

Fiche pathologie

SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE

Qu'est-ce que le syndrome hémolytique et urémique atypique ?

Le syndrome hémolytique et urémique correspond à l'association sur le plan hématologique :

- d'une anémie hémolytique avec présence de schizocytes (débris de globules rouges fragmentés)
- d'une thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes)
- et d'une insuffisance rénale (défaut de fonctionnement des reins).

La classification des SHU revue en 2016 distingue :

- Le syndrome hémolytique et urémique typique ou post diarrhée représentant 85% des cas de SHU pédiatriques.
- les SHU secondaires à d'autres causes infectieuses (pneumocoque, grippe, VIH..)
- les SHU dits secondaires survenus dans le cadre d'une maladie préalable (post-greffe de moelle osseuse, lupus, vascularite) ou secondaire à certains médicaments (anticalcineurines, certains antipaludéens comme la quinine)
- les SHU secondaires à une anomalie du métabolisme (déficit en cobalamine C).
- les SHU dits atypiques. Ils représentent près de 10 % des cas de SHU pédiatriques. Ils comportent les SHU avec anomalie de régulation de la voie alterne du complément, Les SHU avec mutation DGKE et les SHU non typés.

A quelle fréquence trouve-t-on le SHU atypique dans la population ?

Il s'agit d'une maladie rare. Son incidence est estimée entre 0.2 à 0.4 cas/1000000 habitants. Il n'y a pas de prédominance de sexe ou d'ethnie.

Un registre international colligeant l'ensemble des cas de SHU atypiques a été mis en place. Plus de 1750 patients y sont inclus à ce jour.

En 2013, le registre français recensait 89 patients pédiatriques et 125 patients adultes.

Quelles sont les causes des SHU atypiques ?

Les SHU atypiques sont pour la plupart secondaires à un défaut de régulation de l'activité du complément. Le complément est un ensemble de protéines faisant partie du système immunitaire dont le rôle est de favoriser la destruction des microbes. Cette activité doit être régulée afin d'éviter une réponse excessive pouvant entraîner des dommages chez le patient. Plusieurs facteurs de régulation ont été mis en évidence : le facteur H, le facteur I, la C3 convertase, le facteur B et le CD46. La perte de régulation du complément liée à un dysfonctionnement d'un de ces facteurs peut entraîner un SHU.

Ce déficit de régulation de la voie alterne du complément est le plus souvent d'origine génétique. Il peut également être acquis avec la présence d'anticorps anti-facteur H qui neutralisent ce dernier.

Il est important de noter que 85% des SHU atypiques liés à une anomalie génétique de la régulation de la voie alterne du complément sont dits sporadiques (1 seul cas dans la famille) alors que l'enquête génétique familiale permet de retrouver plusieurs sujets porteurs de la mutation. On parle de pénétrance variable pour traduire que le fait d'être porteur du gène muté n'entraîne pas systématiquement la survenue de la maladie.

Les SHU atypiques évoluent par poussée et un patient est donc susceptible de faire plusieurs poussées de SHU dans sa vie. Les poussées peuvent être déclenchées par tout type d'agent infectieux. Le virus de la grippe par exemple est reconnu comme un des facteurs déclencheurs de poussées de SHU atypique. La grossesse est également un facteur déclenchant chez des patientes prédisposées.

En 2013 a été mis en évidence le SHU atypique lié à une mutation DGKE (diacyl glycerol Kinase epsilon). Il s'agit d'un SHU d'origine génétique dont les premières poussées surviennent avant l'âge de 1 an. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est progressive (20 ans en moyenne). La physiopathologie reste mal comprise mais semble indépendante du complément ce qui a pour conséquence une inefficacité du traitement par l'Eculizumab.

Quels sont les symptômes du SHU atypique et quels sont les organes atteints ?

Sur le plan clinique

le SHU atypique s'accompagne de signes aspécifiques tels que pâleur, ictère (jaunisse), fatigue, gêne respiratoire, une diminution de la diurèse (volume d'urine) avec parfois une hématurie (présence de sang dans les urines) et enfin des œdèmes.

Sur le plan biologique

le SHU se caractérise par une anémie hémolytique d'origine mécanique ; (ce qui veut dire que les globules rouges sont détruits) avec présence de schizocytes (débris de globules rouges) et une insuffisance rénale aigue (défaut de fonctionnement des reins) pouvant amener à mettre en place une dialyse. Une thrombopénie (baisse du taux de plaquettes) y est classiquement associée mais peut manquer dans 15 % des cas. Des atteintes neurologiques peuvent être présentes se manifestant par des convulsions, une altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma de même que des atteintes cardiaques, hépatiques, pancréatiques...

Les atteintes digestives sont particulièrement rares dans les SHU atypiques. Rarement des atteintes avec nécrose des extrémités ou des ulcérations cutanées peuvent être présentes.

Quels sont les traitements spécifiques proposés?

La prise en charge des SHU atypiques diffère chez l'adulte et l'enfant.

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de l'Eculizumab en première intention **chez l'enfant** en cas de suspicion de SHU atypique. La seule indication à la réalisation d'échanges plasmatiques reste la mise en évidence d'un SHU atypiques avec anticorps anti Facteurs H. Dans ce cas, les échanges sont associés à un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, mycofénoolate mofétil ou endoxan).

Chez l'adulte, l'utilisation de l'Eculizumab en première intention est proposée uniquement en cas d'histoire familiale de SHU atypique ou en cas de récurrence de SHU en post greffe rénale. Dans la majorité des cas, les patients ont des échanges plasmatiques en première intention en raison de la fréquence de survenue du purpura thrombopénique thrombocytopénique dont la présentation clinique est similaire au SHU.

Comment évolue le SHU atypique au long cours et quels sont les traitements proposés ?

Le SHU atypique est une maladie dont le pronostic a drastiquement changé depuis l'avènement des inhibiteurs de la voie du complément.

Avant l'utilisation de ce traitement, le taux de mortalité était particulièrement élevé ; se situant entre 8 et 10% chez l'enfant et 3% chez l'adulte. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale était très fréquente : 36% des enfants et 64% des adultes étaient en insuffisance rénale terminale dans les 5 ans suivant le diagnostic de SHU atypique.

Les inhibiteurs de la voie du complément ont significativement changé le pronostic de cette maladie avec un taux de mortalité de l'ordre de 1% et un taux d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale uniquement de 10 à 12 % chez l'adulte et l'enfant.

L'utilisation des inhibiteurs de la voie du complément a permis également de modifier le devenir des patients avec un SHU atypique nécessitant une greffe rénale. Le risque de récurrence post greffe dans les SHU atypiques avec anomalie de régulation de la voie du complément était particulièrement élevé

Alors qu'initialement, il était envisagé que les inhibiteurs de la voie du complément soient poursuivis à vie, le traitement a pu être interrompu chez certains patients répondant à des critères précis. Cependant il existe un risque de nouvelle poussée de SHU. Ce risque est particulièrement marqué chez les patients présentant une mutation du facteur H avec près de 60% des patients qui rechutent.

L'éducation des patients et de leur entourage, pour les patients pédiatriques, est primordiale pour déceler une éventuelle poussée de SHU et de débiter le traitement le plus rapidement possible le cas échéant. Les inhibiteurs de la voie du complément induisent un risque d'infections bactériennes, et doivent être associés à une vaccination spécifique du patient et de l'entourage et un traitement antibiotique préventif.

Tout patient présentant un SHU atypique nécessite un suivi spécialisé à vie.

Rédaction :

Dr Olivia BOYER – Paris Hôpital Necker, Pr Denis MORIN et Dr Marc FILA – CHU Montpellier,
Dr Anne Laure SELLIER LECLERC – CHU Lyon