

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-82

**T H E S E**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES Néphrologie

par

Alice LE CLECH

née le 9 avril 1992 à Quimper

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2019

---

Syndrome hémolytique et urémique secondaire et atypique : un même syndrome pour deux entités cliniquement et génétiquement distinctes

---

Président : Madame le Professeur Maryvonne HOURMANT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Fadi FAKHOURI

## Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes m'ayant aidé et conseillé au cours de la réalisation de ce travail avec une pensée particulière pour :

Mon directeur de thèse, monsieur le Professeur Fadi Fakhouri ; merci de m'avoir proposé ce travail en début d'internat et d'avoir pris le temps de m'accompagner à chaque étape. Vos remarques pertinentes et votre analyse m'ont aidé à mieux appréhender ce versant de la néphrologie.

Madame le professeur Maryvonne Hourmant merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tenais également à vous remercier pour votre accueil chaleureux au sein du service qui nous fait aimer venir y travailler semestre après semestre.

Madame le professeur Cécile Vigneau et monsieur le docteur Emmanuel Canet, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir relu ce travail.

Madame le docteur Véronique Frémeaux-Bacchi, merci pour m'avoir accueilli à l'hôpital européen Georges Pompidou et transmis votre connaissance du complément. Vos commentaires sont toujours formateurs et enrichissants.

Au-delà de la sphère professionnelle, un grand merci à toutes les personnes m'ayant soutenu, encouragé et permis de décompresser quand il le fallait ! Je pense

A Pauline et Salomé, mes amies de presque toujours, merci pour votre soutien et votre humour.

A Diane, Aline et Anne-Laure, vous avez illuminé ces cinq années post-P1 dijonnaises et j'affectionne chaque moment passé ensemble.

A Denis avec qui j'ai passé tous les stages de l'externat, merci pour tous ces grands moments !

A Raphaël et Claire, membres du RAC, devenus rapidement plus que de simples co-internes de promo ainsi qu'au co-internes rencontrés au fil des semestres, avec une pensée particulière pour Clara, Marine, François et Amaury avec qui nous avons débuté. Merci pour votre solidarité !

J'ai également une pensée pour l'ensemble des membres de ma famille, vos encouragements m'ont permis de garder le cap. A mon grand-père Bernard, nous n'avons certes pas appris la médecine à la même époque mais j'espère l'exercer avec autant d'empathie et de bienveillance que toi.

Papa, maman, vous avez attisé ma curiosité pour la science du corps humain en m'offrant les cassettes de *«il était une fois la vie»*. Merci pour votre confiance et pour l'environnement que vous nous avez offert à Damien, Hermine et moi-même.

A Nicolas, ta bonne humeur permanente est une vraie soupape de sécurité ! Merci d'être là au quotidien et pour ton soutien sans faille.

**Titre de Thèse :** Syndrome hémolytique et urémique secondaire et atypique : un même syndrome pour deux entités cliniquement et génétiquement distinctes.

---

## RESUME

Le syndrome hémolytique et urémique secondaire (SHUs) peut être associé à diverses conditions et maladies. Le rôle du complément dans sa physiopathologie reste débattu. Nous avons analysé les données cliniques et la fréquence des variants des gènes du complément dans une cohorte de 110 patients atteints de SHUs. Les principales causes de SHUs étaient les médicaments (29%), les maladies auto-immunes (24%), les infections (17%) et les cancers (10%). La prévalence des variants des gènes du complément était similaire à celle des volontaires sains. Au diagnostic, 40% des patients étaient dialysés. En plus du traitement de la cause, 50% des patients ont été traités par plasmaphérèse et 35% par l'eculizumab. 76% des patients avaient progressé vers une maladie rénale chronique. Le SHUs est une forme de SHU aigue non récidivante et non associée à une dysrégulation du complément. L'efficacité de l'eculizumab au cours du SHUs, n'est pour le moment pas établie.

---

## MOTS-CLES

Syndrome hémolytique et urémique, micro-angiopathie thrombotique, complément, eculizumab.

## Sommaire

### Introduction

I.	SHU typique .....	Page 6
	a. Physiopathologie	
	b. Données épidémiologiques et signes cliniques	
II.	SHU atypique .....	Page 7
	a. Epidémiologie	
	b. Signes cliniques	
	c. Biologie du SHU atypique	
	d. Diagnostic	
	e. Physiopathologie	
	f. Traitements du SHU atypique	
	g. Pronostic	
III.	SHU secondaires.....	Page 18
	Matériel et méthodes.....	Page 28
	Résultats .....	Page 32
	Discussion et conclusion .....	Page 42
	Bibliographie .....	Page 52
	Données supplémentaires .....	Page 56

## Liste des abréviations

ADAMTS 13 : ADisintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 motifs n°13 of the family

CAM : complexe d'attaque membranaire

CCP : complement control protein

CFH : complement factor H : gène codant pour le facteur H

CFI : complement factor I : gène codant pour le facteur I

CR1 : complement receptor 1

GAG : glyco-amino-glycanes

HELLP syndrome : Hemolysis – Elevation Liver enzyme and Low Platelets – Hémolyse, cytolysse et thrombopénie.

HMEC : Human Mammary Epithelial Cell

LDH : Lactate déshydrogénase

MAT : microangiopathie thrombotique

MCP : membrane cofactor protein

MDRD : modification of diet in renal disease

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique

SHU : syndrome hémolytique et urémique

STEC-HUS : shiga-toxin producing E.Coli hemolytic and uremic syndrome

THBD : thrombomoduline

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une forme de microangiopathie thrombotique (MAT) à tropisme préférentiellement rénal. Sur le plan biologique, il est classiquement défini par une triade : anémie hémolytique mécanique non auto-immune (haptoglobine effondrée, LDH augmentés, bilirubine libre augmentée, schizocytes positifs), thrombopénie périphérique de consommation et insuffisance rénale aiguë. Le SHU est la traduction clinico-biologique d'un phénotype pro-inflammatoire et pro-thrombotique des cellules endothéliales rénales (capillaires glomérulaires et artérioles terminales) : surexpression des molécules d'adhésion (E et P-sélectine, ICAM-1), du facteur tissulaire (Tissue factor) et libération des multimères du facteur de von Willebrandt via les corps de Weibel-Palade. Le SHU résulte de la formation de microthrombi de fibrine et de plaquettes responsables de l'occlusion des vaisseaux rénaux. Ce phénomène de MAT peut également toucher l'endothélium d'autres systèmes en-dehors du rein tels que le système nerveux central ou digestif.

Actuellement, le terme de SHU regroupe plusieurs entités qui, bien qu'aboutissant à un même phénotype endothélial pro-inflammatoire, ne partagent ni la même physiopathologie ni le même pronostic.

## I. Le syndrome hémolytique et urémique typique

### a. Physiopathologie

Le terme de SHU typique désigne les SHU secondaires à une infection par un germe sécréteur de véro-toxine ou shiga toxine (STEC-HUS pour shiga-toxin producing *E.Coli* hemolytic and uremic syndrome). Au cours de cette affection, l'activation endothéliale résulte de l'action directe de la toxine sur la cellule endothéliale. Toutefois, toutes les infections à STEC ne sont pas responsables de SHU puisque seulement 5 à 10% des patients infectés à STEC développent un SHU typique<sup>1</sup>.

Jusqu'en 2010, la principale souche isolée chez les patients présentant une diarrhée à STEC ou un SHU typique était *E.Coli* O157H7. Depuis, les souches de STEC non-O157 sont autant responsables que la souche O157 dans la survenue de STEC-HUS.

## b. Données épidémiologiques et présentation clinique

Le SHU typique touche majoritairement les enfants, l'âge de diagnostic se situe généralement avant 5 ans<sup>32</sup>, les anticorps anti-STECS étant selon toute probabilité produits après la petite enfance. Le SHU typique reste une affection rare avec une incidence annuelle en Europe et Amérique du Nord estimée entre 1,9 à 2,9 cas pour 100 000 enfants âgés de 3 à 5 ans.

Le STECS-HUS représente 85 à 90% des SHU de l'enfant. L'évolution est généralement favorable avec une rémission complète. Toutefois, environ 30% des enfants conservent des séquelles rénales (maladie rénale chronique stade 1 ou 2, protéinurie ou hypertension artérielle) à cinq ans du diagnostic. Une atteinte neurologique concomitante est observée dans 20% des cas dans certaines cohortes et le risque de séquelles neurologiques à 5 ans est estimé à 4%. Le taux de mortalité est d'environ 3% chez l'enfant.<sup>1</sup>

## II. Le syndrome hémolytique et urémique atypique

### a. Epidémiologie

Le SHU atypique concerne généralement une population adulte mais représente également 5 à 10% des SHU pédiatriques. Contrairement au SHU lié aux infections à STECS, il n'est pas consécutif à la toxicité endothéliale des shiga toxines d'où le terme de « SHU atypique » en opposition au « SHU typique ».

Le SHU atypique est une pathologie rare. En France, son incidence annuelle est estimée à 0,23 cas par million d'habitant. Le taux de mortalité à 1 an est de 6,7% chez l'enfant contre 0,8% chez l'adulte. Cependant, entre 2000 et 2008 (avant l'ère des inhibiteurs du complément), la progression vers la maladie rénale chronique terminale était plus importante chez les adultes par rapport aux enfants (46% vs 16%)<sup>5</sup>.

### b. Signes cliniques

Le tableau clinique du SHU atypique n'est pas spécifique. Les symptômes sont associés à l'anémie et l'insuffisance rénale aiguë et dépendent de la rapidité d'installation du tableau de MAT. Chez un adulte sur trois et un enfant sur cinq, un facteur déclenchant (infection respiratoire ou digestive virale, vaccination récente, grossesse/accouchement) est

retrouvé. En raison de l'implication des variants des gènes codant pour les composants ou les régulateurs de la voie alterne du complément (voir plus loin), un patient sur cinq présente un antécédent familial de la maladie.

#### c. Biologie du SHU atypique

Sur le plan biologique, la triade classique du SHU (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, insuffisance rénale aigüe) peut être incomplète au cours du SHU atypique. Environ 15 à 20% des patients ne présentent pas de thrombopénie au moment du diagnostic<sup>1</sup>. L'atteinte rénale est sévère au moment du diagnostic. Près de 80% des adultes et 60% des enfants ont besoin d'être dialysés à la phase aigüe<sup>5</sup>.

Seulement 30% des patients ont un taux de C3 plasmatique bas<sup>1</sup>. Un dosage normal des protéines du complément (C3, C4 et CH50) ne permet pas d'exclure le diagnostic de SHU atypique.

#### d. Diagnostic

Le SHU atypique reste un diagnostic d'élimination. Aucun test diagnostique positif n'est disponible et le diagnostic de SHU atypique n'est retenu qu'à l'issue d'un bilan exhaustif ayant pour objectif d'exclure les diagnostics différentiels. Les trois principaux diagnostics différentiels sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) le STEC-SHU et les SHU secondaires (voir plus loin).

Le PTT est également une micro-angiopathie thrombotique, à tropisme préférentiellement neurologique. Il est consécutif à une diminution de l'activité de l'ADAMTS 13 (*ADisintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1 motifs n°13 of the family*), une métalloprotéase capable de cliver les multimères de facteur de von Willebrandt (fvW). Plus un multimère du fvW a un poids moléculaire bas, plus la capacité d'adhésion plaquettaire à l'endothélium est faible. Le clivage des multimères est donc crucial pour prévenir la formation de thrombi dans la micro-circulation. Ce déficit peut être congénital ou acquis (auto-anticorps). Une activité plasmatique de l'activité ADAMTS < 10% permet d'affirmer le diagnostic de PTT. La thrombopénie est généralement plus profonde (inférieure à 30 G/L) et quasi-constante<sup>43</sup>.



Au cours des vingt dernières années, de nombreuses études translationnelles ont précisé le rôle central du système du complément, en particulier de la voie alterne, dans la physiopathologie du SHU atypique.

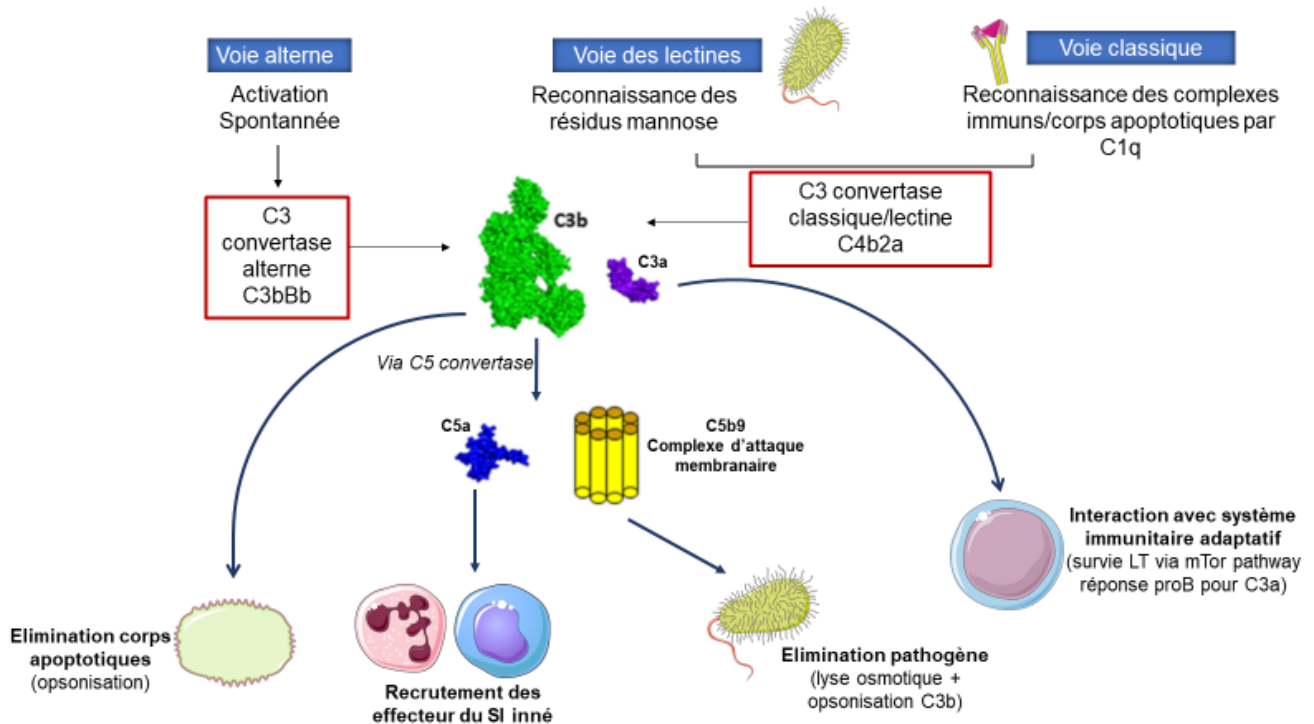
- e. Physiopathologie au cours du SHU atypique : défaut de régulation de la voie alterne du complément conduisant à l'activation endothéliale

• Système du complément
• Voie alterne du complément
• Régulation de la voie alterne
• Variants génétiques et implications

- **Système du complément :**

Le système du complément est un des constituants du système immunitaire inné. Il se compose d'une trentaine de protéines présentes essentiellement sous forme soluble plasmatique mais dont certaines sont membranaires ou peuvent se lier aux membranes plasmiques. Le complément représente une des premières défenses de l'organisme en cas d'infection et participe également à l'homéostasie cellulaire via l'élimination des corps apoptotiques. Le système du complément peut être activé par l'intermédiaire de trois voies distinctes : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines.

Ces trois voies ne sont pas activées de la même manière mais toutes aboutissent à la formation d'un complexe enzymatique appelé C3 convertase. Ce complexe permet le clivage du C3 en C3b et C3a. La molécule de C3b est l'un des principaux effecteurs du complément. Le C3b permet premièrement l'opsonisation des cellules apoptotiques et des agents pathogènes et permet donc leur élimination par phagocytose. Deuxièmement, la molécule de C3b en se liant à un complexe de C3 convertase forme la C5 convertase. La C5 convertase clive la molécule de C5 en C5a (puissante anaphylatoxine) et en C5b. Par la suite, les molécules de C5b participent à l'assemblage d'un complexe C5b9 (molécules de C5b et de C6, C7, C8 et C9) dénommé le « complexe d'attaque membranaire ». Ce complexe en s'insérant dans la membrane de la cellule cible (bactérie, corps apoptotiques) est responsable de la lyse osmotique de la cellule.

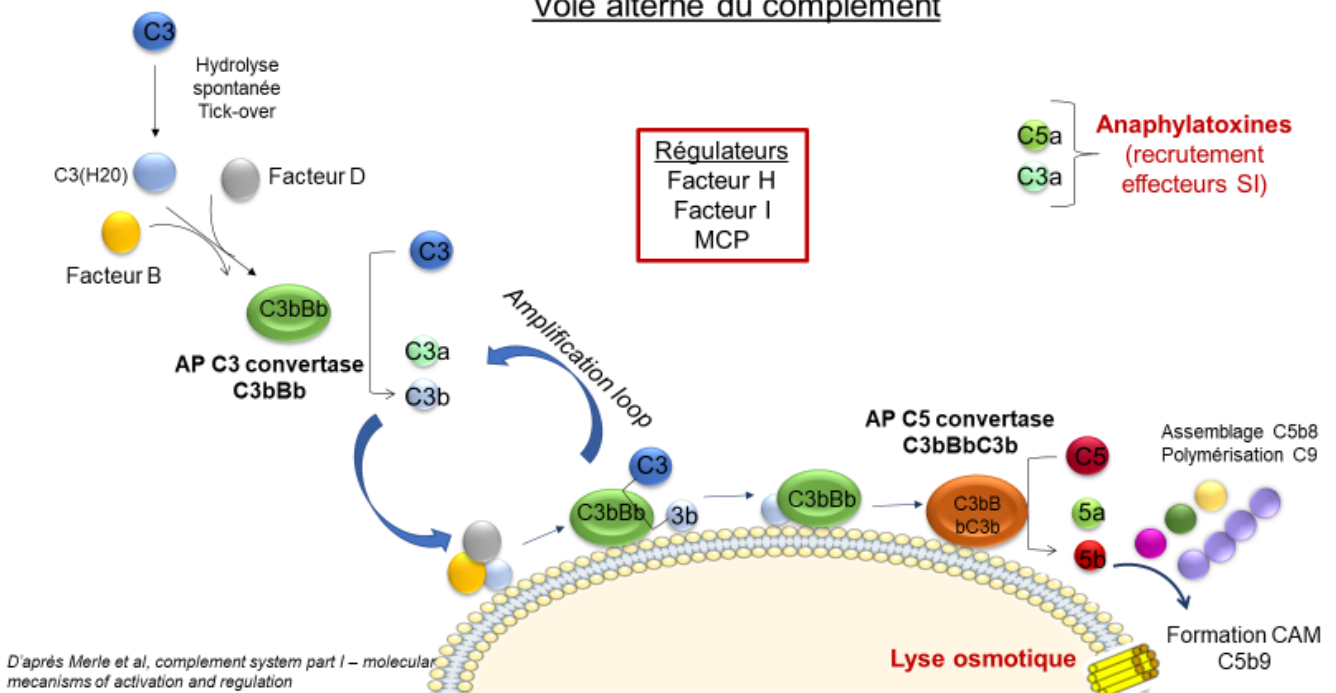


D'après Merle et al, complement system part II : role in immunity, *Frontiers in Immunology*

- **La voie alterne du complément**

A l'état physiologique, et contrairement à la voie classique et celle des lectines activées principalement par des complexes immuns, la voie alterne est activée de manière continue à bas bruit, cette activation pouvant être rapidement amplifiée en cas d'infection. En effet, la molécule de C3 présente une hydrolyse spontanée en C3(H<sub>2</sub>O). Cette hydrolyse modifie la structure de C3 et expose le site de liaison au facteur B. La liaison du facteur B sur C3(H<sub>2</sub>O) permet son clivage en Bb sous l'action du facteur D. Le complexe C3(H<sub>2</sub>O)Bb forme la C3 convertase fluide de la voie alterne. Cette convertase clive une molécule de C3 en C3a (anaphylatoxine) et C3b. La molécule de C3b peut se lier à une surface activatrice telle que la membrane bactérienne. Le dépôt de C3b conduit, par les réactions en cascade décrites précédemment, à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Ce complexe permet une lyse osmotique de la cellule. L'ensemble de ces réactions enzymatiques en cascade sont dépendantes de la présence de magnésium<sup>36,37</sup>.

## Voie alterne du complément



Abréviation du schéma : AP = alternative pathway = voie alterne

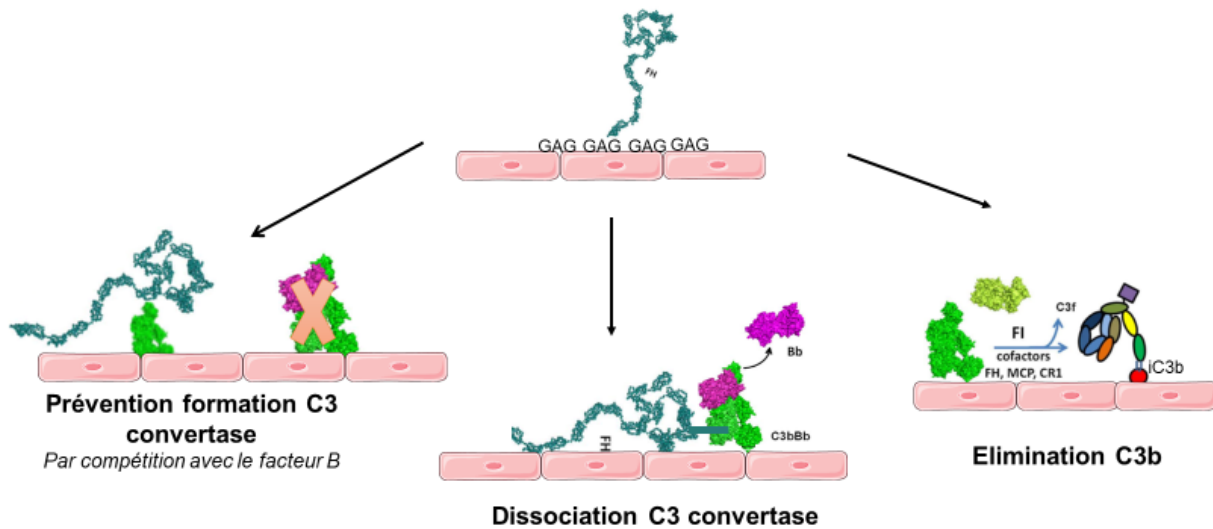
A l'état physiologique, les cellules hôtes représentent des surfaces non-activatrices et sont protégées de l'action lytique du complément par des régulateurs.

- **Régulation de la voie alterne :**

La voie alterne du complément est étroitement régulée afin de protéger les cellules saines de l'hôte et de prévenir une réponse inflammatoire prolongée, inadaptée et donc nocive. Cette régulation vise principalement à moduler l'activité de la C3 convertase alterne (C3bBb).

Le principal régulateur de la voie alterne du complément est le facteur H. Il s'agit d'une glycoprotéine de 150 kDa synthétisée majoritairement par les hépatocytes. Le facteur H est présent sous forme fluide dans le plasma et peut également se lier aux membranes cellulaires. Cette protéine est constituée de 20 modules consécutifs appelés *CCP domains* (*Complement control protein domains*) eux même composés d'environ 60 acides aminés (CCP 1 à 20). En se liant aux glycoamino-glycanes (GAG) des membranes des cellules saines de l'hôte et au C3b membranaire, le facteur H prévient la formation de la C3 convertase alterne et favorise sa dissociation en cas de formation antérieure. De plus, il participe à la dégradation du C3b lié aux membranes en servant de co-facteur au facteur I, une protéase qui clive C3b en iC3b, métabolite inactif<sup>36</sup>.

## Facteur H, principal régulateur de la voie alterne



## PROTECTION DES CELLULES HOTES (dont cellule endothéliale)

D'après Merle et al, *complement system part I – molecular mechanisms of activation and regulation*

Le facteur I, protéase sérine de 88 kDa, est un autre régulateur de la voie alterne. Il clive le C3b en iC3b, métabolite inactif car incapable de lier le facteur B. Le facteur I est un hétérodimère composé d'une chaîne lourde n'ayant pas d'activité catalytique et d'une chaîne légère catalytique. Ces deux chaînes sont liées par un pont disulfure. Cette liaison inhibe la fonction de la chaîne légère expliquant qu'à l'état basal, le facteur I n'a pas d'activité catalytique. Sa liaison avec des co-facteurs, tels que le facteur H, la MCP (membrane cofactor protein) ou CR1 (complement receptor 1) permet, par changement conformationnel, la libération de la chaîne légère et l'activation du facteur I.

Le facteur I peut cliver les molécules de C4b (en iC4b), et en ce sens exerce également une action régulatrice sur la voie classique et des lectines.

La MCP (également appelé CD46) est une glycoprotéine transmembranaire présente à la surface de l'ensemble des cellules nucléées. Sa partie extra-membranaire est constituée de 4 *CCP domains*. Les domaines CCP 1 à 4 lient la molécule de C3b et exercent le rôle de cofacteur du facteur I. Ces 4 domaines ont une structure similaire aux quatre premiers domaines du facteur H (CCP 1 à 4 du facteur H), ainsi sur une molécule de C3b (ligand de la MCP et du facteur H) les sites de liaisons aux MCP et facteur H se chevauchent.

Il est désormais admis que le SHU atypique résulte d'un défaut de régulation de la voie alterne du complément et donc d'un défaut de protection des cellules endothéliales vis-à-

vis de l'activation de la voie alterne du complément. Cette activation inadaptée peut être secondaire à une perte de fonction de ses régulateurs (facteur H, facteur I, MCP) ou à une hyperactivation des deux composants principaux de la C3 convertase alterne (C3, facteur B)<sup>5,32</sup>. Au cours du SHU atypique, la perte de régulation de la voie alterne aboutit à des dépôts de C3b, la formation in situ d'une C3 convertase alterne et donc à terme la génération du complexe d'attaque membranaire et l'induction de lésions endothéliales dans la microcirculation rénale.

- **Variants génétiques et implications**

Des variants au sein des régions codantes pour le facteur H, le facteur I, la MCP, le facteur B et le C3 ont été identifiés chez 60 à 70% des patients atteints de SHU atypique. Un variant est une modification nucléotidique au sein d'une séquence codante par rapport à une référence. Un variant rare est défini par une fréquence inférieure à 0,1% dans la population générale. Ces variants peuvent être responsables d'un défaut de sécrétion de la protéine mutée (variant de type 1 – déficit quantitatif) ou bien entraîner une modification de la structure de la protéine responsable d'une altération de ses fonctions (variant de type 2 – déficit qualitatif).

Study population (year of publication)	European Consortium (2013) <sup>1</sup>	US (2010) <sup>2</sup>	France (2015)*	International Italian Registry (2010) <sup>3</sup>	Spain (2015) <sup>4</sup>	France (2015)*	International Italian Registry (2010) <sup>3</sup>	Netherlands Belgium (2012) <sup>5</sup>	Spain (2015) <sup>4</sup>	South Korea (2015) <sup>6</sup>	India (2015) <sup>7</sup>
<i>Number of patients</i>	795	118	289	121	221	230	152	45	124	51	246
<i>Age at onset</i>	Children (nd) Adults (nd)	Children (41%) Adults (59%)	Adults	Adults	Adults	Children	Children	Children	Children	Children	Children
<i>CFH and CFH-CFHRI hybrid gene (%)</i>	19.8	10.2	30	21.4	12.7	17.4	25.6	11	10.5	11.7	nd
<i>MCP (%)</i>	8.2	7.6	9	3.3	2.7	19.4	9.2	9	12.9	3.9	nd
<i>CFI (%)</i>	5.8	6.8	9	4.9	6.8	3.4	2.6	7	1.6	1.9	nd
<i>C3 (%)</i>	5.7	5.8	8	4.9	2.3	9.5	3.9	9	3.2	0	nd
<i>CFB (%)</i>	1.1	0.8	1	nd	0.9	0.5	nd	4	2.4	0	nd
<i>Combined (%)</i>	3.4	nd	2	nd	0.9	1.7	nd	4	2.4	1.9	nd
<i>THBD (%)</i>	nd	0	0	0.8	0.9	0	7.8	nd	4.8	0	nd
<i>Genetic complement dysregulation (%)</i>	44	31.2	59	35.3	27.1	51.9	49.1	44	37.8	19.4	nd
<i>Anti-CFH Ab (%)</i>	nd	nd	3.8	1.6	12.7	9.1	3.9	13	10.5	29.4	56
<i>DGKe (%)</i>	nd	2.5	0	nd	0,0	4.7	nd	nd	3.2	1.9	nd
<i>PLG (%)</i>	nd	2.5	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

Fréquence des différents facteurs de susceptibilité génétique (nouveau ou rare variants) et des anticorps anti-facteur H parmi plusieurs cohortes de pays différents.

\*Données personnelles (Véronique Frémeaux-Bacchi) – supplemental data Fakhouri Fadi et al, « Haemolytic Uraemic Syndrome ». *The Lancet*, 2017

Les trois-quarts des variants identifiés concernent les gènes codant pour les régulateurs de la voie alterne (facteur H, I et MCP – encadrés rouge du tableau ci-dessus).

#### Variants du facteur H

Au sein de la cohorte française de SHU atypique<sup>5</sup>, sur les 85 variants identifiés dans les gènes du complément, la moitié concerne les séquences codantes pour le facteur H. Parmi ces variants, cinquante-six pourcent étaient associés à un taux plasmatique de facteur H diminué (variant de type 1) et 44% étaient associés à un taux plasmatique normal (variant de type 2).

Environ un tiers (32,5%) des variants du facteur H sont localisés dans les exons codant pour les *CCP domains* de l'extrémité C-terminale du facteur H (CCP 19 et 20). Ces *CCP domains* sont indispensables pour la fixation aux cellules saines de l'organisme et participent à la discrimination du soi versus le « non soi ».

#### Variants du facteur I

Une cinquantaine de variants ont été identifiés pour le facteur I. Selon les cohortes, entre 4 à 8% des patients en sont porteurs. La moitié sont de type 1 et l'autre moitié de type 2. Les variants intéressant les séquences codant pour la région responsable de l'activité sérine protéase sont responsables d'une diminution de l'activité du facteur I<sup>38,39</sup>.

#### Variants de la MCP

Tout comme pour le facteur I, une cinquantaine de variant ont été identifiés pour la MCP. Environ 10 à 15% des patients en sont porteurs. Dans la cohorte française, ces variants sont plus fréquemment identifiés chez les enfants par rapport aux adultes (13,5% vs 6,4%)<sup>38</sup>. Il s'agit principalement de variants de type I.

L'identification de plusieurs variants chez un même patient reste rare (environ 3% des patients) mais étonnamment dans le sous-groupe « variant facteur I ou MCP », d'une population de 795 patients avec un SHU atypique issus de 4 cohortes indépendantes (cohorte internationale, française, anglaise et espagnole), 25% des patients présentaient plusieurs variants. Ces patients avaient une atteinte rénale plus sévère que ceux ne présentant qu'un seul variant (50% ont développé une maladie rénale chronique terminale dans les trois ans suivant la première poussée contre 19% pour les patients ayant seulement un variant MCP,  $p=0,03$ )<sup>40</sup>. L'identification isolée d'un variant MCP a un meilleur pronostic que l'identification d'un variant facteur I ou facteur H.

Les variants identifiés au cours du SHU atypique peuvent également concerner les gènes codant pour les composants de la C3 convertase alterne : C3 et facteur B. Dans ces cas, la C3 convertase alterne formée est hyperactive ou résistante à l'action des régulateurs (facteur H, facteur I, MCP). Il en résulte une augmentation du clivage de C3 et ainsi l'augmentation des dépôts de C3b à la surface endothéliale.

Toutefois, la présence d'un variant n'est pas systématiquement synonyme de pathogénicité. Un variant peut n'avoir aucune conséquence fonctionnelle prouvée sur la fonction de la protéine. La classification utilisée permet de les catégoriser en « variant pathogène ou vraisemblablement pathogène », « variant bénin » et « variant de signification inconnue ».

Les variants de type 1, responsable d'un déficit quantitatif, sont systématiquement considérés comme pathogènes. Cependant, ceux de type 2 ne le sont pas nécessairement. Afin de caractériser les conséquences fonctionnelles d'un nouveau variant, des tests évaluant la fonction de la protéine d'intérêt sont réalisés et relèvent du domaine de la recherche translationnelle. Par exemple, pour caractériser les variants du facteur H, des tests évaluent sa capacité à protéger les globules rouges de mouton de l'action lytique du complément<sup>41</sup> ou encore à dissocier la C3 convertase alterne<sup>42</sup>.

La présence d'un variant traduit une susceptibilité à développer un SHU atypique mais sa seule présence n'est pas suffisante pour la survenue de la maladie. Un facteur déclenchant est souvent nécessaire pour déclencher l'activation de la voie alterne et en l'absence de contrôle efficace le développement d'une micro-angiopathie thrombotique. La présence d'un variant est un facteur de risque prédictif de récurrence du SHU dans le greffon rénal ou dans le rein natif après l'arrêt de l'eculizumab<sup>20</sup>.

En plus de ces anomalies génétiques, le SHU atypique peut être favorisé par la présence d'anticorps anti-facteur H. Ces anticorps neutralisants sont détectés chez environ 5% des patients, essentiellement des adolescents. Leur détection modifie la prise en charge puisqu'elle justifie la poursuite des échanges plasmatiques associés à un traitement immunosuppresseur.

#### f. Traitements du SHU atypique



Le SHU atypique est une urgence diagnostique et thérapeutique en néphrologie. En raison de sa faible incidence, aucune étude randomisée prospective n'a été réalisée. Les recommandations actuelles reposent sur les études rétrospectives ou des études prospectives non contrôlées.

#### **- Traitement symptomatique**

La prise en charge symptomatique vise à contrôler la tension artérielle en cas d'hypertension artérielle sévère et comprend une surveillance clinique et biologique de la fonction rénale pour si besoin débiter une suppléance extra-rénale par hémodialyse. Au cours du SHU, la MAT peut également atteindre d'autres organes tels que le cœur, le système nerveux central. La surveillance cardiaque (troponine, ECG, écho-cardiographie) et neurologique font partie intégrante de la prise en charge d'un patient présentant un SHU atypique.

#### **- Traitement étiologique**

L'implication de la voie alterne du complément dans la physiopathologie du SHU atypique a permis d'améliorer le pronostic rénal de la maladie par l'utilisation d'une thérapeutique ciblée : l'eculizumab. L'eculizumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la fraction C5 du complément. En se liant au C5, il bloque son interaction avec la C5 convertase et prévient la formation de C5b et donc du complexe d'attaque membranaire C5b9. Également utilisé comme traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, l'eculizumab a obtenu en France l'autorisation de mise sur le marché en 2011 dans le cadre du traitement du SHU atypique.

Chez l'enfant, l'eculizumab est le traitement de première intention et doit être débuté dès qu'un SHU atypique est suspecté. En cas d'indisponibilité, les échanges plasmatiques sont recommandés<sup>1,33</sup>.

Chez l'adulte, les échanges plasmatiques journaliers doivent être débutés en urgence mais un changement précoce pour l'eculizumab est recommandé dès lors que le bilan initial a pu aboutir à retenir par exclusion le diagnostic de SHU atypique. Les échanges plasmatiques peuvent permettre une rémission hématologique mais l'effet sur la fonction rénale n'est pas démontré.

L'eculizumab est initialement administré par voie intra-veineuse de manière hebdomadaire à la dose de 1200mg puis tous les quinze jours à la dose de 900mg. Le

complément ayant une action bactéricide, les déficits génétiques en C5 sont associés à un risque augmenté (x5000) d'infection à *Neisseria meningitidis*<sup>54</sup>. La vaccination contre le méningocoque et une antibioprofylaxie prolongée sont obligatoires chez un patient recevant de l'eculizumab.

La durée de traitement par eculizumab est mal codifiée. En l'absence de variant détecté, le risque de récurrence est de l'ordre de 5%<sup>1,20,27</sup>. Dans ces conditions, l'arrêt de l'eculizumab est généralement réalisé mais justifie une surveillance clinique et biologique étroite. En cas de variant du facteur H ou de la MCP, le risque de rechute suivant l'arrêt de l'eculizumab est de 60% et 25% respectivement. La décision de l'arrêt de l'eculizumab relève d'une discussion cas par cas en tenant compte du souhait du patient.

#### g. Pronostic

Avant l'utilisation généralisée de l'eculizumab, l'évolution vers la maladie rénale chronique terminale à 1 an concernait près de 60% des patients. Depuis 2011, trois études prospectives évaluant l'efficacité et la tolérance de ce bloqueur du complément ont été publiées. La prévalence de maladie rénale chronique terminale à 1 an est de l'ordre de 10 à 15%.<sup>2,3,4</sup> (données résumées dans Lancet, Fakhouri).

### III. Les syndromes hémolytiques et urémiques secondaires

En-dehors du STEC-HUS et du SHU atypique, le SHU peut être associé ou résulter de situations pathologiques très diverses, on parle alors de « SHU secondaires ». Il s'agit d'un groupe très hétérogène de SHU résultant de mécanismes très divers d'agression endothéliale aboutissant à une MAT.

Bayer et al<sup>34</sup> ont étudié la répartition des différentes formes de MAT diagnostiquées au CHU de Tours sur une durée de 8 ans. Sur les 564 patients dont le diagnostic de MAT était retenu, seulement 33 (6%) présentaient une forme primaire (PTT ou SHU atypique) alors que le reste des 531 patients (94%) avait une forme secondaire (incluant les STEC-SHU). La prévalence cumulée des PTT, SHU atypique et SHU-STECS, les trois entités les plus étudiées, représentait moins de 10% de l'ensemble des MAT.

Les principales causes responsables du SHU étaient la grossesse (35%, principalement *HELLP syndrome*), les infections (33%), les cancers (solides et hémopathies malignes – 19%), les causes médicamenteuses (principalement les inhibiteurs de calcineurine et la gemcitabine

– 26%), les transplantations d'organe (17%) et les maladies auto-immunes (9%). Plusieurs facteurs pouvant être responsable du SHU étaient identifiés chez plus de la moitié des patients avec MAT secondaires (57%), en particulier les patients transplantés sous inhibiteurs de calcineurine ou les patients traités par gemcitabine pour un cancer. Cette observation n'était faite que chez 19% (57% vs 19%,  $p < 0,001$ ) des patients avec MAT primaire suggérant la nécessité de plusieurs « hits » pour développer une MAT secondaire.

Les SHU secondaires peuvent être associés à des :

### **Médicaments**

L'une des situations les plus décrites sont les SHU secondaires à la prise de médicament. Selon la classe thérapeutique, le mécanisme physiopathologique responsable de l'activation endothéliale proposé diffère :

- **Toxicité directe** : c'est le cas des SHU associés aux traitements anti-VEGF où l'atteinte endothéliale pourrait être consécutive à la toxicité directe et dose dépendante des anti-VEGF. La diminution du taux de VEGF par les anti-VEGF aboutirait à un effet antiangiogénique et à la perte de l'intégrité de l'endothélium glomérulaire favorisant la survenue de MAT. La perturbation de l'équilibre VEGF/sFlt1 induirait également des lésions podocytaires<sup>1,44</sup>. Un autre grand pourvoyeur de SHU est la gemcitabine qui induit elle aussi une toxicité directe dans la cellule endothéliale. La toxicité de la gemcitabine passerait par une activation d'une sphingomyélinase acide, fortement exprimée dans les cellules endothéliales, et qui transforme la sphingomyéline de la membrane cellulaire en céramide pro-apoptotique<sup>47</sup>. La toxicité de la gemcitabine résulterait d'un effet d'accumulation lente et peut se traduire par un SHU plusieurs mois après l'arrêt du médicament.
- **Immunologique** : Le développement d'anticorps anti-cellule endothéliale et/ou anti-plaquettes : Ce mécanisme est classiquement évoqué au cours des SHU liés à la quinine et possiblement au cours de ceux liés à l'oxaliplatine<sup>52</sup>.

George et al<sup>48</sup>, ont repris en 2015 l'ensemble des données de la littérature concernant les MAT (SHU et PTT) imputées à des causes médicamenteuses. Sur les 387 articles retenus (données individuelles  $n=344$  et études de cohortes  $n=43$ ), 78 médicaments étaient considérés comme responsable de la MAT chez un total de 586 patients. Sur ces 78

médicaments, 9 d'entre eux (clopidogrel, ciclosporine, œstrogène/progestérone, interféron, mitomycine, quinine, tacrolimus, ticlopidine) étaient rapportés chez 448 patients (76%).

Après analyse des données, le niveau de preuve concernant le lien de causalité entre la MAT et le médicament (certain, probable, possible, non vraisemblable) a été attribué pour chaque cas décrit. Sur les 78 médicaments décrits comme responsables d'une MAT, l'analyse des auteurs retenait un lien de causalité certain pour seulement 22 (28%) médicaments soit 104 (18%) patients sur les 586. Parmi ces 22 médicaments, la quinine était le plus fréquemment incriminé (34 patients sur 104 soit 33%). Vingt médicaments supplémentaires avaient un lien de causalité probable après analyse des données.

Le tableau ci-dessous représente les 22 médicaments dont le lien de causalité était défini comme certain et décrit les mécanismes physiopathologiques observés.

Nom du médicament/toxique	Classe thérapeutique	Nombre de patient (n) Mécanisme retenu immunologique/toxique
<b>Bevacizumab</b>	<b>Anti-VEGF</b>	<b>0/3</b>
Cocaïne	Substance illicite	0/1
<b>Ciclosporine</b>	<b>Inhibiteur calcineurine</b>	<b>0/15</b>
Docetaxel	Chimiothérapie (alcaloïde)	0/1
Everolimus	Inhibiteur mTor	0/1
<b>Gemcitabine</b>	<b>Chimiothérapie</b>	<b>1 / 4</b>
<b>Interféron <math>\alpha/\beta</math>/polycarboxylate</b>	<b>Immunomodulateur</b>	<b>0/10</b>
<b>Mitomycine</b>	<b>Chimiothérapie</b>	<b>0/3</b>
Muromonab-CD3	Anticorps monoclonal	1/0
Oxaliplatine	Chimiothérapie (sel de platine)	1/0
Pénicilline	Antibiothérapie (B-lactamine)	1/0
Pentostatine	Chimiothérapie (anti-purine)	0/2
Quetiapine	Neuroleptique	1/0
Nom du médicament/toxique	Classe thérapeutique	Nombre de patient (n) Mécanisme retenu

		immunologique/toxique
<b>Quinine</b>	<b>Anti-paludéen</b>	<b>34/0</b>
Sulfisoxazole	Antibiotique (sulfamide)	1/0
Sunitinib	Inhibiteur tyrosine kinase	0/2
<b>Tacrolimus</b>	<b>Inhibiteur calcineurine</b>	<b>0/12</b>
Trielina	Composé organique	1/0
Vincristine	Chimiothérapie (poison du fuseau)	0/1

### Cancers

Les cancers associés à un SHU sont les cancers bronchopulmonaires, de la prostate, de l'estomac, du sein, ainsi que certaines hémopathies malignes tel que le lymphome. Des emboles intravasculaires tumorales pourraient, au niveau de la micro circulation rénale, activer la cascade de coagulation et être responsables d'une toxicité endothéliale<sup>45</sup>.

**Maladies auto-immunes :** les principales maladies auto-immunes associées à un SHU sont le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) et la sclérodermie.

- LES : Un SHU peut compliquer l'évolution d'une néphropathie lupique.

L'atteinte endothéliale pourrait être complexe-immun médiée. Le rôle potentiel d'agrégats intra-vasculaires d'immunoglobulines a également été avancé<sup>46</sup>.

- SAPL : La liaison à la surface endothéliale de l'anticorps anti  $\beta$ 2GP1 conduirait à une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM, P-sélection) et du facteur tissulaire au niveau endothélial ainsi qu'à la perte d'expression de l'annexine 5 (effet pro-thrombotique). A l'issu d'un trigger (infection virale ou opération chirurgicale), l'activation de la cascade du complément aboutirait à des lésions de MAT.
- Sclérodermie : La MAT résulterait d'une prolifération intimale responsable d'une obstruction de la lumière des capillaires. Cette prolifération pourrait être déclenchée par l'administration de corticoïdes.

### Transplantation d'organe (rein de novo, poumon, cardiaque)

L'atteinte endothéliale est multifactorielle, les trois principaux mécanismes évoqués sont la toxicité endothéliale directe et cumulative des inhibiteurs de la calcineurine (principal traitement immunosuppresseur utilisé en transplantation), les infections plus fréquentes dans ce contexte d'immunosuppression (virales, bactériennes ou parasitaires) ainsi que la possibilité de mismatch HLA entre donneur et receveur qui augmentent le risque de rejet humoral. Dans le cas des MAT *de novo* en transplantation rénale, elles peuvent compliquer un rejet aigu humoral<sup>1</sup>.

### **Infections**

Concernant les infections virales (HIV, HHV6 ou 8, CMV) l'hypothèse retenue est celle d'une toxicité endothéliale directe, augmentée en cas d'immunodéficience et dont l'effet est décuplé en cas de co-infections virales<sup>1</sup>.

Le SHU peut également se développer au cours d'infection bactérienne à *S.Pneumoniae*. La neuraminidase produite par la bactérie clive l'acide sialique des surfaces cellulaires et expose l'antigène T (Thomsen-Freidenreich cryptantigène) présent à la surface des globules rouges, des plaquettes et des cellules endothéliales glomérulaires. A l'état basal, cet antigène est recouvert d'acide sialique. Des IgM naturelles anti-antigène T se lient alors à leur épitope entraînant une agrégation plaquettaire, une hémolyse et des lésions endothéliales<sup>51</sup>.

### **Grossesse**

Un SHU peut survenir au cours de la grossesse (principalement troisième trimestre) et la période de post-partum. L'étude de *Bruel et al*<sup>49</sup>, a étudié les SHU associés à la grossesse ou au post-partum chez 87 patients prises en charge dans 3 pays européens (France, Grande-Bretagne et Italie). Ils ont observé une atteinte rénale sévère au diagnostic (nécessité de dialyse pour deux tiers des patientes), un mauvais pronostic rénal (une patiente sur deux au stade de la maladie rénale chronique terminale, seulement 5% des patientes ayant été traitées par eculizumab) et une forte prévalence des variants des gènes du complément (56%). Ces observations sont similaires à celles des cohortes de SHU atypique<sup>1</sup> avant l'utilisation généralisée de l'eculizumab et démontrent que le SHU survenant au cours d'une grossesse ou pendant la période du post-partum est en réalité un SHU atypique déclenché par la grossesse (trigger).

Pendant cette période, le SHU associé à la grossesse peut être sous diagnostiqué en raison de diagnostics différentiels mimant ses caractéristique clinico-biologiques. Les principaux diagnostics différentiels sont la prééclampsie (tension artérielle supérieure à 140/90 après 20 semaines d'aménorrhée associée à une protéinurie des 24h supérieure à 0,3g), le HELLPsyndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzyme and LowPlatelet – hémolyse, cytolyse et thrombopénie) ou l'hémorragie de la délivrance. L'atteinte rénale est habituellement réversible après délivrance et la fréquence des variants des gènes du complément est plus faible (< 10% des patientes)<sup>50</sup>.

### **Divers**

Un SHU peut émailler l'évolution de nombreuses autres entités telles que les néphropathies glomérulaires (néphropathie à IgA, vascularite pauci-immune associée aux ANCA, syndrome de Goodpasture), les allogreffes de moelle osseuse. Concernant le cas particulier de l'hypertension artérielle (HTA) maligne, il est difficile de faire la distinction entre HTA maligne cause de la MAT et HTA maligne symptôme de la MAT.

Il apparait qu'un grand nombre de causes sous-jacentes, aux temporalités et pronostic différents, peuvent entraîner un SHU dit secondaire et que ces SHU secondaires représentent une part très importante des formes de MAT en pratique clinique.

### **Vers une nouvelle classification des SHU**

La classification des SHU a évolué ces dernières années<sup>1,15,32</sup> et tend de plus en plus à reposer sur les mécanismes physiopathologiques responsables de l'atteinte endothéliale. L'identification de la dysrégulation du complément comme facteur de risque du SHU atypique et la disponibilité de l'eculizumab ont amené à questionner l'implication du complément dans d'autres formes de SHU tout particulièrement les formes secondaires.

Ainsi plusieurs aspects concernant les SHU secondaires restent discutés :

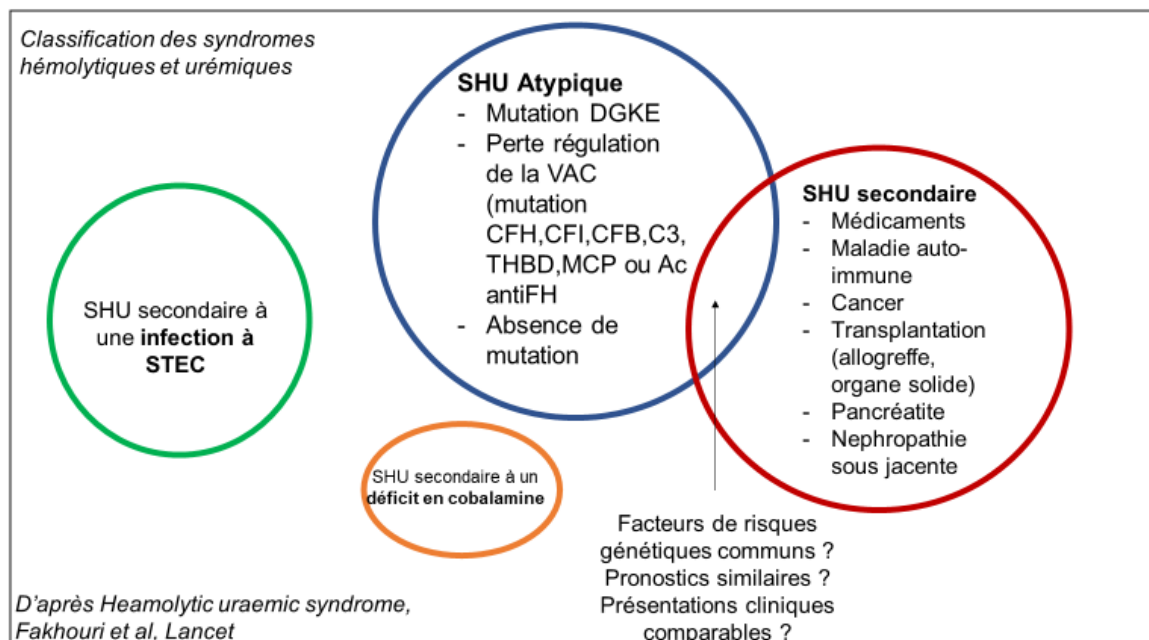
1) Existe-il une dysrégulation acquise de la voie alterne chez les patients atteints de SHU secondaire ?

2) Une telle dysrégulation du complément pourrait-elle amplifier les lésions endothéliales préalablement induites par les causes associées au SHU ?

3) Existe-il alors un intérêt thérapeutique à l'eculizumab et quelle serait sa place dans le traitement des SHU secondaires ?

Nous avons donc tenté de répondre à ces différentes questions à l'aide du registre Français du SHU, un registre national basé dans le laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, un laboratoire de référence qui centralise l'exploration du complément au cours du SHU.

L'objectif de cette étude était d'identifier les principales causes associées aux SHU secondaires, de décrire les caractéristiques cliniques de ces SHU, les principaux traitements employés dont l'eculizumab, le pronostic rénal et global des patients et la fréquence des variants des gènes du complément chez les patients atteints de SHU secondaires.



## Matériel & Méthodes



A partir du registre national français des SHU basé dans le laboratoire d'Immunologie de l'hôpital Européen Georges Pompidou, nous avons répertorié l'ensemble des cas de SHU secondaires diagnostiqués entre 1999 et 2017 et pour lesquels une analyse génétique de la voie alterne du complément avait été réalisée. La fréquence des variants du complément au sein de la population française et les valeurs plasmatiques physiologiques des facteurs du complément ont été définies à partir d'un échantillon de quatre-vingt volontaires sains Français adultes. Les données précédemment publiées concernant la présentation clinique, biologique et génétique des 125 patients présentant un SHU atypique issus du même registre ont été utilisées dans notre étude<sup>5</sup>. Nous avons également utilisé les données génétiques d'une cohorte contrôle européenne issue du projet « 1 000 génomes ».

### Définition

L'ensemble des patients diagnostiqués d'un SHU secondaire et pour lesquels les données cliniques et génétiques étaient disponibles ont été inclus dans notre étude. Les données cliniques et biologiques pertinentes ont été recueillies grâce à une revue des dossiers des patients et des questionnaires adressés aux médecins en charge des patients

Le SHU était défini par l'association d'au moins trois des critères suivants : anémie hémolytique mécanique (hémoglobine < 10g/dL, lactate déshydrogénase > limite supérieure de la normale, haptoglobine effondrée, présence de schizocytes), thrombopénie (taux de plaquette < 150 G/L) , insuffisance rénale aiguë (définition selon les critères KDIGO : élévation de la créatininémie supérieure à 0,3 mg/dl dans les 48 heures, créatininémie supérieure à 1,5 fois la créatininémie de référence ou diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures) ou lésions caractéristiques de micro-angiopathie thrombotique dans la biopsie rénale (thrombi de fibrine ou plaquettaires, dilatation des cellules endothéliales et détachement de la membrane basale glomérulaire, visualisation de doubles contours).

Un SHU secondaire était défini par le diagnostic de SHU associé à une maladie ou condition aiguë. Ces conditions pouvaient être une maladie auto-immune non contrôlée, une infection bactérienne ou virale active (exclusion des SHU post infection à STEC), un cancer non en rémission dans les six mois précédant le diagnostic de SHU, une glomérulopathie documentée par ponction biopsie-rénale, une transplantation d'un organe solide à l'exception d'une greffe rénale, une pancréatite aiguë quel que soit son étiologie ou encore l'utilisation d'un traitement associé dans la littérature à un SHU. Le SHU était considéré comme « secondaire à une néoplasie » si le diagnostic du SHU avait été porté avant le début d'une

chimiothérapie alors qu'il était considéré comme « secondaire à un traitement » si le diagnostic de SHU avait été porté après le début d'une chimiothérapie.

Les cas de SHU apparaissant de novo après transplantation rénale, allogreffe ou étant concomitant d'une glomérulopathie à dépôts de C3 ont déjà été décrits dans la littérature<sup>6,7,8</sup> et n'ont pas été inclus dans notre étude.

La rémission rénale était définie par un débit de filtration glomérulaire (estimation selon formule MDRD-*Modification of Diet in Renal Diseases formula*) supérieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et un ratio protéinurie/créatininurie inférieure à 0,05 g/mmol. La maladie rénale chronique(MRC) était définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et la maladie rénale chronique terminale (MRCT stade 5) par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou la nécessité de débiter un traitement de suppléance extra-rénale définitif par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale). Pour les patients nécessitant une suppléance extra-rénale en phase aigüe, la créatininémie maximale avant dialyse a été recueillie. Une créatininémie était définie comme stable si la différence entre deux mesures à trois mois d'intervalle était inférieure à 10%. La fonction rénale a été évaluée à trois mois du diagnostic de SHU et à la dernière visite médicale pour les patients vivants n'ayant pas progressé jusqu'au stade terminal de la maladie rénale chronique.

Une récurrence était définie comme la réapparition après un intervalle libre d'au moins six semaines de rémission hématologique d'au moins deux des critères biologiques de MAT:anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, insuffisance rénale aigüe ou lésions caractéristiques de micro-angiopathie thrombotique dans la biopsie rénale (comme définis plus haut).

Tous les patients inclus diagnostiqués avec unSHU secondaire après 2000 avaient une activité ADAMTS13 détectable (>10%). La rémission hématologique était définie comme la normalisation du taux de plaquettes associée à une diminution du taux de LDH sous le seuil de 1,5 fois la norme supérieure pendant au moins huit semaines consécutives.

Les données traitant d'une cohorte de 125 adultes présentant un SHU atypique (sans aucune maladie ou traitement associés) du même registre français des SHU ont été reprises dans notre étude en qualité de contrôles historiques<sup>5</sup>.

Analyse du complément

Le dosage des différents composés du complément ainsi que le criblage des gènes de la voie alterne du complément ont été réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients. Le consentement écrit des patients avait été recueilli pour la réalisation des analyses génétiques, en accord avec la déclaration de Helsinki. Le dosage des concentrations plasmatiques de C3, C4 et facteur B était déterminé par néphélométrie. Le dosage des facteurs H et I était réalisé par technique ELISA en sandwich (utilisation d'un couple d'anticorps anti-facteur H et I natif et biotinylé). La norme était définie comme la moyenne +/- 2DS (déviations standard) des résultats issus de 100 donneurs volontaires sains. En l'absence de standard internationaux, les résultats étaient exprimés en pourcentage. La norme du facteur H et I étant de 65% à 140% et de 70 à 130% respectivement. L'expression à la surface des granulocytes de la MCP était évaluée en cytométrie de flux et la recherche d'anticorps anti-facteur H a été réalisée par un ELISA sensible, le seuil de positivité étant de 100 AU/mL (AU = unité arbitraire)<sup>9</sup>. L'ensemble des séquences codantes des gènes du facteur H (CFH), facteur I (CFI), facteur B (FB), MCP, C3 et de la thrombomoduline (THBD) ont été séquencées par la technique de next-generation sequencing (NGS). Une amplification par multiplex ligation-dependent probe amplification a été réalisée pour rechercher des gènes hybrides entre le facteur H et les *FH-related proteins* ainsi qu'une délétion des gènes codant pour FHR1 et 3. Nous avons utilisé la base de données "the Exome aggregation consortium database" afin de connaître la fréquence des allèles mineurs observés (MAF pour minor allele frequency). (<http://exac.broadinstitute.org>)<sup>10</sup>.

Les génotypes de 503 volontaires européens issus du projet "1000 Genomes"<sup>11</sup> ont été recueillis pour les six gènes d'intérêt : CFH, CFI, CFB, MCP, C3 and THBD. Les fichiers regroupant les informations sur les différents variants étaient disponibles sur le serveur du projet "1000 génomes" (<ftp://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk/vol1/ftp/release/20130502/>). L'outil Ferret<sup>11</sup> a été utilisé pour leur étude.

Un variant était considéré comme rare si sa fréquence dans la population générale était inférieure à 0,1 %. Un variant était classé comme "pathogène" dès lors qu'il modifiait la fonction de la protéine, s'il concernait un domaine impliqué dans la physiopathologie de la maladie ou encore s'il modifiait l'expression de la protéine (mutation non-sens, décalage du cadre de lecture, modification des sites d'épissage ou déficit quantitatif plasmatique). Les variants n'entrant pas dans ces critères étaient considérés comme "variant de signification indéterminée" sans conséquence fonctionnelle documentée.

Analyses statistiques

Les données sont présentées sous forme de pourcentage ou de moyenne. Le test de Wilcoxon a été réalisé pour l'analyse statistique des variables quantitatives et le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Toutes les analyses avec un  $p < 0,05$  étaient considérées comme significatives.

## Résultats

### Présentation clinique au diagnostic

Cent-dix patients ayant présenté un SHU secondaire entre 1999 et 2017 et ayant eu une analyse génétique des gènes du complément ont été inclus dans cette étude. Le diagnostic a été porté avant 2010 pour trente (27%) patients et entre 2011 et 2017 pour 80 (73%) d'entre eux. L'âge moyen était de 44 ans (2-80) et 93% des patients étaient des adultes. Au diagnostic, la créatininémie moyenne était de  $343\mu\text{mol/L}$  (45-2 200) et 45 (40%) des patients ont nécessité une suppléance extra-rénale par hémodialyse à la phase initiale. Le taux moyen de plaquette était de 94 G/L (10-450) et onze patients (10%) présentaient un taux normal de plaquettes au diagnostic de SHU. Trente et un (28%) patients ont présenté des manifestations cliniques extra-rénales, principalement (n=20, 65%) neurologiques (confusion (n=15), crise d'épilepsie (n=4), paresthésies (n=1)). Une ponction-biopsie rénale a été réalisée chez 51 patients (46%), l'ensemble des biopsies a montré des signes de micro-angiopathie active. Les caractéristiques cliniques et biologiques principales des patients sont présentées dans la table 1.

### Maladies/conditions associées au SHU secondaire

Dans notre série, les conditions ou pathologies associées au SHU étaient les médicaments (n=32, 29%), les maladies auto-immunes (n=26, 24%), les infections bactériennes ou virales (n=18, 27%), les glomérulopathies (n=10, 9%), les transplantations d'organe solide (transplantation rénale exclue) (n=9, 8%) et les pancréatites toutes étiologies confondues (n=4, 3%) (table 1 et données annexes table S1).

N= 110

<b>Femme/homme</b>	65 (59%) / 45 (41%)
<b>Age</b>	44 [2-80]
<b>&lt; 18 ans</b>	8 (7%)
<b>≥ 18 ans</b>	102 (93%)
<b>Maladies ou traitements associés</b>	
Médicaments	32 (29%)
Maladies auto-immunes	26 (24%)
Infections	18 (17%)
Cancer s	11 (10%)
Glomerulopathies	10 (9%)
Transplantations extra-rénales	9 (8%)
Pancréatites	4 (3%)
<b>Présentation clinico-biologique</b>	
Créatininémie (μmol/L)	343 [44-2 200]
Taux d'hémoglobine (g/dL)	8,7 [4,6 -15]
Taux de plaquette (G/L)	94 [10 – 450]
Absence de thrombopénie (n)	11 (10%)
Nécessité d'épuration extra-rénale	45 (40%)
Ponction-biopsie rénale	51 (46%)
Manifestations extra-rénales	31 (28%)
Atteinte neurologique	20 (18%)
Autre*	11 (10%)
<b>Traitement</b>	
Echanges plasmatiques	55 (50%)
Eculizumab	39 (35%)
Corticothérapie	31 (27%)
Infusions de plasma	10 (9%)
Cyclophosphamide	13 (27%) **
<b>Pronostic</b>	
Durée de suivi (mois)	21 (0.3-107)
Rémission hématologique à M3 (n=96)	76 (80%)
Pronostic rénal (n=103) ***	
Diminution > 50% de la créatininémie	27/102 (27%)
Diminution < 50% de la créatininémie	24/102 (24%)
Augmentation de la créatininémie	25/102 (24%)
Créatininémie stable	26/102 (25%)
Sevrage de dialyse à M3	16/45 (36%)
Sevrage de dialyse au dernier suivi	19/45 (42%)
Rémission rénale complète à M3	20/102 (19%)
Rémission rénale au dernier suivi	24/102 (24%)
Maladie rénale chronique (stades 3-4) à M3	45/102 (45%)
Maladie rénale chronique (stades 3-4) au dernier suivi	40/102 (39%)
Maladie rénale chronique stade 5 à M3	34/102 (33%)
Maladie rénale chronique stade 5 au dernier suivi	38/102 (37%)
Récidive du SHU	1/73 (1%) €
Décès	11/102 (11%) #
Décès dans les trois mois	3/102 (3%)

**Table 1 :**Principales caractéristiques des 110 patients présentant un SHU secondaire

\*Atteinte cardiaque avec insuffisance cardiaque aigue (n=8), atteinte digestive (colite, cholangite ischémique, jéjunite) (n=3). \*\* Utilisé comme traitement de la cause sous-jacente de SHU (lupus (n=9), myosite (n=1), vascularite à ANCA (n=1), transplantation cardiaque (n=1), médicament (bevacizumab, n=1)). \*\*\* Huit patients ont été perdus de vue.

€ Parmi les 73 patients non perdus de vue, non décédés ni n'ayant progressé jusqu'au stade de la maladie rénale chronique stade 5 dans les trois mois du début du SHU # Parmi les 11 patients décédés, un était en rémission rénale complète, six présentaient une maladie rénale chronique (stade 3-4) et quatre avaient progressé jusqu'au stade de maladie rénale chronique stade 5.

## Etude du complément

Pendant la phase active, le taux de C3 sérique était diminué chez 17 (15%) des patients, parmi lesquels neuf présentaient un lupus érythémateux systémique actif. Huit patients avaient un taux de C3 et de C4 abaissés secondaire à une activation de la voie classique du complément et neuf avaient seulement un C3 abaissé suggérant une activation de la voie alterne.

Six (5%) patients présentaient un variant rare (MAF inférieure à 0,1%) pour un des six gènes d'intérêt. Ces variants concernaient les gènes codant pour le facteur H (CFH - n=3), le facteur I (CFI - n=1) et la thrombomoduline (THBD - n=2). Les données détaillées de ces variants sont présentées dans les tables 2 et 3.

Sur les six variants rares, deux étaient classés comme pathogènes (n=2/110 – 2%). Les autres variants étaient de signification indéterminée. Les caractéristiques cliniques des six patients ayant un variant des gènes du complément sont présentées dans la table 3. Un patient présentait à titre modéré (< 1000 unités arbitraires en ELISA) des anticorps anti-facteur H mais n'était pas porteur de la délétion CFHR1-3 homozygote. Aucun des six patients n'avaient d'antécédent familial de SHU.

La fréquence des variants rares pour les gènes du complément chez les patients présentant un SHU secondaire (5% (n=6/110)) était similaire à celle des volontaires sains Français (6% (n=5/80)) ou Européens (8% (n=42/503)) – (p=1/0.4). Les résultats sont présentés dans la table 3.

Concernant la classification des variants, seulement deux variants rare pathogènes ont été mis en évidence dans notre cohorte contre aucun dans la cohorte de volontaires sains français (p=0.5) et 3/503 dans la cohorte européenne de volontaires sains (p=0.2).

Ces résultats sont à opposer à ceux comparant la fréquence de ces variants entre les patients de notre cohorte et ceux de la cohorte de SHU atypique. En effet, les variants rares pour les gènes du complément sont significativement plus fréquents au sein de la cohorte de

SHU atypique en comparaison avec des contrôles sains Français (63% vs 6%,  $p < 0,0001$ ). Les données sont présentées dans la table 2.

La fréquence du polymorphisme à risque tgtgt (CFH) et la délétion CFHR1-3 n'était pas différente entre les donneurs volontaires sains et les patients atteints de SHU secondaire. La fréquence du polymorphisme ggaac (MCP) était augmentée chez les patients de notre cohorte de SHU secondaire en comparaison avec les donneurs sains volontaires français (17% vs 6%,  $p = 0,03$ ).



Complement gene rare variants	SHU secondaire (n=110)	SHU atypique (n=125)	Ctr français (n=80)	Ctr « 1000 génomés » (n=503)	SHU secondaire vs contrôles français	SHU secondaire vs contrôles “1000 génomés”	SHUa vs contrôles français	SHUa vs contrôles « 1000 génomés »	SHU secondaire vs SHU atypique
<i>CFH</i>	3 (2.7%)	40 (32%)	1 (1%)	8 (2%)	0,6	0,4	< 10 <sup>-4</sup>	< 10 <sup>-4</sup>	< 10 <sup>-4</sup>
<i>MCP</i>	0 (0%)	8 (6%)	0 (0%)	2 (<1%)	1	1	0,02	< 10 <sup>-4</sup>	0,007
<i>CFI</i>	1 (0.9%)	12 (10%)	0 (0%)	8 (2%)	1	1	0,003	< 10 <sup>-4</sup>	< 10 <sup>-4</sup>
<i>FB</i>	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	8 (2%)	1	0,4	0.5	0.1	0.5
<i>C3</i>	0 (0%)	11 (9%)	4 (5%)	12 (2%)	0,2	0,1	0.4	0,002	0,0009
<i>THBD</i>	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)	0,5	0,2	1	< 10 <sup>-4</sup>	0,2
<i>Combiné</i>	0 (0 %)	6 (5%)	0 (0%)	2 (<1%)	1	1	0,08	0.001	0,02
<i>Total</i>	6 (5%)	79 (63%)	5 (6%)	42 (8%)	1	0,4	< 10 <sup>-4</sup>	< 10 <sup>-4</sup>	< 10 <sup>-4</sup>
<i>Anti-CFH antibodies</i>	1 (2%)	4 (3%)	0 (0%)	=	1		0.2	-	0.2

**Table 2 :Fréquence des variants rares des gènes du complément chez les 110 patients présentant un SHU secondaire, 125 patients présentant un SHU atypique diagnostiqués à l’âge adulte, 80 donneurs sains volontaires Français et les 503 donneurs volontaires sains Européens du projet 1000 Genomes.**La recherche de variants pour les six gènes du complément a été réalisée pour l’ensemble des prélèvements - Abréviations : Ctr : contrôle. SHU a, SHU atypique CFH, complement facteur H. CFI, complement facteur I. MCP, membrane cofactor-protein. FB, facteur B. THBD, thrombomoduline

Pt	Genre/ Age	Maladie condition associée	Plq (G/L)	Cr ( $\mu$ mol/L)	Hb (g/dL)	Traitement	Pronostic rénal	Complement gene	Variant	MAF <sup>c</sup> (%)	Prédiction polymorphi sme	Conséquences fonctionnelles	Catégorisation du variant
1	F/26	Lupus	40	378	8,5	EP/Ecu/Cs/C YP	MRC 5	THBD	c.707C>G p.Ala236Gly	Novel	Bénin	/	VSI
2	F/80	Cancer du sein	129	114	10,6	IP ?	MRC (stade 3) / Décès <sup>#</sup>	THBD	c.91G>A p.Val31Ile	Novel	Bénin	/	VSI
3 <sup>a</sup>	F/39	Médicament (IFN)	54	352	8,1	Arrêt IFN/EP/Cs	MRC (stade 4)	CFI	c.11T>A p.L4H	0.0033	Bénin	/	VSI
4	H/59	Infection (E.Coli)	27	ND/HD	ND	Antibiothé rapie	MRC (stade 4)	CFH	c.643G>A p.Val215Ile	Novel	Bénin	/	VSI
5	F/43	Tumeur pulmonaire carcinoïde	80	554/HD	7,2	EP/Ecu	MRC 5*	CFH	c.3047A>G p.Tyr1016Cys	Novel	Probablement pathogène	Localisé dans un domaine fonctionnel	Pathogène
6 <sup>b</sup>	F/32	Médicament (Vemurafenib)	27	502	7,8	Arrêt vemurafenib / EP/Ecu	MRC (stade 3) / rechute à l'arrêt de l'Ecu	CFH	c.3596T>C p.Phe1199Ser	Novel	Probablement pathogène	Localisé dans un domaine fonctionnel	Pathogène

**Table 3 : Caractéristiques principales des six patients ayant un SHU secondaire et un variant rare dans des gènes du complément.**

Abréviations: Pt, patient. F, femme. H, homme. VEGF, vascular endothelial growth factor. IFN, interferon. Plq, plaquettes. Cr, créatininémie. HD, hemodialyse. ND, non disponible. EP, échanges plasmatiques. Ecu, eculizumab. Cs, corticostéroïdes. CYP, cyclophosphamide. MRC, maladie rénale chronique stade 3-4. MRCT, maladie rénale chronique terminale. Hb, hémoglobine. MAF, minor allele frequency. CFH, complement facteur H. CFI, complement facteur I. THBD, thrombomoduline. VSI, variant de signification indéterminée.

<sup>a)</sup> Ce patient était également porteur d'un variant de signification indéterminée pour le gène codant pour le facteur I avec une MAF à 0,8 (c.1642G>C p.E548Q). <sup>b)</sup> Ce patient présentait un variant pathogène de C3 pathogène (p.Lys155Gln (c.463A>C)) avec une MAF à 0.33 dans la population contrôle.

<sup>c)</sup> Fréquence de l'allèle donnée par l'Exome aggregation consortium

\* Amélioration de la fonction rénale sous eculizumab (créatininémie à 105 µmol/L) mais développement dans les suites d'une hypertension artérielle sévère, non contrôlée malgré l'utilisation de six anti-hypertenseurs. S'y associait également une insuffisance cardiaque sévère (FEVG estimée à 15-20%) secondaire à une atteinte cardiaque du SHU aggravée par l'HTA non contrôlée. Ainsi une bi-néphrectomie fut réalisée, ce qui a permis un contrôle de l'hypertension artérielle et une amélioration de la fonction cardiaque (augmentation de la FEVG à 55%).

# La patiente est décédée deux semaines après le diagnostic de SHU en raison d'un sepsis dans un contexte de cancer métastatique en situation palliative.

## Traitement

Cinquante-cinq (50%) patients ont été traités par échanges plasmatiques, dix (9%) ont reçu des perfusions de plasma frais congelé, trente-et-un (27%) des corticoïdes et treize (27%) du cyclophosphamide (utilisation dans le cadre du traitement de la cause sous-jacente pour l'ensemble des patients). Les données sont résumées dans la table 1. Le traitement par eculizumab a été utilisé pour trente-huit patients (35%). Sur les 38 patients traités par eculizumab, 37 (97%) ont été traités après 2011, date d'autorisation de mise sur le marché du produit en France. Le protocole de traitement par eculizumab était celui validé dans le SHU atypique<sup>4</sup>. Le recours à l'eculizumab, en deuxième ligne après l'échec des échanges plasmatiques et traitement/arrêt de la cause sous-jacente, concernait 28 patients. Tous les patients traités par eculizumab étaient vaccinés contre le méningocoque et recevaient une antibioprofylaxie par méthypenicilline (oracilline 2 M UI par jour en deux prises chez l'adulte, prise orale. Chez l'enfant de plus de 10 kg, dose-poids de 50 000 UI/kg/j en deux prises).

## Pronostic rénal et rémission hématologique

Huit (7%) patients ont été perdus de vue. La moyenne de suivi était de 21 mois (0,3-107) (tables 1 et 4). La rémission hématologique a été atteinte chez 75/95 (80%) patients. A trois mois du diagnostic, la rémission rénale était obtenue chez 20/102 (19%) patients, 45/102 (45%) présentaient une maladie rénale chronique de stade 3-4 et 34/102 (33%) avaient progressé jusqu'au stade de maladie rénale chronique stade 5. Au dernier suivi, la rémission rénale concernait 24/102 (24%) des patients, 40/102 (39%) présentaient une maladie rénale chronique de stade 3-4 et 38/102 (37%) avaient progressé à une maladie rénale chronique stade 5. L'incidence de maladie rénale chronique stade 5 n'était pas différente selon la période de diagnostic du SHU secondaire. Elle était de 54% pour les SHU secondaires diagnostiqués entre 1999 et 2010 contre 32% après 2011 ( $p=0,06$ ).

Six patients ont, au cours du suivi, reçu un greffon rénal. Chez ces patients transplantés, les causes de SHU secondaires étaient une néphropathie à IgA pour deux patients, un lupus érythémateux systémique pour deux patients, une maladie de Still pour un patient et le dernier patient avait présenté un SHU associé à une transplantation cardiaque. Aucun de ces six patients n'a présenté de récurrence de SHU dans le greffon rénal.

Onze (11%) patients sont décédés au cours du suivi, le taux de mortalité est resté stable au cours du temps (table 1). Les décès étaient majoritairement imputables à la condition associée au SHU (chimiothérapie  $n=2$ , cancer  $n=4$ , transplantation d'organe solide  $n=2$ , infection  $n=1$ , maladie auto-immune  $n=1$  et pancréatite  $n=1$ ). Le délai moyen entre le diagnostic et le décès était de 254 jours (12-1149). Seulement trois patients sont décédés dans les trois mois suivant le diagnostic de SHU secondaire (pancréatite, cancer et infection).

Parmi les 73 patients n'ayant pas été perdus de vue, n'étant pas décédés et n'ayant pas progressé jusqu'au stade de maladie rénale chronique stade 5 dans les trois mois suivant le diagnostic de SHU secondaire, un seul patient (1%) a présenté une récurrence de SHU.

Il s'agissait d'une femme de 32 ans suivie pour un mélanome métastatique (foie et poumon) traitée par vemurafenib (inhibiteur de BRAF) et cometinib (inhibiteur de la tyrosine kinase). Elle a présenté une forme sévère de SHU (insuffisance rénale aiguë nécessitant une épuration extra-rénale à la phase initiale associée à une atteinte cardiaque et hépatique) neuf mois après le diagnostic de mélanome et à six mois de l'introduction du traitement antinéoplasique. Au diagnostic de SHU, la chimiothérapie a été arrêtée, la patiente a reçu 11 échanges plasmatiques et sa fonction rénale s'est partiellement améliorée (créatininémie oscillant entre 130 et 175  $\mu\text{mol/L}$ ). A un mois de l'arrêt des échanges plasmatique, la patiente a à nouveau présenté une insuffisance rénale aiguë (créatininémie à 530  $\mu\text{mol/L}$ ) associée à

une hémolyse mécanique. Dans ce contexte, un traitement par eculizumab a été débuté et a permis une amélioration de la fonction rénale avec décroissance de la créatininémie à 175 $\mu$ mol/L. Le traitement par eculizumab a été arrêté après six mois. A un mois de son arrêt, la patiente a à nouveau présenté une dégradation de sa fonction rénale (créatininémie à 240 $\mu$ mol/L). Ainsi, l'eculizumab a été repris, la créatininémie s'est stabilisée autour de 100  $\mu$ mol/L (DFG 57 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). La patiente est toujours sous eculizumab. La prise en charge de son mélanome métastatique repose sur une immunothérapie par nivolumab.

En comparaison avec les 125 patients adultes atteints de SHU atypique issus du même registre, les patients présentant un SHU secondaire nécessitent de manière moins fréquente une épuration extra-rénale au moment du diagnostic (41% vs 81%,  $p < 0,001$ ) et progressaient moins souvent vers le stade de maladie rénale chronique stade 5 (37% vs 71%,  $p < 0,001$ ). Toutefois, l'atteinte neurologique était plus fréquemment observée chez les patients présentant un SHU secondaire (18% vs 8% ;  $p = 0,03$ ). Le taux de récurrence du SHU (1% vs 35% ;  $p < 0,001$ ) et le taux de mortalité (11% vs 2% ;  $p = 0,007$ ) étaient également significativement différents entre les deux groupes. Les données sont présentées dans la table 4.

	SHU secondaire (n=110)	SHUa (n=125)	p-values
<b>Au diagnostic</b>			
<i>Dialyse nécessaire</i>	45 (41%)	93/115 (81%)	$< 10^{-4}$
<i>Atteinte neurologique</i>	20 (18%)	10 (8%)	0,03
<b>Pronostic rénal</b>			
<i>MRC (stade 3-4)</i>	40/102 (40%)	NA	
<i>MRC terminale</i>	38/102 (37%)	89 (71%)	$< 10^{-4}$
<i>Récurrence</i>	1/73 (1%)	23/66 (35%)	$< 10^{-4}$
<i>Décès</i>	11 (11%)	2 (2%)	0,007

**Table 4 : Présentation et devenir des 110 patients de la cohorte « SHU secondaire » et des 125 patients de la cohorte « SHU atypique ».** Les 125 patients de la cohorte « SHU atypique » ont tous présenté un SHU à l'âge adulte et les données correspondent à l'ère avant la disponibilité de l'eculizumab. (Registre français des SHU). Abréviations : SHUa = SHU atypique, MRC = maladie rénale chronique, NA = non disponible = non disponible.

## Effet de l'Eculizumab sur la fonction rénale

Les données relatives à la présentation clinique et au pronostic des patients selon qu'ils aient été traités ou non par eculizumab sont présentées dans la table 5. Le délai moyen entre le diagnostic de SHU secondaire et l'introduction de l'eculizumab était de 24 jours (0,2-120). Pour huit patients (n=8/38 ; 28%) le traitement par eculizumab avait été débuté dans les sept premiers jours suivant le diagnostic. Les patients traités par eculizumab présentaient initialement une forme de SHU plus sévère avec un recours à l'hémodialyse plus fréquent (56% vs 32% ; p=0,01) et des manifestations neurologiques également plus fréquentes (28% vs 13% ; p=0,04) en comparaison avec les patients non traités par eculizumab. La durée moyenne de traitement par eculizumab était de 7 mois (0,25-68), les patients recevaient en moyenne 20 injections (1-206). Aucune infection à méningocoque, principal effet secondaire du traitement par eculizumab, n'a été observée au cours du suivi.

Globalement, les taux de rémission hématologique (69% vs 87% ; p =0,06), l'incidence de la maladie rénale chronique stade 3-4 (51% vs 33% ; p=0,09) et stade 5 (36% vs 38% ; p=1) ainsi que le taux de mortalité (10% vs 11%, p=1) ne différaient significativement pas entre les deux groupes. L'évolution de la créatininémie, la dépendance à une suppléance extra-rénale et le taux de plaquettes à trois mois du début de l'eculizumab sont présentés dans la figure 1.

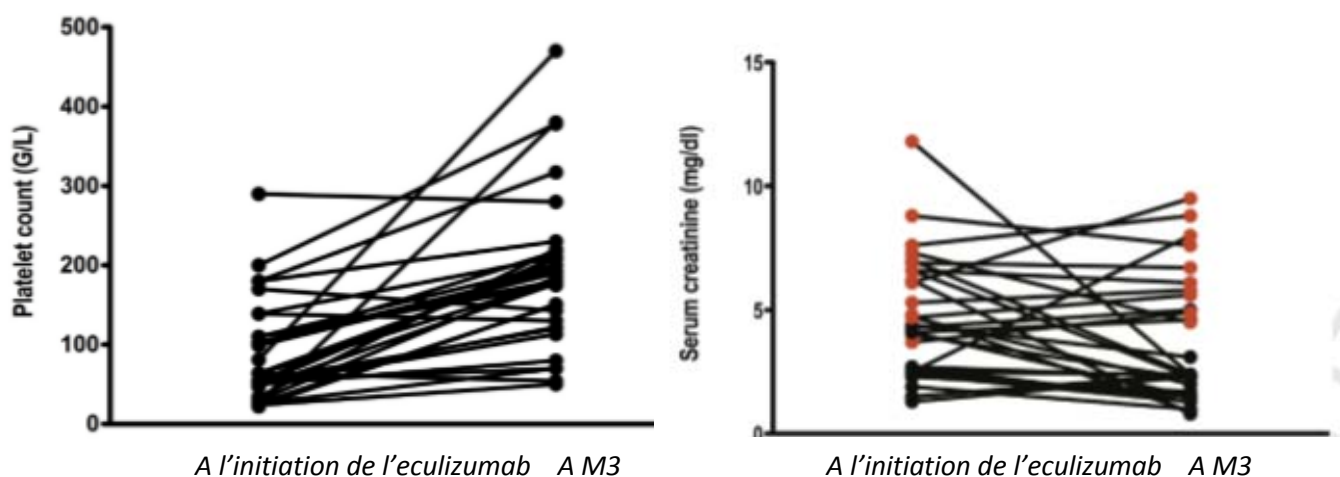


Figure 1 : Evolution du taux de plaquette et de la créatininémie entre l'initiation du traitement par eculizumab et 3 mois de suivi chez les 32 patients traités par eculizumab pour lesquels les données biologiques à M3 étaient disponibles. Chaque rond rouge représente un patient dépendant d'une épuration extra-rénale.

<b>n</b>	<b>Patients traités par eculizumab (n= 38)</b>	<b>Patients non traités par eculizumab (n= 72)</b>	<b>p</b>
<b>Age (année)</b>	51 [17-74]	43 [2-80]	0,6
< 18 ans	1 (5%)	7 (10%)	0,5
<b>Maladie ou condition associée au SHU</b>			
Médicaments	13 (33%)	19 (26%)	0,6
Cancer	8 (20%)	3 (4%)	<b>0,01</b>
Maladie auto-immune	9 (26%)	17 (24%)	0,8
Infection	2 (5%)	16 (22%)	<b>0,02</b>
Pancréatite	1(3%)	3 (4%)	1
Glomérulopathies	0 (0%)	10 (14%)	<b>0,01</b>
Transplantation extra-rénale	5 (13%)	4 (6%)	0,3
<b>Paramètre à l'initiation eculizumab/diagnostic</b>			
Créatininémie (µmol/LL)	390 (114-1060)	343 (45-2 200)	0,05
Hémoglobine (g/dL)	7,8 (6 – 11)	9,0 (5-15)	<b>0,02</b>
Taux de plaquettes (G/L)	86 (22 – 290)	112 (10 – 450)	0,29
Dépendance à la dialyse	22 (56%)	23 (32%)	<b>0,01</b>
Ponction biopsie rénale	19 (51%)	32 (44%)	0,7
Signes neurologiques	11 (29%)	9 (13%)	<b>0,04</b>
<b>Traitements associés</b>			
Echanges plasmatiques	28 (74%)	27 (38%)	<b>&lt;0,001</b>
Infusion plasma	6 (15%)	4 (6%)	0,2
Corticothérapie	11 (28%)	20 (28%)	1
Cyclophosphamide	7 (18%)	6 (8%)	0,2
<b>Traitement par eculizumab</b>			
Délai entre le diagnostic et l'introduction d'eculizumab (jours)	24 (0.5-120)		
Initiation de l'eculizumab dans les sept premiers jours	11/38 (28%)		
Durée traitement (mois)	7 (0,25-68)	-	
Nombre de perfusion	20 (1-206)	-	
Arrêt de l'eculizumab	34 (90%)	-	
<b>Devenir/Pronostic</b>			
Durée du suivi (mois)	18 (0,5-79)	22 (0,5-105)	0,4
Rémission hématologique	24/35 (69%)	52/60 (87%)	0,06
Sevrage de dialyse à M3	10/22 (45%)	6/23 (26%)	0,22
Sevrage de dialyse au dernier suivi	11/22 (50%)	8/23 (35%)	0,4
Rémission rénale à M3	3/38 (8%)	17/64 (27%)	<b>0,02</b>
Rémission rénale au dernier suivi	5/39 (13%)	19/64 (29%)	0,1
Diminution >50% de la créatininémie à M3	11/38 (28%)	12/64 (20%)	0,3
Diminution >50% de la créatininémie au dernier suivi	14/39 (36%)	13/64 (20%)	0,1
Diminution <50% de la créatininémie à M3	8/38 (23%)	10/64 (16%)	0,6
Diminution <50% de la créatininémie au dernier suivi	9/38 (26%)	15/64 (23%)	0,8
Augmentation de la créatininémie à M3	11/38 (28%)	16/64 (23%)	0,9
Augmentation de la créatininémie au dernier suivi	12/38 (31%)	13/64 (20%)	0,2
Créatininémie stable à M3	8/38 (21%)	26/64 (40%)	0,05
Créatininémie stable au dernier suivi	3/38 (8%)	23/64 (36%)	<b>0,001</b>
Maladie rénale chronique (MRC stade 3-4) à M3	21/38 (56%)	25/64 (39%)	0,1
Maladie rénale chronique (stade 3-4) au dernier suivi	19/38 (51%)	21/64 (33%)	0,09
Maladie rénale chronique stade 5 à M3	14/38 (36%)	20/64 (31%)	0,7
Maladie rénale chronique stade 5 au dernier suivi	14/38 (36%)	24/64 (38%)	1
Décès avant M3	2/38 (5%)	2/64 (3%)	0,6
Décès au dernier suivi*	4/38 (10%)	7/64 (11%)	1
Récidive	1 (2%)	0 (0%)	0,4

**Table 5 :** Caractéristiques des patients traités par eculizumab vs ceux non traités par eculizumab

\* Parmi les 4 patients décédés du groupe “eculizumab”, deux avaient une maladie rénale chronique terminale stade 3-4 et 2 avaient progressé au stade de l’ maladie rénale chronique terminale. Parmi les 7 patients décédés du groupe “non traité par eculizumab”, un avait présenté une rémission rénale complète, quatre avaient une maladie rénale chronique séquellaire et deux avaient progressé au stade terminal.

De manière rétrospective, nous avons apparié chaque patient traité par eculizumab à un patient du groupe « non traité par eculizumab ». Les critères principaux d’appariement étaient l’âge et la créatininémie initiale. Les critères secondaires étaient le taux de plaquettes et d’hémoglobine au diagnostic. La fonction rénale à trois mois de l’initiation de l’eculizumab ou du diagnostic pour le groupe non traité était similaire entre les groupes. Les données détaillées sont présentées dans la table 2 des données annexes.

Lorsque la comparaison des groupes « eculizumab » et « non traité par eculizumab » était restreinte aux patients ayant nécessité une épuration extra-rénale à la phase initiale, le pronostic rénal était à nouveau similaire entre les groupes. Les données sont présentées dans la table 6.

	<b>Patient dépendant de dialyse et traité par eculizumab (n=22)</b>	<b>Patient dépendant de dialyse et non traité par eculizumab (n=23)</b>	<b>p</b>
	<i>A l’initiation de l’eculizumab</i>	<i>Au diagnostic</i>	
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	600 [396-1060]	651 [167-2 200]	0,6
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	8,2 [6,7-11,4]	8,2 [5-12,7]	0,9
<b>Taux de plaquettes (g/l)</b>	89 [22-290]	91 [18 – 418]	0,9
	<i>A 3 mois de l’initiation</i>	<i>A 3 mois du diagnostic</i>	
<b>Créatininémie(µmol/L)</b>	300 [79-774]	440 [88-924]	0,2
<b>Rémission rénale complète</b>	2/22 (9%)	3/23 (13%)	1
<b>MRC (stade 3-4)</b>	8/22 (36%)	5/23 (22%)	0,3
<b>MRC terminale (stade 5)</b>	12/22 (55%)	15/23 (65%)	0,5
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	12,8 [12-14]	9,9 [8,7-11]	0,2
<b>Taux de plaquettes (g/l)</b>	203 [70-470]	253 [95-627]	0,2
<b>Arrêt de l’eculizumab</b>	11/22 (50%)	-	
<b>Décès &lt; 3 mois après le début de l’eculizumab</b>	2 (5%)	0 (0%)	0,2

**Table 6 :** Devenir des 45 patients de la cohorte « SHU secondaire » ayant nécessité une épuration extra-rénale au diagnostic selon qu’ils aient ou non été traité par eculizumab.



Abréviation : MRC : maladie rénale chronique

Parmi les patients traités par eculizumab, le délai moyen entre le diagnostic et l'initiation du traitement par eculizumab tendait à être plus court chez les patients ayant présenté une rémission rénale en comparaison avec celui des patients ayant progressé au stade de maladie rénale chronique (stade 3 à 5). Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative et les effectifs dans chaque groupe faibles.

**A trois mois de l'initiation de l'eculizumab**

	Rémission rénale complète (n=3)	MRC (stade 3-4) (n=21)	MRC stade 5 (n=14)	p
Délai moyen entre le diagnostic et l'initiation de l'eculizumab (jours)	7 (0-14)	23 (0-60)	30(0-120)	0,82
	Sevré de dialyse (n=10)*	Non sevré de dialyse (n=10) *		
	17 (0-60)	40 (0-120)		0,13

**Table 7 :** Délai moyen entre le diagnostic de SHU secondaire et l'initiation de l'eculizumab et impact sur la fonction rénale chez 38 patients\*deux patients sont décédés dans les 3 mois du diagnostic du SHU.

Nous avons analysé la réponse au traitement par eculizumab en fonction de la condition associée au SHU. Cependant, en raison du faible effectif de patient dans chaque sous-groupe, il est difficile d'extrapoler ces résultats. Les données sont présentées dans la table S3 des données supplémentaires.

Au dernier suivi, seulement quatre patients (10%) étaient encore sous eculizumab. La première patiente, suivie pour un mélanome sous immunothérapie, a présenté une récurrence à un mois d'une tentative de sevrage de l'eculizumab. La deuxième patiente, suivie pour un SHU associé à un cancer carcinoïde pulmonaire, présente un variant pathogène du facteur H (c.3047A>G ; p.Tyr1016Cys). La troisième patiente, suivie pour un SHU associé à un lupus érythémateux systématique, présente une atteinte cardiaque et rénale sévère et est en attente d'une transplantation combinée cœur-rein. Enfin, le quatrième patient est encore sous eculizumab par choix de son équipe soignante.

## Discussion et conclusion

L'une des principales questions au sujet des SHU secondaires est de déterminer s'ils appartiennent, à l'instar du SHU atypique, au spectre des SHU liés à une dysrégulation du complément et de ce fait s'ils relèvent ou non d'un traitement par un inhibiteur du complément.

Notre cohorte de 110 patients avec un SHU secondaire et ayant eu une analyse génétique du complément est la plus importante publiée à ce jour et apporte quelques éléments de réponse à ces différentes questions. Cette cohorte reflète bien l'hétérogénéité des SHU secondaires et la prépondérance de certaines causes (les médicaments, les maladies auto-immunes et les infections)<sup>13,14</sup> dans la survenue de ce type de SHU.

Nos résultats démontrent que les SHU atypique et secondaire ne partagent ni les mêmes facteurs de risque génétiques ni le même pronostic. En effet, la fréquence de variants rares au sein de notre cohorte de SHU secondaires était très faible et similaire à celle retrouvée dans deux cohortes, l'une française, l'autre européenne de volontaires sains (5% dans notre cohorte vs 6% dans la cohorte française et 8% dans celle européenne). De plus, la fréquence des variants pathogènes, ayant des conséquences sur la fonction de la protéine codée, était également très faible et ne différait pas de celle retrouvée chez les volontaires sains des cohortes Française et européenne (1% vs 0% et 1%, respectivement). Ces observations contrastent avec l'incidence élevée (40 à 70%) des variants rares et pathogènes intéressant les gènes du complément au cours du SHU atypique<sup>5,15,16</sup>. Il en résulte qu'en pratique clinique courante, l'exploration génétique du complément ne devrait pas être systématiquement réalisée chez les patients ayant un SHU associé aux conditions/pathologies représentées dans notre cohorte.

Cependant, nous ne pouvons exclure que même en l'absence de dysrégulation constitutionnelle de la voie alterne du complément, une activation transitoire du complément n'ait lieu chez certains patients atteints de SHU secondaire. Cette activation transitoire du complément a été déjà suggérée au cours du SHU secondaire aux infections à Pneumocoque ou à l'administration de traitements anti-VEFG<sup>17,18</sup>. Cette activation du complément ne serait pas le *primum movens* du SHU mais un « deuxième événement » ou

« second hit » qui perpétue l'activation de la cellule endothéliale et donc le processus de MAT.

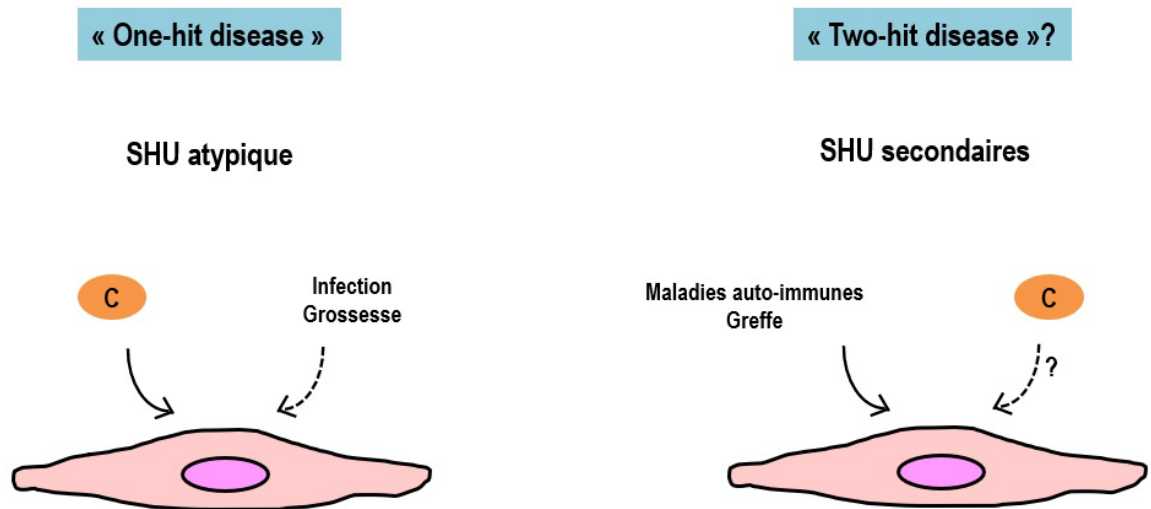


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques responsables de l'activation endothéliale au cours des SHU atypique et secondaire

*A gauche, représentation du SHU atypique : une dysrégulation congénitale ou acquise du complément ou une activation excessive du complément est nécessaire mais non suffisante pour conduire à l'activation endothéliale. Nécessité d'un « hit » (infection, grossesse) pour qu'un SHU atypique se développe.*

*A droite, représentation du SHU secondaire : absence de dysrégulation du complément pré-existante mais présence de condition/maladie (maladie auto-immune, transplantation, médicament, cancer etc) induisant une toxicité sur la cellule endothéliale et conduisant à son activation. Ces mécanismes physiopathologiques ne sont pas complément-médiés à la phase initiale. Cependant, l'hypothèse d'une activation transitoire du complément pouvant potentialiser les lésions endothéliales pré-existantes ne peut être éliminée.*

En effet, dans notre série, 15% des patients avaient au diagnostic de SHU secondaire un taux de C3 sérique bas traduisant une consommation par la voie classique (lupus) et/ou par la voie alterne. Nous ne disposons pas de marqueurs d'activation du complément plus détaillés (Bb, Ba, C5b-9 soluble) chez les patients atteints de SHU secondaire. Néanmoins, la relevance diagnostique de ces paramètres d'activation de la voie alterne du complément n'est pas bien établie même dans le diagnostic du SHU atypique médié par le complément. L'absence de tests positifs permettant d'établir l'implication du complément dans un type de SHU est actuellement une des limitations principales dans l'exploration et la prise en charge de différents types MAT, tout particulièrement les SHU secondaires. Des tests in vitro visant

à évaluer la toxicité du complément sur les cellules endothéliales en culture ont été récemment développés. Leur but est d'évaluer si le sérum d'un patient donné (présentant un SHU par exemple) présente une toxicité médiée par le complément dirigée contre les cellules endothéliales de la microcirculation. Ils consistent à incuber le sérum de patient avec des cellules endothéliales (HMEC pour Human Mammary Epithelial Cell) au repos ou préalablement activées par exposition à l'ADP (induisant l'exocytose de P-sélectine, protéine membranaire d'adhésion permettant de lier C3) et d'étudier le dépôt de C3c et de C5b9 à leur surface en microscopie confocale. Les travaux de M. Noris<sup>53</sup> ont démontré que le dépôt de C5b9 était significativement plus important sur les cellules incubées avec le sérum de patients suivis pour un SHU atypique mais non traités par eculizumab par rapport à un groupe contrôle et ce que les patients soient en poussée aigüe ou rémission. Ce test apparaît comme plus sensible que le dosage de sC5b9 plasmatique qui n'est pas corrélé avec l'intensité de l'atteinte endothéliale. Concernant les patients traités par eculizumab, sur les cellules exposées à l'ADP, le dépôt de C5b9 était significativement plus faible qu'avant traitement par eculizumab. La normalisation du dépôt de C5b9 à la surface endothéliale peut précéder la rémission clinique. Ainsi, ce test in-vitro pourrait être un outil intéressant pour monitorer le traitement par eculizumab afin d'optimiser le schéma thérapeutique et s'assurer de son efficacité. Ils n'ont néanmoins pas été validés en pratique clinique mais seraient potentiellement pertinents particulièrement dans les cas de SHU secondaires afin de déterminer si une activation du complément est impliquée dans la perpétuation des lésions de MAT.

Notre étude indique que les SHU secondaires représentent des maladies aiguës non récidivantes. Ceci est une autre différence fondamentale avec le SHU atypique qui comporte un risque de récurrence élevé (31 à 50%) en l'absence de traitement spécifique ou en cas d'arrêt de l'eculizumab chez les patients porteurs de variants pathogènes des gènes du complément<sup>1, 19-21</sup>. Seulement une patiente (1%) de notre cohorte a présenté une rechute de SHU dans le cadre d'un mélanome métastatique non contrôlé et chez qui le traitement associé au SHU a été poursuivi. Dans la grande majorité des cas de SHU secondaires, l'arrêt du traitement incriminé ou la prise en charge de la condition associée au SHU secondaire prévient généralement d'une éventuelle récurrence.

Dans notre série, la prévalence de maladie rénale chronique stade 5 était élevée (37%) mais inférieure à celle observée au cours du SHU atypique avec l'ère de l'eculizumab (64-67%)<sup>5,16</sup>. De plus, une proportion significative (39%) de patients présentant un SHU

secondaire a progressé jusqu'aux stades 3 et 4 de la maladie rénale chronique. Toutefois, le déclin de la fonction rénale chez certains patients ne peut être exclusivement attribuée au SHU secondaire seul mais à la cause sous-jacente – maladie auto-immune, cancer, chimiothérapie, glomérulopathie, transplantation d'organe – qui de par son évolution peut avoir un impact sur la fonction rénale indépendamment du processus de MAT. Une autre différence importante entre SHU atypique et secondaire est le taux de mortalité, plus élevé dans notre série (11% vs 2%). Cependant, le décès était majoritairement imputable à la cause sous-jacente et non au SHU en lui-même.

Bien que le lien entre activation du complément et développement d'un SHU secondaire ne soit pas démontré, l'eculizumab est prescrit de manière croissante au cours du SHU secondaire. De plus, actuellement, une des façons indirectes de déterminer la potentielle implication du complément dans une forme de SHU est d'inhiber le complément et évaluer la réponse clinique du SHU. Ainsi, dans notre série, plus du tiers des patients diagnostiqués d'un SHU secondaire après 2011 ont reçu de l'eculizumab.

De même, un nombre croissant de cas rapportés ou de petites séries suggèrent un bénéfice potentiel de l'eculizumab dans le traitement de certaines formes de SHU secondaires. Les principales séries ou cas isolés relatifs à différents types de SHU secondaires publiées sont résumées dans la table 8. Toutefois, les résultats positifs étant préférentiellement publiés au détriment des résultats négatifs, ces observations sont entachées d'un évident biais de sélection<sup>22-27,55-59</sup>.

	<i>Al Ustwani et al,</i>	<i>Chandran S, et al</i>	<i>Moliz et al</i>	<i>Kello et al,</i>	<i>Jeantet, et al</i>	<i>Faguer S et al,</i>	<i>Favre et al,</i>	<i>Freist et al,</i>	<i>Matsumara et al,</i>
Nombre de patient (n)	4	1	1	9	1	1	2	1	1
Cause retenue	<b>Gemcitabine</b> (Traitement CBP n=2, pancréatique n=1, cholangiocarcinome n=1, tous M+)	<b>Tx rein-pancréas</b>	Carfilzomib  Myélome réfractaire	<b>LES / SAPL</b> LES n=7 SAPL n=6 LES+SAPL n=4	<b>Infection s. Pneumoniae</b>	<b>Mitomycine</b> (traitement cancer du sein M+)	<b>Cancer</b> CBP/LAM 2	<b>Infection VIH</b> (Non contrôlé)	<b>Néphropathie à IgA</b>
Age (ans)	72 (69-75)	34	71	34 (21-59)	53	NR	NR	52	43
Créatininémie au diagnostic (µmol/L)	246 (163 -334)	211	202	246 (123-418)	413	200	560 (225-895)	430	1 654
Taux de plaquettes (G/L)	99 (38-150)	60	12	56 (22-92)	130 (nadir à 32)	25	117 (51-183)	75	54
Nécessité d'une EER	25%	Oui	Non	33%	Oui	Oui	100%	Oui	Oui
PBR	75% MAT 3/3 + 1 NTIA associée	Oui Rejet humoral aigu + MAT	Non	78% MAT n=7/7 NL classe IV ou V n=5/7	Non	Non	100% MAT	Oui MAT artéri. et glom.	Oui MAT glom. Et IgA avec croissants
Traitements									
- EP	25%	Oui	Non	78%	Oui	Oui		Oui	Oui
-CTC	25%	Oui	Oui	100%	Non	Non	100%	Oui	Oui
- PFC	0%	Oui	Oui	/	Non	Non	/	Oui	Oui
-Autre	Arrêt gemcitabine	Arrêt CNI	Arrêt	CYC 45% -	ATB	Arrêt	/	TARV	

	100%	IgIV	carfil.	IS (MMF-RTX) 33%		mitomycine			
	<i>Al Ustwani et al,</i>	<i>Chandran S, et al</i>	<i>Moliz et al</i>	<i>Kello et al,</i>	<i>Jeantet, et al</i>	<i>Faguer S et al,</i>	<i>Favre et al,</i>	<i>Freist et al,</i>	<i>Matsumara et al,</i>
Nombre de doses d'eculizumab	6	2	3	27 (4-122) Non arrêt 22%	14	8	NR	16	Non précisé
Evolution									
- rémission hématologique	75%	Oui	Non	75%	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
- créatininémie à M3 (µmol/L)	190 (108-317)	62	96	↓Cr >50% = 50% Sevrage dialyse 66%	78	CDFG 20 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	175 (100-250)	DFG 34 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	635
- décès	25% (patient dialysé)	Non	non	non	non	Non	50%	non	non

Table 8 : Synthèse de plusieurs case-report ou petites séries décrivant le bénéfice du traitement de MAT secondaire par eculizumab

*Abréviations : Tx : transplantation. ATB : antibiothérapie. CBP : cancer broncho-pulmonaire. PAC : pneumopathie aigue communautaire. M+ : métastatique. LES, lupus érythémateux systémique. LAM : leucémie aigue myéloïde. SAPL, syndrome des anti-phospholipides. EER, épuration extra-rénale. PBR, ponction biopsie rénale. EP, échanges plasmatiques. PFC, infusion plasma frais congelé, TARV : trithérapie antirétrovirale. CNI, inhibiteur de la calcineurine, CYC, cyclophosphamide. IS, immunosuppresseurs. MMF, mycophénolate mofétil. RTX, rituximab. Cr, créatininémie. Ecu, eculizumab. Sem : semaines. NR : non renseigné*

Récemment, une étude rétrospective espagnole a recensé 29 cas de SHU secondaires répertoriés dans 11 centres<sup>14</sup>. Les SHU étaient principalement secondaires à des médicaments (n=15/29) ou des maladies de système (n=8/29). L'atteinte rénale était sévère puisque 14 (52%) patients ont nécessité une épuration extra-rénale au diagnostic et 11 (38%) présentaient des manifestations cliniques extra-rénale (signes neurologiques). Pour 24 patients (83%), les échanges plasmatiques furent insuffisants pour contrôler la microangiopathie thrombotique, conduisant à la prescription d'eculizumab. L'administration du bloqueur du complément était associée à une amélioration rapide (dans le mois) de la fonction rénale et une rémission hématologique chez 20 patients (69%). Pour six autres patients (21%), une rémission hématologique avait été observée sans amélioration de la fonction rénale. Aucun bénéfice du traitement par eculizumab n'avait été observé chez trois patients. Néanmoins, la comparaison avec des contrôles non traités par eculizumab n'avait pas été réalisée dans cette étude rétrospective.

L'étude de l'impact de l'eculizumab sur le pronostic rénal au cours des SHU secondaires n'est pas simple. Premièrement, les conditions/pathologies associées et les mécanismes physiopathologiques des SHU secondaires sont hétérogènes. Plusieurs facteurs déclenchants peuvent coexister, en particulier chez les patients traités par chimiothérapie pour un cancer, et il est donc difficile d'évaluer avec précision la participation de chaque facteur dans le développement du SHU. De plus, les mécanismes physiopathologiques conduisant à une MAT restent non élucidés pour certains sous-groupes de SHU secondaires (SHU associés à une pancréatite par exemple). Deuxièmement, l'arrêt du médicament incriminé ou le traitement de la pathologie/condition associée font partie intégrante de la prise en charge des SHU secondaires. Ces mesures permettent le contrôle du facteur déclenchant de la MAT, et dans certaines conditions sont suffisantes pour arrêter le processus de MAT. Enfin, contrairement aux patients suivis pour un SHU atypique (à l'exclusion de ceux ayant des anticorps anti-facteur H), l'eculizumab n'est pas l'unique thérapeutique administrée aux patients avec SHU secondaires.

Dans notre série, 1/3 des patients diagnostiqués après la disponibilité de l'eculizumab ont reçu cet inhibiteur du C5. De manière intéressante, les patients inclus dans notre étude ont été traités par eculizumab pendant une durée moyenne plus importante (7 mois vs 2 mois) et ont reçu plus de perfusion (20 vs 6) en comparaison avec une étude espagnole<sup>14</sup>. Ceci peut être expliqué par l'accès relativement aisé à l'eculizumab en France.



Treize pourcents des patients traités par eculizumab ont présenté une rémission rénale complète associée à une rémission hématologique. Environ 2/3 des patients ont également présenté une rémission hématologique associée à une stabilisation ou une amélioration de leur fonction rénale. Toutefois, les taux de rémission hématologique associée à une rémission rénale complète étaient similaires chez les patients traités par eculizumab et ceux qui ne l'avaient pas été. Néanmoins, les patients traités par eculizumab présentaient une forme clinique plus sévère que ceux non traités par eculizumab. L'incidence des manifestations cliniques extra-rénales, en particulier neurologiques, et la nécessité d'un traitement de suppléance étaient supérieures au sein du groupe de patients traités par eculizumab. Le fait que les patients traités par eculizumab aient présenté, en comparaison avec les patients non traités par eculizumab, un taux de rémission hématologique comparable ainsi qu'une évolution de la fonction rénale similaire alors que l'atteinte clinique au diagnostic était plus sévère, pourrait suggérer un potentiel bénéfique en faveur du bloqueur du complément chez ce sous-groupe de patients. Néanmoins, au cours des analyses de sous-groupe (appariement de patients et restriction aux patients nécessitant une épuration extra-rénale), l'utilisation d'eculizumab n'avait pas d'impact statistiquement significatif sur le devenir rénal. De manière intéressante, à l'inverse du SHU secondaire, dans le contexte de SHU atypique, l'effet bénéfique sur la fonction rénale de l'eculizumab a pu être suggéré par une étude rétrospective similaire et portant sur un effectif plus réduit (n= 19) de patients issus également du registre français<sup>28</sup>.

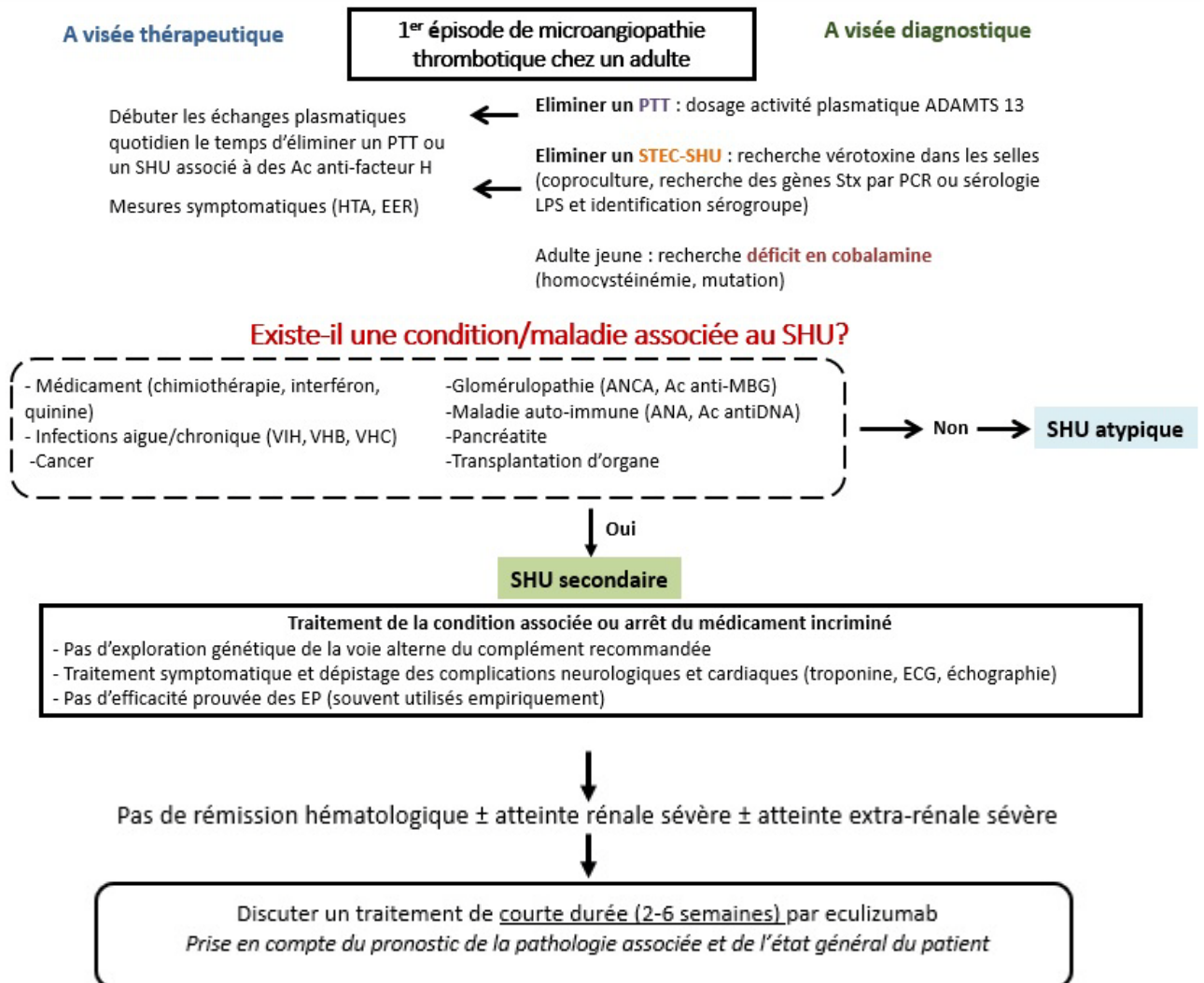
Nous ne pouvons donc pas conclure de manière définitive sur l'efficacité ou non de l'eculizumab dans le traitement des SHU secondaires. Toutefois, le traitement fut bien toléré et un blocage du complément de manière courte peut représenter une option thérapeutique raisonnable chez des patients présentant une forme sévère de SHU secondaire et ne présentant pas au moins une rémission hématologique après l'arrêt du facteur déclenchant ou le traitement de la cause sous-jacente. L'obtention d'une rémission hématologique rapide avec l'eculizumab pourrait également faciliter l'utilisation d'une chimiothérapie ou d'agents cytotoxiques pour le traitement des causes associées aux SHU secondaires. Des études contrôlées prospectives évaluant l'utilisation d'eculizumab dans certains sous-groupes de SHU secondaires sont nécessaires mais certaines limites déjà évoquées (grande hétérogénéité des causes de SHU secondaires, effet de la prise en charge spécifique de la cause sous-jacente) pourraient être un obstacle au design de telles études.

Notre étude présente des limites. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui incluait une cohorte hétérogène de patients suivi pour SHU secondaire. Nous avons exclu les patients

ayant eu un SHU dans les suites d'une allogreffe de moëlle car ils avaient déjà été décrits précédemment<sup>7</sup>. Les microangiopathies secondaires à une allogreffe de moëlle représentent un type particulier de MAT et ont été étudiées dans de nombreux travaux<sup>29-31</sup>. L'implication du complément n'a pas pu être confirmée en raison de résultats discordants<sup>7,29-31</sup>.

Néanmoins, notre étude est la première incluant un nombre important de patients présentant un large éventail de SHU secondaires et apporte un éclairage nouveau sur les caractéristiques cliniques et génétiques générales des formes de SHU secondaires.

En se basant sur les résultats de notre étude, et tout en reconnaissant toutes ses limites, la prise en charge d'un patient présentant une première poussée de MAT pourrait être résumée ainsi :



Algorithme décisionnel en cas de première poussée de MAT et proposition de prise en charge d'un SHU secondaire

*Abréviations : PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique, stx : shigatoxine, PCR : polymerase chain reaction, HTA : hypertension artérielle, Ac : anticorps, ANCA : anticorps anti-neutrophile cytoplasmique, ANA : anticorps anti-nucléaires, VIH : virus immunodéficiência humaine, VHB : virus hépatite B, VHC : virus hépatite C, Hb : hémoglobine, Pu : protéinurie*

En conclusion, les pathologies impliquées dans les formes secondaires sont nombreuses et variées expliquant d'une part l'hétérogénéité des présentations cliniques et d'autre part la forte représentation des formes secondaires au sein des microangiopathies thrombotiques. Ainsi, le SHU secondaire se démarque du SHU atypique en étant une forme de SHU aiguë, non récidivante et non liée à une dysrégulation de la voie alterne du complément, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise d'origine auto-immune. Bien que non récidivant, le SHU secondaire reste néanmoins une forme sévère sur le plan clinique. L'importante morbi-mortalité observée est majoritairement imputable à la cause sous-jacente. Toutefois, la maladie rénale chronique séquellaire ou les cytopénies (anémie hémolytique et thrombopénie de consommation) peuvent limiter le traitement de la cause associée, pierre angulaire de la prise en charge du SHU secondaire, et en ce sens aggraver le pronostic du patient. Bien que la dysrégulation du complément ne soit pas le *primum movens* du SHU secondaire, l'hypothèse d'une activation secondaire du complément comme potentialisateur des lésions endothéliales préexistantes ne peut être éliminée. En ce sens, le blocage du complément pourrait représenter une option thérapeutique empirique dans les formes cliniques sévères menaçant le pronostic vital. Toutefois, l'efficacité de l'eculizumab n'est, pour le moment, pas démontrée.

## **Bibliographie**

- 1- Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, *et al.*: Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681-696, 2017

- 2- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–81.
- 3- Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061–73.
- 4- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84–93.)
- 5- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al.: Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:554-562, 2013
- 6- Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, et al.: Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant* 8:1694-1701, 2008
- 7- de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, et al.: Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation* 99:1953-1959, 2015
- 8- Servais A, Noel LH, Roumenina LT, et al.: Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 82:454-464, 2012
- 9- Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, et al.: Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 365:8-26, 2011
- 10- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al.: Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536:285-291, 2016
- 11- Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al.: A global reference for human genetic variation. *Nature* 526:68-74, 2015
- 12- Limou S, Taverner AM, Winkler CA: Ferret: a user-friendly Java tool to extract data from the 1000 Genomes Project. *Bioinformatics* 32:2224-2226, 2016
- 13- Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al.: The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 3:1432-1436, 2005
- 14- Cavero T, Rabasco C, Lopez A, et al.: Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 32:466-474, 2017
- 15- George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 371:1847-1848, 2014
- 16- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al.: Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 :1844-1859, 2010
- 17- Gilbert RD, Nagra A, Haq MR: Does dysregulated complement activation contribute to haemolytic uraemic syndrome secondary to *Streptococcus pneumoniae*? *Med Hypotheses* 81 :400-403, 2013
- 18- Keir LS, Firth R, Aponik L, et al.: VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J Clin Invest* 127 :199-214, 2017
- 19- Ardissino G, Possenti I, Tel F, et al.: Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 66 :172-173, 2015
- 20- Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al.: Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 12 :50-59, 2017

- 21- Wetzels JF, van de Kar NC: Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 65:342, 2015
- 22- Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, *et al.*: Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol* 5:E30-33, 2014
- 23- Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, *et al.*: Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation--a case report. *Transplant Proc* 43:2097-2101, 2011
- 24- Kello Nina *et al.*, « Secondary Thrombotic Microangiopathy in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome, the Role of Complement and Use of Eculizumab: Case Series and Review of Literature ». *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, décembre 2018.
- 25- Faguer S, Huart A, Fremeaux-Bacchi V, *et al.*: Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 6:484-485, 2013
- 26- Favre GA, Touzot M, Fremeaux-Bacchi V, *et al.*: Malignancy and thrombotic microangiopathy or atypical haemolytic and uraemic syndrome? *Br J Haematol* 166:802-805, 2014
- 27- Merrill SA, Brittingham ZD, Yuan X, *et al.*: Eculizumab cessation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 130:368-372, 2017
- 28- Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, *et al.*: Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis* 63:40-48, 2014
- 29- Jodele S, Fukuda T, Vinks A, *et al.*: Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant* 20:518-525, 2014
- 30- Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, *et al.*: A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 29:191-204, 2015
- 31- Jodele S, Licht C, Goebel J, *et al.*: Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 122:2003-2007, 2013
- 32- Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676-1687, 2009
- 33- Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, *et al.*: Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 89:701-711, 2016
- 34- Bayer, Guillaume, Florent von Tokarski, Benjamin Thoreau, Adeline Bauvois, Christelle Barbet, Sylvie Cloarec, Elodie Mérieau, *et al.* « Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 14, n° 4, 2019: 557-66.
- 35- Daviet, Florence, Franck Rouby, Pascale Poullin, Julie Moussi-Francès, Marion Sallée, Stéphane Burtey, Julien Mancini, *et al.* « Thrombotic Microangiopathy Associated with Gemcitabine Use: Presentation and Outcome in a National French Retrospective Cohort ». *British Journal of Clinical Pharmacology*, 5 novembre 2018.
- 36- Merle, Nicolas S., Remi Noe, Lise Halbwachs-Mecarelli, Veronique Fremeaux-Bacchi, *et Lubka T. Roumenina.* « Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation ». *Frontiers in Immunology*, 2015
- 37- Merle, Nicolas S., Remi Noe, Lise Halbwachs-Mecarelli, Veronique Fremeaux-Bacchi, *et Lubka T. Roumenina.* « Complement System Part II: Role in Immunity ». *Frontiers in Immunology* 6 (2015).

- 38- Vieira-Martins Paula, et al. « Defining the Genetics of Thrombotic Microangiopathies ». *Transfusion and Apheresis Science* 54, n° 2 (avril 2016): 212-19
- 39- Kavanagh David, Anna Richards, Marina Noris, Richard Hauhart, M. Kathryn Liszewski, Diana Karpman, Judith A. Goodship, et al. « Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome ». *Molecular Immunology* 45, : 95-105, 2008.
- 40- Bresin Elena, Erica Rurali, Jessica Caprioli, Pilar Sanchez-Corral, Veronique Fremeaux-Bacchi, Santiago Rodriguez de Cordoba, Sheila Pinto, et al. « Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype ». *Journal of the American Society of Nephrology* 24, n° 3: 475-86,2013.)
- 41- Sanchez Corral P et al. « Functional Analysis in Serum from Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Patients Reveals Impaired Protection of Host Cells Associated with Mutations in Factor H ». *Molecular Immunology* 41, n° 1 (mai 2004): 81-84.
- 42- Merinero Héctor Martín, Santiago Rodríguez de Córdoba et al. « Complete Functional Characterization of Disease-Associated Genetic Variants in the Complement Factor H Gene ». *Kidney International* 93, n° 2 (février 2018): 47
- 43- Joly, Béangère S., Paul Coppo, et Agnès Veyradier. « Thrombotic Thrombocytopenic Purpura ». *Blood* 129, n° 21 (25 mai 2017): 2836-46.
- 44- Eremina, Vera, J. Ashley Jefferson, Jolanta Kowalewska, Howard Hochster, Mark Haas, Joseph Weisstuch, Catherine Richardson, et al. « VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy ». *The New England Journal of Medicine* 358, n° 11 (13 mars 2008): 1129-36.
- 45- Morton, Jordan M., et James N. George. « Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in Patients With Cancer ». *Journal of Oncology Practice*, 21 septembre 2016.
- 46- Descombes, E., D. Droz, L. Drouet, J. P. Grünfeld, et P. Lesavre. « Renal Vascular Lesions in Lupus Nephritis ». *Medicine* 76, n° 5 (septembre 1997): 355-68.
- 47- Van Hell AJ et al, « Gemcitabine kills proliferating endothelial cells exclusively via acid sphingomyelinase activation », *Cell Signal*, 2017 Jun ;34 :86-91
- 48- Al-Nouri, Zayd L., Jessica A. Reese, Deirdra R. Terrell, Sara K. Vesely, et James N. George. « Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review of Published Reports ». *Blood* 125, n° 4 (22 janvier 2015): 616-18.
- 49- Bruel, Alexandra, David Kavanagh, Marina Noris, Yahsou Delmas, Edwin K S Wong, Elena Bresin, Francois Provot, et al. « Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum ». *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 11.
- 50- Salmon, Jane E., Cara Heuser, Michael Triebwasser, M. Kathryn Liszewski, David Kavanagh, Lubka Roumenina et al, « Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISSE Cohort ». *PLoS Medicine* 8, n° 3 (22 mars 2011): e1001013.
- 51- Geary, Denis F. « Hemolytic Uremic Syndrome and Streptococcus Pneumoniae: Improving Our Understanding ». *The Journal of Pediatrics* 151, n° 2 (août 2007): 113-14.
- 52- Reese, Jessica A., Daniel W. Bougie, Brian R. Curtis, Deirdra R. Terrell, Sara K. Vesely, Richard H. Aster, James N. George. « Drug-induced thrombotic microangiopathy: experience of the oklahoma registry and the bloodcenter of wisconsin ». *American journal of hematology* 90, n° 5 (mai 2015): 406-10.

- 53- Noris, M., M. Galbusera, S. Gastoldi, P. Macor, F. Banterla, E. Bresin, C. Tripodo, et al. « Dynamics of Complement Activation in AHUS and How to Monitor Eculizumab Therapy ». *Blood* 124, n° 11 (11 septembre 2014): 1715-26.
- 54- Walport, M. J. « Complement. First of Two Parts ». *The New England Journal of Medicine* 344, n° 14 (5 avril 2001): 1058-66.
- 55- Moliz C et al, “Eculizumab as a treatment for atypical hemolytic uremic syndrome secondary to carfilzomib”
- 56- Favre, Guillaume A et al « Malignancy and Thrombotic Microangiopathy or Atypical Haemolytic and Uraemic Syndrome ? » *British Journal of Haematology* 166, n° 5 (2014): 802-5.
- 57- Jeantet, Guillaume et al. « Successful Treatment of a Streptococcus Pneumoniae-Associated Haemolytic Uraemic Syndrome by Eculizumab ». *Clinical Kidney Journal* 12, n° 1 (1 février 2019): 106-9.
- 58- Freist, Marine, Cyril Garrouste, Nora Szlavik, Paul Coppo, Alexandre Lautrette, et Anne Elisabeth Heng. « Efficacy of Eculizumab in an Adult Patient with HIV-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report ». *Medicine* 96, n° 51 (décembre 2017): e9358.
- 59- Matsumura D. et al. « Coexistence of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Crescentic IgA Nephropathy Treated with Eculizumab: A Case Report », *Clin Nephrol Case Stud.* 2016 Dec 12;4:24-28.

## **Données supplémentaires**

**Table S1 :** Caractéristiques des 110 patients présentant un SHU secondaire selon la cause sous-jacente.

**Table S2 :** Devenir des 38 patients de la cohorte « SHU secondaire » traités par eculizumab et de 38 patients appareillés de cette même cohorte mais non traités par eculizumab.

**Table S3** : Pronostic rénal selon la cause sous-jacente associée au SHU chez les 38 patients traités par eculizumab



	<b>Médicaments</b>	<b>Infections</b>	<b>MAI</b>	<b>Glomérulopathies</b>	<b>Cancer</b>	<b>Transplantation</b>	<b>Pancréatite</b>
<b>n (Total = 110)</b>	32 (29%)	18 (17%)	26 (24%)	10 (9%)	11 (10%)	9 (8%)	4 (3%)
	Gemcitabine (n=14) Interféron* (n=10) Anti-VEGF (n=4) Mitomycine (n=3) Anti-BRAF (n=1)	<b>Bactérie 10 (55%)</b> E.Coli (n=6) Salmonelle (n=1)  Pneumococcus (n=1) Enterococcus Fecalis (n=1) inconnu (n=1) <b>Virus 8 (45%)</b> CMV (n=2) Parvovirus B19 (n=2) HIV (n=1) VHC (n=1) Co-infection HIV/VHC (n=1) Coxackie (n=1)	Lupus** (n=16) Sd anti-Ph (n=5) Myosite (n=2) Autre*** (n=2) Maladie de Still(n=1)	Néphropathie à IgA (n= 6) Goodpasture (n=2) Vascularite à ANCA (n=2)	Sein (n=2) Poumon (n=2) SNC (n= 1) Leucémie aigüe (n=2) Thyroïde (n=1) Rein (n=1) Sarcome (n=1) Carcinome hépatocellulaire (n=1)	Poumons (n=6) Cardiaque (n=2) Coeur+Poumons (n=1)	Alcoolique (n=3) Médicamenteuse (n=1)
<b>Age (année)</b>	54 (19-77)	37 (2-80)	32 (8 -59)	41 (18 -58)	58 (5-74)	46 (34-64)	39(21-60)
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	229 (44-1 126)	334 (132 – 1 179)	343 (105-1 179)	766 (141 -2 200)	308 (79 -554)	308 (70 – 994)	616 (431– 1 060)
<b>Taux de plaquettes (G/L)</b>	134 (8 – 449)	75 (11 – 450)	85 (33 – 217)	84 (20 – 130)	65 (5 – 112)	76 (10 – 130)	45 (32- 63)
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	8,9 (4,6 – 15)	10,1 (5,2 – 12,7)	8,6 (5-12,5)	7,8 (7,2-8,3)	8,0 (5,8 – 9,7)	8,6 (8,0-14)	6,1 (5,2-10)
<b>Nécessité d'hémodialyse</b>	7 (22%)	6 (33%)	14 (52%)	5 (50%)	6 (55%)	4 (44%)	3(75%)
<b>Ponction biopsie-rénale</b>	13 (41%)	9 (50%)	13 (56%)	5 (50%)	4 (36%)	4(44%)	2 (50%)
<b>Manifestations extra-rénales</b>	3 (9%)	3 (17%)	9 (39%)	0 (0%)	3 (27%)	2 (22%)	0 (0%)
<i>Neurologique</i>	6 (19%)	1 (5%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Cardiaque</i>	1 (3%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Autre</i>							
<b>Traitement</b>							
<i>Echange plasmatique</i>	13 (41%)	6 (33%)	16 (70%)	5 (50%)	8 (73%)	6 (67%)	2 (50%)
<i>Plasma frais congelé</i>	3 (9%)	1 (5%)	2 (9%)	0 (0%)	3 (27%)	1 (11%)	0 (0%)
<i>Ecuzumab</i>	13 (41%)	2 (10%)	9 (37%)	0 (0%)	8 (73%)	5 (56%)	1 (25%)
<i>Corticothérapie</i>	10 (31%)	1 (5%)	16 (59%)	2 (20%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (25%)
<b>Outcome</b>							
<i>Remission hématologique</i>	26/29 (90%)	14/15 (93%)	17/21 (81%)	8/9 (89%)	5/10 (50%)	4/7 (57%)	2/4 (50%)
<i>Pronostic rénal</i>							
<i>Rémission complète</i>	10/31 (32%)	5/16 (31%)	4/22 (17%)	1/9 (11%)	3/10 (30%)	0/9	1/4 (25%)
<i>MRC (3-4)</i>	15/31 (48%)	7/16 (44%)	5/22 (22%)	1/9 (11%)	4/10 (40%)	5/9 (56%)	2/4 (50%)
<i>MRCT (5)</i>	5/31 (16%)	4/16 (25%)	13/22 (61%)	7/9 (78%)	3/10 (30%)	4/9 (44%)	1/5 (25%)
<i>Rechute</i>	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

<i>Décès</i>	2/31 (4%) <sup>a</sup>	1/16 (6%) <sup>b</sup>	1/22 (4%) <sup>c</sup>	0 (0%)	4/10 (40%) <sup>d</sup>	2/9 (22%) <sup>e</sup>	1 / 5 (25%) <sup>f</sup>
--------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------	-------------------------	------------------------	--------------------------

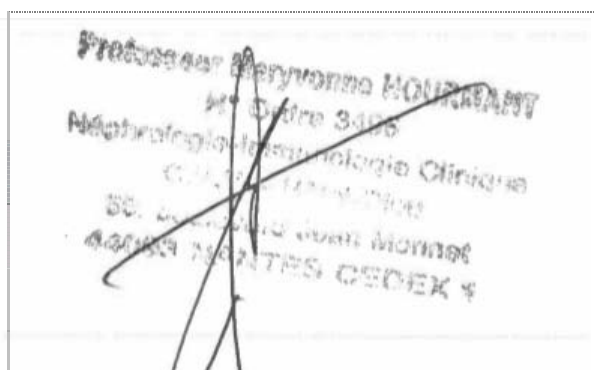
	Patient traité par eculizumab (n=38)	Patient appareillé non traité par eculizumab (n=38)	p
	<i>A l'initiation de l'eculizumab</i>	<i>Au diagnostic</i>	
Créatininémie (µmol/L)	387[114 -1 060]	396 [79-2 200]	0,21
Nécessité de dialyse	22 (56%)	16 (41%)	0,25
Taux d'hémoglobine (g/dl)	7,8 [6-11,4]	9,4 [5-15]	0,07
Taux de plaquettes (g/l)	86 [22-290]	113 [10-418]	0,12
	<i>A 3 mois de l'initiation</i>	<i>A 3 mois du diagnostic</i>	
Créatininémie (µmol/L)	264 [79-774]	255 [70-915]	0,77
Rémission rénale complète	3/38 (8%)	5/38 (15%)	0,5
Maladie rénale chronique (stade 3-4)	21/38 (56%)	19/38 (52%)	0,8
IRC terminale	14/38 (36%)	13/38 (33%)	1
Taux d'hémoglobine (g/dl)	11,6 [10-14]	9,3 [8,7-11]	0,01
Taux de plaquettes (g/l)	198 [70-470]	229 [95-627]	0,42
Arrêt de l'eculizumab	18 (46%)	-	
Décès dans les 3 mois de l'introduction eculizumab/diagnostic	2 (5%)	1 (3%)	1

**Table S2 :** Devenir des 38 patients de la cohorte « SHU secondaire » traités par eculizumab et de 38 patients appareillés de cette même cohorte mais non traités par eculizumab. Critères primaires d'appariement : âge et créatininémie (prenant en compte dépendance dialyse), critères secondaires : taux d'hémoglobine et de plaquettes)

	Médicament	Cancer	MAI	Transplantation extra-rénale	Infection	Pancréatite	Total
n	13 (33%)	8 (20%)	9 (26%)	5 (13%)	2 (5%)	1 (2%)	38
	Evolution de la fonction rénale à 3 mois de l'initiation de l'eculizumab						
Rémission rénale	0	2 (25%)	1 (10%)	0	0	0	3 (8%)
MRC (stade 3-4)	9 (70%)	4 (50%)	2 (30%)	4 (80%)	2 (100%)	0	22 (56%)
MRC terminale	4 (30%)	2 (25%)	6 (60%)	1 (20%)	0	1 (100%)	14 (36%)

**Table S3 :** Pronostic rénal selon la cause sous-jacente associée au SHU chez les 38 patients traités par eculizumab.

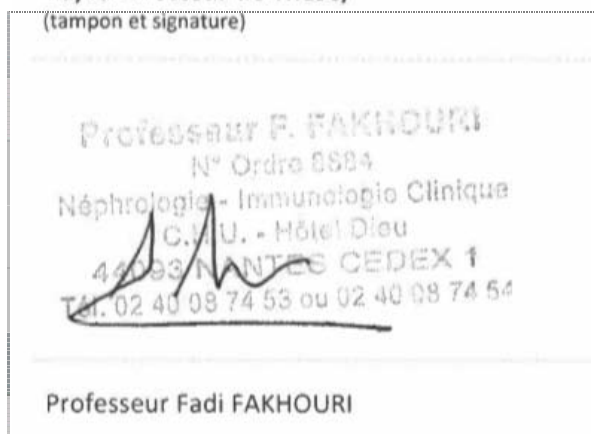
**Vu, le Président du Jury,**



Professeur Maryvonne Hourmant

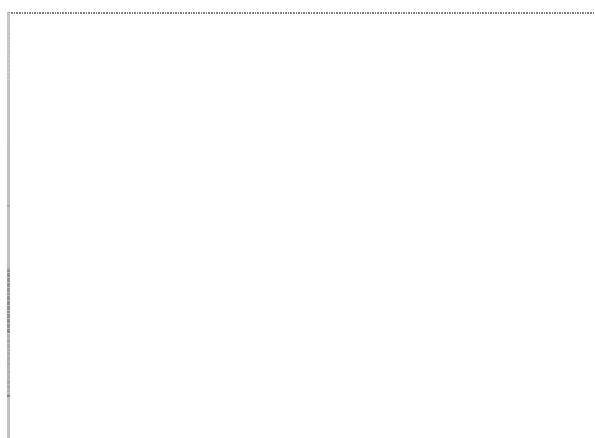
**Vu, le Directeur de Thèse,**

(tampon et signature)



Professeur Fadi FAKHOURI

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** Syndrome hémolytique et urémique secondaire et atypique : un même syndrome pour deux entités cliniquement et génétiquement distinctes.

---

## RESUME

Le syndrome hémolytique et urémique secondaire (SHUs) peut être associé à diverses conditions et maladies. Le rôle du complément dans sa physiopathologie reste débattu. Nous avons analysé les données cliniques et la fréquence des variants des gènes du complément dans une cohorte de 110 patients atteints de SHUs. Les principales causes de SHUs étaient les médicaments (29%), les maladies auto-immunes (24%), les infections (17%) et les cancers (10%). La prévalence des variants des gènes du complément était similaire à celle des volontaires sains. Au diagnostic, 40% des patients étaient dialysés. En plus du traitement de la cause, 50% des patients ont été traités par plasmaphérèse et 35% par l'eculizumab. 76% des patients avaient progressé vers une maladie rénale chronique. Le SHUs est une forme de SHU aigue non récidivante et non associée à une dysrégulation du complément. L'efficacité de l'eculizumab au cours du SHUs, n'est pour le moment pas établie.

---

## MOTS-CLES

Syndrome hémolytique et urémique, micro-angiopathie thrombotique, complément, eculizumab.