quel stade de la grossesse.

Ses particularités dans le SHU atypique

Le diagnostic prénatal consiste à regarder sur un prélèvement de villosités chorales si le fœtus est ou non porteur de l'anomalie ou des anomalies génétique(s) préalablement identifiée(s).

Selon l'anomalie génétique, plusieurs situations sont à envisager et à discuter.

1. La législation diffère selon les pays.

1. Le SHU est lié à la présence de variants pathogènes des gènes dont la transmission est dominante autosomique

C'est, comme on l'a vu, de loin la situation la plus fréquente.

Le diagnostic prénatal est difficilement envisageable.

Pourquoi ? Parce que moins de 50 % des fœtus porteurs de l'anomalie présenteront un SHU atypique, et que la maladie ne surviendra souvent qu'à l'âge adulte.

Le dépistage prénatal ne permet donc pas de prédire si le fœtus aura avec certitude une maladie grave précoce (il a même 50 % de chance de ne jamais avoir de SHU), ce qui rend inenvisageable une interruption médicale de grossesse et par conséquent le diagnostic prénatal.

2. Mais s'il s'agit d'un variant pathogène homozygote du gène codant pour le Facteur H ?

Un diagnostic prénatal suivi d'une interruption de grossesse a déjà été réalisé dans cette situation.

Pourquoi ? Parce qu'elle entraîne toujours un SHU atypique de très mauvais pronostic dès la petite enfance.

Et dans l'avenir ? L'eculizumab (et d'autres molécules à l'avenir) modifieront sans doute les discussions et les décisions prises par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal sollicités pour ces rares patients.

3. Mais s'il s'agit d'un variant pathogène homozygote du gène codant pour la protéine MCP ?

Le SHU atypique ne paraît pas plus sévère que s'il s'agit de variant hétérozygote. Quelques adultes ayant cette anomalie génétique n'ont pas développé de SHU.

Que le variant soit homozygote ou hétérozygote, c'est la forme de SHU atypique qui a le meilleur pronostic chez l'enfant, encore plus depuis l'introduction de l'eculizumab. Il n'y a par conséquent pas d'indication à une interruption de grossesse et pas d'indication de diagnostic prénatal.

4. Le SHU est lié à un variant pathogène homozygote ou hétérozygote composite de DGKE

Un diagnostic prénatal peut être discuté.

Pourquoi ? Parce que l'anomalie génétique de DGKE entraîne toujours un SHU atypique précoce (le plus fréquemment, un début avant 1 an), sans aucun traitement disponible à ce jour pour traiter les épisodes de SHU, prévenir les rechutes et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic pré-implantatoire est un diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur un ou des embryon(s) conçus *in vitro*. Il conduit à l'implantation dans l'utérus maternel d'embryons triés dont le statut génétique normal (c'est-à-dire non porteurs du variant pathogène) a été formellement établi au préalable. Une mise au point technique est nécessaire pour chaque maladie, voire pour chaque gène et chaque variant pathogène.

Il permet d'éviter une interruption médicale de grossesse. Mais la lourdeur de la méthode et le faible taux de grossesses menées à terme sont actuellement des limites majeures.

En France, le diagnostic préimplantatoire est soumis au même cadre juridique strict que le diagnostic prénatal.

Il n'est pratiqué qu'à titre exceptionnel et sous certaines conditions :

- le couple a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;
- l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie ont été précisément identifiées chez les parents.

Chaque demande est discutée un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) associé à l'un des quatre centres de diagnostic préimplantatoire agréés en France¹.

1. Les centres sont ceux de Strasbourg, Clamart/ Paris, Montpellier et Nantes.

ET LA RECHERCHE ?

Recherche clinique

L'arrêt de l'eculizumab est-il possible ?

L'introduction de l'eculizumab, un anticorps monoclonal anti-C5, dans le traitement du SHU atypique, a radicalement modifié le pronostic de la maladie.

Actuellement, l'une des questions les plus débattues concerne la durée optimale du traitement. Pour répondre à cette question, une étude¹ multicentrique en France, prospective, ouverte, visant à évaluer une stratégie d'arrêt de l'eculizumab chez des patients en rémission depuis au moins 6 mois est en cours.

Caractéristiques de l'étude

Soixante patients (40 adultes, 20 enfants) inclus sur une période de 2 ans, seront suivis pendant 2 ans après l'arrêt du traitement.

En comparant les patients dits « rechuteurs » avec les patients « non-rechuteurs », le but est de préciser :

- le risque de rechutes selon le terrain génétique, c'est-à-dire selon les anomalies des gènes ;
- le risque de complications, en particulier l'évolution de la fonction rénale, liées aux rechutes.

Pourra-t-on identifier les patients pouvant bénéficier d'un arrêt de traitement ?

Cette étude sera particulièrement utile pour confirmer les données d'une étude rétrospective préalable indiquant un risque très faible de rechute après arrêt de l'eculizumab chez les patients qui ne sont porteurs d'aucun variant pathogène du complément.

Des anomalies du système du complément sont-elles présentes chez les patients ayant un SHU secondaire ?

Dans le cadre du Groupe français d'études du SHU, plusieurs groupes² ont lancé des études afin de préciser la fréquence des anomalies de la voie alterne du complément dans les SHU secondaires :

- SHU de la grossesse (en collaboration avec les groupes anglais et italien) ;
- SHU et hypertension artérielle maligne ;

1. Ce projet appelé STOPECU a été retenu au programme hospitalier de recherche clinique N 2014 .

2. Ces études sont indépendantes de tout sponsor industriel ; le financement est assuré par la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation.

- SHU et transplantation ;
- SHU et gemcitabine (un médicament anticancéreux) ;

D'autres projets sont discutés :

- SHU et médicaments anti-angiogéniques ;
- SHU et maladies auto-immunes.
- Efficacité ou non de l'eculizumab dans le SHU à Shiga-toxines.

Essais thérapeutiques en cours en 2018. Médicaments du futur proche

1. Deux essais thérapeutiques étudient la tolérance et l'efficacité d'une forme d'eculizumab qui permet l'espacement des injections intraveineuses à toutes les 8 semaines (ALXN1210)¹. Il s'agit d'études de phase 3, ouvertes, multicentriques, l'une chez les adultes et adolescents, l'autre chez les enfants.

2. Essais thérapeutiques sur de nouveaux bloqueurs du complément.

Parmi le grand nombre de nouveaux bloqueurs du complément en développement, certains sont arrivés au stade des essais thérapeutiques (gérés par l'industrie pharmaceutique), pour des patients atteints de SHU atypique, ainsi que dans d'autres pathologies liées à une activation excessive du complément.

En particulier, de nouveaux bloqueurs du C5 sont en développement, dont certains ont l'intérêt majeur de pouvoir être administrés par voie sous-cutanée. Par ailleurs, certains de ces nouveaux bloqueurs du C5 utilisent un autre site de liaison sur le C5 que celui de l'eculizumab, et seront donc utiles pour des patients résistants à l'eculizumab ; le plus souvent asiatiques, ces patients sont porteurs d'un variant du site de liaison de l'eculizumab, empêchant la liaison de ce dernier au C5.

Une étude de phase III, multicentrique, évalue la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal humanisé (OMS 721)². Cet anticorps cible la sérine protéase MASP2 et agit par conséquent sur la voie des lectines, sans toucher à la voie classique et à la voie terminale commune. L'étude est en cours chez des adolescents et adultes recevant une dose initiale par injection intraveineuse, suivie d'injections sous-cutanées quotidiennes.

Une étude de phase II multicentrique, chez des adultes, teste la tolérance et l'efficacité de cemdisiran (ALN-CC5)³ administré par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines.

1. Laboratoire Alexion (Etats-Unis).

2. Laboratoire Omeros Corporate (Etats-Unis).

3. Laboratoire Alnylam Pharmaceuticals (Etats-Unis).

Le mécanisme d'action de ce bloqueur du complément est différent de celui de l'eculizumab : ce médicament de type « anti-micro ARN » a pour cible le gène codant pour le C5, et diminue la synthèse du C5 par le foie au lieu de bloquer la protéine C5 elle-même.

Un autre bloqueur du complément, l'Avacopan (CCX168)¹, a pour cible le récepteur du C5a. Il ne se lie pas au C5b et laisse donc la voie terminale du complément intacte. Il n'entraîne pas de risque accru d'infection à méningocoque. Ce bloqueur est administré par voie orale. Une étude chez des patients dialysés et stables ayant reçu le traitement pendant 15 jours, évalue ses effets, hors de l'organisme, sur la coagulation du sang.

Recherche fondamentale

D'autres gènes sont-ils en cause ?

Des gènes - probablement inattendus - ayant un rôle dans le fonctionnement des cellules endothéliales, des membranes basales ou du glycocalix (des micro-fibrilles assurant la protection des membranes externes des cellules), dans la coagulation, sont-ils en cause ?

Reposant sur la collaboration des chercheurs français, américains, canadiens et anglais, des études de séquençage de toutes les séquences codantes du génome humain (Exome) ou du génome entier (*Whole Genome Sequencing, WGS*)² sont lancées.

Ouvrant de nouvelles perspectives pour le diagnostic moléculaire, ces techniques posent cependant de nombreux problèmes non seulement scientifiques, mais aussi éthiques.

L'identification de variations de séquence dans un échantillon, en comparaison à une séquence de référence, nécessite dans un premier temps une description précise de ces variations. Une nomenclature officielle internationale de leur description a été établie. Elle constitue la première étape importante en précisant le type du variant. Certains ont un effet pathogène hautement probable alors que pour d'autres la conclusion peut être plus difficile.

L'étape suivante est de savoir si cette variation de séquence a déjà été décrite, ou non. Cette information est obtenue par la consultation de bases de données. Des bases de données *locus-spécifiques* sont dédiées spécifiquement à un gène donné et sont mises à jour par des spécialistes travaillant sur le gène concerné.

Si la variation de séquence a déjà été rapportée, les informations disponibles peuvent permettre de savoir si elle a un caractère délétère confirmé au préalable chez d'autres patients, ou au contraire si elle a été identifiée dans la population générale sans effets pathologiques. Pour être considéré comme pathogène et cause de la maladie, un variant

1. Laboratoire ChemoCentryx (Etats-Unis).

2. Ces études sont financées par l'AIIRG-France.

doit être « rare » dans la population générale : soit jamais trouvé dans cette population dite contrôle, soit avec une fréquence très faible, moins de 0.1 % à 1 % des individus contrôlés. Une difficulté est que la fréquence d'un variant peut être différente selon la population contrôle étudiée. Par ailleurs, certains variants peuvent avoir été décrits comme responsables de la maladie alors que des données plus récentes remettent en cause sa pathogénicité.

Dans certains cas, il est nécessaire de recourir à des tests fonctionnels pour établir si le variant identifié a des conséquences sur les diverses fonctions de la protéine codée par ce gène. Un progrès important a été possible grâce au développement d'outils bioinformatiques, permettant la modélisation et la prédiction de l'effet fonctionnel des variations de séquences. Certains algorithmes permettent par exemple de prédire (il ne s'agit que de prédictions ; parfois les résultats sont discordants) l'effet d'un variant sur l'épissage (élimination des introns), ou encore d'évaluer l'effet fonctionnel du remplacement d'un acide aminé par un autre. Ces outils bioinformatiques deviennent de plus en plus performants, et apportent dorénavant une aide importante, voire incontournable dans l'interprétation des données.

Au total, l'interprétation est un travail complexe, et ne permet pas toujours d'aboutir à une conclusion formelle. Avec l'avènement des techniques d'analyse moléculaire à haut débit, et la génération de plus en plus facile d'une masse de données, l'interprétation risque de devenir de plus en plus difficile. Le développement d'outils bioinformatiques adaptés par des équipes de recherche est donc essentiel, nécessitant une concertation étroite entre le biologiste spécialiste du domaine (par exemple domaine du complément et du SHU atypique) et le bio-informaticien.

L'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.

Par ailleurs, l'étude d'un très grand nombre de gènes soulève des problèmes éthiques liés à la découverte fortuite de variants non liés à la maladie étudiée, mais connus pour être impliqués dans d'autres maladies dont les conséquences sur la santé du patient ou des membres de la famille sont importantes.

Des « biomarqueurs » sont-ils prédictifs de rechute du SHU atypique ?

On ne dispose pas aujourd'hui de biomarqueurs fiables permettant de surveiller la réponse thérapeutique.

Des études actuelles portent par exemple sur :

- la mesure de la concentration dans le sang ou dans l'urine de marqueurs solubles circulants d'activation du complément comme la voie terminale C5b9, le fragment de clivage Ba du Facteur B, le fragment de clivage C5a du C5 ;
- la production de C5b9 par des cellules endothéliales en culture mises au contact du sérum de patient.

Les résultats obtenus chez des patients atteints de SHU atypique pas encore traités, puis traités ainsi que chez des volontaires sains sont comparés. La prédictivité de ces tests reste à démontrer.

Les avancées dans le domaine du SHU atypique sont impressionnantes, au grand bénéfice des patients.

Les prochaines années verront probablement surgir d'autres gènes, d'autres médicaments, d'autres biomarqueurs et au final, une maladie encore mieux comprise et des patients encore mieux traités et, sait-on jamais, pour moins cher...

ANNEXES

LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET SES « BLOQUEURS »

Le système rénine-angiotensine

La rénine est produite par le rein.

Comme le montre le schéma, la rénine coupe l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine I.

L'angiotensine I sera lui-même transformé en angiotensine II par une enzyme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II agit ensuite sur des récepteurs présents dans le rein et dans les vaisseaux de l'ensemble de l'organisme.

Elle joue un rôle crucial dans :

- la rétention de sel (sodium) par les reins ;
- l'augmentation de la pression artérielle dans l'organisme ;
- l'augmentation de la pression dans les glomérules des reins ;
- la production de facteurs jouant un rôle dans l'inflammation et la fibrose dans les reins.

Toutes ces actions ont, à long terme, un effet néfaste qui est en partie contrebalancé par les nombreux médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine.

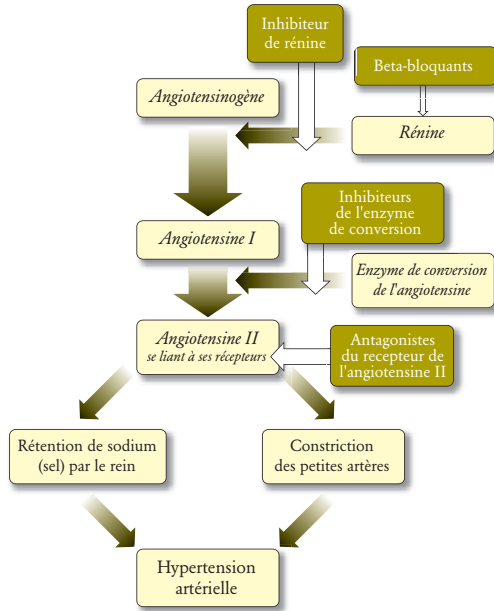
Les médicaments qui s'opposent au système rénine-angiotensine

Sur le schéma, différents bloqueurs du système rénine-angiotensine apparaissent dans les encadrés foncés.

Ces bloqueurs abaissent la pression artérielle. Ce sont :

- les bêtabloquants qui s'opposent à la libération de la rénine ;
- un inhibiteur de la rénine qui s'oppose à l'action de la rénine libérée ;

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou IEC) qui bloquent l'action de l'enzyme de conversion ;
- les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) qui empêchent l'angiotensine II de se fixer à ses récepteurs.



FONCTION RÉNALE

Comment l'évaluer ?

Le meilleur marqueur quantitatif de fonction rénale est le débit de filtration glomérulaire (DFG). En pratique clinique, il est estimé à partir d'équations dérivées du taux sanguin de créatinine.

La créatinine est une substance provenant des muscles, filtrée et excrétée dans les urines. Son taux dans le sang dépend de sa production (en rapport avec la masse musculaire) et de son élimination (assurée par le rein). Il augmente progressivement de la naissance à l'adolescence en raison du développement musculaire progressif. Le taux de créatinine doit être interprété en fonction du sexe (femme/homme) et de l'âge.

Pour estimer précisément la capacité du rein à éliminer la créatinine, les formules mathématiques prennent en compte le taux sanguin de créatinine.

Chez l'adulte, deux formules¹ établies sur de grands cohortes sont actuellement utilisées :

- formule MDRD (modification of diet in renal disease) ;
- formule CDK-EPI² (chronic kidney disease epidemiology).

Leurs résultats sont exprimés en millilitres par minute pour 1.73 m² de surface corporelle.

Chez l'enfant, l'estimation ne peut se faire qu'avec des formules spécifiquement pédiatriques. Le débit de filtration glomérulaire est très bas au cours des premiers mois de la vie, puis il augmente rapidement : de 20 millilitres par minute pour 1.73 m² de surface corporelle à la naissance, il atteint une valeur comparable à celle de l'adulte vers 2 ans.

Les stades de gravité d'une maladie rénale chronique

La valeur de débit de filtration glomérulaire permet de définir des stades qui guident la prise en charge.

<i>Fonction rénale et insuffisance rénale</i>		
Débit de filtration glomérulaire (ml/mn/1.73 m ²)	Atteinte rénale	Stade
supérieur à 90	Atteinte rénale avec DFG normal ou augmenté	1
60-90	DFG diminué	2
30-60	Insuffisance rénale modérée	3
15-30	Insuffisance rénale sévère	4
inférieur à 15	Insuffisance rénale terminale	5

Cette classification ne s'applique pas aux enfants de moins de 2 ans.

1. La formule de Cockcroft, autre formule estimant la fonction rénale, n'est plus utilisée en raison de son imprécision.

2. Elle a été retenue dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé.

LEXIQUE

Abord vasculaire. Accès à une veine, d'un diamètre important, d'abord facile, capable de donner un débit suffisant pour que le sang puisse par exemple être mis en circulation dans le circuit d'hémodialyse.

Acide aminé. Unité de base des protéines. Vingt acides aminés permettent la construction de toutes les protéines. L'assemblage normal des acides aminés dans chacune des protéines est déterminé par la succession normale de trois bases sur le gène correspondant. La chaîne d'acides aminés est enroulée et repliée dans l'espace. Toutes ces caractéristiques permettent à la protéine d'assurer sa fonction normale dans l'organisme.

Acide urique. Produit de dégradation de certaines protéines. Une partie est normalement filtrée par le rein et éliminée dans les urines.

Acidose. Situation de l'organisme qui ne peut éliminer convenablement les déchets, sources d'un excès d'acide.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). Molécule géante (en forme de pelote microscopique) présente dans le noyau de toutes les cellules où elle est l'un des constituants essentiels des chromosomes. L'ADN contient les informations génétiques présentes dans les cellules de tous les êtres vivants. Ces informations sont nécessaires à la vie des cellules. Elles se transmettent à chaque génération : quand les cellules se divisent, l'ADN se reproduit à l'identique, et chaque cellule reçoit l'intégralité de l'information génétique. L'ADN est disposé en deux brins antiparallèles, enroulés en double hélice. Chaque brin est composé d'un enchaînement de nucléotides différant par la présence d'une base : adénine, cytosine, guanine et thymine ; ces bases sont appariées deux à deux. Les séquences formant les gènes sont constituées par différentes combinaisons de ces bases. L'organisation en double brin permet à l'ADN d'être recopié à certains endroits lorsque les deux brins se séparent.

Albumine sanguine. Protéine la plus abondante dans le sang, fabriquée dans le foie, jouant un rôle important dans la répartition de l'eau entre le sang et les tissus et permettant le transport de certaines hormones et médicaments.

Allèles. Différentes variations possibles de l'ADN à un site (locus) donné d'un chromosome. A ce site, de nombreux allèles peuvent exister en même temps dans une population, mais seulement deux peuvent exister en même temps chez un individu. Les chromosomes allant par paires (l'un hérité du père et l'autre de la mère), chaque individu possède deux allèles qui peuvent être identiques ou différents.

Amniocentèse (ou ponction amniotique). Acte médical visant à prélever une petite quantité de liquide amniotique (le liquide dans lequel baigne le fœtus). Prescrite lors d'une consultation spécialisée, elle peut être pratiquée à partir de la 16^{ème} ou 17^{ème} semaine d'aménorrhée (arrêt des règles).

Analgésiques. Médicaments destinés à supprimer la douleur.

Anaphylaxie ou choc anaphylactique. Forme sévère d'allergie (alimentaire, médicamenteuse), rapide, violente nécessitant une intervention médicale d'urgence.

Anémie. Manque de globules rouges ou d'hémoglobine.

Anti-angiogéniques. Classe de médicaments empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (utilisée pour combattre la croissance d'une tumeur).

Antigène. Toute substance étrangère à l'organisme capable de déclencher une réponse du système immunitaire visant à l'éliminer.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Classe de médicaments qui réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation ; les termes « non stéroïdiens » les distinguent des médicaments « stéroïdiens », c'est-à-dire les corticoïdes.

Antigènes solubles urinaires. Composants de la membrane externe d'une bactérie, libérés dans l'urine (et aussi dans le liquide pleural, le liquide céphalorachidien).

Anti-micro ARN. Molécule synthétisée pour cibler les ARN afin de corriger ou modifier des voies biologiques anormales.

Antipyrétique. Médicament dont le rôle est de combattre la fièvre.

Antiseptique. Substance qui tue les bactéries ou prévient leur croissance sur les surfaces externes du corps.

Apoptose ou mort cellulaire programmée. Processus régulateur, strictement régulé, détruisant les cellules sénescents devenues inutiles, nécessaire au développement et au maintien du bon fonctionnement d'un organisme vivant.

Apparentés de premier degré. Les parents, les frères et sœurs, et les enfants.

Aquarétique. Qui augmente la quantité d'eau éliminée, mais non celle d'éléments comme le sodium.

Arachnoïde. L'une des trois membranes (les méninges) qui entourent le cerveau et la moelle épinière.

ARN. Acide ribonucléique de structure chimique voisine (bases azotées, phosphate, sucre) de celle de l'ADN, mais généralement sous forme de simple brin. L'un des brins de l'ADN est copié sous forme d'ARN messager qui transmettra l'information du gène pour la synthèse des protéines.

Artères coronaires. Artères recouvrant la surface du cœur et irriguant le muscle cardiaque (le myocarde).

Ascite. Accumulation de liquide dans l'abdomen.

Antagonistes du VEGF (*vascular-endothelial growth factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Produits opposés au VEGF (qui agit essentiellement sur les cellules de l'endothélium vasculaire et joue un rôle dans la croissance des tumeurs) utilisés afin d'arrêter la croissance des tumeurs.

Asymptomatique. Qui ne présente aucune manifestation clinique.

Asthénie. Fatigue physique.

Autorisation de mise sur le marché ou AMM. Autorisation donnée par les autorités compétentes nationales après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou européennes après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA) au titulaire des droits pour l'exploitation d'un médicament afin qu'il soit commercialisé. Le médicament doit satisfaire à des critères de tolérance, efficacité et qualité établis après des essais cliniques.

Barrière placentaire. L'une des fonctions du placenta qui protège l'embryon, puis le fœtus des toxiques auxquels la mère est exposée.

Base de données. Ensemble structuré et organisé permettant le stockage de grandes quantités d'informations afin d'en faciliter leur utilisation (ajout, mise à jour, recherche et éventuellement analyse).

Bases. Éléments azotés entrant dans la constitution de l'ADN, au nombre de quatre : adénine, thymine, guanine, cytosine ; comme l'ADN est formé de deux chaînes, les bases vont par paires. Il y a environ 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains.

Bicarbonates. Éléments essentiels de l'organisme permettant de lutter contre les acides apportés quotidiennement par les aliments.

Biomarqueur. Caractéristique mesurable des processus biologiques normaux ou pathologiques utilisée dans le dépistage dans une population, le diagnostic chez un individu, l'évaluation de la réponse à un traitement médical, l'évaluation de la rechute après traitement, l'évaluation de la tolérance à un traitement, l'évaluation de la toxicité d'une molécule.

Biopsie. Prélèvement sur un sujet vivant d'un fragment de tissu en vue d'une étude.

Caillot sanguin ou thrombus. Masse visqueuse composée principalement d'une protéine, la fibrine, servant à colmater les brèches dans les vaisseaux sanguins pour stopper l'hémorragie. En situation pathologique, il obstrue partiellement ou totalement un vaisseau, empêchant le sang d'alimenter en oxygène les organes se trouvant au-delà : on parle alors de thrombose.

Calcium. Élément indispensable au fonctionnement des cellules, jouant un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os. Il participe également au contrôle du rythme cardiaque, à la contraction et la relaxation musculaires (par exemple, la couche musculaire de la paroi des artères).

Capital veineux. Ensemble du réseau veineux qui peut être utilisé pour les prises de sang et les injections.

Cardiomyopathie ischémique. Maladie des artères coronaires entraînant une insuffisance d'apport d'oxygène dans le muscle cardiaque.

Cathéter. Tube souple et stérile introduit dans un vaisseau sanguin ou une cavité dans le but de prélever ou d'injecter un liquide.

Cathéter central pour circulation extracorporelle. Cathéter placé dans la circulation dite centrale, proche de l'oreillette droite du cœur et comportant deux points d'entrée et de sortie du sang (dit à double courant). Le sang du patient peut circuler à haut débit et être : soit filtré au cours d'une séance d'hémodialyse, soit séparé au cours d'une séance d'échanges plasmatiques.

Cellule. Unité de base de tous les organismes vivants, composée de trois éléments principaux : la membrane externe ; le cytoplasme dans lequel flottent les différents éléments qui assurent son fonctionnement ; le noyau qui contient l'ensemble du patrimoine génétique (ou génome). La cellule se nourrit, produit de l'énergie, échange des informations avec son entourage, se multiplie et meurt au bout d'un certain temps. Chez l'homme, les milliards de cellules sont réunies en tissus et en organes.

Cellules épithéliales. Cellules recouvrant la surface du corps (la peau) et les surfaces des cavités naturelles (bouche, tube digestif, bronches, appareil urinaire,...).

Cellules germinales. Cellules intervenant dans la fécondation.

Cellules somatiques. Ensemble des cellules d'un être humain à l'exception des cellules germinales.

Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Groupement de professionnels participant au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire.

Chambre sous-cutanée ou implantable. Petit boîtier (la chambre) et cathéter souple placés sous la peau, permettant d'accéder facilement aux veines pour les perfusions.

Choriocentèse. Acte médical visant à prélever les cellules des villosités chorionales (le futur placenta) afin soit de vérifier les chromosomes de l'enfant à naître, soit de faire une étude moléculaire génétique. Prescrite lors d'une consultation spécialisée, elle est réalisée vers la 10 ou 11^{ème} semaine d'aménorrhée.

CH50 (dosage). Dosage appréciant l'activité fonctionnelle globale de la voie classique et de la voie finale commune en mesurant la lyse de globules rouges provenant d'un autre organisme (des globules rouges de mouton). Le test hémolytique consiste à déterminer la plus petite quantité de plasma du patient capable d'entraîner la lyse de 50 % d'un nombre donné de globules rouges de moutons sensibilisés. Il est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin constitué d'un pool de plasmas normaux. Des techniques alternatives plus rapides sont utilisées par des laboratoires.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Syndrome acquis apparaissant dans de nombreuses situations pathologiques et caractérisé par la formation anormale de caillots de fibrine dans les vaisseaux sanguins de tout l'organisme.

Code génétique. Ensemble des règles de correspondance permettant la traduction des messages inscrits dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises. A chaque groupe de trois bases consécutives correspond un acide aminé donné et un seul. Le code génétique est universel.

Colite ischémique. Lésion de la paroi du côlon due à une mauvaise vascularisation et une diminution de l'apport en oxygène.

Corticoïdes. Médicaments principalement utilisés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Créatinine. Substance provenant de la destruction normale des cellules musculaires de l'organisme et éliminée par les urines. Sa concentration dans le sang (créatininémie) dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine, ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale.

Cross-match. Test réalisé avant transplantation et mettant en présence les lymphocytes (variété de globules blancs jouant un rôle essentiel dans la défense de l'organisme) du donneur et le sérum isolé du sang du receveur. Un cross-match positif, traduit par la destruction des lymphocytes du donneur, indique la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur et contre-indique la transplantation.

Cytométrie en flux. Méthode d'analyse de cellules en suspension, véhiculées à grande vitesse jusqu'à une chambre d'analyse traversée par des faisceaux lasers. L'interaction des cellules avec la lumière permet de caractériser et classer les cellules selon différents critères (taille, forme, complexité...).

Cytomégalovirus (CMV). Virus de grande taille responsable d'infections surtout chez des patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies (tels les patients traités par immunosuppresseurs).

Cytostatiques. Substances utilisées dans le traitement des cancers, pour bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaire.

Débit de filtration glomérulaire (DFG). Débit de formation de l'urine primitive dans les glomérules. C'est le reflet de la fonction rénale.

Déficit immunitaire combiné sévère. Maladie génétique grave du système immunitaire caractérisée par des infections fréquentes et des diarrhées chroniques dès les premiers mois de la vie. Plusieurs types sont distingués, selon les cellules ou molécules du système immunitaire qui sont déficientes, et selon le mode de transmission.

Déléteurs. Nuisibles.

Délétion. Suppression d'un ou de plusieurs nucléotides.

Demi-vie. Temps mis par une substance pour perdre la moitié de son activité.

de novo (variant). Variant survenu chez un individu né de parents qui n'en sont pas porteurs. L'anomalie est survenue spontanément au cours des divisions cellulaires durant la formation des spermatozoïdes ou des ovules.

Diabète insulino-dépendant. Carence en insuline (l'hormone maintenant l'équilibre du sucre dans l'organisme) provoquée par la destruction de certaines cellules du pancréas.

Dialyse. Processus de « nettoyage » artificiel des déchets du sang, en cas de dysfonctionnement des reins. C'est l'un des deux traitements de suppléance rénale (l'autre étant la transplantation). La dialyse permet d'éliminer les déchets toxiques qui s'accumulent dans le sang et de maintenir l'équilibre de l'eau et de la composition du sang. Les deux techniques de dialyse sont la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Le passage de l'une à l'autre est possible.

Dialyse péritonéale. Technique de dialyse reposant sur des échanges à travers le péritoine (la membrane semi perméable située dans l'abdomen et tapissant les intestins). Une solution de dialyse (dialysat) est injectée dans l'abdomen grâce un cathéter implanté chirurgicalement plusieurs semaines avant son utilisation et laissé à demeure. Les liquides et les déchets sont « piégés » dans la solution de dialyse qui est ensuite drainée hors de l'abdomen.

Dimère. Molécule comportant deux sous-unités.

Diurèse. Elimination urinaire de l'eau et des déchets.

Diurétiques. Médicaments qui augmentent l'élimination d'eau et de sel par les urines.

Donneur. Personne sur laquelle un prélèvement d'organes et/ou de tissus est effectué en vue d'une greffe.

Echographie. Technique d'imagerie médicale reposant sur l'émission d'un faisceau d'ultrasons par une sonde.

Eclampsie. Crise convulsive généralisée, engageant le pronostic vital de la mère et de l'enfant, nécessitant un traitement symptomatique (hypertension, convulsions) et un arrêt de la grossesse.

Ecouvillonnage rectal. Recueil de selles au moyen d'un écouvillon introduit dans le rectum (comme pour une prise de température).

EDTA. Acide éthylène diamine tétra-acétique qui inactive le calcium nécessaire à la coagulation.

Embryon. Nom donné à un organisme pendant les premiers stades de son développement. Chez l'humain, ce stade dure les huit premières semaines de la grossesse. Au delà, on parle de fœtus.

Encapsulée (bactérie). Bactérie enveloppée d'une enveloppe autour de la paroi, ce qui augmente sa résistance.

Enzyme. Protéine dont la fonction est de faciliter et accélérer les réactions biochimiques dans la cellule.

Epuration extrarénale. Méthode utilisée pour remplacer le travail des reins qui ne fonctionnent plus, en filtrant le sang chargé de déchets au travers de membranes, soit naturelles comme le péritoine utilisé dans la dialyse péritonéale, soit artificielles utilisées dans l'hémodialyse.

Erythropoïétine (EPO). Hormone fabriquée par les reins et stimulant la production des globules rouges (appelés aussi hématies). L'EPO synthétique ou recombinante humaine, fabriquée par génie génétique, permet de traiter l'anémie.

Essai clinique ou essai thérapeutique. Etude permettant d'évaluer chez des patients ayant la même pathologie les effets d'un médicament (nouvelle molécule ou molécule connue dans d'autres pathologies).

Essai ou étude de phase I. Teste une nouvelle molécule sur un petit groupe de volontaires sains dans le but d'étudier la tolérance et le devenir dans l'organisme.

Essai ou étude de phase II. Evalue l'efficacité de cette nouvelle molécule dans un petit groupe homogène de patients.

Essai ou étude de phase III. Evalue la tolérance et compare l'efficacité de la molécule à un traitement de référence ou à un placebo sur un grand nombre de patients (souvent dans plusieurs centres).

Examen cyto bactériologique des urines. Etude des cellules (globules blancs, globules rouges) et d'éventuelles bactéries présentes dans les urines.

Exome. Partie du génome constituée par les exons, les parties codantes des gènes.

Faux-sens (variant). Variant conduisant à un changement d'acide aminé au niveau de la protéine qui est généralement complète.

Fécondation. Fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule.

Fer. Élément indispensable à la formation de l'hémoglobine et permettant le transport de l'oxygène dans l'organisme.

Fibrine. Produit de transformation d'une protéine, le fibrinogène, présent dans le plasma. En devenant insoluble, la fibrine, se présentant comme des filaments, emprisonne les éléments figurés du sang et participe à l'obturation d'une plaie d'un vaisseau.

Fibrose. Remplacement d'un tissu normal ou d'un organe par des constituants ayant perdu les propriétés d'un tissu sain.

Fistule artério-veineuse. Communication créée chirurgicalement entre une artère et une veine superficielle, le plus souvent au niveau de l'avant-bras (en choisissant le bras non dominant). Elle permet d'augmenter le débit et la pression du sang dans la veine ce qui provoque sa dilatation, la rendant accessible aux ponctions afin de permettre la dialyse chronique.

Fœtus. Stade de développement d'un organisme, qui succède à l'embryon. Chez l'humain, ce stade dure de la 8^e semaine de la grossesse jusqu'à la naissance.

Formule MDRD (abréviation de *Modification of Diet in Renal Disease*). Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie, de l'âge et du sexe d'un patient adulte. Elle est exprimée en millilitres par minute.

Formule CDK-EPI. (abréviation de *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaborative*). Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie, de l'âge et du sexe d'un patient adulte. Elle est exprimée en millilitres par minute.

Fosse iliaque. Partie basse de l'abdomen, en dehors de la région ombilicale.

Génétique moléculaire. Analyse du génome par l'étude de l'enchaînement spécifique des nucléotides qui le constituent (Adénine, Thymines, Cytosine, Guanine).

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant l'ADN des cellules ou des organismes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas normalement (l'érythropoïétine, par exemple).

Génome. Ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce. Il est constitué d'ADN (mais le génome de certains virus est fait d'ARN).

Globulines plasmatiques. Type de protéines du plasma, différent de l'autre type, l'albumine.

Glucose. Source d'énergie pour tous les organes, notamment le cerveau. Le taux sanguin ou glycémie est régulé par plusieurs hormones, dont l'insuline.

Greffe de moelle ou greffe de cellules souches hématopoïétiques. Greffe consistant à transférer des cellules souches qui vont ensuite évoluer pour donner les cellules sanguines (les globules rouges qui véhiculent l'oxygène, les globules blancs qui luttent contre les infections et les plaquettes qui permettent la coagulation) d'un individu sain à un patient présentant une dysfonction de la moelle osseuse.

Greffon. Élément du corps humain qui doit être ou est greffé : un organe, un tissu ou encore des cellules.

Hématocrite. Volume occupé par les globules rouges dans le sang total.

Hématurie. Présence de sang dans les urines : visible (hématurie macroscopique) ou non visible (hématurie microscopique) détectée par un examen des urines.

Hémodialyse. Technique d'épuration extrarénale reposant sur des échanges entre le sang et un liquide au travers d'une membrane artificielle semi-perméable qui, séparant le compartiment sanguin du compartiment de liquide de dialyse, offre une surface d'échanges importante (cette partie du système est le dialyseur ou rein artificiel). Le sang du patient est transporté jusqu'au dialyseur, puis après épuration, lui est restitué. La technique nécessite : 1. Un circuit permettant la circulation sanguine extracorporelle (en dehors du corps), à usage unique. 2. Un système comprenant un générateur d'hémodialyse (une machine) qui permet la réalisation et le contrôle de la circulation extracorporelle, ainsi que la fabrication du liquide de dialyse, le contrôle des échanges et un dialyseur (stérile, jetable) permettant la réalisation des échanges. 3. Une installation de traitement de l'eau à partir de l'eau du réseau public (pour éliminer bactéries, toxines, métaux toxiques...). 4. Un abord vasculaire qui peut être soit une fistule artério-veineuse, soit une prothèse faisant un pont entre une artère et la veine, soit un cathéter dans une veine dite centrale (veine jugulaire interne au cou ou veine fémorale). L'hémodialyse peut être efficace pendant de longues durées (jusqu'à 20 ans et plus).

Hémoglobine. Protéine présente à l'intérieur des globules rouges et dont la principale fonction est le transport de l'oxygène. L'hémoglobine est riche en fer. Le manque d'hémoglobine a pour conséquence de baisser l'apport d'oxygène dans les différents tissus de l'organisme.

Hémolyse. Destruction des globules rouges.

Hémostase. Processus physiologique visant à maintenir l'intégrité vasculaire et la fluidité du sang. Technique utilisée pour interrompre un saignement et pour éviter l'hémorragie

Homologie. Cas particulier de similarité entre deux gènes ayant divergé à partir d'une séquence d'un ancêtre commun.

Homologues gènes. Gènes descendant d'un même gène ancestral.

Hormone. Molécule produite par un organe spécialisé et qui, transportée par le sang, va agir sur un organe ou un tissu situé à distance.

Hydrocéphalie. Accumulation excessive du volume du liquide céphalorachidien dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière.

Hydronéphrose. Augmentation du volume du bassinnet, des calices et souvent du rein, empêchant l'urine de s'écouler normalement.

Hyperglycémie. Concentration en sucre dans le sang anormalement élevée.

Hypertension artérielle gravidique. Hypertension artérielle apparue après 20 semaines d'aménorrhée, sans protéinurie.

Hypertension artérielle maligne. Élévation importante de la pression artérielle s'accompagnant d'une défaillance d'un organe (cardiaque, rénale, neurologique), pouvant entraîner le décès.

Hypoglycémie. Concentration en sucres dans le sang anormalement basse.

Hyperdensité. Augmentation de la densité des structures anatomiques se traduisant par une image claire, blanche au scanner.

Hypertension intracrânienne. Augmentation de la pression à l'intérieur de la boîte crânienne dont les causes sont multiples (lésion du cerveau, augmentation du liquide céphalo-rachidien, lésions des vaisseaux sanguins).

Immunité. Capacité de l'organisme à se défendre contre un antigène.

Immunité innée. Première barrière de défense contre les agents pathogènes.

Immunosuppresseurs. Médicaments capables de diminuer ou de supprimer les réponses naturelles du système immunitaire, c'est-à-dire sa capacité à rejeter tout antigène reconnu comme étranger. Ils sont utilisés chez tout patient transplanté afin d'éviter un rejet d'organe et dans le traitement de certaines maladies immunologiques.

Infarctus cérébral (ou accident vasculaire cérébral). Accident ischémique dû à l'occlusion d'une artère cérébrale.

Infarctus du myocarde. Destruction d'une zone du muscle cardiaque (le myocarde) due à l'occlusion d'une artère coronaire qui alimente le cœur en oxygène.

Infection invasive. Phénomène de migration qui conduit la bactérie (par exemple le pneumocoque) à traverser les barrières tissulaires pour « envahir » des parties du corps normalement sans germes (sang, salive, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural, liquide péricardique, liquide articulaire).

Inflammation. Ensemble des phénomènes réactionnels déclenchés, dans un organisme vivant, par un agent pathogène.

Inhibiteur calcique. Médicament qui freine la pénétration du calcium dans les cellules des vaisseaux sanguins, ce qui provoque une dilatation des artères et une amélioration de l'arrivée d'oxygène.

Inhibiteurs de la calcineurine. Molécules diminuant l'action de la calcineurine, une protéine impliquée dans de nombreux processus physiologiques comme la stimulation des lymphocytes T, et utilisées comme immunosuppresseurs.

Inhibiteurs de mTor. Molécules diminuant l'action de mTor, une protéine présente à l'intérieur des cellules et qui, activée, favorise la croissance des cellules et leur division, utilisées comme immunosuppresseurs.

Insertion. Addition d'un ou plusieurs nucléotides à la séquence normale d'un gène.

in silico. Approches permettant de simuler ou modéliser un phénomène biologique à l'aide d'outils informatiques.

Insuffisance cardiaque. Incapacité du muscle cardiaque de remplir sa fonction de pompe et d'assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins de l'organisme.

Insuffisance rénale. Perte de la fonction rénale.

Insuffisance rénale chronique. Perte lente et progressive des fonctions rénales.

Insuffisance rénale terminale. Perte irréversible des fonctions rénales nécessitant le recours à une suppléance (dialyse ou transplantation), car le rein ne fait plus face aux besoins de l'organisme.

Interféron. Protéine produite naturellement et principalement par les cellules du système immunitaire pour défendre l'organisme contre les agents pathogènes.

Intubation trachéale. Introduction d'un dispositif tubulaire dans la trachée pour assurer la liberté des voies aériennes.

Ionogramme sanguin. Dosage dans le sang des ions sodium (Na), potassium (K), chlore (Cl), calcium (Ca), magnésium (Mg), bicarbonates (CO₃).

IRM (Imagerie par résonance magnétique). Technique d'imagerie médicale exploitant les propriétés magnétiques des noyaux de l'atome d'hydrogène, abondants dans l'eau contenue dans le corps humain. En présence d'un champ magnétique, ces noyaux absorbent l'énergie délivrée par une onde radio. Les tissus vivants restituent l'énergie sous forme d'un signal qui est enregistré. Un traitement par ordinateur permet de faire la synthèse de tous les signaux recueillis et de construire une image. Ce n'est pas un examen invasif et il n'y a pas d'exposition à des rayons X.

Ischémie. Diminution de l'apport sanguin dans un organe, entraînant essentiellement une baisse de l'oxygénation des tissus de l'organe en dessous de ses besoins et la perturbation, voire l'arrêt de sa fonction.

Ischémie-reperfusion. Processus lié à la carence en oxygène ou ischémie lors du prélèvement d'un greffon et de sa conservation dans un liquide et la ré-oxygénation brutale (re-perfusion lors de la transplantation). Le greffon subit des lésions potentiellement irréversibles, qui peuvent secondairement s'aggraver lors de la transplantation et sont responsables d'un moins bon fonctionnement du greffon et d'une survie diminuée à long terme.

Liquide amniotique. Liquide dans lequel baigne le fœtus pendant toute la grossesse.

Lymphocytes. Variété de globules blancs dont il existe deux types, les lymphocytes B et les lymphocytes T.
Lymphocytes T. Globules blancs pouvant sécréter des molécules ayant la capacité de détruire les cellules étrangères.

Lymphocytes B. Globules blancs spécialisés dans la production d'anticorps (des immunoglobulines) chargés de reconnaître des antigènes.

Lyse. Désintégration de la membrane d'une cellule par un agent physique, chimique, biologique provoquant la mort de la cellule.

Médicaments orphelins. Médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies létales ou très graves, mais qui sont si rares que les promoteurs ne sont pas disposés à les développer dans des conditions de commercialisation habituelle. L'octroi du statut permet d'obtenir des avantages pour le développement du produit mais ne suffit pas à une recommandation d'efficacité, de tolérance, nécessaire pour l'autorisation de mise sur le marché.

Mégacaryocyte. Cellule géante présente dans la moelle osseuse et responsable de la production des plaquettes sanguines.

Micro-ARN. Petites molécules d'ARN participant à la régulation de quasiment tous les processus cellulaires.

Microcéphalie. Taille anormalement petite du crâne.

Moelle osseuse. Tissu situé au centre des os et produisant la majeure partie des différentes cellules souches du sang : globules rouges (ou hématies), globules blancs (ou leucocytes) et plaquettes.

Monoclonaux. Issus d'une même cellule initiale, donc rigoureusement identiques.

Néphélométrie. Méthode utilisée pour évaluer la concentration d'une protéine spécifique (albumine, immunoglobuline, transferrine, etc.), précipitée par l'anticorps correspondant. L'intensité d'un rayonnement laser diffusé à travers un échantillon de ce sérum est mesurée : elle est proportionnelle à la concentration de la substance étudiée et est comparée à celui d'une gamme étalon.

Néphrectomie. Ablation de la totalité ou d'une partie du rein.

Noyau. Centre de commande de la cellule, entouré d'une membrane et contenant l'ADN sous forme de chromosomes.

Nucléotide. Unité élémentaire de l'ADN, formée de l'union d'un sucre, de phosphate et d'une base.

Numération formule sanguine (NFS). Examen comprenant le comptage de toutes les cellules ou éléments figurés du sang.

Nystagmus. Oscillations involontaires et saccadées du globe oculaire.

Œdème. Gonflement dû à la présence anormale de liquide.

Oligo-anurie. Diminution très importante de la diurèse.

Palpables (reins). Perçus avec les mains. Normalement, les reins, organes profonds, ne sont pas perçus par les mains.

Pancréatite. Inflammation du pancréas.

PCR (*polymerase chain reaction*). Technique permettant d'obtenir, à partir d'un échantillon d'ADN, un très grand nombre (plusieurs millions) de copies d'une séquence choisie.

Pénétrance d'une maladie. Probabilité qu'un individu exprime la maladie alors qu'il est porteur d'une anomalie génétique responsable de cette maladie. La pénétrance est dite complète si tous les porteurs sont malades ; une pénétrance incomplète signifie que certains porteurs de l'anomalie ne seront pas malades.

Perforation intestinale. Trou dans la paroi de l'intestin grêle ou du côlon.

Péritoine. Membrane semi-perméable tapissant les intestins, composée de deux feuillets, l'un tapissant la cavité abdominale, l'autre au contact direct des organes.

Péritonite. Infection sévère du péritoine due à des bactéries et provenant d'une suppuration ou perforation du tube digestif.

Pétéchies. Taches dues à l'infiltration de sang sous la peau ou les muqueuses et provoquée par la rupture d'un capillaire sanguin.

Phosphore. Élément indispensable au fonctionnement des cellules, jouant un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os.

PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique). Recherche effectuée chez l'homme (malade ou non) pour participer à l'amélioration de la qualité des soins par l'évaluation de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques, valider scientifiquement les nouvelles connaissances médicales en vue d'un repérage des innovations thérapeutiques et de la mise en œuvre de stratégies de diffusion dans le système de santé.

Placebo. Préparation dépourvue de principe actif, utilisée dans un essai clinique pour apprécier par comparaison l'efficacité d'un produit testé.

Placenta. Organe reliant le fœtus et la mère au niveau de l'utérus, remplissant diverses fonctions essentielles pour la croissance de l'enfant.

Plaquettes. Petites cellules sans noyau circulant dans le sang et responsables de la coagulation. Produites en permanence par les cellules souches dites « hématopoïétiques » de la moelle osseuse, elles sont les premiers éléments, en cas de coupure d'un vaisseau sanguin, à former un agrégat pour stopper la fuite de sang.

Plasma sanguin. Partie liquide du sang dans laquelle baignent les cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes) et sont dissoutes les substances (hormones, protéides et en particulier l'albumine, lipides, glucides, sels minéraux) que le sang transporte.

Plasma frais congelé. Elaboré à partir de sang total, le plasma est séparé des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes par centrifugation, puis congelé dans les 24 heures suivant son prélèvement.

Polymère. Molécule formée de plusieurs molécules plus petites et de nature identique.

Polynucléaire. Variété de globules blancs destinés à lutter contre les infections.

Portage. Hébergement d'un agent pathogène, capable de transmettre la maladie à d'autres personnes, par une personne qui ne présente aucun symptôme de la maladie.

Post partum. Période qui débute après l'accouchement et se termine au retour de couches, avec l'apparition des règles.

Potassium. Élément indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cœur, l'excitabilité des cellules nerveuses et la contraction des muscles.

Pré-symptomatique. Individu porteur d'une anomalie, ne présentant pas les symptômes de la maladie, mais ayant un risque proche de 100 % de la développer dans le futur.

Pré-éclampsie. Dysfonctionnement du placenta se traduisant par la survenue d'une hypertension artérielle sévère dans la seconde moitié de la grossesse, pouvant s'accompagner d'une protéinurie, œdèmes et syndrome néphrotique et nécessitant un traitement antihypertenseur d'urgence. Non traitée, elle risque d'entraîner des complications gravissimes comme l'éclampsie, crise convulsive, suivie de coma survenant à la fin de la grossesse.

Protéines. Molécules complexes et variées (peut-être 100.000 différentes dans l'organisme humain) composées d'une chaîne d'acides aminés intervenant dans la structure ou dans le fonctionnement des cellules et de l'organisme. Chaque protéine a une fonction qui lui est propre : enzymes, hormones, récepteurs, anticorps.

Protéinurie. Présence de protéines dans l'urine en quantité supérieure à la normale.

Purpura. Lésions hémorragiques causées par une extravasation du sang dans la peau et formant des lésions pourpres ne s'effaçant pas lorsqu'une lame de verre transparente comprime la peau.

Réarrangement génomique. Modification de l'organisation générale d'un génome par le déplacement, la suppression ou la duplication de certaines parties de sa séquence, survenant dans une même molécule d'ADN ou entre différentes molécules d'ADN.

Récepteur. Protéine généralement située à la surface d'une cellule et dont le rôle est de recevoir un message spécifique émis par une autre cellule, puis de convertir ce message en un signal. Ce signal a des effets moléculaires variés et peut entraîner des changements de la cellule. On connaît de nombreux récepteurs par cellule, de natures différentes, adaptées aux messages qu'ils reçoivent.

Receveur. Personne qui bénéficie d'une greffe.

Reflux gastro-œsophagien. Remontée du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage.

Rejet de greffe. Réaction immunitaire normale provoquée par l'introduction dans l'organisme d'un organe qui n'a pas le même système HLA et qui est immédiatement perçu comme une agression. Cette réaction peut aboutir à la destruction du greffon en l'absence de traitement approprié. Le rejet est un risque permanent. Il doit être contré par des médicaments immunosuppresseurs pris tant que la greffe fonctionne.

Rénine. Hormone fabriquée par le rein, qui aide à réguler le volume en eau de l'organisme et la pression artérielle.

Repliée (protéine). Conformation tridimensionnelle caractéristique que prend la protéine pour exercer ses fonctions normales. Si un variant pathogène modifie la structure de la protéine, il est possible que la protéine ne soit pas complètement fonctionnelle ayant, par exemple, des domaines de liaison avec d'autres protéines devenus inaccessibles.

Rétinite pigmentaire. Maladie dégénérative de l'œil caractérisée par une perte progressive et graduelle de la vision.

Scanner (ou tomodensitométrie (le mot scanner est seul utilisé dans le livret). Méthode d'imagerie médicale qui utilise des rayons X pour visualiser un organe par coupes. Cette technique permet de mesurer l'absorption des rayonnements selon le milieu traversé. Les informations recueillies sont traitées par ordinateur et reconstituent la partie du corps par tranches de quelques millimètres. Un examen approfondi des images obtenues est nécessaire. Généralement, un produit de contraste (à base d'iode) est utilisé pour améliorer la qualité des images. Les doses de rayons X utilisées sont faibles, mais il est nécessaire de prendre des précautions, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte.

Septicémie ou sepsis. Infection généralisée, due à des bactéries, qui se propage dans l'organisme par voie sanguine à partir d'un foyer infectieux initial.

Sérotype. Caractéristique antigénique de certains microorganismes permettant de les différencier des souches appartenant à une même espèce.

Séquençage. Détermination de l'enchaînement des nucléotides sur l'ADN.

Séquençage haut débit (aussi appelée NGS pour *next-generation sequencing*). Nouvelle génération de séquenceurs permettant de séquencer en routine les génomes entiers ou leurs régions codantes (les exomes).

Séquence. Ordre particulier de l'enchaînement des nucléotides.

Sodium. Élément qui régule les mouvements d'eau à travers les cellules et les tissus et joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle.

Sténose intestinale. Rétrécissement progressif de la lumière de l'intestin.

Syndrome. Association de plusieurs signes cliniques reliés par un lien de cause.

Syndrome HELLP. Complication rare de la grossesse caractérisée par un dysfonctionnement du foie et par des troubles de la coagulation, pouvant se développer à la fin de la grossesse et nécessitant une césarienne) ou après la naissance.

Syndrome néphrotique. Résultant d'une augmentation de la perméabilité des capillaires glomérulaires, il se traduit par une augmentation des protéines dans l'urine et une baisse de leur taux dans le sang (hypoprotidémie).

Système HLA (*Human leucocyte antigen* ou antigène leucocytaire humain). Système permettant à l'organisme de reconnaître « ce qui est soi » et « ce qui n'est pas soi » et jouant un rôle fondamental dans la

tolérance à une greffe. Il regroupe des protéines présentes sur toutes les cellules de l'organisme (sauf les globules rouges), et spécifiques de l'identité de chaque individu. Une prise de sang suffit pour effectuer un typage. Ces protéines sont codées par un groupe de gènes dont les principaux sont HLA-A, HLA-B, HLA-C (classe I) et HLA-DR, HLA-DQ, et HLA-DP (classe II), tous situés sur le chromosome 6.

Système immunitaire. Système de défense qui protège l'organisme contre tout élément étranger (bactéries, virus, parasites) ou anormal (cellules cancéreuses).

Téatogène (effet). Augmentation du risque de malformation du fœtus par des substances chimiques, physiques ou biologiques.

Test d'activation de l'antigène T. Test confirmant l'exposition à l'antigène T suspectée par l'agglutination des globules rouges du patient avec différents plasmas possédant ou ne possédant pas l'anticorps anti-T. Le test d'activation lui utilise différentes lectines.

Test de Coombs. Mise en évidence à la surfaces des globules rouges d'anticorps capables de les détruire, produits par la personne elle-même contre ses propres cellules.

Tissu. Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisées dans une même fonction. Un organe est généralement composé de plusieurs tissus.

Tolérance (médicament). Capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration d'un médicament.

Toxines. Substances toxiques synthétisées par des organismes vivants comme les bactéries.

Traitement symptomatique. Qui supprime ou diminue les symptômes sans traiter la cause.

Troponine. Ensemble de protéines intervenant dans la contraction musculaire, y compris celle du muscle cardiaque.

Trophoblaste. Tissu présent au tout début du développement de l'embryon et qui deviendra le placenta.

Urée. Déchet provenant de la dégradation des protéines. En cas de défaillance des reins, le taux d'urée dans le sang augmente.

Veine jugulaire interne. Veine profonde (la plus grosse) du cou qui ramène le sang du cerveau et du visage vers le cœur.

Veine cave supérieure. Veine située dans le thorax qui ramène la majeure partie du sang de la partie supérieure du corps vers l'oreillette droite du cœur.

Ventilation artificielle ou respiration artificielle. Méthodes utilisées pour apporter de l'air ou de l'oxygène aux poumons lorsque la respiration spontanée est inefficace ou arrêtée.

Virulence (gènes de). Gènes contribuant à l'établissement d'un pouvoir pathogène d'une bactérie.

Vitamine B12 (cobalamine ou Cbl). Vitamine essentielle au bon fonctionnement du système nerveux et à la synthèse des globules rouges.

Vitamine D. Vitamine indispensable au bon développement et au fonctionnement normal des os et des dents. Une partie est apportée par l'alimentation et l'autre est formée par la peau sous l'action des rayons solaires. Le rein la transforme en forme active.

ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

Créée en 1988, régie par la loi de 1901,
reconnue d'utilité publique en 2007

Association habilitée à représenter les patients auprès des Établissements de Santé
Composée de bénévoles animés par des valeurs d'écoute, de solidarité et d'espoir : chacun combat sa maladie et aussi celles dont souffrent les autres afin d'unir leurs forces contre toutes les maladies.

SES OBJECTIFS

Informers les patients sur tous les sujets afférents aux maladies rénales génétiques. Les aider dans le parcours du combattant lorsque survient la maladie. Soutenir la recherche médicale sur ces maladies.

SES ACTIONS EN FAVEUR DES PATIENTS

INFORMATION

Journées annuelles, Ateliers par maladie, Réunions spécifiques par maladie, Conférences internationales (Syndrome d'Alport, Syndrome hémolytique et urémique atypique, Cystinose).
Journal Néphrogène, Infolettre, page Facebook, site (www.airg-france.fr)
Livrets par maladie.

AIDE AU PATIENT

Permanence, un lieu d'écoute et de réconfort (airg.permanence@orange.fr)
Présence dans les hôpitaux.

Dialogue entre les patients et les médecins. Collaboration avec les centres de référence des maladies rares et le réseau national des maladies rénales rares de l'enfant et de l'adulte (ORKID). Participation à la Semaine du Rein.

SOUTIEN À LA RECHERCHE

Plus d'un million d'euros attribués en 8 ans pour aider la Recherche médicale sur les maladies rénales génétiques.
Deux appels d'offres en 2015 (40000 € pour la polykystose autosomique dominante, 40000 € pour les maladies rénales génétiques).
Un appel d'offres international en 2016 (150.000 € pour le syndrome d'Alport).

PROMOTION DU DON D'ORGANES,
notamment de son vivant

CONCERTATION AVEC LES MÉDECINS

Le Conseil scientifique, rassemblant néphrologues et généticiens, oriente l'action scientifique et anime les réunions de patients.

ACTION RÉGIONALE

Délégués et Correspondants, Antennes de l'AIRG-France et également Adhérents actifs mettant tous leur bonne volonté et leurs idées au service de l'Association.

ACTION INTERNATIONALE

Diffusion de son message en Europe et au Maghreb en aidant à la création d'AIRG-sœurs, AIRG-España, AIRG-Suisse, AIRG-Belgique et AIRG-Maroc. Création de la Fédération des maladies rares, la FEDERG.

**SOUTENEZ SON ACTION
EN ADHÉRANT**



BULLETIN D'ADHÉSION

Pour soutenir les efforts de l'AIRG-France dans son action d'aide, d'information aux malades et de soutien à la recherche sur les maladies rénales génétique (MRG).

Je demande ou renouvelle mon adhésion en tant que :

Membre actif (cotisation à partir de 30 €) : €

Membre Bienfaiteur (cotisation à partir de 100 €) : €

Membre Donateur (montant libre)

pour l'AIRG-France : €

pour la Recherche médicale : €

pour une Maladie particulière : €

Don ponctuel et occasionnel

pour l'AIRG-France : €

pour la Recherche médicale : €

pour une Maladie particulière : €

MES COORDONNÉES

Nom :

Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Email :

Téléphone :

Date : Signature :

Ci-joint mon règlement de €.

Chèque à libeller à l'ordre de l'AIRG-France

et à renvoyer avec ce bulletin à:

AIRG-France BP 78 - 75261 Paris cedex 06

**Les contribuables particuliers bénéficient
d'une déduction fiscale égale à 66 % du montant de leurs dons
(article 200 du code général des impôts).**

Ainsi un don de 100 € ne coûtera au donateur que 34 €.

Pour les entreprises, la déduction est de 60 % (article 238bis du code général des impôts).

Bureau

Présidente	Sandra Sarthou
Trésorier	Jean-Pierre Schiltz
Secrétaire	Michel Laurent

Administrateurs

Catherine Cabantous	Aquitaine
François Couppey	Languedoc - Roussillon
Catherine Jagu	Centre
Laetitia Lepoix	Ile de France
Nicolas Mullier	Nord - Pas de Calais
Nicole Patin-Raybaud	Midi Pyrénées
Roger Pierré	Ile de France
Daniel Renault	Délégué FEDERG
Michel Rocheteau	Ile de France
Dominique Rousiot	Ile de France
Valérie Slama	Bouches du Rhône
Carmen Valenzuela-Blanca	Ile de France

Contact : airg.permanence@orange.fr

Association AIRG-France - BP 78 - 75261 Paris Cedex 06
01 53 10 89 98 - www.airg.fr

En 2009, l'AIRG-France a obtenu les distinctions suivantes :



*Médaille
Jean Hamburger
de la Société de Néphrologie*



*Médaille d'or
de l'Académie Française
de Médecine*

Président

Pr. Georges Deschênes Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris

Président d'honneur

Pr Jean-Pierre Grünfeld CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Membres

Pr Eric Alamartine Hôpital Nord-CHU de Saint Etienne-
Pr Corinne Antignac Imagine, Institut des Maladies génétiques, Paris
Dr Aurélia Bertholet-Thomas Hôpital Femme Mère Enfant-CHU de Lyon
Pr Dominique Chauveau CHU-Hôpital Rangueil, Toulouse
Pr Pierre Cochat Hôpital Femme Mère Enfant-CHU de Lyon
Pr Christian Combe Groupe hospitalier Pellegrin-CHU de Bordeaux
Pr Thierry Hannedouche Hôpital civil-CHU de Strasbourg
Dr Laurence Heidet Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Pr Dominique Joly Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Pr Bertrand Knebelmann Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Pr Patrick Niaudet Agence de la biomédecine, Paris
Pr Yves Pirson Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
Dr Philippe Rieu Hôpital Maison Blanche-CHU de Reims
Dr Rémi Salomon Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Pr Michel Tsimaratos Hôpital de la Timone-CHU de Marseille
Dr Philippe Vanhille Centre hospitalier de Valenciennes

ÉDITIONS AIRG

Livrets déjà parus

LE SYNDROME D'ALPORT

(Seconde édition)

-

LA CYSTINOSE

(Seconde édition)

-

LA MALADIE DE FABRY

-

LA NÉPHRONOPHTISE

-

LA NÉPHROPATHIE à IgA

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

-

LA CYSTINURIE

-

HYPEROXALURIES PRIMITIVES

-

LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

(Troisième édition)

Ce livret a été réalisé avec le soutien
de l'Association Talents et Partage.



AIRG
France

Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques

www.airg-france.fr

L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a trois missions principales :

Informer sur les maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients ainsi que sur le don d'organes et la greffe rénale.

Aider les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien réciproque.

Soutenir la recherche visant à comprendre les causes des maladies rénales génétiques et à lutter contre leurs conséquences.

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients atteints de Syndrome hémolytique et urémique atypique et aux parents d'enfants atteints. Il détaille les aspects cliniques de la maladie touchant essentiellement les reins et explique les particularités de sa transmission héréditaire. Il souligne l'urgence de sa prise en charge. Il précise aussi les découvertes des 20 dernières années qui ont permis d'élucider les mécanismes aboutissant à la formation des lésions des micro-vaisseaux sanguins. Une large place est faite à l'émergence d'un traitement dont l'efficacité remarquable a révolutionné le pronostic.

Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.

Ce livret a été réalisé avec le soutien
de l'Association Talents et Partage.



**Talents
& Partage**
ASSOCIATION DE SOLIDARITÉ
DES SALARIÉS ET DES RETRAITÉS
DU GROUPE SOCIÉTÉ GÉNÉRALE