

Le syndrome hémolytique et urémique atypique Un prototype de maladie due à la perte du contrôle du complément

Avec une incidence de 0,15 à 0,30 nouveau patient par million d'habitants et par an, le syndrome hémolytique et urémique atypique fait partie des maladies dites rares. Des progrès importants ont été faits ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie : de nombreuses mutations responsables d'une perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément ont été identifiées.

PAR LE Pr CHANTAL LOIRAT (a) ET
LE Dr VERONIQUE FREMEAUX-BACCHI (b)

LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE et urémique (SHU), caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë, est dû à des lésions des endothéliums vasculaires aboutissant à des lésions de microangiopathie thrombotique. Chez l'enfant, la forme habituelle (90 à 95 % des cas) est le SHU dit typique ou postdiarrhé, lié à une infection par des *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines. Certains SHU de l'adulte sont dus à des infections (VIH), des médicaments (gemcitabine, ciclosporine), des maladies systémiques (lupus), des cancers. Les SHU sans cause identifiée, dits atypiques (SHUa), sont rares mais évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) dans 50 % des cas. Le risque de récidive après transplantation rénale est très élevé. La plasmathérapie est à ce jour le traitement de première ligne. Les progrès dans la compréhension des mécanismes ouvrent aujourd'hui la voie vers des thérapeutiques innovantes par les bloqueurs du complément, tel l'éculizumab.

Le complément est le principal système de défense contre les microbes chez l'homme. Les surfaces bactériennes induisent l'activation de la voie alterne du complément, qui aboutit au dépôt de C3b à leur surface et à la formation de la C3 convertase alterne. Celle-ci amplifie l'activation du complément et la formation de C3b, aboutissant à la formation du complexe terminal d'attaque (C5b9), responsable de la phagocytose et de la lyse des microbes. Cette réaction est très strictement contrôlée à la surface des cellules de l'hôte par les régulateurs que sont le facteur H (FH), le facteur I (FI) et la Membrane Cofactor Protein (MCP ou CD46) (figure 1).

Le FH et le FI sont des protéines présentes dans le sang circulant, tandis que MCP est une protéine ancrée dans les membranes de toutes les cellules, sauf les globules rouges. Les cellules endothéliales et les membranes basales glomérulaires sont riches en molécules polyanioniques, sur lesquelles le FH se fixe, assurant ainsi leur protection contre l'attaque du complément (figure 2).

Le FH, le FI et MCP coopèrent localement pour inactiver le C3b et ainsi prévenir l'amplification du clivage de C3 en C3b et de la formation de la C3 convertase. Les mutations du FH, du FI ou de MCP entraînent un défaut de fonction de

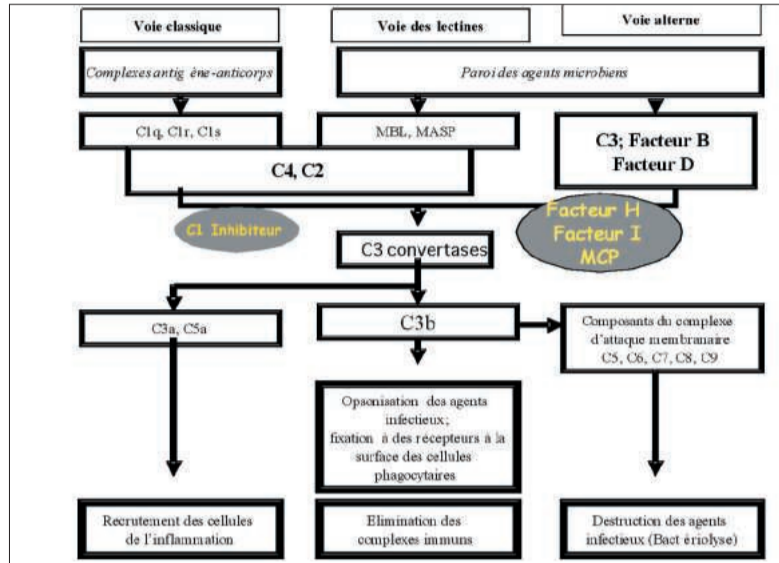


Figure 1 - Voies d'activation et de régulation du complément

ces protéines qui n'assurent plus une protection efficace des cellules endothéliales contre l'activation du complément. Cette protection inadaptée entraîne une formation du complexe d'attaque C5b9 à la surface des cellules endothéliales, à l'origine des altérations de ces cellules.

Une perte de la régulation du complément chez 70 % des patients. De nombreux travaux ont permis, ces dix dernières années, d'impliquer trois protéines de régulation de la voie alterne du complément, le FH, la MCP ou CD46 et le FI, et deux protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (FB) dans la pathogénie du SHUa (1, 2) (figure 3).

La possibilité d'un taux bas de C3 ou de FH, notée dès 1973, a été le premier argument orientant vers le rôle du complément, mais ce n'est qu'en 1998 que des mutations du FH ont été identifiées. Depuis, une

centaine de mutations du FH ont été rapportées. Les mutations de FH sont en cause dans 20 à 30 % des SHUa. Un taux normal de C3 et de FH n'élimine pas la possibilité d'une mutation. Un grand nombre de mutations, le plus souvent dans les SCR 19 ou 20, modifient la fonction du FH sans modifier son taux circulant.

Les mutations de MCP, rapportées pour la première fois en 2003, semblent plus fréquentes dans les SHU à début pédiatrique et sont mises en évidence chez 9 à 15 % des patients. Celles du FI, décrites en 2004 par notre groupe, sont observées dans 2 et 10 % des cas.

En 2005, notre groupe a décrit des SHUa associés à la présence d'anticorps anti-FH (3, 4). Ils représentent 10 % des SHUa chez l'enfant, mais sont exceptionnels chez l'adulte.

En 2008, des mutations du FB ont été découvertes. Elles sont très

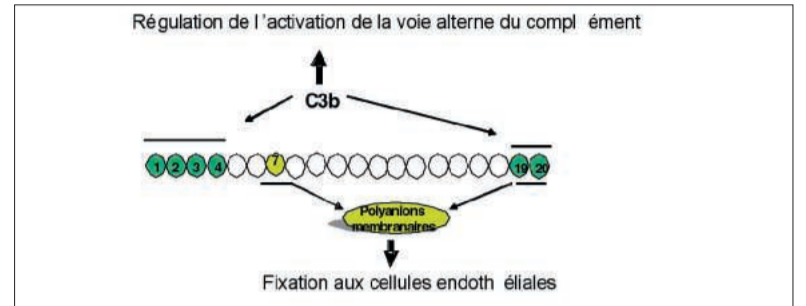


Figure 2 - Facteur H avec ses sites de liaison

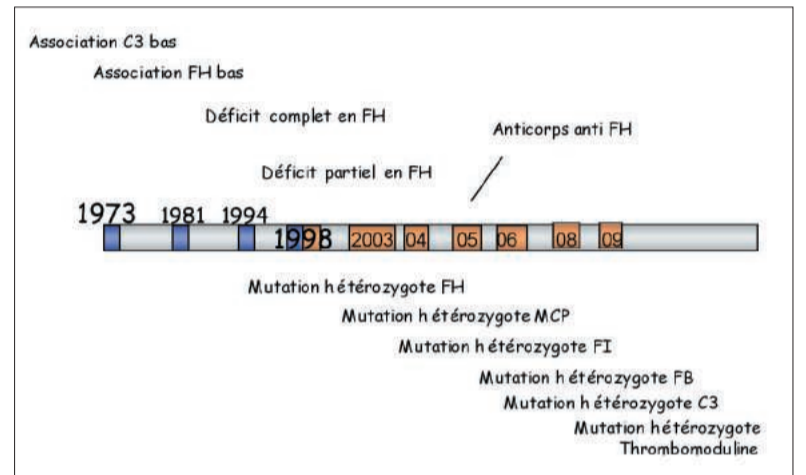


Figure 3 - Historique du rôle du complément dans le SHU atypique

rares et ont la particularité d'être associées à un gain de fonction, c'est-à-dire une capacité du FB à interagir plus efficacement avec le C3b et donc à former une C3 convertase dont la durée de vie est plus longue.

À la même période, notre groupe a décrit les premières mutations de C3 (5). Le C3 muté perd sa capacité à se lier au FH et à MCP, laissant au FB la possibilité de former une C3 convertase alterne. Il s'agit donc aussi de mutations « gain de fonction ».

Enfin, récemment, des mutations ont été identifiées sur le gène de la

thrombomoduline, protéine membranaire de la coagulation qui présente la particularité d'être un cofacteur du clivage de C3b (6).

- (a) Service de néphrologie, hôpital Robert-Debré, Paris; (b) service d'immunologie biologique, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
(1) Loirat C, et al. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1957-72.
(2) Kavanagh D, et coll. *Annu Rev Med* 2008;59:293-309.
(3) Dragon-Durey MA, et coll. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 555-63.
(4) Skerka C, et coll. *Thromb Haemost* 2009;101: 227-32.
(5) Fremaux-Bacchi V, et coll. *Blood* 2008; 112:4948-52.
(6) Delvaeye M, et coll. *New Engl J Med* 2009; 361: 345-357.

Statine et hémodialyse

Une nouvelle analyse d'AURORA est en cours

Selon les données de l'essai AURORA, la mise en route d'un traitement par rosuvastatine n'entraîne pas de diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients hémodialysés. Des analyses complémentaires pourraient néanmoins moduler ces résultats et permettre d'établir les conditions dans lesquelles cette thérapeutique pourrait avoir un effet favorable. Les explications du Pr Faiez Zannad.

COMME LE rappelle le Pr Faiez Zannad, « les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité chez les patients atteints d'insuffisance rénale; elles sont responsables de plus de la moitié des décès en cas d'insuffisance rénale terminale ». Les sujets hémodialysés présentent entre 10 et 20 fois plus de maladies cardiovasculaires que les témoins de même âge non insuffisants rénaux. Or ces malades sont exclus des essais cliniques, notamment en raison des modifications pharmacocinétiques liées à leur insuffisance rénale. Si bien que l'on ne dispose d'aucune donnée sur le rapport bé-

néfice-risque des médicaments prescrits couramment chez ces patients dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire. « Leur utilisation est donc purement spéculative, à partir d'extrapolations hasardeuses », souligne le Pr Zannad. La situation pourrait évoluer grâce à la mise en place récente de quelques grands essais de prévention cardio-vasculaire dans cette population à haut risque.

FOSIDIAL a été la première étude randomisée menée chez des hémodialysés pour évaluer l'efficacité d'un IEC, le foinopril. Ses résultats indiquaient un bénéfice du foinopril, mais tout juste statistiquement significatif après ajustement, sans doute en raison du nombre limité de patients, précise le Pr Zannad, qui a conduit cet essai avec des investigateurs français.

Une étude de plus grande ampleur, AURORA (1), a, à son tour, été mise en œuvre pour évaluer l'efficacité d'une statine, la rosuvastatine. Il s'agissait d'un essai international, multicentrique, randomisé, ayant inclus 2776 patients hémodialysés, âgés de 50 à 80 ans. Le critère de jugement principal était un indice composite associant les décès d'ori-

gine cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde et les AVC non mortels. Après trois mois de traitement, les patients sous rosuvastatine ont présenté une baisse de 43 % de leur LDL cholestérol. Au cours des 3,8 années de suivi moyen, 396 patients sous rosuvastatine et 408 sous placebo ont atteint le critère de jugement principal, ce qui correspond, respectivement, à 9,2 et 9,8 événements pour 100 patients-années, une différence non statistiquement significative. Conclusion, chez les patients hémodialysés, la rosuvastatine n'a pas d'effet sur la mortalité cardio-vasculaire, ni sur la survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Des résultats décevants, d'autant que l'analyse des sous-groupes de patients n'a pas non plus été concluante, note le Pr Zannad.

Comment expliquer l'absence d'effet cardioprotecteur de cette statine chez ces patients ? Sans doute par une action paradoxale de l'hypercholestérolémie observée chez les insuffisants rénaux : il semble en effet qu'un taux élevé de cholestérol ait un certain effet protecteur. Si la baisse du cholestérol

induite par les statines n'est pas associée à une diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, ces médicaments pourraient néanmoins avoir un impact chez certains patients, notamment par leur action anti-inflammatoire, estime le Pr Zannad. Des analyses complémentaires de l'étude AURORA sont d'ailleurs en cours, pour établir les conditions dans lesquelles le traitement par statine pourrait être bénéfique au sein de cette population d'hémodialysés.

En pratique, en attendant ces résultats et ceux d'un important essai en cours, SHARP, il n'y a pas lieu de commencer un traitement par statine chez les patients hémodialysés qui ne sont pas encore traités. En revanche, il n'est pas recommandé, à l'heure actuelle, d'arrêter ce traitement s'il a été prescrit avant l'entrée en hémodialyse, compte tenu de sa très bonne tolérance.

> Dr MARINE JORAS

D'après un entretien avec le Pr Faiez Zannad, responsable du centre d'investigation clinique, CHU de Nancy.
(1) Fellström BC, et coll. *N Engl J Med* 2009;360:1455-7.
Le Pr Zannad est membre du comité de coordination de l'étude AURORA menée par le Laboratoire AstraZeneca.