

Syndrome hémolytique et urémique atypique : pour qui l'éculizumab ?

Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome: Which Patient to Treat with Eculizumab?

A. Servais · A. Hummel · C. Legendre

Reçu le 11 avril 2014 ; accepté le 20 août 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par la triade anémie hémolytique mécanique intravasculaire, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. La plupart des SHU non liés à une infection par *Escherichia coli* produisant une shigatoxine se présentent comme une maladie primitive appelée SHU atypique, en rapport le plus souvent avec une dérégulation du système du complément. Avant l'ère du traitement spécifique, le pronostic était sévère puisque 2 à 10 % des patients décédaient au cours de la première poussée et qu'un tiers évoluait vers l'insuffisance rénale terminale. La compréhension du rôle du complément a ouvert la voie à une nouvelle thérapeutique, l'éculizumab, une immunoglobuline G recombinante monoclonale humanisée anti-C5 qui bloque le clivage du C5. Il a prouvé son efficacité avec 85 % de réponse, que les patients soient plasmarésistants ou plasmadépendants. Il permet un meilleur contrôle de la maladie rénale que la plasmathérapie. L'éculizumab est désormais recommandé en première intention chez l'enfant et dès que les principales causes secondaires de SHU ont été éliminées chez l'adulte. Dans tous les cas, l'utilisation de l'éculizumab est recommandée en cas de résistance à trois à cinq échanges plasmatiques quotidiens. La normalisation du chiffre de plaquettes ne doit pas être le seul critère de jugement de l'efficacité de la plasmathérapie. Elle doit être considérée comme inefficace s'il persiste une thrombopénie, mais aussi si la créatininémie ne diminue pas et/ou si des stigmates d'hémolyse persistent.

Mots clés Syndrome hémolytique et urémique · SHU · Éculizumab · Insuffisance rénale aiguë · Anémie hémolytique · Thrombopénie

Abstract Hemolytic and uremic syndrome (HUS) is defined by mechanical intravascular hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. Most HUS, which are not due to shigatoxin-producing *Escherichia Coli*, present as primary disease called atypical HUS which is due to abnormal control of complement activation. Before the era of specific treatment, prognosis was severe since 2 to 10% of patients died during the first year and one third progressed to end-stage renal disease. Understanding the role of complement lead to a new therapeutic approach based on eculizumab, a recombinant, humanized, monoclonal anti-C5 immunoglobulin G which blocks C5 cleavage. Eculizumab has proven its efficiency with 85% of success in both plasma-resistant and dependent patients, allowing a better control of the disease than plasma therapy when considering renal function. Eculizumab is recommended to date as first-line treatment in children and as soon as the main secondary HUS causes have been ruled out in adults. Eculizumab should be systematically considered in case of resistance to 3-5 daily plasma exchanges, defined by persistent thrombocytopenia but also ongoing hemolysis or lack of improvement in renal function.

Keywords Hemolytic and uremic syndrome · HUS · Eculizumab · Acute renal failure · Hemolytic anemia · Thrombocytopenia

Introduction

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par la triade anémie hémolytique mécanique intravasculaire, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. La lésion sous-jacente est une microangiopathie thrombotique affectant les parois capillaires et artériolaires avec un détachement des cellules endothéliales, une accumulation sous-endothéliale de protéines et de débris cellulaires et des thrombi obstructifs riches en fibrine et en plaquettes [1,2] (Fig. 1). Les lésions de microangiopathie thrombotique prédominent dans la microcirculation rénale, mais le cerveau, le cœur, les poumons et

A. Servais (✉) · A. Hummel · C. Legendre
Service de néphrologie et transplantation,
hôpital Necker-enfants malades, APHP,
Paris Descartes université, 149 rue de Sèvres,
F-75015 Paris, France
e-mail : aude.servais@nck.aphp.fr

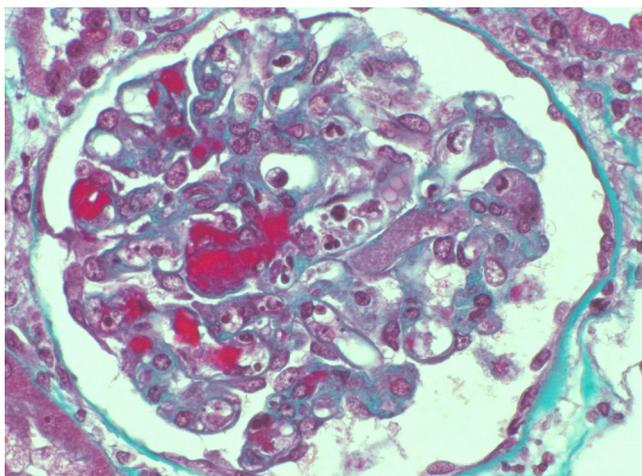


Fig. 1 Lésion histologique de microangiopathie thrombotique glomérulaire (photo Dr M Rabant)

l'appareil digestif peuvent être atteints. Quatre-vingt-dix pour cent des SHU de l'enfant sont secondaires à une infection à *Escherichia coli* produisant une shigatoxine (STEC). D'autres, principalement chez l'enfant, sont dus à une infection à *Streptococcus pneumoniae* ou à une acidurie méthylmalonique. Chez l'adulte, une autre cause peut être retrouvée telle une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une tumeur maligne, une chimiothérapie anticancéreuse, un traitement par inhibiteur de la calcineurine, par sirolimus ou par antifacteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), une transplantation de moelle osseuse, une maladie systémique (lupus) ou une grossesse [3]. Cependant, la plupart des SHU non liés à une infection par STEC se présentent comme une maladie primitive appelée SHU atypique, en rapport le plus souvent avec une dérégulation du système du complément et particulièrement de la voie alterne.

La présentation clinique de ces SHU atypiques peut être trompeuse. Chez 20 % des patients, le début est progressif avec des plaquettes fluctuantes autour de $150\,000/\text{mm}^3$ voire normales, peu ou pas d'anémie, des lactico-déshydrogénases (LDH) limites, une haptoglobine normale, peu ou pas de schizocytes, une protéinurie et une insuffisance rénale modérée [4,5].

Une dérégulation de la voie alterne du complément

Des progrès majeurs ont été faits au cours des dernières années dans la compréhension des SHU atypiques et il a été montré qu'il s'agissait d'une pathologie de la régulation de la voie alterne du complément. Le système de la voie alterne du complément est activé en permanence de manière

constitutionnelle afin d'assurer la défense contre les agents infectieux. Il est régulé de manière à prévenir les dommages à la surface des cellules endothéliales liés aux dépôts de C3b et à la cascade d'activation jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire (Figs 1, 2). Des mutations au sein des gènes codant pour des protéines régulatrices du complément ou pour des protéines de la C3 convertase alterne ont été identifiées chez environ 60 % des patients atteints de SHU [4]. Il existe une histoire familiale dans environ 20 % des cas, mais la pénétrance n'est que de 50 %.

Facteur H

Une mutation au sein du gène du facteur H est identifiée chez 20 à 30 % des patients [6-9]. Il s'agit de la protéine régulatrice la plus importante de la voie alterne du complément. Elle agit comme cofacteur du facteur I pour l'inactivation du C3b, se fixe au C3b, accélère la dégradation de la C3 convertase. Il permet aussi de protéger les surfaces membranaires. La majorité des mutations du facteur H sont localisées au niveau C-terminal et ne sont pas responsables d'un déficit quantitatif mais d'un déficit fonctionnel avec défaut de contrôle de l'activation du complément au niveau de l'endothélium glomérulaire. Les mutations du gène du facteur H sont le plus souvent hétérozygotes, plus rarement homozygotes.

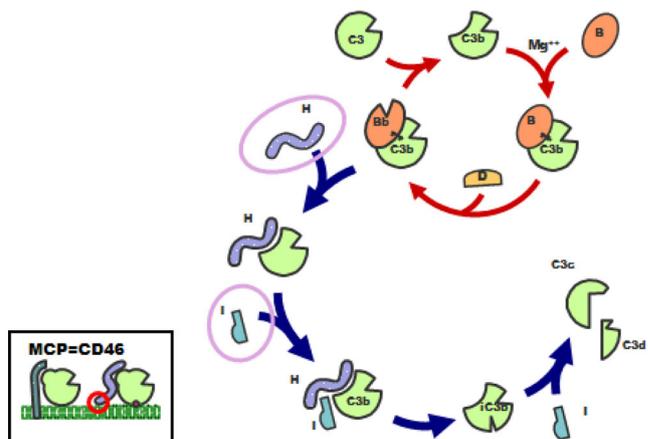


Fig. 2 Régulation de la voie alterne du complément. Le C3 est le composant central du système du complément. La voie alterne du complément est dans un état d'activation continue, contrôlée par plusieurs protéines : trois d'entre elles sont présentes dans le sérum – facteur H (FH), facteur I (FI), *C4 binding protein* – et trois autres sont associées aux membranes cellulaires – *membrane cofactor protein* (MCP, CD46), *decay accelerating factor* (DAF, CD55) et le *complement receptor 1* (CR1, CD35). Le FH est le régulateur principal de la voie alterne dans la circulation et sur les membranes cellulaires. Le FH régule en particulier la C3 convertase alterne (C3bBb) en augmentant sa dissociation et en agissant comme un cofacteur du FI qui clive le C3b

Facteur I

Des mutations au sein du gène du facteur I sont identifiées chez 5 à 10 % des patients [10-16]. Il s'agit d'une sérine protéase sérique qui joue un rôle de médiateur de la régulation du complément en clivant le C3b et le C4b en présence de ses cofacteurs : facteur H, C4b, protéine cofacteur de membrane (MCP) et le récepteur du complément de type 1. Les mutations du gène du facteur I identifiées dans les SHU atypiques sont hétérozygotes. Les analyses fonctionnelles ont montré que les protéines mutantes étaient responsables d'une perte de régulation à la fois de la voie classique et de la voie alterne du complément en phase fluide et à la surface cellulaire.

Protéine cofacteur de membrane

Le gène MCP est muté dans 5 à 15 % des SHU atypiques [10,14,15,17-19]. Il s'agit d'une protéine régulatrice du complément de la surface membranaire qui agit comme un cofacteur pour le clivage du C3b et du C4b qui sont déposés à la surface des cellules. Il s'agit le plus souvent d'un déficit quantitatif.

C3 et facteur B

Plus récemment, des mutations ont été décrites dans les gènes du composant du complément C3 (2-10 %) [20] et du facteur B (1-4 %) [21]. Les mutations du gène du C3 sont responsables d'une augmentation de l'activation du complément sur les plaquettes et l'endothélium glomérulaire. Les mutations du gène du facteur B sont également des mutations gain de fonction.

Thrombomoduline

La thrombomoduline facilite l'activation de la protéine C par la thrombine et augmente l'activation médiée par la thrombine de la procarboxypeptidase B plasmatique, un inhibiteur de la fibrinolyse qui inactive aussi les anaphylatoxines C3a et C5a. Elle régule aussi négativement la voie alterne du complément en accélérant l'inactivation du C3b médiée par le facteur I. Une mutation au sein du gène de la thrombomoduline a été identifiée chez 3-5 % des patients dans une première cohorte [22], mais chez aucun patient dans la cohorte française [4].

Anticorps anti-H et I

De plus, 6-10 % des patients, principalement des adolescents, ont des anticorps anti-facteur H (CFH) [23]. La présence de ces auto-anticorps est étroitement associée à la présence d'une mutation homozygote au sein des gènes des

récepteurs au CFH, CFHR1 ou CFHR3 [24,25]. Des anticorps anti-facteur I ont également été mis en évidence mais bien plus rarement [26]. Cependant, la coexistence de mutations fonctionnellement significatives chez la majorité des patients pose la question de leur rôle pathogène.

Polymorphismes

Un certain nombre de polymorphismes (SNPs) au sein du gène du facteur H ont été associés au SHU atypique [27-33]. Un haplotype particulier du gène du facteur H augmente le risque de développer un SHU atypique par 2 à 4 [4,28]. La même observation a été faite pour un haplotype de MCP [4,31,32]. Des polymorphismes au sein de la protéine fixant le C4b [34] et au sein du CFHR1 [4,29] ont également été identifiés.

DGKE

Tous les SHU atypiques ne sont cependant pas complément-dépendants. Un nouveau gène, DGKE, a été identifié récemment. Il code pour la diacylglycérolkinase ϵ exprimée dans l'endothélium, les plaquettes et les podocytes [35] et une mutation en son sein est responsable d'un SHU atypique de survenue très précoce dans l'enfance, dès la première année dans les cas publiés.

Pronostic

Avant l'ère du traitement spécifique bloqueur du complément, le pronostic était sévère puisque 2 à 10 % des patients décédaient au cours de la première poussée et qu'un tiers évoluait vers l'insuffisance rénale terminale après le premier épisode. Les patients ayant une mutation du facteur H avaient le moins bon pronostic puisque 60 à 70 % d'entre eux mourraient ou évoluaient vers l'insuffisance rénale terminale au cours de la première année.

Parmi les patients ayant un SHU atypique recevant une transplantation rénale, une perte du greffon était rapportée chez 60 à 90 % des patients à un an [36,37].

Une greffe combinée rein-foie permettrait de normaliser la régulation du complément dans certains cas mais ce type d'intervention est associé à une morbidité non négligeable, avec un taux de mortalité de 14 % à court terme [1,38].

Le SHU atypique est une maladie récidivante. En effet, dans la cohorte française [4], parmi les patients qui ne sont pas en insuffisance rénale terminale ou décédés après le 1^{er} épisode, 43 % des enfants et 35 % des adultes rechutent, au cours de la première année chez 25 % des enfants et 29 % des adultes.

Facteurs déclenchants

Un certain nombre de facteurs déclenchants, chez des patients prédisposés, ont été décrits : infections des voies aériennes supérieures, fièvre, grossesse, médicaments, diarrhée non liée à *E. coli*, transplantation rénale [4,14,39-42]). Un épisode diarrhéique non lié à *E. coli* précède la survenue d'un SHU atypique chez 23 % des patients de la cohorte française [5] et 28 % des patients de la cohorte italienne [39].

Investigations nécessaires pour confirmer le diagnostic de SHU atypique

Les investigations biologiques recommandées chez les patients suspects de SHU atypique sont résumées dans le Tableau 1. Il s'agit d'éliminer les autres causes de microangiopathie thrombotique. Une exploration du complément doit être réalisée avant tout échange plasmatique ou traitement par éculizumab [43]. Dans la mesure où des mutations du complément ont été identifiées chez 86 % des SHU associés à la grossesse [41], 36 % des HELLP syndromes (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) sévères avec insuffisance rénale [44] et 29 % des microan-

giopathies thrombotiques de novo après transplantation rénale [45], ces patients doivent eux aussi être explorés.

Plasmathérapie

Le plasma frais congelé (PFC) apporte des quantités normales de facteurs H, I, B et de C3. Les échanges plasmatiques permettent par ailleurs de retirer les protéines mutantes du facteur H, I, B, du C3 ou les anticorps antifacteur H et éventuellement les facteurs pro-inflammatoires ou thrombogènes qui participent aux lésions endothéliales et à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire. La plasmathérapie doit être débutée le plus vite possible, dans les 24 heures du début de la maladie.

Les données issues du registre italien ont montré qu'environ 70 % des épisodes de SHU atypique répondent aux échanges plasmatiques. Une rémission complète ou partielle (réponse hématologique avec séquelles rénales) était observée chez 63, 25, 57 et 88 % des patients avec mutation du facteur H, I, du C3 et de la thrombomoduline, respectivement. Cependant, le pourcentage de récupération rénale complète sous plasmathérapie dans les mêmes groupes était seulement de 5, 12,5, 43 et 62 %, respectivement, alors que

Tableau 1 Examens biologiques à réaliser chez un patient se présentant avec un syndrome hémolytique et urémique (SHU). Recommandations du groupe français d'étude des SHU

Examen biologique	Laboratoires
Selles ou écouvillonnage rectal : • Culture pour STEC (Mac Conkay pour 0157:H7) • PCR (standard ou temps réel : ≤ 4-6 h) pour shigatoxine	Tous les CHU + laboratoire associé au Centre national de référence (CNR, P. Mariani, microbiologie, R. Debré, Paris) CNR <i>E. Coli</i> - Shigella (Pasteur)
Sérum : anticorps anti-LPS (huit sérotypes : 0157, 0103, 026, 0111, 091, 0145...)	
Plasma (avant plasmathérapie) pour ADAMTS13 : activité (technique de référence) ou Elisa (FRETS-VWF73 ou autres) si urgence (< 24h) ± inhibiteur	Dix laboratoires en France (Elisa) Laboratoire d'hématologie, hôpital A. Bécclère, Clamart
Chez l'enfant, plasma : homocystéine, méthionine, acide méthylmalonique et urine : acide méthylmalonique	
Facteurs antinucléaires, antiphospholipides, sérologie VIH	
Complément (sang total sur EDTA) : C3, C4, CFH, CFI, CFB	Certains CHU : dosages des facteurs et expression MCP
Anticorps anti-CFH	Laboratoire de référence : service d'immunologie, hôpital européen Georges Pompidou, Paris (Dr Frémeaux-Bacchi)
MCP (expression à la surface des leucocytes)	
Séquençage des gènes de CFH, CFI, MCP, C3, CFB (± thrombomoduline)	
MLPA pour CFH hybride et délétion de CFHR1-R3	

STEC : *Escherichia coli* produisant une shigatoxine ; PCR : *polymerase chain reaction* ; LPS : lipopolysaccharide ; ADAMTS13 : *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique ; CFH : facteur H ; CFB : facteur B ; CFI : facteur I ; MCP : *membrane cofactor protein* ; MLPA : *multiplex ligation-dependent probe amplification* ; CHFR : récepteur au facteur H

le décès ou l'insuffisance rénale terminale touchaient 37, 75, 43 et 12 % des patients [39]. Dans la cohorte française [4], la mortalité était de 8 % chez l'enfant et de 2 % chez l'adulte. Le taux d'insuffisance rénale terminale ou de décès est de 46 % après le premier épisode, 56 % à un an et 64 % à cinq ans chez l'adulte. Cependant, ces données de registre ne donnent pas d'indication sur la précocité et l'intensité des échanges plasmatiques administrés. Certains cas rapportés en pédiatrie ont montré l'efficacité d'une plasmathérapie intensive, débutée précocement alors que la créatininémie est modérément élevée, poursuivie de manière quotidienne jusqu'à ce que tous les critères de microangiopathie thrombotique se soient améliorés (non seulement la correction des plaquettes, mais aussi la disparition des signes d'hémolyse et l'amélioration de la fonction rénale). Dans ce cas, les échanges plasmatiques doivent être poursuivis au long cours pour éviter les rechutes [46]. Cependant, certains patients ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale à moyen terme, ce qui suggère l'existence d'un phénomène de microangiopathie thrombotique persistante infraclinique [47,48].

La réalisation des échanges plasmatiques ne peut être réalisée que dans des centres spécialisés, en particulier chez l'enfant [49,50]. Les complications les plus fréquentes sont les hypotensions, les hypocalcémies, les thromboses ou les infections de cathéter. Certains patients développent des réactions anaphylactiques sévères au PFC.

En cas de suspicion de SHU atypique, un traitement plus spécifique par éculizumab est désormais recommandé, en première intention chez l'enfant, et dès que les principales causes secondaires ont été éliminées chez l'adulte, en particulier un déficit en ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) ou un SHU secondaire à une infection à STEC.

Dans tous les cas, l'utilisation de l'éculizumab est recommandée en cas de résistance à trois à cinq échanges plasmatiques quotidiens. La normalisation du nombre de plaquettes ne doit pas être le seul critère de jugement de l'efficacité de la plasmathérapie. Elle doit être considérée comme inefficace s'il persiste une thrombopénie, mais aussi si la créatininémie ne diminue pas et/ou si des stigmates d'hémolyse persistent (LDH >2N).

Éculizumab

La compréhension du rôle du complément dans la physiopathologie du SHU atypique a ouvert la voie à de nouvelles thérapies visant à bloquer le complément. L'éculizumab (Soliris[®], Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, États-Unis) est une immunoglobuline G recombinante monoclonale humanisée anti-C5 qui bloque le clivage du C5 en C5b et, de ce fait, la génération du complexe d'attaque membranaire (Fig. 3).

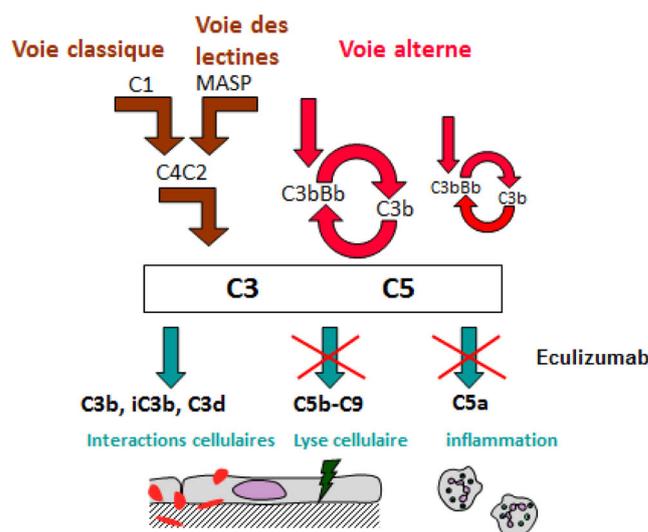


Fig. 3 Mode d'action de l'éculizumab. L'éculizumab (Soliris[®], Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, États-Unis) est une immunoglobuline G recombinante monoclonale humanisée anti-C5 qui bloque le clivage du C5 en C5b et C5a et de ce fait la génération du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9)

Depuis les publications initiales sur l'efficacité de l'éculizumab dans le SHU atypique en 2009 [51], de nombreux cas ont été rapportés [52-57] et surtout deux études prospectives [58]. L'une de ces études a inclus des patients résistants à la plasmathérapie avec insuffisance rénale et thrombopénie non contrôlée, et l'autre étude des patients sensibles à ce traitement, ayant une insuffisance rénale mais un taux de plaquettes stabilisé. Dans les deux cas, les patients recevaient une première dose d'éculizumab 1 à 6 heures après un dernier échange plasmatique. Il était administré par voie veineuse à la dose de 900 mg par semaine pendant quatre semaines, puis à la dose de 1200 mg une semaine après, puis à cette même dose toutes les deux semaines en traitement d'entretien. Les patients qui nécessitaient un échange plasmatique au cours de la période de traitement par éculizumab recevaient une dose supplémentaire au décours. Dix-sept patients ont été enrôlés dans l'étude incluant des patients plasmarésistants et 20 dans l'étude avec des patients plasmasensibles. Les patients ont été traités pendant une durée médiane de 64 et 62 semaines, respectivement. Dans la première étude, le traitement a permis une amélioration très significative du nombre de plaquettes, dès le 7^e jour. Cinquante-trois pour cent des patients thrombopéniques initialement avaient normalisé leurs plaquettes au 7^e jour et 87 % avaient un taux de plaquettes qui restait normal à la fois à 26 et 64 semaines. Dans la seconde étude, 80 % des patients ont répondu au traitement et aucun n'a nécessité de nouvelle séance de dialyse. Le traitement par éculizumab était associé à une amélioration progressive au cours du temps du débit de filtration glomérulaire et à une diminution

de la protéinurie. Dans la première étude, quatre patients sur cinq ont pu arrêter la dialyse. Plus le traitement était initié tôt, meilleure était l'évolution rénale. Dans chacune des études, l'éculizumab réduisait de manière significative l'activité du complément. En pratique clinique, le blocage complet du complément est confirmé par le dosage du CH50 qui est effondré, inférieur à 10 %.

Une analyse rétrospective de 19 patients français ayant un SHU atypique et traités en dehors des essais thérapeutiques [59] a été publiée. Tous les patients s'étaient présentés avec une insuffisance rénale aiguë, nécessitant la dialyse dans 12 cas. Le traitement était instauré dans un délai variable, en médiane neuf jours après le début des symptômes et en première intention dans trois cas. Le nombre de plaquettes s'est normalisé en moyenne six jours après le début du traitement. À la fin du suivi, trois patients étaient restés en dialyse, sept avaient une insuffisance rénale séquellaire et neuf une fonction rénale normale. Le risque d'être en insuffisance rénale terminale à la fois dans les trois mois et dans l'année du début de la maladie était réduit de moitié chez les patients traités par éculizumab par rapport aux cohortes historiques traitées par plasmathérapie.

En cas de mutation de DGKE, l'efficacité de l'éculizumab en revanche est incertaine [35].

Ces études montrent donc que l'éculizumab est efficace avec 85 % de réponse, que les patients soient plasmarésistants ou plasmadépendants [60]. L'éculizumab semble permettre un meilleur contrôle de la maladie en termes d'amélioration de la fonction rénale après des échanges plasmatiques ou chez des patients résistants aux échanges. De manière intéressante, l'éculizumab a prouvé son efficacité, qu'une mutation ait été identifiée ou non, ce qui est important compte tenu du délai nécessaire pour en obtenir l'identification éventuelle. La durée du traitement et les modalités de son éventuel arrêt sont en cours de discussion.

En raison du blocage de la voie terminale du complément, l'éculizumab augmente le risque d'infection à méningocoque [61]. Une vaccination est de ce fait requise par un vaccin tétravalent dirigé contre les sérotypes A, C, W135 et Y. Un vaccin anti-B est désormais disponible et doit y être ajouté (Bexsero). Une prophylaxie orale par pénicilline deux fois par jour est également recommandée même s'il peut exister des résistances.

Recommandations

En cas de suspicion de SHU atypique, un traitement par éculizumab est désormais recommandé, en première intention chez l'enfant et dès que les principales causes secondaires ont été éliminées chez l'adulte, en particulier un déficit en ADAMTS13 ou un SHU secondaire à une infection à STEC. Il est important de noter que si le nombre de plaquettes est

supérieur à $50\ 000/\text{mm}^3$ et la créatininémie supérieure à $150\ \mu\text{mol/l}$, le diagnostic de purpura thrombotique thrombopénique est peu probable et celui de SHU atypique doit être évoqué d'emblée. En cas de récurrence de SHU atypique, l'éculizumab doit être envisagé d'emblée.

Dans tous les cas, l'utilisation de l'éculizumab est recommandée en cas de résistance à trois à cinq échanges plasmatiques quotidiens. La normalisation du nombre de plaquettes ne doit pas être le seul critère de jugement de l'efficacité de la plasmathérapie. Elle doit être considérée comme inefficace s'il persiste une thrombopénie, si la créatininémie ne diminue pas et/ou si des stigmates d'hémolyse persistent (LDH >2N).

Si la créatininémie est supérieure à $250\ \mu\text{mol/l}$, il convient d'envisager l'utilisation de l'éculizumab dans les 24 heures après le début. Si la créatininémie est inférieure à $250\ \mu\text{mol/l}$, l'utilisation de l'éculizumab est recommandée d'emblée s'il est disponible ou au moins en cas d'inefficacité de trois à cinq échanges plasmatiques (inefficacité jugée aussi sur la stagnation ou l'augmentation de la créatininémie).

L'éculizumab peut être envisagé chez tout patient en poussée de SHU atypique quelle que soit l'anomalie du complément, y compris s'il n'y a pas d'anomalie identifiée ou en cas de mutation de MCP ou d'anticorps anti-CFH. Dans ce dernier cas, le traitement par éculizumab sera court, en attendant l'efficacité du traitement immunosuppresseur associé qui reste le traitement de référence.

Dans le cas particulier des déficits complets en facteur H (homozygotes), l'apport de facteur H par échanges plasmatiques est plus rationnel que le blocage du C5. Cependant, un traitement court d'induction en association aux échanges plasmatiques peut être envisagé.

En cas de mutation de DGKE, l'efficacité de l'éculizumab est incertaine.

Liens d'intérêts : A. Servais déclare ne pas avoir de lien d'intérêt. A. Hummel : lecture et note de frais de voyage par Alexion. C. Legendre a reçu des honoraires en tant que speaker et des allocations de voyage pour les congrès de néphrologie.

Références

- Loirat C, Saland J, Bitzan M (2012) Management of hemolytic uremic syndrome. *Press Med* 41(3 Pt 2):e115-35
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A (2013) Atypical hemolytic uremic syndrome. *Seminars in nephrology* 33:508-30
- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al (2006) A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kid Int* 70:423-31
- Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al (2013) Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:554-62

5. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al (2007) Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 18:2392–400
6. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al (1998) Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kid Inte* 53:836–44
7. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, et al (2001) The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 12:297–307
8. Perez-Caballero D, Gonzalez-Rubio C, Gallardo ME, et al (2001) Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 68:478–84
9. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, et al (2004) Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 15:787–95
10. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, et al (2010) Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mut* 31:E1445–60
11. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al (2004) Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 41:e84
12. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al (2005) Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16:2150–5
13. Kavanagh D, Richards A, Noris M, et al (2008) Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 45:95–105
14. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al (2006) Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 108:1267–79
15. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, et al (2010) Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 25:2195–202
16. Nilsson SC, Kalchishkova N, Trouw LA, et al (2010) Mutations in complement factor I as found in atypical hemolytic uremic syndrome lead to either altered secretion or altered function of factor I. *Eur J Immunol* 40:172–85
17. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al (2003) Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:12966–71
18. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al (2013) Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 24:475–86
19. Fremeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, et al (2006) Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 17:2017–25
20. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al (2008) Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 112:4948–52
21. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al (2007) Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:240–5
22. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al (2009) Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Engl J Med* 361:345–57
23. Dragon-Durey MA, Blanc C, Garnier A, et al (2010) Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: review of literature of the autoimmune form of HUS. *Semin Thromb Hemost* 36:633–40
24. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, et al (2009) The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 46:447–50
25. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al (2010) Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 115:379–87
26. Kavanagh D, Pappworth IY, Anderson H, et al (2012) Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: disease-associated or an epiphenomenon? *Clin J Am Soc Nephrol* 7:417–26
27. Zipfel PF, Edey M, Heinen S, et al (2007) Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS genetics* 3:e41
28. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, et al (2007) Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *The J Exp Med* 204:1249–56
29. Abarrategui-Garrido C, Martinez-Barricarte R, Lopez-Trascasa M, et al (2009) Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 114:4261–71
30. Ermini L, Goodship TH, Strain L, et al (2012) Common genetic variants in complement genes other than CFH, CD46 and the CFHRs are not associated with aHUS. *Mol Immunol* 49:640–8
31. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al (2005) Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 14:703–12
32. Fremeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA, et al (2005) The development of atypical haemolytic-uraemic syndrome is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein: evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 42:852–6
33. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, et al (2003) Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 12:3385–95
34. Blom AM, Bergstrom F, Edey M, et al (2008) A novel non-synonymous polymorphism (p.Arg240His) in C4b-binding protein is associated with atypical hemolytic uremic syndrome and leads to impaired alternative pathway cofactor activity. *J Immunol* 180:6385–91
35. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al (2013) Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nature Genet* 45:531–6
36. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al (2011) New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 7:23–35
37. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al (2013) Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 13:663–75
38. Wilson C, Torpey N, Jaques B, et al (2011) Successful simultaneous liver-kidney transplant in an adult with atypical hemolytic uremic syndrome associated with a mutation in complement factor H. *Am J Kidney Dis* 58:109–12
39. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al (2010) Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and

- their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1844-59
40. Edey MM, Mead PA, Saunders RE, et al (2008) Association of a factor H mutation with hemolytic uremic syndrome following a diarrheal illness. *Am J Kidney Dis* 51:487-90
 41. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al (2010) Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 21:859-67
 42. Goodship TH, Kavanagh D (2010) Pulling the trigger in atypical hemolytic uremic syndrome: the role of pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 21:731-2
 43. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al (2010) Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 148:37-47
 44. Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, et al (2008) Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 112:4542-5
 45. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, et al (2008) Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant* 8:1694-701
 46. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, et al (2010) Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 36:673-81
 47. Nathanson S, Ulinski T, Fremeaux-Bacchi V, et al (2006) Secondary failure of plasma therapy in factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 21:1769-71
 48. De S, Waters AM, Segal AO, et al (2010) Severe atypical HUS caused by CFH S1191L--case presentation and review of treatment options. *Pediatr Nephrol* 25:97-104
 49. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, et al (2007) Complications of apheresis in children. *Transfusion* 47:1837-42
 50. Witt V, Stegmayr B, Ptak J, et al (2008) World apheresis registry data from 2003 to 2007, the pediatric and adolescent side of the registry. *Transfus Apher Sci* 39:255-60
 51. Gruppo RA, Rother RP (2009) Éculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 360:544-6
 52. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, et al (2012) Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis* 59:707-10
 53. Dorresteijn EM, van de Kar NC, Cransberg K (2012) Éculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatr Nephrol* 27:1193-5
 54. Lapeyraque AL, Fremeaux-Bacchi V, Robitaille P (2011) Efficacy of éculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:621-4
 55. Ohanian M, Cable C, Halka K (2011) Reduced dose maintenance éculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): an update on a previous case report. *Clin Pharmacol* 3:45-50
 56. Tschumi S, Gugger M, Bucher BS, et al (2011) Éculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings. *Pediatr Nephrol* 26:2085-8
 57. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, et al (2010) Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Haematol* 85:976-7
 58. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al (2013) Terminal complement inhibitor éculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 368:2169-81
 59. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, et al (2014) Insights from the use in clinical practice of éculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis* 63:40-8
 60. Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D (2013) Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Mol Immunol* 56:199-212
 61. Ram S, Lewis LA, Rice PA (2010) Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 23:740-80