

# LE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE

## OU EN EST-ON EN 2011 ?

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est défini par l'association d'une anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine) avec présence d'hématies fragmentées (schizocytes), d'une thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes) et d'une insuffisance rénale aiguë.

Il correspond à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT), au niveau des reins et éventuellement d'autres organes (le cerveau) ; ces lésions sont caractérisées par un épaissement des parois des capillaires sanguins des glomérules et des parois des artéioles, avec présence de thrombi ("caillots") obstruant leur lumière.

### **Les SHU dits typiques ou post diarrhée**

Chez l'enfant, la forme habituelle (95 % des cas) est due à une infection intestinale accidentelle par des *Escherichia Coli* producteurs de toxines appelées vérotoxines ou shigatoxines. En France, environ 80 cas surviennent chaque année chez des enfants de moins de 15 ans. Les SHU typiques sont précédés par une diarrhée souvent sanglante ; ils surviennent en règle chez des enfants de moins de trois ans, mais jamais chez des nouveau-nés ; ils ont un taux de mortalité faible (inférieur à 5 %), un pronostic rénal favorable dans les 2/3 des cas, et ne récidivent pas après transplantation rénale.

### **Les SHU sans cause identifiée sont dits atypiques (SHUa)**

Ils représentent 5% des SHU de l'enfant, et la majorité des SHU de l'adulte.

Ils surviennent à tout âge, dès la naissance ou dans les premières semaines de vie, ou plus tard, jusqu'à l'âge adulte avancé. Les rechutes sont fréquentes. Une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) survient dans plus de la moitié des cas, dès la première poussée ou après un certain nombre de rechutes. Certains cas toutefois ont un pronostic favorable.

Les SHUa peuvent toucher une seule personne dans une famille, ou plusieurs personnes (frères et sœurs ou, plus rarement, un parent ou un grand parent).

Le risque de récurrence du SHUa après transplantation rénale, conduisant à la perte du greffon, est élevé.

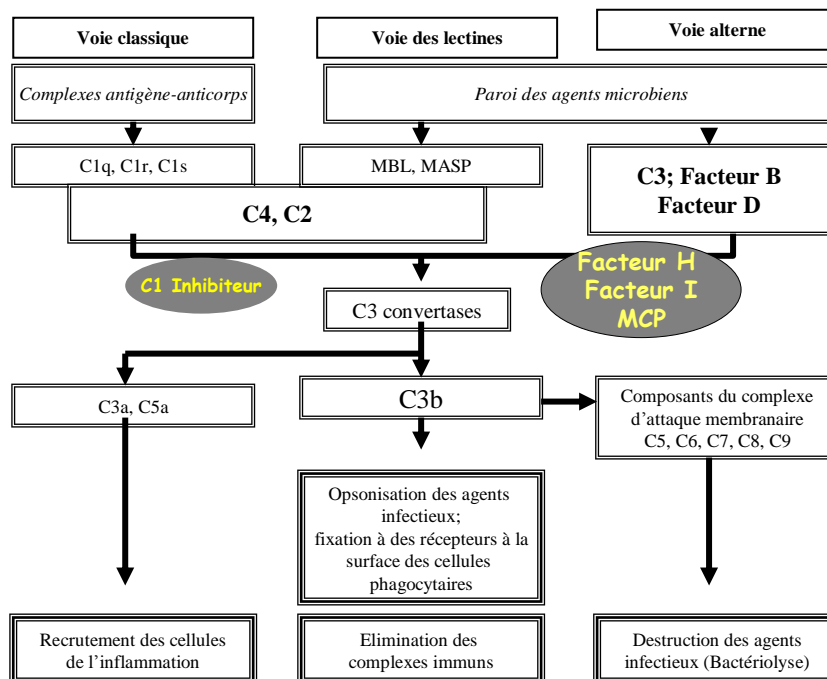
**Au cours des dix dernières années, il a été démontré que le SHUa était dû à une dérégulation de la voie alterne du complément.**

**Ces progrès dans la compréhension du mécanisme de la maladie ont ouvert la voie vers un nouveau traitement : l'eculizumab, bloqueur du complément.**

## **LE SHUa, UNE MALADIE DUE A LA DEREGULATION DU COMPLEMENT**

Le système du complément consiste en plusieurs protéines, soit présentes dans le plasma sanguin, soit ancrées dans les membranes des cellules. Lorsqu'il est activé, il joue un grand rôle dans les réponses de l'organisme tendant à éliminer les substances étrangères. Comme le montre le schéma ci-dessous, trois voies permettent son activation (Figure 1). L'une d'elles est dénommée voie alterne. L'activation de la voie alterne, qui permet la lyse (destruction) des microbes, est le principal système de défense contre les infections.

*Figure 1: Schéma récapitulatif des voies d'activation et de régulation du complément*



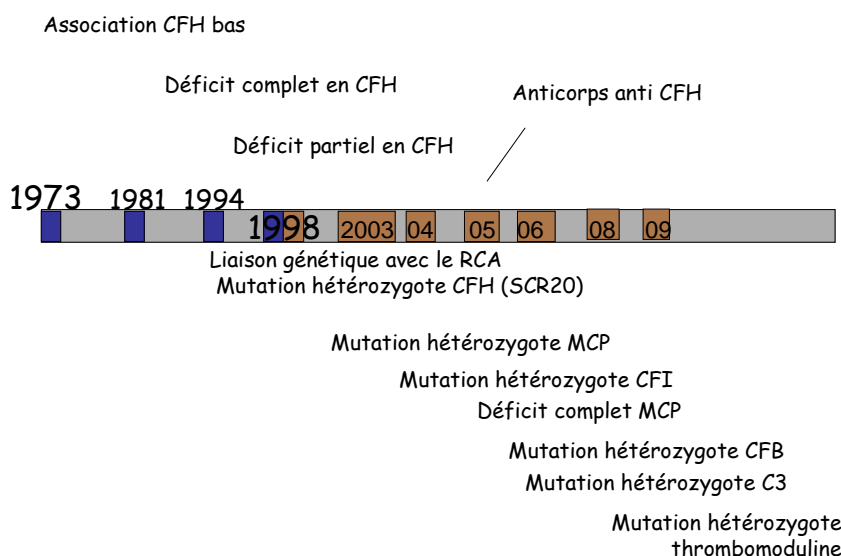
Cette activation est permanente, afin de répondre aux agressions microbiennes, mais elle est très étroitement régulée. En effet, une activation excessive aboutit à des lésions au niveau des membranes cellulaires, en particulier de l'endothélium vasculaire (couche interne de la paroi

d'un vaisseau sanguin, en contact avec le sang). Elle est strictement contrôlée par des protéines régulatrices : le facteur H (CFH) et le facteur I (CFI), présents dans le plasma et la membrane cofactor protein (MCP ou CD46), protéine non circulante, ancrée dans les membranes des cellules.

De nombreux travaux sur la pathogénie du SHUa ont permis, ces dix dernières années, d'impliquer les protéines de régulation de la voie alterne du complément, CFH, MCP, CFI et la thrombomoduline (THBD) (qui coopère avec le CFI) ainsi que deux autres protéines du système du complément, n'appartenant pas à la voie alterne), le C3 et le facteur B (CFB) (Figure 2).

**Figure 2: Historique du rôle du Complément dans le SHU atypique**

Association C3 bas



**Des mutations des gènes de ces protéines entraînent la perte de la protection des cellules endothéliales contre l'activation du complément, générant les lésions de MAT.**

### ***Les anomalies du complément chez les patients***

Une mutation du *CFH* est retrouvée chez 20 à 30% des patients, de *MCP* chez 10 à 15%, du *CFI* chez 4 à 10%, du *CFB* chez 1 à 2%, du *C3* chez 5 à 10%. Cinq à 10% des patients ont des mutations combinées. Environ 6% des patients ont un déficit fonctionnel acquis du CFH, lié à des anticorps anti-CFH. Récemment des mutations de *THBD* ont été rapportées chez 5% des patients (Tableaux 1 et 2).

**Tableau 1. Fréquence des différentes anomalies du complément chez les 217 patients atteints de SHU atypique du Registre Français, en fonction de l'âge du début**

	<b>Total</b>	<b>Début dans l'enfance</b>	<b>Début à l'âge adulte</b>
Nombre de patients	217	89	128
Mutation du CFH	27%	<b>20%</b>	<b>32%</b>
Mutation du CFI	11%	9%	<b>14%</b>
Mutation de MCP	10%	<b>14%</b>	7%
Mutation du C3	9%	6%	<b>11%</b>
Mutation du CFB	2%	1%	2%
Plus d'une mutation	7%	11%	3%
Anticorps anti-CFH	6%	<b>11%</b>	2%
<b>Anomalies du complément</b>		<b>72%</b>	<b>71%</b>

**Tableau 2. Principales caractéristiques cliniques des patients atteints de SHUa selon l'anomalie du complément**

<b>Gène ou sous-groupe</b>	<b>Fréquence dans le SHUa</b>	<b>Age le plus jeune rapporté au début Enfant</b>	<b>Age au début Adultes</b>	<b>Risque de décès ou d'IRT au 1<sup>er</sup> épisode ou en moins d'un an</b>	<b>Risque de rechutes</b>	<b>Risque de récurrence après transplantation rénale</b>	<b>Plasmathérapie indiquée</b>
<i>CFH</i>	20-30%	Naissance	A tout âge	50-70%	50%	75-90%	Oui
<i>CFI</i>	4-10%	Naissance	A tout âge	50%	10-30%	45-80%	Oui
<i>MCP</i>	10-15%	> 1 an	A tout âge	0-6%	70-90%	< 20%	Discutable
<i>C3</i>	10%	7 mois	A tout âge	60%	50%	40-70%	Oui
<i>CFB</i>	1-2%	1 mois	A tout âge	50%	3/3, pas en IRT	100% (4/4 greffes)	Oui
<i>THBD</i>	5%	6 mois	A tout âge	50%	30%	1/1 patient	Oui
Anticorps anti-CFH	6 %		Surtout 6-13 ans	30-40%	60%	Oui si taux d'Anticorps élevé	Oui (+ traitement immunosuppresseur)

## CLINIQUE ET PRONOSTIC DU SHU<sup>a</sup>

### *Le Registre Français*

Il concerne actuellement 217 patients, pris en charge dans 36 Services de Néphrologie d'Adultes et 24 Services de Néphrologie Pédiatrique.

Chez 89 patients, la maladie a commencé dans l'enfance (âge  $1.5 \pm 4.2$  ans, de 3 jours à 16 ans), et chez 128 patients, à l'âge adulte (âge  $34 \pm 17$  ans, de 18 à 87 ans).

### *Âge du début, évènements déclenchants, caractère familial ou isolé*

Chez 89 patients, la maladie a commencé dans l'enfance (âge  $1.5 \pm 4.2$  ans, de 3 jours à 16 ans), et chez 128 patients, à l'âge adulte (âge  $34 \pm 17$  ans, de 18 à 87 ans).

Chez l'enfant, un début très précoce, parfois dès les premiers jours de vie, est caractéristique des SHU<sup>a</sup> avec mutation du *CFH* ou *CFI* (âge médian 6 mois et 2 mois respectivement dans la cohorte pédiatrique française). Le début de la maladie avant l'âge d'un an est exceptionnel chez les enfants avec mutation de *MCP*. Les patients avec anticorps anti-*CFH* sont le plus souvent des préadolescents/adolescents. Chez l'adulte, l'âge est similaire quelque soit l'anomalie génétique (Tableau 2).

Un épisode infectieux (gastroentérite, infection respiratoire haute) déclenche la poussée de SHU dans la moitié des cas. La grossesse (post-partum) est souvent l'évènement déclenchant chez les femmes (18% des femmes, Registre Français).

Moins de 20% des SHU<sup>a</sup> sont familiaux, touchant des frères et sœurs ou, parfois, plusieurs générations. L'absence d'histoire familiale de SHU n'exclut pas une transmission génétique de la maladie. La pénétrance (risque pour une personne d'être malade si elle est porteuse de la mutation) du SHU<sup>a</sup> associé à des mutations du complément ou de la THBD ne dépasse pas 50% : la moitié seulement des membres de la famille porteurs d'une mutation ont la maladie.

**Il est donc impossible de prédire le risque de survenue d'un SHU chez les membres de la famille qui ont une mutation.**

**Pour les mêmes raisons, le conseil génétique est très difficile, puisqu'il est impossible de prédire si un fœtus porteur d'une mutation aura ou non la maladie.**

### ***Pronostic***

Le pronostic est réservé (Tableau 2)

Dans la cohorte de patients français, la mortalité à la phase aiguë a été de 7% chez les enfants, principalement liée à l'atteinte du système nerveux central (observée chez 15% des enfants et 9% des adultes), 3% chez les adultes. Une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) dès la première poussée a été observée chez 19% des enfants et 41% des adultes. Au dernier suivi, 37% des cas à début pédiatrique et 70% des cas à début tardif avaient évolué vers l'IRT. Des rechutes peuvent survenir quel que soit le génotype, mais elles sont particulièrement fréquentes chez les patients avec mutation de *MCP* et anticorps anti-CFH.

*Le pronostic varie en fonction du type de mutation.*

Le pronostic le plus sévère est observé chez les patients avec mutation du *CFH*, quel que soit l'âge : 60-70 % des patients décèdent (mortalité 20 à 30%) ou évoluent vers l'IRT dès la dernière poussée ou en moins d'un an.

En revanche, chez les enfants avec mutation de *MCP*, le risque de décès ou d'évolution vers l'IRT la première année est nul ou très faible. Ces patients ont des rechutes, mais récupèrent une fonction rénale normale après chaque poussée. Toutefois, environ 20 % des enfants évoluent vers l'IRT après quelques années, après plusieurs rechutes. Le pronostic des SHUa associés à une mutation de *MCP* semble plus sévère chez l'adulte, chez qui une évolution vers l'IRT est fréquente, souvent dès la première poussée (Registre Français).

Parmi les patients avec mutation du *CFI*, la moitié décèdent (mortalité 9%, principalement chez les très jeunes enfants) ou évoluent vers l'IRT dès la première poussée. Les patients qui n'ont qu'une mutation du *CFI* ont un pronostic beaucoup plus favorable que ceux qui ont une mutation du *CFI* associée à une autre mutation. Le pronostic des SHU avec mutation du *C3* ou *CFB* (50% en IRT au premier épisode), ou de *THBD*, est également sévère (Tableau 2). Les SHUa avec anticorps anti-CFH semblent avoir un bon pronostic si le diagnostic et le traitement sont faits précocement.

### ***Recidive du Shua après transplantation rénale***

Le risque de récurrence du SHUa, avec perte du greffon, est très élevé en cas de mutation du *CFH* (80-90%), du *CFI* (50-80%), du *C3* (50%) et du *CFB* (100%, mais peu de cas), faible ( $\leq 20\%$ ) en cas de mutation de *MCP*, car le greffon apporte la protéine MCP non mutée (Tableau 2).

Le risque de thrombose du greffon est par ailleurs élevé chez l'enfant atteint de SHUa.

La greffe avec donneur vivant apparenté est contre-indiquée.

Le risque de récurrence en cas d'anticorps anti-CFH est mal connu, mais semble important si un taux d'anticorps élevé persiste au moment de la greffe.

## **TRAITEMENT**

La forte diminution du taux de mortalité dans les dernières années est due à l'amélioration du traitement conservateur, en particulier chez les très jeunes enfants. L'utilisation de médicaments antihypertenseurs très efficaces, et les progrès dans le domaine des techniques d'hémodialyse et de dialyse péritonéale, ont beaucoup contribué à la diminution de la mortalité.

### ***La plasmathérapie***

C'est le traitement de première ligne, malgré l'absence d'essais thérapeutiques prospectifs.

Le plasma frais congelé (PFC) apporte du CFH, CFI, CFB et C3.

Les échanges plasmatiques (EP) : 1° soustraient les facteurs mutés, les anticorps anti-CFH, et sans doute des facteurs divers contribuant aux lésions de MAT ; 2° permettent d'apporter de grandes quantités de plasma frais congelé sans risque de surcharge du volume total de sang circulant et de défaillance cardiaque.

Il existe dans la littérature 12 observations, principalement d'enfants, avec mutations du *CFH* traités à la phase aiguë par les EP (ou des perfusions de PFC) puis au long cours par EP ou PFC (1/ semaine à toutes les 2-3 semaines). Deux de ces enfants ont évolué vers l'IRT après 4 ans et 6.5 ans. Les autres avaient une fonction rénale conservée avec un recul de 1 à 6 ans sous plasmathérapie. En France, sur 11 enfants avec mutation du *CFH* sous plasmathérapie, tous sauf 2 ont une fonction rénale normale avec un recul de 8 mois à 6.10 ans.

Les recommandations établies récemment par l' « European Pediatric Study Group for HUS » sont indiquées dans le tableau 3.

### **Tableau 3. Plasmathérapie recommandée pour le SHU atypique**

#### **Quand débiter la plasmathérapie ?**

- Dès que possible (dans les 24 heures)
- Dès que l'état du patient le permet (pression artérielle équilibrée, perturbations hydro-électrolytiques et anémie corrigées)

#### **Quelle technique et quel volume ?**

- EP: 1,5 volume plasmatique (60–75 ml/kg) avec plasma frais congelé pour la restitution
- Si les EP sont impossibles, perfusion de PFC 10–20 ml/kg (si la tension artérielle

### **Quand débiter la plasmathérapie ?**

et la fonction cardiaque le permettent)

### **Quelle fréquence le 1<sup>er</sup> mois ?**

- Tous les jours pendant 5 jours
- 5 par semaine pendant 2 semaines
- 3 par semaine pendant 2 semaines

### **Quelles sont les situations où la plasmathérapie peut être arrêtée rapidement ?**

- SHUa avec mutation de MCP (EP souvent faits lors des poussées, efficacité incertaine)

### **Quelle fréquence après le premiers mois ?**

- Empirique : chercher la dose minimale et l'intervalle maximal pour chaque patient
- Ne pas arrêter la plasmathérapie en cas de mutation du CFH

Un protocole de plasmathérapie similaire est recommandé pour la prévention de la récurrence après greffe rénale : la prévention de la récurrence par des EP débutés juste avant la greffe et maintenus à long terme a été démontrée dans quelques cas.

Chez les patients avec anticorps anti-CFH, les EP doivent être associés à des corticoïdes et un traitement immunosuppresseur, pour prévenir la réémergence des anticorps et les rechutes à l'arrêt des EP.

En raison de la fréquence du déclenchement des poussées par les infections, l'éradication des foyers ORL ou dentaires est justifiée. Le bénéfice des vaccins l'emporte probablement sur le risque de déclencher une rechute.

### ***La greffe combinée foie + rein***

Le CFH, CFI, CFB et C3 sont fabriqués par le foie. Il était donc logique de proposer une greffe de foie associée à la greffe de rein, pour guérir définitivement les patients.

Nous avons connaissance d'une greffe de foie chez un enfant et d'un total de 13 greffes combinées foie + rein (11 enfants et 2 adultes, mutation du *CFH* chez 12, du *CFB* chez 1), avec un programme d'échanges plasmatiques intensif entourant l'intervention : la greffe de foie et 11 des 13 greffes combinées foie + rein ont été un succès, mais la mortalité opératoire des greffes combinées a été de 18 % (2/11) chez les enfants. L'indication de greffe combinée demande donc une analyse approfondie des risques au cas par cas.



## *Les bloqueurs du complément : l'eculizumab*

**Beaucoup d'espoirs reposent sur un traitement totalement novateur : les bloqueurs du complément. L'un d'eux, l'eculizumab est dirigé contre la fraction 5 du complément.**

L'eculizumab (Soliris<sup>R</sup>, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA), est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, qui bloque ainsi la fabrication du complexe d'attaque membranaire (composants du complément C5, C6, C7, C8, C9, voir la figure 1).

L'eculizumab est utilisé depuis plusieurs années chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne<sup>1</sup>, avec une tolérance excellente. Le principal risque est celui d'infection par le méningocoque<sup>2</sup> puisque le complexe d'attaque membranaire est indispensable pour la défense contre les méningocoques. La vaccination par le vaccin tétravalent (qui protège contre quatre sous-groupes de méningocoques) est donc obligatoire et une antibiothérapie préventive continue recommandée en France.

### *Les résultats du traitement*

Les observations de 17 patients (11 enfants de 19 mois à 18 ans, 6 adultes) (9 avec mutation du CFH, 2 avec mutation du C3, 1 avec mutation du CFI, 4 sans mutation identifiée, 1 non documenté) traités par eculizumab, soit pour SHUa sur reins propres du malade (8 patients), soit pour récurrence après greffe (9 patients), ont été publiées ou rapportées en congrès. Le SHU ou la récurrence post-greffe étaient devenus résistants à la plasmaphérisation dans 11 cas, n'y répondaient que partiellement dans 2 cas, étaient très plasma-dépendants dans 2 cas, 1 patient était devenu intolérant au plasma et 1 a été traité préventivement en post-greffe.

L'effet de l'eculizumab a été spectaculaire dans la plupart des cas, avec remontée des plaquettes, correction de l'anémie et amélioration de la fonction rénale dès les premiers jours du traitement.

Treize patients ont reçu un traitement « complet » (1 injection (intraveineuse en 35 minutes) une fois par semaine le premier mois puis toutes les 2 semaines à long terme, sans interruption), 4 patients (2 avec SHU sur reins propres, 2 avec récurrence post-greffe) n'ont reçu

---

<sup>1</sup> Maladie caractérisée par des poussées soudaines, souvent nocturnes, de destruction des globules rouges : c'est ce que l'on appelle l'hémolyse. L'hémolyse peut entraîner une anémie (voir plus loin) associée à une coloration dite « rouge porto » des urines (hémoglobinurie). L'obstruction de vaisseaux sanguins par des caillots (thromboses) complique souvent la maladie. C'est une maladie progressive qui peut avoir des conséquences graves mais qui se soigne. Elle est due à la mutation du gène PIG-A.

<sup>2</sup> Bactérie responsable de méningite.

qu'une injection. Ces 4 derniers patients ont eu une rechute du SHU (certaine ou probable) 2 semaines et 2 mois (SHU sur reins propres) et 11.5 mois et 21 mois (récidive post-greffe) après l'injection initiale et ont évolué vers l'IRT ou perdu leur greffon malgré la reprise du traitement. Chez les 13 autres, le traitement a permis le contrôle des formes réfractaires aux EP et, dans tous les cas, l'arrêt des échanges plasmatiques. Ces 13 patients restent en rémission et ont une fonction normale ou stabilisée de leurs reins propres (6 patients) ou de leur greffon (7 patients) avec un recul sous eculizumab de 2,5 mois à 2,5 ans ( $\geq 6$  mois dans 12 cas).

*Deux essais thérapeutiques prospectifs internationaux de phase II*<sup>3</sup> ont été réalisés en 2009-2010 chez des adultes et des adolescents (de plus de 12 ans) (pas en France pour ces derniers) atteints de SHUa (maladie initiale ou récidive après greffe), sensibles<sup>4</sup> (20 patients) ou résistants<sup>5</sup> (17 patients) à la plasmathérapie (voir les sites [www.alexionpharma.com](http://www.alexionpharma.com) ou <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record>).

L'eculizumab a été administré en remplacement de la plasmathérapie, selon le protocole indiqué ci-dessus (1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines). Le traitement dans le cadre des protocoles durait 26 semaines mais le traitement a été poursuivi ensuite.

L'analyse intermédiaire de ces essais a été rapportée au Congrès de l'American Society of Nephrology, Denver, USA, 17-21 Novembre 2010 :

1° Dans les SHU résistants à la plasmathérapie, l'eculizumab a permis la correction de la thrombopénie et l'amélioration de la fonction rénale.

2° Dans les cas préalablement maîtrisés par la plasmathérapie, son remplacement par l'eculizumab n'a pas été suivi d'une reprise de l'évolutivité de la maladie.

Aucun patient des 2 groupes n'a nécessité la reprise de la plasmathérapie ou de nouvelle dialyse sous eculizumab. L'eculizumab a été bien toléré par tous les patients. L'effet bénéfique du médicament a été observé chez les patients sans mutation du complément comme chez ceux avec mutation.

***D'autres types de bloqueurs du complément n'agissant qu'au niveau des endothéliums vasculaires sans bloquer l'activation du complément dans le sang circulant, devraient être disponibles dans les années qui viennent.***

<sup>3</sup> Phase II : Pour déterminer les doses

<sup>4</sup> Plaquettes normales ou stables sous plasmathérapie depuis au moins 8 semaines

<sup>5</sup> Plaquettes basses malgré quatre plasmathérapies dans la semaine.

### ***Le concentré de CFH et le CFH recombinant***

Le laboratoire LFB (Laboratoire Français Fractionnement et Biotechnologies) a mis au point un concentré de CFH à partir du plasma humain. Les premières études chez l'homme devraient débuter en 2011. Du CFH recombinant devrait aussi être disponible dans quelques années.

**En conclusion, les progrès dans la compréhension du mécanisme du SHUa ont ouvert la voie à des thérapeutiques totalement innovantes, dont on est en droit de penser qu'elles éviteront l'évolution vers l'IRT et permettront aux patients atteints de SHUa d'être transplantés avec succès.**

Chantal LOIRAT<sup>1</sup>, Fadi FAKHOURI<sup>2</sup>, Arnaud GARNIER<sup>3</sup>, Frank BIENAIME<sup>4</sup>, Anne-Laure SELLIER-LECLERC<sup>5</sup>, Véronique FREMEAUX-BACCHI<sup>6</sup>.

1. Service de Néphrologie, Hôpital Robert Debré, Paris. 2. Service de Néphrologie et Immunologie Clinique, CHU, Nantes. 3. Service de Néphrologie, Hôpital des Enfants, Toulouse. 4. Service des Explorations Fonctionnelles, Inserm U845, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris. 5. Service de Néphrologie, Hôpital Trousseau, Paris. 6. Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Nous remercions vivement l'AIRG pour son aide financière qui permet la recherche et les progrès, et les patients et leur famille pour leur participation à la recherche.

### **Références bibliographiques**

1. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-2400.
2. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.
3. 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: 1844-1859.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *New Engl J Med* 2009; 361: 345-357.
8. Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Regnier CH, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009, 77: 339-349.
9. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2008; 12: 619-629.
10. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 23-35.
11. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. The European Paediatric Study Group for HUS. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
12. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2009 Oct 11.
13. Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G; Consensus Study Group. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 940-949.
14. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:673-681.
15. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev* 2008; 22:65-74.
16. Rosales A, Riedl M, Zimmerhackl LB Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:504-506.
17. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:41-57.
18. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 544-546.
19. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Aug;4(8):1312-6.
20. Nurnberger J, Witzke O, Saez AO, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-544.
21. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of Kidney Function Following Treatment With Eculizumab and Discontinuation of Plasma Exchange After a Third Kidney Transplant for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated With a CFH Mutation. *Am J Kidney Dis* 2009 Oct 24.
22. Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, de Ligny BH. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009, 9:2644-2645.
23. Köse O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, Mache C, Nürnberger J. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:669-672.
24. Lapeyraque AL, Frémeaux-Bacchi V, Robitaille P Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 Dec 15.
25. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 2010 ; 5:976-977.
26. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Wurzner R, Jungraithmayr TC, Khursigara G, Kliche KO, Radauer W. Prophylactic eculizumab after renal

- transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 1746-1748.
27. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation* 2010 ; 89: 903-904.
  28. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr, Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2010 Dec 2.
  29. Legendre C, Babu S, Furman RR, Sheerin NS, Cohen DJ, Gaber AO, Eitner F, Delmas Y, Loirat c, Greenbaum LA, Zimmerhackl LB. Safety and efficacy of Eculizumab in aHUS resistant to plasma Therapy : interim analysis from a Phase II trial. FC 406, 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, CO, USA, Nov 16-21, 2010.
  30. Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, Herthelius BM, Trivelli A, Loirat C, Goodship TH, Licht C. Safety and efficacy of eculizumab in aHUS patients on chronic plasma therapy: Interim analysis of a phase II trial. Poster 1274, 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, CO, USA, Nov 16-21, 2010.