



## Étude des CFHRs et de leurs réarrangements génétiques avec le facteur H dans le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une maladie rare qui est définie par l'association d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë, liées à des lésions de microangiopathie thrombotique (MAT). Notre groupe a contribué à démontrer un lien physiopathologique de certaines formes sévères de SHU, qui ne sont pas secondaires à une infection à E. Coli producteur de Shiga-like toxine (SHU atypique) avec des anomalies de la régulation de la voie alterne du complément, génétiques ou acquises (auto-anticorps), concernant essentiellement les composants de la C3 convertase (C3 et le Facteur B) et trois des facteurs qui la régulent : le facteur H, le facteur I et la protéine membranaire CD46. Nous avons constitué depuis 2001 en collaboration étroite avec les néphrologues français et dans le cadre d'un réseau européen, une des collections biologiques les plus importantes au monde associée à une banque d'ADN et à des données cliniques. Cette cohorte de 300 patients nous a permis d'identifier dans le SHU atypique des anomalies génétiques du facteur H et de CD46 et de décrire pour la première fois, la présence d'auto-anticorps anti-Facteur H ainsi que la présence de mutations dans les gènes codant pour le facteur I et pour le C3 et d'établir certaines corrélations entre le phénotype et la protéine déficiente. Le SHUa est donc devenu le prototype d'une maladie due à la perte du contrôle de la régulation de la voie alterne du complément. À ce jour, une mutation sur un des cinq gènes formant ou régulant la C3 convertase alterne a été identifiée chez 70 % de nos patients. Ces patients peuvent à ce titre justifier de la prescription d'un bloqueur du complément (eculizumab) pour stopper la maladie. Des essais cliniques évaluant le traitement par eculizumab sur le SHUa chez des adultes et des enfants nouvellement diagnostiqués, déjà diagnostiqués, ou post-greffe rénale sont en cours (voir ClinicalTrials.gov : essais NCT01193348 et NCT01194973). L'enjeu en 2011 est de donner l'accès à cette thérapeutique prometteuse à tous

les patients et donc d'identifier de nouveaux gènes de susceptibilité. La stratégie du gène candidat a été choisie par notre groupe depuis le début de ce travail et sera poursuivie. Les CFHR (complement Factor H related protein) regroupent 5 protéines qui sont codées par 5 gènes localisés en position 1q32 sur le locus RCA, à proximité du gène du CFH et qui présentent d'importantes homologies avec le Facteur H. Notre hypothèse est que le risque de survenue de SHU atypique puisse être lié à une mutation sur un des CFHR ou à la présence d'un réarrangement génétique complexe entre le FH et les CFHR.

La recherche de nouveaux marqueurs protéiques ou génomiques permet de progresser dans la physiopathologie de cette pathologie grave et permettra l'accès aux nouvelles thérapeutiques pour un plus grand nombre de patients. Connaître individuellement la distribution des anomalies des protéines du complément est une étape indispensable dans l'amélioration de la prise en charge du patient. La récurrence après une greffe rénale est un obstacle à la transplantation rénale et un des objectifs des cliniciens est de mettre en place des protocoles de prévention adaptée au terrain génétique. La connaissance parfaite de l'ensemble des facteurs de susceptibilité permettrait de mieux définir les sous-populations à risques de récurrence qui pourraient bénéficier d'une thérapeutique préventive adaptée.



Porteur du projet AIRG-France 2011 : **Dr Véronique Fremeaux-Bacchi**  
Laboratoire d'Immunologie,  
Hôpital Européen Georges  
Pompidou, Paris  
veronique.fremeaux-  
bacchi@egp.aphp.fr