

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine Thouard

Présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2014

**L'éculizumab dans le traitement du syndrome hémolytique et
urémique typique : proposition d'une stratégie d'enregistrement**

ASSESSEURS :

Président : **Monsieur Gael Grimandi, Praticien Hospitalier au CHU de
Nantes, Professeur à la faculté de Pharmacie de Nantes**

Membres du jury : **Monsieur Jean-Michel Robert, Professeur de Chimie
Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de Nantes**
**Madame Michèle German, Professeur d'Immunologie à la
faculté de Pharmacie de Paris Sud 11**

REMERCIEMENTS

A Monsieur Gaël Grimandi qui me fait l'honneur de présider mon jury. Recevez me plus sincères remerciements.

A Monsieur Jean-Michel Robert, pour votre soutien et vos recommandations. Merci pour nos échanges et vos conseils toujours avisés pendant mes années d'études, je suis heureuse de vous avoir à mes côtés pour clore ce dernier chapitre.

A Madame Michèle German, merci pour votre disponibilité et votre dévouement pendant la préparation de ce travail mais également pendant mon année de master. Merci pour vos conseils et relectures minutieuses, votre réactivité, et la confiance que vous m'avez accordée. Enfin et surtout, merci de m'avoir permis d'intégrer votre master et d'avoir facilité mes débuts dans le monde des Affaires Réglementaires.

A ma famille, merci d'être vous et de croire en moi à ma place. Je remercie en particulier

Mes parents. Merci pour votre amour et votre soutien sans limite année après année et particulièrement cette année ; malgré les 8000 km qui nous séparent vous êtes bien présents et m'aidez à avancer.

Claire et Matthieu. Merci pour nos chamailleries pendant toutes ces années et notre complicité plus récente et à *Florent*, merci d'avoir toujours un jeu de mots pourri pour nous faire rire. Merci à tous les 3 pour votre accueil et nos fous rires à chacune de mes virées parisiennes.

Héloïse. Merci de m'avoir supportée, merci pour les coups de fils et les « Skype » peu importe où nous étions dans le monde et merci pour nos commérages sans fin.

A Véronique et Hervé, merci pour votre présence dans tous les moments clefs de ma vie. Merci pour votre fierté et votre affection.

A Mathilde, merci d'être encore là 25 ans après. Je sais que je pourrai le redire dans 25 ans. Merci pour tous ces bons moments partagés à chacune de nos retrouvailles et merci de croire en moi encore et toujours.

A Laure, merci pour ta présence pendant nos longues années d'études. Merci pour nos fous rires et pour nos marches nocturnes avec ou sans chaussures. Merci de rester à mes côtés malgré les épreuves et la distance.

A Justine, merci pour ton amitié depuis nos débuts en master. Merci d'avoir été mon binôme et d'avoir été forte pour nous deux quand j'ai flanché. Merci pour ce retour épique de Londres à Paris et pour les fous rires qu'il a occasionné.

A Anne-Claire, merci pour cette belle année londonienne, pour nos week-ends à la campagne, nos expériences touristiques, nos dimanches soirs, nos cours de sport et nos courbatures. Merci pour tes nombreux conseils pas toujours suivis mais toujours avisés, merci pour ton manque d'empathie me permettant de ne pas m'apitoyer et d'avancer et merci pour tes encouragements.

Enfin, merci à tous mes autres amis de Nantes, Paris, Londres ou ailleurs et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à cette thèse : Claire, Delphine, Marion, Aude, Lola, Julie (et le club des chemises bleues qui nous a aidé à supporter les longues journées de BU), Céline, Héloïse, Laure, Sonia, Bertille (non tu n'es pas « froide et cérébrale »), Adeline, Marie-Luce, Sam, Romain, Filipe, Chloé, Martin, Clément, Antoine, Caro, Lucile, Victoire, Suzanne, Mouna et tous ceux que j'oublie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
INTRODUCTION.....	15
I. Le Syndrome Hémolytique et Urémique.....	16
I.1. Le Syndrome Hémolytique et Urémique et typique.....	17
I.1.1. Etiologie	17
I.1.2. Mécanismes physiopathologiques	20
I.1.3. Manifestations cliniques	26
I.1.4 Evolution	28
I.2. Le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique.....	32
I.2.1. Etiologie	32
I.2.2. Mécanismes physiopathologiques	33
I.2.3 Manifestations cliniques.....	40
I.2.4 Evolution	42
I.3. Le diagnostic du Syndrome Hémolytique et Urémique	45
I.3.1. Diagnostic clinique et biologique	45
I.3.1.1. Diagnostic du SHU typique	45
I.3.1.2 Diagnostic du SHU atypique	48
I.3.2 Diagnostic différentiel du SHU	51
I.4. Le traitement du Syndrome Hémolytique et Urémique	55
I.4.1.Stratégie thérapeutique	55
I.4.2. Prise en charge	58
I.4.3. Prévention	58
I.5. L'épidémiologie du Syndrome Hémolytique et Urémique typique	59
I.5.1.Incidence et prévalence	59
I.5.2. Mortalité.....	67
II. Proposition d'une stratégie d'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement du Syndrome Hémolytique et Urémique typique.....	68
II.1. La structure de l'éculizumab.....	68
II.2. La cible et le mécanisme d'action de l'éculizumab	69
II.3. La demande de désignation orpheline.....	70
II.3.1. Le statut de médicament orphelin dans le monde	70
II.3.2. L'éculizumab.....	80

II.4. La première vague d'enregistrement	81
II.4.1. Enregistrement en Europe	81
II.4.1.1. <i>L'Agence européenne du médicament</i>	82
II.4.1.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	84
II.4.2. Enregistrement aux Etats-Unis.....	90
II.4.2.1. <i>L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux</i>	90
II.4.2.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	92
II.4.2.3. <i>Collaboration entre l'EMA et la FDA</i>	94
II.4.3. Enregistrement au Canada	95
II.4.3.1. <i>L'Agence canadienne du médicament</i>	95
II.4.3.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	96
II.4.3.3. <i>Collaboration entre l'EMA et HC</i>	97
II.5. La deuxième vague d'enregistrement	98
II.5.1. Enregistrement en Australie	98
II.5.1.1. <i>L'Agence australienne du médicament</i>	98
II.5.1.2. <i>Stratégie d'enregistrement</i>	99
II.5.2. Enregistrement en Suisse	102
II.5.2.1. <i>L'Agence suisse du Médicament</i>	102
II.5.2.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	103
II.5.3. Enregistrement au Japon	105
II.5.3.1. <i>Agence Japonaise</i>	105
II.5.3.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	106
II.6. La troisième vague d'enregistrement.....	109
II.6.1 Enregistrement en Colombie.....	109
II.6.1.1. <i>L'Institut National de Vigilance des Médicaments et Aliments</i>	110
II.6.1.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	110
II.6.2. Enregistrement au Mexique	112
II.6.2.1. <i>Les Autorités de Santé au Mexique</i>	113
II.6.2.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	114
II.6.3. Enregistrement au Brésil	115
II.6.3.1. <i>L'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire</i>	116
II.6.3.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	117
II.6.4. Enregistrement en Argentine	117
II.6.4.1. <i>L'Agence Nationale des Médicaments, Aliments et Dispositifs Médicaux</i>	118
II.6.4.2. <i>Procédure d'enregistrement</i>	119
CONCLUSION	123
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	124

LISTE DES ABREVIATIONS

ADAMTS13	<i>A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats, member 13</i> = protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
ADEC	<i>Australian Drug Evaluation Committee</i> = Comité Australien d’Evaluation des Médicaments
A/E	<i>Attaching/Effacing</i> = Attachement/Effacement
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i> = Agence Nationale des Médicaments, Aliments et Dispositifs Médicaux (Argentine)
ANVISA	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i> = Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (Brésil)
ARAI	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique Messager
ARTG	<i>Australian Register of Therapeutic Goods</i> = Registre Australien des Biens Thérapeutiques
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BGTD	<i>Biologics and Genetic Therapies Directorate</i> = Direction des Médicaments Biologiques et Thérapies Géniques (Canada)
BLA	<i>Biologics License Application</i> = Demande de Licence Biologique (Etats-Unis)
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
C	Complément
CAM	Complexe d'Attaque Membranaire
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> = Centre de Contrôle et de prévention des Maladies (Etats-Unis)
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i> = Centre pour l'Evaluation de Médicaments et la Recherche (Etats-Unis)
CFR	<i>Code of Federal Regulation</i> = Code des Réglementations Fédérales
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> = Comité pour les Médicaments à usage Humain (Union Européenne)
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CMDh	<i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human</i> = Groupe de Coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (Union Européenne)
CNR	Centre National de Référence
CNR-mat	Centre de Référence des Microangiopathies
COFEPRIS	<i>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</i> = Commission Fédérale pour la Protection de la Santé contre les risques relatifs à la Santé Publique (Mexique)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> = Comité des Médicaments Orphelins (Union Européenne)
CTN	<i>Clinical Trial Notification</i> = Notification d'essai clinique (Australie)
CPP	Certificat de Produit Pharmaceutique
eCTD	<i>electronic Common Technical Document</i> = Document technique commun électronique

EEE	Espace Economique Européen
EHEC	<i>Enterohaemorrhagic Escherichia coli</i> = <i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragique
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> = Dosage immunoenzymatique sur support solide
EMA	<i>European Medicine Agency</i> = Agence Européenne du Médicament
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> = Rapport d'évaluation public européen
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> = Agence des produits alimentaires et des médicaments (Etats-Unis)
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HC	<i>Health Canada</i> = Santé canada
HPN	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HREC	<i>Human Research Ethics Committee</i> = Comités d'Ethique pour la Recherche Humaine
HTA	Hypertension Artérielle
ICAM	<i>InterCellular Adhesion Molecule</i> = Molécule d'adhérence intercellulaire
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
INVIMA	<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos</i> = Institut National de Vigilance des Médicaments et Aliments (Colombie)
InVS	Institut de Veille Sanitaire (France)
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineuse
J-PAL	<i>Japan's Pharmaceutical Affairs Law</i> = Loi japonaise sur les Affaires Pharmaceutiques

LDH	Lactate Déshydrogénase
LEE	Locus d'Effacement des Entérocytes
LPS	Lipopolysaccharide
LPTh	Loi sur les Produits Thérapeutiques (Suisse)
MAT	Microangiopathie Thrombotique
MCP	<i>Membrane Cofactor Protein</i> = Protéine Cofacteur de Membrane
MERCOSUR	Marché commun du Sud
MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i> = Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être (Japon)
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i> = Rapport Hebdomadaire sur la Mortalité et la Morbidité (Etats-Unis)
NeeS	<i>Non-eCTD electronic Submissions</i> = Soumissions électroniques non eCTD
ODA	<i>Orphan Drug Act</i> = Loi sur les médicaments orphelins (Etats-Unis)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OOPD	<i>Office of Orphan Products Development</i> = Service pour le Développement des Produits Orphelins (Etats-Unis)
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Study</i> = Etudes de Sécurité Post-Autorisation
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PECAM	<i>Platelet endothelial cell adhesion molecule</i> = molécule d'adhérence cellulaire plaquette-cellule endothéliale
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> = Réaction de Polymérisation en Chaîne
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> = Comité Pédiatrique (Union Européenne)
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i> = Plans d'Investigation Pédiatriques
PMDA	<i>Pharmaceuticals Medical Devices Agency</i> = Agence pharmaceutique et des dispositifs médicaux (Japon)

PME	Petite et Moyenne Entreprise
PRA	Procédure Rapide d'Autorisation (Suisse)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> = Comité pour la Pharmacovigilance et l'évaluation du Risque (Union Européenne)
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
RCA	<i>Regulator of complement activation</i> = Régulateurs de l'Activation du Complément
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR	Rougeole – Oreillons - Rubéole
sBLA	<i>supplemental Biologics License Application</i> = Supplément à la Demande de Licence Biologique (Etats-Unis)
SCR	<i>Short Consensus Repeats</i> = séquences répétitives d'environ 60 acides aminés en tandem
SDF-1	<i>Stromal cell Derived Factor 1</i> = Facteur 1 dérivé des cellules stromales
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SHUa	Syndrome Hémolytique et Urémique atypique
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience humaine Acquis
SNC	Système Nerveux Central
S/NDS	<i>Supplemental New Drug Submission</i> = Supplément à la Soumission d'un Nouveau Médicament (Canada)
Stx-SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique lié aux <i>Shiga</i> -toxines
STEC	<i>Escherichia Coli</i> producteurs de <i>Shiga</i> -toxines
STPB	Bactéries Productrices de <i>Shiga</i> -toxines
Stx1	Shiga-toxine de type 1
Stx 2	Shiga-toxine de type 2

TIAC	Toxi-infection Alimentaire Collective
TGA	<i>Therapeutic Good Administration</i> = Administration des Biens Thérapeutiques (Australie)
TPD	<i>Therapeutic Products Directorate</i> = Direction des Produits Thérapeutiques (Canada)
UE	Union Européenne
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i> = molécule d'adhérence cellulaire vasculaire

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure en trois dimensions de la <i>Shiga</i> -toxine stx2 sécrétée par <i>E. coli</i> O157:H7	17
Figure 2. Fixation des sous-unités B de la <i>Shiga</i> -toxine au globotriasyl céramide.	21
Figure 3. Mécanisme d'action des <i>Shiga</i> -toxines sur la coagulation :.....	22
Figure 5. Pathogenèse du SHU lié aux infections à <i>E.coli</i> producteur de <i>Shiga</i> -toxines.....	25
Figure 6. Evolution clinique des infections par les <i>E. coli</i> producteurs de <i>Shiga</i> -toxines.....	27
Figure 7. Présence de schizocytes sur un frottis sanguin (microscopie optique)	27
Figure 8. Histoire naturelle d'une infection à <i>E. coli</i> producteurs de <i>Shiga</i> -toxines	31
Figure 9. Régulateurs de l'activation du complément dans la voie alterne.....	35
Figure 10. Diagnostic des infections à <i>E. coli</i> producteurs de <i>Shiga</i> -toxines en France	48
Figure 11. Dépistage des anomalies sériques du complément dans les SHUa	54
Figure 13. Incidence annuelle du SHU par 100000 enfants de moins de 15 ans et de moins de 3 ans en France.	62
Figure 14. Taux d'infection à <i>E. coli</i> O157 H7 selon l'âge de la population aux Etats-Unis en 1987	63
Figure 12. Nombre de cas de SHU lié aux infections à <i>E.coli</i> producteur de <i>Shiga</i> -toxines par an au Japon entre 2004 et 2008.	65
Figure 15. Structure de l'éculizumab.....	69
Figure 16. Processus réglementaire d'un médicament orphelin en Europe	72
Figure 17. Calendrier d'évaluation d'une variation de type II en procédure centralisée par l'EMA.	87

Figure 18. Calendrier d'évaluation d'une variation de type II en procédure centralisée avec implication du PRAC.....	88
Figure 19. Processus d'évaluation des médicaments par la TGA en Australie	101
Figure 20. Processus de demande, de revue et d'approbation d'un médicament orphelin au Japon	108
Figure 21. Diagramme de la procédure d'évaluation pharmacologique des médicaments par l'INVIMA en Colombie.	111
Figure 22. Résumé de la proposition de stratégie d'enregistrement de l'éculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique : première phase.	121
Figure 23. Résumé de la proposition de stratégie d'enregistrement de l'éculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique : deuxième et troisième phases.	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des sérotypes de STEC en groupes .	18
Tableau 2. Pronostic du SHU a en fonction de la mutation observée	44
Tableau 3. SHUa chez l'enfant : âge d'apparition et concentrations plasmatiques de C3 comme premier indicateur de l'anomalie du complément.	49
Tableau 4. Méthodes de détermination des concentrations des protéines de régulation du complément.	50
Tableau 5. Analyse génétique du système du complément par séquençage direct.	51
Tableau 6. Incidence annuelle du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France entre 1996 et 2007.	61
Tableau 7. Taux d'atteintes par les EHEC et Odds ratio par tranche d'âge au Japon .	65
Tableau 8. Épidémies à EHEC survenues depuis 2006 et publiées dans la littérature internationale.	66
Tableau 9. Comparaison des programmes pour médicaments orphelins aux Etats-Unis, en Europe, en Australie, au Japon, en Suisse et au Canada.	79

INTRODUCTION

Le Syndrome Hémolytique et Urémique ou SHU est caractérisé par la triade anémie hémolytique, thrombopénie et Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) secondaire à des lésions de microangiopathie thrombotique. Le SHU est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez les enfants de moins de 5 ans et près de 30% des patients développent des complications à long terme.

Il existe différentes formes de SHU :

- La forme typique, la plus communément retrouvée chez l'enfant, est liée à l'ingestion d'aliments contaminés par des bactéries productrices de *Shiga*-toxines parmi lesquelles les *Escherichia coli* entéropathogènes sont les plus fréquents. Ils sont responsables de plus de 90% des cas de SHU.
- La forme atypique est plus rare, peut être familiale et présente un moins bon pronostic avec 25% de décès au cours de la phase aiguë. Il a été démontré récemment que le SHU atypique est une pathologie de la dérégulation du complément avec implication des gènes de régulation du complément dont le facteur H, la protéine cofacteur de la membrane (MCP) et le facteur I dans 50% des cas.

Les laboratoires Alexion Pharmaceuticals ont développé l'éculizumab, anticorps monoclonal humanisé ciblant la protéine C5 du complément qui empêche une activation excessive du complément. En effet, l'activation pathologique du complément est retrouvée dans la physiopathologie de nombreuses maladies dont le Syndrome Hémolytique et Urémique.

L'éculizumab est aujourd'hui indiqué pour le traitement des patients atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) et les patients atteints du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa).

L'objectif de ce travail est de proposer une stratégie réglementaire pour l'enregistrement du Syndrome Hémolytique et Urémique typique comme nouvelle indication de l'éculizumab. Dans une première partie nous présenterons le Syndrome Hémolytique et Urémique, ses 2 formes, typique et atypique, son diagnostic, sa prise en charge et son épidémiologie. Puis, dans une deuxième partie, nous présenterons l'éculizumab, sa structure et son mécanisme d'action et nous proposerons une stratégie d'enregistrement.

I. Le Syndrome Hémolytique et Urémique

Le SHU est un syndrome clinique caractérisé par une insuffisance rénale aiguë associée à une anémie hémolytique avec schizocytes et à une thrombopénie. Il est dû à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT) (altérations des endothéliums, épaissement des parois, thrombi obstruant les vaisseaux) touchant surtout les microvaisseaux des reins, parfois ceux du cerveau ou d'autres organes.

Le SHU est la cause la plus commune d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant et est de plus en plus reconnu chez l'adulte. On distingue deux catégories de SHU :

- **Le SHU lié aux infections par *Escherichia coli* producteurs de *Shiga*-toxines (STEC-SHU)** est la forme classique ou "typique", primaire ou épidémique du SHU. Le STEC-SHU est une pathologie de l'enfant jeune (moins de 2-3 ans) et s'accompagne le plus souvent de diarrhées (trois patients sur quatre). Une insuffisance rénale aiguë apparaît dans 55 à 70% des cas.
- **Le SHU atypique**, non lié aux *Shiga*-toxines, peut être sporadique ou familial. Une insuffisance rénale terminale ou des lésions cérébrales irréversibles apparaissent chez 50% des patients atteints de SHU atypique et 25% des patients décèdent pendant la phase aiguë. Le SHU atypique représente 5% des SHU de l'enfant, mais la majorité des SHU de l'adulte, et est dû à une dérégulation de la voie alterne d'activation du complément.

I.1. Le Syndrome Hémolytique et Urémique et typique

I.1.1. Etiologie

Les *Escherichia coli* (*E. coli*) produisant des *Shiga*-toxines (STEC) ont été découverts pour la première fois en 1977 et associés pour la première fois au SHU en 1983. (1, 2)

Environ 90% des cas de SHU sont associés à une infection par une bactérie produisant des *Shiga*-toxines. Il s'agit le plus souvent d'*E. coli* entéro-hémorragique de sérotype O157:H7.

Les *Shiga*-toxines (Stx) représentent un groupe de toxines bactériennes pathogènes (Figure 1). Elles sont principalement produites par *E. coli*, *Shigella dysenteriae* type 1 et de façon moins fréquente par *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei* (3, 4).



Figure 1. Structure en trois dimensions de la *Shiga*-toxine stx2 sécrétée par *E. coli* O157:H7 (5).

De nombreux germes pathogènes produisent des *Shiga*-toxines menant à des cas sporadiques ou à des foyers de SHU.

Les bactéries produisant des *Shiga*-toxines (STPB) sont associées à un large spectre de signes cliniques chez l'Homme, allant d'une colonisation asymptomatique au SHU

potentiellement mortel (6). Le SHU est observé chez 9 à 30% des enfants une semaine après une diarrhée hémorragique à *E. coli* O157 :H7.

Les souches bactériennes peuvent produire des *Shiga*-toxines de type 1 (Stx 1) ou de type 2 (Stx 2) ou les deux à la fois. Le type de *Shiga*-toxine ne semble pas avoir les mêmes conséquences sur l'induction de la pathologie : les souches ne produisant que Stx 1 sont de risque faible, que Stx2 de risque fort et à la fois Stx 1 et 2 de risque modéré.

Les principaux sérotypes impliqués dans le STEC-SHU et leur incidence relative sont indiqués dans le tableau 1. Les sérotypes les plus fréquemment retrouvés dans le SHU sont O157 :H7 (le plus fréquent), O26 :H1, O103 :H2, O111 :H8/NM, O121 :H19, O145 :NM.

Tableau 1. Classification des sérotypes de STEC en groupes (7).

Groupe	Incidence relative	Implication dans des épidémies d'infections par les STEC	Association avec les SHU ou les colites hémorragiques	Sérotypes
A	Elevée	Fréquente	Oui	O157 :H7, O157 :NM+
B	Modérée	Non fréquente	Oui	O26 :H11, O103 :H2, O111 :H8/NM, O121 :H19, O145 :NM et autres sérotypes
C	Faible	Rare	Oui	O91 :H21, O104 :H21, O113 :H21 et autres sérotypes
D	Faible	Rare	Non	Multiples sérotypes
E	Non humain	Non applicable	Non applicable	Multiples sérotypes

Dans ce tableau, Karmali et al. proposent une classification en groupes basée sur les sérotypes et leur association avec les épidémies d'infections par les STEC, avec le SHU et avec les diarrhées (7). Ce système de classification permet d'évaluer les risques cliniques et les risques sanitaires associés aux différentes souches de STEC non-O157. Le sérotype prédominant d'*E. coli* entéro-hémorragique, O157 :H7, responsable de colite hémorragique et de SHU, est classé dans le groupe A. Le groupe B compte treize sérotypes de STEC non-O157 reconnus comme faisant partie du groupe des *E. coli* entéro-hémorragiques et responsables de 71% des pathologies liées aux STEC non-O157 (8). Le groupe C de cette classification est composé de souches appelées *E. coli* entéro-hémorragiques atypiques. Celles-ci sont moins fréquemment impliquées dans les

pathologies hémorragiques que les *E. coli* entéro-hémorragiques typiques, mais sont une cause fréquente de diarrhée.

Enfin, les sérotypes de STEC non associés à des colites hémorragiques, au SHU ou aux épidémies sont nombreux et appartiennent aux groupes D et E. Ces deux groupes se distinguent par l'origine des souches. Celles du groupe D ont été isolées chez l'Homme tandis que celles du groupe E n'ont été isolées que chez des animaux (7).

Les bactéries responsables du SHU sont présentes dans l'intestin de nombreux animaux (vaches, veaux, chèvres, moutons,...) et sont éliminées par les selles qui peuvent contaminer l'environnement (fumier, sol, eau) et les aliments. Les STEC peuvent survivre jusqu'à plusieurs semaines dans l'environnement : jusqu'à 99 jours dans les fèces de bovins, jusqu'à un an dans du fumier, jusqu'à 7 mois dans le sol et plus de 300 jours dans l'eau à une température inférieure à 8°C. Elles supportent le froid (survie de plusieurs jours au réfrigérateur), mais sont détruites par la cuisson (70°C) (9).

La contamination se produit :

- par l'ingestion d'aliments consommés crus ou peu cuits : viande de bœuf (en particulier hachée), lait ou produits laitiers non pasteurisés, jus de pomme, légumes crus ou eau de boisson contaminée,
- en portant ses mains souillées à la bouche après avoir touché des animaux porteurs de la maladie ou leur environnement souillé,
- par contact avec une personne malade qui excrète la bactérie dans ses selles, surtout dans le milieu familial et dans les collectivités (maison de retraite, crèche ou institut médico-social),
- par consommation d'eau de puits ou de sources privées ou d'eau de distribution non traitée,
- par ingestion accidentelle d'eau lors d'une baignade dans un lac ou autre étendue d'eau ou dans une piscine insuffisamment chlorée (10).

Chez les enfants, les facteurs de risque pour un SHU après une diarrhée à *Shiga*-toxine sont :

- fille âgée de moins de 5 ans,
- diarrhée sanglante,
- fièvre et vomissements,

- leucocytose,
- prise d'antibiotiques pour la diarrhée.

I.1.2. Mécanismes physiopathologiques

Colonisation du tractus gastro-intestinal

L'infection par les *Shiga*-toxines commence par la fixation des fimbriae bactériens aux récepteurs des entérocytes. Le mécanisme de colonisation du tractus gastro-intestinal est largement décrit pour les STEC tels que *E. coli* O157:H7 qui possède le locus d'effacement des entérocytes (région LEE). La région LEE code pour des gènes impliqués dans l'induction d'une lésion à la surface des cellules épithéliales permettant l'adhérence de la bactérie appelée lésion A/E (« attaching/effacing ») (6).

Le mécanisme de colonisation par les STEC qui ne possèdent pas la région LEE n'est pas totalement expliqué. Les *Shiga*-toxines pourraient franchir la barrière intestinale, atteindre la circulation sanguine et induire la maladie par fixation à l'endothélium vasculaire rénal. Le processus impliqué lors de l'infection par les STEC n'est pas encore élucidé à ce jour (11).

Action des Shiga-toxines

Les *Shiga*-toxines sont des holotoxines de 70kD constituées d'une sous-unité A catalytique et de cinq sous-unités B qui se lient au récepteur cellulaire sur la cellule endothéliale vasculaire rénale, le globotriosyl céramide (Gb3). C'est le disaccharide terminal (galactose) de ce glycolipide qui est spécifiquement reconnu par la sous-unité B (Figure 2).

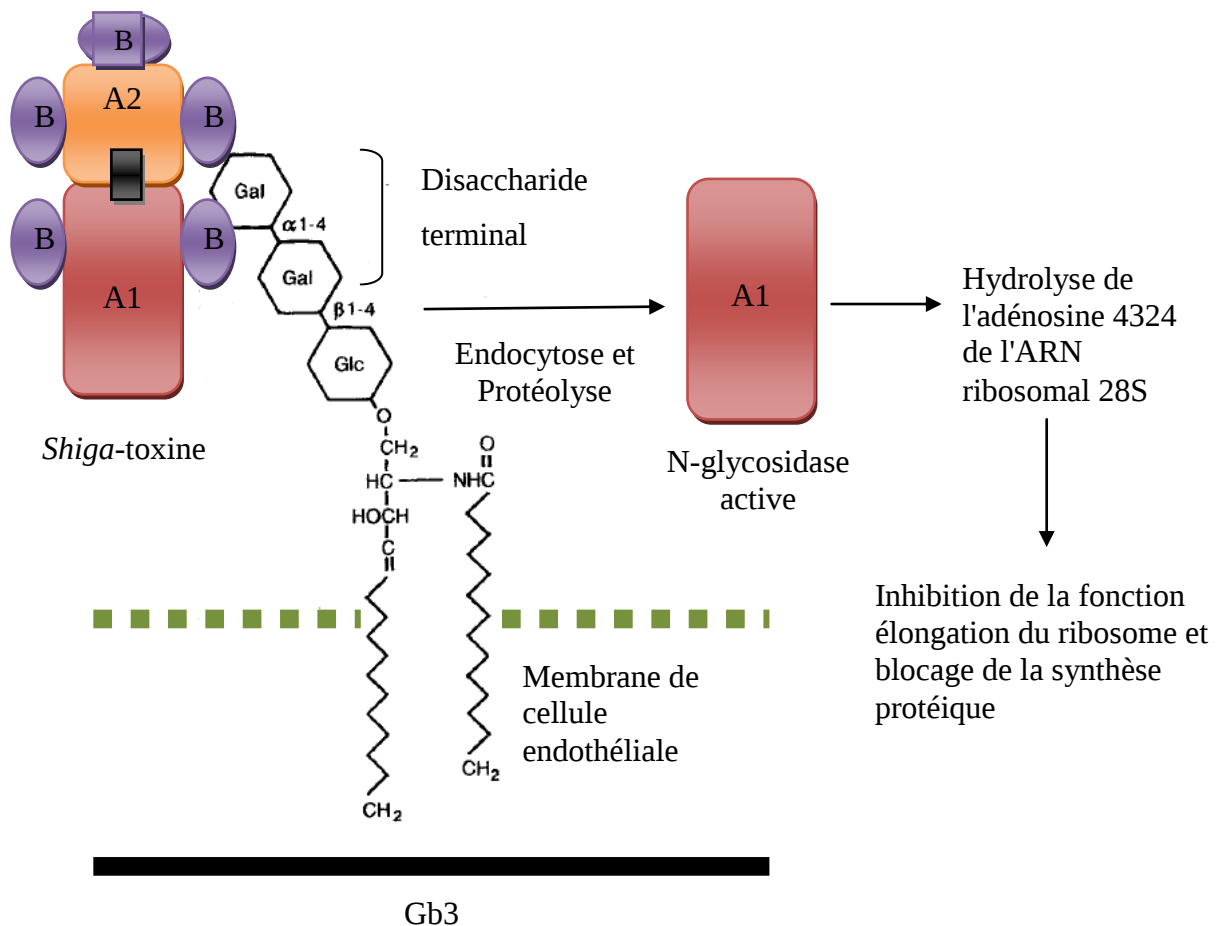


Figure 2. Fixation des sous-unités B de la *Shiga*-toxine au globotriasyl céramide. (12)

La toxine est ensuite internalisée par endocytose. À la suite de la fusion de l'endosome avec un lysosome, elle subit une protéolyse partielle et une réduction du pont disulfure. Il en résulte la libération intracellulaire d'une N-glycosidase active (A1), capable d'hydrolyser l'adénosine 4324 de l'ARN ribosomal 28S, constituant de la sous-unité ribosomale 60S. Cette simple modification inhibe la fonction d'élongation du ribosome et bloque la synthèse protéique (12).

La localisation préférentielle des lésions de microangiopathie thrombotique au niveau du rein dans le SHU typique pourrait s'expliquer par une densité de Gb3 particulièrement importante au niveau rénal chez l'enfant (13).

Les *Shiga*-toxines augmentent l'expression de l'ARNm, les concentrations sanguines de chimiokines (IL-8, MCP-1 et SDF-1), l'expression des récepteurs des chimiokines

CXCR4 et CXCR7 et l'expression des molécules d'adhérence VCAM, ICAM, P-Sélectine et PECAM 1, ce qui favorise le recrutement leucocytaire.

Les *Shiga*-toxines augmentent également la production de facteur tissulaire endothélial et activent directement les plaquettes et les cellules inflammatoires (Figure 3). Les plaquettes ainsi activées vont fixer le fibrinogène par leur récepteur GpIIb/IIIa et vont donc s'agréger, ce phénomène se produisant dans la microcirculation, c'est-à-dire dans les vaisseaux à contrainte de cisaillement élevée. L'exposition du sous-endothélium au courant circulatoire va également provoquer l'activation de la cascade de la coagulation (voie exogène) par l'exposition du facteur tissulaire permettant l'activation du facteur VII ; ceci conduit à la synthèse de fibrine (14).

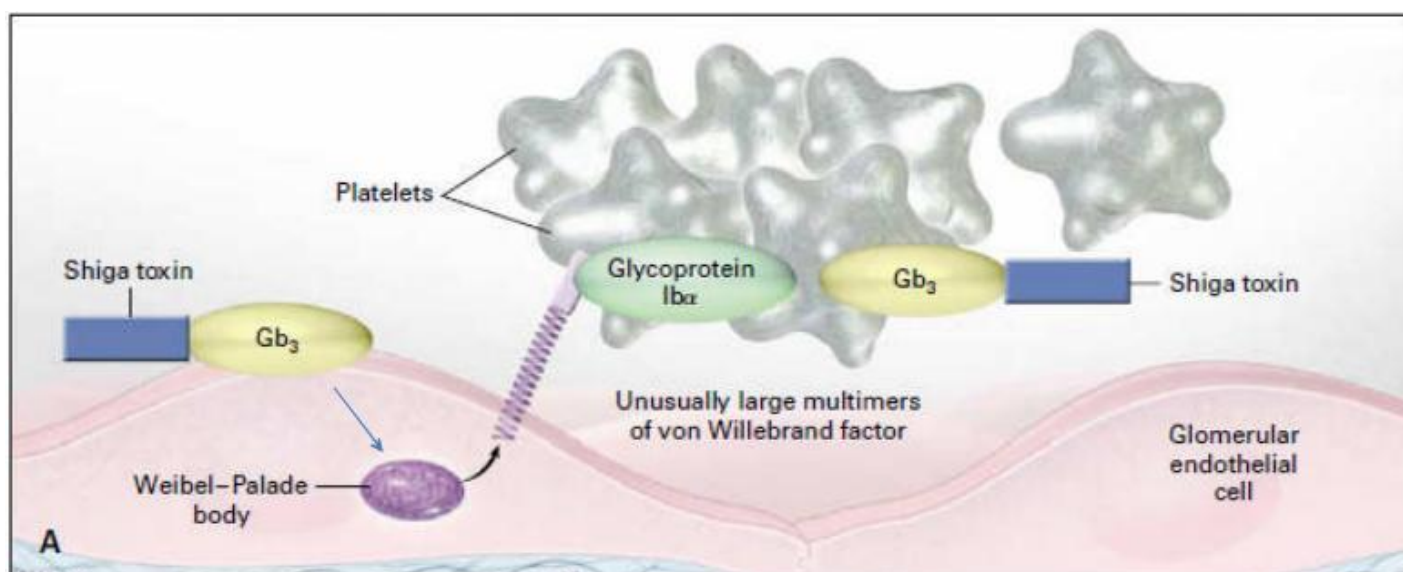


Figure 3. Mécanisme d'action des *Shiga*-toxines sur la coagulation :

Fixation de la *Shiga*-toxine à la cellule endothéliale glomérulaire, sécrétion de multimères de vWF anormalement longs, adhérence plaquettaire par la glycoprotéine Ib à ces multimères, activation plaquettaire par la *Shiga*-toxine et aggrégation plaquettaire (14).

On aboutit ainsi à la formation de thrombi fibrino-plaquettaires plus ou moins obstructifs dans la microvascularisation, d'où le nom de microangiopathie thrombotique avec consommation plaquettaire, destruction mécanique des globules rouges au contact de thrombi, anémie hémolytique avec schizocytose et défaillance d'organes due aux thrombi et insuffisance rénale aiguë dans le cas des lésions localisées au rein.

Cette hypothèse est étayée par l'observation de concentrations élevées de facteurs tissulaires chez les enfants atteints de SHU induits par les STEC (15), mais également par des études montrant l'augmentation des facteurs tissulaires dans l'épithélium tubulaire

proximal et les cultures cellulaires endothéliales glomérulaires en réponse aux *Shiga*-toxines (16, 17). Ces études indiquent également que les lésions du rein seraient dues à l'action directe et indirecte des *Shiga*-toxines sur les cellules rénales.

Rôle du complément

Des lésions dues à l'activation du complément seraient observées chez les patients souffrant de SHU induit par les STEC (18).

Ainsi, l'activation de la voie alterne du complément par la liaison de C5b-9 surviendrait au début de la maladie. Des données cliniques et non cliniques renforcent avec cette hypothèse.

Données cliniques suggérant une implication du complément dans le STEC-SHU

Dans une étude publiée en 2009, des concentrations plasmatiques élevées en sC5b-9, forme soluble du complexe d'attaque membranaire (CAM), ont été mises en évidence chez dix-sept enfants atteints de STEC-SHU, au cours de la phase aiguë, avec retour à la normale rapidement après la fin de la phase aiguë (19).

D'autres résultats similaires ont été obtenus dans un groupe de dix enfants en Suède : tous présentaient des concentrations élevées en C3a et C5b-9 au début de la maladie avec un retour à la normale pendant la phase de récupération. Dans cette même étude, des concentrations élevées en microparticules dérivées des plaquettes et en leucocytes porteurs de C3 et C5b-9 ont été retrouvées dans le sang de patients (20).

Données non cliniques suggérant une implication du complément dans le STEC-SHU

Des données *in vitro* suggèrent que les *Shiga*-toxines pourraient contribuer directement à l'activation du complément par dépôt de C3 sur les cellules de l'endothélium microvasculaire exposées aux Stx 1. En effet, après perfusion de sang total, la surface des cellules endothéliales, prétraitées avec des *Shiga*-toxines, est couverte de thrombi plus larges que dans le cas des cellules pré-exposées au milieu seul, ce phénomène étant totalement évité par l'inhibiteur du complément sCR1 (21).

Le dépôt de complément sur l'endothélium et la perte de thromborésistance (résultat de propriétés passives et actives des cellules endothéliales qui empêchent l'adhésion et l'activation des plaquettes à leur surface et l'activation de la coagulation) sont liés à la régulation positive de la sélectine-P induite par les *Shiga*-toxines. L'affinité de la

sélectine-P à C3b est forte, ce qui déclenche la voie alterne d'activation du complément (22).

La pertinence de ce mécanisme a été démontrée par le blocage de la sélectine-P par des anticorps monoclonaux menant à une réduction importante de dépôt de C3 induit par les *Shiga*-toxines sur l'endothélium et la formation de thrombus *in vitro*, ainsi qu'à la diminution de C3 fixé au niveau du glomérule. Ces données ont été obtenues dans un modèle murin de STEC-SHU avec co-injection de Stx2 et de lipopolysaccharide (LPS) (21).

Le rôle du LPS et des divers composants bactériens ou complexes immuns libérés dans la circulation lors d'une infection à *E. coli* et induisant l'activation du complément chez les patients atteints de STEC-SHU ne peut pas être exclu car aucune étude n'a comparé les concentrations de produits d'activation du complément chez les patients atteints de STEC-SHU et les patients infectés par des souches d'*E. coli* ne produisant pas de *Shiga*-toxines et n'ayant pas développé de SHU. En effet, dans le modèle de souris décrit précédemment, la co-injection de *Shiga*-toxines et de LPS était requise pour activer le complément et induire le SHU : ni Stx2 seul ni le LPS seul n'ont induit un dépôt rénal significatif de C3 ou une déficience fonctionnelle, ce qui suggère une synergie entre les *Shiga*-toxines et le LPS dans l'activation du complément et le développement du SHU (21).

Stx2 se lie au facteur H par les régions impliquées dans les interactions avec la surface cellulaire. Ceci conduit donc à une diminution de la liaison du facteur H à la surface des cellules et donc à une activité retardée du cofacteur, conduisant probablement à une activation renforcée du complément ce qui contribue à la modification de la sensibilité et à une altération de la cellule cible.

Stx 2 purifiée a donc une double influence sur la cascade du complément : l'activation directe du complément dans le milieu extracellulaire et le retard de l'activité de cofacteur du facteur H à la surface cellulaire (23).

Ces données doivent être prises avec précaution car les concentrations de Stx2 utilisées dans ces études sont élevées et des toxines libres circulantes n'ont jamais été détectées chez des patients atteints de STEC-SHU (24).

Conclusion

La pathogenèse du SHU lié aux STEC est résumée dans la Figure 4.

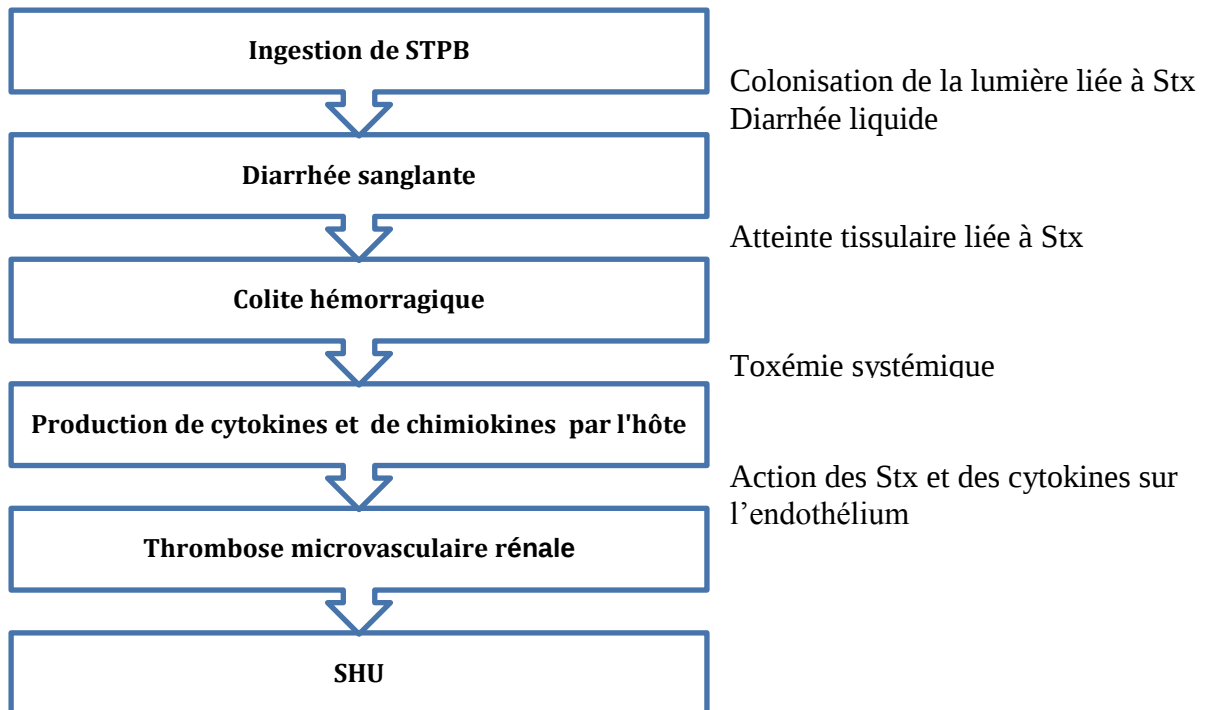


Figure 4. Pathogenèse du SHU lié aux infections à *E.coli* producteur de *Shiga*-toxines.

Les *Shiga*-toxines provoquent donc une atteinte rénale par une action directe, mais également par une action indirecte par activation de protéines du complément.

L'implication des protéines du complément dans le SHU a été étudiée *in vitro* et a permis de montrer que :

- Stx1 favorise le dépôt de C3 sur les cellules de l'endothélium vasculaire
- Stx 2 active le complément par la voie alterne dans le milieu extracellulaire et retarde l'activité de cofacteur du facteur H
- Les *Shiga*-toxines régulent positivement la sélectine-P, molécule d'adhérence, ce qui déclenche la voie alterne d'activation du complément en raison d'une forte affinité de C3b pour la sélectine-P.

Des biopsies de reins de patients atteints de SHU devraient être réalisées pour montrer la présence de dépôts de C3 et les *Shiga*-toxines circulantes devraient être recherchées pour confirmer ces résultats.

I.1.3. Manifestations cliniques

Bien que le SHU induit par les STEC puisse toucher des patients de tous âges, les jeunes enfants sont bien souvent les plus touchés. Le SHU a été reconnu comme l'une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale aiguë chez ces derniers. Il est également une cause importante d'insuffisance rénale terminale nécessitant des dialyses ou une transplantation rénale. La raison pour laquelle la sensibilité des enfants est plus élevée n'est pas connue, mais un épithélium intestinal par encore complètement développé ou un système immunitaire affaibli pourraient en être la cause. On ne peut pas aujourd'hui empêcher l'apparition d'un SHU à la suite d'une infection à STEC ou traiter spécifiquement le SHU quand il s'est développé.

L'infection par les STEC peut être asymptomatique, mais une diarrhée liquide peut aussi être constatée entre les 2^{ème} et 12^{ème} jours après l'ingestion et est fréquemment associée à des douleurs abdominales et occasionnellement à des nausées et vomissements (11).

Cette diarrhée dure de 1 à 3 jours et évolue dans 90% des cas en diarrhée sanguinolente (25). Lorsque celle-ci apparaît, la numération plaquettaire, la créatininémie ainsi que l'hématocrite sans fragmentation des globules rouges sont normaux. Environ 15% des sujets développent ensuite un SHU (25).

Au début de la maladie, il y a augmentation de la production de thrombine et suppression de l'activation du plasminogène. De plus, des leucocytes sont fréquemment retrouvés dans les selles ainsi qu'un nombre élevé de globules blancs sanguins et une élévation de la concentration sérique de protéine C réactive (26, 27).

La figure 6 résume l'évolution clinique des infections par des STEC.

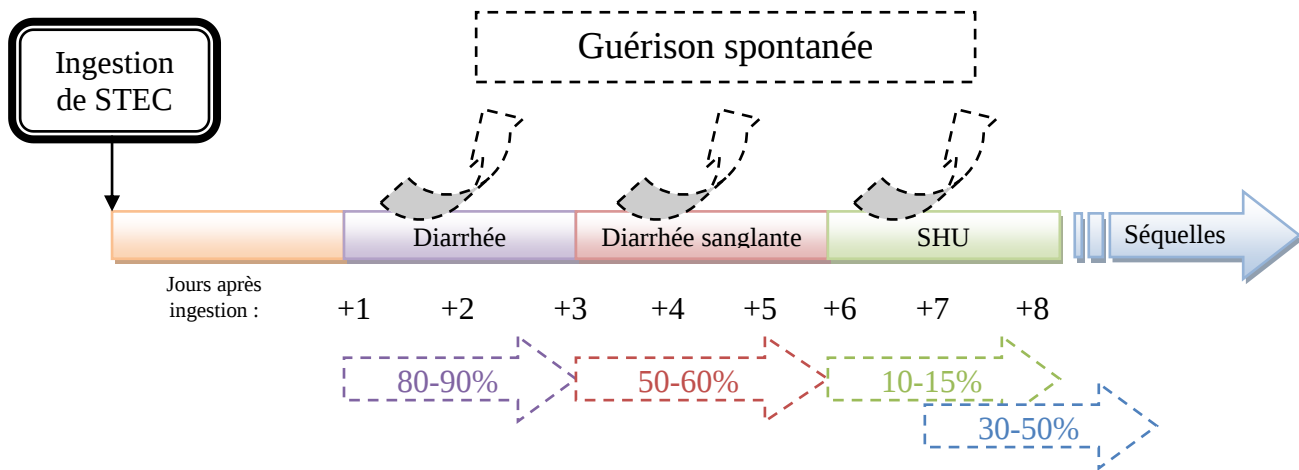


Figure 5. Evolution clinique des infections par les *E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines.

Le mécanisme de l'évolution de la maladie en SHU n'est pas encore élucidé, mais il s'agirait de la complication la plus grave dans la population pédiatrique.

Le SHU est caractérisé par la triade :

- anémie hémolytique microangiopathique avec présence de schizocytes sur frottis sanguin et hémoglobine < 105 g/L (Figure 6)
- thrombopénie (numération plaquettaire < $150 \times 10^3/\mu\text{L}$)
- insuffisance rénale aiguë (créatinine sérique supérieure à la limite supérieure selon l'âge et le sexe et/ou hématurie et/ou protéinurie $\geq 0,3$ g/L).

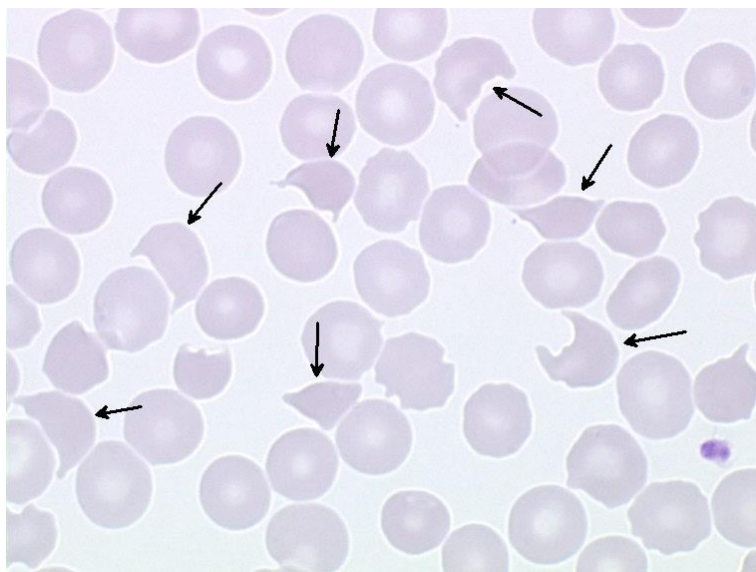


Figure 6. Présence de schizocytes sur un frottis sanguin (microscopie optique) (28).

On observe également des complications extrarénales telles que des convulsions (~14%), des hémorragies intracrâniennes, des encéphalopathies (~20%), des pancréatites aiguës (~1%), des intolérances au glucose (~10%), des cardiomyopathies (~1%) et des décès (~4%) (29).

Aujourd'hui, il est impossible de prédire quels patients développeront un SHU lié aux *Shiga*-toxines en se basant seulement sur les signes de la maladie à son stade précoce. Aucun signe clinique ou biologique ne permettant aux médecins de prédire l'évolution de la maladie, tout patient infecté doit être considéré comme ayant un risque de développer un SHU (30).

Le SHU est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez les enfants de 1 mois à 3 ans en France.

I.1.4 Evolution

L'évolution des techniques de dialyse et de la prise en charge des enfants atteints de STEC-SHU par des pédiatres néphrologues a permis une amélioration de la survie (1 à 2% des enfants décèdent en France) et une diminution de la probabilité d'insuffisance rénale post SHU.

Puisque les données sur l'évolution du SHU à long terme sont peu nombreuses et parfois divergentes d'une source à l'autre, j'ai contacté Lisa King, épidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), afin de recueillir des données fiables. Elle m'a indiqué qu'à ce jour, seuls les cas de SHU typiques sont recensés, mais que des études sont en cours afin d'évaluer l'évolution de ces patients à long terme.

Les données suivantes permettent cependant d'avoir une vision globale de l'évolution des patients.

Principales complications à long terme

Plus d'un tiers des enfants en France ont des lésions rénales à long terme nécessitant des dialyses et un suivi médical régulier. Les enfants récupérant une fonction rénale normale à la suite d'un SHU présentent un risque de développer une insuffisance rénale plus tardivement.

Le SHU n'est pas une maladie rénale. Des symptômes extrarénaux sont retrouvés chez de nombreux enfants : atteintes neurologiques telles que des convulsions chez un quart des patients mais également diabète insulino-dépendant, hypertension artérielle, insuffisance pancréatique, complications gastro-intestinales (31-33).

Dans une étude publiée en 1991, Siegler et al. montrent que 39% de 61 enfants ayant un antécédent de SHU développent des complications tardives (hypertension artérielle, protéinurie et insuffisance rénale) en moyenne 9,6 ans après l'épisode aigu (34). La durée de l'oligo-anurie serait le meilleur critère prédictif de ces complications (34-36).

Dans une autre étude, publiée en 2003, il est décrit que plusieurs années après le SHU, des anomalies histologiques persistent : hyalinose et sclérose segmentaire et focale. Dans cette étude, seul un quart des enfants garde une fonction rénale normale pendant le suivi à long-terme (37).

- *Complications rénales tardives*

Les biopsies rénales réalisées chez des enfants ayant un antécédent de SHU et de protéinurie résiduelle montrent qu'une majorité d'entre eux a une sclérose rénale globale ou segmentaire avec fibrose interstitielle, indiquant qu'ils présentent un risque de développer une insuffisance rénale tardive.

Une méta-analyse montre que 12% des enfants atteints de STEC-SHU décèdent ou présentent une insuffisance rénale terminale et que 25% des survivants développent des séquelles rénales à long terme (33, 37).

- *Complications neurologiques*

Certains enfants atteints de SHU et ayant des symptômes neurologiques graves présentent des séquelles neurologiques telles que maladresse, mauvaise coordination de la motricité fine, hyperactivité et inattention.

- *Complications gastro-intestinales*

Des complications gastro-intestinales (sténoses coliques, calculs biliaires) peuvent apparaître malgré la guérison apparente du SHU. Un diabète insulino-dépendant transitoire ou permanent apparaît chez un faible pourcentage d'enfants atteints de SHU et les enfants présentant un diabète insulino-dépendant transitoire présentent un risque de développer ce diabète à nouveau. Il est intéressant de constater que ces enfants n'ont pas

d'anticorps anti-îlot de Langerhans et que la pathogenèse de leur diabète n'est pas liée à une anomalie immunologique, mais plutôt à une diminution de la fonction des cellules bêta (33, 38).

Les données les plus récentes sont celles d'une étude de suivi à long terme (5 ans) de 274 patients ayant un diagnostic clinique de SHU en Allemagne et en Autriche (39). Dans 79% des cas, l'infection est due à des *E. coli* entéro-hémorragiques. Cinq ans après le diagnostic, 70% des patients infectés sont totalement guéris. Les 30% restants présentent une hypertension résistante (9%), des symptômes neurologiques (4%), un taux réduit de filtration glomérulaire (7%) ou une protéinurie (18%).

Une hypertension artérielle et une protéinurie se sont développés chez 18% des patients qui ne présentaient aucune séquelle un an après la phase aiguë (39).

Ces données montrent l'importance du suivi à long terme de tous les sujets ayant été atteints de SHU. En effet, malgré l'absence de séquelles à court terme, des effets peuvent apparaître à moyen terme et à long terme.

Le STEC-SHU est donc entaché d'une mortalité en phase aiguë ou chronique et d'une morbidité multi-fonctionnelle (Figure 8).

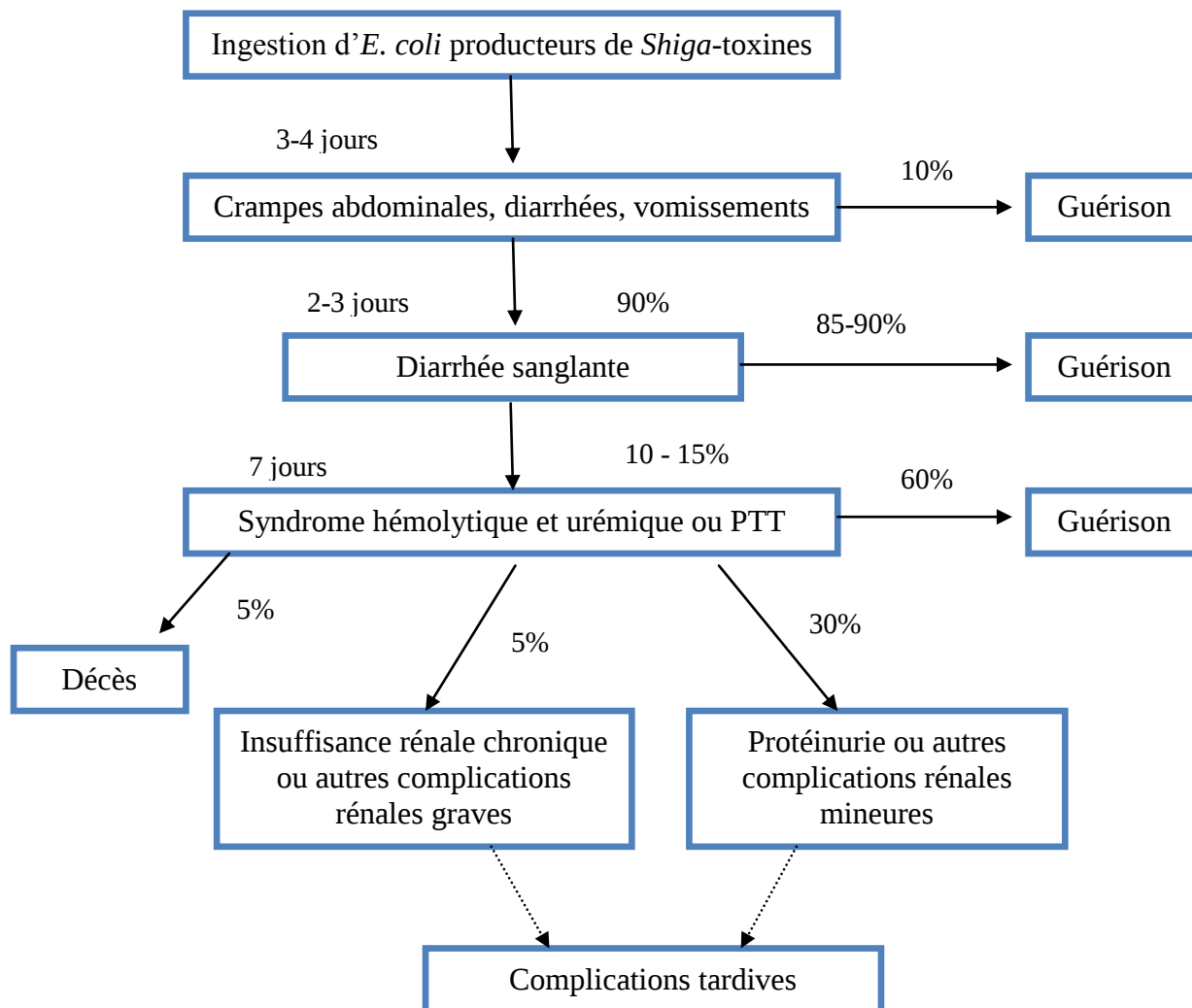


Figure 7. Histoire naturelle d'une infection à *E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines (10).

Pour résumer, les complications neurologiques représentent l'atteinte extra-rénale la plus fréquente et la première cause de décès dans le SHU. La mortalité est de 1 à 5%.

Plus d'un tiers des patients présentent des séquelles rénales plus ou moins graves: insuffisance rénale chronique, protéinurie, hypertension artérielle et diminution de la filtration glomérulaire.

Le risque de séquelles est d'autant plus important que la durée de l'anurie a été longue :

- si < 10 jours : insuffisance rénale chronique dans 7,5 % des cas
- si > 16 jours : insuffisance rénale chronique dans 42,5 % des cas

Tout patient ayant présenté un SHU doit être soumis à une surveillance médicale à vie.

I.2. Le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

I.2.1. Etiologie

La désignation « SHU atypique » (SHUa) est réservée aux microangiopathies thrombotiques associées à une dérégulation de la voie alterne d'activation du complément.

La voie alterne d'activation du complément est constitutivement active et fait partie du système immunitaire inné. Un contrôle rigoureux de cette voie est nécessaire pour limiter la formation de C3 convertase et par conséquent de C5 convertase. L'activité de la C5 convertase mène au clivage de C5 et à la libération de C5a, une anaphylatoxine. L'assemblage séquentiel de C5b et C6-C9 pour former le complexe d'attaque membranaire à la surface de l'endothélium vasculaire provoque des altérations des cellules endothéliales, une activation plaquettaire et la formation de thrombi.

Le premier signe d'une association possible du SHUa à l'activation excessive de la voie alterne d'activation du complément date de 1973 quand ont été rapportés cinq cas de patients atteints de SHUa et présentant des concentrations plasmatiques faibles de C3 (40). Depuis, la dérégulation de nombreuses protéines de la voie du complément a été identifiées chez des patients atteints de SHUa, avec des taux plasmatiques bas de C3 ou non. On sait maintenant que la diminution de C3 plasmatique n'est pas un facteur universel dans le SHUa (41, 42).

L'activation de la voie alterne du complément est strictement contrôlée par des protéines régulatrices à la surface des cellules des individus : le facteur H, le facteur I, la protéine cofacteur de membrane (MCP), protéine non circulante ancrée dans les membranes des cellules, et la thrombomoduline.

Chez 50 à 70% des patients atteints de SHUa, sont retrouvées des mutations des gènes codant les protéines de régulation de la voie alterne d'activation du complément ou des autoanticorps inhibant les protéines de régulation du complément (42, 43).

On a pu identifier aussi bien des mutations associées à une déficience quantitative des protéines que des mutations associées à des concentrations plasmatiques normales de protéines fonctionnellement inefficaces. On ne peut donc pas remplacer la recherche de mutations par la mesure unique des concentrations plasmatiques des facteurs du complément chez les patients atteints de SHUa.

Les mutations du facteur H sont les plus fréquentes et représentent 23 à 27% des mutations identifiées chez les patients atteints de SHUa aux Etats-Unis et en Europe (42, 43).

Les mutations de MCP surviennent dans 5 à 7% des cas, les mutations du facteur I dans 4 à 8% des cas et les mutations du C3 dans 2 à 8% des cas. On retrouve également des mutations du facteur B, 1 à 4 %, et des mutations de la thrombomoduline, 3 à 5% (44, 45) Jusqu'à 12% des patients ont des mutations combinées. Environ 6% à 10% des patients, principalement des enfants, ont un déficit fonctionnel acquis du facteur H lié à des anticorps anti-facteur H et présentent donc un risque accru de SHUa (42, 46, 47).

Malgré les progrès réalisés en génétique dans le domaine du SHUa, 35 à 40% des patients ayant un tableau clinique compatible avec un SHUa n'ont pas de mutation génétique décelable par les méthodes actuelles de dépistage. Ces patients sont susceptibles d'avoir soit des mutations dans des régions non dépistées de gènes connus, soit des mutations de gènes qui n'ont pas encore été découverts (48).

Chez plus de la moitié des patients et 80% des enfants, un épisode infectieux, principalement une infection des voies respiratoires ou une gastroentérite, déclenche l'apparition du SHUa (41, 42, 49).

D'autres facteurs déclenchant, tels que varicelle, grippe H1N1, diarrhée liée à *Escherichia coli* producteurs de *Shiga*-toxines (STEC), ont été rapportés chez des patients ayant déclenché un SHUa à la suite d'un épisode infectieux aigu, de cas familiaux ou de rechutes graves.

La grossesse est également un facteur déclenchant de SHUa : 20% des femmes présentant un SHUa le déclenchent pendant une grossesse et 80% d'entre elles en période post-partum.

Ces observations soulignent la difficulté d'établir la limite entre un SHUa déclenché par un événement accidentel et un SHU secondaire.

I.2.2. Mécanismes physiopathologiques

Depuis les années 1970-1980, il est observé que certains patients atteints de SHUa présentent de faibles concentrations plasmatiques de C3 (40). Les progrès réalisés pendant les dix dernières années ont montré que quatre protéines de régulation de la voie alterne d'activation du complément, facteur H, facteur I, MCP et thrombomoduline ainsi

que deux protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B, jouent un rôle dans la pathogenèse du SHUa.

- Rôle et régulation du complément :

Le complément est le principal système de défense de l'organisme contre les bactéries. Ses autres fonctions sont la production de substance chimiotactiques, la dégranulation des mastocytes tissulaires, l'élimination des complexes immuns, la lyse des cellules bactériennes et des cellules hôtes, l'afflux des bactéries phagocytaires, l'activation des cellules inflammatoires et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (50).

Le système du complément peut être activé par 3 voies : la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne. Ces 3 voies convergent au point de clivage de C3 et conduisent toutes à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) (51).

Alors que l'activation de la voie classique et de la voie des lectines survient après liaison respectivement aux complexes immuns et aux microorganismes, la voie alterne est continuellement activée et génère C3b qui se lie aux germes pathogènes comme aux cellules hôtes.

C3 est le principal composant du système du complément. Son clivage par la C3 convertase produit C3a et C3b. C3a est une anaphylatoxine à activité antimicrobienne. Le dépôt de C3b à la surface bactérienne a pour conséquence la phagocytose de la bactérie par les polynucléaires et les macrophages.

Sur une surface étrangère comme une bactérie, C3b se lie au facteur B puis est clivé par le facteur D pour former la C3 convertase C3bBb. Celle-ci provoque un clivage exponentiel de C3 (boucle d'amplification) et la formation de la C5 convertase C3bBb(C3b)_n. Le composé C5b, produit par le clivage de C5, participe à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire C5b-9 qui provoque l'opsonisation, la phagocytose et la lyse de la bactérie.

Normalement, cette réaction est strictement contrôlée à la surface des cellules hôtes qui sont protégées de l'amplification de C3b par différentes protéines de régulation : le facteur H, glycoprotéine plasmatique, cofacteur du facteur I, le facteur I, protéase sérique clivant et inactivant C3b pour former iC3b en présence de cofacteurs dont MCP et probablement la thrombomoduline, glycoprotéine endothéliale aux propriétés anticoagulantes, anti-inflammatoires et cytoprotectrices (Figure 9).

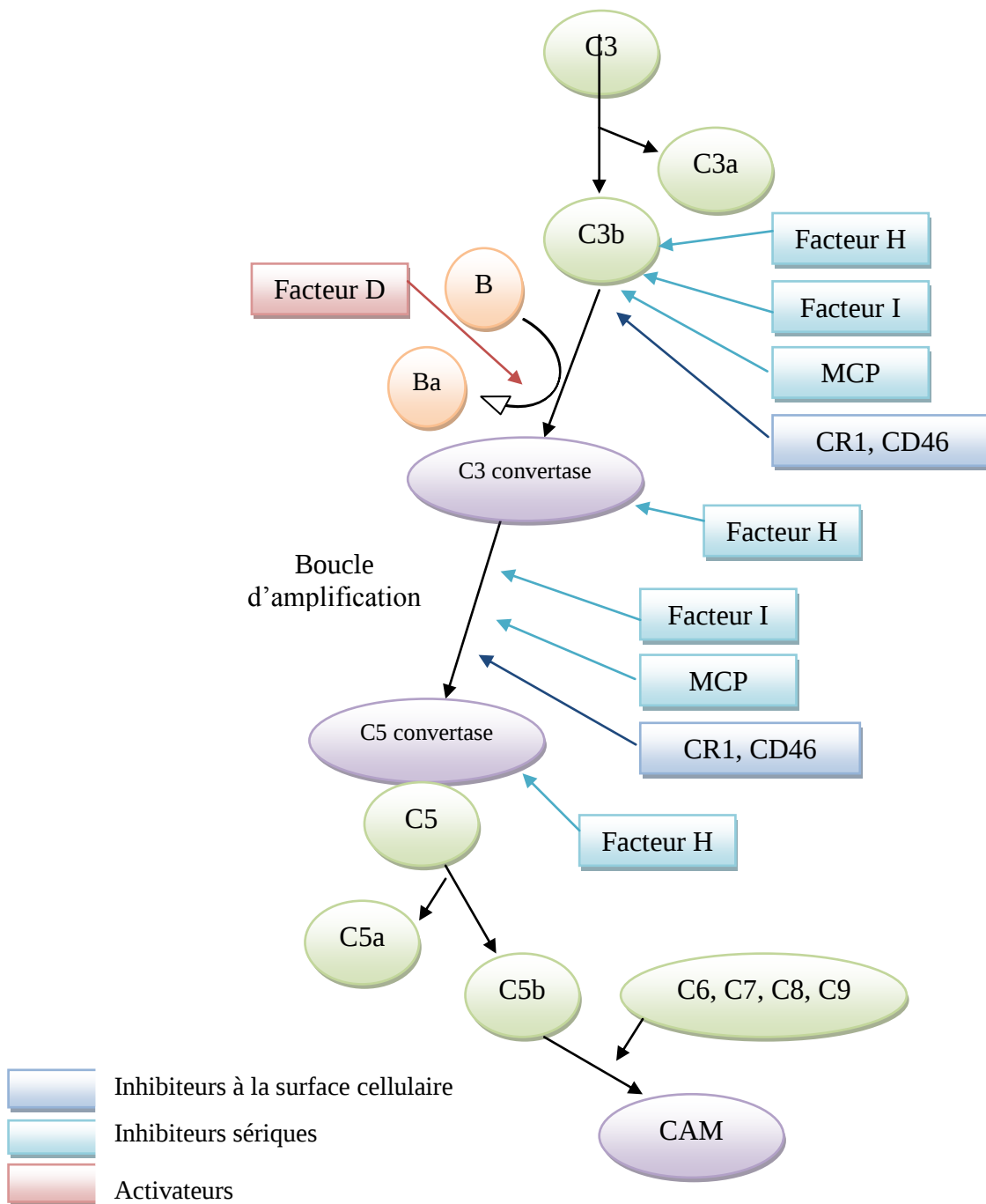


Figure 8. Régulateurs de l'activation du complément dans la voie alterne.

Le facteur H est une glycoprotéine synthétisée dans le foie. C'est le régulateur de la voie alterne d'activation du complément le plus important dans le milieu extracellulaire. En plus de son action de cofacteur pour l'inhibition de la conversion de C3b en C3b inactivée par le facteur I, le facteur H est capable de bloquer la formation des convertases C3 et C5 de la voie alterne en se liant à C3b, ce qui inhibe l'interaction entre C3b et le

facteur B. Le facteur H est également capable d'accélérer la dissociation des convertases C3et C5 formées (52).

Le facteur I joue un rôle majeur en inactivant C3b, protéine centrale de la cascade. Le processus d'inactivation de C3b par le facteur I nécessite le facteur H, le récepteur 1 du complément, CR1 et la protéine membranaire CD46.

Les quatre protéines, le facteur H, le facteur I, la MCP et la thrombomoduline, coopèrent localement pour cliver C3b en C3b inactif.

Les mutations identifiées chez les patients atteints de SHUa dans les gènes codant le facteur H, le facteur I, la MCP et la thrombomoduline induiraient un défaut de protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément (53-56).

Ces mutations génétiques provoquent l'amplification de la production de C3 convertase et, secondairement, de la production de C5 convertase et du clivage de C5. Il y a donc augmentation de la libération de C5a et de la formation du complexe d'attaque membranaire à la surface des cellules endothéliales, ce qui provoque des altérations cellulaires supplémentaires avec exposition de la matrice sub-endothéliale et formation de thrombi. Il en résulte une consommation plaquettaire et des lésions des globules rouges.

Toute altération des cellules endothéliales par inflammation ou apoptose participe activement à ce mécanisme. Un rôle prédominant du facteur H dans la modulation de la structure et de la fonction plaquettaire a également été démontré (57, 58).

Les mutants du facteur H sur l'extrémité C-terminale ont une capacité diminuée à se lier à la surface des plaquettes. Il en résulte une activation et une agrégation plaquettaire, la libération de facteur tissulaire exprimant des microparticules et la formation de thrombi dans la microcirculation (57).

Ce modèle physiopathologique est corroboré par des modèles animaux transgéniques. Des souris exprimant un variant du facteur H sans domaine 16-20 C-terminal développent un SHU similaire à la pathologie humaine, dont des lésions glomérulaires de microangiopathie thrombotique (59). Dans ce modèle, le facteur H régule l'activation de C3 dans le plasma, mais ne se lie pas aux cellules endothéliales, tout comme le facteur H muté des patients atteints de SHUa. Ce modèle a aussi permis de démontrer le rôle clé de C5 dans le développement du SHU. En effet, lorsque ces souris sont croisées avec des

souris déficientes en C5, une protection complète contre les lésions glomérulaires et le SHU est observée (60).

Ceci démontre que l'activation de C5, probablement par la non régulation de la production de C5 convertase, est essentielle pour le développement du SHUa.

- Dérégulation du complément dans le SHUa :

Mutations du Facteur H

Elles sont les premières à avoir été identifiées. Une diminution des concentrations plasmatiques de C3 a été rapportée en 1973 chez cinq patients atteints d'une forme grave de SHU (40).

L'association du SHUa avec des concentrations plasmatiques faibles de facteur H a été rapportée pour la première fois en 1981 (61). Cependant ce n'est qu'en 1998 que Warwicker et al, par l'étude génétique de trois familles, ont pu établir le lien entre le SHUa et le locus RCA (régulateur de l'activation du complément) du chromosome 1q32 où sont localisés les gènes codant le facteur H et la MCP (62).

Par la suite, différentes équipes ont montré que les patients atteints de SHUa présentaient des mutations du gène codant le facteur H, principalement des SCR 19 et 20, malgré des concentrations plasmatiques normales en facteur H (41, 42, 55, 63).

Aujourd'hui, plus de 100 mutations différentes ont été identifiées chez les adultes et les enfants atteints de SHU sporadique ou familial (64).

Des études fonctionnelles pour analyser l'interaction entre le facteur H et ses ligands (C3b, glycosaminoglycannes, héparine et cellules endothéliales) ont souvent démontré l'altération de la liaison des mutants SCR 19 et 20 du facteur H (65, 66).

Certaines mutations, appelées mutations de type 1, sont associées à une déficience quantitative en facteur H (diminution des concentrations plasmatiques de facteur H), mais la majorité des mutations est accompagnée de concentrations plasmatiques normales de facteur H, le mutant étant alors fonctionnellement déficient. Ce sont les mutations de type 2.

Les mutations du facteur H sont les anomalies génétiques les plus fréquentes chez les patients atteints de SHUa et représentent 20 à 30% des cas.

Auto-anticorps anti-facteur H

En 2005, Venables et al. ont décrit, pour la première fois, un dysfonctionnement acquis du facteur H dû à des anticorps anti-facteur H (67).

Les IgG anti-facteur H se lient au facteur H et inhibent donc sa liaison au C3b à la surface des cellules.

Les patients ayant des anticorps anti-facteur H peuvent aussi être porteurs de mutations : sur 13 patients présentant des anticorps anti-facteur H, 5 avaient des mutations du facteur H, du facteur I, de la MCP ou du C3 (46).

Les concentrations plasmatiques de C3 sont diminuées chez 40 à 60% des patients ayant des anticorps anti-facteur H et sont plus basses chez les patients présentant des titres élevés en IgG anti-facteur H que chez ceux qui présentent des titres modérés (68).

Globalement, les anticorps anti-facteur H sont responsables d'environ 6% des SHUa, principalement chez les enfants (10-12% des SHUa de l'enfant).

Mutations de la MCP

En 2003, Richard et al ont été les premiers à rapporter des mutations de la MCP chez sept patients atteints de SHUa dans trois familles (69).

Plus de 40 mutations différentes ont maintenant été identifiées chez des patients atteints de SHUa (70).

Les mutants de la MCP ont une faible activité de cofacteur et de liaison à C3b. Chez la majorité des patients, l'expression de la MCP à la surface des leucocytes périphériques est diminuée, ce qui constitue un test diagnostique.

Dans les cas où l'expression quantitative de la MCP est normale, la protéine est dysfonctionnelle. Les concentrations plasmatiques de C3 sont le plus souvent normales chez les patients porteurs d'une mutation de la MCP, ce qui est logique étant donné que les mutations de la MCP ne sont pas censées activer le complément dans le milieu extracellulaire. Cependant, des concentrations faibles de C3 ont été rapportées chez 27% des patients du registre italien (42). Il semblerait que ces patients aient une autre mutation responsable de l'activation du complément dans le milieu extracellulaire.

Les mutations de la MCP sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte et sont retrouvées chez 5 à 15% des patients atteints de SHUa.

Mutations du facteur I

Elles ont été les décrites pour la première fois en 2004 chez trois patients atteints de SHUa (33). Environ quarante mutations du facteur I ont été rapportées chez des patients atteints de SHUa, toutes hétérozygotes (64, 71-74).

Ces mutations sont responsables soit d'un défaut de sécrétion de la protéine, soit d'une interruption de l'activité de son cofacteur avec dégradation modifiée de C3b/C4b dans le milieu extracellulaire et à la surface cellulaire (71, 73, 74).

Les concentrations plasmatiques de C3 sont diminuées chez 20 à 30% des patients et les concentrations de facteur I chez environ un tiers des patients mais celles de C3 peuvent être diminuées alors que celles du facteur I sont normales et inversement (41, 42, 71).

La fréquence des mutations du facteur I chez les patients atteints de SHUa varie de 4 à 10% selon les séries de patients. De plus, 30% des patients porteurs d'une mutation du facteur I sont également porteurs d'au moins un autre facteur de risque génétique de SHUa (42).

Mutations du facteur B

Ce sont des mutations « gain de fonction » résultant en un « super-B » qui se lie en excès au C3b et induit une augmentation de la stabilité et de l'activité de la C3-convertase avec formation accrue de complexes C5b-9 et dépôt de C3a et C3b à la surface des cellules endothéliales (75). Les patients porteurs d'une mutation du facteur B présentent une activation permanente de la voie alterne d'activation du complément avec de très faibles concentrations plasmatiques de C3. Les concentrations plasmatiques de facteur B peuvent être normales ou basses.

Ces mutations sont rares, ne représentant que 1 à 4% des SHUa (41, 42, 43, 75, 76).

Mutations de C3

Les mutations hétérozygotes de C3 ont été décrites pour la première fois en 2008 chez treize patients de onze familles différentes (77). La majorité de ces mutations induit un défaut de la capacité de C3 à se lier à la protéine de régulation MCP et sont donc des

mutations « gain de fonction indirect ». Elles mènent à l'augmentation de la capacité du facteur B à se lier à C3b et à l'augmentation de la formation de C3-convertase.

Les concentrations plasmatiques de C3 sont diminuées chez 70 à 80% des patients (71, 77, 78). Ces mutations sont retrouvées chez 2 à 10% des patients atteints de SHUa (42, 43, 77).

Mutations de la thrombomoduline

In vitro, la thrombomoduline se lie à C3b et au facteur H et régule le complément négativement en accélérant l'inactivation de C3b par le facteur I en présence des cofacteurs du facteur H et de la protéine de liaison à C4b. Il a été démontré que les variants de thrombomoduline sont moins efficaces que le type sauvage pour renforcer l'inactivation de C3b par le facteur I. Les cellules exprimant un mutant de la thrombomoduline ont une capacité réduite à dégrader C3b et à générer l'inhibiteur de fibrinolyse activée par la thrombine qui clive C3a et C5a. Les concentrations en C3 sont diminuées chez la moitié des patients porteurs de la mutation. Ces mutations représentent 3 à 5% des SHUa (44, 45).

Mutations combinées

Jusqu'à 12% des patients atteints de SHUa sont porteurs de diverses combinaisons de deux voire plus, de mutations du facteur H, du facteur I, de la MCP, de C3, du facteur B ou de la thrombomoduline (41-43, 71).

Conclusion

On retrouve une ou plusieurs anomalies du système du complément chez 50 à 70% des patients atteints de SHUa, tandis que les autres cas restent inexpliqués aujourd'hui (42).

I.2.3 Manifestations cliniques

Le SHUa est tout aussi fréquent chez les garçons que chez les filles quand il survient pendant l'enfance alors que l'on note une prépondérance féminine à l'âge l'adulte (48,49).

Le SHUa survient à tout âge, mais les cas infantiles sont légèrement plus fréquents que les cas adultes (48, 79). Soixante dix % des enfants ont leur premier épisode avant l'âge de deux ans et environ 25% avant l'âge de six mois (49).

Par conséquent un SHU avant l'âge de six mois suggère fortement un SHU atypique. En effet moins de 5% des SHU typiques surviennent avant six mois.

Le début est généralement brutal. Les symptômes chez le jeune enfant sont : pâleur, dégradation de l'état général, malnutrition, vomissements, fatigue et somnolence. Les adultes se plaignent de fatigue et de dégradation de l'état général.

La plupart des patients présente la triade complète du SHU au premier examen biologique : hémoglobine < 10g/dL (souvent 3 à 4g/dL), plaquettes < 150 000/mm³ (souvent entre 30 000 et 60 000/mm³ avec peu ou pas de risque hémorragique) et insuffisance rénale (créatininémie supérieure à la valeur normale pour l'âge) avec ou sans anurie ou oligurie, et protéinurie si la diurèse se maintient. La présence de schizocytes dans le sang, d'une haptoglobine indétectable et d'une concentration élevée de LDH confirment l'origine microangiopathique intravasculaire de l'hémolyse (41).

Si le diagnostic est tardif, une hyperkaliémie létale (> 6 mmol/L), une acidose (bicarbonates < 15 mmol/L) et une surcharge volémique avec hypertension artérielle et hyponatrémie (< 125 mmol/L) peuvent être observés (41).

L'hypertension artérielle est fréquente et souvent sévère en raison de la surcharge volémique en cas d'oligurie ou anurie et de l'hyper-réninémie secondaire à la microangiopathie thrombotique. Une insuffisance cardiaque ou des complications neurologiques (convulsions) dues à l'hypertension artérielle sont possibles.

La moitié des enfants et la majorité des adultes nécessitent une dialyse à l'admission aux urgences. Des manifestations extra-rénales sont observées chez 20% des patients. Les plus fréquentes impliquent le système nerveux central (10% des patients) : irritabilité, somnolence, convulsions, diplopie, cécité corticale, hémiparésie ou hémiplégie, stupeur, coma. L'imagerie à résonance magnétique (IRM) est utile pour différencier les complications neurologiques dues à l'hypertension artérielle de celles dues à une microangiopathie thrombotique cérébrale (41).

Un infarctus du myocarde dû à une microangiopathie cardiaque survient chez environ 3% des patients et explique les cas de morts subites (80, 48).

On retrouve également des cas de gangrène ischémique distale conduisant à l'amputation de doigts ou d'orteils.

Environ 5% des patients présentent une défaillance multiviscérale avec manifestations neurologiques, troubles ischémiques cardiaques, hémorragie, insuffisance pulmonaire, pancréatite, cytolyse hépatique et hémorragie intestinale. (42, 49, 80).

Environ 20% des patients présentent une forme progressive avec une anémie subclinique et une thrombopénie fluctuante pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avec une fonction rénale préservée lors du diagnostic. Ces patients peuvent guérir, puis présenter une rechute aiguë ou développer une hypertension progressive, une protéinurie pouvant induire un syndrome néphrotique et une augmentation de la créatininémie sur plusieurs semaines ou mois. (42)

D'autres patients n'auront ni anémie, ni thrombopénie, les seules manifestations de leur microangiopathie thrombotique étant l'hypertension artérielle et l'augmentation progressive de la créatininémie.

Chez les enfants, l'âge, le contexte clinique et les symptômes permettent le plus souvent de distinguer les patients atteints de Purpura thrombopénique thrombotique et les patients atteints de SHU. Au contraire, le tableau clinique est moins typique chez l'adulte et un SHU lié au complément doit être suspecté quel que soit le contexte.

I.2.4 Evolution

Les données sur l'évolution de la maladie et le pronostic des patients atteints de SHUa proviennent principalement de cas historiques incluant des patients n'ayant pas reçu de plasmathérapie ou ayant reçu une plasmathérapie qui serait aujourd'hui considérée comme inadéquate (débutée trop tardivement, pas assez agressive ou arrêtée trop tôt). Cependant ces cas illustrent bien l'histoire naturelle de la maladie.

Dans l'étude pédiatrique française, la mortalité pendant la phase aiguë de SHU était de 8,6% et 24% des survivants ont développé une insuffisance rénale terminale après le premier épisode (49).

Parmi les patients de l'étude italienne, la mortalité au premier épisode était de 8,4%, soit 12% chez les enfants et 2% chez les adultes, et 32% des survivants n'ont pas récupéré une fonction rénale normale après le premier épisode (42).

Dans ces études, aucun des patients n'avait été traité par l'éculizumab.

Les rechutes de SHU sont principalement observées chez les patients porteurs des mutations de la MCP (70 à 90% des patients rechutent), du facteur H (50%), de C3 (50%) et chez les patients présentant des anticorps anti-facteur H (40 à 60%). Chez les patients ayant des mutations de la MCP, les rechutes surviennent quelques mois à quelques années après le premier épisode et sont déclenchées, le plus souvent, par un épisode infectieux. Les rechutes avec guérison complète sont caractéristiques du SHUa des enfants lié à une mutation de la MCP (42, 49, 77, 78).

Des troubles ischémiques cardiovasculaires, des sténoses des artères intra- et extra-crâniennes, des branches aortiques thoracique et abdominale, des artères pulmonaire et coronaire ont été observés chez des patients atteints de SHUa. Ces observations indiquent que le SHUa avec dérégulation du complément peut impliquer les grosses artères et suggèrent une inhibition du complément par des anticorps anti-C5 (49, 80, 81, 82).

Dans ces études, le pronostic global à moyen terme était mauvais et plus grave chez les adultes que chez les enfants : trois à cinq ans après l'épisode, 44 à 48% des enfants et 67% des adultes étaient décédés ou atteints d'insuffisance rénale terminale (42, 49).

Le pronostic dépend du génotype : le moins bon pronostic semble être pour les patients porteurs d'une mutation du facteur H et le meilleur pour les patients porteurs d'une mutation de la MCP. Chez les patients porteurs d'une mutation du facteur H, la mortalité au premier épisode était de 20 à 30% chez les enfants et 4% chez les adultes. L'évolution vers une insuffisance rénale terminale chez les survivants était de 20 à 40% chez les enfants et de 48% chez les adultes (Tableau 2).

Tableau 2. Pronostic du SHUa en fonction de la mutation observée d'après (41).

Gène muté	Mortalité ou insuffisance rénale terminale après le 1^{er} épisode ou à 1 an	Mortalité ou insuffisance rénale terminale à 3 ou 5 ans
Facteur H	50-70%	75%
MCP	0 – 6%	6 à 38%
Facteur I	50%	50 à 60 %
C3	60%	70%
Facteur B	50%	70%
Thrombomoduline	50%	54%
Anti-facteur H	30-40%	35 à 60%

Les progrès récents dans le diagnostic et les options thérapeutiques (plasmathérapie prolongée, utilisation de l'éculizumab) vont probablement permettre une meilleure évolution de la maladie.

I.3. Le diagnostic du Syndrome Hémolytique et Urémique

Dans cette partie nous décrirons les méthodes qui permettent de poser le diagnostic de SHU typique puis de SHU atypique ainsi que le diagnostic différentiel du SHU.

I.3.1. Diagnostic clinique et biologique

I.3.1.1. Diagnostic du SHU typique

Il n'existe pas de méthode analytique pour évaluer la présence de *Shiga*-toxines dans le sang.

Aux Etats-Unis

- *Recherche des agents pathogènes dans les selles :*

Le diagnostic repose sur la détection des *E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines dans les selles. Les procédures diffèrent en complexité, vitesse, sensibilité, coût et spécificité. L'hétérogénéité des souches rend le diagnostic difficile. En effet, la recherche des STEC O157:H7 repose sur leur incapacité à fermenter le sorbitol mais elle ne détecte que 50 à 60% des souches.

Les *Shiga*-toxines peuvent être recherchées dans les selles par une méthode immuno-enzymatique ELISA ou une agglutination au latex, avec une sensibilité de 80 à 90%.

Les méthodes de Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) ont une meilleure sensibilité et permettent d'obtenir les résultats en 24 à 72h.

Le test SHIGATOX développé par Biostar est réalisé en 15 min ; il permet la détection qualitative de Stx1 et/ou Stx2 dans des échantillons de selles par immuno-essai mais ne différencie pas les toxines (83).

Un test ELISA permettant de différencier les deux toxines a été mis au point aux Etats-Unis (ImmunoCard STAT EHEC) ; les résultats sont disponibles vingt minutes après un enrichissement d'une nuit (83).

- *Examen sanguin :*

La thrombopénie est le premier signe à apparaître chez la plupart des patients, suivie par l'hémolyse et l'insuffisance rénale. La recherche d'une thrombopénie est donc réalisée. Par ailleurs, une hyperleucocytose est un facteur de risque de développer un SHU typique.

- *Tests complémentaires :*

L'insuffisance rénale aiguë est souvent sévère, associée à une hypertension artérielle, parfois à un œdème pulmonaire. La protéinurie est habituellement de 1 à 2 g/24 h.

La Ponction Biopsie Rénale (PBR) permet de reconnaître les formes avec atteinte artériolaire prédominante, de pronostic plus défavorable que les formes avec atteinte glomérulaire exclusive ou prédominante (84, 85).

Les complications extra-rénales du SHU doivent également être systématiquement dépistées. Les complications neurologiques centrales sont parfois graves et sont des facteurs importants de morbidité et de mortalité. Un scanner cérébral ou une IRM est donc nécessaire en cas de manifestations neurologiques (86).

En France

Le diagnostic de STEC-SHU en France est biologique et microbiologique.

En France, les 3 critères biologiques suivants permettent d'établir le diagnostic de STEC-SHU :

- anémie hémolytique
- thrombopénie (plaquettes < 150 G/L)
- insuffisance rénale et/ou hématurie et/ou protéinurie avec ou sans oligurie

Le diagnostic microbiologique des infections à *E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines est difficile du fait de la diminution rapide du nombre de bactéries excrétées dans les selles dans les quelques jours suivant le début des symptômes, mais également de la diversité des caractéristiques biochimiques et des sérotypes de STEC.

Pour améliorer le diagnostic, le protocole de recherche de ces bactéries doit inclure des méthodes d'analyse sensibles et une phase d'enrichissement spécifique.

De plus, les échantillons de selles doivent être obtenus le plus précocement possible après le début des symptômes (au maximum 4 à 6 jours), puis analysés immédiatement.

Le pouvoir pathogène des STEC étant lié à la présence des gènes Stx codant les *Shiga*-toxines, le diagnostic repose sur la mise en évidence de ces gènes de virulence et/ou de souches d'*E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines dans les selles et sur l'augmentation du titre sérique des anticorps anti-LPS de STEC (25). Le diagnostic microbiologique repose donc sur l'analyse des selles (Figure 10) :

- Par coproculture permettant l'isolement de la bactérie sur gélose Mac Conkey Sorbitol et l'identification complémentaire du sérotype (par exemple O157) d'*E. coli* en cause par des sérums spécifiques. Pour les souches de STEC non O157 ou les *E. coli* ne fermentant pas le sorbitol, une gélose au sang de mouton est utilisée pour mettre en évidence le caractère hémolytique.
- Par PCR (technique d'amplification génique) sur les selles avec caractérisation des gènes de virulence codant les *Shiga*-toxines (Stx1 et Stx2) et les facteurs d'adhérence. C'est la méthode la plus sensible qui doit être utilisée en priorité compte tenu de la faible quantité des STEC dans les selles. Elle est réalisée seulement dans des laboratoires spécialisés [Centre national de référence (CNR) des *Escherichia coli* et *Shigella* et laboratoire associé au CNR.]
- Par sérodiagnostic : recherche des anticorps anti-LPS spécifiques de certains sérotypes d'*E. coli*, à J0 et à J15 de la date de survenue du SHU, par technique ELISA. Il est réalisé au CNR des *Escherichia coli* et *Shigella* (87).
- Par cytotoxicité sur cellules Vero ou HeLa, ce qui permet la recherche des *Shiga*-toxines dans un filtrat de selles si la détection par PCR n'est pas possible (88). Cette technique est préférée à un essai ELISA du fait de sa meilleure sensibilité (89).

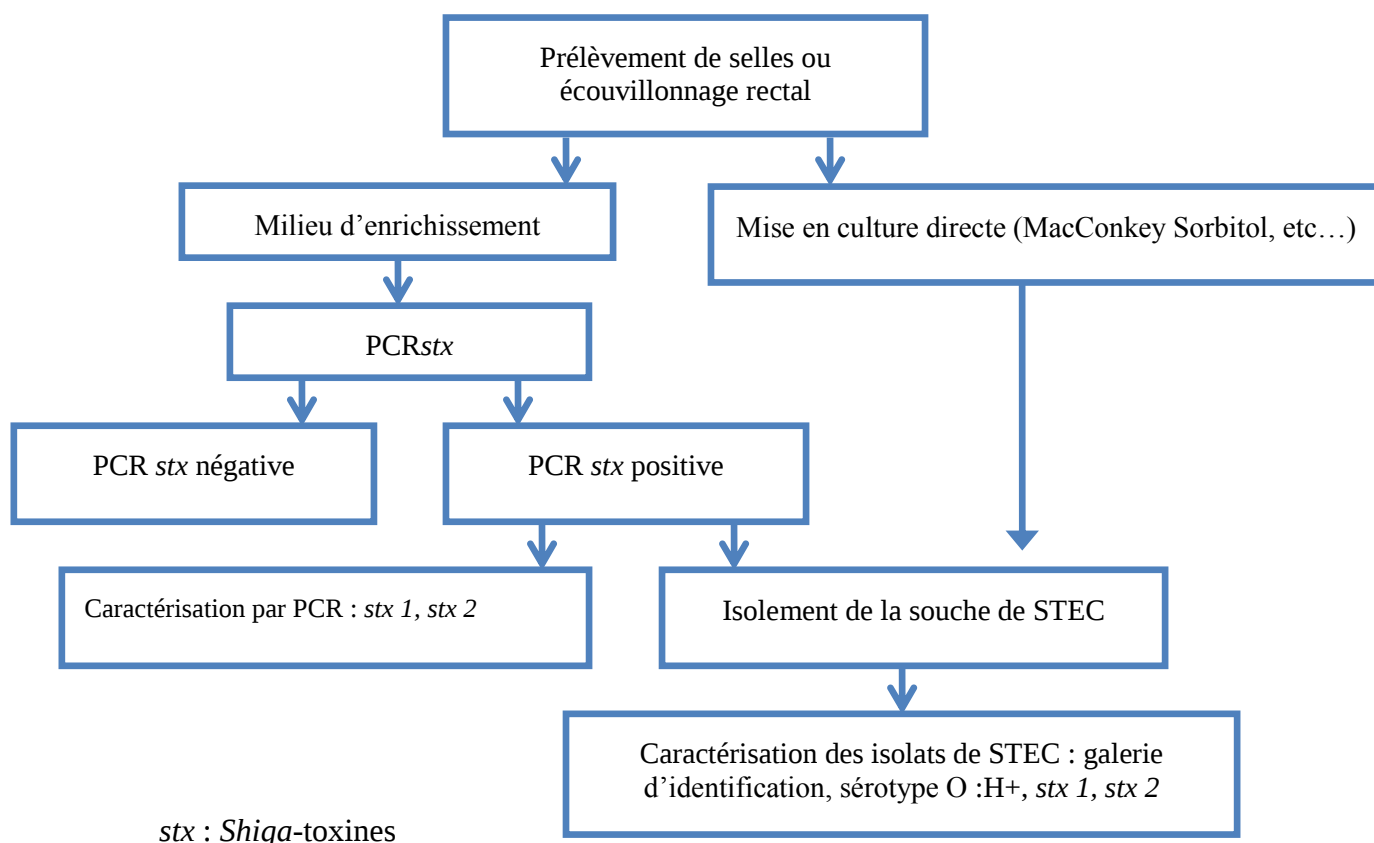


Figure 9. Diagnostic des infections à *E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines en France (10).

1.3.1.2 Diagnostic du SHU atypique

Il repose sur les analyses biologiques et génétiques suivantes :

- *Dosage de C3*

Les concentrations sériques de C3 peuvent être diminuées chez les patients porteurs de mutations du facteur H ou du facteur I et sont généralement normales chez les patients porteurs d'une mutation de la MCP. La concentration sérique est habituellement normale lorsque la mutation est hétérozygote et diminuée chez les homozygotes (41, 90). Cependant, environ 30% des patients ont une concentration sérique en C3 diminuée sans être porteurs de mutations. Le dosage de C3 n'est donc pas un test de dépistage sensible et une concentration normale de C3 n'exclut pas une anomalie du complément.

- *Dosage de CH50*

Des concentrations diminuées en CH50 (complément hémolytique 50%) ont été rapportées chez certains patients porteurs de mutations du facteur H ou de la MCP (91).

- *Dosage sérique des facteurs H, I, B et de la MCP*

Le dosage du facteur H, du facteur I et du facteur B par une méthode ELISA (90) et de la MCP par cytométrie de flux sur les monocytes périphériques détecte 75% des mutations. La détermination doit être réalisée avant ou au moins deux semaines après la perfusion de plasma frais.

Les concentrations sériques du facteur H et du facteur I varient avec l'âge (Tableau 3). Dans le sang de cordon, les concentrations représentent environ 61% des concentrations adultes et augmentent à 83% à 6 mois de vie (92, 93). Les patients porteurs de mutations du facteur H et du facteur I sont plus jeunes que pour les mutations de la MCP. Une apparition précoce de SHUa (à moins de 3 mois) avec des concentrations faibles en C3 suggère fortement une mutation du facteur H ou du facteur I. Les mutations de la MCP n'ont pas été rapportées chez des patients de moins de 1 an (41, 49).

Tableau 3. SHUa chez l'enfant : âge d'apparition et concentrations plasmatiques de C3 comme premier indicateur de l'anomalie du complément.

Age d'apparition du SHUa	Concentration de C3	Premières anomalies du complément à rechercher
Naissance à < 1an	diminuée	Mutation du facteur H, du facteur I ou de C3
> 1 an	normale	Mutation ou diminution de l'expression protéique de la MCP
> 1 an	diminuée	Mutation du facteur H, du facteur I ou de C3
7-11 ans	diminuée	Anticorps anti-facteur H

La concentration sérique du facteur I est diminuée dans 40% des mutations (93, 94). Le dosage des concentrations de facteur H et de facteur I détecte donc moins de 50% des mutations (90).

Des concentrations diminuées de facteur B ont été rapportées chez certains patients porteurs de mutations du facteur H ou de la MCP (91).

Les méthodes usuelles de détermination des concentrations des protéines de régulation du complément sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Méthodes de détermination des concentrations des protéines de régulation du complément.

Composé	Concentration plasmatique ou expression membranaire	Technique	Interprétation
C3	660-1250 mg/L	Néphélémétrie	Une consommation importante du complément par la voie alterne est indiquée par de très faibles concentrations plasmatiques de C3 et de facteur B. Souvent C3 est diminué sans modification du facteur B.
Facteur B	93-380 mg/L	Néphélémétrie	
Facteur H	330-680 mg/L	ELISA	Des concentrations de facteur H ou de facteur I à moins de 60% de la normale révèlent un déficit quantitatif.
Facteur I	40-80 mg/L	ELISA	
MCP	Intensité de fluorescence moyenne	Cytométrie de flux avec anticorps anti-MCP conjugués à la phycoérythrine	- pas d'expression protéique de la MCP chez les patients porteurs de la mutation homozygote de la MCP. - expression d'environ 50% chez les hétérozygotes.

- *Analyse génétique*

Une corrélation entre le génotype et le phénotype a été identifiée pour les mutations des protéines de régulation du complément. L'analyse génétique des protéines du complément est indiquée chez tous les patients, y compris ceux qui présentent des concentrations sériques normales.

La Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) et le polymorphisme de conformation des simples brins d'ADN sont des procédés peu sensibles d'analyse des mutations. La PCR est la méthode la plus sensible permettant d'identifier deux types de mutations : « perte de fonction » (facteur H, facteur I et MCP) et « gain de fonction » (C3 et facteur B) (41, 95-97).

Cependant le séquençage direct est la méthode de choix pour le dépistage des mutations. (Tableau 5).

Tableau 5. Analyse génétique du système du complément par séquençage direct

Gène	Emplacement	Nombre d'exons
Facteur H	RCA, Chr 1q32	22
Facteur I	Chr 4q25	13
MCP	RCA, Chr 1q32	14
C3	Chr 19p13.3	42
Facteur B	Chr 6p21.3	18
Thrombomoduline	Chr 20p11.2	1

Chez les patients porteurs d'une mutation génétique, le dépistage des membres de la famille et l'éviction des facteurs prédisposant pendant les périodes à risque (grossesse et infections) sont recommandés (95).

La détermination des concentrations plasmatiques des protéines de régulation du complément est insuffisante et des analyses génétiques sont nécessaires chez tous les patients atteints de SHUa. Cependant, les concentrations plasmatiques doivent guider le clinicien vers le gène à dépister en priorité et doivent l'aider à la validation de l'analyse génétique (figure 11).

I.3.2 Diagnostic différentiel du SHU

Il est indispensable de distinguer toute autre cause de douleur abdominale et de diarrhée (gastroentérite, appendicite, colite, maladies inflammatoires de l'intestin, invagination intestinale..) ainsi que les autres types de micro-angiopathie vasculaire.

Alors qu'il est relativement simple de distinguer un SHU typique d'un SHU atypique, le diagnostic différentiel entre un SHUa et un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est délicat.

- *Purpura thrombotique thrombopénique*

Un PTT est diagnostiqué lorsque les symptômes neurologiques prédominent, alors qu'on parlera de SHUa si les symptômes rénaux sont majoritaires. On utilise le terme SHU/PTT dans les cas pour lesquels les symptômes cliniques ne permettent pas la classification dans l'une ou l'autre des pathologies.

Les progrès réalisés en biologie moléculaire permettent une meilleure distinction de ces deux pathologies par leur pathogénèse. Le PTT est associé soit à des mutations innées du gène ADAMTS13 rendant inactive la protéine ADAMTS13 entraînant une anomalie du facteur von Willebrand et la formation anormalement importante de thrombi dans la microcirculation, soit à l'acquisition d'anticorps anti-ADAMTS13 dans environ 80% des cas (102). En revanche, le SHUa est associé aux mutations des protéines de régulation du complément (facteur H, MCP, facteur I...) ou à la présence d'anticorps anti-facteur H (72, 79, 98-100).

Malgré cela, la corrélation entre génotype et phénotype n'est pas absolue et on trouve des sujets atteints de PTT associé à ADAMTS13 avec une atteinte rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale. Un déficit sévère de l'activité d'ADAMTS13 ne serait donc pas suffisant pour distinguer un PTT d'un SHUa (101, 102).

Une explication génétique pour certaines de ces variations phénotypiques a été suggérée devant le cas de deux sœurs porteuses de la même mutation d'ADAMTS13 et atteintes de PTT (103). Chez l'une, le tableau clinique était purement neurologique, tandis que l'autre présentait également une atteinte rénale sévère menant à une insuffisance rénale terminale. Chez la sœur atteinte d'insuffisance rénale, une mutation du facteur H a été découverte. Les différences phénotypiques observées chez certains individus atteints de PTT pourraient donc être liées à la transmission de mutations des protéines de régulation du complément en plus des mutations d'ADAMTS13 (103).

- *Hypertension artérielle (HTA) maligne*

Comme elle peut présenter des signes de micro-angiopathie thrombotique similaires à ceux du SHU, elle doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel du SHU. Dans cette HTA maligne, on observe une élévation significative de la tension artérielle et une numération plaquettaire généralement normale.

- *Vascularite*

Une vascularite devra être éliminée lors du diagnostic de SHU chez les patients ayant des antécédents de vascularite ou de symptômes suggérant une pathologie rhumatologique.

- *Syndrome des anti-phospholipides*

Cette pathologie peut se présenter de manière indiscernable d'un SHU/PTT. Les anticorps anti-phospholipides peuvent aider au diagnostic. Cependant, même si le résultat est positif, la plasmaphérèse est recommandée chez les patients ayant un tableau clinique sévère.

- *Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD)*

Les patients souffrant de CIVD présentent un risque plus élevé de manifestations hémorragiques et ont souvent des causes pré-disposantes, comme une septicémie. Chez un patient ayant une CIVD, le frottis sanguin montre moins de schizocytes et les paramètres de la coagulation sont typiquement anormaux (104).

La figure 11 résume les étapes de dépistage des anomalies sériques du complément dans le SHUa.

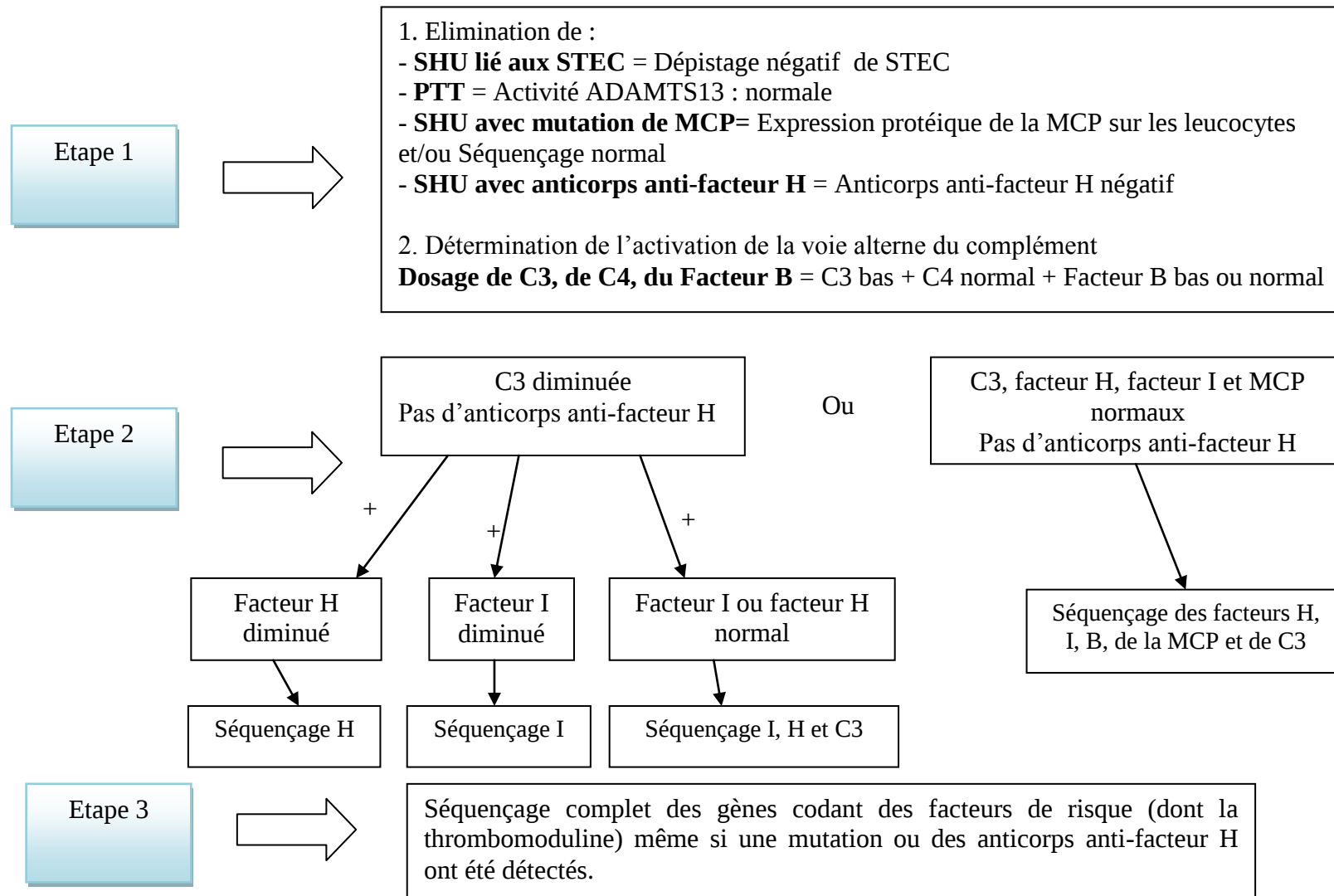


Figure 10. Dépistage des anomalies sériques du complément dans les SHUa

I.4. Le traitement du Syndrome Hémolytique et Urémique

I.4.1.Stratégie thérapeutique

Une fois la maladie déclarée, les effets du SHU sont irréversibles. Le pronostic à long terme dépend de la précocité du diagnostic et du traitement du premier épisode de SHU.

Pour le SHUa, la détermination des facteurs de prédisposition est nécessaire pour mettre en place un traitement spécifique et agressif.

- *Traitement symptomatique*

Le traitement est empirique et a pour but de stabiliser le patient et d'éviter des lésions rénales irréversibles. Il est essentiellement symptomatique et inclut :

- des transfusions sanguines en cas d'anémie sévère. Un traitement systématique par l'acide folique peut être administré pour aider à la correction de l'anémie,
- des perfusions de plaquettes en cas d'hémorragie ou de chirurgie,
- une dialyse péritonéale ou une hémodialyse chez les patients ayant une urémie supérieure à 200mg/dL, une acidose, une hyperkaliémie, un œdème et une anurie,
- des antihypertenseurs en cas d'HTA, en particulier des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (IEC/ARAII), associés ou non à des inhibiteurs calciques ou à des bêtabloquants (50).

Les antihypertenseurs permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. C'est un élément essentiel du traitement symptomatique avec un objectif strict de tension ne dépassant pas 120mmHg de systolique (48).

- *Plasmathérapie*

Les perfusions de plasma frais et les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) restent les traitements qui permettent le plus souvent de corriger l'hémolyse et la thrombopénie et sont recommandés dans les 24 premières heures de l'épisode. Cependant, comme indiqué dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de juin 2012, l'efficacité des

perfusions de plasma et des échanges plasmatiques dans le traitement du STEC-SHU n'a pas été montrée dans des études contrôlées (105).

Chez les enfants présentant un SHU atypique, un travail rétrospectif suggère que la perfusion de plasma et les échanges plasmatiques diminuent les risques d'insuffisance rénale résiduelle ou d'insuffisance rénale terminale (106). Chez l'adulte, des études non contrôlées suggèrent qu'ils diminuent considérablement la mortalité et le risque d'insuffisance rénale terminale (107-109).

Le bénéfice majeur de l'échange plasmatique dans le SHUa est la suppression des substances toxiques telles que les anticorps anti-facteur H et anti-ADAMTS13 et les mutants circulants des protéines de régulation du complément dans le SHUa (41, 110). Chez les patients réfractaires, le traitement de choix est de deux échanges plasmatiques par jour (91).

La rémission apparaît généralement dans les 7 à 10 jours. Elle est définie par la normalisation des plaquettes, l'arrêt de l'hémolyse et une concentration de LDH sérique inférieure à 400 UI/L. La créatininémie et la production d'urine s'améliorent généralement après l'augmentation des plaquettes (111). Le traitement doit être poursuivi deux jours après rémission complète (94).

- *Autres traitements possibles*

Dans certaines formes très sévères ou quand le diagnostic différentiel avec un autre type de microangiopathie thrombotique est impossible, la corticothérapie ou l'administration d'un anticorps anti-CD20, le rituximab, peut empêcher la formation d'anticorps après l'arrêt de la plasmathérapie (41).

Des protéines de régulation du complément de synthèse, telles que le facteur H, ont été recommandées chez des patients porteurs de mutations du facteur H pour empêcher les complications du traitement plasmatique (112).

La splénectomie est réservée aux SHU résistant au plasma et aux SHU récidivants nécessitant des besoins élevés en plasma. En effet, elle augmente les taux de mortalité dans les autres cas (50, 90).

La transplantation rénale est un traitement sûr et efficace chez les enfants présentant une insuffisance rénale terminale à la suite d'un STEC-SHU. En effet, les taux de rechute sont bas, de 0 à 10%, et on observe une bonne survie du greffon à 10 ans (113 - 115).

Cependant, chez les patients atteints de SHUa, elle n'est réservée qu'aux cas réfractaires avec thrombose microvasculaire diffuse, hypertension sévère, encéphalopathie hypertensive, hémolyse continue ou thrombopénie (79). En effet, on observe une rechute chez environ 50% des patients transplantés (114).

Des corticoïdes et des immunoglobulines IV ont été efficaces chez des patients atteints de SHUa en l'absence de traitement plasmatique, les immunoglobulines IV empêchant la formation du complexe d'attaque membranaire, la liaison de C3b et C4b et les lésions tissulaires (116).

Les données disponibles ne permettent pas d'établir de recommandations sur l'utilisation des antibiotiques dans le traitement du SHU typique. De façon générale, les antibiotiques sont donc contre-indiqués sauf en cas de septicémie. (91)

Certains patients présentant une activation persistante de la voie alterne du complément et des concentrations plasmatiques en C3 diminuées (déficit homozygote en facteur B ou facteur H) doivent être considérés comme immunodéficients. On leur recommande donc une antibioprophylaxie continue (pénicilline ou macrolide en cas d'intolérance aux bêta-lactamines) et une vaccination anti-méningocoque et anti-pneumocoque (41).

Shigamabs[®] est un médicament en cours de développement (Phase II) par Thallion Pharma. Il est composé de deux anticorps monoclonaux chimériques qui se lient spécifiquement et exclusivement aux toxines *Shiga*-toxine 1 et *Shiga*-toxine 2 secrétées par les STEC. Shigamabs[®] est administré en injection intraveineuse unique. Les anticorps se lient à leur toxine respective et les neutralisent en formant un complexe qui est absorbé dans le sang puis détruit par le foie et la rate (117).

- *L'éculizumab*

Enfin, le nouveau traitement du SHUa est un anticorps monoclonal anti-C5 qui empêche l'activation terminale du complément (91). L'éculizumab, Soliris[®], est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'activation terminale du complément par clivage de C5 et empêche la production de C5a et de C5b-9.

Il est aujourd'hui indiqué pour le traitement des patients atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) et les patients atteints du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHUa).

Des études cliniques sont en cours dans le traitement du SHU typique.

I.4.2. Prise en charge

La prise en charge est hospitalière.

Lors d'une suspicion d'infection à *Escherichia coli* entéro-hémorragique (EHEC), des précautions sont mises en place dès le transport et la prise en charge pré-hospitalière pour éviter tout contact pouvant favoriser la transmission:

- pour le patient : chambre individuelle et limitation des déplacements,
- pour les personnels soignants ; port de surblouse à usage unique pour tout contact rapproché avec le patient, port de gants lors des contacts avec les liquides biologiques, surblouse et gants sont retirés avant la sortie de la chambre, utilisation de matériels à usage unique ou dédiés au patient,
- pour l'entourage du patient : absence de prophylaxie post-exposition, surveillance de l'apparition de diarrhées, douleurs abdominales ou pâleur anormale et consulter un médecin (118).

I.4.3. Prévention

La transmission de la maladie peut être évitée :

- par la cuisson des viandes (particulièrement la viande de bœuf hachée),
- en évitant la consommation de lait cru et fromages à base de lait cru,
- par le lavage des légumes, fruits et herbes aromatiques,
- par la séparation des aliments crus des aliments cuits ou prêts à être consommés,
- par le réchauffement et la consommation rapide des restes alimentaires et plats cuisinés,
- par le lavage des mains en sortant des toilettes et lors de la préparation de repas,
- en évitant la consommation d'eau non traitée,
- en évitant le contact avec des vaches, veaux, moutons,... et leur environnement (particulièrement pour les enfants de moins de 5 ans),

- par l'application de bonnes pratiques d'hygiène à l'abattage pour diminuer la contamination des carcasses par les matières fécales,
- par la formation aux règles d'hygiène pour la manipulation des aliments à l'intention des personnes qui travaillent dans les fermes, dans les abattoirs et dans la production des denrées alimentaires.

La prévention actuelle est focalisée sur les stades précoces de l'infection par les STEC avant le développement du SHU.

I.5. L'épidémiologie du Syndrome Hémolytique et Urémique typique

I.5.1. Incidence et prévalence

Parmi toutes les infections causées par des STEC, seul un faible pourcentage conduit à un SHU avec des séquelles telles que de graves lésions rénales nécessitant une dialyse à vie ou une transplantation rénale.

La durée moyenne entre l'ingestion de la bactérie et l'apparition du SHU est de 1 semaine, pour certains cas jusqu'à 2 semaines. La prévalence du SHU dans une population donnée à un moment donné est faible du fait du faible taux d'incidence, mais aussi du caractère aigu de la pathologie.

Situation en France

La prévalence du STEC-SHU n'est pas indiquée sur le portail des maladies rares et des médicaments orphelins (orpha.net).

Puisque l'accès aux données européennes n'est pas possible, nous présentons ici les données françaises.

En France, les cas de SHU chez les enfants de moins de 15 ans hospitalisés dans des services spécialisés (néphrologie ou réanimation pédiatrique) sont déclarés dans le cadre d'un programme auquel participent 31 néphrologues pédiatres. Le SHU en France est majoritairement sporadique.

En dehors des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC), le SHU n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Toutefois, quand il entre dans les critères de déclaration des TIAC,

le foyer doit être signalé sans délai et par tout moyen approprié au Médecin Inspecteur de Santé Publique de la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales, par le clinicien ou le responsable du laboratoire dans lequel les analyses ont été réalisées (119).

En France, un cas de SHU est défini comme un enfant de moins de 15 ans pour lequel un diagnostic clinique de SHU a été posé sur les critères biologiques suivants :

- une anémie hémolytique microangiopathique (hémoglobine < 10g/100mL et schizocytose $\geq 2\%$)
- une thrombopénie (150 000/mL)
- une insuffisance rénale (créatininémie > 60 $\mu\text{mol/L}$ avant l'âge de 2 ans ou > 70 $\mu\text{mol/L}$ à partir de 2 ans).

Les informations concernant le patient telles que les données cliniques, microbiologiques et épidémiologiques sont recueillies. Pour chaque enfant, la présence d'*E. coli* producteurs de *Shiga*-toxines est recherchée au moyen de prélèvements de sang et de selles. Lorsque plus de deux cas de SHU surviennent au même moment dans la même zone géographique, une enquête est mise en place pour déterminer si l'origine est commune. Des mesures adéquates sont alors mises en œuvre pour éviter l'apparition de nouveaux malades. Ce dispositif de déclaration obligatoire permet d'avoir des données précises sur la prévalence de la maladie. Ainsi entre 70 et 100 cas sont recensés chaque année en France. L'incidence annuelle, en France, varie entre 0,6 et un pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (71, 120) avec un pic à l'âge d'un an (Tableau 6). 51% des SHU surviennent entre juin et septembre.

Tableau 6. Incidence annuelle du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans en France entre 1996 et 2007 (11)

Année	Nombre de cas de SHU	Incidence annuelle (pour 10 ⁵ enfants < 15 ans)
1996	81	0,66
1997	92	0,75
1998	76	0,59
1999	93	0,76
2000	79	0,64
2001	74	0,61
2002	73	0,60
2003	80	0,66
2004	87	0,72
2005	122	1,01
2006	104	0,87
2007	74	0,62
Total	1034	0,77

Trois à sept % des cas de SHU survenant à la suite d'une infection par *E. coli* O157 sont sporadiques et 20 % épidémiques.

L'âge médian du STEC-SHU en France chez les enfants de moins de 15 ans est de 29 mois, avec 59% des cas avant 3 ans (123).

La figure 13 indique les incidences annuelles du SHU entre 1996 et 2010 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans et plus particulièrement pour les enfants de moins de 3 ans en France.

L'incidence pour les enfants de moins de 3 ans (entre 2,0 et 3,0) est largement supérieure à celle des enfants de moins de 15 ans (entre 0,5 et 1,0). L'épidémiologie est constante au cours du temps.

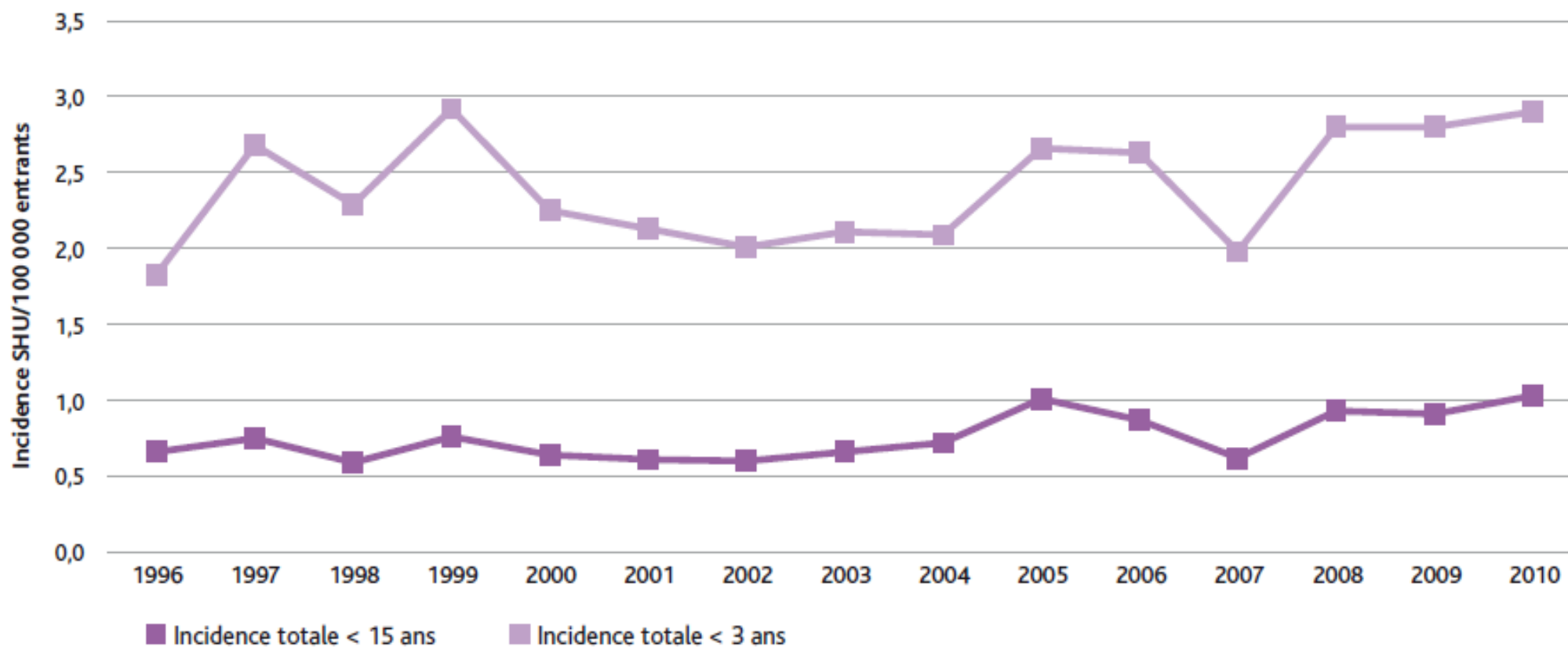


Figure 11. Incidence annuelle du SHU par 100000 enfants de moins de 15 ans et de moins de 3 ans en France. (124)

Situation aux Etats-Unis

Entre 1995 et 2007, un peu plus de 12 épidémies de SHU dues aux infections par des STEC ont été rapportées aux Etats-Unis (83). Les estimations de l'incidence du SHU sont issues de systèmes de notification et surveillance. D'après le rapport hebdomadaire sur la mortalité et morbidité (MMWR) du centre de contrôle des maladies aux Etats-Unis (CDC), 178 cas de SHU ont été recensés en 2003 dans 32 états, dont 118 (66%) chez des enfants de moins de 10 ans. L'incidence moyenne du SHU aux Etats-Unis est stable d'une année à l'autre.

Du fait de la faible prévalence des infections par des STEC induisant un SHU, les données reposent principalement sur des estimations et sont souvent sous-estimées du fait que la définition du SHU diffère selon les registres.

Le pourcentage de la population affectée par *E. coli* O157 aux Etats-Unis en fonction de l'âge des sous-groupes choisis est présenté dans la figure 14. Les enfants de moins de 5 ans jusqu'aux adolescents de 19 ans ainsi que les adultes de plus de 60 ans sont les populations les plus sujettes à ces infections et présentent donc un risque plus élevé de développer un STEC-SHU.

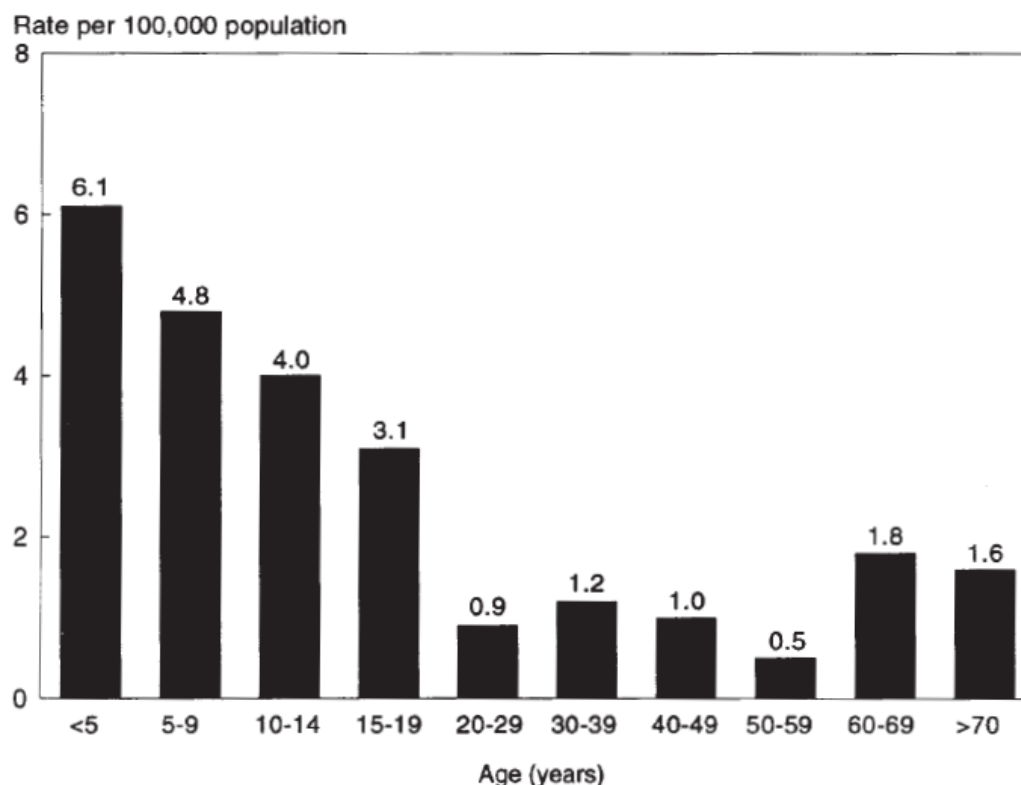


Figure 12. Taux d'infection à *E. coli* O157 H7 selon l'âge de la population aux Etats-Unis en 1987 (125).

Même si les données présentées datent de 1987, elles permettent de définir les populations les plus exposées au STEC, à savoir les enfants de moins de 5 ans et les personnes de plus de 65 ans, puisque les données épidémiologiques concernant cette pathologie n'ont pas tendance à évoluer au cours du temps.

D'une façon générale, le profil épidémiologique du SHU lié à une infection bactérienne est le même dans la plupart des pays du monde. Il se traduit par une faible prévalence et atteint les populations aux âges extrêmes de la vie.

Situation au Japon

Au Japon le STEC-SHU est un problème important de Santé Publique et les infections à EHEC sont une maladie à déclaration obligatoire depuis 1996. En 2008 on comptait 2 818 infections à EHEC dont 94 SHU, 70% de ces cas étant dus au sérotype O157 (121).

Avant 2006, au Japon, le SHU était défini par :

- un SHU clinique avec détection de vérocytotoxines ou réaction positive des anticorps aux sérogroupes de STEC
- un SHU clinique avec une culture positive de EHEC.

A partir de 2006 la définition du SHU a été modifiée, devenant « un SHU clinique avec une culture positive de EHEC ». Ce changement de définition a entraîné une multiplication par deux du nombre de cas rapportés chaque année au Japon (Figure 12).

Pour définir un SHU clinique, les critères diagnostiques suivants sont largement utilisés : anémie hémolytique ($Hb < 10g/dL$ et frottis sanguin présentant des fragments cellulaires), thrombopénie (plaquettes $< 100\,000/\mu L$) et insuffisance rénale aiguë.

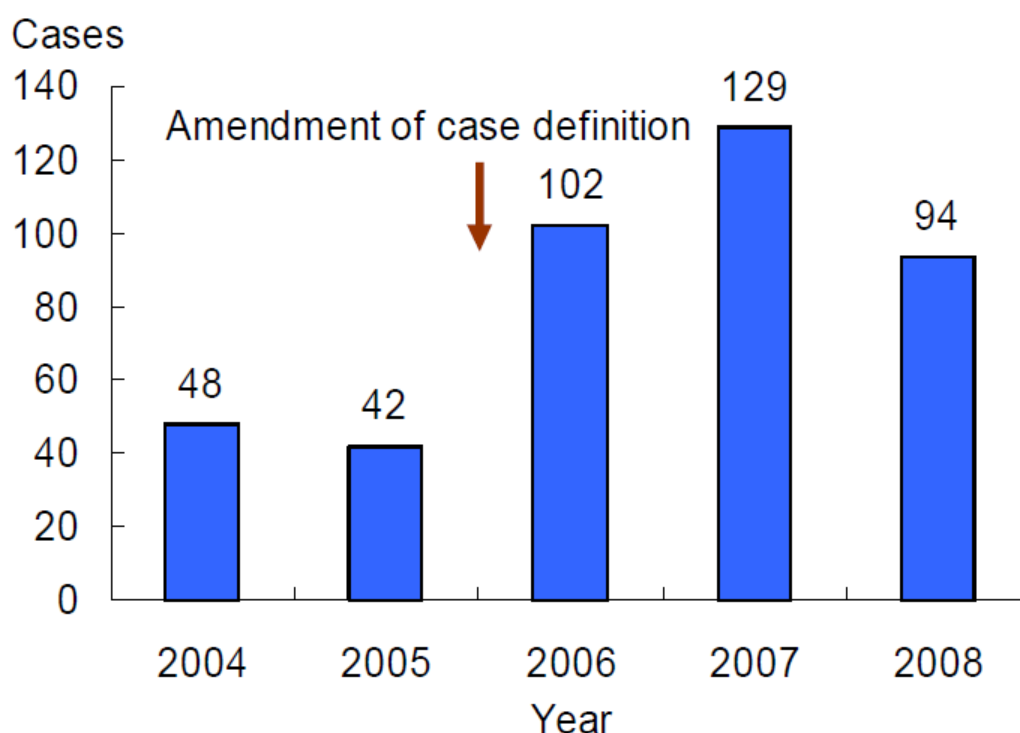


Figure 13. Nombre de cas de SHU lié aux infections à *E.coli* producteur de Shiga-toxines par an au Japon entre 2004 et 2008 (121).

Les taux d'atteinte par STEC par classe d'âge étaient de 6,9% pour les enfants de 0 à 4 ans et de 4,5% pour ceux de 5 à 9 ans avec un risque significativement plus élevé de développer un SHU chez les enfants de 0 à 4 ans (tableau 7).

Tableau 7. Taux d'atteintes par les EHEC et Odds ratio par tranche d'âge au Japon (121).

	Cases of EHEC infection with HUS		Cases of EHEC infection without HUS		Attack Rates	Odds Ratio (95%CI)
	Age (+)	Age (-)	Age (+)	Age (-)		
0-4 years	47	47	636	2,088	6.9%	3.3 (2.2-5.0)
5-9	21	73	442	2,282	4.5%	1.5 (0.9-2.4)
10-19	14	80	490	2,234	2.8%	0.8 (0.4-1.4)
20-29	2	92	457	2,267	0.4%	0.1 (0.0-0.4)
30-59	3	91	425	2,299	0.7%	0.2 (0.1-0.6)
60-99	7	87	274	2,450	2.5%	0.7 (0.3-1.6)

Situation au niveau mondial

Le nombre de cas d'épidémies de STEC-SHU recensées au niveau mondial est indiqué dans le tableau 8, selon le séro groupe de la bactérie responsable.

Tableau 8. Épidémies de STEC-SHU survenues depuis 2006 et publiées dans la littérature internationale (122).

Sérogroupe/sérotype	Pays (année)	Mode de transmission	Nombre de cas
O104 :H4 stx 2	Allemagne (2011)	Alimentaire (graines germées de fenugrec)	3816
O157 stx1 stx 2	Angleterre (2007)	Alimentaire (sandwich au poulet et herbes)	12
O157	Angleterre (2009)	Contact avec des animaux de ferme (ferme pédagogique)	36
O26 stx 2eae / O145 stx 1 eae	Belgique (2007)	Alimentaire (glace au lait pasteurisé)	12
O26 :H11 stx1 stx2 eae	Danemark (2007)	Alimentaire (saucisse de viande bovine biologique)	20
O157 :H7 stx 2	Etats-Unis (2006)	Alimentaires (salade verte)	77
O157 :H7 stx 2	Etats-Unis (2006)	Alimentaire (épinards)	205
O157 :H-	Etats-Unis (2007)	Contact avec des animaux de ferme (ferme pédagogique)	7
O157	Etats-Unis (2008)	Alimentaire (viande de bœuf)	99
O111	Etats-Unis (2008)	Alimentaire (non précisé)	341
O157 :H-	Etats-Unis (2008)	Alimentaire (lait cru)	14
O104 :H4 stx 2	France (2011)	Alimentaire (graines germées de fenugrec)	15
O157 :H7 stx1 stx 2	Japon (2006)	Contact avec des animaux de ferme (ferme laitière)	4
O103 stx 1	Japon (2006)	Personne à personne (crèche)	8
O26 :H11 stx 1	Japon (2006)	Personne à personne (crèche)	6
O103 :H25 stx 2	Norvège (2006)	Alimentaire (saucisse de viande ovine)	17
O104 :H28 stx 1 eae	Norvège (2009)	Personne à personne (crèche)	16
O157 :H- stx1 stx2 eae	Pays-Bas (2008-2009)	Alimentaire (viande de bœuf crue)	20
O157 :H- stx1 stx2 eae	Pays-Bas, Islande (2007)	Alimentaire (salade verte)	50

On constate que les Etats-Unis, certains pays européens (Allemagne, France, Angleterre) et le Japon sont les pays les plus touchés. Les deux sérotypes d'*E. coli* les plus fréquemment retrouvés sont O157 :H7 et O104 :H4.

I.5.2. Mortalité

Selon le centre de référence des microangiopathies (CNR-mat) en France, la mortalité liée au STEC-SHU a diminué grâce aux progrès des techniques de dialyse et de réanimation chez les petits enfants, mais elle reste de 2 à 5 % dans certaines études, 1 à 2 % en France. (126)

La présence d'une léthargie, d'une anurie ou d'une oligurie, de convulsions et d'une polynucléose supérieure à $20000/\text{mm}^3$ lors de l'admission à l'hôpital est prédictive d'un risque élevé de décès.

Le risque d'évolution d'emblée ou en quelques années vers l'insuffisance rénale terminale est approximativement de 10%. A moyen terme (recul de l'ordre de 8 ans), une insuffisance rénale chronique définie par une filtration glomérulaire inférieure à $80 \text{ mL/min/1,73m}^2$ est observée dans 25 % des cas, une hypertension artérielle résiduelle dans 10 % des cas, une protéinurie dans 15 % des cas. Ces patients ont un risque élevé d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale 20 à 30 ans après le SHU.

Les éléments prédictifs d'un mauvais pronostic rénal sont la nécessité de dialyse à la phase aiguë, une durée de dialyse de plus de 5 jours ou une durée d'oligurie de plus de 10 jours, une polynucléose supérieure à $20\,000/\text{mm}^3$, une atteinte du SNC et une atteinte intestinale grave (126).

Le pronostic s'est amélioré et la survie des malades est de plus de 85 % à 1 an (127).

Le taux de mortalité chez les patients âgés de plus de 65 ans est estimé à 56%, alors qu'il est de 3 à 7% chez les adultes avant 65 ans (102, 128).

II. Proposition d'une stratégie d'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement du Syndrome Hémolytique et Urémique typique

Afin d'établir une stratégie d'enregistrement d'un médicament, il faut tenir compte de différents facteurs tels que l'épidémiologie de la pathologie, la concurrence (quels sont les autres produits en développement ou déjà enregistré dans cette indication ?), le marché pharmaceutique dans chaque pays visé, le système de santé, la réglementation locale ou régionale, les caractéristiques démographiques et culturelles, le contexte politique, économique et social du pays dans lequel on souhaite enregistrer le produit.

Dans cette partie, en tenant compte de ces différents facteurs, nous proposerons une stratégie réglementaire pour l'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement des enfants de plus de 2 mois et des adultes atteints de syndrome hémolytique et urémique typique. Cette stratégie est personnelle et n'engage en rien Alexion Pharmaceuticals, laboratoire détenteur du brevet.

II.1. La structure de l'éculizumab

L'éculizumab est un anticorps humanisé IgG2/4 kappa. Il est produit à partir de culture de cellules de myélome murin et purifié par un procédé standard. Cet anticorps contient les régions constantes des chaînes lourdes d'IgG2 et d'IgG4 humaines et des régions variables des chaînes lourdes et légères déterminant la complémentarité murines (129).

L'éculizumab, molécule de 148 kDa, est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés.

Les chaînes lourdes contiennent les séquences IgG2 dans la région constante 1, la région charnière et les séquences IgG4 dans les régions constantes 2 et 3. Les chaînes légères contiennent les séquences humaines kappa. Les chaînes variables consistent en l'association des régions du cadre humain et des régions murines déterminant la complémentarité, formant ainsi le site de liaison à l'antigène (Figure 15).

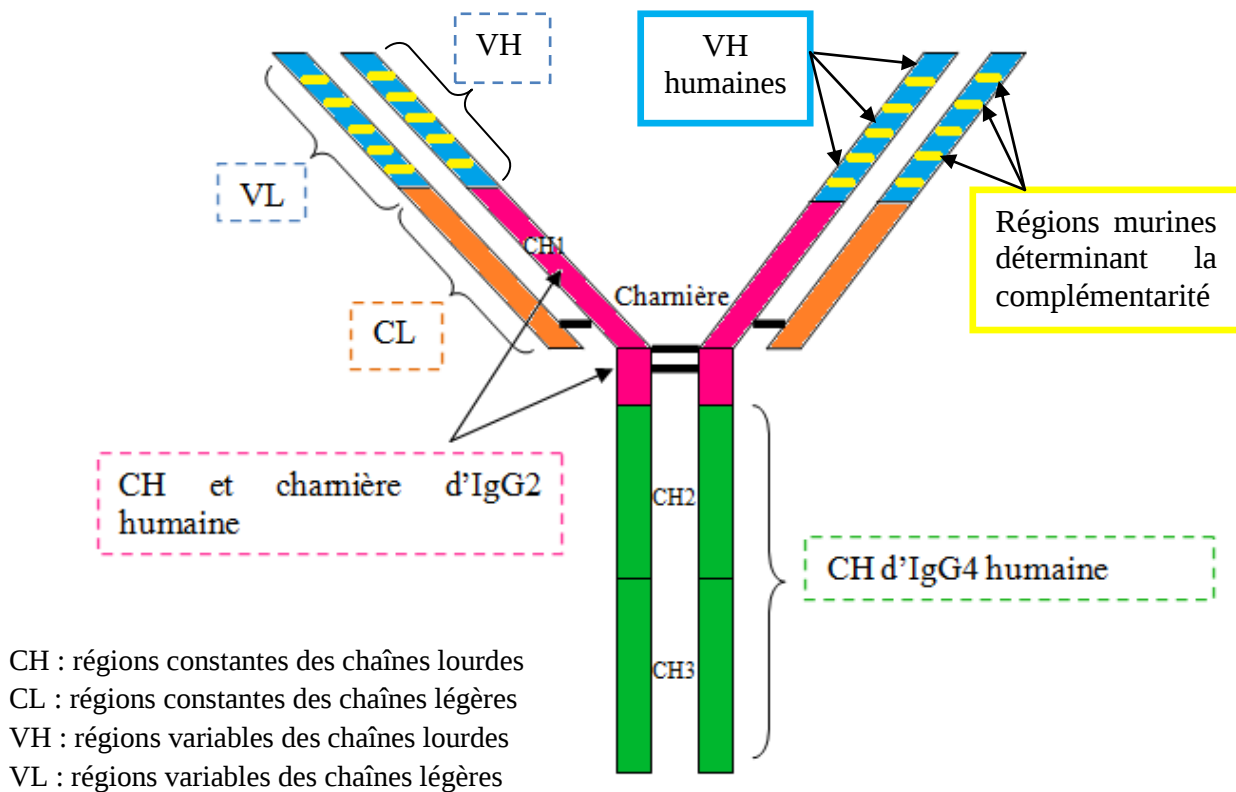


Figure 14. Structure de l'écilizumab

II.2. La cible et le mécanisme d'action de l'écilizumab

Comme indiqué précédemment, le STEC-SHU est une pathologie due notamment à une activation du complément. En effet, les *Shiga*-toxines favorisent le dépôt de C3 sur les cellules de l'endothélium vasculaire, activent le complément par la voie alterne dans le milieu extracellulaire et retardent l'activité du facteur H. D'un point de vue clinique, les concentrations sériques de C5b-9 et C3a sériques sont élevées.

L'écilizumab, anticorps monoclonal humanisé IgG2/4 kappa anti-C5, est un inhibiteur de la fraction terminale du complément. Il se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une haute affinité.

Cet anticorps bloque le clivage de C5 en C5a et C5b-9, composants pro-inflammatoires, prothrombiques et lytiques du complément. L'écilizumab n'a pas d'effet sur les composants du complément agissant en amont, notamment C3b, ce qui permet l'opsonisation des pathogènes et la clairance des complexes immuns.

La protéine C5 est une cible intéressante dans la stratégie thérapeutique d'inhibition de l'activation du complément puisque le clivage de C5 produit des molécules pro-inflammatoires et de lyse cellulaire, C5a et C5b-9, responsables d'une inflammation, d'une activation cellulaire ainsi que d'une hémolyse. C5 étant commun aux 3 voies d'activation, le blocage du complément terminal est indépendant du mode d'activation et préserve les fonctions immunoprotectrices et immunorégulatrices liées à l'opsonisation et à la clairance immunologique de C3b.

II.3. La demande de désignation orpheline

Etant donnée l'épidémiologie du SHU typique, la demande de désignation orpheline est la première étape en vue de l'enregistrement de la nouvelle indication.

Les critères de la désignation orpheline prennent en compte la gravité de la pathologie (menaçant la survie ou handicapante chronique), la rareté de la pathologie ainsi que le retour sur investissement (sans les mesures propres aux médicaments orphelins, la probabilité d'un retour suffisant sur les investissements nécessaires est faible) et une comparaison aux autres traitements s'il en existe.

II.3.1. Le statut de médicament orphelin dans le monde

Europe

Selon le Règlement 141/2000/CE du 16 décembre 1999, le laboratoire peut soumettre une demande de désignation orpheline à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à n'importe quel stade du développement du médicament. Cependant la demande doit être soumise avant la soumission du dossier de demande de mise sur le marché.

Pour supporter la demande et justifier le développement du produit dans l'indication proposée, des données précliniques ou cliniques préliminaires sont généralement requises.

Une désignation peut être demandée pour un produit déjà autorisé si elle concerne une nouvelle indication orpheline pas encore autorisée. Ce qui se trouve être le cas pour l'éculizumab déjà enregistré dans deux autres indications orphelines.

Le dossier de demande de désignation orpheline comprend la description de la pathologie, la justification du respect des critères (notamment une prévalence inférieure à 5 pour 10000), la

description des étapes de développement, le retour sur investissement potentiel, la description des autres choix thérapeutiques et la justification du bénéfice clinique significatif du produit.

Le dossier est évalué en 90 jours par le Committee of Orphan Medicinal Products (COMP) à l'EMA. En cas d'avis défavorable, un recours est possible dans les 90 jours ; en cas d'avis favorable, il faut compter 30 jours pour obtenir la décision communautaire puis l'inscription au registre communautaire.

Les médicaments orphelins sont enregistrés en Europe par une procédure centralisée et sont régis par le Règlement 141/2000/CE.

La demande de désignation orpheline est généralement déposée aux stades précoces du développement (figure 17) du produit et doit être renouvelée chaque année en ajoutant les données supplémentaires obtenues concernant le médicament.

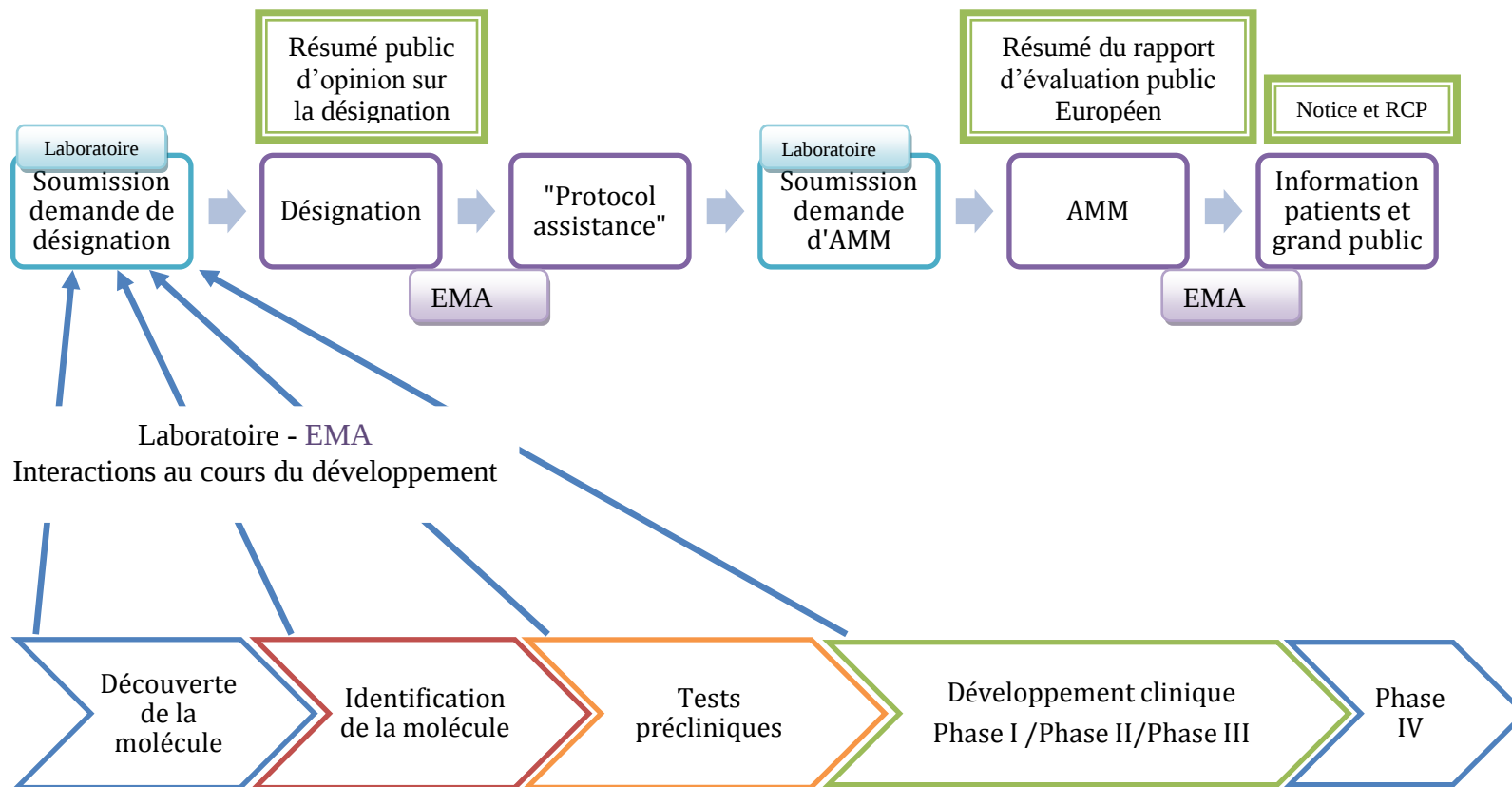


Figure 15. Processus réglementaire d'un médicament orphelin en Europe

Des mesures incitatives ont été mises en place telles que l'enregistrement selon la procédure centralisée et, pour les Petites et Moyennes Entreprises (PME), la gratuité de l'assistance scientifique au développement, l'exonération des redevances pour l'évaluation du dossier ainsi que l'exclusivité commerciale de 10 ans dans l'indication thérapeutique concernée.

- « Protocol Assistance » : L'EMA offre une forme de « Scientific Advice » spécifique pour les médicaments orphelins conformément au règlement n°141/2000/CE (130). Cela permet aux laboratoires d'obtenir des réponses à leurs questions sur le type d'études à mener pour démontrer la qualité, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque du médicament. Le nombre de « Protocol Assistance » que peut demander un laboratoire n'est pas limité. Il est conseillé de coordonner la demande de « Protocol Assistance » avec la demande de « Scientific Advice » faite à l'Agence américaine (Food and Drug Administration, FDA). Une procédure parallèle EMA/FDA est possible. L'agence japonaise (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) offre également ce service.
- Accès à la Procédure Centralisée: Toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments orphelins pour l'Union Européenne sont évaluées par la procédure centralisée
- Dix ans d'exclusivité du marché vis-à-vis de la concurrence de médicaments similaires avec des indications similaires. Cette période est étendue de 2 ans pour les médicaments dont le plan d'investigation pédiatrique est conforme.
- Réduction des frais de « Protocol Assistance », de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), d'inspections avant autorisation, de variations post-autorisation et des redevances annuelles.

Les PME bénéficient de mesures incitatives supplémentaires comme l'assistance administrative et procédurale de l'EMA et la gratuité de toutes les procédures pré et post-autorisation.

Etats-Unis

L'Orphan Drug Act (ODA) prévoit l'octroi d'un statut spécial à un produit destiné à traiter une maladie rare sous certaines conditions et sur demande du laboratoire. C'est la désignation orpheline. La désignation orpheline permet au laboratoire de bénéficier d'avantages

financiers (exemption des frais de soumission du dossier) et de mesures incitatives de l'ODA :

- une exclusivité de marché de 7 ans pour l'indication contre 5 ans pour les autres produits,
- un crédit d'impôt de 50% sur les coûts d'investigation clinique,
- une exonération des frais de soumission du dossier,
- une aide au développement,
- des subventions pour les études cliniques.

Le statut des médicaments orphelins figure dans la partie 316 du Titre 21 du « Code of Federal Regulation » (CFR). Un médicament est considéré comme orphelin dans une pathologie qui ne concerne pas plus de 200 000 personnes aux Etats-Unis.

Une demande de désignation est effectuée auprès du Service pour le Développement des Produits Orphelins (OOPD). La sécurité et l'efficacité du médicament doivent être prouvées par des études adéquates.

Le dossier de demande contient notamment une lettre de demande de désignation orpheline pour une pathologie rare bien identifiée, la description de la pathologie, la ou les indication(s) et les raisons pour lesquelles le médicament en question est nécessaire, la description du médicament, une discussion scientifique sur l'utilisation du médicament dans la pathologie rare y compris toutes les données non-cliniques, cliniques et autres données pertinentes disponibles qu'elles soient positives, négatives ou non-concluantes, les données prouvant que la pathologie touche moins de 200 000 personnes aux Etats-Unis ou, si c'est un vaccin ou un produit à visée diagnostique ou préventive, que le nombre de patients à qui le médicament sera administré sera inférieur à 200 000 par an aux Etats-Unis.

Après réception de la demande, la procédure de revue par l'OOPD est réalisée de la manière suivante : un numéro de demande est attribué au dossier et enregistré dans la base de données de l'OOPD, un accusé de réception est envoyé au laboratoire. L'examen de la demande se termine par la préparation d'un avis. Celui-ci est envoyé au chef d'équipe de l'OOPD pour second examen puis au directeur de l'OOPD pour un troisième examen. Après l'approbation

du directeur, une lettre de désignation, une lettre de demande d'informations supplémentaires ou une lettre de refus sera envoyée au laboratoire.

Canada

Au Canada, il n'y a pas de législation sur les médicaments orphelins.

Australie

La loi australienne sur les médicaments orphelins a été mise en place en 1997.

Ce programme a pour but d'assurer la disponibilité d'une plus large gamme de traitements pour les maladies rares et de permettre à l'agence australienne du médicament (Therapeutic Goods Administration, TGA) d'utiliser les données de la FDA dans le cadre de son processus d'évaluation. Le Programme Australien des Médicaments Orphelins aide les fabricants à surmonter le coût de la commercialisation de médicaments qui ne sont pas rentables car destinés à trop peu de patients.

La désignation orpheline est destinée aux médicaments ayant pour but de traiter des maladies dont la prévalence est inférieure ou égale à 2000 patients dans la population Australienne (23 millions). La désignation orpheline peut également être octroyée si le médicament n'est pas rentable quand il est utilisé dans la population pour laquelle il est indiqué et que le laboratoire fournit une justification acceptable pour le médicament et son indication.

Une fois la désignation orpheline octroyée, la TGA renonce aux frais d'évaluation, ce qui supprime l'obstacle majeur à la mise à disposition de ces médicaments essentiels.

Les principales caractéristiques de la loi sur les médicaments orphelins en Australie sont :

- un cadre légal pour la désignation orpheline,
- la gratuité de la demande et de l'évaluation ainsi que l'annulation des frais annuels d'enregistrement ;
- une exclusivité commerciale de 5 ans.

La TGA couvre tous les coûts du processus de désignation orpheline et équilibre alors ses dépenses avec d'autres composantes du budget global du système de santé. Par contre, la

recherche et le développement des médicaments orphelins n'est pas supportée par des subventions ou mesures fiscales.

Il n'y a pas de loi spécifique concernant la propriété intellectuelle des médicaments orphelins : le même statut s'applique aux médicaments orphelins et à tous les autres médicaments enregistrés ou distribués en Australie.

Suisse

En Suisse, le statut orphelin est octroyé sur demande avant ou au plus tard en même temps que le dépôt de la demande d'AMM, à tout médicament dont le requérant prouve (131) :

- que le produit est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant en danger la vie du patient ou entraînant une invalidité chronique,
- que la maladie ne touche pas plus de 5 personnes sur 10000,
- ou que le statut de médicament orphelin a été accordé dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent au sens de l'art. 13 LPTh (132).

La démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité sera encore nécessaire pour l'obtention de l'AMM.

Les autorités suisses accordent aux entreprises quelques avantages liés au statut orphelin:

- des avantages financiers (sur demande et sous conditions) :
 - redevances pour l'évaluation de l'enregistrement du médicament chez Swissmedic offertes sur demande,
 - redevances pour les évaluations de toutes les activités péri-AMM et post-AMM auprès de Swissmedic offertes,
- un délai d'enregistrement plus court, sous réserve des résultats des études.

Japon

Selon les dispositions de la loi de 1993, le statut de médicament orphelin peut être attribué à un médicament qui répond aux critères suivants:

- La maladie pour laquelle l'utilisation du médicament est revendiquée doit être incurable. Il ne doit pas exister d'alternative thérapeutique. Si c'est le cas, l'efficacité

et la sécurité attendues du médicament doivent être excellentes comparées aux autres médicaments disponibles.

- Le nombre de patients atteints par cette pathologie doit être inférieur à 50000 sur le territoire japonais, ce qui correspond à une incidence maximale de 4 pour 10000.

Le statut de médicament orphelin est octroyé par le Ministère de la Santé (MHLW). L'évaluation scientifique est réalisée par le comité des médicaments et les conclusions sont envoyées à un comité spécial.

Les données suivantes devront être soumises :

- la taille estimée de la population
- les études non cliniques et études cliniques de phase précoce
- le plan de développement

Le statut de médicament orphelin peut être annulé si les conditions ne sont plus respectées.

Les mesures incitatives du gouvernement japonais peuvent être de deux sortes :

- administratives :

Les médicaments orphelins bénéficient d'une procédure d'enregistrement accélérée. La loi impose une évaluation prioritaire des demandes concernant des indications de maladies rares.

De plus, l'Organisation pour la Sécurité et la Recherche Pharmaceutique offre aux laboratoires lançant des médicaments orphelins, des conseils sur les plans de développement et sur la préparation des dossiers de demande d'AMM.

La durée de validité de l'AMM, qui varie de 4 à 6 ans pour les médicaments « ordinaires », est étendue à 10 ans pour les médicaments orphelins.

- financières :

Certains fonds gouvernementaux sont disponibles. Ils garantissent une assistance financière aux laboratoires pour couvrir une partie des dépenses liées à la recherche et au développement de médicaments orphelins. Le financement couvre également les activités

scientifiques et les conseils en matière de développement, notamment en ce qui concerne les essais cliniques.

Les autorités japonaises remboursent jusqu'à 50% les coûts de développement. De plus, une réduction d'impôt de 6% est accordée pour les dépenses de recherche et développement en dehors des subventions et dans la limite de 10% des impôts de la compagnie.

Les laboratoires réalisant des bénéfices sur les ventes de médicaments orphelins devront rembourser une partie de la subvention accordée, en guise de contribution aux fonds gouvernementaux.

Le tableau 9 compare les critères de désignation orpheline et les avantages offerts aux laboratoires aux Etats-Unis, en Europe, en Australie, au Japon, en Suisse et au Canada.

Tableau 9. Comparaison des programmes pour médicaments orphelins aux Etats-Unis, en Europe, en Australie, au Japon, en Suisse et au Canada.

	Europe	Etats-Unis	Canada	Australie	Suisse	Japon
Législation en vigueur	1999	1983	Pas de législation sur les médicaments orphelins	1997	2006 Mentionnés dans législation des médicaments mais pas de texte spécifique.	1993
Champ	Médicaments	Médicaments	Pas déterminé par Santé Canada	Médicaments	Médicaments	Médicaments et dispositifs médicaux
Critères de désignation						
Prévalence de la pathologie	< 50 par 100 000 (5 par 10 000)	< 200 000 (7,5 par 10 000)	Pas déterminé par Santé Canada	< 2 000 (1 par 10 000)	< 50 par 100 000 (5 par 10 000)	< 50 000 (4 par 10 000)
Nature de la pathologie	Maladie mettant en danger la vie du patient ou entraînant une invalidité chronique, absence d'autre thérapeutique	Rare	Pas déterminé par Santé Canada	Rare	Maladie mettant en danger la vie du patient ou entraînant une invalidité chronique	Rare et grave, absence d'autre thérapeutique, sécurité et efficacité importante
Retour financier sur le produit	Oui (après 7ans)	Oui	Pas déterminé par Santé Canada	Oui	Non	Non
Avantages						
Assistance au protocole	Oui	Oui	Non	Sur demande	Non	Sur demande
Procédure accélérée	Possible	Oui	Oui pour le traitement des maladies mortelles	Revue Prioritaire	Oui	Revue accélérée (haute priorité)
Exonération des frais d'enregistrement	Réduction des frais	Oui	Non	Oui	Oui sur demande	Non
Subventions pour la recherche	Fonction de l'Etat	Etudes cliniques 200000\$/étude/an pendant 3 ans	Non	Non	Non	Etudes Cliniques et Non-cliniques (industrie)
Exclusivité commerciale	10 ans	7 ans	Non	Non	Non	Réévaluation après 10 ans au lieu de 4

II.3.2. L'éculizumab

Afin de faciliter la procédure, le formulaire de demande de désignation orpheline a été soumis conjointement aux Etats-Unis et à la Communauté Européenne, respectivement auprès de la FDA et de l'EMA.

Le 18 octobre 2011, la FDA a accordé la désignation orpheline à Alexion pour Soliris® dans le traitement du syndrome hémolytique urémique lié à *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxines.

Le 4 juillet 2012, la désignation orpheline (EU/3/12/1015) a été accordée par la Commission Européenne à Alexion pour Soliris® dans le traitement du syndrome hémolytique urémique associé aux infections.

Au moment de la désignation :

- le SHU associé aux infections touchait moins de 0,07 personnes sur 10 000 par an dans l'Union Européenne. Cela équivalait à un total de moins de 4000 patients par an, ce qui a été considéré inférieur à la limite basse pour la désignation orpheline,
- seuls des traitements symptomatiques étaient disponibles pour le traitement des patients atteints de SHU lié aux infections (transfusions sanguines ou plaquettaires si besoin, dialyse en cas d'insuffisance rénale, transfusions de plasma ou échanges plasmatiques, transplantation rénale, ou antiépileptiques en cas de complications neurologiques),
- les effets de l'éculizumab ont été évalués sur des modèles animaux et une étude clinique était en cours chez des patients atteints de SHU associé aux infections.

En accord avec le Règlement 141/2000/CE du 16 décembre 1999, le COMP a adopté une opinion positive le 11 mai 2012 recommandant l'octroi de cette désignation.

En Australie, l'éculizumab a obtenu la désignation orpheline pour le traitement du syndrome hémolytique urémique lié aux infections le 26 octobre 2012.

Dans ces pays, Soliris® a également obtenu le statut de médicament orphelin dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le syndrome hémolytique urémique atypique.

II.4. La première vague d'enregistrement

Dans cette première vague d'enregistrement, nous aborderons les aspects stratégiques et réglementaires de l'enregistrement de l'éculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et au Canada (figure 23).

Ces pays sont tous concernés par le SHU typique, pathologie pour laquelle l'absence actuelle de traitement curatif crée un besoin réel d'un nouveau traitement. Ils possèdent un système politique et économique stable et le pouvoir d'achat y est élevé. Un système de santé présent et très développé permettra en général une prise en charge du médicament qui sera ainsi plus accessible pour les populations. De plus, ces pays bénéficient d'une politique de santé favorisant les médicaments innovants et encouragent les laboratoires à la recherche et au développement de nouveaux médicaments.

Ces pays permettront un retour sur investissement rapide, bien que limité dans le cas d'un médicament orphelin, ce qui est essentiel pour les laboratoires pharmaceutiques devant faire face aux génériques. L'enregistrement de la nouvelle indication dans ces pays facilitera également son enregistrement dans le reste du Monde car ils sont considérés comme des pays de référence pour de nombreux autres pays.

Enfin, du point de vue réglementaire, les données à fournir pour enregistrer un médicament dans ces pays sont similaires, ce qui réduira la quantité de travail et les délais de soumission.

II.4.1. Enregistrement en Europe

L'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement des adultes et des enfants atteints de SHU typique est un choix stratégique basé sur les différents facteurs cités précédemment. En plus des données épidémiologiques favorables, l'éculizumab est déjà enregistré en Europe pour le traitement de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) et du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU a) sous le nom de spécialité SOLIRIS®. L'enregistrement de la nouvelle indication s'inscrit dans la suite logique du développement du produit, comme une activité post-AMM par la soumission d'une variation de type II.

De plus, enregistrer la nouvelle indication de l'éculizumab en Europe facilitera les demandes d'enregistrement dans de nombreux autres pays. En effet l'EMA est reconnue mondialement

pour son expertise et certains pays demandent donc la soumission d'un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) qui sera fourni par l'EMA après approbation de la nouvelle indication.

II.4.1.1. L'Agence européenne du médicament

EMA – European Medicine Agency

L'EMA est l'Agence Européenne du Médicament (133). C'est une agence décentralisée de l'Union Européenne (UE) localisée à Londres. Sa mission principale est la protection et la promotion de la santé humaine et animale par l'évaluation scientifique et la surveillance des médicaments humains et vétérinaires par différentes fonctions :

- L'EMA est responsable de l'évaluation scientifique des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments humains ou vétérinaires pour l'UE en procédure centralisée.
- L'Agence est responsable du système européen de pharmacovigilance. Elle surveille en permanence la sécurité des médicaments grâce au réseau européen et prend les mesures nécessaires en cas de signal indiquant un changement dans le rapport bénéfice/risque d'un médicament.
- Les comités de l'EMA sont également impliqués dans les procédures d'arbitrage pour résoudre certains problèmes tels que la sécurité ou le rapport bénéfice/risque d'un médicament ou d'une classe de médicaments. Dans une procédure d'arbitrage, l'EMA conduit une évaluation scientifique d'un médicament ou d'une classe de médicament au nom de l'UE. Le cas est renvoyé à l'Agence afin d'obtenir une recommandation pour une position harmonisée à travers l'UE. Une procédure d'arbitrage peut être demandée par la Commission Européenne, un des Etats Membres ou le laboratoire titulaire de l'AMM.
- L'Agence est responsable de la coordination des inspections demandées par les comités lors de l'évaluation des demandes d'AMM ou des procédures d'arbitrage. Ces inspections sont de diverses natures : Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) ou

Pharmacovigilance. Elles ont pour but de vérifier les aspects spécifiques des essais cliniques et des essais de laboratoire d'un médicament, sa fabrication ou son contrôle, et de s'assurer de la conformité aux BPF, BPC, BPL et systèmes d'assurance qualité de pharmacovigilance.

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use

Le CHMP est, au sein de l'EMA, le comité pour les médicaments à usage humain. C'est le comité responsable des avis de l'Agence sur toutes les questions relatives aux médicaments à usage humain en accord avec le règlement 726/2004/CE. Le CHMP joue un rôle essentiel dans les procédures d'enregistrement des médicaments dans l'UE.

- Dans la Procédure Centralisée (PC), le CHMP est responsable de l'évaluation initiale des médicaments pour lesquels une autorisation communautaire de mise sur le marché est demandée. Le CHMP est également responsable des procédures post-AMM et des activités de maintien de l'AMM (extensions, variations).
- Dans la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (PRM) et dans la Procédure Décentralisée (PDC), le CHMP arbitre les cas de conflits entre les Etats Membres. Le CHMP intervient également dans les référés, initiés en cas d'inquiétude sur la protection de la santé publique ou lorsque les intérêts de la communauté sont en jeu.

PDCO - Paediatric Committee

Le PDCO est, au sein de l'EMA, le comité pédiatrique responsable de l'évaluation des Plans d'Investigation Pédiatriques (PIP), de l'adoption de l'avis émis et de l'évaluation des demandes de dérogation totale ou partielle et des demandes de report.

Le PDCO n'est pas responsable des demandes d'AMM des médicaments pédiatriques qui restent la mission du CHMP.

COMP - Committee for Orphan Medicinal Products

Le COMP est, au sein de l'EMA, le comité responsable de la revue des demandes de désignation orpheline. Cette désignation est destinée aux médicaments développés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement des pathologies rares, menaçant le pronostic vital ou très graves. Dans l'UE, une pathologie est définie comme rare si elle affecte moins de 5 personnes sur 10 000.

PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Le PRAC est, au sein de l'EMA, le Comité pour la Pharmacovigilance et l'évaluation du Risque. Il a été créé en 2012. C'est le comité responsable de l'évaluation et du suivi des questions de sécurité pour les médicaments à usage humain. Le PRAC est responsable de l'évaluation de tous les aspects de la gestion des risques pour les médicaments à usage humain. Cela comporte la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication relatives au risque d'effets indésirables tout en tenant compte de l'effet thérapeutique du médicament concerné. Le PRAC est également responsable de la conception et de l'évaluation des études de sécurité post-autorisation (PASS) et des audits de pharmacovigilance.

La principale responsabilité du PRAC est de préparer des recommandations sur toutes les questions relatives aux activités de pharmacovigilance des médicaments à usage humain et sur les systèmes de gestion du risque y compris la surveillance de l'efficacité de ces systèmes. Les recommandations du PRAC sont prises en considération par le CHMP lors de l'adoption des avis pour les médicaments en procédure centralisée ou lors de procédures d'arbitrage et par le Groupe de Coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMDh) lorsqu'il donne des recommandations sur l'usage d'un médicament dans les Etats Membres.

II.4.1.2. Procédure d'enregistrement

Pour comprendre la procédure à appliquer pour l'enregistrement de la nouvelle indication de l'éculizumab, les éléments suivants sont à prendre en compte :

- l'éculizumab a obtenu la désignation orpheline en Europe pour le traitement du SHU associé aux infections selon les critères du règlement 141/2000/CE (127);

- l'éculizumab est un anticorps monoclonal issu d'un procédé biotechnologique, il est donc régi par le règlement 726/2004/CE (134);
- l'éculizumab est enregistré en Europe pour le traitement de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) et du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU a) sous le nom de spécialité SOLIRIS®.

L'éculizumab étant un anticorps monoclonal et un médicament orphelin, il fait partie des médicaments pour lesquelles la procédure centralisée est obligatoire pour un enregistrement dans l'Union Européenne. Une seule demande d'AMM est donc formulée pour l'octroi d'une AMM centralisée valide dans tous les Etats Membres de l'UE ainsi que l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein.

En Europe, l'enregistrement d'une nouvelle indication est réalisé sous la forme d'une variation de type II selon le règlement 1234/2008/CE qui définit une variation majeure de type II comme une variation qui n'est pas une extension et qui peut avoir un impact significatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament (135).

Une extension est requise pour :

- un changement effectué sur le principe actif,
- un changement de dosage, de forme pharmaceutique ou de voie d'administration.

Dans le cas d'une extension, une nouvelle AMM ou une modification de l'AMM existante devra être délivrée par la Commission Européenne.

Une nouvelle indication est définie comme :

- une nouvelle pathologie cible,
- différents stades ou différente sévérité de la maladie,
- une population cible étendue pour une même pathologie (tranche d'âge, facteurs intrinsèques ou extrinsèques),
- un changement de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (de première à seconde intention et inversement) ou un changement de combinaison thérapeutique ou le passage d'une combinaison à une monothérapie,
- un changement du statut du médicament, de curatif à préventif ou diagnostic,

- un changement du statut du médicament, de curatif à prévenant l'évolution de la maladie ou prévenant les rechutes,
- un changement de durée de traitement : de traitement de la phase aiguë à traitement d'entretien d'une pathologie chronique.

Le laboratoire devra informer l'EMA de son intention de soumettre une variation de type II pour une nouvelle indication au moins deux mois avant la soumission. L'Agence pourra alors informer le laboratoire de la décision d'impliquer un co-rapporteur ou pas. Dans le cas d'une nouvelle indication, un co-rapporteur est généralement impliqué dans l'évaluation du dossier.

La demande de variation de type II devra comporter les éléments suivants :

- une lettre de couverture,
- le formulaire de demande,
- la référence au chapitre adéquat de la classification des variations de la Commission Européenne,
- les données permettant de supporter la variation proposée,
- la mise à jour ou l'addendum des résumés des parties qualité, non clinique et clinique. Si des rapports d'études non cliniques ou cliniques sont soumis, leur résumé sera inclus dans le module 2,
- la notice, le RCP et l'étiquetage mis à jour.

Le dossier sera soumis au format eCTD à l'EMA, au rapporteur et au co-rapporteur. Il sera évalué dans les 10 jours pour sa conformité aux requis légaux et réglementaires pour validation administrative. En cas de questions, les délais de réponse du laboratoire sont très courts (3-4 jours). La conformité pédiatrique sera validée par le PDCO. Le dossier ne sera fourni aux membres du CHMP qu'après cette validation et la procédure débutera en accord avec les dates officielles publiées sur le site de l'EMA. Le calendrier publié sur le site de l'EMA détaille les dates de soumission, de début et de fin de procédure ainsi que les étapes clefs intermédiaires de la procédure. Les redevances devront être payées dans les 45 jours suivant la validation. Elles sont de 82400€ pour une variation de type II en procédure centralisée telle que définie par l'article 2(3) du règlement 1234/2008/CE. Dans le cas d'un médicament orphelin, les PME sont exemptées de cette redevance (135).

Pour l'ajout d'une nouvelle indication, la procédure est de 90 jours (figure 17).

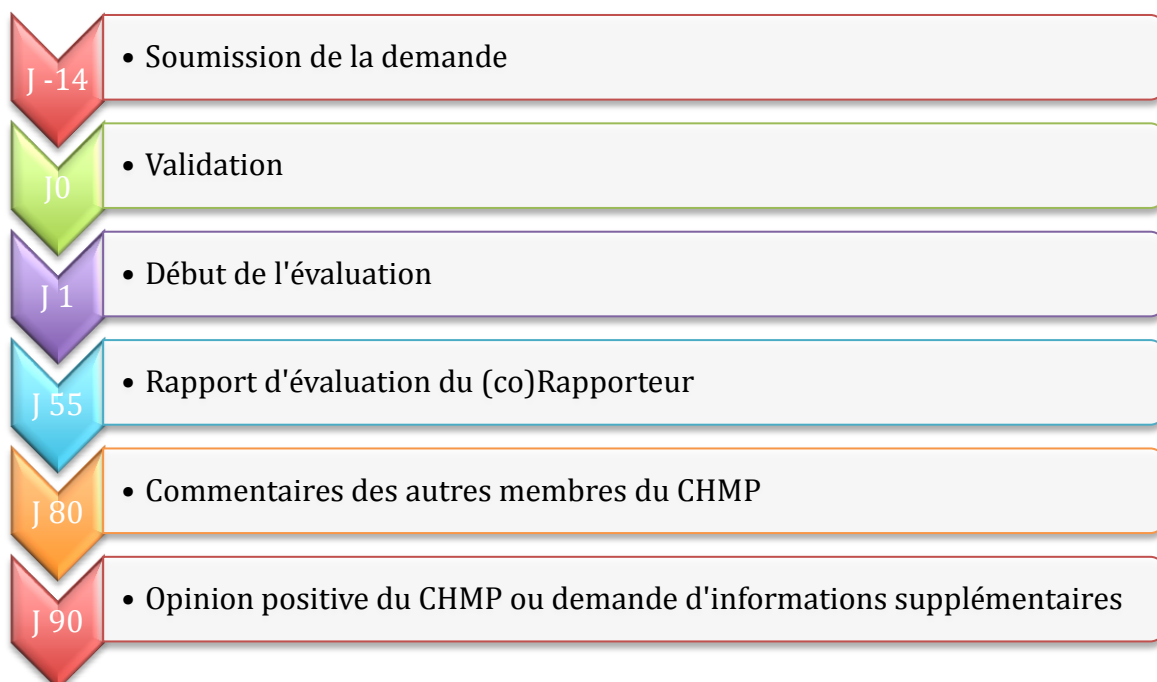


Figure 16. Calendrier d'évaluation d'une variation de type II en procédure centralisée par l'EMA.

Si une demande d'informations supplémentaires est nécessaire, le CHMP définira un nouveau calendrier. La procédure sera suspendue le temps de recevoir ces informations (1 mois en général, mais le laboratoire peut demander plus de temps si nécessaire). L'évaluation des réponses par le CHMP durera de 30 à 60 jours en fonction de la complexité et de la quantité de nouvelles données. Une explication orale peut être programmée sur demande du CHMP ou du laboratoire en cas de besoin.

Si le PRAC est impliqué dans l'évaluation, un calendrier différent sera appliqué (Figure 17). Le Laboratoire sera informé du calendrier au début de la procédure.

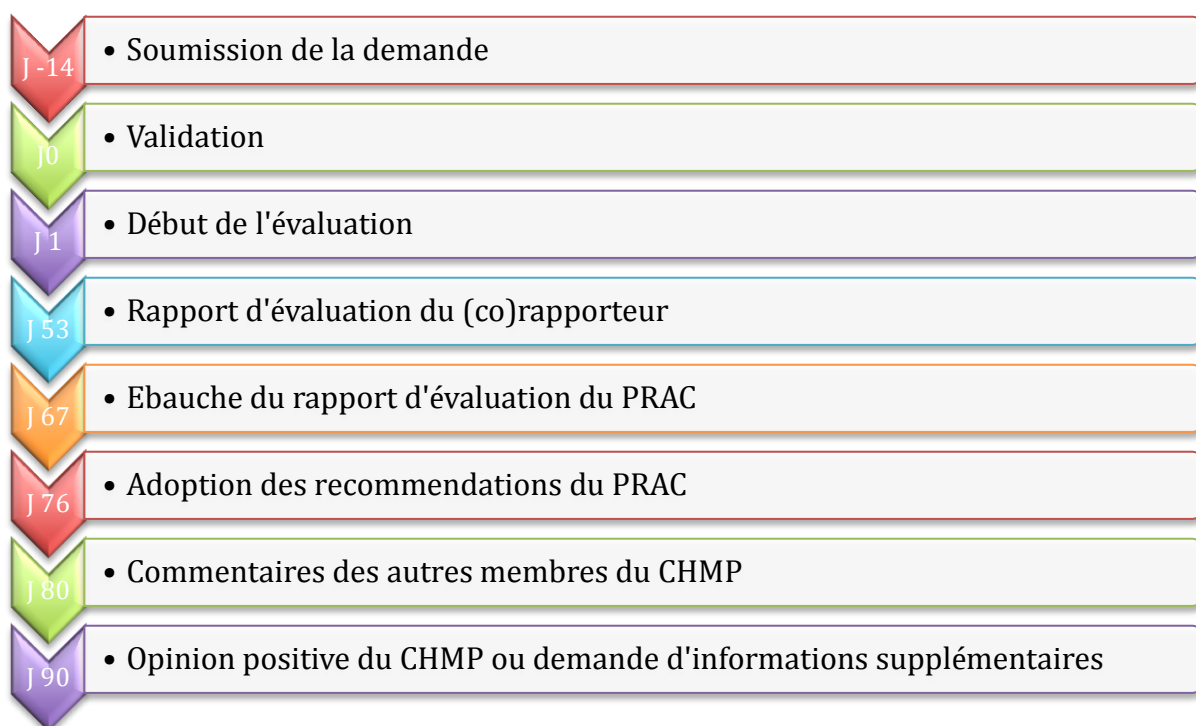


Figure 17. Calendrier d'évaluation d'une variation de type II en procédure centralisée avec implication du PRAC

Après l'adoption de l'avis du CHMP, l'EMA informera le laboratoire dans les 15 jours.

La Commission Européenne devra alors modifier l'AMM pour introduire les changements dans les deux mois suivant l'avis du CHMP. Les variations de type II listées dans l'article 23(1a)(a) du règlement 1234/2008/CE ne peuvent être implémentées que lorsque la Commission Européenne a modifié l'AMM et en a informé le laboratoire (135).

Le Règlement 1901/2006/CE, réglementation pédiatrique, définit des obligations, des récompenses et des mesures incitatives pour le développement et la mise sur le marché de médicaments à usage pédiatrique. La réglementation pédiatrique impose certaines obligations pour les laboratoires développant un nouveau médicament ou de nouveaux usages d'un médicament autorisé pour s'assurer que les médicaments destinés à un usage pédiatrique sont sujets à une recherche éthique de haute qualité et sont autorisés de manière appropriée pour leur utilisation chez l'enfant (136).

L'article 8 de la réglementation pédiatrique définit le contenu du dossier de demande d'enregistrement d'une nouvelle indication (forme pharmaceutique ou voie d'administration) pour un médicament autorisé.

De plus et en accord avec l'article 8, le PIP (ou la dérogation) doit couvrir la nouvelle indication et la/les indication(s) déjà enregistrée(s) ainsi que toutes les formes pharmaceutiques et voies d'administration du médicament autorisé.

Dans la stratégie présentée ici, on demande l'enregistrement d'une nouvelle indication chez les enfants et les adultes. Le PIP devra être mis à jour afin d'y introduire la nouvelle indication.

II.4.2. Enregistrement aux Etats-Unis

Un enregistrement aux Etats-Unis représente pour tout laboratoire, petit ou grand, un défi et un succès majeur lorsqu'il est obtenu, tant le processus est complexe et les compétences requises importantes. Le marché américain est un marché très important à acquérir pour un laboratoire tant d'un point de vue commercial (moindre dans le cas présent car la pathologie touche peu de patients) que d'un point de vue stratégique. En effet, nombreux sont les pays qui apprécient l'évaluation du dossier par les experts du CDER (Centre pour la Recherche et l'Evaluation des Médicaments) et ouvrent alors plus aisément les portes de leur marché si le médicament a obtenu son approbation aux Etats-Unis.

Le STEC-SHU est une pathologie rare aux Etats-Unis. Elle concerne essentiellement la population pédiatrique (66% des cas recensés entre 1995 et 2007 concernaient des enfants de moins de 10 ans). Comme dans toutes les régions touchées par cette pathologie, un traitement curatif du STEC-SHU est aujourd'hui un besoin réel aux Etats-Unis.

L'éculizumab est aujourd'hui enregistré aux Etats-Unis dans le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne depuis le 19 mars 2007 (après une évaluation de seulement 6 mois) et dans le traitement des patients atteints de SHU atypique depuis le 23 septembre 2011 sous le nom de spécialité Soliris®.

Dès que possible et parallèlement à la demande faite en Europe, une demande d'enregistrement de la nouvelle indication (traitement des patients atteints de SHU lié à *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxines) sera soumise à la FDA.

II.4.2.1. L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

FDA - Food and Drug Administration

La FDA est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux au sein du Ministère de la Santé et des services sociaux (137).

La FDA a pour missions de :

- protéger la santé publique en s'assurant de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments à usage humain et animal, des vaccins et produits biologiques, des

dispositifs médicaux et de la plupart des aliments, cosmétiques et produits de régime ainsi que des produits qui émettent des rayonnements ;

- réglementer les produits à base de tabac ;
- favoriser l'innovation ;
- favoriser l'harmonisation internationale.

Son principe fondamental est qu'aucun médicament ne peut être commercialisé aux Etats-Unis tant que la preuve de son efficacité et de sa sécurité n'a pas été apportée. Pour cela il est nécessaire de se référer à la réglementation et aux directives, de rencontrer les experts ou de correspondre avec eux le plus fréquemment possible.

Les responsabilités de la FDA s'étendent aux 50 états, au district de Columbia, à Puerto Rico, à Guam, aux Iles Vierges, aux Samoa américaines et aux autres territoires et possessions américaines.

Le « Code of Federal Regulations » (CFR) est la codification des règles générales et permanentes publiées dans le Registre Fédéral par les ministères et organismes exécutifs du gouvernement fédéral. Il est divisé en 50 Titres représentant les vastes domaines soumis à la réglementation fédérale. Le Titre 21 contient toute la réglementation relative aux médicaments et aux aliments.

OOPD – Office of Orphan Product Development

L'OOPD est le service pour le développement des médicaments orphelins. Sa mission est de faire progresser l'évaluation et le développement des produits (médicaments, biotechnologies, dispositifs médicaux ou alicaments) qui s'avèrent prometteurs pour le diagnostic ou le traitement de pathologies rares. Pour s'acquitter de cette mission, l'OOPD évalue les données scientifiques et cliniques soumises par les laboratoires pour identifier et désigner les produits les plus prometteurs et faire progresser le développement scientifique de ces médicaments.

L'OOPD travaille également sur toutes les questions liées aux pathologies rares en collaboration avec les communautés médicales et de recherche, les organisations professionnelles, les structures académiques, les agences gouvernementales et les associations de patients.

Ce service prévoit des mesures incitatives pour les laboratoires qui développent des médicaments destinés au diagnostic ou au traitement des maladies rares. Le programme de désignation des médicaments orphelins octroie le statut de médicament orphelin aux médicaments définis comme destinés au traitement sûr et efficace, au diagnostic ou à la prévention des pathologies rares qui affectent moins de 200 000 patients aux Etats-Unis ou qui affectent plus de 200 000 patients mais dont les profits ne dépasseront pas les coûts de développement.

CDER - Center for Drug Evaluation and Research

Le CDER est le centre pour la recherche et l'évaluation des médicaments. Il fait partie du bureau des produits médicaux et du tabac.

Le CDER remplit une mission essentielle de santé publique en faisant en sorte que des médicaments sûrs et efficaces soient disponibles pour améliorer la santé du peuple américain.

Au sein de la FDA, le CDER réglemente les médicaments soumis à prescription et les médicaments grand public, y compris les médicaments issus des biotechnologies (anticorps monoclonaux, protéines à usage thérapeutique, immunomodulateurs, facteurs de croissance et cytokines) et les génériques. C'est un organisme de surveillance du système de santé américain. Sa mission la mieux connue est l'évaluation des demandes de mise sur le marché de nouveaux médicaments. Le CDER fait en sorte que le rapport bénéfice/risque des médicaments soit toujours en faveur des patients et que ceux-ci aient accès le plus rapidement possible aux traitements innovants. Le CDER supervise la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments. En cas d'effets indésirables inattendus détectés après l'approbation, le CDER prend les mesures pour informer le public, modifier les informations du produit ou, si nécessaire, retirer le médicament du marché.

II.4.2.2. Procédure d'enregistrement

La demande d'enregistrement de la nouvelle indication sera soumise à la FDA sous la forme d'un sBLA ou « supplemental Biological License Application », plus précisément un supplément lié à l'efficacité.

Le BLA, Biological License Application, est le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché américain d'un produit biologique. Il est régulé par les parties 600 à 680 du

Titre 21 du CFR. Un BLA est soumis par toute personne ou entité légale engagée dans la fabrication ou par le demandeur d'AMM prenant la responsabilité de la conformité du produit et de l'établissement aux normes.

Le BLA comprend les informations liées au demandeur, au produit, à sa fabrication, aux études précliniques, aux études cliniques et à l'étiquetage (dont RCP, notice, conditionnement...). Le formulaire de demande est appelé « form 356h ». Il détaille les requis du dossier. Le supplément lié à l'efficacité devra comporter les informations spécifiques de la nouvelle indication demandée. La demande d'autorisation est effectuée au format eCTD.

L'éculizumab étant un anticorps monoclonal. Il fait partie des produits dont la responsabilité a été transférée au CDER en 2003 (138).

Pour accélérer la procédure et la revue du dossier, le laboratoire demandera une « Priority Review » ou Revue Prioritaire. Cette désignation signifie que l'objectif de la FDA est de donner suite à une demande dans les 6 mois suivant la soumission du supplément efficacité (au lieu des 10 mois pour un dossier standard).

Une revue prioritaire dirige toute l'attention et les ressources du CDER vers l'évaluation des demandes d'AMM de médicaments qui, s'ils sont approuvés, permettront une amélioration significative de la sécurité et de l'efficacité du traitement, du diagnostic ou de la prévention de pathologies graves et dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits.

Une amélioration significative peut-être démontrée par :

- la preuve d'une meilleure efficacité du traitement, du diagnostic ou de la prévention de la pathologie ;
- l'élimination ou la réduction significative d'un effet secondaire limitant le traitement ;
- une amélioration documentée de l'observance des patients conduisant à de meilleurs résultats ;
- la preuve de la sécurité et de l'efficacité dans une nouvelle sous-population.

La FDA informera le laboratoire de sa décision d'appliquer ou non une Revue Prioritaire dans les 60 jours suivant la soumission du dossier. La désignation d'un médicament comme

« prioritaire » ne modifie ni les standards scientifiques et médicaux ni la qualité de la preuve nécessaire.

L'approbation du BLA constituera la confirmation que les établissements et le produit sont conformes aux exigences permettant d'assurer la sécurité, la pureté et l'efficacité du dit produit.

II.4.2.3. Collaboration entre l'EMA et la FDA

Aux Etats-Unis, le développement d'un médicament passe par de nombreuses interactions entre les laboratoires pharmaceutiques et la FDA au cours des phases précliniques et cliniques.

La collaboration entre la FDA et l'EMA se traduit par des accords de confidentialité depuis 2003 (139). Cette collaboration se traduit par une harmonisation de la demande de désignation orpheline dont le formulaire est commun. De même, depuis février 2010, un rapport annuel commun de désignation orpheline est requis pour les deux agences (140).

Au cours du développement de l'anticorps monoclonal, la collaboration des deux agences est utilisée dans le cadre d'un avis scientifique commun : une téléconférence à laquelle les évaluateurs des deux agences participent permet de discuter de points scientifiques en réponse à des questions portant sur le développement du médicament. Cette procédure permet d'identifier les questions clefs simultanément, d'éviter les doublons et donc d'optimiser le plan de développement, mais également de réaliser une économie de temps et de ressources.

II.4.3. Enregistrement au Canada

Très peu de données épidémiologiques sont disponibles pour le syndrome hémolytique et urémique typique au Canada. Cependant il semblerait que l'on puisse extrapoler l'épidémiologie américaine au Canada. Le marché potentiel de l'éculizumab est donc important. De plus, le Canada est un pays riche où l'accès au soin est facile et où le gouvernement valorise l'innovation.

On y envisagera donc l'enregistrement de la nouvelle indication de l'éculizumab.

II.4.3.1. L'Agence canadienne du médicament

HC – Health Canada

Santé Canada (ou Health Canada) est le ministère de la santé au Canada, chargé de l'évaluation des produits de santé. L'objectif de Santé Canada est de classer les Canadiens parmi les populations les plus saines au Monde (141).

Pour cela, Santé Canada :

- fonde son travail sur une recherche scientifique de haute qualité ;
- consulte constamment les Canadiens sur leurs besoins médicaux à long terme ;
- informe les Canadiens sur la prévention des pathologies et les risques évitables ;
- encourage les Canadiens à prendre en charge leur santé – par exemple en augmentant leur activité physique et en adoptant un régime alimentaire équilibré.

Santé Canada administre de nombreux textes législatifs, développe et met en application les règlements de cette loi qui ont un impact direct sur la santé et la sécurité des Canadiens.

TPD – Therapeutic Products Directorate

La TPD est la direction des produits thérapeutiques. C'est l'autorité nationale qui réglemente, évalue et surveille la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques et diagnostiques enregistrés au Canada.

La TPD a fixé des objectifs compétitifs de performance pour l'évaluation des dossiers. Le temps d'évaluation dépend du produit, de la qualité de la soumission et de la charge de travail

de la TPD au moment de l'évaluation du dossier. Aujourd'hui le procédé d'évaluation dure en moyenne 18 mois, de la soumission du dossier à la décision.

BGTD - Biologics and Genetic Therapies Directorate

La BGTD est la direction des médicaments biologiques et de thérapie génique. C'est l'autorité nationale qui réglemente les médicaments biologiques et les produits radiopharmaceutiques à usage humain au Canada. Ces produits incluent sang et dérivés du sang, agents hémostatiques, vaccins, hormones, enzymes, anticorps monoclonaux, thérapies géniques et cellulaires, tissus et organes.

II.4.3.2. Procédure d'enregistrement

L'éculizumab est enregistré au Canada sous le nom de spécialité Soliris® dans le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne depuis le 29 janvier 2009 et dans le traitement des patients atteints de SHU atypique depuis le 6 mars 2013.

Comme il n'existe pas de statut orphelin au Canada, une soumission accélérée sera demandée. En effet la TPD a mis en place une « revue prioritaire » qui permet d'accélérer le processus d'évaluation pour les médicaments prometteurs pour le traitement des pathologies menaçant le pronostic vital ou sévèrement handicapantes (cancers, SIDA, maladie de Parkinson) pour lesquelles il n'existe que très peu d'autres traitements. La durée attendue de l'évaluation est alors de 180 jours au lieu de 18 mois. Dans le cas de l'éculizumab, anticorps monoclonal, la demande de « revue prioritaire » sera envoyée à la BGTD.

Une fois la « revue prioritaire » accordée, la soumission devra être réalisée dans les 60 jours. Le laboratoire soumettra une « Supplemental New Drug Submission » (S/NDS) pour la demande d'enregistrement de la nouvelle indication.

Depuis septembre 2010, la soumission du dossier s'effectue au format eCTD. Le dossier soumis à l'EMA pourra être utilisé comme base, tout en notant que le module 2 devra être adapté aux exigences de l'autorité canadienne (141).

L'AMM obtenue est illimitée au Canada. La protection des données est de 8 ans à partir de la date d'obtention de l'AMM, soit 6 ans d'exclusivité des données et 2 ans d'exclusivité commerciale.

II.4.3.3. Collaboration entre l'EMA et HC

Santé Canada a des accords de confidentialité avec l'EMA afin d'améliorer l'accès aux patients de médicaments innovants. Ces accords permettent l'échange d'informations entre les deux agences concernant notamment les avis scientifiques.

Cette collaboration entre les agences sera utilisée dans le développement clinique de l'éculizumab puisque le Canada requiert l'inclusion, dans les études cliniques de phase III, d'au moins 100 patients pendant un an afin d'évaluer la sécurité du produit ou de 300 à 600 patients pendant six mois. Un dialogue avec Santé Canada sera mis en place dès les phases précliniques du développement de l'éculizumab.

II.5. La deuxième vague d'enregistrement

Dans la deuxième vague nous présenterons la demande d'enregistrement de la nouvelle indication de l'éculizumab en Australie, en Suisse et au Japon. Ces pays ne nécessitent pas la soumission d'un CPP. Le dossier de demande pourra donc y être soumis juste après les soumissions de la première vague.

Tout comme les pays de la première vague, ces pays sont des pays industrialisés, dont les contextes politiques et socio-économiques sont stables, dont les populations ont un pouvoir d'achat élevé et qui présentent des systèmes de santé développés.

Ils sont tous concernés par le SHU typique dont les données épidémiologiques confirment le besoin d'y enregistrer l'éculizumab dans cette indication.

II.5.1. Enregistrement en Australie

Le STEC-SHU est une maladie très rare en Australie (environ 20 cas par an) pour près de 23 millions d'habitants. Cette pathologie concerne les enfants de moins de 4 ans essentiellement et il existe un besoin réel de médicament. La TGA favorisant financièrement l'enregistrement des médicaments orphelins, l'Australie est un marché intéressant à viser.

II.5.1.1. L'Agence australienne du médicament

En Australie, l'autorité compétente est la « Therapeutic Goods Administration » (TGA) qui fait partie du département de la Santé et du Vieillissement du gouvernement. Son objectif est de protéger la santé publique et d'assurer la sécurité de tous en réglementant les produits de santé importés ou fabriqués en Australie ou destinés à l'exportation. Ces produits incluent les médicaments, les dispositifs médicaux, le sang et les dérivés du sang, mais également certains produits usuels tels que les crèmes solaires (143).

Tout produit pour lequel des allégations thérapeutiques sont faites doit être listé, enregistré ou inclus dans le Registre Australien des Biens Thérapeutiques (ARTG) avant de pouvoir être commercialisé en Australie.

La TGA évalue les produits de santé avant leur commercialisation et les surveille une fois qu'ils sont sur le marché. Elle réglemente également les fabricants de produits de santé pour s'assurer qu'ils répondent aux normes de qualité de fabrication. Une équipe d'inspecteurs

réalise des audits des sites de fabrications à travers le Monde pour garantir que les produits commercialisés en Australie sont de haute qualité.

La TGA administre la Loi sur les produits de santé de 1989 ou « Therapeutic Goods Act ». Cette loi fournit un cadre pour la gestion des risques offrant à la communauté australienne un accès rapide à des produits thérapeutiques qui sont toujours sûrs, efficaces et de haute qualité.

L'Agence australienne travaille en collaboration avec les consommateurs, les professionnels de santé, les industries et ses homologues internationaux afin de réglementer efficacement les produits de plus en plus complexes résultant de l'évolution scientifique rapide.

II.5.1.2. Stratégie d'enregistrement

La nouvelle indication de l'éculizumab sera enregistrée en Australie où le médicament est indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

En Australie, l'enregistrement d'une nouvelle indication est une soumission de catégorie 1, tout comme l'enregistrement d'une nouvelle entité chimique.

Des patients australiens seront inclus dans les essais internationaux de phase II/III. Pour cela il faudra soumettre un dossier de demande d'autorisation d'essais cliniques par la voie « Clinical Trials Notification » (CTN). La demande est directement faite aux comités d'éthique pour la recherche humaine (HREC) qui évaluent la validité du protocole de l'essai, son acceptabilité éthique et l'efficacité et la sécurité du médicament. Le consentement final pour la réalisation d'un essai est donné par la TGA après avis des HREC. L'essai pourra commencer après notification à la TGA. L'éculizumab étant un produit biologique il faudra attendre l'accord de la TGA pour l'importation des unités thérapeutiques.

Une demande d'enregistrement sur l'ARTG est ensuite soumise. Il s'agit d'un dossier regroupant des données de qualité, de sécurité et d'efficacité. Il est soumis aux formats papier et NeeS.

La demande est d'abord évaluée d'un point de vue administratif pour s'assurer de sa conformité aux recommandations, puis scientifiquement par les différentes sections. S'ensuit une série de questions-réponses avant la décision finale du « delegate ». Le comité australien

d'évaluation des médicaments (ADEC) donne généralement des conseils pour les nouveaux médicaments (figure 20).

Il n'existe pas de département ni de processus d'évaluation spécifique pour l'évaluation des produits biologiques. Il n'existe pas non plus de cadre légal pour l'évaluation des médicaments orphelins, mais la TGA s'efforce d'en raccourcir les délais.

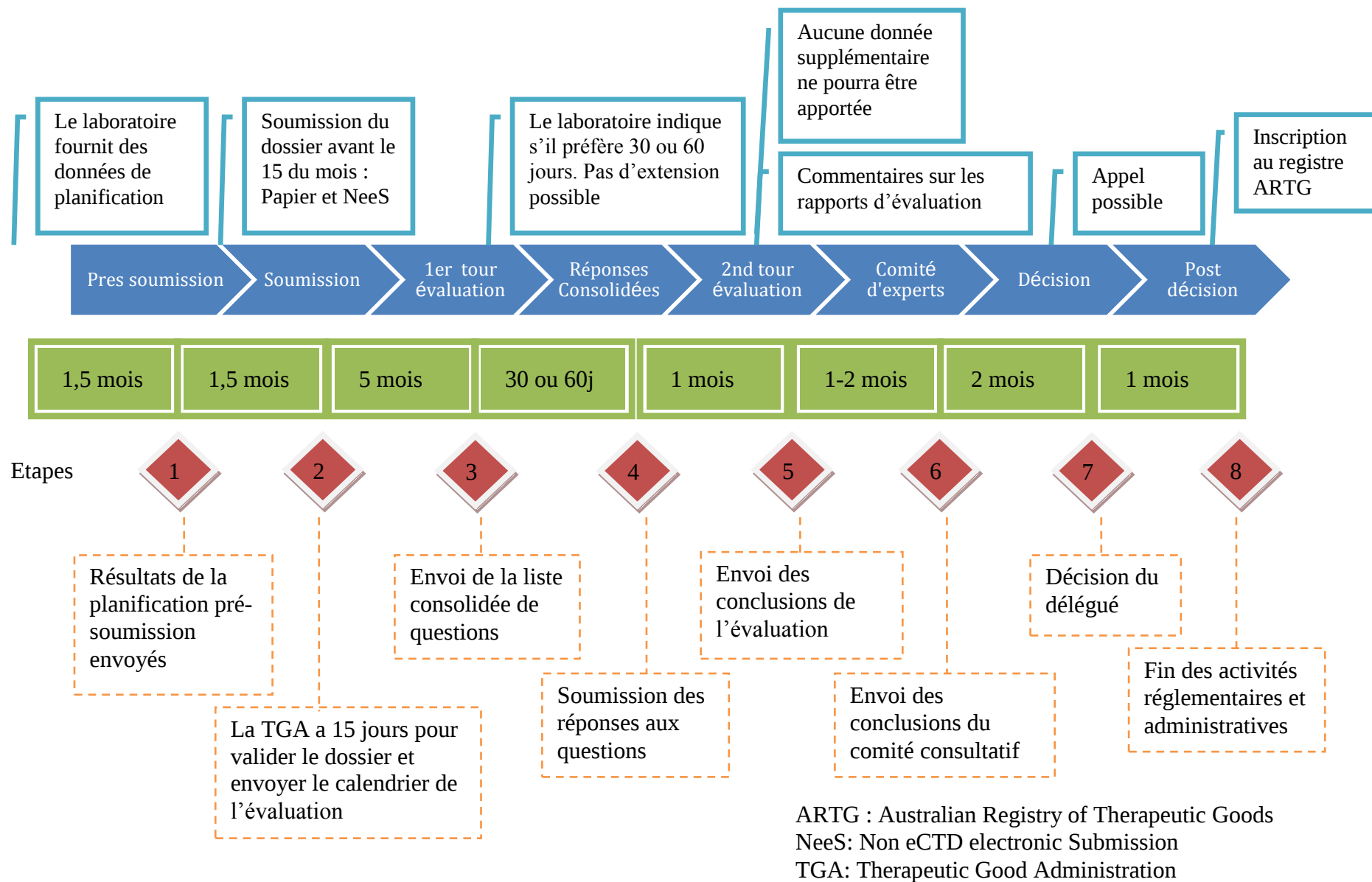


Figure 18. Processus d'évaluation des médicaments par la TGA en Australie

II.5.2. Enregistrement en Suisse

Les arguments présentés précédemment pour les autres pays sont valables également pour la Suisse. Aussi, l'enregistrement en Suisse permettra de couvrir l'Europe géographique puisque la Suisse ne fait pas partie de l'Union Européenne.

L'épidémiologie du SHU typique y est comparable à celle des autres pays d'Europe créant un besoin en traitement curatif et les pré-requis pour l'enregistrement sont similaires à ceux de l'Union Européenne. De plus, le laboratoire pourra bénéficier d'une procédure rapide pour un accès facilité du médicament au marché.

Enfin, les laboratoires Alexion Pharmaceuticals sont bien présents en Suisse puisque leur siège international y est implanté.

II.5.2.1. L'Agence suisse du Médicament

L'agence du médicament en Suisse est appelée Swissmedic. C'est un organe de droit public de la confédération, qui est rattaché au département fédéral de l'intérieur, mais organisé et géré de manière autonome. Swissmedic évalue l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments pour l'homme et l'animal. Ses rôles clés sont :

- de délivrer les AMM des médicaments ;
- d'octroyer les autorisations d'exploitation pour la fabrication et le commerce de gros ;
- de réaliser les inspections ;
- de surveiller le marché du médicament et du dispositif médical ;
- de contrôler la vente des stupéfiants ;
- d'analyser en laboratoire la qualité des médicaments ;
- d'avoir une activité législative et de normalisation.

Swissmedic n'évalue pas les dossiers de prix et de remboursement. Le médicament en Suisse est régi par la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux [Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh du 15/12/00)] et par un certain nombre d'ordonnances d'application (144).

II.5.2.2. Procédure d'enregistrement

L'éculizumab est enregistré en Suisse depuis le 4 janvier 2010 dans le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne sous le nom de Soliris®.

D'après l'ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, l'enregistrement d'une nouvelle indication en Suisse est appelé « modification essentielle » et nécessite une nouvelle procédure d'autorisation du médicament.

Le dossier sera soumis au format eCTD européen avec un module 1 spécifique. Tout contact avec les évaluateurs de Swissmedic est impossible en cours de la procédure. Le rapport d'évaluation de Swissmedic n'est pas rendu public.

Pour l'enregistrement de la nouvelle indication de l'éculizumab, la procédure rapide d'autorisation (PRA) sera demandée à Swissmedic 3 à 6 mois avant la soumission du dossier. Pour pouvoir bénéficier de cette procédure, le produit doit répondre à 3 critères (145):

1. Traitement prometteur contre une maladie grave, invalidante ou mortelle

Le terme « prometteur » signifie que l'on peut présumer que le traitement réduira le risque de handicap ou de décès. Cela doit être démontré dans des essais cliniques avec au moins un critère d'évaluation primaire. Les critères d'évaluation primaire considérés sont : la pertinence clinique, les événements se sont produits assez souvent au cours de la période d'essai pour permettre une évaluation de l'étendue de l'effet, le traitement agit directement sur la survenue de l'événement (décès ou invalidité).

2. Possibilités actuelles de traitement inexistantes ou insatisfaisantes

Le nouveau traitement proposé doit améliorer les options thérapeutiques en reposant sur des preuves scientifiques nouvelles.

3. Le médicament promet un bénéfice thérapeutique élevé

Cela signifie que les bénéfices thérapeutiques sont significativement supérieurs aux traitements actuellement enregistrés ou au traitement standard actuel. Le bénéfice thérapeutique doit être suffisamment important pour être considéré comme probable sans une évaluation détaillée des données.

Pour demander une procédure rapide, les éléments suivants devront être soumis :

- la justification scientifique que les 3 critères sont remplis,
- la publication complète des références citées dans la justification,
- le résumé des caractéristiques du produit .

Swissmedic rendra sa décision dans les 4 semaines suivant la demande. L'AMM peut ainsi être obtenue plus rapidement que par une procédure normale (jusqu'à six mois de moins).

Si Swissmedic approuve la demande de procédure rapide, le dossier de demande de modification peut être soumis au plus tôt deux mois et au plus tard six mois après la décision officielle. Le laboratoire devra informer Swissmedic, par écrit, de sa date de soumission au moins deux mois avant la soumission.

Le laboratoire peut demander, si besoin, une réunion de pré-soumission avec Swissmedic pour une discussion préliminaire sur le dossier. Cette réunion est recommandée afin d'éviter une objection formelle lors de la soumission de la documentation. Cette réunion doit avoir lieu au moins un mois avant la soumission.

Seront discutés à cette réunion :

- la « liste de contrôle » officielle complétée,
- l'index de la documentation scientifique et des documents administratifs,
- l'aperçu et le résumé clinique,
- les fabricants concernés, le cas échéant,
- le format de soumission (papier ou eCTD),
- la date d'envoi d'éventuels documents supplémentaires.

Le but de cette discussion est de s'assurer que le dossier est complet et qu'il n'y aura pas d'objection formelle au moment de la soumission.

Dans la procédure rapide, le laboratoire devra soumettre la même documentation que pour une procédure normale.

L'évaluation du dossier en procédure rapide durera 140 jours au lieu des 330 jours d'une procédure normale.

Le laboratoire peut demander une réduction ou une exonération des frais d'évaluation. Généralement, ces demandes sont prises en compte par Swissmedic, mais l'agence peut imposer des conditions.

II.5.3. Enregistrement au Japon

Il sera intéressant pour le laboratoire d'enregistrer la nouvelle indication au Japon.

En effet, le Japon est le deuxième marché pharmaceutique mondial et est un marché attractif. Sa croissance a récemment été entravée par la réduction, par le gouvernement, des prix des médicaments, qui dans le but de réduire les dépenses de santé. De plus, l'augmentation progressive de la part de marché et de la concurrence des génériques a fait baisser la valeur du marché et continuera de le faire tant que la politique du gouvernement favorisera leur utilisation.

Toutefois, l'assouplissement des directives réglementaires, une population vieillissante et un portefeuille solide de produits devraient donner une forte impulsion à la croissance du marché pharmaceutique japonais.

De plus, comme indiqué précédemment, le STEC-SHU est un problème important de santé publique au Japon et l'enregistrement d'un traitement curatif est un besoin réel.

Enfin, et malgré des contraintes comme la nécessité d'une présence locale du laboratoire, la rédaction de certains modules du dossier en japonais ou l'obligation de réaliser des essais cliniques au Japon ou incluant un certain nombre de patients japonais, le Japon est une porte d'entrée pour le marché pharmaceutique asiatique.

II.5.3.1 Agence Japonaise

Les autorités de santé au Japon sont (146):

- le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être (MHLW),
- l'Agence pharmaceutique et des dispositifs médicaux (PMDA).

Le MHLW est chargé des affaires réglementaires pharmaceutiques au Japon. Il prévoit les politiques de santé de la nation et s'assure de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des

médicaments, cosmétiques et dispositifs médicaux. Il n'existe pas d'agence du médicament à proprement parler. Plusieurs structures se partagent les responsabilités :

- le bureau de la politique de santé,
- le bureau de la sécurité pharmaceutique et alimentaire, chargé des études cliniques, des revues de demande d'autorisation, des mesures de sécurité post-commercialisation, de la rédaction des réglementations et recommandations,
- le conseil des affaires pharmaceutiques et de l'assainissement alimentaire, organe consultatif du MHLW,
- l'institut national des sciences de la santé,
- le bureau régional de la santé et du bien-être.

Le PMDA est une organisation administrative indépendante créée en 2004, qui gère l'évaluation des médicaments depuis le stade préclinique jusqu'à la surveillance post-commercialisation, les inspections BPC, BPL et BPF et les opérations de pharmacovigilance (147). Elle est organisée par aires thérapeutiques.

Le MHLW et le PMDA se partagent les responsabilités de la façon suivante :

- le PMDA est responsable des évaluations des dossiers et des opérations de pharmacovigilance, il apporte des conseils aux laboratoires et réalise les inspections BPF, BPL et BPC ;
- le MHLW prend la majorité des décisions et s'occupe de l'administration.

Au Japon, le médicament est régi par la Loi sur les Affaires Pharmaceutiques (J-PAL) depuis 1943, le but étant d'apporter à la population les médicaments les plus sûrs et les plus efficaces le plus rapidement possible (147).

II.5.3.2. Procédure d'enregistrement

L'éculizumab a été approuvé en avril 2010 dans le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et en 2013 dans le traitement des patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique. L'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement des patients atteints de Syndrome Hémolytique et Urémique typique sera envisagé au Japon une fois la preuve de l'efficacité démontrée et le statut orphelin obtenu.

Au Japon, l'enregistrement d'une nouvelle indication est une variation. Si le médicament obtient la désignation orpheline, il pourra bénéficier d'une revue prioritaire.

Dans le cas des médicaments orphelins, le PMDA décide des données requises comme support à la demande au cas par cas. La réalisation d'essais cliniques au Japon ou incluant des patients japonais est très importante et le nombre de patients japonais nécessaires sera également déterminé au cas par cas. Les données venant des patients non japonais serviront de données de référence. Le support de leaders d'opinion ou de médecins, notamment les spécialistes de la pathologie concernée, est très important pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

L'enregistrement de médicaments au Japon doit prendre en compte les exigences propres au Japon (figure 20).

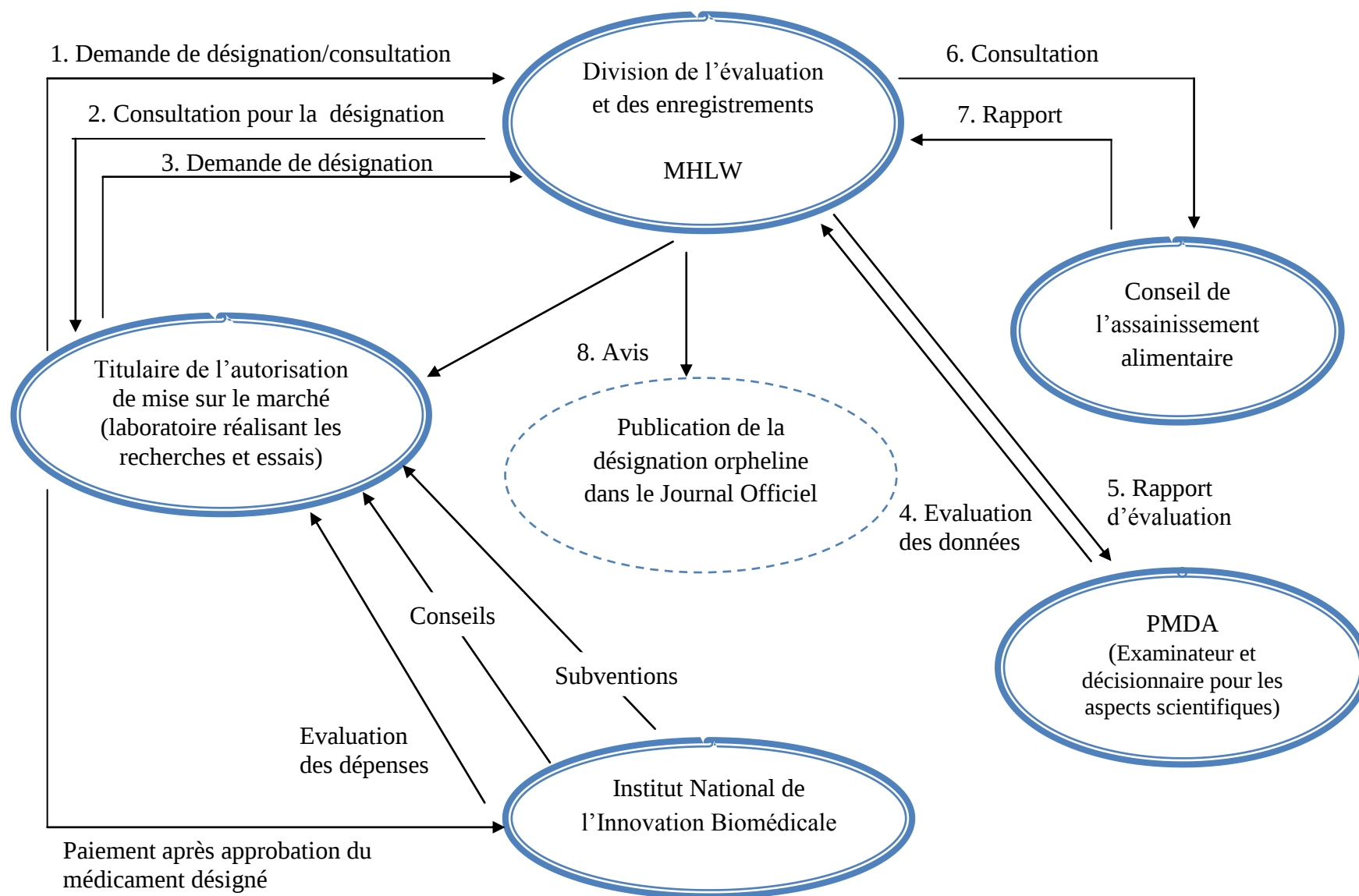


Figure 19. Processus de demande, de revue et d'approbation d'un médicament orphelin au Japon

II.6. La troisième vague d'enregistrement

La troisième vague d'enregistrement de la nouvelle indication de l'éculizumab concernera certains pays d'Amérique latine : Colombie, Mexique, Brésil et Argentine.

Pendant de nombreuses années, les laboratoires pharmaceutiques ont considérés les pays émergents comme des destinations de production peu chère, avec des salaires bas et un environnement réglementaire souvent moins strict. Alors que ces pays détiennent aujourd'hui une part de plus en plus grande du marché pharmaceutique mondial, ils modifient et adaptent leurs réglementations afin de rivaliser avec les attentes de qualité des marchés fortement réglementés tels que l'UE et les Etats-Unis, tout en répondant à leur propres besoins d'approvisionnement.

Les pays d'Amérique latine ont aujourd'hui fermement établi leur présence dans le marché pharmaceutique mondial, menés en grande partie par une croissance considérable au Brésil et au Mexique. Depuis 2007, ils sont la région du Monde où la croissance du marché pharmaceutique est la plus importante incitant de nombreuses compagnies à développer leur stratégie afin d'accéder à ce marché.

Le Brésil, l'Argentine, le Mexique et la Colombie sont aujourd'hui les pays les mieux classés d'Amérique latine en matière de rapport bénéfice/risque pour les industries pharmaceutiques.

C'est pour cela que nous viserons ces quatre pays en priorité. Des études épidémiologiques de la maladie seront effectuées afin de confirmer l'intérêt d'une soumission dans ces pays.

D'une manière générale, les pays d'Amérique Latine n'ont pas de requis concernant le nombre de patients locaux à inclure dans les essais cliniques. Cependant, afin d'engager un dialogue précocement avec les autorités locales et de collecter des données pour caractériser le profil de sécurité et d'efficacité de l'éculizumab, l'inclusion de patients locaux sera prévue dans une des études de phase II/III.

II.6.1 Enregistrement en Colombie

La Colombie est un pays de 47 millions d'habitants dont 30% des habitants ont moins de 15 ans. Selon le ministère de la santé, près de 96% de la population disposait d'une couverture médicale en 2012. La Colombie sert de plate-forme à bon nombre d'industries

pharmaceutiques pour réexporter sur le continent, notamment vers les pays membres de la Communauté Andine des Nations (Equateur, Pérou, Bolivie et Colombie).

Les ventes du sous-secteur des laboratoires pharmaceutiques ont connu une croissance de 11 % au cours des 3 dernières années. Selon AFIDRO (Association des Laboratoires Pharmaceutiques de Recherche et Développement), les ventes de produits pharmaceutiques se réalisent à travers deux canaux : le canal institutionnel (distribution via le Système Général de la Sécurité Sociale et de Santé – SGSSS), qui représente près de 30 % des ventes, et le canal commercial. Ce dernier a enregistré en 2013 des ventes supérieures à 3000 milliards de pesos colombiens, soit approximativement 1,16 milliard d’euros. Les exportations colombiennes de médicaments ont enregistré de beaux résultats, atteignant environ 273 millions d’euros en 2012. Ces chiffres sont en constante augmentation avec une croissance moyenne de 15 % par an.

II.6.1.1. L’Institut National de Vigilance des Médicaments et Aliments

L’Autorité réglementaire en Colombie est l’Institut National de Vigilance des Médicaments et Aliments (INVIMA) (148).

L’INVIMA reconnaît l’expertise clinique et technique de certains pays et en tient compte dans l’évaluation de dossiers d’enregistrements de médicaments. La Communauté Européenne ainsi que les Etats-Unis sont des pays de référence.

II.6.1.2. Procédure d’enregistrement

L’éculizumab est enregistré en Colombie dans le traitement des patients atteints d’hémoglobinurie paroxystique nocturne

En Colombie, l’enregistrement d’une nouvelle indication est une « modification substantielle » qui devra être évaluée par l’INVIMA après évaluation par la Commission de Révision des Produits Pharmaceutiques. La procédure d’évaluation pharmacologique des nouvelles entités chimiques s’applique ici, cependant l’INVIMA doit faire part de sa décision en 60 jours (figure 21).

L’évaluation pharmacologique est la procédure par laquelle les autorités se font une opinion sur l’utilité, la commodité et la sécurité d’un médicament. C’est la revue des données

précliniques et cliniques. Elle est réalisée par la Commission de Révision des Produits Pharmaceutiques.

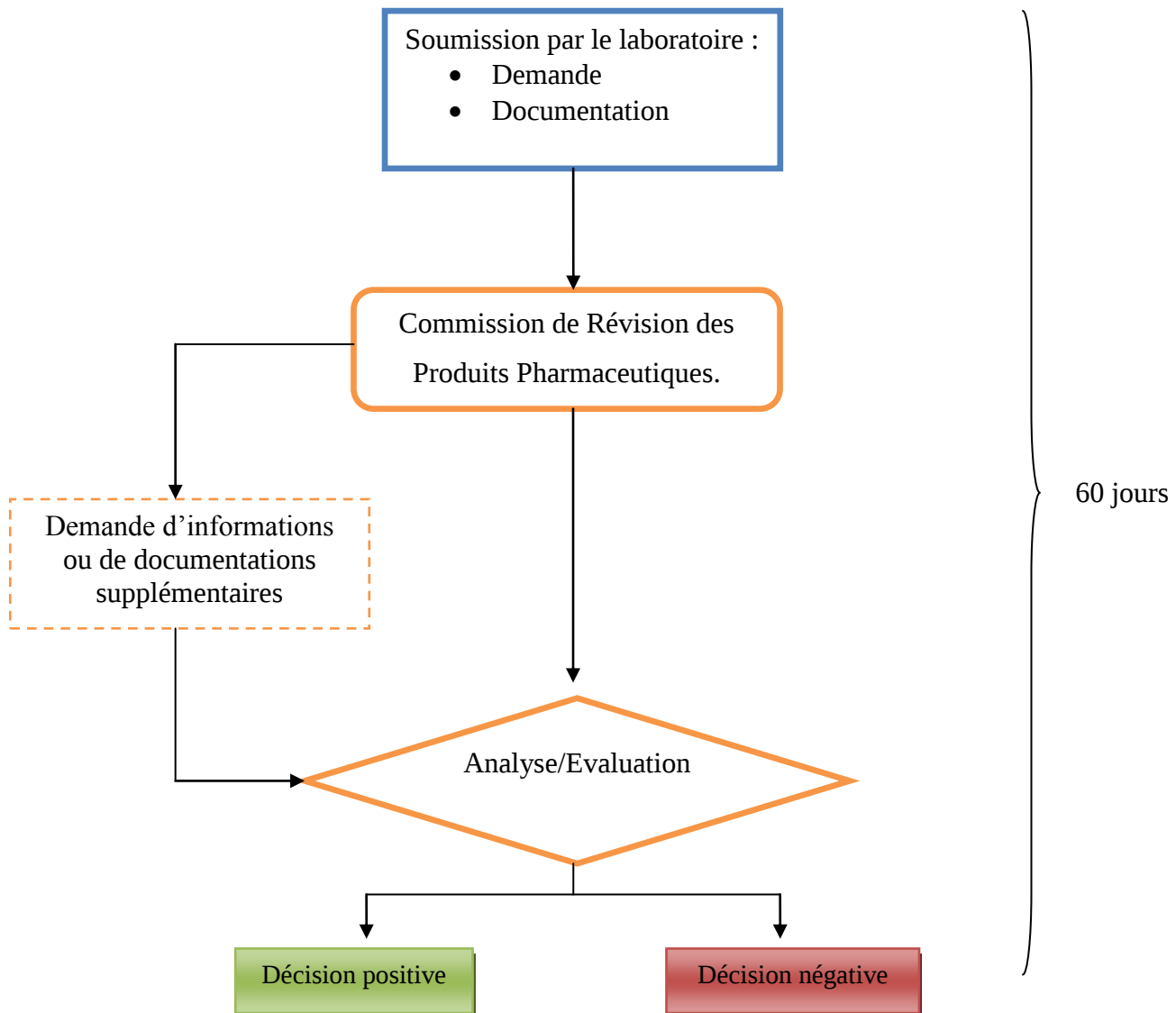


Figure 20. Diagramme de la procédure d'évaluation pharmacologique des médicaments par l'INVIMA en Colombie.

Comme le CPP ne doit être présenté qu'à l'étape administrative suivant l'étape pharmacologique, la demande d'enregistrement de la nouvelle indication peut être anticipée dès l'obtention de l'avis positif du CHMP dans la procédure centralisée. Ainsi, durant la

période d'évaluation pharmacologique en Colombie, le Commission Européenne accorde l'autorisation de mise sur le marché et le CPP peut être émis.

Comme l'éculizumab est un produit biologique, des échantillons devront être fournis lors de l'enregistrement.

Le certificat d'enregistrement est valable pour 5 ans. Les renouvellements doivent donc être soumis tous les 5 ans.

II.6.2. Enregistrement au Mexique

En 2012, le Mexique comptait plus de 110 millions d'habitants dont près de 30% avaient moins de 15 ans (149). Le Mexique est considéré comme un marché en pleine croissance pour les produits pharmaceutiques et représente le 9e marché le plus important au monde. Selon ProMexico, l'institution gouvernementale chargée de coordonner et d'attirer les investissements directs étrangers, près de 200 industries pharmaceutiques sont implantées au Mexique. La valeur de la production de l'industrie pharmaceutique mexicaine représentait 11,2 milliards de dollars américains en 2011, soit 1,3 % du PIB mexicain et 7,8 % du PIB manufacturier. En 2014, il est estimé que cette production s'établira autour de 15 milliards de dollars américains.

Le secteur de la santé au Mexique a connu une croissance importante au cours des dernières années, notamment grâce au dynamisme de la médecine privée puis à la volonté du gouvernement d'améliorer l'accès et la qualité des soins de santé. En 2010, la valeur de ce secteur était estimée à 13,48 milliards de dollars américains. Le secteur des produits pharmaceutiques est un marché essentiellement axé sur les importations ; celles-ci représentent près de 60 % de la consommation nationale.

Bien qu'une large partie de la population mexicaine continue d'assumer la totalité des frais d'achat des médicaments, le gouvernement augmente constamment ses dépenses en matière de soins de santé et élargit l'accès aux programmes d'assurances publiques (150).

II.6.2.1. Les Autorités de Santé au Mexique

▪ Au Mexique, le Ministère de la Santé coordonne le Système National des Soins de Santé (151). Parmi ses obligations, on trouve :

- l'établissement et la mise en œuvre de la politique nationale relative à la santé, selon les lois en vigueur et le mandat donné par l'exécutif fédéral,
- la coordination des programmes et services de soin,
- la promotion pour la décentralisation des services de soin,
- le support aux activités scientifiques et technologiques relatives à la santé,
- la mise à jour des dispositions légales relatives à la santé.

▪ La Commission Fédérale pour la Protection de la Santé contre les risques relatifs à la Santé Publique (COFEPRIS) est responsable de la régulation, du contrôle, de la surveillance et de l'amélioration sanitaire concernant (152):

- le contrôle sanitaire des établissements de santé, des organes et tissus,
- les médicaments, les remèdes à base de plante et autres biens thérapeutiques,
- les aliments et suppléments alimentaires,
- les boissons alcoolisées et non-alcoolisées,
- les cosmétiques, produits tabagiques, pesticides, nutriments végétaux, substances toxiques et dangereuses, produits chimiques essentiels, précurseurs chimiques, stupéfiants et psychotropes,
- les produits issus des biotechnologies, les matières premières et excipients utilisés dans la préparation des produits mentionnés ci-dessus ainsi que les établissements destinés à leur traitement ou à leur stockage,
- les sources de radiations ionisantes utilisées à des fins médicales,
- les méfaits des facteurs environnementaux,
- la santé au travail
- l'import et l'export de médicaments

▪ Enfin, le Conseil Général de la Santé est un organisme répondant directement au Président de la République. Ses responsabilités comprennent :

- l'établissement de la liste des compagnies agissant comme fabricants pharmaceutiques, de la liste des établissements à pathologies de « haute priorité » et sources de radiations ionisantes,
- l'avis sur les projets de recherche scientifique,
- la détermination des produits qui doivent être inclus dans le formulaire gouvernemental,
- l'analyse des dépositions légales relatives à la santé et la proposition de modifications ou d'ajouts.

II.6.2.2. Procédure d'enregistrement

Au Mexique, l'enregistrement d'une nouvelle indication est une variation de type COFEPRIS-04-015-J. Le dossier de demande devra comporter les informations du produit mises à jour ainsi que les données cliniques à l'appui de la nouvelle indication (152).

Les résultats d'études cliniques provenant du Canada, des Etats-Unis et de l'UE pourront être acceptés. Ces études cliniques doivent démontrer la sécurité et l'efficacité du médicament et doivent avoir été publiées dans des revues de renommée internationale. En cas de données insuffisantes, la COFEPRIS requerra la réalisation d'études cliniques de phase III supplémentaires au Mexique afin de démontrer l'efficacité du produit chez les patients mexicains.

Dans le cas d'une nouvelle indication, l'opinion sera donner dans les 40 jours suivant la date de soumission.

Un CPP devra être fourni afin d'obtenir l'autorisation. Il devra provenir d'un pays reconnu par les Autorités : Brésil, Etats-Unis, UE, Australie ou Nouvelle-Zélande. En cas de soumission parallèlement à l'UE ou aux Etats-Unis, un essai clinique devra être réalisé au Mexique avec des patients mexicains.

Il est fortement recommandé aux entreprises d'avoir un distributeur ou un grossiste local afin de vendre plus facilement leurs produits. Ces acteurs locaux sont généralement très compétents pour vendre des produits médicaux importés et ils connaissent bien le marché, les pratiques commerciales, les lois d'étiquetage ainsi que les autres règlements. Par ailleurs,

l'importateur mexicain doit demander, au nom de son fournisseur étranger, un permis d'importation qui demeure valide pour une période de temps déterminée.

II.6.3. Enregistrement au Brésil

Le Brésil compte environ 205 millions d'habitants en 2013 avec une espérance de vie de 74 ans et 29 jours en moyenne, en 2012. Près de 540 entreprises pharmaceutiques sont implantées au Brésil.

Avec un marché pharmaceutique d'une valeur d'environ 25 milliards de dollars américains en 2012, le Brésil devient un des marchés les plus attrayants pour les entreprises pharmaceutiques. En effet, la bonne tenue de l'économie brésilienne, les réformes entreprises par l'État, une augmentation du nombre d'assurés du secteur privé ainsi qu'une demande médicale en croissance constante sont des éléments qui profitent à l'effervescence du secteur de la santé. Le segment possédant la plus forte croissance est le secteur des génériques représentant 17% des ventes de médicaments en 2012 (153).

Le marché pharmaceutique brésilien est le premier marché d'Amérique latine, le deuxième parmi les pays émergents et devrait atteindre la quatrième place du classement mondial d'ici 2016.

Le système de santé brésilien reflète les inégalités dans le pays où les gens assez riches reçoivent des soins d'une qualité égale, voire supérieure à ceux prodigués en Europe ou en Amérique du Nord, alors que la grande majorité de la population n'a accès qu'au système public de santé d'une qualité moindre, même s'il s'est nettement amélioré cette dernière décennie.

II.6.3.1. L'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire

Au Brésil, l'Agence du médicament est l'Agence Nationale de Vigilance Sanitaire (ANVISA). C'est un organisme indépendant, lié au Ministère de la Santé, créé par la loi du 26 janvier 1999 (154).

Le but institutionnel de l'ANVISA est de promouvoir la protection de la Santé en régulant toutes les activités relatives aux produits et services ayant un impact sur la Santé Publique. L'ANVISA réglemente les médicaments et dispositifs médicaux, les aliments, les cosmétiques, les produits d'entretien, les produits dérivés du sang, les organes et tissus, les laboratoires d'analyse, les services de santé et les produits tabagiques.

Ses responsabilités sont, entre autres, de :

- coordonner le Système de Veille Sanitaire brésilien ;
- donner son consentement pour l'octroi des brevets pour les produits pharmaceutiques ;
- établir, proposer, suivre et implémenter les politiques, directives et actions de surveillance sanitaire ;
- autoriser les opérations de fabrication, distribution, importation, commercialisation des compagnies pharmaceutiques ;
- autoriser l'import et l'export des produits faisant partie du système de surveillance sanitaire ;
- octroyer l'enregistrement des produits faisant partie du système de surveillance sanitaire en accord avec les réglementations spécifiques ;
- octroyer et annuler les certificats de bonnes pratiques de fabrication ;
- interdire les opérations relatives aux produits de santé qui ne sont pas en accord avec la réglementation, interdire la fabrication, l'importation, le stockage, la distribution et la commercialisation des produits de santé qui ne sont pas en accord avec la réglementation, retirer les autorisations de fabrication aux compagnies qui ne respectent pas les réglementations ;
- implémenter la revue périodique et la mise à jour de la Pharmacopée Brésilienne ;
- surveiller l'évolution des prix des médicaments, équipements et autres produits et services pharmaceutiques,

- assurer les contrôles sanitaires des ports, aéroports et frontières.

II.6.3.2. Procédure d'enregistrement

L'enregistrement de la nouvelle indication au Brésil sera une variation. Toutes les procédures post-enregistrement nécessitent l'approbation de l'ANVISA avant leur implémentation. Le dossier de demande comprend le formulaire de demande, la preuve du paiement des frais, la justification de la demande et les données appuyant la demande. Dans le cas d'une nouvelle indication, les rapports des études cliniques des phases II et III devront être soumis ainsi que les informations du produit mises à jour.

Il n'existe pas de revue spécifique pour l'évaluation des variations par l'ANVISA. L'implémentation du changement aura lieu lors de l'approbation par l'ANVISA.

Un CPP devra être fourni lors de la réponse à la première vague de questions soulevées pendant la revue, soit en général dans les 6 mois suivant la soumission.

II.6.4. Enregistrement en Argentine

L'Argentine compte plus de 41 million d'habitants. La population est très inégalement répartie, puisqu'un tiers de la population (environ 13 millions d'habitants) est concentré dans la capitale et l'agglomération de Buenos Aires.

En 2013 le secteur pharmaceutique argentin a atteint un chiffre d'affaires de 3,3 milliards d'euros contre 2,5 milliards d'euros en 2012. Avec une croissance de 23 %, l'Argentine est le deuxième pays avec le taux de croissance le plus important du secteur sur la période juin 2012- juin 2013. Elle est située derrière le Venezuela (26%) et devant le Brésil (15%).

L'industrie pharmaceutique argentine est en constante expansion depuis 2003 avec une augmentation du chiffre d'affaires total de 37,5% entre le troisième trimestre de 2011 et la même période de 2012. De même, les ventes de médicaments sur le marché interne (production locale et importations), ont augmenté de 29,9% et les exportations de 191,3%.

II.6.4.1. L'Agence Nationale des Médicaments, Aliments et Dispositifs Médicaux

En Argentine, les médicaments sont réglementés par l'Agence Nationale des Médicaments, Aliments et Dispositifs Médicaux (ANMAT). L'ANMAT est une agence décentralisée de l'Administration Publique Nationale, créée par décret en 1992, dans le cadre de la revue et de l'adaptation des fonctions du gouvernement, en accord avec les priorités définies par les politiques de santé du pouvoir exécutif (155).

Cette agence suit les réglementations et directives données par le Secrétariat des Politiques, Réglementation et Instituts du Ministère de la Santé. Elle dispose d'un régime d'autarcie économique et financière et sa compétence couvre le territoire national.

L'ANMAT est responsable de l'application des lois dans le contrôle des produits suivants :

- principes actifs,
- produits chimiques,
- réactifs,
- formes pharmaceutique (comprimés, crèmes, solutions parentérales, etc),
- médicaments,
- éléments de diagnostic,
- matériel et technologies biomédicales,
- aliments conditionnés (dont additifs, colorants, édulcorants et ingrédients utilisés dans l'alimentation humaine),
- produits hygiéniques et cosmétiques et articles de toilette,
- autres produits pour utilisation et application en médecine humaine.

L'ANMAT a le pouvoir d'autoriser la mise sur le marché de nouveaux produits et est chargée du développement de la législation selon les nouvelles tendances du marché pharmaceutique mondial. L'ANMAT est également en contact permanent avec les différentes agences similaires des pays du MERCOSUR pour harmoniser les réglementations des pays membres.

Du fait de sa fonction de contrôle, les principaux pouvoirs et obligations de l'ANMAT sont :

- de créer et de proposer les réglementations concernant l'approvisionnement, la production, la fabrication, le fractionnement, l'import et l'export, la commercialisation et le stockage des produits, substances, éléments, matériels, technologies et procédés relevant de sa juridiction ;
- d'autoriser, de certifier et d'enregistrer les produits, substances, éléments et matériels relevant de sa juridiction, en accord avec les réglementations pertinentes ;
- de contrôler le respect des règles de sécurité et de qualité définies pour ces produits ;
- d'enregistrer ou d'autoriser les personnes physiques et morales qui prennent part au stockage, à la production, à l'élaboration, au fractionnement, à l'import ou à l'export, à la manipulation et à la commercialisation des produits, substances et matériels de la section 3 du Décret 1490, contrôlant et supervisant la performance de ces activités.
- de s'assurer, conformément à ses pouvoirs, que tous les types de contrôle et d'inspection jugés pertinents sont réalisés, en demandant, si nécessaire, l'aide de la police ou la coopération de toute autre entité publique ;
- de mettre en place, dans tous les cas correspondants, les avertissements, les sanctions et les peines prévus par la réglementation.

II.6.4.2. Procédure d'enregistrement

L'éculizumab est enregistré en Argentine pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. La demande d'enregistrement de la nouvelle indication sera effectuée auprès de l'ANMAT.

En Argentine, les variations sont divisées en 2 catégories (155):

- Changements automatiques : le laboratoire soumet un dossier et en cas de non objection de l'ANMAT dans les 45 ou 60 jours, les changements peuvent être implémentés. Cela concerne une nouvelle présentation, un changement de responsable technique, un changement de nom du médicament, un changement d'excipients, de conditionnement ou de méthode de fabrication, un transfert d'AMM, le changement ou l'addition d'un site de fabrication ;

- Autres changements : ils nécessitent l'approbation de l'ANMAT avant implémentation.

Une nouvelle indication est un « autre changement ». La documentation requise pour la soumission comprend deux exemplaires de la lettre de demande, une copie certifiée de la licence du médicament, trois exemplaires de la maquette de la notice, une copie de la notice précédemment approuvée, preuve de la commercialisation dans un pays de l'annexe 1 dans lequel la nouvelle indication est approuvée (sinon des données précliniques et cliniques devront être soumises et la demande sera traitée comme un nouveau produit) et le paiement des frais d'évaluation.

L'Annexe 1 est une liste de pays considérés par l'ANMAT comme ayant une haute vigilance sanitaire. Cette liste comprend les Etats-Unis, le Japon, la Suède, la Suisse, Israël, le Canada, l'Autriche, l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Belgique, le Danemark, l'Espagne et l'Italie. Si le médicament est enregistré dans l'un de ces pays, l'évaluation en Argentine est plus rapide.

Pour les variations classées « autre changement », il n'y a pas de délai d'évaluation spécifique. L'ANMAT prend en général 60 à 90 jours pour l'évaluation si toutes les informations soumises sont conformes aux requis.

Les figures 22 et 23 résument les 3 vagues de la proposition de stratégie d'enregistrement de l'éculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique.

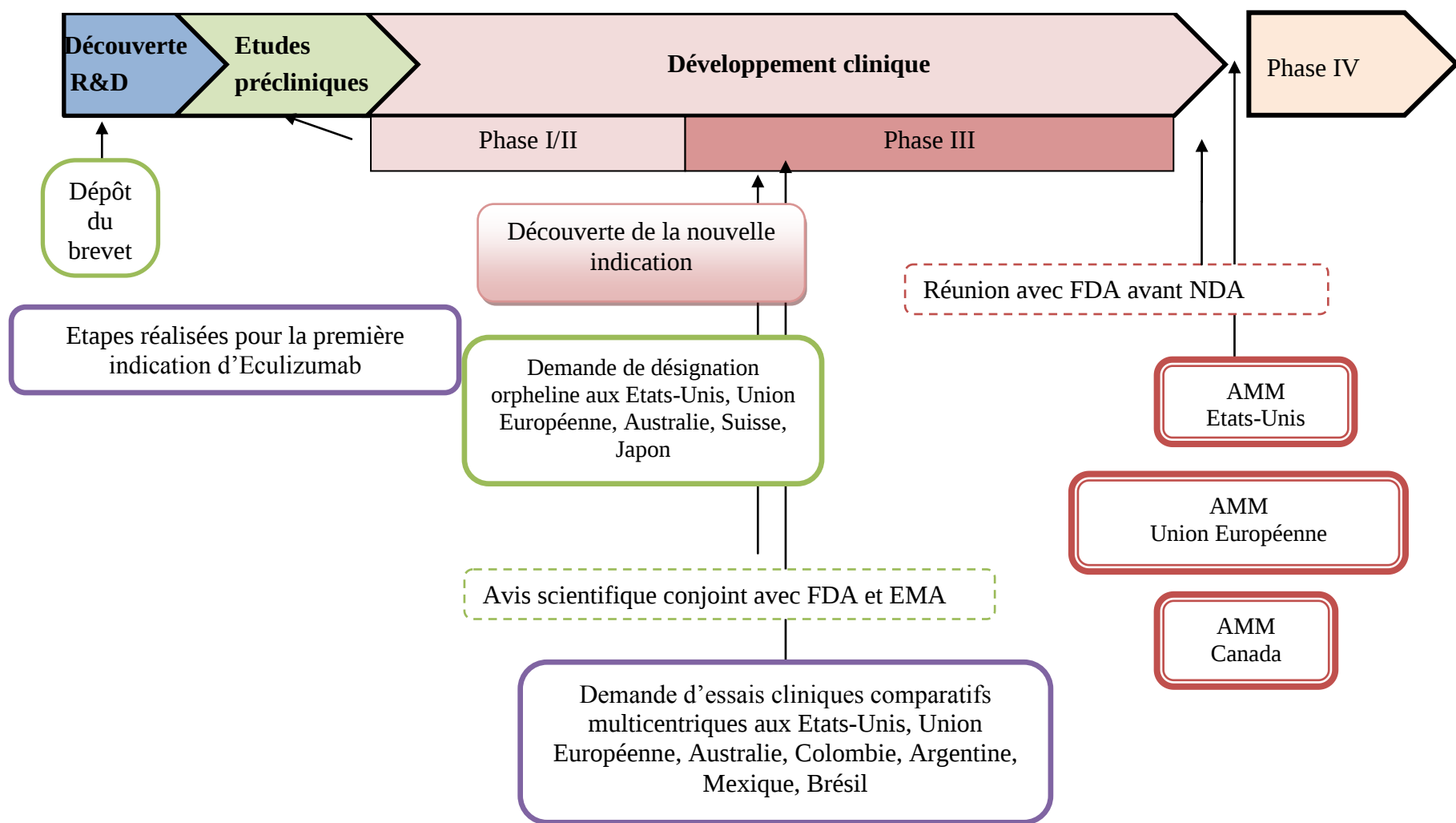


Figure 21. Résumé de la proposition de stratégie d'enregistrement de l'éculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique : première phase.

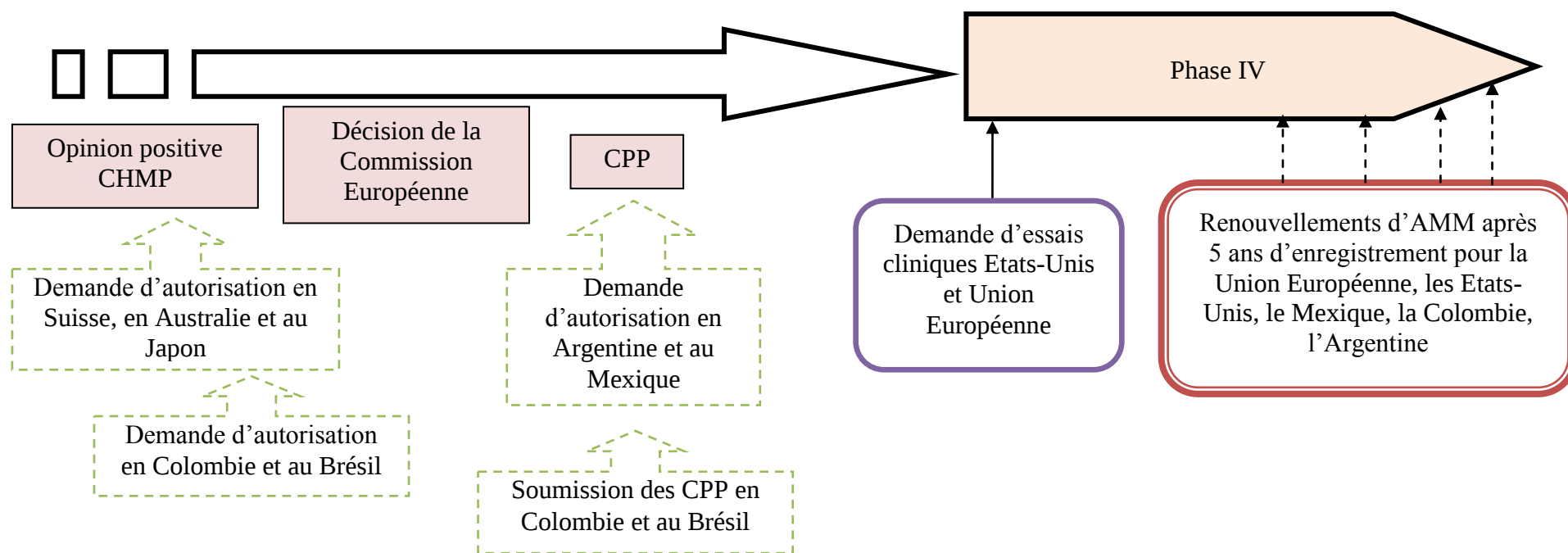


Figure 22. Résumé de la proposition de stratégie d'enregistrement de l'écilizumab dans le syndrome hémolytique et urémique typique : deuxième et troisième phases.

CONCLUSION

Le syndrome hémolytique et urémique lié à *Escherichia coli* produisant des *Shiga*-toxines (STEC-SHU) est une pathologie rare, mais grave, avec des complications à long terme imposant un suivi pendant de nombreuses années. Il n'existe aujourd'hui qu'un traitement symptomatique du STEC-SHU créant un besoin réel de développer un nouveau traitement.

L'éculizumab, anticorps monoclonal humanisé, semble être un médicament prometteur dans le traitement curatif du STEC-SHU. L'éculizumab a été développé par les laboratoires Alexion Pharmaceuticals et est actuellement enregistré dans une quarantaine de pays pour le traitement des adultes et enfants atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et pour le traitement des adultes et enfants atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique aux Etats-Unis, au Japon et dans l'UE.

Nous avons proposé ici une stratégie pour l'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique typique. Celle-ci est personnelle et n'engage en rien les laboratoires Alexion Pharmaceuticals, détenteurs du brevet.

Cette stratégie prévoit de s'orienter dans un premier temps vers l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Canada puis vers la Suisse, l'Australie et le Japon et enfin vers le Brésil, l'Argentine, la Colombie et le Mexique.

Par la suite, les autres pays dans lesquels l'éculizumab est déjà enregistré pourraient être envisagés – Algérie, Brunei, Hong Kong, Israël, Corée, Russie, Arabie Saoudite, Singapour, Taiwan, Turquie, Emirats Arabes Unis et Venezuela – si l'épidémiologie le justifie. Aussi, des études épidémiologiques devront-elles être réalisées dans ces pays afin d'évaluer les besoins. De plus, l'évolution des réglementations, de la concurrence et des marchés pourraient faire évoluer cette stratégie vers d'autres pays du monde.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. KONOWALCHUK J, SPEIRS JI, STAVRIC S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977 ; 18 : 775-9.
2. KARMAI MA, STEELE BT, PETRIC M, et al. Sporadic cases of hemolytic-uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983 ; 2 : 619-20.
3. HAQUE QM, SUGIYAMA A, IWADE Y, et al, Diarrheal and Environmental Isolates of *Aeromonas* spp. Produce a Toxin Similar to Shiga-Like Toxin 1. *Curr Microbiol* 1996 ; 32 : 239–245.
4. HEROLD S, KARCH H. & SCHMIDT H. Shigatoxin-encoding bacteriophages-genomes in motion. *Int. J. Med. Microbiol* 2004 ; 294 : 115–121.
5. FUTURA-SANTE. Shiga-toxine, [en ligne]. [Consulté le 15 janvier 2013]. Disponible sur: http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/biologie-4/d/shiga-toxine_9436/
6. PATON J.C. & PATON A.W., Pathogenesis and Diagnosis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11(3): 450–479.
7. KARMAI M.A, MASCARENHAS M, SHEN S, et al. Association of genomic O island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious disease. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41(11) : 4930-40.
8. BROOKS JT, SOWERS EG, WELLS JG, et al. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983-2002. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1422-1429.
9. EFSA Autorité Européenne de sécurité des aliments. Questions fréquentes (FAQ) concernant les bactéries *Escherichia coli* productrices de shigatoxines (STEC). [En ligne]. [Consulté le 12 Avril 2013]. Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/faqs/faqecolishigatoxin.htm>
10. ESPIÉ E, MARIANI-KURKDJIAN P, FILLIOL I, et al. Infections humaines à *E. coli* producteurs de shiga-toxines en France : aspects cliniques, diagnostiques et épidémiologiques. *RFL* 2008 ; 400:59–65.

11. THORPE CM. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38(9) : 1298-1303.
12. MOAKE JL. Haemolytic-uraemic syndrome : basic science. *Lancet* 1994 ; 343(8894) : 393-397.
13. RUGGENENTI P, REMUZZI G, Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies, *J Nephrol* 1998 ; 11(6) : 300-10.
14. MOAKE JL, Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 347(8) : 589-600.
15. KAMITSUJI H, NONAMI K, MURAKAMI T, et al. Elevated tissue factor circulating levels in children with hemolytic uremic syndrome caused by verotoxin-producing *E. coli*. *Clin Nephrol* 2000 ; 53(5): 319-324.
16. NESTORIDI E, KUSHAK RI, DUGUERRE D, et al. Up-regulation of tissue factor activity on human proximal tubular epithelial cells in response to Shiga toxin. *Kidney Int* 2005 ; 67(6): 2254-2266.
17. NESTORIDI E, TSUKUROV O, KUSHAK RI, et al. Shiga toxin enhances functional tissue factor on human glomerular endothelial cells: implications for the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3(4): 752-762.
18. NORIS M, MESCIA F, REMUZZI G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 622–633.
19. THURMAN JM, MARIANS R, EMLLEN W, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(12) : 1920–1924.
20. STÅHL AL, SARTZ L, KARPMAN D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2011 ; 117 : 5503–5513.
21. MORIGI M, GALBUSERA M, GASTOLDI S. et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 2011 ; 187 : 172–180.
22. DEL CONDE I, CRUZ MA, ZHANG H, et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med* 2005 ; 201(6) : 871–879.

23. ORTH D, KHAN AB, NAIM A, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009 ; 182 : 6394–6400.
24. KARMAI MA, PETRIC M, LIM C, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985 ; 151 : 775–782.
25. TARR P, GORDON CA, CHANDLER WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005 ; 365 : 1073-1086.
26. OCHOA TJ & CLEARY TG. Epidemiology and spectrum of disease of *Escherichia coli* O157. *Curr Opin Infect Dis* 2003 ; 16 : 259-263.
27. SLUTSKER L, RIES AA, GREENE KD, et al. *Escherichia coli* O157: H7 Diarrhea in the United States: Clinical and Epidemiologic Features. *Ann Int Med* 1997 ; 126(7) : 505-513.
28. HEMATOCELL.fr Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Dossier 2007-1/1: Microangiopathie thrombotique (Purpura thrombotique thrombocytopénique). [En ligne]. [Consulté le 22 Novembre 2012]. Disponible sur : <<http://hematocell.univ-angers.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=26> >
29. ELLIOTT EJ & ROBINS-BROWNE RM. Hemolytic Uremic Syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2005 ; 35(8) : 310-330.
30. INVS. Syndrome hémolytique et urémique. [en ligne]. [Consulté le 3 janvier 2013]. Disponible sur : < <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Actualites> >
31. DE PETRIS L, GIANVITI A, GIORDANO U, et al. Blood pressure in the long-term follow-up of children with haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1241–1244.
32. GAGNADOUX MF, HABIB R, GUBLER MC, et al. Long-term (15–25 years) outcome of childhood haemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1996 ; 46 : 39–41.
33. SIEGLER RL. Spectrum of extra renal involvement in post-diarrhea haemolytic uraemic syndrome. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 511–518.

34. SIEGLER RL, MILLIGAN MK, BURNINGHAM TH, et al. Long-term outcome and prognostic indicator in the haemolytic uraemic syndrome. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 195–200.
35. SIEGLER RL, OAKES R. Hemolytic uremic syndrome, pathogenesis, treatment, and outcome. *Current Opinion in Paediatrics*, 2005, vol.17, 200–204.
36. ZIMMERHACKL LB. Epidemiology, pathogenesis and therapeutic modalities in haemolytic uremic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 1998 ; 21 : 290–292.
37. GARG AX, SURI RS, BARROWMAN N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated haemolytic uraemic syndrome. A systemic review, meta-analysis and meta-regression. *JAMA* 2003 ; 290 : 1360–1370.
38. ANDREOLI SP, BERGSTEIN JM. Development of insulin dependent diabetes mellitus during the haemolytic uraemic syndrome. *J Pediatr* 1982 ; 100 : 541–545.
39. ROSALES A, HOFER J, ZIMMERHACKL LB, et al. Need for Long-term Follow-up in Enterohemorrhagic *Escherichia coli*–Associated Hemolytic Uremic Syndrome Due to Late-Emerging Sequelae. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54(10) : 1413-21.
40. CAMERON JS, VICK R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973 ; 2 : 975.
41. LOIRAT C, NORIS M, FREMEAUX-BACCHI V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23(11) : 1957-1972.
42. 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* 2010 ; 5(10) : 1844-1859.
43. MAGA TK, NISHIMURA CJ, WEAVER AE, et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010 ; 3(6) : E1445-E1460.
44. GOICOECHEA DE JORGE E, HARRIS CL, ESPARZA-GORDILLO J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 ; 104(1) : 240-245.

45. DELVAEYE M, NORIS M, DE VRIESE A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 ; 361(4) : 345-357.
46. MOORE I, STRAIN L, PAPPWORTH I, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4 and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Blood* 2010 ; 115 : 379-387.
47. LEE BH, KWAK SH, SHIN JI, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H autoantibodies and CFHR1/CFHR3 deficiency. *Pediatr Res* 2009 ; 66(3) : 336- 340.
48. SULLIVAN M, ERLIC Z, HOFFMANN MM, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet* 2010 ; 74 : 17-26.
49. SELLIER-LECLERC AL, FREMEAUX-BACCHI V, MACHER MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2392-2400.
50. SCHEIRING J, ROSALES A, ZIMMERHACKL LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 7–13.
51. SPETH C, WÜRZNER R, STOIBER H, et al. The complement system: pathophysiology and clinical relevance. *Wien Klin Wochenschr* 1999 ; 111 : 378-91.
52. GIANNAKIS, E, JOKIRANTA TS, MALE D.A, et al. A common site within factor H SCR 7 responsible for binding heparin: C-reactive protein and streptococcal M protein. *Eur J Immunol* 2003 ; 33 : 962–969.
53. KAVANAGH D, GOODSHIP T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 2431-2442.
54. KAVANAGH D, RICHARDS A, ATKINSON J. Complement regulatory genes and haemolytic uremic syndromes. *Ann Rev Med* 2008 ; 59 : 293-309.
55. RODRIGUES DE CORDOBA SR, DE JORGE EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 151 : 1-13.

56. SÁNCHEZ-CORRAL P, MELGOSA M. Advances in understanding the aetiology of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Br J Haematol* 2010 ; 150 : 529-542.
57. STAHL AL, VAZIRI-SANI F, HEINEN S, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood* 2008 ; 111 : 5307-5315.
58. LICHT C, PLUTHERO FG, LI L, et al. Platelet-associated complement factor H in normal individuals and patients with atypical HUS. *Blood* 2009 ; 114 : 4538-4545.
59. PICKERING MC, DE JORGE EG, MARTINEZ-BARRICARTE R, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 1249-1256.
60. GOICOECHEA DE JORGE E, PAIXAO-CAVALCANTE D, ROSE KL, et al. The development of atypical haemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 137-145.
61. THOMPSON R, WINTERBORN M. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta-1Hglobulin. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 46 : 110–119
62. WARWICKER P, GOODSHIP TH, DONNE RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 836-844.
63. CAPRIOLI J, NORIS M, BRIOSCHI S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006 ; 108 : 1267-1279.
64. SAUNDERS RE, ABARRATEGUI-GARRIDO C, FREMEAUX-BACCHI V, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Hum Mutat* 2007 ; 28 : 222-234.
65. FERREIRA VP, HERBERT AP, CORTES C, et al. The binding of factor H to a complex physiological polyanions and C3b on cells is impaired in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009 ; 182 : 7009-7018.
66. ROUMENINA LT, LOIRAT C, DRAGON-DUREY MA, et al. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 2011 ; 365 : 8-26.

67. VENABLES JP, STRAIN L, ROUTLEDGE D, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e431.
68. DRAGON-DUREY MA, SETHI SK, BAGGA A, et al. Clinical features of anti-factor h autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 2180-2187.
69. RICHARDS A, KEMP EJ, LISZEWSKI MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 12966-12971.
70. LOIRAT C and FREMEAUX-BACCHI V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
71. BIENAIMÉ F, DRAGON-DUREY M-A, REGNIER CH, et al. Mutations in components of complement influences the outcome of Factor I associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009 ; 77 : 339-349.
72. KAVANAGH D, KEMP EJ, MAYLAND E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2150-2155.
73. KAVANAGH D, RICHARDS A, NORIS M, et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2008 ; 45 : 95-105.
74. NILLSON SC, KALCHISHKOVA N, TROUW LA, et al. Mutations in complement factor I as found in atypical hemolytic uremic syndrome lead either to altered secretion or altered function of factor I. *Eur J Immunol* 2010 ; 40 : 172-185.
75. ROUMENINA LT, JABLONSKI M, HUE C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009 ; 114 : 2837-2845.
76. TAWADROUS H, MAGA T, SHARMA J, et al. A novel mutation in the complement factor B gene (CFB) and atypical hemolytic uremic syndrome. *Paediat Nephrol* 2010 ; 25 : 947-951.
77. FREMEAUX-BACCHI V, MILLER EC, LISZEWSKI MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008 ; 112 : 4948-4952.

78. LHOTTA K, JANECKE AR, SCHEIRING J, et al. A large family with a gain of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1356-1362.
79. CAPRIOLI J, NORIS M, BRIOSCHI S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood 2006 ; 108 : 1267-1279.
80. SALLÉE M, DANIEL L, PIERCECCHI MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 2028-2032.
81. LOIRAT C, MACHER MA, ELMALEH-BERGES M, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 3421-3425.
82. DAVIN JC, MAJOIE C, GROOTHOFF J, et al. Prevention of large-vessel stenoses in atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement dysregulation. Pediatr Nephrol 2011 ; 26 : 155-157.
83. FDA Advisory Committee Meeting, April 12, 2007, Background Information Package, Caprion pharmaceuticals inc [en ligne]. [Consulté le 5 février 2013]. Disponible sur < <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4286b1-02-Caprion-background.pdf> >
84. MOREL-MAROGER L, KANFER A, SOLEZ K, et al. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome) clinicopathologic study in 20 adults. Kidney Int 1979 ; 15 : 548-58.
85. [No authors listed] Adult hemolytic uremic syndrome with renal microangiopathy. Outcome according to therapeutic protocol in 53 cases. French cooperative study group for adult HUS. Ann Méd Interne 1992 ; 143(1) : 27-32.
86. HERTIG A, RIDEL C, RONDEAU E. Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte. Néphrologie & Thérapeutique 2010 ; 6 : 258-271.
87. MACKENZIE AM, LEBEL I, ORRBINE E, et al., Sensitivities and specificities of premier E. coli O157 and premier EHEC enzyme immunoassays for diagnosis of

infection with verotoxin (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli*, The SYNORB Pk Study investigators. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36(6) : 1608-1611.

88. ASHKENAZI S, CLEARY TG. A method for detecting Shiga toxin and Shiga-like toxin-I in pure and mixed culture. *J Med Microbiol* 1990 ; 32(4) : 255-261.
89. LAW D, GANGULI L.A, DONOHUE-ROLFE A, et al. Detection by ELISA of low numbers of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* in mixed cultures after growth in the presence of mitomycin C. *J Med Microbiol* 1992 ; 36(3) : 198-202.
90. JOKIRANTA TS, ZIPFEL PF, FREMEAUX-BACCHI V, et al. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Molec Immunol* 2007 ; 44 : 3889–3900.
91. NORIS M, REMUZZI G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1035–1050.
92. AULT BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 1045–1053.
93. KAVANAGH D, RICHARDS A, NORIS M, et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Molec Immunol* 2008 ; 45 : 95-105.
94. KAVANAGH D, GOODSHIP TH, RICHARDS A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006 ; 77-78 : 5–22.
95. CRUZADO JM, DE CORDOBA SR, MELILLI E, et al. Successful renal transplantation in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome carrying mutations in both factor I and MCP. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 1477–1483.
96. KAVANAGH D, GOODSHIP TH. Update on evaluating complement in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007 ; 16 : 565–571.
97. KAVANAGH D, RICHARDS A, FREMEAUX-BACCHI V, et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 591–596.
98. DRAGON-DUREY M, LOIRAT C, CLOAREC S, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 555–563.

99. ESPARZA-GORDILLO J, GOICOECHEA E, BUIL A et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Molec Genet* 2005 ; 14 : 703–712.
100. FREMEAUX-BACCHI V, DRAGON-DUREY MA, BLOUIN J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e84.
101. REMUZZI G. Is ADAMTS-13 deficiency specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 632–634.
102. TSAI H. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 625–631.
103. NORIS M, BUCCHIONI S, GALBUSERA M et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1177–1183.
104. BRITISH MEDICAL JOURNAL. Best practice, [en ligne]. [Consulté le 12 janvier 2013]. Disponible sur: <<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/470/diagnosis/differential.html>>
105. MICHAEL M, ELLIOTT E.J, CRAIG J.C, et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53(2) : 259-72.
106. GIANVITI A, PERNA A, CARINGELLA A et al. Plasma exchange in children with hemolytic-uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 264-266.
107. REMUZZI G, RUGGENENTI P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 2-19.
108. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BERTANI T. Thrombotic microangiopathies. In: CC TISHER, BM BRENNER. *Renal pathology*, 1994, 2nd edition, Lippincott Company, Philadelphia, p1154-1184.
109. RUGGENENTI P, REMUZZI G. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*, 1996 ; 56 : 191-207.

110. JOHNSON S, TAYLOR CM. What's new in haemolytic uraemic syndrome? Eur J Pediatr 2008 ; 167 : 965–971.
111. ISMAIL N, KIPROV DD, HAKIM RM. Plasmaphoresis. In: DAUGIRDAS JT, BLAKE PG, ING TS, editors. Handbook of Dialysis, 2007, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, p275–299.
112. LAPEYRAQUE AL, WAGNER E, PHAN V, et al. Efficacy of plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 : 1363–1366.
113. LOIRAT C, NIAUDET P. The risk of recurrence of haemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 : 1095–1101.
114. ARTZ MA, STEENBERGEN EJ, HOITSMA AJ, et al: Renal transplantation in patients with haemolytic uremic syndrome: High rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. Transplant 2003 ; 76: 821–826.
115. FERRARIS JR, RAMIREZ JA, RUIZ S, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2002 ; 17 : 809–814.
116. WATT T, WARSHAW B, KATZENSTEIN HM. Atypical hemolytic uremic syndrome responsive to steroids and intravenous immune globulin. Pediatr Blood Cancer 2009 ; 53 : 90–91.
117. THALLION PHARMA. Thallion fait le point sur son essai de phase II Shigatec, [en ligne]. [Consulté le 14 janvier 2013]. Disponible sur: <http://www.thallion.com/fr/nouvelles-evenements/communiquer.php?id=115>
118. COREB (Projet de Coordination des urgences infectieuses et de risque épidémique et biologique en Ile de France). Prise en charge aux urgences des cas suspects d'infections à *Escherichia coli* entérohémorragiques producteurs de Shiga-toxines. 7 juillet 2011.
119. SANTE.GOUV.FR. Le site du Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Syndrome hémolytique et urémique. [En ligne]. [Consulté le 8 janvier 2013]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/syndrome-hemolytique-et-uremique-shu.html#diagnostic>

120. KING L, FILLIOL I, MARIANI-KURKDJIAN P, et le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15ans en France en 2007. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2007. Institut de Veille sanitaire. [En ligne]. [Consulté le 10 juin 2013]. Disponible sur :
<http://www.invs.sante.fr/content/download/3487/21731/version/1/file/shu_2007.pdf>
121. SUGISHITA Y, SHIMADA T, SUNAGAWA T, et al. Characteristics of hemolytic uremic syndrome (HUS) associated with enterohemorrhagic Escherichia coli infection, Japan, 2008. Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Epidemiological Information Office, Tokyo, Japan National Institute of Infectious. [En ligne]. [Consulté le 28/01/2013]. Disponible sur
<<http://vtec2012.org/?id=58&tid=826>>
122. AFSSA. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis du 27 mai 2010 relatif à la pertinence d'une révision de la définition des STEC pathogènes, précisée par l'avis Afssa du 15 juillet 2008. 2010. Maisons-Alfort: Afssa; 2010. 19 p.
123. KING L, FILLIOL I, MARIANI-KURKDJIAN P, et le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15ans en France en 2008. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2008. Institut de Veille sanitaire. [En ligne]. [Consulté le 3 juillet 2013]. Disponible sur :
<http://www.invs.sante.fr/content/download/3486/21723/version/1/file/shu_2008.pdf>
124. KING L, MARIANI-KURKIDJIAN P, GOUALI M, Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de moins de 15 ans en France. Bull épid, 2012 ; 50 : 29-30.
125. BUZBY J.C, ROBERTS T, JORDAN LIN C.T, et al. Bacterial Foodborne Disease: Medical Costs and Productivity Losses, Agricultural Economic Report No. (AER-741) 93 pp, August 1996.
126. CNR-MAT. Centre de référence des microangiopathies thrombotiques, SHU typique, [en ligne]. [Consulté le 10 janvier 2013]. Disponible sur: < <http://www.cnr-mat.fr/la-clinique/definition-des-mat/shu/shu-typique.html> >
127. CHO HY, LEE BS, MOON KC, et al. Complete factor H deficiency-associated atypical hemolytic uremic syndrome in a neonate. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 874–80.

128. SOUTAR RL, DUNDAS S, MURPHY J, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. Lancet 1999 ; 354 : 1327–1330.
129. ROTHER RP, ROLLINS SA, MOJCIK CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol 2007; 25 : 1256-1264.
130. EUR-LEX L'accès au droit de l'Union européenne Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. [En ligne]. [Consulté le 12 août 2013]. <http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=FR&numdoc=32000R0141>
131. CONFEDERATION SUISSE. Site des autorités fédérales de la confédération suisse. Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce. [En ligne]. [Consulté le 5 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20051634/index.html>>
132. CONFEDERATION SUISSE. Site des autorités fédérales de la confédération suisse. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux. [En ligne]. [Consulté le 5 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20002716/index.html>>
133. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Site de l'Agence Européenne du Médicament. About us. [En ligne]. [Consulté le 13 août 2013]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d
134. EUR-LEX L'accès au droit de l'Union européenne Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins. [En ligne]. [Consulté le 12 août 2013]. Disponible sur : <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:FR:PDF>>
135. EUROPEAN COMMISSION. Site de la Commission Européenne. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. [En ligne]. [Consulté le

- 13 août 2013]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_fr.pdf>
136. EUROPEAN COMMISSION. Site de la Commission Européenne. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. [En ligne]. [Consulté le 13 août 2013]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf>
137. <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm192695.htm>
138. FDA. US Food and Drug Administration. Transfer of Therapeutic Products to the Center for Drug Evaluation and Research. [En ligne]. [Consulté le 22 août 2013]. Disponible sur : <<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133463.htm>>
139. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Site de l'Agence Européenne du Médicament. Partners & networks. [En ligne]. [Consulté le 14 août 2013]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/document_listing/document_listing_000228.jsp&mid=WC0b01ac058003176e
140. FDA. US Food and Drug Administration.. FDA NEWS RELEASE: International Collaboration: FDA and European Medicines Agency Agree to Accept a Single Orphan Drug Designation Annual Report. [En ligne]. [Consulté le 22 août 2013]. Disponible sur : <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm202300.htm>>
141. HEALTH CANADA. About Health Canada. [En ligne]. [Consulté le 25 août 2013]. Disponible sur : <<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/index-eng.php>>
142. HEALTH CANADA. Questions and Answers for the Guidance for Industry: Preparation of Drug Submissions in the Electronic Common Technical Document (eCTD) Format . [En ligne]. [Consulté le 25 août 2013]. Disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ctd/ectd/qa_qr_guide_ectd-eng.php>

143. AUSTRALIAN GOVERNMENT. Department of Health. Therapeutic Goods Administration. About the TGA. [En ligne]. [Consulté le 3 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.tga.gov.au/about/index.htm>>
144. CONFEDERATION SUISSE. Site des autorités fédérales de la confédération suisse. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux [En ligne]. [Consulté le 5 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20002716/index.html>>
145. SWISSMEDIC. Site de l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques. Aide-mémoire - Commentaires sur la procédure rapide d'autorisation Swissmedic. [En ligne]. [Consulté le 5 septembre 2013]. Disponible sur : <http://www.swissmedic.ch/zulassungen/00173/02457/index.html?lang=fr&download=NHZLpZeg7t,lnp6I0NTU042l2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDd392fGym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-->>
146. MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE. Site du Ministère Japonais de la Santé, du travail et du bien-être. [En ligne]. [Consulté le 4 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.mhlw.go.jp/english/>>
147. PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY, JAPAN. Site de l'Agence Japonaise pour les médicaments et les dispositifs médicaux. [En ligne]. [Consulté le 4 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>>
148. INVIMA. Site de l'institut national de vigilance sanitaire et alimentaire de Colombie. [En ligne]. [Consulté le 6 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://www.invima.gov.co/>>
149. SINAIS. Système national d'informations sanitaire. [En ligne]. [Consulté le 10 février 2014]. Disponible sur : <<http://www.sinais.salud.gob.mx/demograficos/poblacion.html>>
150. WALLONIA.BE Export Investment. [En ligne]. [Consulté le 10 février 2014]. Disponible sur : <<http://www.awex.be/fr-BE/Pages/Home.aspx>>
151. SALUD. Site du Ministère Mexicain de la santé. [En ligne]. [Consulté le 6 septembre 2013]. Disponible sur : <<http://portal.salud.gob.mx/>>

152. COFEPRIS. Site de la Commission Fédérale pour la Protection de la Santé contre les risques relatifs à la Santé Publique. What is COFEPRIS ?. [En ligne]. [Consulté le 6 septembre 2013]. Disponible sur : <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Idiomas/Ingles.aspx>
153. EYE FOR PHARMA. Growing demand in Brazil Beckons Big Pharma by Louise Kelly. [En ligne]. [Consulté le 12 février 2014]. Disponible sur : <http://social.eyeforpharma.com/market-access/growing-demand-brazil-beckons-big-pharma>
154. ANVISA. Site de l'Agence brésilienne de vigilance sanitaire. [En ligne]. [Consulté le 7 septembre 2013]. Disponible sur : <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa-ingles>
155. ANMAT. Site de l'Agence Nationale des Médicaments, Aliments et Dispositifs Médicaux, Argentine. [En ligne]. [Consulté le 7 septembre 2013]. Disponible sur : http://www.anmat.gov.ar/principal_en.asp

Nom - Prénoms : Thouard - Marine

Titre de la thèse : L'éculizumab dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique typique : proposition d'une stratégie d'enregistrement

Résumé de la thèse :

Le syndrome hémolytique et urémique lié à *Escherichia coli* produisant des *Shiga*-toxines (STEC-SHU) est une pathologie rare, mais grave, avec des complications à long terme imposant un suivi pendant de nombreuses années. Il n'existe aujourd'hui qu'un traitement symptomatique. L'éculizumab, anticorps monoclonal humanisé, semble être un médicament prometteur dans le traitement curatif du STEC-SHU. L'éculizumab est actuellement enregistré dans une quarantaine de pays pour le traitement des adultes et enfants atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et pour le traitement des adultes et enfants atteints du syndrome hémolytique et urémique atypique aux Etats-Unis, au Japon et dans l'UE. Nous proposons ici une stratégie pour l'enregistrement de l'éculizumab dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique typique, en trois vagues : 1-Union Européenne, Etats-Unis et Canada puis 2-Suisse, Australie et Japon et enfin 3-Colombie, Mexique, Brésil et Argentine. Cette stratégie est personnelle et n'engage en rien les laboratoires Alexion Pharmaceuticals, détenteurs du brevet.

MOTS CLÉS (6 maximum en majuscules)

SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIEQUE TYPIQUE, ECULIZUMAB, ENREGISTREMENT

JURY

PRÉSIDENT : **Monsieur Gael Grimandi, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes,** Professeur à la faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : **Monsieur Jean-Michel Robert,** Professeur de Chimie Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de Nantes
Madame Michèle German, Professeur d'Immunologie à la faculté de Pharmacie de Paris Sud 11

Adresse de l'auteur : 32 rue de Montholon, 75009 Paris