



Mise au point

## Syndrome hémolytique et urémique lié à des anomalies du complément

### *Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system*

 V. Frémeaux-Bacchi<sup>a,\*,b</sup>, F. Fakhouri<sup>c</sup>, L. Roumenina<sup>b</sup>, M.-A. Dragon-Durey<sup>a,b</sup>, C. Loirat<sup>d</sup>
<sup>a</sup> Service d'immunologie biologique, hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 20-40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

<sup>b</sup> Centre de recherche des Cordeliers, Inserm UMRS 872, 75006 Paris, France

<sup>c</sup> Molecular Genetics and Rheumatology Section, Faculty of Medicine, Imperial College, Hammersmith Campus, London, Royaume-Uni

<sup>d</sup> Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75019 Paris, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 3 mars 2011

##### Mots clés :

 Syndrome hémolytique et urémique  
 atypique  
 Complément  
 Voie alterne  
 Facteur H  
 Microangiopathie thrombotique

#### R É S U M É

Si le système du complément est connu de longue date, son rôle dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), bien que suggéré, il y a plus de 30 ans, n'est apparu fondamental que récemment. Le SHUa, maladie rare, est une microangiopathie thrombotique caractérisée par la présence d'une insuffisance rénale, d'une anémie hémolytique de type mécanique et d'une thrombopénie. De nombreux travaux ont permis, ces dix dernières années, d'impliquer trois protéines de régulation de la voie alterne du complément, le facteur H (FH), *Membrane cofactor protein* (MCP, CD46) et le facteur I (FI), et deux protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (FB), dans la pathogénie du SHUa. Plus de 60 % des patients présentent une anomalie génétique localisée sur un des gènes de la voie alterne du complément. En plus des déficits constitutionnels en FH, la présence d'anticorps reconnaissant le FH a été mise en évidence chez 10 % des enfants présentant un SHUa. Le nombre de mutations identifiées varie de plus d'une centaine pour le FH à moins de dix pour le C3 et le FB. Environ 30 % des patients présentent une anomalie génétique localisée au niveau du gène du FH. L'existence d'apparentés des patients, porteurs des mêmes mutations, mais asymptomatiques, la survenue de la maladie à des âges variés et la mise en évidence fréquente de facteurs déclenchants (infection saisonnière, grossesse) ont amené à considérer ces mutations comme des facteurs de prédisposition au SHUa plutôt que comme de stricts déterminants causaux. Il est admis que la pénétrance de la maladie est d'environ de 50 % pour toutes les mutations identifiées. Les formes familiales représentent moins de 10 % des cas de SHUa. Il survient à tout âge et évolue parfois par rechutes successives. L'atteinte rénale est l'élément majeur du pronostic : 50 % des patients évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT), dès la première poussée ou après des rechutes. En cas de greffe rénale, le risque de récurrence du SHUa avec perte du greffon est très élevé. Ainsi, les microangiopathies thrombotiques d'étiologie, jusqu'à ce jour, inconnue livrent progressivement leurs secrets. Il s'agit globalement d'une perte de la protection des cellules endothéliales et des membranes cellulaires contre les effets néfastes de l'activation du complément. L'identification des facteurs de susceptibilité contribue, dès à présent, à améliorer la prise en charge thérapeutique à la fois lors de la maladie initiale et pour la prévention des rechutes mais aussi après transplantation rénale. Les explorations immunochimiques (C3, FH, FI et étude de l'expression de MCP) et la recherche d'anticorps anti-FH sont insuffisantes pour identifier les facteurs de susceptibilité : une étude génétique est indispensable.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Le libre accès sous [CC BY-NC-ND licence](#).

#### A B S T R A C T

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a thrombotic microangiopathy (TMA) disorder characterised by the association of haemolytic anaemia, thrombocytopenia and acute renal failure. Atypical forms (non-shigatoxin related forms) may be familial or sporadic, frequently with relapses and most of them lead to end stage renal failure. During the last years, different groups have demonstrated genetic predisposition to atypical HUS (aHUS) involving five genes encoding for complement components which play a role in the activation or control of the alternative pathway: encoding factor H (CFH), accounting for 30% of aHUS; CD46 (encoding membrane cofactor protein [MCP]) accounting for

##### Keywords:

 Hemolytic uremic syndrome  
 Complement  
 Factor H  
 Alternative pathway  
 Thrombotic microangiopathy

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [veronique.fremeaux-bacchi@egp.aphp.fr](mailto:veronique.fremeaux-bacchi@egp.aphp.fr) (V. Frémeaux-Bacchi).

approximately 10% of aHUS; CFI (encoding factor I) accounting for an estimated 5–15% of patients; C3 (encoding C3) accounting for approximately 10% of aHUS; and rarely CFB (encoding factor B). Predisposition to aHUS is inherited with incomplete penetrance. It is admitted that mutations confer a predisposition to develop aHUS rather than directly causing the disease and that a second event (genetic or environmental) is required for disease manifestation. HUS onset follows a triggering event in most cases (frequently banal seasonal infection and pregnancy). Uncontrolled C3 convertase leads to increased deposition of C3b on vascular endothelium and participates to the prothrombotic state. The phenotype of aHUS is variable ranging from mild forms, with complete recovery of renal function to severe forms with end stage renal disease within the first year after the onset. Overall, the outcome is severe with a mortality rate of 10% and with more than 60% of patients on dialysis. The most severe prognosis was in the CFH mutation group. There is a high risk of recurrence of the disease after renal transplantation in patients with mutations in CFH, CFI, CFB and C3. Plasma therapy may allow complete haematological remission but frequently with persistent renal damage. Some patients are plasma resistant and some are plasma dependent. The recent progress in the determination of the susceptibility factors for aHUS, have allowed to propose new diagnostic tests including a molecular genetic testing and may permit to consider some new specific treatments in this disease (human plasma-derived CFH or complement inhibitors).

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Le libre accès sous CC BY-NC-ND licence.

### 1. Introduction

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une atteinte rénale secondaire à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT). La forme typique, la plus fréquente chez l'enfant, survient après un épisode de diarrhée à *Escherichia coli*, producteur de shiga-toxine (STEC). La forme atypique est une maladie rare qui est devenue le prototype d'une maladie secondaire à un défaut de contrôle de l'activation du complément, depuis qu'il a été démontré que plus de 60% des patients présentent une anomalie génétique localisée sur un des gènes de régulation de la voie alterne du complément. Le lien entre la génétique et le SHU atypique (SHUa) est illustré par la notion que dans environ 10% des cas, la maladie touche plusieurs personnes d'une même famille, ce qui définit les formes familiales de la maladie. Le plus souvent, un seul membre de la famille est atteint, il s'agit d'une forme sporadique de SHUa. Le SHUa est une maladie à pénétrance variable liée à la présence de facteurs de susceptibilité génétiques ou environnementaux. L'arrivée prochaine de molécules thérapeutiques ciblant les protéines du complément nécessite la réalisation, chez les patients qui présentent un SHUa, d'une exploration spécialisée des protéines du complément comportant des études immunochimiques, fonctionnelles et des tests génétiques.

### 2. La voie alterne du complément

Le système du complément comprend plus de 30 protéines, solubles ou membranaires, à activité enzymatique ou régulatrice, et constitue un élément fondamental de l'immunité innée. Le système du complément module la réponse adaptative et participe à la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns circulants. Il permet aussi l'opsonisation et la lyse directe des pathogènes. Son activation favorise le recrutement des cellules inflammatoires au site de l'infection [1]. La voie alterne, qui représente la première ligne de défense contre l'infection, a la particularité à l'opposé des autres voies d'activation du complément, d'être active en permanence (Fig. 1). Le clivage de C3 par une C3 convertase formée en permanence en phase fluide génère en continu de petites quantités de C3b. Si le C3b ne rencontre pas de pathogène constituant pour lui une surface activatrice amplificatrice, il est rapidement inactivé par un système complexe de régulation dans la circulation sanguine ou sur les tissus du soi (Fig. 2). En revanche, sa fixation covalente à une surface activatrice lui permet de recruter le facteur B (FB). La fixation de FB sur le C3b induit un changement de conformation du FB qui expose alors un site de clivage pour une sérine protéase

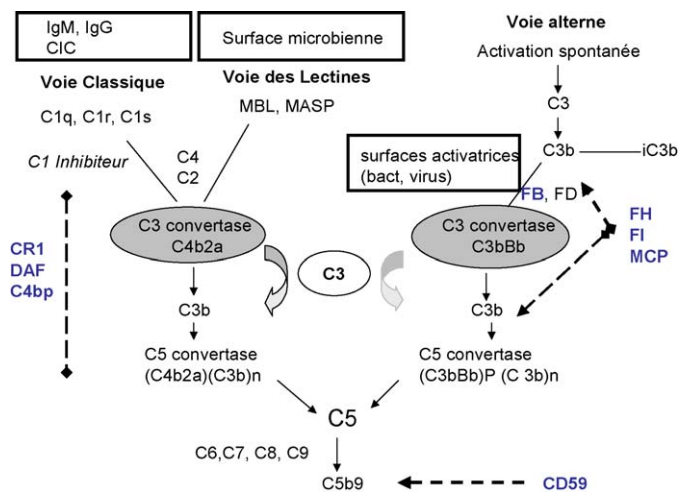


Fig. 1. Schéma récapitulatif des voies d'activation et de régulation du complément.

circulante, le facteur D. Le fragment Bb généré s'associe de manière non covalente avec le fragment C3b, forme la C3 convertase alterne (C3bBb). Cet enzyme clive C3 en deux fragments : le C3a, une anaphylatoxine de petit poids moléculaire, libérée en phase soluble et le C3b qui exprime transitoirement un site labile permettant sa

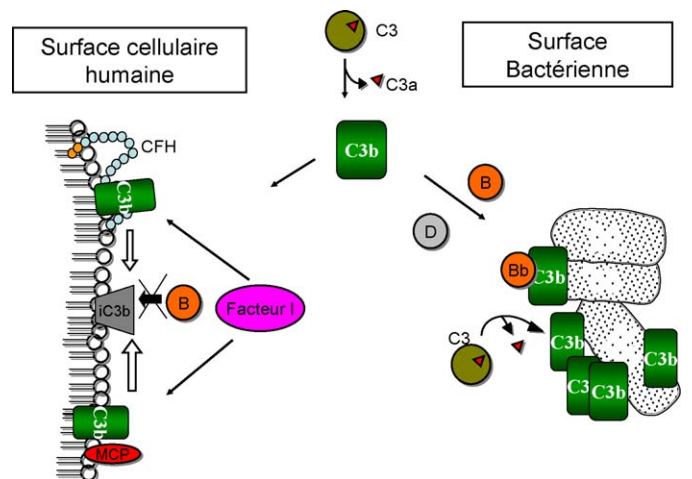


Fig. 2. Schéma d'activation et d'amplification de la voie alterne du complément.

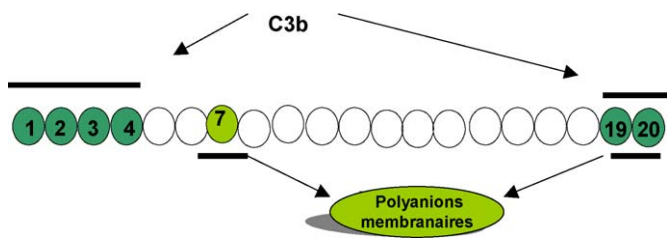


Fig. 3. Représentation schématique du facteur H et les principaux sites de fixation.

fixation covalente par une liaison thioester au pathogène. Le C3b peut alors :

- participer à une boucle amplificatrice en reformant une C3 convertase augmentant la formation de C3b ;
- contribuer à la formation d'une C5 convertase qui clive le C5 aboutissant à la libération de l'anaphylatoxine C5a et à la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce complexe, constitué des molécules C5b, C6, C7, C8 et C9, est capable de former des pores dans les membranes plasmiques mais aussi d'activer les cellules ;
- interagir sous sa forme native ou après dégradation protéolytique avec divers récepteurs membranaires, comme CR3 à la surface des cellules phagocytaires (Fig. 1).

La voie alterne du complément fait l'objet d'une régulation physiologique fine à plusieurs niveaux [2] (Fig. 2). L'inhibition de la formation de la C3 convertase alterne par le facteur H (FH) constitue un premier niveau de régulation.

Le FH est une protéine hautement glycosylée de 155 kDa d'origine majoritairement hépatique, circulant sous forme active dans le plasma à la concentration de 500 mg/L. Le FH est composé de 20 modules répétitifs d'environ 60 acides aminés, les *Short consensus repeat* (SCR) formant une structure flexible en collier de perles. Les sites d'interactions entre le FH et ses différents ligands sont bien caractérisés (Fig. 3). Deux sites sont impliqués dans la liaison du C3b : les SCR 1–4 et 19–20. Les SCR 7, 19–20 sont impliqués dans la reconnaissance des surfaces polyanioniques cellulaires. Les deux derniers SCR ont, à ce titre, un rôle crucial dans la protection des membranes cellulaires [3]. Les surfaces capables de lier le FH ne permettent plus la fixation à C3b du FB et donc bloquent la formation locale d'une C3 convertase alterne. À l'inverse, les surfaces « activatrices » ne fixent pas le FH permettant ainsi la formation d'une C3 convertase alterne. Lorsqu'une C3 convertase est formée, le FH contribue à accélérer la cinétique de dissociation de la C3 convertase. Le gène du FH est situé en 1q32 et comporte 23 exons. À proximité du gène du FH sont situés cinq gènes codant pour des protéines apparentées présentant une forte homologie avec le FH : les *FH related proteins* 1 à 5 (FHR1-5). Leurs fonctions sont à ce jour inconnues [4].

Une nouvelle étape de régulation porte sur l'inactivation des fragments C3b par clivage protéolytique par une protéase à sérine circulante, le facteur I (FI). Ce clivage nécessite la présence d'un cofacteur sérique (FH) ou membranaire (*Membrane cofactor protein* [MCP], ou CD46). Le FI est une glycoprotéine de 88 kDa, appartenant à la famille des sérines protéases. Cette enzyme d'origine majoritairement hépatique circule dans le plasma sous forme active à la concentration de 35 mg/l. La protéine circulante est formée de deux chaînes : une chaîne légère de 38 kDa composée de 243 acides aminés et une chaîne lourde de 50 kDa comportant 318 acides aminés, reliées entre elles par un pont disulfure. La chaîne légère est composée d'un domaine sérine-protéase comportant la triade catalytique caractéristique : histidine, aspartate, sérine. Le FI clive la chaîne  $\alpha$  de C3b libérant un petit fragment de 3 kDa et un fragment protéolytiquement inactif C3bi de 186 kDa, qui est incapable de former

une C3 convertase. Les quatre premiers SCR du FH sont nécessaires à l'activité cofacteur du FI en phase fluide [5]. La chaîne lourde présente une structure modulaire dans laquelle on identifie à partir de l'extrémité N terminale :

- un domaine *Factor I and membrane attack complex* (FIMAC) ;
- un domaine CD5 ;
- deux domaines de type récepteur au lipoprotéine de basse densité (LDLr).

Aucune fonction claire n'a été à ce jour définie pour les différents domaines de la chaîne lourde. Le gène du FI (*CFI*) est situé sur le chromosome 4q25 et représente environ 25 kb. La partie codante se répartit en 13 exons superposables aux différents domaines.

MCP (CD46) est une glycoprotéine transmembranaire largement exprimée à la surface des cellules de l'organisme, à l'exception des érythrocytes. La partie aminoterminal de la protéine est extramembranaire et comporte quatre domaines de type SCR. Les SCR 2, 3 et 4 lient le C3b et soutiennent l'activité de cofacteur du FI. Le gène de MCP comporte 14 exons et est situé, comme celui du FH, dans la région 1q32. Cette région, appelée *Regulators of complement activation* (RCA), code donc pour de nombreuses protéines de régulation du complément.

### 3. Le syndrome hémolytique et urémique atypique : définition, données cliniques et épidémiologiques

Le SHU est défini par une triade associant une anémie (hémoglobine inférieure à 12 g/dL) hémolytique mécanique (haptoglobine effondrée, élévation des LDH, présence de schizocytes sur le frottis sanguin), une thrombopénie (plaquettes inférieures à 150 g/L) et une insuffisance rénale (créatininémie élevée ou débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), aiguë ou présumée aiguë ou d'aggravation aiguë. Il est dû à des lésions de MAT caractérisées par des thrombus fibrinoplaquettaire dans les capillaires et/ou les artérolaires rénales (ou éventuellement extrarénales). L'histologie d'une MAT rénale est définie par l'existence de thromboses artériolaires ou glomérulaires, d'une turgescence et d'un décollement des cellules endothéliales glomérulaires ou artériolaires ou de lésions des artérolaires ou des artères interlobulaires à type d'endartérite proliférante ou myxoïdes.

Le SHU est une pathologie rare. L'incidence dans les pays industrialisés peut être estimée à environ trois cas par million d'habitants. Chez l'enfant, le SHU est le plus souvent secondaire à une infection à *E. coli* O157-H7, sécréteur de vérotoxine ; cette forme de SHU de l'enfant est appelée classiquement « SHU typique » [6]. Chaque année, 75 à 105 cas de SHU typique surviennent en France chez des enfants de moins de 15 ans (Institut de veille sanitaire : <http://www.invs.sante.fr>). Les formes qui ne sont pas associées à une infection bactérienne (pneumocoque, STEC, Shigelle, etc.) et pour lesquelles aucune cause n'est identifiée sont appelées SHUa. À l'inverse, chez l'adulte, le SHU est rarement associé à une infection à STEC. Les causes habituelles du SHU de l'adulte sont les infections (pneumocoque, CMV, VIH), les médicaments et les toxiques (gemcitabine, ciclosporine), les maladies systémiques (lupus) et les néoplasies (cancer de la prostate, lymphome). Le SHU représente moins de 5 % des causes d'insuffisance rénale aiguë de l'adulte et moins de 1 % des causes d'insuffisance rénale terminale (IRT). Les SHUa, en l'absence de facteurs déclenchant identifiés, sont de mauvais pronostic. Ils surviennent à tous les âges, de la période néonatale à l'âge adulte. L'incidence est estimée à 0,3 cas par million d'habitants, soit entre dix à 20 nouveaux cas par an en France. Le diagnostic est parfois difficile devant la grande similitude des manifestations cliniques associées aux différentes formes de MAT, l'absence de critères cliniques spécifiques, la fréquence des cas spo-

radiques et l'émergence de formes moins sévères, chez lesquelles l'atteinte rénale est plus discrète. Chez l'enfant, le diagnostic de SHUa doit être discuté même en cas de diarrhée prodromique [7]. La recherche d'un déficit héréditaire ou acquis en ADAMTS 13 fait partie des examens réalisés chez tous les patients atteints de SHUa compte tenu de l'existence de formes de chevauchement avec le purpura thrombotique et thrombopénique (PTT) associé à un déficit en ADAMTS13 [8].

Toutes les études qui ont évalué le pronostic du SHUa ont décrit une maladie sévère caractérisée par une fréquence élevée d'évolution vers l'IRT et de séquelles rénales. En 2009, plus de 900 patients ont été étudiés et plusieurs registres dans le monde ont documenté les données cliniques et biologiques des patients. Mais, le nombre de publications qui décrit des données cliniques de cohortes de patients présentant une forme atypique de SHU est faible [9–11]. La mortalité à la phase aiguë est estimée à moins de 10%. En France, plus de 220 patients ont été étudiés au cours des cinq dernières années. Les données confirment que l'atteinte rénale est un des éléments majeurs du pronostic. La maladie est hétérogène mais il est possible d'identifier trois présentations cliniques :

- les patients restent dépendants de la dialyse après la phase aiguë du premier épisode de SHU. Dans certains cas, une insuffisance rénale chronique séquellaire évolue en un à deux ans vers l'IRT. Plus de 50% des patients atteignent le stade d'IRT dès la première poussée de SHU ;
- la maladie évolue par rechutes successives. La fonction rénale revient à la normale après chaque poussée. Le délai entre les rechutes est variable, de quelques jours à plus de 20 ans. Un épisode unique de la maladie sans séquelle est possible mais il est difficile d'écarter le risque d'une rechute tardive ;
- les formes chroniques, plus rares, dont la rémission ne peut être obtenue et qui restent dépendantes des perfusions de plasma.

Le traitement du SHU repose largement sur l'utilisation empirique du plasma frais congelé, avec ou sans échanges plasmatiques.

La mise en évidence chez de nombreux patients d'une anomalie de régulation de la voie alterne a récemment conduit à réévaluer le pronostic de ces patients en fonction de ces nouvelles données.

#### 4. Historique de l'émergence du rôle du complément dans le syndrome hémolytique et urémique

Si le système du complément est connu de longue date, son rôle dans le SHUa, bien que suggéré, il y a plus de 30 ans, n'est apparu fondamental que récemment (Fig. 3). En 1973, Cameron et Vick rapportaient pour la première fois une diminution du C3 plasmatique chez cinq patients, trois enfants et deux adultes présentant un SHU sévère [12]. L'association entre SHUa éventuellement familial et taux bas de FH ayant été rapportée dans les années 1980 [13]. En 1998, Warwicker et al. ont pu, à partir de trois familles, établir le lien entre SHUa et le locus RCA situé sur le chromosome 1q32 [14]. Le premier gène candidat étudié a été le FH permettant d'identifier une mutation hétérozygote au niveau du SCR 20 du FH. Plusieurs groupes ont ensuite rapporté que des patients, enfants ou adultes, présentant un SHUa sporadique ou familial, avaient, en dépit d'un taux circulant de FH normal, des mutations sur le gène du FH, localisées essentiellement dans les SCR 18, 19 et 20 [15–18]. Les cellules endothéliales des glomérules humains et les membranes basales glomérulaires sont riches en molécules polyanioniques, et la fixation du FH à leur surface est donc essentielle

pour leur protection contre l'attaque par le complément. Il a été démontré que le FH muté a une capacité réduite à interagir avec les polyanions et avec le C3b lié aux surfaces cellulaires, entraînant une perte de l'activité régulatrice du complément au niveau des membranes cellulaires. En revanche, ces mutants gardent leur capacité de contrôle de l'activation du complément dans le plasma [19–21].

Depuis, plus d'une centaine de mutations du FH ont été identifiées chez des patients atteints de SHUa, familial et sporadique, adultes ou enfants [22]. Les mutations de FH paraissent au total être en cause dans 20 à 30% des SHUa. Si certaines mutations sont associées à des déficits quantitatifs en FH (mutations de type I), d'autres sont associées à des taux normaux de FH (mutations de type II). Les mutations du FH sont principalement retrouvées à l'état hétérozygote. Il a ensuite été démontré qu'un réarrangement génétique complexe pourrait aboutir à la formation d'un gène hybride qui comprend les 17 premiers exons du FH et les deux derniers exons de CFHR1 [23]. La protéine hybride produite n'est pas fonctionnelle car elle a perdu les SCR 19–20 du FH qui sont impliqués dans la reconnaissance des surfaces. En 2005, notre groupe a rapporté les trois premières observations de SHUa associées à la présence d'anticorps anti-FH [24]. Depuis, la présence d'anticorps reconnaissant le FH a été mise en évidence chez une vingtaine d'enfants présentant un SHU [25]. Les anticorps anti-FH se fixent au niveau des SCR 19 et 20 du FH et sont associés à un déficit fonctionnel [26]. Plus de 90% de ces patients ont la délétion homozygote de CFHR1–CFHR3, soulignant l'importance du trait génétique en liaison avec la présence de l'anticorps anti-FH [26,27].

En 2003, Richards et al. ont rapporté deux mutations sur le gène de MCP (CD46) associées au développement d'un SHU familial chez sept patients provenant de trois familles distinctes [28]. Une des mutations entraîne une délétion de deux acides aminés et la séquestration intracellulaire de la protéine aboutissant à une diminution de l'expression membranaire de MCP. L'autre altère l'activité cofacteur pour le C3b mais pas pour le C4b. Depuis, plus de 20 mutations de MCP ont été rapportées [29]. Ces mutations sont le plus souvent présentes à l'état hétérozygote chez les patients atteints et sont associées, soit à une diminution de l'expression du CD46, soit plus rarement à une altération de la fonctionnalité de la protéine. Les mutations de MCP semblent plus fréquemment retrouvées dans les SHU à début pédiatrique et sont mises en évidence chez 9 à 15% des patients [9,11].

Depuis la description initiale par notre groupe, en 2004, de trois mutations hétérozygotes du CFI isolées chez trois patients présentant un SHU sporadique, plus de dix mutations du CFI ont été identifiées et caractérisées [30–32]. Toutes les mutations sont retrouvées à l'état hétérozygote. La fréquence des mutations du FI chez les patients présentant un SHUa est estimée entre 2 et 10% [9,11].

En 2008, Goicoechea de Jorge et al. ont rapporté la présence de mutations sur le gène du FB pour six patients de deux familles [33]. Ces mutations ont la particularité d'être associées à un gain de fonction, c'est-à-dire une capacité du FB à interagir plus efficacement avec le C3b et donc à former une C3 convertase dont la durée de vie sera plus longue.

À la même période, notre groupe a décrit les premières mutations de C3 associées au développement d'un SHUa chez 13 patients provenant de 11 familles distinctes [34]. Ces mutations se présentent à l'état hétérozygote chez les patients atteints et sont associées à une altération de la fonctionnalité de la protéine. Le C3 muté perd sa capacité à se lier aux protéines de régulation, comme le FH et MCP laissant la capacité au FB de former une C3 convertase alterne. Il s'agit donc aussi de mutations « gain de fonction » (Fig. 4).



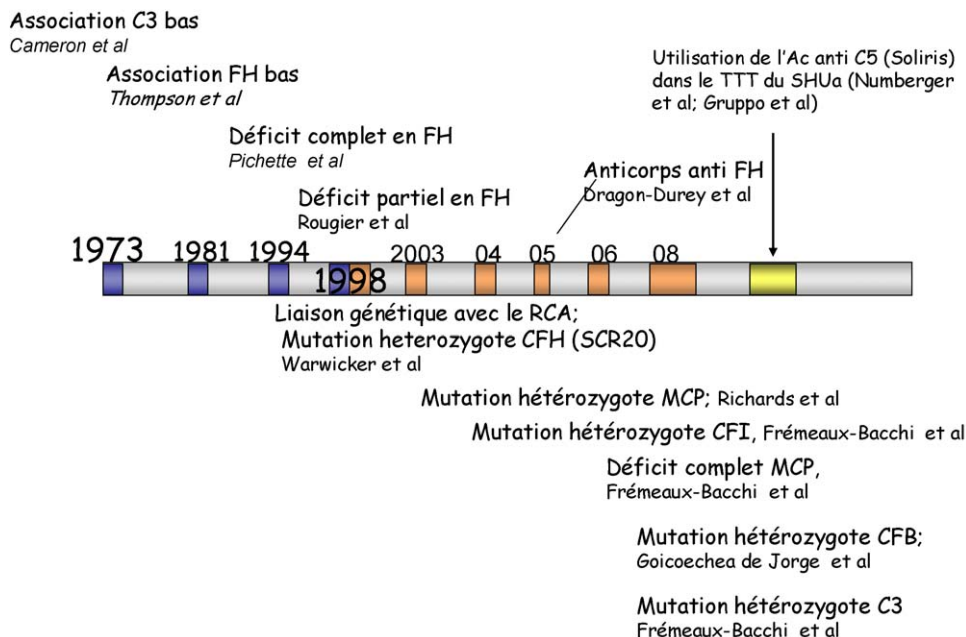


Fig. 4. Historique des découvertes.

## 5. Le syndrome hémolytique et urémique atypique : prototype d'une maladie due à la perte du contrôle du complément

Le complément est le principal système de défense contre les microbes chez l'homme. Ce système est normalement régulé de manière à ce que l'activation du complément n'ait lieu qu'au niveau des surfaces microbiennes mais soit inhibée au niveau des surfaces intactes de l'hôte. La convertase C3bBb, générée par l'activation du complément, déclenche la réaction d'amplification qui transforme le C3 en C3b. Cela aboutit au dépôt de C3b à la surface des microbes et à la formation du complexe terminal, qui entraîne la phagocytose et la lyse des microbes. Normalement, cette réaction est très strictement contrôlée à la surface des cellules de l'hôte par les régulateurs que sont le FH, le FI et MCP, qui coopèrent pour prévenir la formation d'une C3 convertase et donc, l'amplification du clivage de C3. Les mutations de ces protéines aboutissent à une perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément qui sont à l'origine des lésions de MAT (Fig. 5). La formation du complexe C5b9 à la surface des cellules endothéliales, vraisemblablement à proximité d'une brèche vasculaire, a le potentiel pour donner à la cellule un phénotype procoagulant [35]. Le complément active aussi les plaquettes, qui participent à la formation du thrombus vasculaire [36]. Les facteurs à l'origine de la prédominance des lésions au niveau de l'endothélium des glomérules rénaux sont encore inconnus. Ce modèle physiopathologique est étayé par des modèles animaux de transgénèse. Ainsi, les souris exprimant un

variant du FH dépourvu des domaines C-terminaux 16–20, responsables de l'interaction du FH avec l'endothélium, développent dans 60% des cas, un SHU similaire à la pathologie humaine [37]. Ces souris conservent un contrôle quasi complet de l'activation de la voie alterne en phase fluide et leur taux de C3 circulant n'est que modérément abaissé. À l'inverse, les souris complètement déficientes en FH ont une perte totale du contrôle de la voie alterne en phase fluide et un taux de C3 circulant effondré. Ces souris développent une glomérulonéphrite à dépôts de C3 mais pas de SHU. Ainsi, le SHU semble être lié à une perte de contrôle de la C3 convertase à la surface cellulaire, à l'inverse de la glomérulonéphrite à dépôts de C3 qui semble être liée à une perte de contrôle de la C3 convertase en phase fluide [38] (Fig. 5).

## 6. Influence des mutations des gènes codant pour les protéines de régulation de la voie alterne sur la clinique

Si la fréquence et la nature des mutations des protéines de régulation de la voie alterne dans le SHUa sont de mieux en mieux connues, leurs conséquences cliniques restent peu évaluées. À ce jour, deux études, dont une de notre groupe, ont évalué l'évolution clinique de patients atteints de SHUa en fonction de l'existence de mutation de FH, FI ou de MCP [9,11]. Dans l'étude de Caprioli et al., sur 148 patients dont 53 adultes et 95 enfants, une mutation du FH était mise en évidence chez 42 patients, une mutation de MCP chez 14 patients et du FI chez six patients. Plus de 70% des patients avec une mutation de CFH étaient en IRT dès la première poussée. Les patients atteints de SHU associé à une mutation de MCP présentaient une fréquence moindre de séquelles rénales après la première poussée et une meilleure survie sans dialyse. Nous avons rapporté les données cliniques de 47 patients qui ont présenté un SHU dans l'enfance. La comparaison des données cliniques chez les patients avec mutation du FH, du FI et de MCP ou pas de mutation suggère que le début est plus précoce en cas de mutation du FH et du FI (cinq cas survenus avant l'âge de trois mois, y compris dès la naissance, contre aucun cas ayant débuté avant trois mois en cas de mutation de MCP ou d'absence de mutation). L'évolution rapide, souvent dès la première poussée, vers l'IRT a été observée dans 60% des cas avec une mutation de CFH mais jamais avec une mutation de MCP. Une évolution à rechutes est observée dans tous les groupes

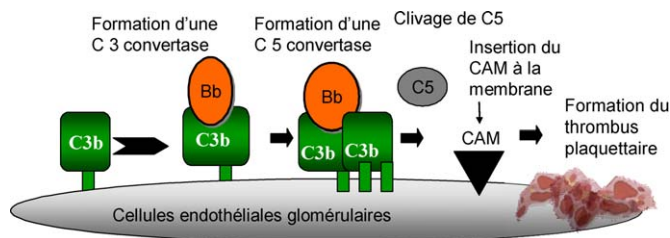


Fig. 5. Représentation schématique des mécanismes secondaires à l'activation de la voie alterne du complément aboutissant à la formation du thrombus.

**Tableau 1**

Tests génétiques pour la recherche de facteurs de susceptibilité pour le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).

Gène	Localisation	Méthode utilisée	Anomalie détectée	% de patients	Présence de polymorphismes
CFH	Chr1	Séquençage de l'ensemble des exons du gène	Mutation, délétion ou insertion de petite taille	30	Oui, dont CFH Tyr401His [58,59,45] 4 SNP forme un haplotype [43]
Gène hybride CFH/CFHR1	Chr1	Par la technique de MLPA	Large réarrangement génétique	< 5	Non
CD46	Chr1	Séquençage de l'ensemble des exons du gène	Mutation, délétion ou insertion de petite taille	10	En majorité intronique [43]
CFI	Chr4	Séquençage de l'ensemble des exons du gène	Mutation, délétion ou insertion de petite taille	5 à 15	Rare
CFB	Chr6	Séquençage de l'ensemble des exons du gène	Mutation	< 5	Oui, dont L9H [60]
C3	Chr19	Séquençage de l'ensemble des exons du gène	Mutation	5–10	Oui, dont C3 F/S [61,62]

Caractéristiques des SHUa : survient à tous les âges, de la période néonatale à l'âge adulte. La mortalité est à moins de 10% ; plus de 50% des patients sont en insuffisance rénale terminale dans la première année qui suit le début de la maladie. Trente pour cent des patients présentent un C3 diminué. Un C3 normal n'exclut pas la présence d'une mutation. Une ou plusieurs mutations sur un des gènes des protéines de la voie alterne du complément sont mises en évidence dans plus de 70% des cas. Il est clairement établi que la pénétrance de la maladie est incomplète. Les mutations sont associées à un risque accru de développer la maladie. Les mutations du facteur H (plus de 30% des patients) sont associées aux formes les plus sévères (à un an, plus de 80% des patients sont en insuffisance rénale terminale). Les mutations de MCP sont plus fréquemment associées aux formes récidivantes, avec une rémission complète entre les poussées. Dix pour cent des cas pédiatriques et 3% des cas de l'adulte sont secondaires à la présence d'un anticorps antifacteur H dans le contexte d'une délétion complète de CFHR1 et de CFHR3. À l'exception des patients qui présentent une mutation de MCP, le SHUa récidive après la transplantation rénale. Le traitement actuel repose sur une plasmathérapie intensive.

MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

**Tableau 2**

Place du complément parmi les étiologies des microangiopathies thrombotiques (MAT).

	Anomalie du complément	Autres mécanismes
SHU atypique	> de 60% des cas (plusieurs séries) ; plus de 900 patients étudiés	
MAT après transplantation rénale	Environ 30% des cas (une étude) [54]	
MAT et post-partum	Fréquence inconnue, plus de 10 cas documentés [9]	
Syndrome HELLP	Environ 30% des patients (une étude) [55]	
SHU typique (SHU-vérottoxine)	Rares observations de mutations de CFH, CFI et de MCP associées [56,63]	Altération de l'endothélium vasculaire par la vérottoxine [6]
Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT)	Rares observations de mutations de CFH associées [57]	Déficit en ADAMTS13 (héréditaire ou acquis) [64,65,51]
MAT au cours de la grossesse	Rare	Déficit acquis ou héréditaire en ADAMTS13 (2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> trimestre) [66]
MAT et HTA maligne	Association suggérée mais tableau clinique difficile à différencier du SHU atypique	Indéterminée
MAT et greffe de moelle osseuse	Indéterminée	Indéterminée
MAT et chimiothérapie, MAT et sclérodémie, MAT et médicaments, MAT et maladies auto-immunes (LED et SAPL)	Indéterminée	Indéterminée
MAT et VIH	Indéterminée	Déficit en ADAMTS13 suggéré [67]
MAT et infections à pneumocoque	Indéterminée	Antigène T [68]

SHU : syndrome hémolytique et urémique ; HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzyme and Low Platelets ; MCP : Membrane cofactor protein.

mais plus fréquemment chez les enfants qui présentent une mutation de MCP. Un anticorps anti-FH est mis en évidence dans 10% des cas à début pédiatrique.

Une revue de 128 cas de SHUa de l'adulte regroupés au sein du registre français du SHUa montre que chez l'adulte, la maladie a une prédominance féminine avec un sex-ratio de 3/1, avec comme facteurs déclenchants les infections et la grossesse. Deux tiers des patients présentent une mutation des gènes *CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3* et *FB*. Plusieurs mutations sont retrouvées dans 8% des cas. Enfin, des anticorps anti-FH sont retrouvés dans 3% des cas. Trois quarts des patients requièrent l'hémodialyse lors du premier épisode de SHU et la moitié des patients atteignent l'IRT dès le premier épisode de SHU. Une rechute survient chez la moitié des patients, essentiellement au cours de la première année d'évolution du SHUa. Enfin, trois quarts des patients avec une mutation dans les gènes *CFH* et *CFI* et deux tiers de ceux avec une mutation du gène *MCP* évoluent à terme vers l'IRT.

Chez les patients présentant une IRT liée à un SHU, la transplantation rénale est associée au risque élevé de récurrence de la maladie sur le greffon. La fréquence de ces récurrences est différente selon qu'il existe une mutation du FH, du FI ou de CD46 [39]. Sur 36 transplantations effectuées chez des patients porteurs d'une mutation du FH, 29 se sont soldées par une perte du greffon souvent précoce. La cause de la perte du greffon a pu être analysée dans 15 cas et consistait dans 13 cas en une récurrence du SHU. Les six patients rapportés dans la littérature, transplantés pour SHUa et présentant une mutation du FI, ont tous récidivé après transplantation [40]. En revanche, sur les 11 transplantations rénales effectuées chez des patients présentant un SHU associé à une mutation de MCP, aucune récurrence n'a été mise en évidence. Un patient a néanmoins présenté dans un cas un rejet aigu vasculaire associée à des lésions de MAT [41]. Il a été suggéré que l'absence de récurrence du SHU chez les patients présentant une mutation de MCP était liée à la nature de cette protéine de régulation. En effet, MCP est une

protéine membranaire et l'allogreffe rénale apporte avec le greffon la protéine fonctionnelle.

### 7. Influence des mutations des gènes codant pour les protéines de régulation de la voie alterne sur la transmission de la maladie

Les formes familiales représentent moins de 10% des cas de SHU. Dans ces familles, le plus fréquemment ce sont les enfants d'une fratrie ou des cousins qui sont atteints. Une transmission dominante de la maladie est exceptionnelle (parents ou grands-parents et enfants). L'existence d'apparentés des patients qui ont la même mutation, mais qui sont asymptomatiques, la survenue de la maladie à des âges variés et la mise en évidence fréquente de facteurs déclenchants ont amené à considérer ces mutations comme des facteurs de prédisposition à SHU plutôt que comme de stricts déterminants causaux [42]. Il est admis que la pénétrance de la maladie est d'environ de 50% pour toutes les mutations identifiées. Les mutations de novo sont exceptionnelles. Cela a conduit à s'interroger dans un premier temps sur la responsabilité de variants polymorphiques du gène du FH comme facteurs de susceptibilité au SHU [43]. Les variations de séquence dans le génome humain sont pour l'essentiel des changements d'une seule base, nommés *Single nucleotide polymorphism* (SNP). Ces changements nucléotidiques peuvent être associés à un changement d'acides aminés au niveau protéique qui peut entraîner un gain ou une perte partielle de fonction. Ainsi, il a été démontré cette année que le variant H402 du FH correspondant au polymorphisme H402Y, identifié comme facteur de susceptibilité à la dégénérescence maculaire liée à l'âge, a une capacité significativement diminuée de se lier à C3b et à l'héparine par rapport au variant Y402 [44,45]. Plus de 30 SNPs sont localisés au niveau du locus RCA (qui regroupe six gènes de régulation de la voie alterne du complément) [16]. La contribution des variants polymorphiques du FH et de MCP dans la génétique du SHUa a été confirmée à partir de trois cohortes [37,43,46]. La fréquence d'un haplotype de CFH (CFH gtgt), défini par quatre SNPs localisés au niveau des SCR1, 7, 11 et 16 et d'un haplotype de MCP (MCP gggac), défini par cinq SNPs localisés en intronique et au niveau du promoteur du gène, est augmentée dans la population de patients par rapport à la population témoin. La fréquence de la délétion de CFHR1–CFHR3 a été retrouvée significativement augmentée chez les patients (28 versus 6%) [47] mais la fréquence reste identique à celle des sujets témoins si les patients avec des anticorps anti-FH sont exclus [27]. Ainsi, le rôle de la délétion dans la maladie reste à évaluer. Si le rôle des mutations des protéines de la voie alterne du complément comme facteur prédisposant à la maladie est actuellement bien documenté, les données concernant l'impact des polymorphismes sur le cours de la maladie sont encore très éparses. Actuellement, il est impossible de donner aux apparentés du patient une indication sur le risque de développer la maladie et donc de proposer une prévention.

### 8. La prise en charge des patients

Il est maintenant admis, même si les preuves sont encore pauvres et indirectes, qu'un excès d'activation du complément entraîne les lésions des cellules endothéliales, entraînant un phénotype procoagulant qui est à l'origine de la lésion de MAT. La thérapeutique est basée sur les échanges plasmatiques intensifs (40 à 60 ml/kg). La plasmathérapie permet le plus fréquemment d'obtenir une rémission hématologique mais les séquelles rénales sont fréquentes. Dans certains cas, il existe une rechute à l'arrêt de la plasmathérapie (plasma dépendance). Plus rarement, la plasmathérapie ne permet pas d'obtenir la rémission, la maladie est dite « plasma résistante ». La présence d'anticorps anti-FH est une

indication pour un traitement immunosuppresseur associé à des échanges plasmatiques.

De nouvelles perspectives thérapeutiques du SHUa voient le jour. Les traitements du futur pourraient être des inhibiteurs du complément. Le FH purifié à partir du plasma qui a obtenu le statut de médicament orphelin devrait être disponible pour les premiers essais en 2009. Un anticorps monoclonal, l'éculizumab dirigé contre le C5 et inhibant l'activation des composants terminaux du complément, a été récemment développé. Ce traitement a permis l'amélioration clinique de trois patients qui ont présenté un SHU [48,49]. Ce nouveau traitement pourrait trouver son indication dans les SHUa associés à des anomalies du complément au moment des poussées ou pour prévenir une récurrence après greffe. Une alternative thérapeutique à la greffe de rein serait la greffe combinée foie–rein mais le risque vital en période péropératoire est élevé [50].

Actuellement, le dépistage des anomalies de régulation de la voie alterne du complément est proposé à tous les patients candidats à une transplantation rénale et dont la maladie initiale était un SHUa. Le risque de récurrence de la maladie est un des éléments importants dans la décision : celui-ci doit être estimé le plus précisément possible. Les explorations à effectuer comportent une étude des protéines du complément (C3, C4, FB, FH, FI et expression de MCP), une recherche d'anticorps anti-FH et une étude génétique à la recherche de mutation.

### 9. Diagnostic différentiel avec d'autres syndromes de microangiopathie thrombotique

Les syndromes de MAT ont largement bénéficié ces dernières années des avancées réalisées dans le domaine de la physiopathologie. Ainsi, la mise en évidence d'un déficit constitutionnel ou acquis en ADAMTS13 a permis d'expliquer en partie la physiopathologie du PTT. La classification des syndromes de MAT est complexe compte tenu de la notion de MAT idiopathique (ou primitive) ou secondaire et de l'existence de plusieurs mécanismes physiopathologiques. L'agression de l'endothélium vasculaire, dans un contexte de déficit en ADAMTS13 ou en complément ou en présence de STEC, favorise la formation de thrombi plaquettaire dans la microcirculation qui a acquis un phénotype procoagulant. Il est classique de distinguer le PTT lié à un déficit acquis ou héréditaire en ADAMTS13 et le SHUa lié à une dérégulation de la voie alterne, des autres situations au cours desquelles un syndrome de MAT peut être observé, comme les cancers et les chimiothérapies, les greffes de cellules souches hématopoïétiques, l'infection par le VIH ou encore l'hypertension artérielle maligne. Le PTT et le SHUa partagent de nombreux signes cliniques et biologiques, en particulier l'anémie hémolytique mécanique et la thrombopénie de consommation. L'atteinte neurologique ou rénale peut être observée au cours du PTT et du SHUa mais avec des fréquences différentes, ce qui ne permet pas de poser un diagnostic étiologique de certitude uniquement à partir de la clinique [8]. Un déficit sévère en ADAMTS13 distingue la majorité des formes de PTT des autres MAT [51]. La controverse sur la classification clinique des patients dans un groupe « SHU/TTP » a rendu l'analyse des données de patients publiés particulièrement difficile [52]. L'introduction d'une classification des MAT suivant les mécanismes physiopathologiques permet d'envisager une thérapeutique ciblée, donc plus efficace. Ainsi, l'utilisation d'anti-CD20 semble être une alternative séduisante aux échanges plasmatiques dans le traitement des PTT de l'adulte secondaires à la présence d'un anticorps anti-ADAMTS13 [53].

Le bilan étiologique d'une MAT idiopathique repose sur le dosage de l'ADAMTS13, la recherche de vérotoxines et sur l'exploration des protéines du complément. Mais, dans environ

30% des cas, aucune anomalie ne peut être identifiée suggérant l'émergence d'un nouveau groupe de patients dont la prise en charge reste à définir. Des anomalies du complément ont été identifiées dans quelques cas de MAT secondaire, comme dans les MAT de novo après transplantation [54], les HELLP syndrome [55] et dans de rares cas associés au SHU typique [56], et de PTT lié à un déficit en ADMST13 [57] (Tableaux 1 et 2).

## 10. Conclusions

Si des progrès ont été accomplis dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques du SHUa, un grand nombre de questions restent encore sans réponse en raison de la complexité et du caractère multifactoriel de cette maladie. Au-delà de la compréhension du rôle du complément dans ces maladies, l'identification d'un déficit plasmatique ou membranaire apparaît comme un prérequis à l'élaboration d'un traitement mieux ciblé, apportant l'espoir dans le traitement de ces pathologies. Des applications cliniques à court terme à l'aide de traitements immunomodulateurs, parmi lesquels l'écuzimab et le FH humain purifié apparaissent ainsi comme une alternative intéressante à la plasmathérapie, aussi bien dans les SHUa associés ou non à une anomalie du complément.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

## Références

- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–66.
- Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med* 2008;59:293–309.
- Schmidt CQ, Herbert AP, Hocking HG, Uhrin D, Barlow PN. Translational mini-review series on complement factor H: structural and functional correlations for factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:14–24.
- Jozsi M, Zipfel PF. Factor H family proteins and human diseases. *Trends Immunol* 2008;29:380–7.
- Wu J, Wu YQ, Ricklin D, Janssen BJ, Lambris JD, Gros P. Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *Nat Immunol* 2009;10:728–33.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073–86.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:687–96.
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:679–87.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–79.
- Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Manuélian T, Skerka C, Lenk D, et al. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003;40:676–81.
- Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Naudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392–400.
- Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1973;2:975.
- Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981;46:110–9.
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836–44.
- Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297–307.
- 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.
- Martinez-Barricarte R, Pianetti G, Gautard R, Misselwitz J, Strain L, Frémeaux-Bacchi V, et al. The complement factor H R1210C mutation is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:639–46.
- Richards A, Buddles MR, Donne RL, Kaplan BS, Kirk E, Venning MC, et al. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18–20, a domain important for host cell recognition. *Am J Hum Genet* 2001;68:485–90.
- Ferreira VP, Herbert AP, Hocking HG, Barlow PN, Pangburn MK. Critical role of the C-terminal domains of factor H in regulating complement activation at cell surfaces. *J Immunol* 2006;177:6308–16.
- Hellwege J, Jokiranta TS, Friese MA, Wolk TU, Kampen E, Zipfel PF, et al. Complement C3b/C3d and cell surface polyanions are recognized by overlapping binding sites on the most carboxyl-terminal domain of complement factor H. *J Immunol* 2002;169:6935–44.
- Manuelian T, Hellwege J, Meri S, Caprioli J, Noris M, Heinen S, et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003;111:1181–90.
- Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Frémeaux-Bacchi V, Goicoechea de Jorge E, Goodship TH, Lopez Trascasa M, 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;28:222–34.
- Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006;3:e431.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–63.
- Skerka C, Jozsi M, Zipfel PF, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS). *Thromb Haemost* 2009;101:227–32.
- Jozsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, et al. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007;110:1516–8.
- Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, et al. The high frequency of Complement Factor H-Related *CFHR1* gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2009;46(7):447–50.
- Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12966–71.
- Richards A, Kathryn Liszewski M, Kavanagh D, Fang CJ, Moulton E, Frémeaux-Bacchi V, et al. Implications of the initial mutations in membrane cofactor protein (MCP; CD46) leading to atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2007;44:111–22.
- Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84.
- Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150–5.
- Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2008;45:95–105.
- Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, 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;104:240–5.
- Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112:4948–52.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035–50.
- Karpman D, Manea M, Vaziri-Sani F, Stahl AL, Kristoffersson AC. Platelet activation in hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:128–45.
- Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007;204:1249–56.
- Pickering MC, Cook HT, Warren J, Bygrave AE, Moss J, Walport MJ, et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet* 2002;31:424–8 [Epub 2002 Jul 1].
- Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-shiga-toxin associated hemolytic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:88–99.
- Kavanagh D, Goodship TH. Membrane cofactor protein and factor I: mutations and transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:155–9.
- Frémeaux-Bacchi V, Arzouk N, Ferlicot S, Charpentier B, Snanoudj R, Durbach A. Recurrence of HUS due to CD46/MCP mutation after renal transplantation: a role for endothelial microchimerism. *Am J Transplant* 2007;7:2047–51.
- Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uraemic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:359–74.
- Frémeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA, Dragon-Durey MA, Strain L, Loirat C, et al. The development of atypical HUS is influenced by susceptibility factors



- in factor H and membrane cofactor protein – evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 2005;42:852–6.
- [44] Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227–32.
- [45] Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–4.
- [46] Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Berges LC, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P, 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 Mol Genet* 2005;14:703–12.
- [47] Zipfel PF, Edey M, Heinen S, Jozsi M, Richter H, Misselwitz J, et al. Deletion of Complement Factor H-Related Genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet* 2007;3:e41.
- [48] Nurnberger J, Witzke O, Saez AO, Vester U, Baba HA, Kribben A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:542–4.
- [49] Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:544–6.
- [50] Saland JM, Ruggenti P, Remuzzi G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:940–9.
- [51] Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001;98:1765–72.
- [52] Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy: what not to learn from a meta-analysis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:186–8.
- [53] Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932–7.
- [54] Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1694–701.
- [55] Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, et al. Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 2008;112:4542–5.
- [56] Fang CJ, Frémeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship TH, et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLPS syndrome. *Blood* 2008;111:624–32.
- [57] Noris M, Bucchioni S, Galbusera M, Donadelli R, Bresin E, Castelletti F, et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1177–83.
- [58] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–9.
- [59] Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–21.
- [60] Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458–62.
- [61] Varaganam M, Yaqoob MM, Dohler B, Opelz G. C3 polymorphisms and allograft outcome in renal transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:874–80.
- [62] Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553–61.
- [63] Edey MM, Mead PA, Saunders RE, Strain L, Perkins SJ, Goodship TH, et al. Association of a factor H mutation with hemolytic uremic syndrome following a diarrheal illness. *Am J Kidney Dis* 2008;51:487–90.
- [64] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:233–44.
- [65] Veyradier A, Obert B, Haddad E, Cloarec S, Nivet H, Foulard M, et al. Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2003;142:310–7.
- [66] Martin JN, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:98–104.
- [67] Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 2008;68:337–44.
- [68] Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1951–6.