

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GILABERT Agathe

LE COMPLÉMENT AU CENTRE DE PATHOLOGIES, EXEMPLE DU SYNDROME
HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE ATYPIQUE

Le 2 février 2024

Directrice de thèse : COLACIOS Céline

JURY

Président : AYYOUB Maha
1er assesseur : COLACIOS Céline
2ème assesseur : SEGUI Bruno
3ème assesseur : GAVALDA Benjamin

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

RESUME

Nom : GILABERT Agathe

Titre de la thèse : Le complément au centre de pathologies, exemple du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : COLACIOS Céline

Intitulé et adresse de l'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse 3 – UFR santé département des Sciences Pharmaceutiques - 35, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Résumé en français

Le complément est une partie à part entière de notre système immunitaire, bien qu'il interagisse avec les autres composantes de l'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ce système est finement régulé pour maintenir une homéostasie et nous protéger des agents pathogènes extérieurs. Cependant, le complément peut être soumis à des dysrégulations, notamment par des mutations génétiques et être au cœur de pathologies. C'est le cas du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, une maladie rare, où une suractivation du complément va causer des atteintes multi-organiques et augmenter la mortalité des patients. Les atteintes sont cependant principalement rénales. Actuellement, les traitements sont des anticorps monoclonaux anti-C5, mais d'autres traitements sont étudiés. Les maladies du complément sont aujourd'hui de plus en plus étudiées, afin de proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques.

MOTS-CLES : complément, immunologie, immunité, Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, eculizumab, ravulizumab, rein, anticorps monoclonaux, maladies rares

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
 - De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Cette thèse est la touche finale de cette longue vie étudiante, qui a été riche en travail mais surtout en rencontres, découvertes des autres et de moi-même. Je tenais donc à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à ce développement.

Mes remerciements se tournent d'abord vers les membres de mon Jury :

Dans un premier temps, je remercie profondément **Céline Colacios**, Maître de conférences en immunologie à la faculté de Toulouse. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, d'avoir été d'un grand soutien et d'avoir su me « booster » afin de rédiger ce manuscrit. Votre gentillesse et disponibilité a rendu l'exercice vraiment agréable.

A **Maha Ayyoub**, Professeur des Universités ; merci d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Au-delà de nos échanges concernant les études de pharmacie et la matière que vous avez enseigné, il était très symbolique pour moi de vous voir présider ce jury. Merci d'être aussi attentionnée et présente pour ma famille.

A **Bruno Segui**, Professeur des Universités ; merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Bien que cette thèse ne traite pas du TNF, je suis sûre que votre expertise scientifique permettra de pousser la réflexion sur certains aspects de cette thèse. Merci aussi d'avoir été présent depuis le début de mes études.

Enfin, au Docteur **Benjamin Gavalda**, merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Merci également de me permettre de travailler tous les jours sur la pathologie particulière qu'est le SHUa ; merci pour ton management et ton soutien qui va au-delà d'Alexion.

A mes parents :

Tout d'abord mon papa **Gilles**. Toujours présent même dans mes pires galères, et d'un soutien sans faille quand je t'appelle après avoir encore eu un karma négatif. Malgré le peu de temps passé ensemble, nous avons su rendre ces moments précieux et je te remercie pour ça. On ne se le dit vraiment pas assez, mais je t'aime.

Mamams, Isa ou **ILM** pour 99% des étudiants de cette fac ; tu es une véritable star, mais tu restes la mienne. Merci de m'avoir transmis tes valeurs, tu es un exemple de persévérance avec ton recyclage. A défaut d'avoir eu le droit de toucher mes copies pendant ces 6 années, tu m'auras grandement aidé sur cette dernière. Pardon que la communication soit si difficile ; je t'aime si fort.

Au reste de ma chère famille : **Papy, mamie, Aline, Angèle, Louise, Eric, Claire, Paul, Thibaut, Mathieu, Gérard, Babette, Sylvie, Daniel, Chloé, Anatole** et enfin **Matthieu**. Merci pour tous les souvenirs que je garde avec chacun d'entre vous. J'espère vous rendre fiers.

A mes amies de toujours, **Léna, Zoé, Orlane, Léa, Fanny** ; mes « copines du cheval ». Merci d'avoir été présentes toutes ces années, et d'avoir construit autant de souvenirs. On finira par repartir en vacances, sans « erizo de mar » cette fois.

Maréva, l'une de mes plus vieilles amies. Merci d'être ce petit bout de bonheur ambulante et de toujours être partante, peu importe le projet. Je te suis tellement reconnaissante de m'avoir prise sous ton aile lorsque nous nous sommes rencontrées.

Inès, merci d'avoir traversé ces études de pharmacie avec moi. Des cours de PACES où tu regardais les châteaux de France, en passant par les TP de biochimie, les confinements à la montagne et aujourd'hui dans ta nouvelle vie parisienne ; tu as toujours été une oreille attentive et m'a aidé à être celle que je suis aujourd'hui. Tu es une personne merveilleuse et j'ai hâte que tu deviennes ministre. Je ne te remercierai jamais assez.

Adrien, tu auras une mention particulière pour m'avoir entraîné dans l'associatif. Merci de m'avoir fait découvrir ce qui aura forgé les plus beaux souvenirs de mes études. Merci aux différents bureaux : la **Corpaillette**, la **Corpin'up**, l'**AG encore révé d'elle** ; je n'ai jamais regretté quoi que ce soit, et je suis ressortie grandie de ces associations. La **TF des guides**, je ne vous oublie pas ; merci **Axel** de nous avoir réunis. Mon **RPMU**, merci d'avoir été ma bouffée d'air frais l'année passée. Je suis toujours désolée de ne pas avoir pu tenir entièrement mon engagement ; mais je sais que nous continuerons de se voir. Nous avons un loto à monter maintenant.

A l'**ANEPF** et l'ensemble du réseau étudiant en pharmacie, je suis très heureuse d'avoir apporté ma pierre à l'édifice. J'espère que le réseau continuera de se développer dans ce sens ; avec la richesse de personnes qu'il contient. Merci à toutes les personnes qui m'ont fait tant rire. Merci aux copains de pharma qui sont toujours partant pour faire la fête peu importe la raison.

Sacha, Larissa, merci pour les fous rires, les danses en séminaire et ce trio infernal. **Sacha** merci pour les lentilles, je suis obsédée maintenant.

A toutes les personnes qui ont croisé mon petit chemin ces dernières années, je vous remercie du fond du cœur. Je me suis construite avec des petits bouts de chacun.

SERMENT DE GALIEN.....	5
REMERCIEMENTS	6
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	16
1 LE COMPLEMENT, UNE CASCADE AU CENTRE DE L'IMMUNITE.....	17
1.1 PRESENTATION DU SYSTEME DU COMPLEMENT	17
1.1.1 <i>Historique de la découverte du complément.....</i>	17
1.1.2 <i>Rôles et fonctions du système du complément dans l'immunité.....</i>	22
1.1.2.1 Le complément et l'immunité innée	22
1.1.2.2 Le complément et l'immunité adaptative	24
1.1.3 <i>Mécanismes d'activation du complément.....</i>	25
1.1.3.1 Initiation de la cascade du complément.....	25
1.1.3.2 La voie classique	27
1.1.3.3 La voie des lectines.....	29
1.1.3.4 La voie alterne	29
1.1.3.5 La voie finale commune.....	30
1.2 REGULATIONS PHYSIOLOGIQUES DU COMPLEMENT ET LES CONSEQUENCES D'UN DEREGLEMENT	33
1.2.1 <i>Les différents régulateurs du complément.....</i>	33
1.2.1.1 Régulateurs de la phase fluide	33
1.2.1.2 Régulateurs de la phase membranaire.....	35
1.2.1.3 Récepteurs sur les cellules hôtes des molécules effectrices du complément	37
1.2.1.4 Régulateurs du complément pouvant se fixer en surface	38
1.2.2 <i>Les risques découlant d'une dysrégulation du complément.....</i>	39
2 LE SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE (SHUA)	41
2.1 LE CONTEXTE DES MALADIES RARES.....	41
2.2 PRESENTATION DU SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE ATYPIQUE (SHUA).....	43
2.2.1 <i>Définition, épidémiologie, physiopathologie et atteintes organiques du SHUa.....</i>	43
2.2.1.1 Définition.....	43
2.2.1.2 Epidémiologie dans le monde et en Europe	44
2.2.1.3 Physiopathologie et symptômes du SHUa	45
2.2.1.4 Atteintes organiques du SHUa.....	46
2.2.2 <i>Diagnostic, facteurs de risque et prise en charge générale du SHUa.....</i>	48
2.2.2.1 Diagnostic du SHUa	48
2.2.2.2 Prise en charge générale du SHUa.....	50
2.3 MECANISMES SOUS-JACENTS DU SHUA	52
2.3.1 <i>Implications des dysrégulations du complément dans la pathogenèse du SHUa.....</i>	53
2.3.1.1 Mutation avec perte de fonction des protéines du complément.....	53
2.3.1.2 Mutation avec gain de fonction des protéines.....	54
2.3.2 <i>Autres mutations et triggers</i>	55
2.3.2.1 Autres mutations identifiées	55
2.3.2.2 SHUa et triggers.....	56
2.4 APPROCHES THERAPEUTIQUES ACTUELLES POUR LE TRAITEMENT DU SHUA : ECULIZUMAB ET RAVULIZUMAB.....	58
2.4.1 <i>L'accès au marché en France des médicaments orphelins.....</i>	58
2.4.2 <i>L'eculizumab, premier anti-C5 dans la prise en charge du SHUa développé par Alexion.....</i>	61
2.4.2.1 Présentation de l'eculizumab	61
2.4.2.2 Etudes cliniques de l'eculizumab.....	62
2.4.3 <i>Le ravulizumab, deuxième anticorps anti-C5 dans le traitement du SHUa développé par Alexion64</i>	64
2.4.3.1 Présentation du ravulizumab	64

2.4.3.2	Etudes cliniques du ravulizumab	67
2.5	AUTRES MOLECULES EN COURS DE DEVELOPPEMENT DANS LE SHUA	71
2.5.1	<i>Iptacopan, l'inhibiteur du facteur B du laboratoire Novartis</i>	71
2.5.2	<i>Crovalimab, l'anti-C5 de Roche</i>	73
2.5.3	<i>NM8074, du laboratoire NovellMed</i>	73
2.5.4	<i>Développement de biosimilaires</i>	74
3	L'AVENIR DES MEDICAMENTS DANS LE TRAITEMENT DES DYSREGULATIONS DU COMPLEMENT	75
3.1	DEFIS ET OPPORTUNITES LIES AUX MEDICAMENTS INHIBANT LE COMPLEMENT	75
3.1.1	<i>Considérations liées à la sécurité et aux effets indésirables potentiels des médicaments inhibant le complément</i>	75
3.1.2	<i>Les différents types de molécules étudiées dans le ciblage du complément</i>	76
3.1.2.1	Les anticorps monoclonaux	76
3.1.2.2	Petits Peptides Moléculaires et Peptidomimétiques	78
3.1.2.3	Les aptamères	78
3.1.2.4	Protéines recombinantes	79
3.2	LE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS CIBLANT LE COMPLEMENT DANS LE TRAITEMENT DE SES DYSREGULATIONS	81
3.2.1	<i>Présentation d'autres pathologies dérivant du complément</i>	81
3.2.1.1	L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)	81
3.2.1.2	La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et Atrophie géographique (AG)	82
3.2.1.3	Les Glomérulopathie C3 (GC3)	82
3.2.1.4	Néphropathie à IgA	83
3.2.1.5	La Maladie des Agglutinines froides (MAF)	83
3.2.2	<i>Avancées récentes dans le développement de médicaments ciblant le complément pour le traitement d'autres maladies</i>	84
3.2.2.1	Inhibiteur du C3, le pegcetacoplan	84
3.2.2.2	Les inhibiteurs du facteur D, danicopan et vémircopan	86
3.2.2.3	Antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain (C5aR1), l'avacopan	87
3.2.2.4	Anti-C1s, le sutimlimab,	88
3.2.2.5	Inhibiteurs du facteur B	88
3.2.2.6	Inhibiteur du MASP-2, le narsoplimab	89
3.2.3	<i>Récapitulatif de médicaments exposés</i>	89
	CONCLUSION ET OUVERTURE	90
	BIBLIOGRAPHIE	93

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'expérience menée par Jules Bordet[3]	18
Figure 2 : Représentation des composants du sang total impliqués dans la lyse bactérienne ou cellulaire selon Ehrlich.	20
Figure 3 : Frise chronologique des découvertes relatives au système du complément	21
Figure 4 : Schéma de l'internalisation d'un agent pathogène par opsonisation et phagocytose.[10]	23
Figure 5 : Les différentes voies d'activations du complément [16].....	26
Figure 6 : Activation du complément par des IgM et IgG [20].....	28
Figure 7: Clivage de liaison Thioester du composant C3 [6].....	31
Figure 8 : Schéma récapitulatif des différentes voies du complément [6].....	32
Figure 9: Les différentes régulations du complément par le facteur H [32].....	34
Figure 10 : Les différentes phases de régulateurs du complément [28]	38
Figure 11 : Répartition géographique des seuils de prévalence pour reconnaître une Maladie Rare pour 100 000 habitants dans différents états [50].....	41
Figure 12 : Publications correspondant à la recherche « aHUS » sur la base de données PubMed.gov.....	44
Figure 13 : Mécanisme de mise en place des microthrombi dans le SHUa[61].....	46
Figure 14 : Micrographie d'échantillons de cellules rénales de patients atteints de SHUa [55].....	47
Figure 15 : Les atteintes extra rénales du SHUa[64]	48
Figure 16 : Le diagnostic différentiel du SHUa[60]	49
Figure 17 : Pourcentage de patients développant un SHUa en fonction de leur anomalie génétique [62]	52
Figure 18 : Survie rénale des patients atteints de SHUa selon leur profil génétique[62]	53
Figure 19 : Schéma de l'effet des triggers sur les crises de MAT responsables de poussées du SHUa.....	56
Figure 20 : Positionnement des médicaments orphelins par rapport aux médicaments essentiels [79].....	59
Figure 21 : L'accès au marché pour les médicaments en France, HAS[85]	60
Figure 22 : Cible du médicament Soliris® dans la cascade du complément [90]	61
Figure 23 : Résultats sur la fonction rénale des études C08-002 et C08-003 à 26 semaines puis dans la phase d'extension[92]	64
Figure 24 : Mécanisme de recyclage du ravulizumab vs eculizumab [94].....	65
Figure 25 : Schéma des conditions du critère principal des études cliniques du ravulizumab : la réponse complète de la MAT	68
Figure 26 : Mesure du taux de C5 libre dans le sérum des patients après injection du ravulizumab [99]	69
Figure 27 : Structure chimique de l'iptacopan[103].....	71
Figure 28 : Action de l'iptacopan sur la cascade du complément[102]	72
Figure 29 : Schéma des différents types d'anticorps thérapeutiques ; en rouge les régions murines et en bleu les régions humaines[118].....	77

Figure 30 : Schéma du mode d'action d'un aptamère[125].....	79
Figure 31 : Schéma de la production des protéines recombinantes[127].....	80
Figure 32 : Images de biopsies de cellules rénales, révélant la présence des protéines du complément dans le cas d'une néphropathie à IgA[133].....	83
Figure 33 : Schéma de l'action du pegcetacoplan sur la cascade du complément[137].....	84
Figure 34 : Structure chimique du pegcetacoplan[136]	85
Figure 35 : Structure chimique du danicopan[143]	86
Figure 36 : Structure chimique de l'avacopan[147].....	87
Figure 37 : Schéma différentes voies d'activation du complément ciblées par des médicaments[153]	89

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents activateurs du complément selon la voie associée [18].....	27
Tableau 2 : Les différentes études cliniques encadrant Soliris®[88]	62
Tableau 3 : Les différentes études cliniques encadrant Ultomiris®[97]	67
Tableau 4 : Tableau des variations du débit de filtration glomérulaire ou estimated glomerula filtration rate (eGFR) estimées chez les patients de l'étude ALXN1210-aHUS-311[99].....	70

Liste des abréviations

AA : Acide Arachidonique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé

AP : Alternative Pathway / Voie alterne

APC : Antigen Presenting Cell / Cellule présentatrice d'antigène

AQP4 : Aquaporine de type 4

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

C3NG : Glomérulonéphrite C3

CE : Commission Européenne

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CFB : Complement Factor B / Facteur B du complément

CFH Complement Factor H / Facteur H du complément

CFI : Complement Factor I / Facteur I du complément

CLR : C-type Lectin Receptors / Récepteur des lectines de type C

CNR MAT : Centre National de Référence des MAT

CT : Commission de la Transparence

DAF : Decay-Accelerating Factor / Facteur accélérateur de la désintégration

DAG : Diacyglycérol

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern / Motif moléculaire associé aux dommages

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate / débit de filtration glomérulaire estimé

EMA : European Medicines Agency / Agence européenne du médicament

Fab : Fragment antigen binding / fragment de liaison à l'antigène

Fc : Fragment crystallizable / fragment cristallisable

FcRn : Récepteur néonatal au fragment Fc

FDA : Food and Drugs Administration

GC3 : Glomérulopathies C3

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HPN : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

MAC : Membrane Attack Complex / Complexe d'attaque membranaire
MAg : Myasthénie Acquisée généralisée
MaRIH (filière) : Maladie Rare Immuno-Hématologique
MAF : Maladie des Agglutinines Froides
MAT : Microangiopathie Thrombotique
MBL : Mannose-Binding Lectine / Lectine liant les mannoses
MBL-ASP : MBL-Associated Sérine Protéase / Sérine protéase associée au MBL
MCP : Membrane Cofactor Protein / Protéine cofacteur de membrane
MDD : Maladie des Dépôts Denses
NK (lymphocytes) : Natural Killer
NLR : Nod-Like Receptors
NMOSD : Maladie du Spectre de la Neuromyéélite Optique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORKID : Orphan Kindey Disease
PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern / Motif moléculaire associé aux agents pathogènes
PKC : Protéine Kinase C
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRR : Pattern Recognition Receptors
PTT : Purpura Thrombocytopénique Thrombotique
PTX : Pentatrexine
RCA (locus) : Régulateur Activité Complément
RLR : RIG-I-Like Receptors
SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique
SMR : Service Médical Rendu
TCSH : Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétique
TLR : Toll-Like Receptors

Introduction

L'immunité, (du latin *immunitas*, -atis, de *immunis*, exempt) est définie dans le Larousse comme l' « Ensemble des mécanismes de défense d'un organisme contre les éléments étrangers à l'organisme, en particulier les agents infectieux (virus, bactéries ou parasites) ». Bien qu'étant largement étudiée aujourd'hui, ce n'est en fait que depuis le 11 décembre 1908, à l'occasion d'un prix Nobel décerné à Elie Metchnikoff que l'étude de l'immunité est devenue une discipline à part entière : l'immunologie.

L'immunité peut se dissocier en deux sous domaines : l'immunité innée d'une part et l'immunité adaptative d'autre part. Dans les nombreuses interactions entre protéines, cellules et autres, un système a attiré l'attention de nombreuses recherches : la cascade du complément.

Alors que complément répond aux missions du système immunitaire, c'est-à-dire protéger l'organisme d'éléments étrangers ; ce dernier peut se retrouver au centre de pathologies. La première partie de ce manuscrit sera dédiée au système du complément. De l'histoire de sa découverte, en passant par ses mécanismes d'activation et de régulations, nous verrons quels dysfonctionnements peuvent conduire à un état pathologique.

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, nous étudierons le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, une pathologie induite par une suractivation du complément. Nous verrons également quels traitements sont actuellement utilisés mais aussi les traitements à venir.

Enfin, la troisième partie présentera les opportunités et les défis à relever pour les médicaments qui ciblent le complément. Nous présenterons quelques nouvelles molécules encore à l'étude pour la plupart ; mettant en évidence la richesse des possibles pour réguler ce système.

1 Le complément, une cascade au centre de l'immunité

1.1 Présentation du système du complément

Le système du complément est un des plus anciens mécanismes de défense contre les infections dans l'évolution. Il intervient dans la destruction des agents infectieux, l'élimination des complexes immuns et des cellules apoptotiques, le contrôle des réponses inflammatoires et enfin, la modulation des réponses immunitaires adaptatives[1].

1.1.1 Historique de la découverte du complément

Bien que les connaissances autour du système du complément ne fassent que s'accroître aujourd'hui, ce système au cœur de l'immunité de l'Homme n'a été défini par le mot « complément » qu'à la fin du XIX^e siècle par Paul Ehrlich (Figure 3).

La recherche scientifique s'est d'abord intéressée aux moyens de défense du corps humain contre les infections microbiennes à la fin des années 1800. Plusieurs théories ont alors vu le jour, notamment avec Elie Metchnikoff et « la théorie des phagocytes » qui présentait que les bactéries envahissantes étaient détruites par les phagocytes du sang circulant. Cette théorie des phagocytes est à l'époque opposée aux défenseurs de la « théorie humorale » définissant une immunité conférée par des substances antitoxiques et bactéricides présentes dans les fluides corporels (notamment le sérum), en mettant en avant la nécessité de la présence de deux facteurs dans le sérum, pour effectuer la lyse immunitaire :

- Un facteur lytique thermolabile renommé par la suite alexine (aujourd'hui reconnu comme le complément)
- Un facteur thermostable appelé sensibilisateur (aujourd'hui reconnu comme anticorps)

En effet, le chercheur Hans Buchner avait découvert en 1891 que le sérum comportait un facteur thermolabile qui était capable de tuer les bactéries. Les chercheurs l'avaient baptisé « Alexine », qui vient du grec « *alexein* »

signifiant « éloigner, repousser ». Ensuite Paul Ehrlich renommera les alexines « complément » en 1899.

En 1894, le préparateur d'Elie Metchnikoff, Jules Bordet âgé de 24 ans, est venu soutenir la théorie humorale en réalisant une expérience célèbre démontrant le rôle de ces deux facteurs reconnus aujourd'hui comme le complément et les anticorps, sur la lyse des bactéries[2]. Dans cette expérience, différents tubes ont été réalisés avec des sérums d'animaux immunisés pour la bactérie *V. cholerae* responsable du Choléra (Figure 1).

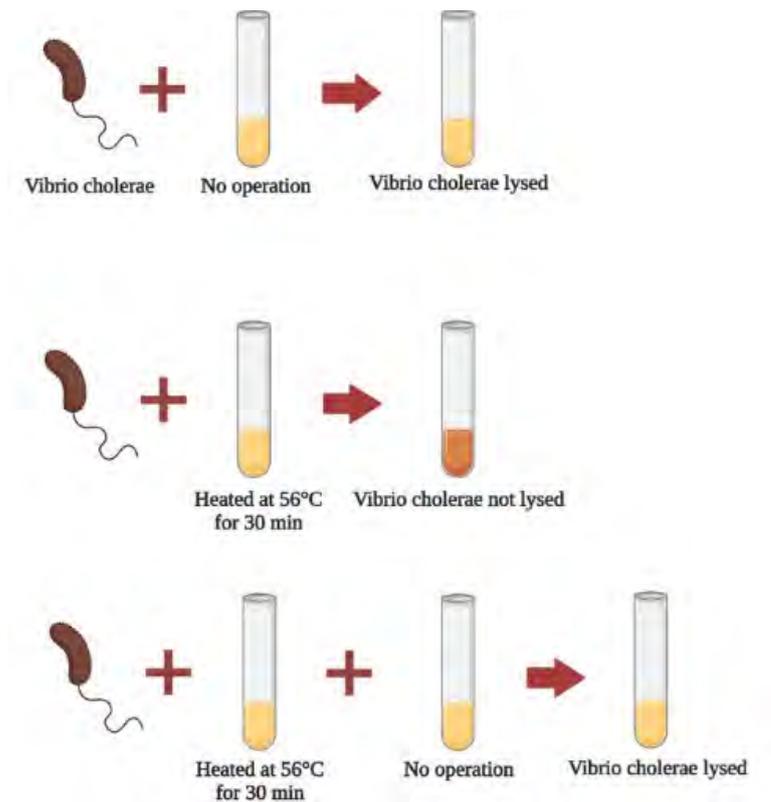


Figure 1 : Schéma de l'expérience menée par Jules Bordet[3]

Les observations sont les suivantes :

- Premier tube avec la bactérie *V. cholerae* mélangé avec du sérum d'animal immunisé par le Vibrien du choléra: les bactéries sont lysées
- Second tube avec la bactérie *V. cholerae* mélangé avec du sérum d'animal immunisé par le Vibrien du choléra préchauffé à 56C° : les bactéries ne sont pas lysées mais immobiles

- Dernier tube avec la bactérie *V. cholerae* mélangé avec du sérum d'animal immunisé par le Vibriion du choléra préchauffé à 56C° et mélangé avec du sérum non immun non chauffé : les bactéries sont lysées.

Cette expérience met en avant que le sérum des animaux immunisés contient des anticorps formés lors de l'immunisation au préalable ; mais que la lyse n'est pas effective à température élevée. Cela met en avant la présence du facteur thermolabile dans le sérum des animaux. Cependant, en ajoutant un sérum d'animaux non immunisé non chauffé, la lyse devient effective.

Ainsi ; cette expérience met en évidence que la lyse nécessite deux composants pour s'effectuer : un substance thermostable (les anticorps) et un composant thermolabile non spécifique de la bactérie à lyser (les alexines). Ainsi, les alexines complètent bien la fonction lytique des anticorps[3].

Les Alexines ont été renommées par la suite par le terme « complément » pour indiquer leur activité complémentaire au facteur thermostable, qui représente finalement des anticorps spécifiques de l'agent pathogène[4].

Ces expériences ont été complétées par les travaux de Paul Ehrlich qui souhaitait lui-aussi caractériser les différents composants du sang total, et notamment ceux qui permettaient la lyse des bactéries ou la lyse cellulaire. C'est ainsi qu'il mit en avant deux activités de la réponse immunitaire. Il a séparé le groupe « haptophore » mettant en avant une activité de liaison avec le « corps immunitaire » et le groupe « toxophorique » avec une activité toxique. Il a ensuite compris que le groupe toxophorique interagissait avec un autre composant de la réponse immunitaire, elle-même coopérant avec le groupe haptophore (Figure 2). C'est pourquoi il a utilisé le mot « complément » pour décrire ce complexe[5].

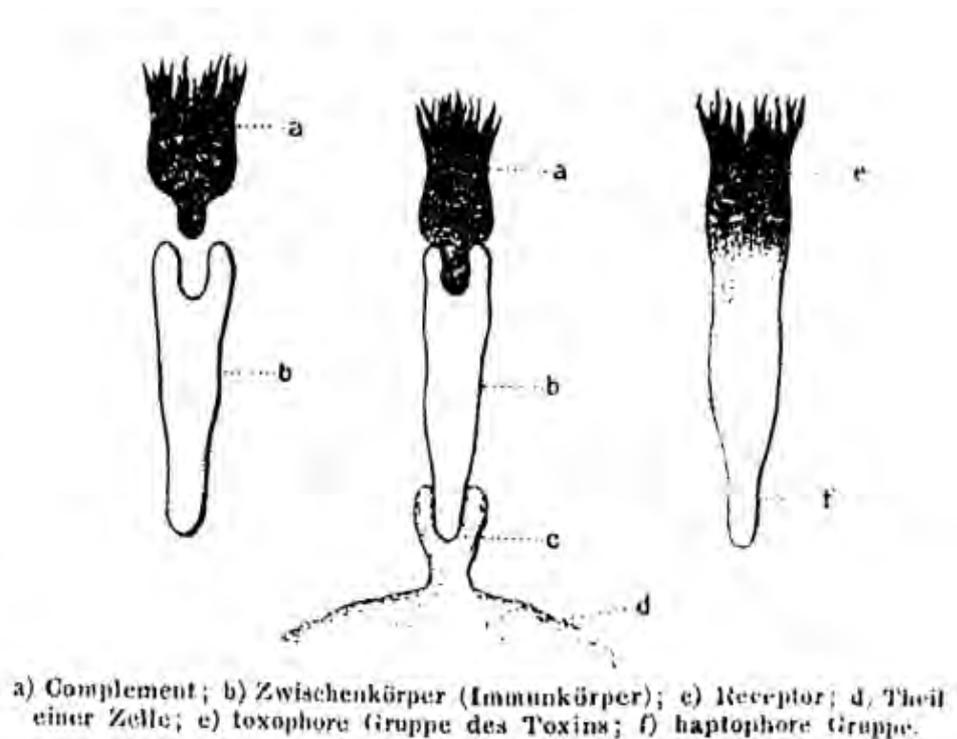


Figure 2 : Représentation des composants du sang total impliqués dans la lyse bactérienne ou cellulaire selon Ehrlich.

Légende : a)complément b) part intermédiaire (immunoglobuline) c) récepteur cellulaire d) partie d'une cellule e)groupe toxophorique f)groupe haptophore d'après Paul Ehrlich [5]

Paul Ehrlich a très vite mis en avant que ces deux groupes (haptophore et toxophorique) comprenaient de nombreux composants, avec des propriétés enzymatiques et protéolytiques, correspondant à la partie thermolabile. Il a également conclu que le complément a la capacité de se lier avec des anticorps du système immunitaire, et a une activité de lyse des cellules étrangères via les activités enzymatiques qu'il comporte[5].

Cependant, alors que Paul Ehrlich proposait que l'union antigène-anticorps était définitive, le chercheur Jules Bordet a soutenu les années suivantes que cette liaison était réversible. Ainsi, alors que la théorie de Paul Ehrlich mettait en avant plusieurs antigènes et compléments dans le sérum, Jules Bordet annonce un « complément unique » pouvant se lier à plusieurs antigènes de manière non spécifique[2].

La théorie du phagocyte et la théorie humorale furent alors reconnues comme deux mécanismes essentiels de l'immunité, ce qui a permis à Elie Metchnikoff et Paul Ehrlich d'obtenir le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1908. Jules Bordet obtiendra le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1919 pour ses travaux sur le complément.

Par la suite, le développement des techniques de recherche telles que l'électrophorèse et l'ultracentrifugation ont permis d'accroître les connaissances et la compréhension du système du complément. En l'occurrence, c'est à ce moment-là qu'il est apparu comme un ensemble de protéines alors qu'il était considéré comme un ensemble lipophile. Les découvertes se succèdent jusqu'en 1968 où le comité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a modifié les nomenclatures des protéines pour les classer par ordre d'activation : de C1 à C9 (Figure3)[2].

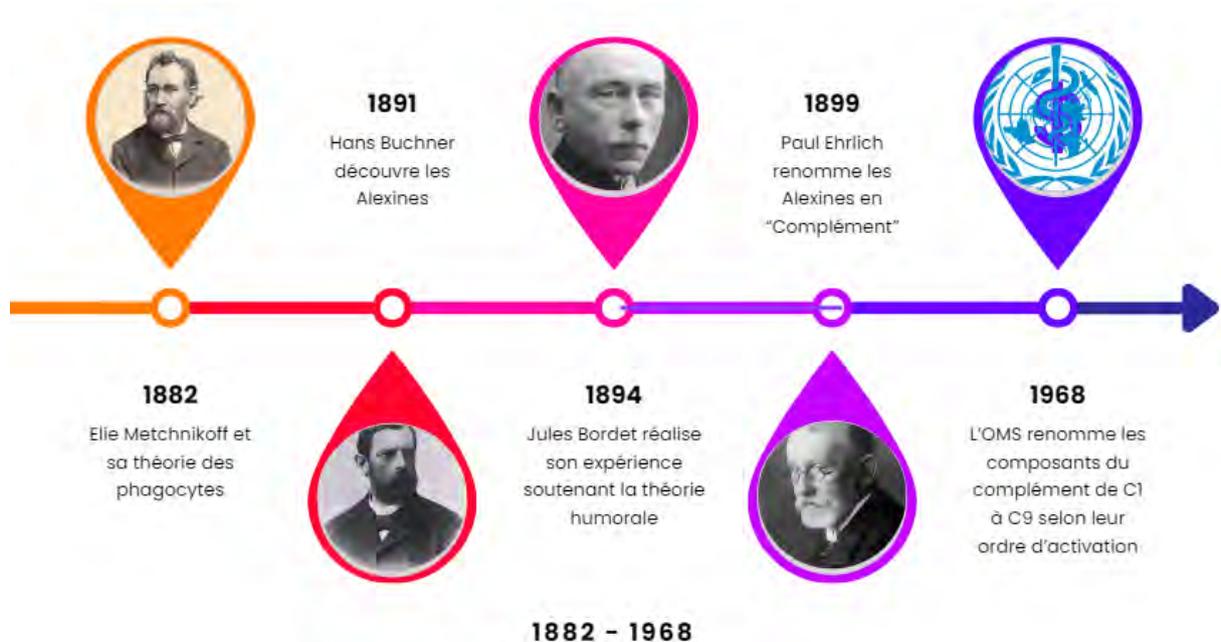


Figure 3 : Frise chronologique des découvertes relatives au système du complément

1.1.2 Rôles et fonctions du système du complément dans l'immunité

Le système du complément comprend plus de 30 protéines. Parmi celles-ci, on compte les protéines du plasma mais également celles présentes à la surface des cellules. Ces protéines représentent autour de 15% de la fraction globulaire, pour une concentration massique de 3g par litre[6]. Elles sont produites majoritairement par le foie pour aller directement dans le sérum. Cependant certains sites du corps humain ne sont pas accessibles par le sérum, ainsi il existe certaines cellules capables de produire localement des éléments du complément, dont les macrophages et fibroblastes dans certaines conditions[7].

Le complément fait partie du système immunitaire, pouvant lui-même se dissocier en deux parties : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

1.1.2.1 *Le complément et l'immunité innée*

Dans un premier temps, l'immunité innée est la première à se mettre en place puisqu'elle constitue la première barrière de défense vis-à-vis des agents pathogènes ou de corps étrangers en général. Elle est ainsi dite immédiate. La peau et les muqueuses (respiratoires, digestives ...) en sont les premiers constituants. Au niveau cellulaire, ses composants sont principalement des cellules phagocytaires (monocytes, polynucléaires) et les lymphocytes NK (natural killer). Ces cellules ne possèdent pas de récepteurs spécifiques de l'antigène, ce qui en fait la principale différence avec l'immunité adaptative. Elles possèdent d'autres types de récepteurs au danger, leur permettant de reconnaître de façon non spécifique des motifs peptidiques sur les agents pathogènes : ce sont les PRR pour Pattern Recognition Receptors. Il existe 4 familles de PRR : les TLR (Toll-Like Receptors), les NLR (Nod-Like Receptors), les RLR (RIG-I-Like Receptors) et les CLR (C-type Lectin Receptors). Ces PRR reconnaissent des motifs communs à des pathogènes que l'on appelle PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Les PRR peuvent également être activés par des motifs moléculaires endogènes produits ou libérés par des cellules

anormales, stressées ou cancéreuses que l'on appelle DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns)[8].

Comme les PRR, le système du complément ne reconnaît pas spécifiquement les antigènes, mais il peut reconnaître des PAMPs, DAMPs ou des complexes immuns, comme nous pourrions le voir dans la partie 1.1.3 de ce manuscrit.

L'immunité innée est le principal effecteur de la phagocytose (Figure 4). Ce phénomène est réalisé par les leucocytes principalement, et par d'autres cellules qui ingèrent les pathogènes, dont les macrophages et les neutrophiles. Ces cellules vont internaliser les pathogènes afin de les dégrader ou digérer. Cela permet d'induire l'élimination des pathogènes en les adressant lorsqu'ils sont internalisés vers les lysosomes (organites riches en enzymes hydrolytiques) qui les dégradent. Dans un second temps, les cellules phagocytaires peuvent également adresser des fragments du pathogène à la surface de leur membrane cellulaire afin de présenter les antigènes aux cellules de l'immunité adaptative. Ainsi, la phagocytose joue également le rôle de pont entre l'immunité innée et l'immunité adaptative[9].

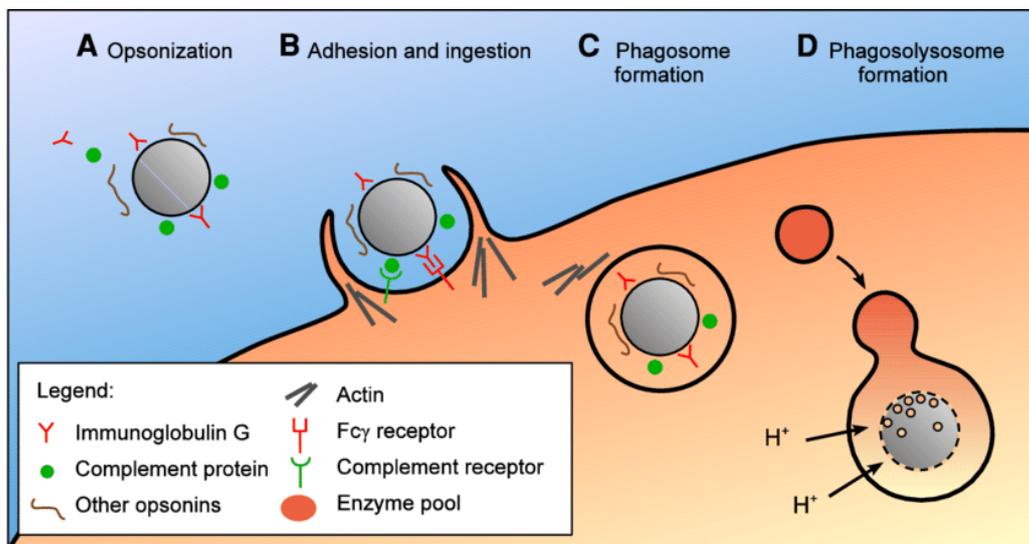


Figure 4 : Schéma de l'internalisation d'un agent pathogène par opsonisation et phagocytose.[10]

Le système du complément participe à la phagocytose via l'opsonisation des pathogènes mais également aux autres mécanismes de l'immunité innée. Ces derniers sont la lyse et l'inflammation. Enfin, il joue un rôle essentiel dans l'élimination des complexes immuns et des corps apoptotiques[9].

1.1.2.2 *Le complément et l'immunité adaptative*

Dans un second temps, le complément est capable d'interagir avec l'immunité adaptative. L'immunité adaptative tire son nom du fait de son adaptabilité à la variété des antigènes pouvant être reconnus. A l'inverse de l'immunité innée, la reconnaissance des motifs est très spécifique d'un agent pathogène donnée. Elle répond également à la définition de mémoire, puisqu'elle est capable de reconnaître à nouveau un antigène qu'elle a déjà rencontré. Les cellules principales de l'immunité adaptative sont :

- Les lymphocytes T, caractérisant l'immunité cellulaire : cellules ayant pour mission principale de détruire les pathogènes, et produites dans le thymus
- Les lymphocytes B caractérisant l'immunité humorale : cellules ayant pour mission principale (après une étape de différenciation en plasmocytes) la production d'anticorps, et qui sont produites dans la moelle osseuse.

Dans les deux cas, après leur production dans les organes lymphoïdes primaires (thymus et moelle osseuse respectivement pour les lymphocytes T et les lymphocytes B), leur grande mobilité leur permet de se déplacer au niveau des organes lymphoïdes secondaires comme les ganglions lymphatiques et la rate. Dans les organes lymphoïdes secondaires, les antigènes sont présentés aux lymphocytes, qui s'activent via différents mécanismes, prolifèrent puis se différencient en lymphocytes mémoires ou effecteurs pour exercer leur fonction effectrice sur le site des infections ou de l'inflammation.[11]

Il a vite été mis en avant que le complément peut coopérer avec la réponse immunitaire adaptative. Notamment via des liaisons de ses composants avec les Lymphocytes B, modifiant ainsi l'amplitude de la réponse lymphocytaire mais également via la différenciation cellulaire, la sélection et le maintien des lymphocytes B autoréactifs[12].

Les Lymphocytes T sont également influencés par le complément. En effet la qualité et l'ampleur de leur activation peuvent varier. Des parties du complément stimulent plus ou moins les APC (Antigen Presenting Cell), qui sont les cellules présentatrices d'antigènes aux autres cellules du système immunitaire, via une

activation paracrine. Une activation autocrine est également décrite sur la différenciation et la stimulation fonctionnelle des Lymphocytes T[13].

Ainsi, le complément est un composant de l'immunité innée et permet également de participer aux réponses de l'immunité adaptative. En effet, les fonctions immunitaires médiées par l'activation du complément sont nombreuses et variées : chimiotactisme de différentes cellules immunitaires, activation de nombreuses cellules immunitaires (leucocytes, plaquettes, lymphocytes), opsonisation des agents pathogènes, amélioration de la réponse immunitaire aigue ou encore la lyse des agents pathogènes sensibles[14].

1.1.3 Mécanismes d'activation du complément

Le complément comprend 3 voies d'activation : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines qui sont résumées dans la Figure 5 et détaillées dans les parties suivantes.

1.1.3.1 Initiation de la cascade du complément

La nomenclature des protéines du complément est complexe. Chaque protéine ou fraction est désignée par la lettre C suivie d'un chiffre de 1 à 9 (ex C1, C3). Le chiffre correspond à la place de la protéine dans la cascade d'activation (Figure 5). L'élément central aux trois voies du complément est la protéine C3. En effet, son clivage est nécessaire à la fin de la cascade. Les deux fragments obtenus portent le nom de C3a, une anaphylatoxine, et C3b qui est une opsonine[14].

Les anaphylatoxines C3a et C5a sont des peptides obtenus par clivages protéolytiques des molécules C3 et C5 respectivement. Elles deviennent des médiateurs de l'inflammation en se fixant par la suite à des récepteurs transmembranaires, induisant la dégranulation des mastocytes et la contraction de certains muscles lisses, la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. L'anaphylatoxine C5a est également un puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles et les monocytes participent à la réponse inflammatoire[14].

Les opsonines quant à elles, viennent du mot grec « opson » qui signifie condiment. En effet, l'opsonisation est un processus biologique qui permet aux cellules phagocytaires d'effectuer la phagocytose des cellules étrangères plus facilement. La fixation et l'internalisation des cellules sont favorisées par les opsonines qui recouvrent la membrane de la particule étrangère[15].

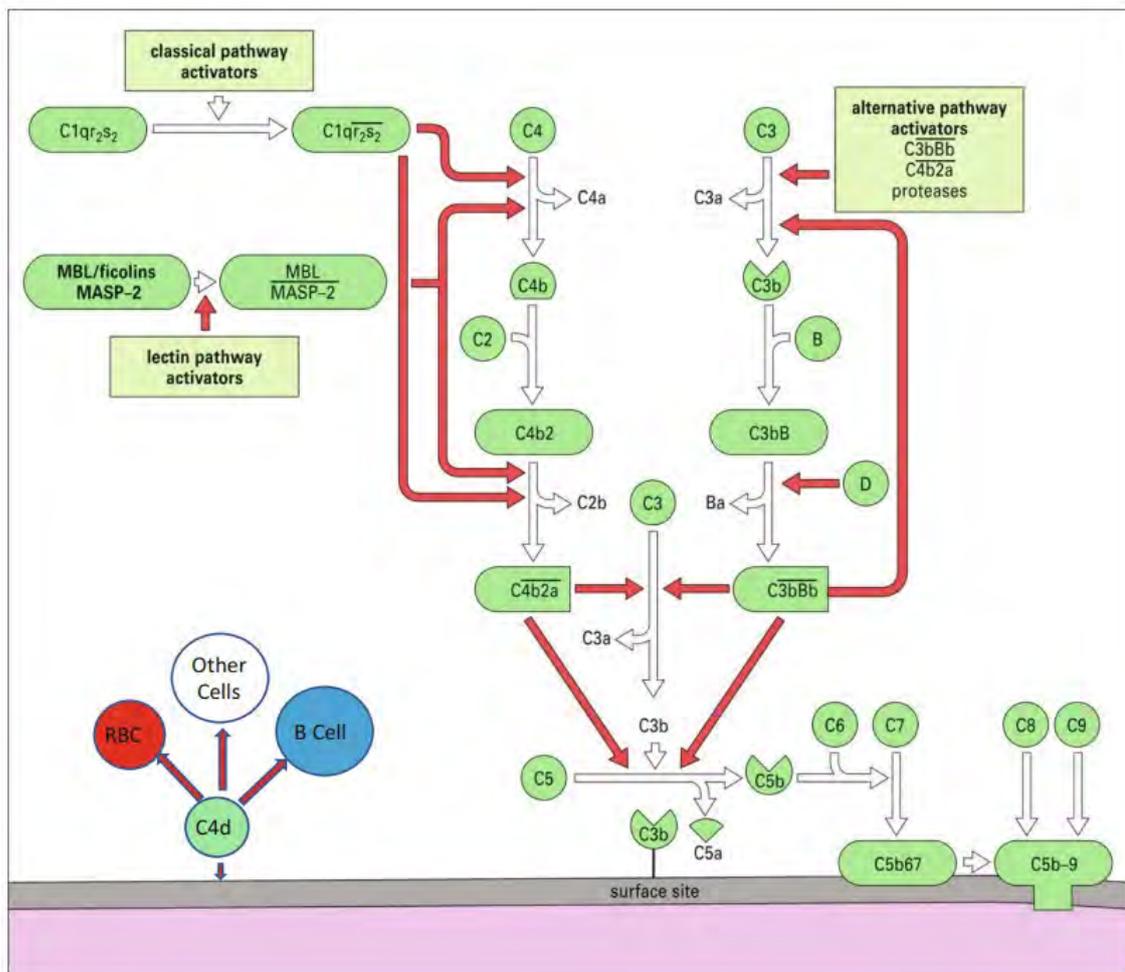


Figure 5 : Les différentes voies d'activations du complément [16]

Le complément peut s'activer de différentes façons. Les protéines du complément peuvent être sensibles dans un premier temps à des PAMPs. Cependant toutes les structures possédant des PAMPs ne sont pas dangereuses pour notre organisme, comme les microorganismes du microbiote par exemple. Le complément peut également être sensible à des DAMPs. Dans les deux cas où le complément s'active, les structures sont perçues comme des signaux de dangers[17].

Selon l'élément reconnu par les protéines du complément, trois voies peuvent être activées : la voie classique, alterne, et celle des lectines (Tableau 1). Bien que les 3 voies aient un point de départ différent, elles convergent toutes vers la lyse de l'agent[18].

Voie d'activation du complément		
<u>Classique</u>	<u>Alterne</u>	<u>Lectine</u>
Complexes immuns (IgM, IgG)	« Tick over »	Répétition de sucres simples
Pentraxines de surface : Protéine C réactive et PMX3	Voie d'amplification	G0 carbohydrate glycoforms
Corps apoptotiques	Endotoxines	Cytokératine-1
Fibres B-amyloïdes	Complexes immuns IgA	
Sérum amyloïde P	Solysaccharides	
Produits mitochondriaux	Facteur C3 néphrotique	
Facteur C4 néphrotique		
PMX3		

Tableau 1 : Différents activateurs du complément selon la voie associée [18]

1.1.3.2 La voie classique

La voie classique peut s'activer via la reconnaissance de complexes immuns, avec des IgG ou IgM (Figure 6). Cette activation de la voie classique se fait via un complexe macromoléculaire appelé C1. Les complexes immuns s'attachent directement sur les pathogènes ou des cellules, et leur fraction Fc est reconnue par le complexe C1 du complément. Plus précisément, la protéine de reconnaissance du complément est le C1q et reconnaît les domaines CH2 des fragments Fc des immunoglobulines IgG1, IgG2 et IgG3 et le domaine CH4 des IgM.

Le complexe C1 comprend :

- C1q impliqué dans la reconnaissance
- C1r et C1s qui sont les sérines protéases

La variabilité de reconnaissance des cibles de C1 vient de sa partie C1q. En effet, cette protéine est composée de 18 chaînes représentant 6 domaines de reconnaissances de cibles glomérulaires. Ces domaines sont chargés via un ion Ca^{2+} , lui permettant de reconnaître principalement des modèles également chargés, mais surtout plus de 100 molécules différentes : les complexes immuns, des pentraxines (PTX) comme PTX-3, des molécules de pathogènes (dont les Lipopolysaccharides), les porines bactériennes, des molécules exposées à la surface de cellules apoptotiques (phosphatidylsérine), et bien d'autres molécules[14].

Une activation autocatalytique (C1r et C1s) permet de couper C4 et C2 en fragments : d'une part des grands fragments C4b et C2a ; d'autre part C4a et C2b plus petits. Les fragments les plus gros s'associent en C4bC2a, un complexe qui ciblera la surface des pathogènes. C4bC2a complexe prend le nom de C3 convertase puisqu'il acquiert la capacité de cliver C3 en deux parties : C3a l'anaphylatoxine et C3b qui se fixera à la surface du pathogène.[19]

IgM and IgG Activate the Complement System

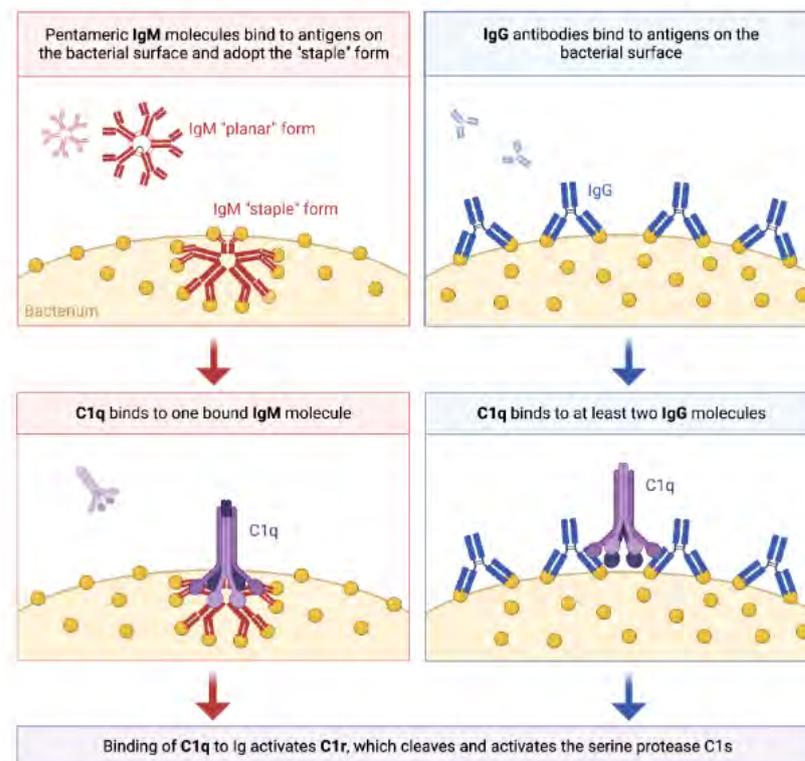


Figure 6 : Activation du complément par des IgM et IgG [20]

1.1.3.3 La voie des lectines

La voie des lectines, quant à elle, est activée via des groupements carbohydrates ou acétylés des pathogènes ou des cellules apoptotiques. Les motifs reconnus ne sont pas d'une grande diversité mais permettent d'identifier des groupes de pathogènes : l'endotoxine ou le lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif, l'acide lipotéichoïque des bactéries à Gram positif et le β -glucane de champignons. La protéine de reconnaissance, considérée comme une PRR soluble est principalement la Mannose-Binding Lectine (MBL), de la famille des collectines.

C'est une lectine qui lie des mannoses ; d'où le nom de cette voie. La MBL lie donc des PAMPs glucidiques retrouvés sur des bactéries et levures Gram+ et Gram- mais également sur des virus ou encore des parasites. Il existe aussi d'autres récepteurs comme les ficolines reconnaissant des groupes acétyl carbohydrates, ou encore ceux reconnaissant les PTX. Ces autres récepteurs participent également à l'opsonisation des microorganismes et mise en place de la réponse immunitaire[21,22].

Une fois que la MBL lie ses PAMPs glucidiques, la voie se déroule de façon similaire à la voie classique. En effet ; la MBL est liée avec des sérines protéases également : les MASP-1, MASP-2 et MASP-3 (MBL-Associated Sérine Protéase) comparables aux C1 et C1r de la voie classique. La différence la plus notable entre les deux types d'enzymes est la capacité des MASP à s'auto-activer[23]. Par la suite la MBL lie un pathogène, les MASP associées s'activent et vont cliver C2 et C4, générant la convertase C3 et ainsi les fragments C3a et C3b impliqués dans les réactions inflammatoires[21,22].

1.1.3.4 La voie alterne

La voie alterne diffère des deux processus présentés précédemment. Ici l'élément déclencheur est une hydrolyse spontanée d'une faible quantité de C3 du plasma en C3(H₂O). Ce phénomène est appelé le « tick over ». C3(H₂O) va ensuite lier le facteur B, ce qui le rendra vulnérable au clivage par le facteur D pour donner les

fragments Bb et Ba. Bb va lier C3(H₂O) pour former C3(H₂O)Bb, prenant le nom de convertase AP (pour « alternative pathway ») C3 initiale. Cette dernière met en place une boucle d'amplification où C3(H₂O)Bb peut convertir C3 en C3b et C3a, de façon analogue aux voies classique et des lectine. En parallèle, le C3b va s'associer au facteur B, qui s'active au contact du facteur D, pour donner C3bBb. Ce complexe est la convertase AP C3 prédominante qui va continuer à amplifier la boucle d'activation de la voie alterne. C'est pourquoi elle prend le nom de convertase d'amplification. De plus, le facteur P (la properdine) peut venir stabiliser la convertase AP C3 prédominante, amplifiant une fois de plus la boucle d'amplification de cette voie. C'est notamment au niveau de cette voie que des protéines inhibitrices vont effectuer leur action, dont la défaillance peut être source de nombreuses pathologies[24]. Les amplifications de la voie alterne la rendent responsable de près de 80% de l'activité du complément ; même lorsqu'il est initialement activé par les deux autres voies[25].

1.1.3.5 La voie finale commune

Le point convergent des 3 voies du complément débute par le clivage de C3. Cette molécule contenait une liaison thioester interne, qui va être clivée. (Figure 7), libérant un groupement fonctionnel qui permettra la liaison covalente stable de C3b sur des groupements hydroxyles de glucides ou protéines aux alentours.

Si les C3b ne se lient pas, alors ils s'inactivent en liant des molécules d'eau. La liaison de C3b aux microorganismes permet de les marquer comme étrangers, entraînant une activation supplémentaire du complément sur cette zone. On retrouve alors la production de différentes anaphylatoxines, mais également la formation du Complexe d'Attaque Membranaire (MAC, Membrane Attack Complex, également appelé C5b-9) sur la membrane de l'élément pathogène, dérivant d'une étape finale de la cascade du complément[6].

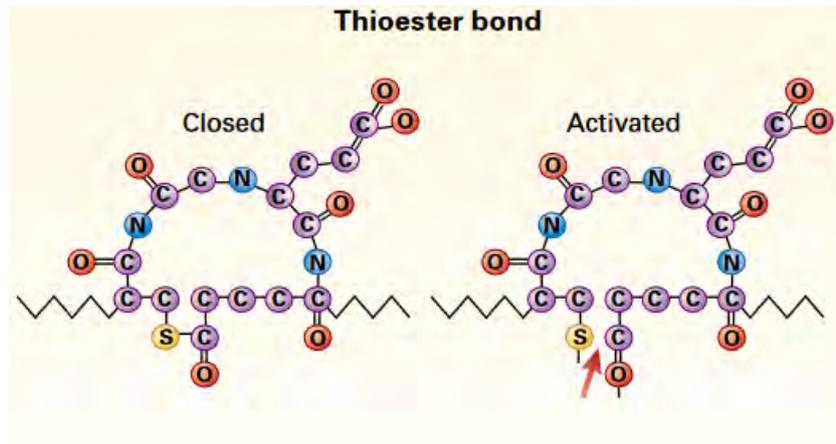


Figure 7: Clivage de liaison Thioester du composant C3 [6]

Le clivage du C3 est la dernière étape dans la cascade du complément (Figure 8), sous l'action de la C3 convertase. Il existe deux types de C3 convertases : C3bBbC3b provenant plutôt de la voie alterne, et C4bC2aC3b provenant plutôt de la voie classique et la voie des lectines. Dans les deux cas, les C3b libérés par le clivage du C3 vont se lier aux complexes C3 convertases présentés plus haut, pour donner les C5 convertases, allant cliver la protéine C5 à leur tour[6].

Le premier élément obtenu, C5a est une anaphylatoxine, majorant la réponse immunitaire sur le site de clivage[26]. Le deuxième élément est le C5b qui peut s'associer à d'autres protéines solubles du complément : C6, C7, C8 et C9 pour former le MAC, qui aura une action directe sur les microorganismes. Pour ce faire, le MAC forme des pores dans la membrane plasmique des cellules ciblées, ce qui conduit à une osmolyse. Cependant, les cellules nucléées peuvent résister à cette action en exprimant des inhibiteurs[27].

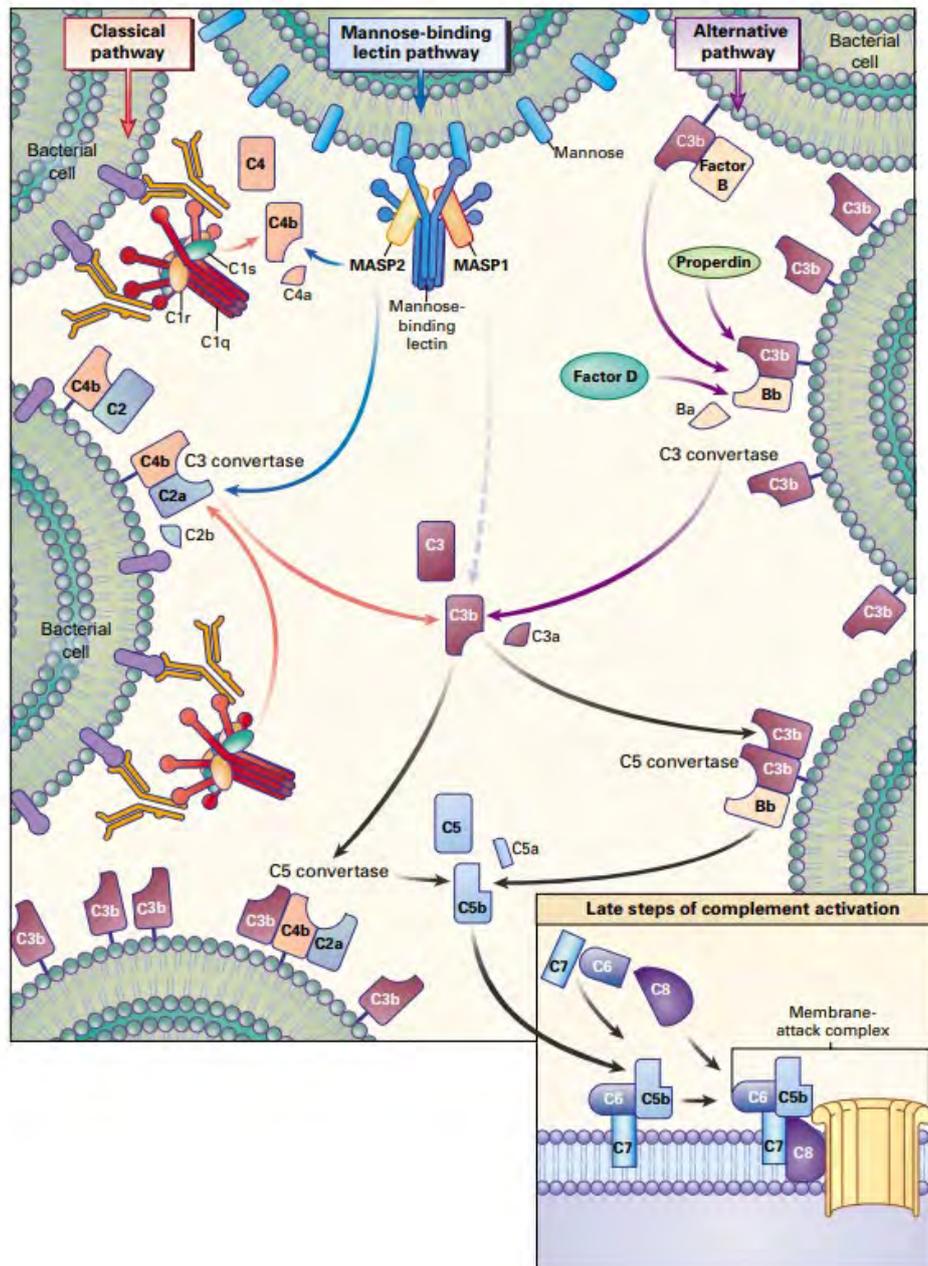


Figure 8 : Schéma récapitulatif des différentes voies du complément [6]

Ainsi, le complément est un système complexe, participant à plusieurs niveaux de notre système immunitaire pour l'aider à combattre les pathogènes. Cependant, un mauvais fonctionnement de ce dernier peut être au centre de nombreuses pathologies, comme nous le verrons par la suite. C'est pour cela qu'il existe de nombreuses régulations internes, afin de contrôler le complément.

1.2 Régulations physiologiques du complément et les conséquences d'un dérèglement

1.2.1 Les différents régulateurs du complément

Comme vu précédemment, le complément est un système permettant de nous protéger des pathogènes. Certaines voies d'activation sont constitutivement activées, à l'instar de la voie alterne. C'est pourquoi il est nécessaire de réguler finement le complément, afin de maintenir une bonne homéostasie.

Les régulateurs du complément peuvent se classer dans 3 catégories : les régulateurs de la phase fluide, ceux fixés à la surface cellulaire, et enfin ceux intégrés dans les membranes cellulaires. Parmi eux, se comptent également les régulateurs des protéines effectrices du complément, capables de lier les produits du complément à la surface des pathogènes notamment[28].

1.2.1.1 Régulateurs de la phase fluide

Dans un premier temps, les régulateurs du complément peuvent se trouver dans la phase fluide du corps, c'est-à-dire principalement le plasma, et autres fluides corporels (comme le fluide synovial). Cette catégorie de régulateurs peut se classer selon leur activité au sein de la cascade. Parmi eux, nous pouvons compter :

- Des inhibiteurs communs à toutes les voies, par exemple la Carbopeptidase N. Elle peut cliver les anaphylatoxines C3a et C5a. Cette enzyme permet de cliver leur arginine en C-terminal, ce qui les inhibe. Il s'agit donc d'un régulateur négatif du complément[29].
- Des régulateurs communs à la voie classique et la voie des lectines : C4bP et CA-inh. Du fait de leurs similitudes, ces régulateurs vont pouvoir cibler les deux voies.
 - o C4BP est une glycoprotéine de 570kDa sécrétée par les hépatocytes. Une molécule de C4BP est capable de lier 4 molécules de C4b, entraînant leur inhibition. Ainsi, les formations des C3 et C5 convertases sont bloquées. C4BP est également capable d'agir comme cofacteur

pour le facteur I, permettant la dégradation de C3 et C4 et leur inactivation[30].

- C1-Inh va quant à lui cibler les deux sous unités du C1 : C1s et C1r et bloquer leur activation. Cette enzyme est également capable de réguler la cascade de la coagulation[31].
- Les régulateurs de la voie alterne sont le facteur H, facteur FHL1 et la protéine properdine (ou facteur P).

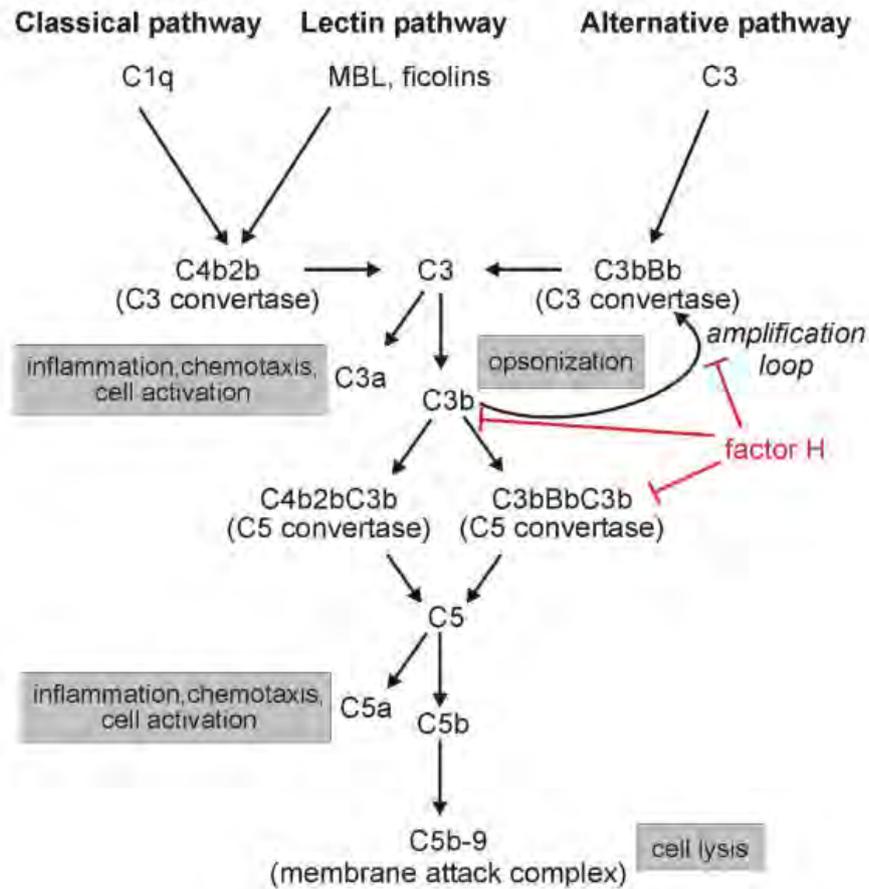


Figure 9: Les différentes régulations du complément par le facteur H [32]

Si nous rentrons dans le détail du facteur H, il s'agit du principal régulateur de la voie alterne du complément (Figure 9). Lorsqu'il est libéré dans les tissus, il limite l'activation du complément et maintient un environnement anti-inflammatoire. Cette protéine est exprimée de manière constitutive dans le foie, et se distribue dans les fluides corporels. Il est également produit en dehors

du foie au niveau de différentes cellules : monocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, kératinocytes, plaquettes ou encore les cellules épithéliales pigmentaires rétinienne. La régulation du complément se fait via 3 actions :

- Inhibition de l'assemblage des C3 et C5 convertases de la voie alterne via une compétition pour la liaison de C3b (avec le facteur B)
- Accélération du désassemblage des convertases en déplaçant le facteur lié Bb
- Action du cofacteur de la sérine protéase I qui clivait et inactivait le C3b

Nous verrons par la suite qu'un déficit en facteur H peut ainsi être au centre de pathologies[32]. FHL-1 est une protéine codée par le même gène que le facteur H, d'où son action également inhibitrice du complément[33].

Au contraire, la properdine est connue comme étant l'un des seuls régulateurs positifs de la cascade du complément. Son action se situe au niveau des convertases de la voie alterne du complément, en les stabilisant. Certaines études questionnent également un potentiel rôle initiateur de la properdine dans la cascade. Nous verrons par la suite que des dérèglements de la voie alterne sont très souvent liés à des pathologies rénales, ainsi appuyant le lien avec la properdine[34].

- Enfin des régulateurs de la voie terminale comme CFHR1 (inhibant la C5 convertase)[35], la clusterine (également appelée inhibiteur de lyse du complément pour son action d'inhibition de la lyse médiée par le MAC)[36] ou encore la vitronectine (protège également de la lyse médiée par le MAC)[37].

1.2.1.2 Régulateurs de la phase membranaire

Les membranes des cellules peuvent comporter des protéines régulant l'activité du complément. Parmi elles, nous pouvons compter deux protéines majeures présentes sur les lymphocytes B :

- CR1, également connu sous le nom de CD35

CD35 permet l'inhibition de C3b et C4b, en les déstabilisant et induisant leur élimination. Il a également une action de cofacteur de l'inactivation médiée par le facteur I (dégradation de C3 et C4). Il s'agit donc d'un inhibiteur du complément puisqu'il empêche la formation des convertases. Cependant, il favorise la phagocytose. A propos de son action sur les Lymphocytes B, il diminue leur prolifération[38].

- CR2, également connu sous le nom de protéine CD21

CD21 est une glycoprotéine qui peut également se retrouver sur la surface des cellules dendritiques. Il est capable de lier des produits de dégradation du complément : C3dg et C3d ; mais également les antigènes venant de pathogènes (soit directement, soit via le complément). Le CD21 est un activateur de la réponse immunitaire puis qu'il est responsable de la baisse du seuil d'activation des lymphocytes B. En effet, un déficit en CD21 est responsable de nombreux troubles de l'immunité[39].

Mais il existe également d'autres récepteurs :

- CD55, également connu sous le nom de DAF

DAF correspond à l'acronyme anglais pour : Decay-Accelerating Factor, soit facteur d'accélération de la décroissance. Il s'agit d'une protéine membranaire protégeant les cellules de l'activation du complément autologue à leur surface. Il permet l'accélération de la désintégration des protéines C3, C5, des convertases ainsi que certaines enzymes d'amplification de la cascade[40].

- CD46, également connu sous le nom de MCP

MCP correspond à l'acronyme anglais Membrane Cofactor Protein. Il s'agit d'une protéine protégeant les cellules de l'attaque du complément. Cette protéine possède également des effets sur la réponse immunitaire adaptative, en modifiant les voies de transduction du signal et de présentation des antigènes[41].

- CR1g, également connu sous le nom de vslG4

CR1g est un récepteur du complément appartenant à la famille des immunoglobulines. Il est capable de lier les fragments C3b et iC3b, sur des cellules opsonisées, ou sur

des cellules phagocytaires telles que les macrophages. Ainsi ; il a pour effet d'aider la phagocytose, et donc de réguler positivement les actions du complément[42].

- CD59, également connu sous le nom de protectine

CD59 est un régulateur de la voie terminale du complément, puisqu'il lie directement les composants C8 et C9 du MAC. Son action permet plus précisément d'inhiber la formation du pore lytique. Son ancrage dans les cellules se fait via une ancre GPI[43].

1.2.1.3 Récepteurs sur les cellules hôtes des molécules effectrices du complément

Comme vu précédemment, le complément permet également la production de composés effecteurs. Ce sont eux qui sont responsables des actions secondaires du complément : modulation et induction de l'inflammation, orientation des réponses cellulaires, marquage de cellules pour faciliter la phagocytose. Les principaux effecteurs sont les anaphylatoxines C3a et C5a, mais on peut compter comme cible les surfaces opsonisées en C3b ou encore les antigènes marqués.

Les régulateurs de ces phases sont notamment :

- CR1/CD35 et CR2/CD21 vus précédemment, liant tous les deux des produits de dégradation du C3
- CR3, également connu sous le nom de CD11-b-CD18
- CR4, également connu sous le nom de CD11-c-CD18
- CR1g vu précédemment, liant les opsonines

Ces régulateurs ont tous la capacité de lier les C3b et C4b déposés à la surface des pathogènes cibles, participant à la phagocytose. Leur rôle dans la régulation de la réponse du complément vient de leur distribution différente selon les lignées cellulaires[28].

1.2.1.4 Régulateurs du complément pouvant se fixer en surface

Certains composants de la phase fluide ont également la capacité de lier les surfaces cellulaires et parfois même glomérulaires (membrane du glomérule du rein ou membrane de Bruch dans la rétine par exemple).

Ils peuvent également lier des surfaces du « soi modifié » pour le marquer, comme par exemple des particules apoptotiques ou corps nécrotiques.

Nous pouvons citer les régulateurs : facteurs H, FHL1, C4bP, CFHR1, la clusterine et la vitronectine ; tous appartiennent à la phase fluide et sont décrits précédemment. Ils ont la capacité d'accrocher les membranes pour poursuivre la régulation du complément. Cette zone est appelée « zone de surface » et permet une protection supplémentaire de la cellule qui la porte puisqu'elle empêche la formation des composés effecteurs. Cependant, les ligands permettant de fixer ces régulateurs ne sont pas encore identifiés. Encore une fois, selon les protéines attachées, la zone de protection couverte est plus ou moins grande : alors que le facteur H possède une étendue de 73nm, le CD46 n'en couvre que 14(nm). Enfin, certains régulateurs peuvent être excrétés pour constituer un véritable bouclier, c'est le cas du CD59[28].

La figure 10 permet de récapituler une partie des acteurs pouvant moduler la réponse du complément :

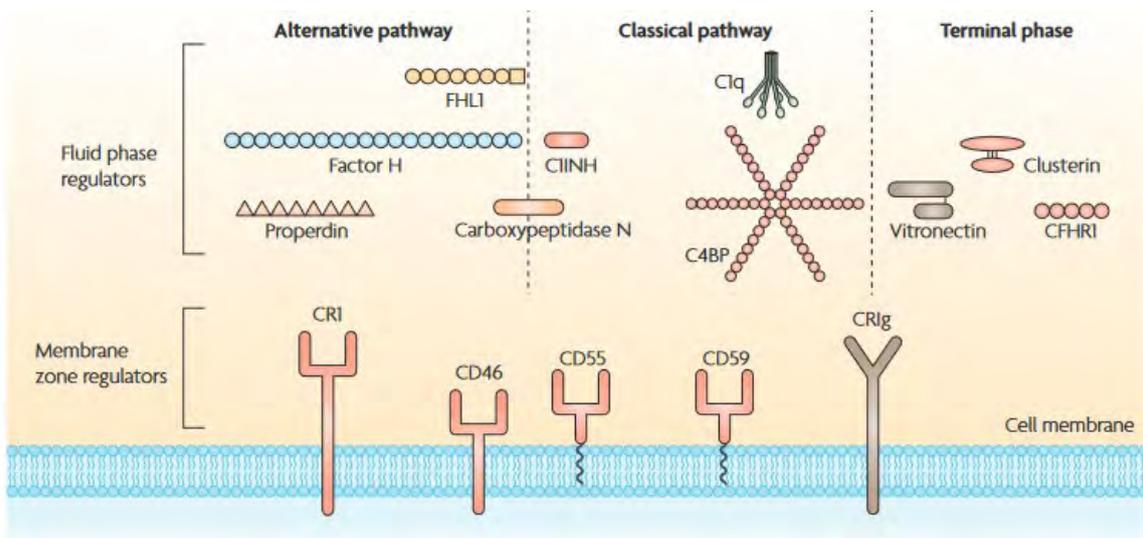


Figure 10 : Les différentes phases de régulateurs du complément [28]

1.2.2 Les risques découlant d'une dysrégulation du complément

Du fait de son action de protection du corps humain via l'élimination d'agents pathogènes invasifs mais également des complexes immuns, un défaut de fonctionnement du complément peut entraîner des pathologies en lien avec sa fonction initiale dans le système immunitaire. Ainsi, les sujets présentant un déficit en C3 sont susceptibles de contracter des infections bactériennes récurrentes, mais également des manifestations auto-immunes à complexes immuns comme des glomérulonéphrites[44]. Il a également été prouvé qu'un déficit significatif en fractions initiales du complément (C1q, C4 et C2) augmente le risque de développer un Lupus Erythémateux Systémique (LED). Une néphrite lupique est fréquemment observée chez ces patients. Les mécanismes en cause sont un défaut de clairance des déchets apoptotiques ou l'accumulation de complexes immuns dans les cellules rénales[45].

Concernant le risque infectieux chez les patients déficitaires en C3, les infections bactériennes récurrentes et potentiellement mortelles identifiées sont celles provoquées notamment par des organismes encapsulés tels que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Ainsi, les pathologies associées sont des otites récurrentes, des méningites ainsi que des pneumonies à répétition. Ces infections sont plus fréquentes chez les enfants cependant. Ceci souligne encore une fois le rôle du C3 dans l'opsonisation des bactéries[46].

La voie terminale du complément, avec des déficits des fragments C5 jusqu'au C9 sont presque exclusivement associés à un risque élevé de méningococcie invasive récurrente mais également d'infection gonococcique disséminée. Les personnes présentant un déficit des composants terminaux du complément courent un risque entre 5 000 et 10 000 fois plus élevé que des personnes non malades, de contracter des maladies à méningocoque[47]. Nous reviendrons plus en détail sur ce risque infectieux dans la 3^e partie de cette thèse.

Il existe également des déficits d'inhibiteurs membranaires du complément, entraînant la suractivation de ce dernier. En effet, un déficit en CD55 ou CD59, protéines inhibitrices membranaires présentes notamment sur les érythrocytes, entraîne une Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN). La suractivation du

complément au niveau des érythrocytes entraîne une anémie hémolytique intravasculaire, à l'origine de thrombose ainsi qu'un décès des patients[48].

Enfin, nous montrerons un dernier exemple de pathologie induite par une dysrégulation du complément via un déficit en facteur H, régulateur de la voie alterne du complément. Cela conduit à un déficit secondaire en C3, dont un déficit en facteur I ou CD46 peut également être responsable. Les patients pourront alors souffrir de glomérulonéphrite ou de Syndrome Hémolytique Urémique atypique, dont nous détaillerons les protéines mutées dans la partie 2[49].

2 Le Syndrome Hémolytique et Urémique Atypique (SHUa)

Le SHUa fait partie de la famille des maladies rares. Ainsi, avant de rentrer dans le détail de ce syndrome, nous allons présenter quelques généralités sur cette famille de maladies.

2.1 Le contexte des maladies rares

Les maladies rares font partie des priorités émergentes pour les pays en termes de santé publique. Par définition, elles touchent un petit nombre de sujets dans une population, et sont souvent chroniques, progressives et entraînant une morbidité et mortalité importantes. 6 000 à 8 000 maladies rares ont été identifiées, et 80% d'entre elles ont une origine génétique. Leur nature hétérogène les rend difficiles à diagnostiquer et il y a des prévalences différentes selon les zones géographiques. Concernant les définitions, elles varient également selon les régions (Figure 11). En effet, selon les régions une pathologie est considérée comme maladie rare si sa prévalence varie entre 5 (Corée) et 76 (Chine) individus pour 100 000 habitants. La prévalence est un paramètre épidémiologique correspondant au nombre de cas d'une maladie à un moment donné[50].

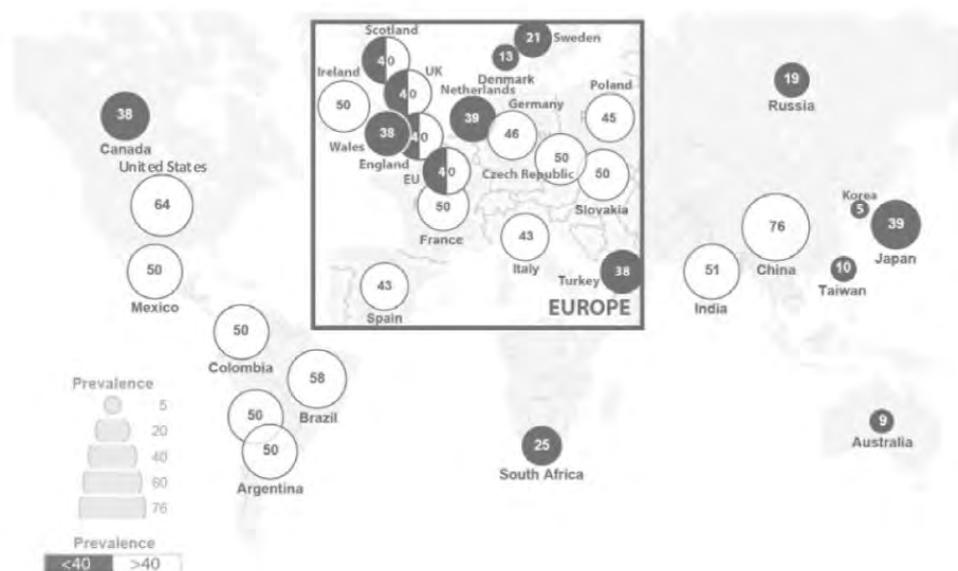


Figure 11 : Répartition géographique des seuils de prévalence pour reconnaître une Maladie Rare pour 100 000 habitants dans différents états [50]

Malgré le fait que les maladies rares soient très différentes les unes des autres avec des spécificités qui leurs sont propres, elles répondent à des caractéristiques communes : un besoin médical et social non satisfait, des patients et familles atteints dans le monde entier, et des médecins spécialistes éparpillés. De plus, environ 50% des patients atteints ne sont pas diagnostiqués, et la majeure partie des 50% restants sont également confrontés à des défis de prise en charge en raison du retard de diagnostic, ou de retard de traitement voire soins inexistantes. En Europe, 25% des patients atteints de maladie rare ont attendu entre 5 et 30 ans après l'apparition de leur maladie pour recevoir un diagnostic génétique. Parmi eux, 40% avaient subi des erreurs de diagnostic ayant entraîné une prise en charge médicale inadaptée et donc inefficace[51].

En France, les maladies rares sont soumises à un référentiel de bonne pratique à destination des professionnels de santé concernés par la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. Ces référentiels sont appelés les Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS). Les PNDS traitent également des parcours de soins des patients atteints de la maladie concernée. Ils sont élaborés par les centres de référence et de compétence via des méthodologies proposées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cependant, la HAS ne participe pas à leur élaboration et ne les valide pas. Dans le cadre du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, il ne possède pas son propres PNDS, mais a une section dédiée dans le PNDS Syndrome Hémolytique et Urémique, qui est plus général[52].

2.2 Présentation du Syndrome Hémolytique et Urémique Atypique (SHUa)

2.2.1 Définition, épidémiologie, physiopathologie et atteintes organiques du SHUa

2.2.1.1 Définition

D'après le site Orphanet, qui recense les maladies rares et médicaments orphelins, le SHUa est défini comme étant une « *Microangiopathie thrombotique (MAT) génétique rare due à un dérèglement de la voie alterne du complément et caractérisée par la triade : anémie hémolytique, thrombocytopénie et insuffisance rénale aiguë.* »[53].

Ainsi, nous pouvons commencer par définir les MAT. Il s'agit d'un ensemble de maladies comportant une triade de symptômes :

- Anémie Hémolytique Mécanique, caractérisée par des schizocytes présents sur le frottis sanguin avec un test de Coombs négatif (le test de Coombs permet d'éliminer une anémie auto-immune)
- Thrombopénie caractérisée par un taux de plaquettes <150 G/L
- Défaillance d'organes avec une sévérité variable

Les maladies identifiées dans la famille des MAT sont le Purpura Thrombocytopénique Thrombotique (PTT), le SHU typique et le SHU atypique. Il y a ainsi un gros enjeu lors du diagnostic pour différencier ces pathologies. Nous reviendrons sur les diagnostics différentiels à la section suivante[54].

Comme son nom l'indique, le SHUa est un cas particulier de SHU. Il se diffère de ce dernier car il n'est pas associé à une infection par une bactérie productrice de shiga-toxine : bactéries STEC/VTEC (*Esherichia coli* productrices de shigatoxines ou vérotoxines) ou EHEC (*Esherichia coli* entérohémorragiques). Les SHU sont principalement retrouvés chez les enfants, avec plus de 90% des cas secondaires à une infection par *Esherichia coli* ou *Streptococcus pneumoniae*. Celui-ci survient donc plus souvent sous forme d'épidémie saisonnière[55].

Alors que le premier article traitant du SHUa date de 1993, c'est à partir des années 2007 puis 2015 que les chercheurs ont pu approfondir leurs recherches sur la

pathologie, comme le montre la figure 12 extraite de PubMed, référencant le nombre de publications par années relatives à cette pathologie.

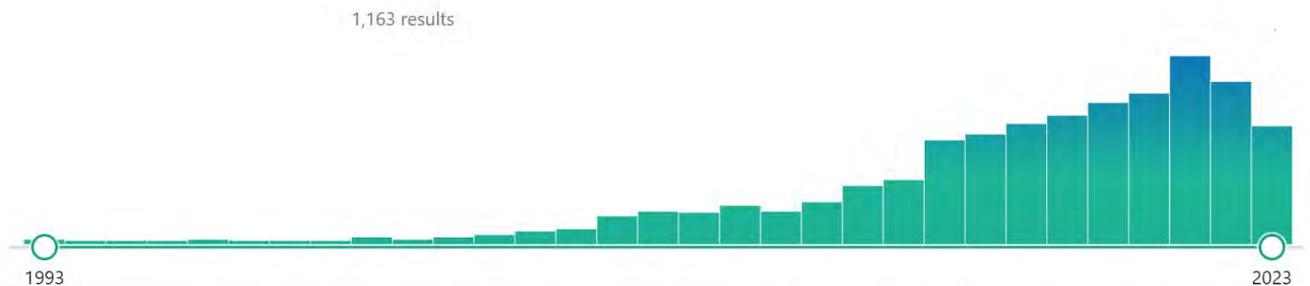


Figure 12 : Publications correspondant à la recherche « aHUS » sur la base de données PubMed.gov

D'un point de vue clinique, le SHUa est défini par une triade composée :

- D'une anémie, donc une hémoglobine < 12g/dL dite « hémolytique » avec une haptoglobine effondrée, une élévation du taux de LDH sanguin et la présence de schizocytes sur un frottis sanguin
- D'une thrombopénie, donc un taux de plaquettes < 150 G/L
- D'une insuffisance rénale aiguë avec un taux de créatinine élevée ou le débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min/1,73 m².

Il y a également une présence de thrombus fibrinoplaquettaires dans les capillaires sanguins, ici principalement les artérioles rénales. Nous retrouvons donc la clinique des MAT évoquée précédemment[56]. Nous verrons les symptômes correspondants dans une partie physiopathologie et symptômes.

2.2.1.2 Epidémiologie dans le monde et en Europe

Le SHUa est plus spécifiquement caractérisé comme étant une pathologie ultra-rare, avec une incidence de 2 / 1 000 000 cas par an dans le monde. Même si le SHUa est une pathologie qui peut toucher tous les âges, l'incidence reste plus élevée chez les enfants et jeunes adultes. Parmi tous les SHU de l'enfant, 5% sont des SHUa[57].

En Europe, la prévalence du SHUa est de 10 / 1 000 000 cas en 2023, avec un âge médian au diagnostic de 27 ans[58]. En France, l'incidence est de 0,3 cas par million d'habitant, soit entre 20 à 40 nouveaux cas par an[56].

Moins de 20% des formes de SHUa sont des formes familiales. La forme familiale de la pathologie est associée avec un plus mauvais pronostic. Sa transmission se fait selon un mode autosomique dominant. Le SHUa est une pathologie à « trigger », c'est-à-dire avec des éléments le déclenchant[55].

Un registre international a été créé et recense tous les cas de SHUa. Il comprend plus de 1750 patients. En France en 2013, le registre comptait 89 patients pédiatriques et 125 patients adultes[59].

2.2.1.3 Physiopathologie et symptômes du SHUa

Dans le cas du SHUa, l'activation non contrôlée du complément entraîne des lésions endothéliales vasculaires. D'un point de vue moléculaire, les complexes C5b-9 (MAC) se placent à la surface des cellules endothéliales et provoquent des lésions, ainsi qu'une activation plaquettaire en réponse. De l'autre côté, l'anaphylatoxine C5a lie son récepteur endothélial, entraînant une réduction des propriétés anti-thrombogènes.

Cette atteinte endothéliale aura pour conséquence :

- La libération de microparticules allant créer une boucle d'activation du complément et donc des lésions endothéliales
- La libération de protéines pro thrombotiques, elles même activant les plaquettes et le recrutement des leucocytes. Cela va entraîner la formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins de l'organisme, notamment ceux du rein. Ces petits caillots sont appelés microthrombi.

Ces lésions endothéliales exposent donc les patients à des lésions multi-organiques et donc des complications qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients atteints de SHUa (Figure 13) [28,60].

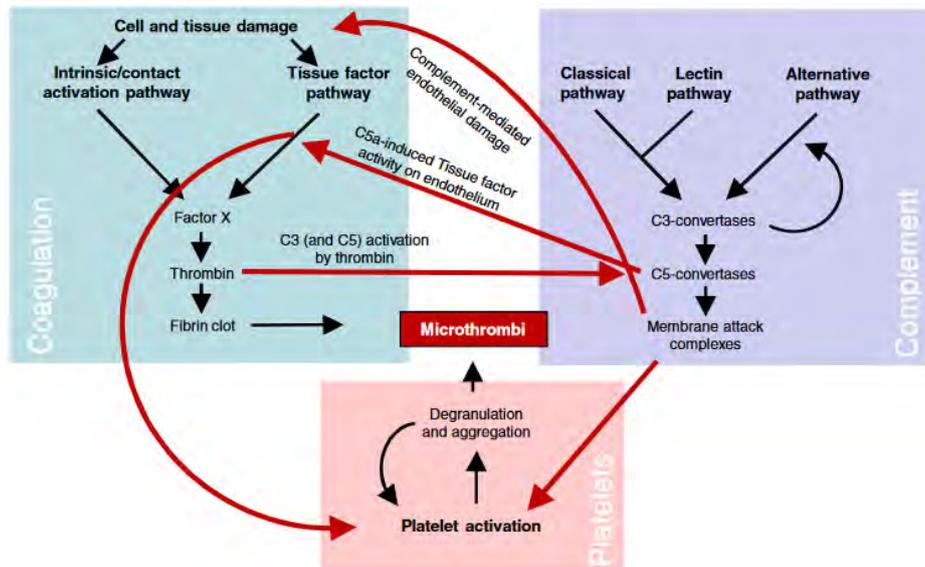


Figure 13 : Mécanisme de mise en place des microthrombi dans le SHUa[61]

Le SHUa est une pathologie qui évolue par poussées de MAT, et les patients sont donc susceptibles de faire plusieurs poussées dans leur vie. Ces dernières peuvent être déclenchées par des agents infectieux ou encore par une grossesse[59].

2.2.1.4 Atteintes organiques du SHUa

L'organe le plus touché dans le SHUa est le rein (Figure 14). En effet, 81% des adultes doivent recourir à une dialyse, dès la première manifestation clinique du SHUa. Ce chiffre reste élevé dans la population pédiatrique, puisque 59% des enfants y ont également recours. De plus, 56% des adultes ont évolué vers une insuffisance rénale terminale au cours de la première année de la maladie[62].

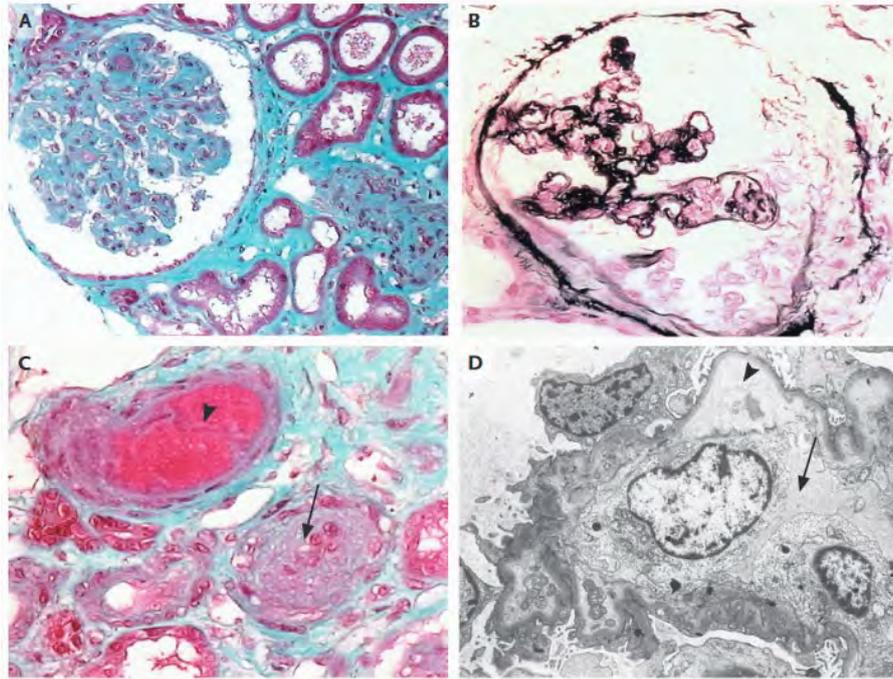


Figure 14 : Micrographie d'échantillons de cellules rénales de patients atteints de SHUa [55]

Légende : A : thrombose intercapillaire avec congestion et épaissement de la paroi capillaire - B Rétraction glomérulaire et plissement de la touffe capillaire - C : Gonflement endothélial et hyperplasie avec rétrécissement de la lumière – D : micrographie électronique de la paroi capillaire glomérulaire

Le SHUa présente également de nombreuses manifestations extra-rénales. Parmi elles, nous pouvons compter principalement :

- Les atteintes hématologiques, par définition avec la pathologie : diminution du taux de plaquettes, du taux d'hémoglobine, du taux d'haptoglobine ; augmentation des lactates déshydrogénase et présence de Schizocytes.
- Les atteintes du système nerveux central (48,7% des patients) : confusion, irritabilité, accident vasculaire cérébral et coma.
- Les atteintes cardiovasculaires : 16% de cardiopathies (type infarctus du myocarde), hypertension artérielle et lésions athéromateuses.
- Les atteintes digestives (51% des patients) : diarrhées, nausées et vomissements, douleurs abdominales

Les chiffres présentés ci-dessus sont tirés d'une étude sur cohorte française de 156 patients, entre octobre 2000 et juin 2014[63]. D'autres études démontrent aussi des atteintes sur le système vasculaire périphérique, les poumons ou encore les muscles squelettiques (Figure 15)[64].

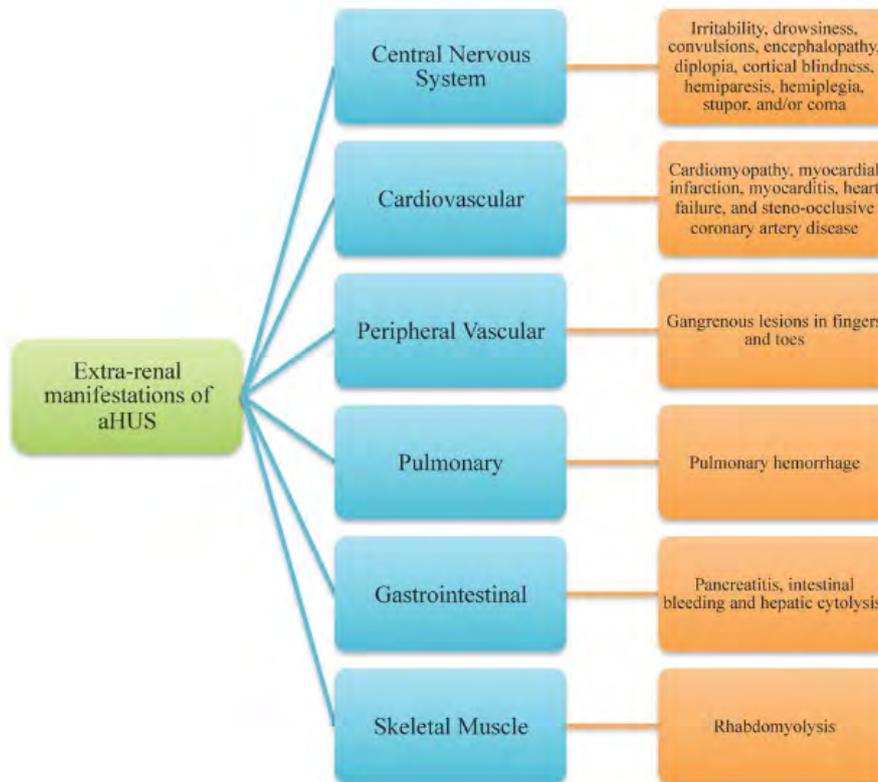


Figure 15 : Les atteintes extra rénales du SHUa[64]

2.2.2 Diagnostic, facteurs de risque et prise en charge générale du SHUa

2.2.2.1 Diagnostic du SHUa

Les symptômes du SHUa sont généralement soudains, du fait de l'évolution de la pathologie par poussée. Chez les enfants, nous retrouvons pâleur, mal être général, mauvaise alimentation, vomissements, fatigue, somnolence et parfois des œdèmes. Les adultes vont plutôt consulter pour une fatigue et mal être général. Les symptômes sont donc assez généraux et peuvent faire penser à différentes pathologies, ce qui rend le diagnostic difficile[65].

De plus, le SHUa répond à un diagnostic d'élimination, principalement entre le PTT et le SHU-STEC (SHU typique). Plusieurs articles proposent des

recommandations de diagnostics différentiels, et nous présenterons ci-dessous celui proposé par le Pr Laurence dans la revue « Clinical Advances in Hematology and Oncology » en 2016 (Figure 16).

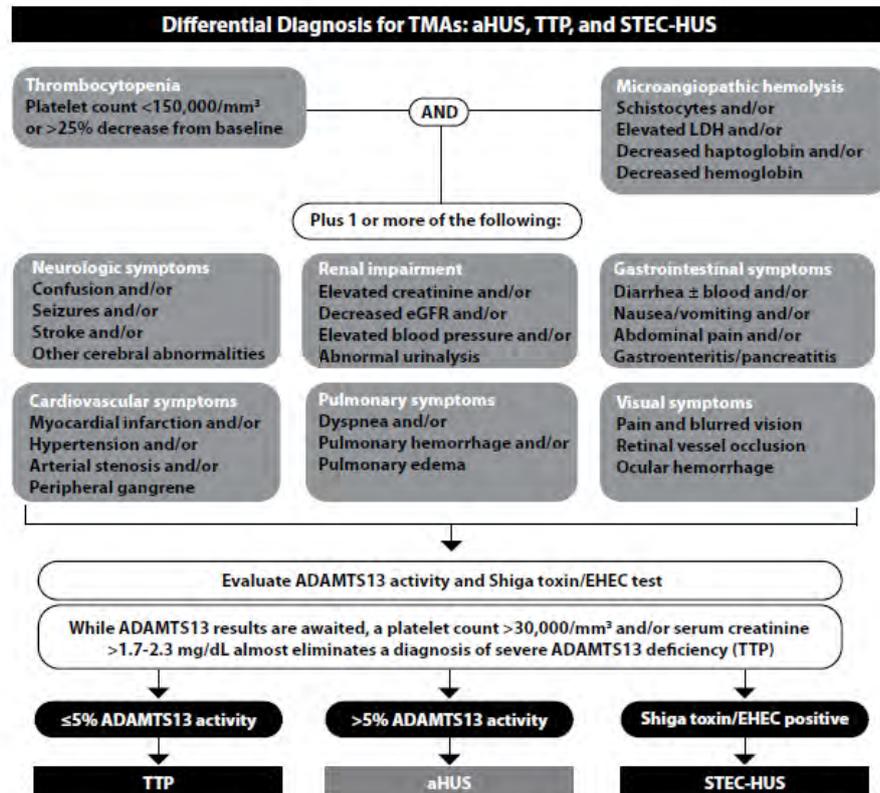


Figure 16 : Le diagnostic différentiel du SHUa[60]

Dans cet algorithme, le diagnostic débute par le diagnostic de MAT. Nous retrouvons alors les marqueurs de la thrombocytopénie ainsi que de l'hémolyse microangiopathique (qui répond bien à la définition d'anémie hémolytique mécanique). L'atteinte organique est regardée chez différents organes.

Une fois que la microangiopathie thrombotique est confirmée, il faut trouver son étiologie, et ainsi penser au SHUa. Il se différencie du SHU classique avec un examen négatif aux shigatoxines. L'élimination du PTT se fait via la mesure de l'enzyme ADAMTS13, qui se trouve augmentée dans cette pathologie. [60]

2.2.2.2 *Prise en charge générale du SHUa*

Comme vu précédemment, la prise en charge dans les maladies rares est préconisée dans les PNDS. Du fait de l'ultra rareté du SHUa, cette pathologie ne possède pas son PNDS et dépend de celui du SHU, où une partie lui est dédiée. Les centres de référence qui ont élaboré le PNDS SHU sont :

- Pour les Maladies Rénales Rares :
 - o SORARE qui est le centre de référence des maladies rénales rares du Sud-Ouest.
 - o NEPHROGONES qui est le centre de référence des maladies rénales et phosphocalciques rares, dont le centre coordinateur est à Lyon.
 - o MARHEA qui est le centre de référence des maladies Rénales Héritaires de l'Enfant et de l'Adulte, principalement sur Paris.
- Pour les des Maladies Rares Immuno-Hématologiques : Centre National de Référence des MicroAngiopathies Thrombotiques (CRN MAT) avec la supervision des filières ORKid (Orphan Kindey Disease) et MaRIH (Maladies Rares Immuno Hématologiques)[66].

Le PNDS propose des recommandations pour le parcours de soin du patient. La complexité du diagnostic entraîne des conséquences sur les premières prises en charge. De plus, cette prise en charge diffère selon l'âge du patient (adulte ou pédiatrique). Dans tous les cas, le patient doit être transféré vers les grands centres hospitaliers afin d'avoir accès aux plateaux techniques les plus complets (réanimation, dialyse, service de cardiologie) et où le patient pourra recevoir une dialyse et des échanges plasmatiques si besoin ; ce qui minimise au maximum la perte de chance. Il faut également contacter un centre de compétence ou de référence des MAT pour obtenir des avis supplémentaires.

- Chez les adultes, les échanges plasmatiques (ou plasmathérapie) sont réalisés en première intention le temps de faire le diagnostic différentiel. En effet, il y a plus souvent présence de PTT dans les cas de MAT. S'il y a un antécédent familial de SHUa ou un diagnostic plus certain, un traitement par anticorps anti-C5 peut être utilisé d'emblée.

- Chez l'enfant, le traitement de première intention est un anti-C5. Les échanges plasmatiques ne seront proposés qu'en cas d'indisponibilité du médicament ou dans des cas particuliers. En effet, la plasmathérapie en général est à éviter devant les complications techniques et le risque infectieux chez l'enfant.

L'objectif principal de cette prise en charge est en premier la mise en place « en grande urgence le traitement adéquat, et éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard au diagnostic et à la mise en route du traitement ». En effet, le SHUa est une pathologie mortelle, de par ses atteintes multi-organiques notamment au niveau des glomérules rénaux.

Le PNDS statue également sur les spécificités thérapeutiques de certaines mutations identifiées, comme une mutation DGKE ou encore une mutation anti-facteur H que nous présenterons dans la partie suivante.

Enfin, le PNDS clarifie le suivi avec des recommandations de fréquences de consultations et l'importance de surveiller les différents signes de rechutes ou de poussée de MAT[67].

2.3 Mécanismes sous-jacents du SHUa

Dès les premières années de recherche dans le SHUa (1970 à 1980), il a été identifié que les patients présentaient de faibles taux plasmatiques du composant C3 du complément.[68] Cependant, seulement 60% des patients présentent une anomalie génétique dans les gènes du complément[62]. C'est pourquoi il est important de ne pas tout baser sur la génétique lors des diagnostics. Nous aborderons les différents cas dans les parties suivantes. La Figure 17 illustre cependant le fait que les mutations peuvent être responsables d'un diagnostic plus précoce, bien que des personnes sans mutation identifiées développent également un SHUa[62].

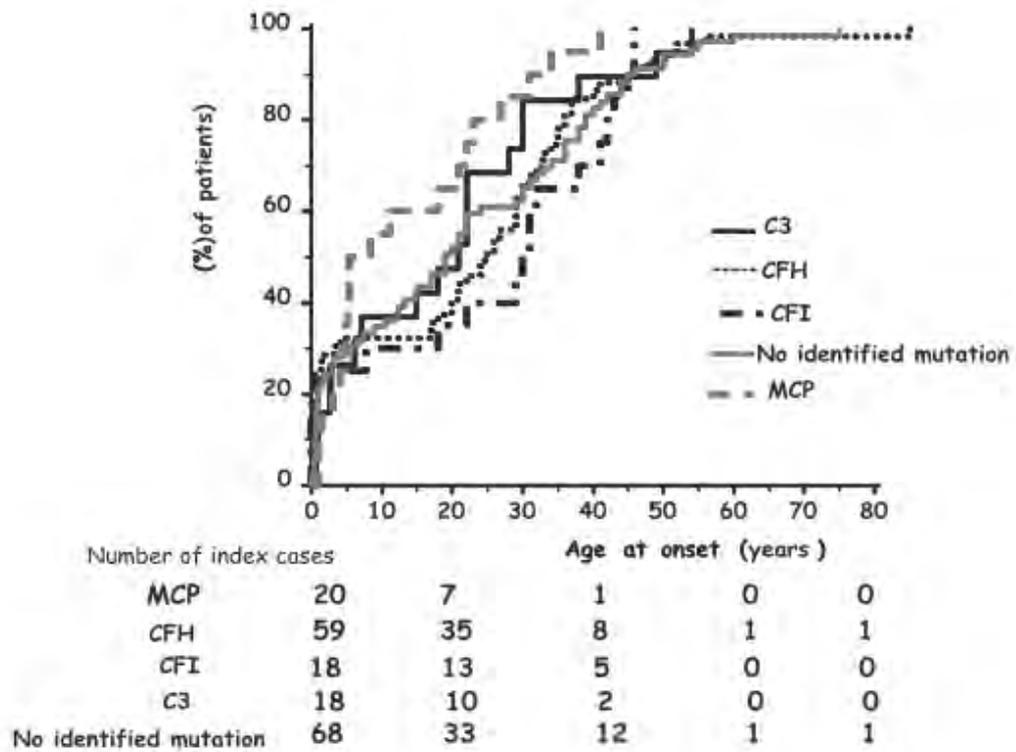


Figure 17 : Pourcentage de patients développant un SHUa en fonction de leur anomalie génétique [62]

De plus, il a été montré, dans une étude proposée par Véronique Fremeaux-Bacchi que quelle que soit l'origine du SHUa, peu importe le statut génétique, la mortalité reste élevée avec un pronostic défavorable[62] (Figure 18).

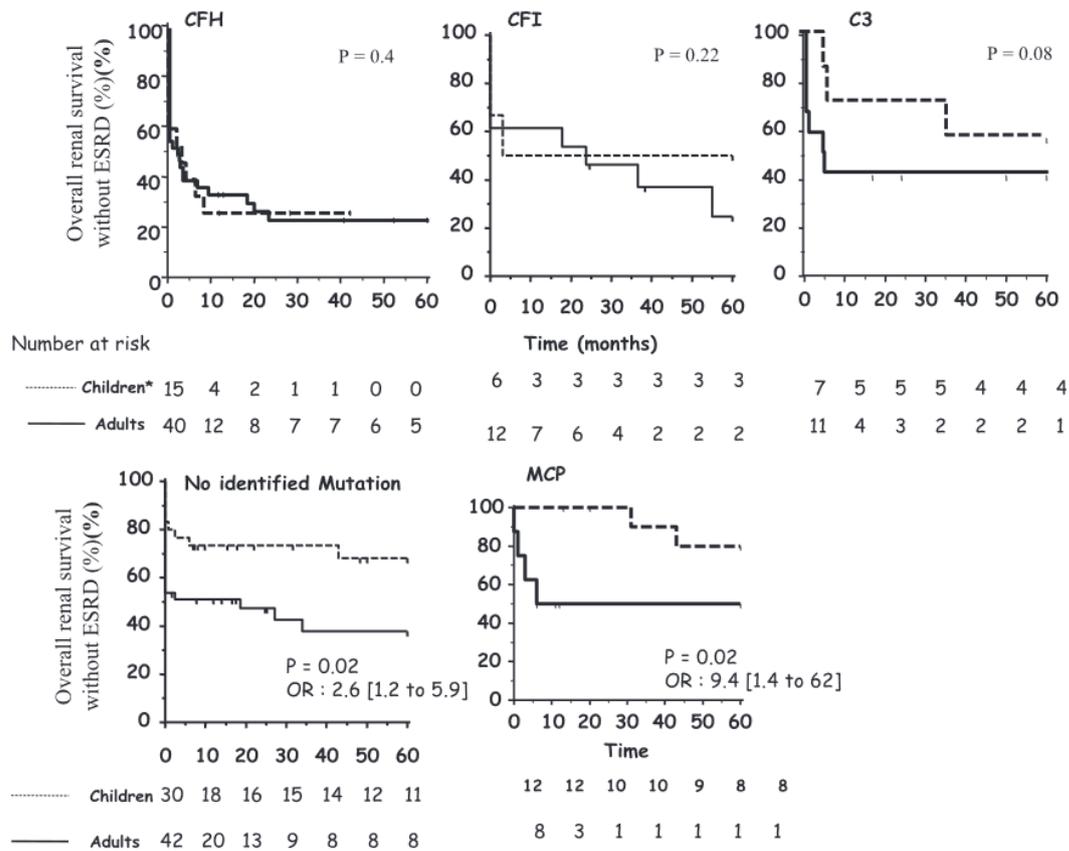


Figure 18 : Survie rénale des patients atteints de SHUa selon leur profil génétique[62]

2.3.1 Implications des dysrégulations du complément dans la pathogenèse du SHUa

2.3.1.1 Mutation avec perte de fonction des protéines du complément

Les premières mutations identifiées ont été celles du facteur H du complément (CFH). En effet, les chercheurs ont remarqué l'association entre le SHUa et un faible taux de facteur H en 1981. Le Dr Warwicker a ensuite étudié les gènes et plus précisément le locus RCA (locus Régulateur de l'Activité du Complément) sur le chromosome 1q32 qui codait notamment le facteur H, un régulateur négatif du complément. Son inhibition entraîne une suractivation de la voie terminale[69].

Le CD46, présenté plus haut comme MCP est connu pour être muté dans le SHUa. Aujourd'hui, plus de 40 mutations sont identifiées. La protéine peut être sous-exprimée, ou dysfonctionnelle. Cette mutation est plus présente chez les enfants que chez les adultes[70].

Enfin, la dernière protéine avec perte de fonction du complément jouant un rôle dans la pathogénèse du SHUa est le facteur I (CFI). Les mutations de ce gène ont été identifiées pour la première fois en 2004, et aujourd'hui plus de 40 mutations relatives au facteur I ont été identifiées. Ces dernières induisent un défaut de sécrétion de la protéine, ou perturbent son activité. Ainsi, le facteur ne peut plus inhiber le complément[71].

2.3.1.2 Mutation avec gain de fonction des protéines

Il existe deux mutations identifiées comme « gain de fonction » dans les protéines du complément.

D'une part, les mutations relatives au facteur B (CFB), qui va accentuer sa liaison au composant C3 du complément via la formation d'un site de haute stabilité, conduisant ainsi la formation d'une convertase C3 dite « hyperfonctionnelle ». De plus, elle acquiert la capacité de résister à la dégradation par le facteur H chargé de réguler sa mise en place. Les fragments du complément vont également se déposer de façon accrue sur les cellules glomérulaires, causant les dommages rénaux. Cependant ces mutations restent rares et ne représentent qu'1 à 4% des patients atteints de SHUa[72].

D'autre part, des mutations hétérozygotes du composant C3 ont été décrites en 2008. Ces mutations sont qualifiées de « gain de fonction », puisque le C3 n'est plus lié par la protéine régulatrice MCP ; au contraire de la liaison facteurB-C3b qui est favorisée. Ceci induit une formation augmentée de la convertase C3. Cependant ces mutations ne touchent que 2 à 10% des patients atteints de SHUa[73].

2.3.2 Autres mutations et triggers

2.3.2.1 *Autres mutations identifiées*

Il existe également des SHU atypique qui ne sont pas en lien avec des dysrégulations du complément. ; bien qu'il n'y ai pas de consensus scientifique pour les étiologies qui seraient présentées par la suite.

Le premier cas et le plus connu, est le SHUa associé à des mutations de l'enzyme DGKe. Cette enzyme permet la phosphorylation du diacylglycérol (DAG) contenant de l'acide arachidonique (AA) en acide phosphatidique correspondant. Elle est exprimée dans les plaquettes et cellules endothéliales, avec un rôle majeur dans le mécanisme de thrombose. Lorsque la DGKe est mutée avec une perte de fonction, il y a une accumulation de DAG contenant de l'AA qui va alors activer la protéine kinase C (PKC). Cette activation dans les cellules endothéliales va augmenter les facteurs pro-thrombotiques comme le facteur de Von Willebrand et le facteur tissulaire[74].

Une mutation de la thrombomoduline est également associée au développement d'un SHU atypique. Il s'agit d'une enzyme connue pour ses propriétés anticoagulantes. Elle est présente à la surface des cellules endothéliales et fixe la thrombine pour l'inactiver et l'empêcher d'activer les plaquettes. Enfin, elle joue un rôle dans la cascade du complément puisqu'elle accélère la dégradation du composant C3 par le facteur I, en présence des facteurs H et C4BP. Ainsi, une mutation de cette enzyme augmente l'activation du complément et les thromboses. Cette découverte est assez récente puisque les mutations ont été décrites pour la première fois en 2009[75].

Le métabolisme de la vitamine B12 avec un déficit en cobalamine C peut entrainer un SHUa. Les symptômes sont neurologiques, métaboliques et aussi comportementaux. Cependant, le mécanisme physiopathologique dans le SHUa est mal connu ; alors que des patients ont bien été identifiés. La gravité de la maladie rénale associée est très hétérogène pour ces patients[76].

2.3.2.2 SHUa et triggers

Le SHUa est une maladie dite à « trigger » et se déclenche par certaines conditions telles que : la grossesse, des infections, une transplantation d'organe ou suite à certaines prises médicamenteuses (Figure 19). Les triggers peuvent révéler les SHUa avec mutations génétiques, ou les SHUa sans mutations (40%)[77]. Les « triggers » sont des évènements d'intensité variable qui peuvent faciliter le déclenchement des crises de MAT, responsables des conséquences pathologiques dans le SHUa.

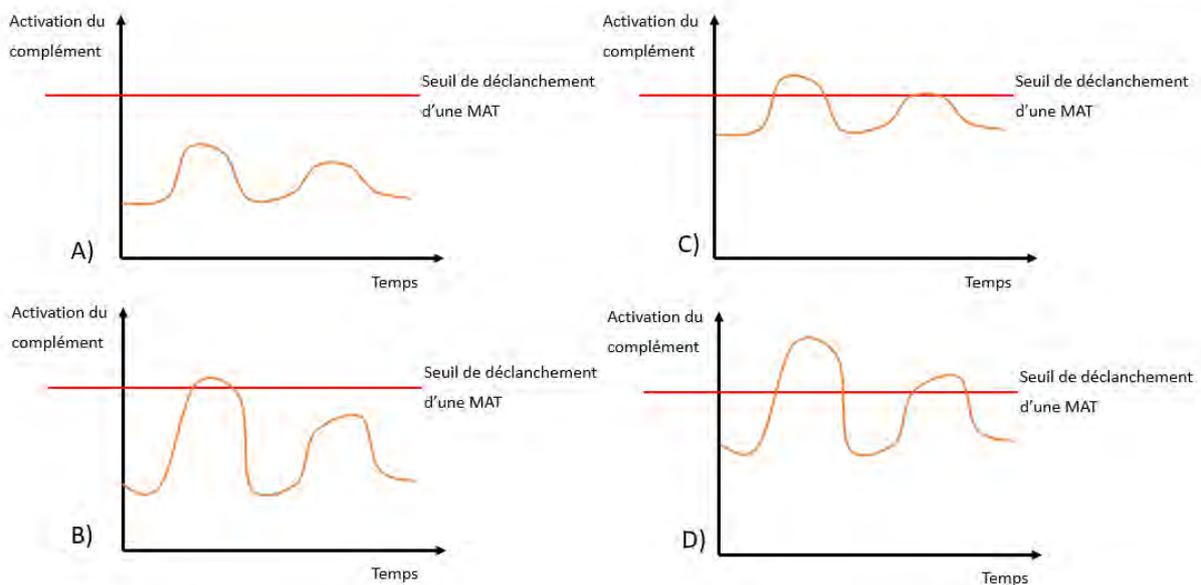


Figure 19 : Schéma de l'effet des triggers sur les crises de MAT responsables de poussées du SHUa

Légende : A) patient non muté et faible activation du complément B) patient non muté et grosse activation du complément C) patient muté et petite activation du complément D) patient muté et grosse activation du complément

Cette figure permet de mettre en évidence l'impact des triggers et des mutations dans les déclenchements des MAT pour les patients atteints de SHUa. Les triggers vont déterminer l'activation du complément, et les mutations vont augmenter le seuil basal du complément. Il existe des cas non représentés sur ce schéma où le niveau basal du complément est augmenté, sans mutation identifiée.

Plusieurs triggers ont été identifiés à ce jour. Parmi eux :

- Des infections
- Prise de médicaments anticancéreux
- Hypertension artérielle maligne
- Post transplantations à la suite d'un SHUa
- Pathologies systémiques
- Glomérulopathies
- Et les cas de grossesse et post-partum [70]

Par exemple dans le cas de la grossesse : dans 79% des cas le SHUa se révèle pendant la période post-partum, et donc 20% pendant la grossesse en tant que telle[78].

2.4 Approches thérapeutiques actuelles pour le traitement du SHUa : eculizumab et ravulizumab

Avant de présenter les spécificités des deux approches thérapeutiques actuelles dans le traitement du SHUa, nous allons revenir sur la place des médicaments orphelins dans le système de santé. Nous rappellerons également la manière dont ils sont évalués par les autorités, avant d'être rendus disponibles sur le marché du médicament en France.

2.4.1 L'accès au marché en France des médicaments orphelins

Au fil des années, l'industrie pharmaceutique s'est intéressée de plus en plus aux traitements des maladies rares en développant une nouvelle famille de médicaments : les médicaments orphelins. Alors que les médicaments plus classiques sont délaissés du fait de la perte des brevets d'exclusivités, les industries trouvent ainsi un moyen de relancer leur économie grâce aux médicaments orphelins appelés aussi médicaments de niche. Cela leur permet de développer de nouveaux domaines thérapeutiques, de diagnostic, de traitement, de surveillance et de nouveaux liens avec les patients ou associations. De plus ce développement est appuyé par des incitations gouvernementales de la part de la Food and Drug Administration (FDA, Etats-Unis) ou de l'European Medicines Agency (EMA), pour favoriser le développement de ces médicaments orphelins[79].

Par exemple ; le programme PRIME initié par l'EMA en 2016, a pour but de renforcer le développement de médicaments ciblant un besoin médical non satisfait. Il permet de renforcer les interactions et le dialogue entre les entités développant des médicaments ; et d'optimiser les plans de développement. Par exemple, les évaluations pour les Autorisations de Mises sur le Marché (AMM) sont délivrées plus rapidement : 150 jours contre 210 jours[80].

Les maladies rares sont généralement des pathologies incurables, ou accompagnées de handicaps, ce qui constitue un enjeu de santé publique. Cependant,

malgré les coûts de développement des médicaments orphelins élevés, leur poids pèse peu sur les systèmes de santé. En effet, ils représentent seulement 0,7% sur le total des dépenses de santé en 2017 ; et 5% dans les dépenses de médicaments remboursables[81].

Ces coûts élevés sont engendrés par la prise de risque dans les investissements en recherche et développement par les laboratoires pharmaceutiques. De plus, l'amortissement des coûts se fait sur un nombre réduit de patients. Le phénomène est décrit sur la figure 20. Cependant les prix sont examinés et fixés avec les autorités publiques (Figure 21)[82].

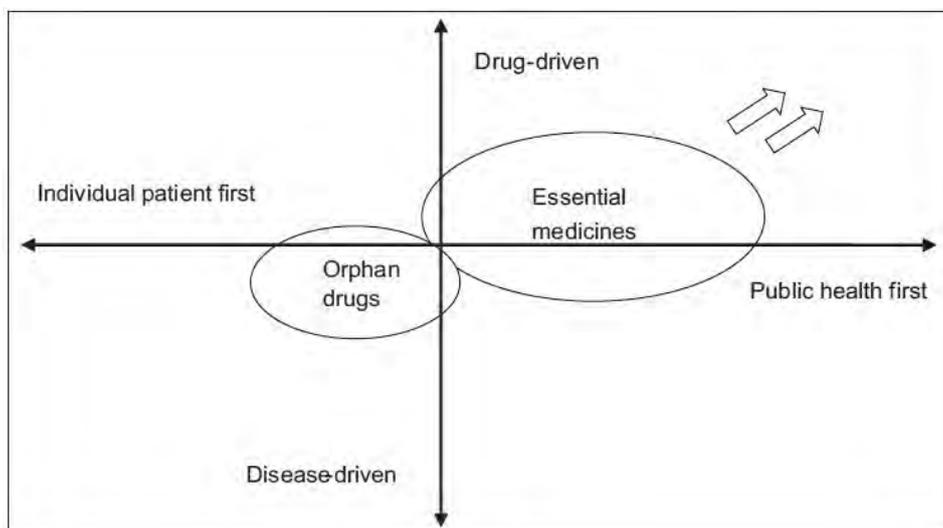


Figure 20 : Positionnement des médicaments orphelins par rapport aux médicaments essentiels [79]

Pour fixer le prix, les médicaments orphelins sont évalués de la même manière que les médicaments plus « classiques ». Ces évaluations sont réalisées par la Commission de la Transparence (CT), de la HAS. Cependant, la CT ne fournit qu'un avis, avec une réévaluation possible si le laboratoire n'est pas en accord. Une réévaluation est également possible par décision de la HAS.

- Le Service Médical Rendu (SMR) pouvant être de différents niveaux (important / modéré / faible / insuffisant) : il permettra de fixer ou non le taux de remboursement par la sécurité sociale. Le SMR est basé sur différents critères :

efficacité et effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, gravité de l'affection, et caractère préventif / curatif ou symptomatique du médicament.

- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) pouvant aller de I (majeure) à V (inexistante) : il sert de base à la fixation du prix du médicament. L'ASMR également basé sur les données médicales du médicament, consiste à analyser les bénéfices apportés par rapport aux alternatives thérapeutiques possibles.[83]

Le prix est ensuite fixé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) via une négociation avec le laboratoire voulant commercialiser son médicament (Figure 21). Les éléments pris en compte sont donc : le niveau d'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de ventes envisagés, la taille de la population cible et éventuellement les prix pratiqués dans d'autres pays[84].

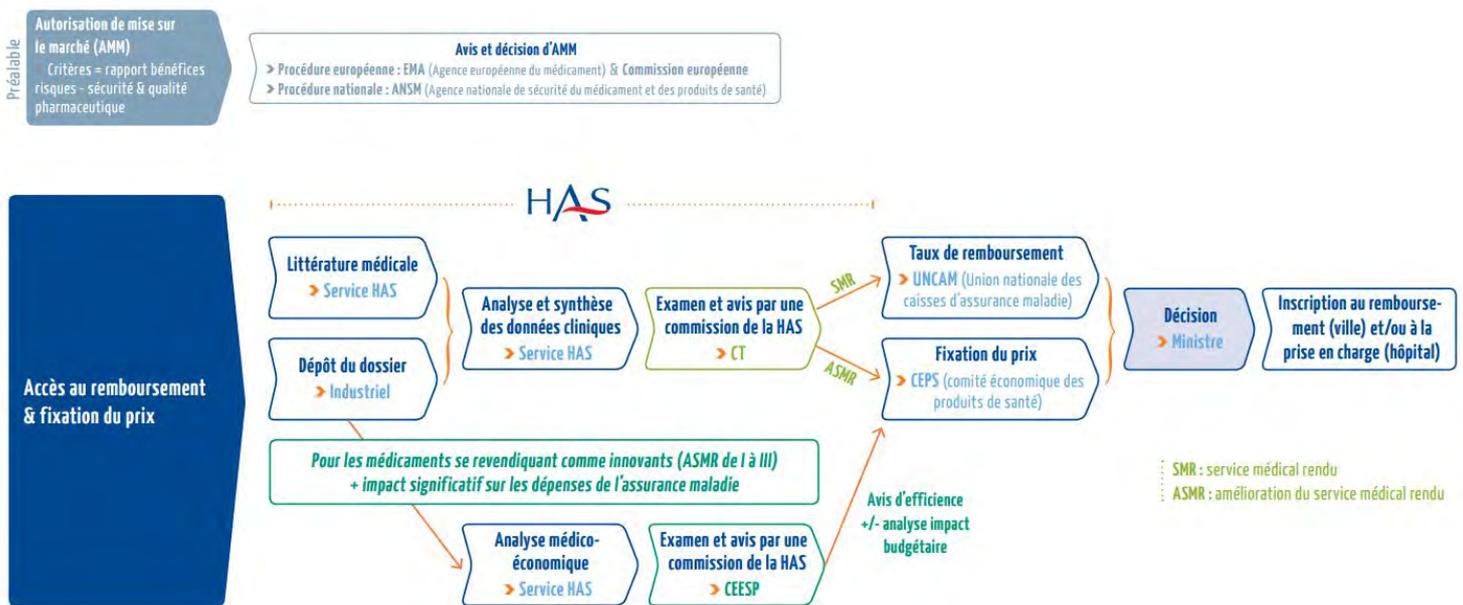


Figure 21 : L'accès au marché pour les médicaments en France, HAS[85]

2.4.2 L'eculizumab, premier anti-C5 dans la prise en charge du SHUa développé par Alexion

2.4.2.1 Présentation de l'eculizumab

Comme présenté plus haut dans les recommandations données par le PNDS, le traitement principal du SHUa consiste en l'administration d'anticorps monoclonaux anti-C5. Le premier anticorps monoclonal anti-C5 développé est l'eculizumab, par le laboratoire Alexion. Il s'agit d'un anticorps humanisé. C'est en 2011 qu'il a été autorisé par la FDA et l'EMA pour son indication SHUa. Son nom de marque est le Soliris®[86,87]. Il est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant[88].

Par sa liaison de haute affinité à la protéine C5, l'eculizumab agit en bloquant la formation du C5a et du C5b et ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire, responsable des dégâts endothéliaux dans le SHUa (Figure 22)[89].

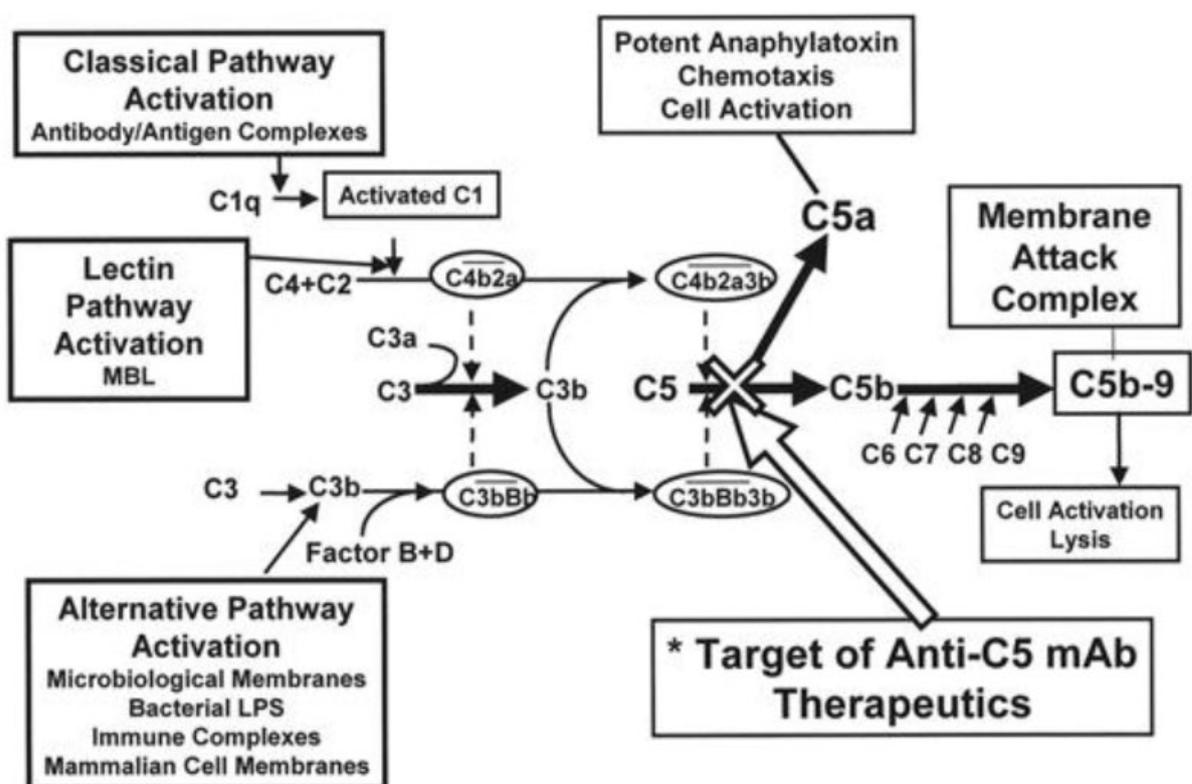


Figure 22 : Cible du médicament Soliris® dans la cascade du complément [90]

Soliris® se présente sous la forme pharmaceutique de solution à diluer pour perfusion. Le schéma posologique consiste en l'administration d'une ou plusieurs doses de charge durant une phase initiale. Cette dernière est suivie de doses d'entretien toutes les 2 semaines pour les patients de plus de 20kg, toutes les 3 semaines pour les patients entre 5 et 10kg[88].

La CT de la HAS lui donne une place de traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge du SHUa de l'enfant (à partir de 5 kg) et de l'adulte. Lors de sa réévaluation en mars 2023, Soliris ® a conservé son SMR important ainsi qu'une ASMR important dans cette indication[91].

2.4.2.2 Etudes cliniques de l'eculizumab

Des études cliniques ont été réalisées avec eculizumab pour évaluer son efficacité. 5 études existent : 4 études prospectives et une étude rétrospective. Elles sont répertoriées dans le tableau 2.

<u>Etude C08-002</u>	<u>Etude C08-003</u>	<u>Etude C10-003</u>	<u>Etude C10-004</u>	<u>Etude C09-001r</u>
SHUa récent avec MAT progressive	SHUa ancien	Pédiatrique	Adulte	Dont population pédiatrique
Retenues pour l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence		Retenues pour l'évaluation de l'AMM		Retenue pour l'évaluation du dossier de transparence
Etudes prospectives et pivotales*		Etudes prospectives		Etude rétrospective

**Les études pivotales sont conçues pour fournir les données nécessaires à une autorité réglementaire pour prendre une décision.*

Tableau 2 : Les différentes études cliniques encadrant Soliris®[88]

Les études diffèrent entre elles par le design des études (prospectif / rétrospectif par exemple), les critères d'inclusions et exclusion mais également par les critères d'évaluations. Par exemple, dans l'étude C08-002, le critère principal était « l'amélioration du taux de plaquettes par rapport à l'inclusion, comprenant la modification du taux de plaquettes entre l'inclusion et la semaine 26 ; et la proportion des patients avec normalisation des plaquettes définie par un taux $\geq 150 \times 10^9/L$ ». Alors que l'étude C08-003 avait pour critère principal l'absence de signe de MAT, définie comme « l'absence pendant au moins 12 semaines consécutives des critères suivants : diminution du taux de plaquettes $>25\%$ depuis l'inclusion, les apports plasmatiques et une nouvelle dialyse. ». Les deux études ont respectivement obtenu 82% et 80% de patients répondant au critère principal[88,89].

Ces deux études ont été prolongées dans le temps afin d'obtenir une phase d'extension et des résultats à 2 ans de traitement. Pour cela, 86% des patients (soit 32/37) ont poursuivi la prise du médicament. Cette phase d'extension a notamment permis de montrer une amélioration des critères principaux :

- C08-002 : passage de 82% à 88% de réponse
- C08-003 : passage de 80% à 95% de réponse

Cela permet de mettre en avant l'intérêt de traiter les patients au long cours, et de ne pas interrompre le traitement.

Si nous ne devons choisir qu'un graphique, ces études démontrent une amélioration statistiquement significative du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (ou eGFR), qui est le reflet de la fonction rénale (Figure 23).[88,89,92]

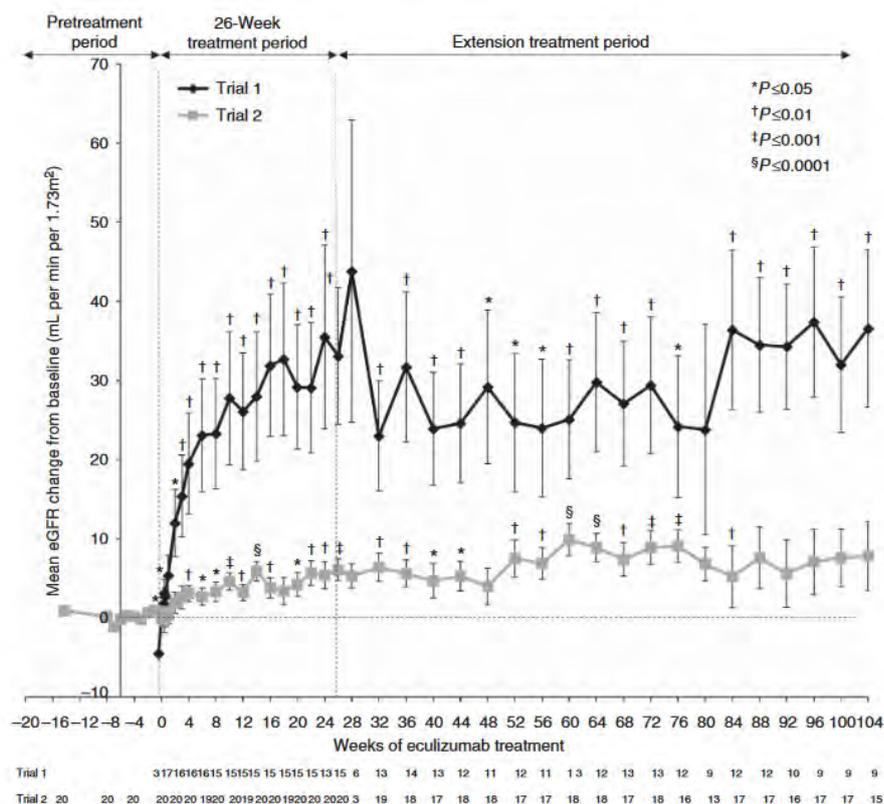


Figure 23 : Résultats sur la fonction rénale des études C08-002 et C08-003 à 26 semaines puis dans la phase d'extension[92]

Cette figure met en avant la récupération de l'eGFR dans les deux études de patients. La première avec des patients avec un SHUa récent (Etude C08-002), l'autre avec un SHUa plus ancien (Etude C08-003). Dans les deux cas l'eGFR est amélioré, avec une meilleure amélioration dans les patients de l'étude Etude C08-002, du fait que les cellules rénales sont moins lésées.

2.4.3 Le ravulizumab, deuxième anticorps anti-C5 dans le traitement du SHUa développé par Alexion

2.4.3.1 Présentation du ravulizumab

Bien qu'une première option thérapeutique ait été développée avec Soliris®, la CT a jugé qu'il « *persiste un besoin médical à disposer de médicaments, efficaces et bien tolérés, qui permettent de diminuer les symptômes du SHUa, d'améliorer la qualité de vie et le pronostic vital des patients en réduisant, notamment, le risque*

d'insuffisance rénale aiguë et chronique, ainsi que les autres atteintes d'organes vitaux pouvant laisser des séquelles. »[93].

Un deuxième anticorps anti-C5 a été développé sur les bases de Soliris®, par le même laboratoire exploitant. Cet anticorps a pris le nom de ravulizumab, et Ultomiris® comme nom de marque. La principale différence est une durée de vie prolongée, via des changements structuraux de la molécule. En effet, deux substitutions d'acides aminés ont été réalisées pour préserver une liaison de haute affinité avec le C5 dans le sérum, à un pH 7,4 ; mais pour permettre la dissociation dans les endosomes lorsque le pH s'acidifie à 6,0. Deux autres substitutions d'acides aminés ont été réalisées pour augmenter l'affinité pour le récepteur Fc néonatal lorsque le pH est acide (6,0) dans les endosomes. Ce récepteur est impliqué dans le recyclage des immunoglobulines afin de limiter leur dégradation. Ainsi cette modification permet d'augmenter le recyclage vers la circulation sanguine du ravulizumab et augmenter sa demi-vie (Figure 24)[94].

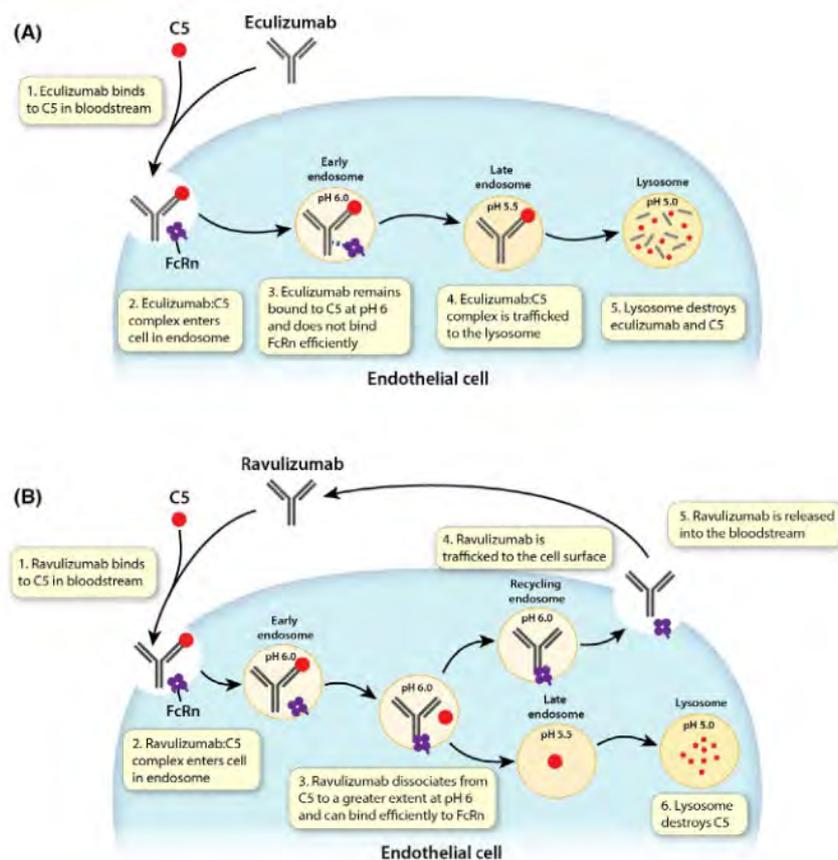


Figure 24 : Mécanisme de recyclage du ravulizumab vs eculizumab [94]

Ces modifications permettent une prolongation de l'inhibition de la voie terminale du complément. Ainsi, la demi-vie du ravulizumab est en moyenne 4 fois plus longue grâce aux cycles de recyclages. Cela permet une réduction de la fréquence d'administration du médicament et une diminution du coût de traitement par patient[95].

Ultomiris® est autorisé par l'EMA en 2020 dans l'indication SHUa de son AMM, alors qu'il était déjà autorisé pour une autre indication (HPN).[96] Son indication est la suivante : « *Ultomiris est indiqué pour le traitement du SHUa chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab* »[97].

Tout comme Soliris®, Ultomiris® se présente sous la forme de solution à diluer pour perfusion. Le schéma posologique consiste en l'administration d'une ou plusieurs doses de charge durant une phase initiale. Cette dernière est suivie de doses d'entretiens toutes les 8 semaines pour les patients de plus de 20kg, toutes les 4 semaines pour les patients entre 10 et 20kg[97].

Lors de son premier passage à la CT de la HAS, Ultomiris® était également placé en 1^{ère} ligne de traitement comme retranscrit ci-dessous :

« ULTOMIRIS (ravulizumab), 2ème inhibiteur de la fraction C5 du complément, est un médicament de 1ère intention dans la prise en charge du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant des signes de réponse à un traitement par l'eculizumab (SOLIRIS) d'au moins 3 mois. Néanmoins, faute de comparaison directe à l'eculizumab, la place du ravulizumab ne peut être précisée par rapport à celui-ci. La Commission rappelle que le ravulizumab (ULTOMIRIS) n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab. ULTOMIRIS (ravulizumab) ne dispose pas d'une AMM chez les enfants pesant moins de 10 kg contrairement à l'eculizumab (SOLIRIS), qui dispose d'une AMM à partir de 5 kg. »

Son ASMR était évalué au niveau V, qui est le niveau le plus bas ; car il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à son comparateur (Soliris®). Son SMR était évalué modéré (niveau II), notamment à cause du fait des

études cliniques proposées à la CT, qui ne comprenaient pas un bras eculizumab versus un bras ravulizumab[93].

C'est pourquoi le laboratoire a soumis un nouveau dossier à la CT, qui a été analysé le 26 avril 2023. Grâce à de nouveaux documents soumis et notamment un soutien de la part de l'association de patients du SHUa (AIR-G), le SMR a pu être réévalué important (niveau I)[98].

Aujourd'hui Ultomiris® (dans le SHUa) n'est pas encore remboursé, et attend la publication au Journal Officiel qui permettra sa prise en charge et son utilisation à l'hôpital.

2.4.3.2 Etudes cliniques du ravulizumab

Les études cliniques du ravulizumab évaluant son efficacité sont au nombre de 2, et ont été utilisées pour la demande d'AMM ainsi que l'évaluation par la CT. Ces deux études sont résumées dans le tableau ci-dessous :

<u>Etude ALXN1210-aHUS-311</u>	<u>Etude ALXN1210-aHUS-312</u>
Patients adultes naïfs de traitement par inhibiteur du complément atteints de SHUa et présentant des signes de microangiopathie thrombotique (MAT)	Patients pédiatriques (< 18ans) atteints de SHUa et qui étaient préalablement traités par eculizumab ou naïfs d'inhibiteur du complément
Etude d'extension avec des données à 52 semaines	Etude d'extension non publiée
Retenues pour l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence	
Etudes prospectives	

Tableau 3 : Les différentes études cliniques encadrant Ultomiris®[97]

Cette fois les critères d'évaluations sont plus similaires entre les études, mais elles diffèrent par la population à l'inclusion. Par exemple pour l'étude ALXN1210-aHUS-312 ; en plus de ne concerner que des patients pédiatriques, certains ont

possiblement déjà été traités par l'eculizumab, alors que dans l'étude adulte tous les patients sont naïfs de traitement par inhibiteur du complément[97].

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le taux de « *Patients ayant obtenu une réponse complète de la MAT durant la période d'évaluation initiale de 26 semaines, définie par*

- *Une normalisation de la numération plaquettaire : $\geq 150 \times 10^9/L$*
- *Une normalisation du taux de LDH : $\leq 246 U/L$*
- *Une amélioration d'au moins 25% de la concentration de créatinine sérique par rapport à l'inclusion.*

Les patients devaient satisfaire à chaque critère de réponse lors de 2 évaluations distinctes réalisées à au moins 28 jours d'intervalle et à toute évaluation intermédiaire. »[97].

Les critères sont donc plus stricts, puisque la réponse complète de la MAT sous-entend de bien répondre aux 3 critères composites en même temps (Figure 25)

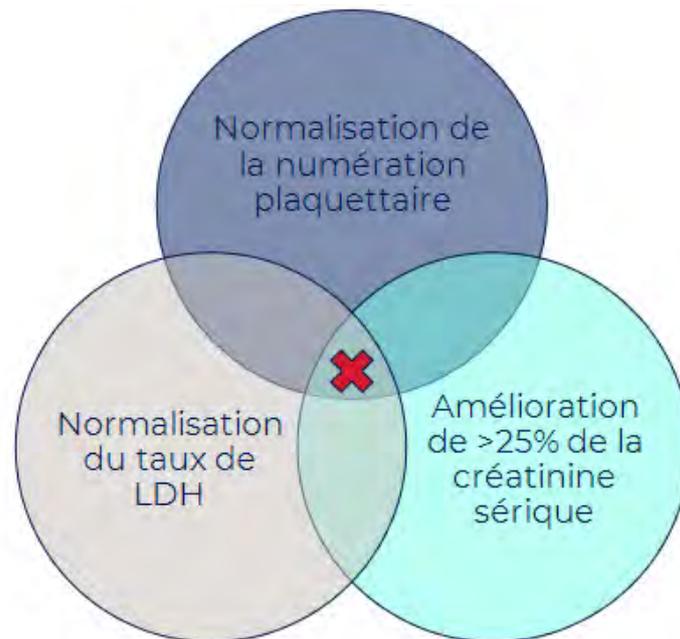


Figure 25 : Schéma des conditions du critère principal des études cliniques du ravulizumab : la réponse complète de la MAT

Les deux études ont respectivement obtenu les résultats suivants pour la réponse complète de la MAT :

- 53,6% de patients pour l'étude adulte[99] ; et 60,7% après les 52 semaines[100]
- 77,8% de patients pour l'étude pédiatrique (cohorte de patients naïfs de traitement par inhibiteurs du complément)[101].

Encore une fois, cela met en avant l'importance de traiter les patients au long court pour potentialiser les effets de la prise en charge.

Le premier point à retenir avec les études du ravulizumab, est sa capacité à continuer d'inhiber le complément de façon immédiate, complète et durable. Cela est mesuré dans les études cliniques via la mesure du taux de C5 circulant dans le sang (Figure 26). En effet, dès la première heure après l'administration, le taux de C5 circulant est bien inhibé.

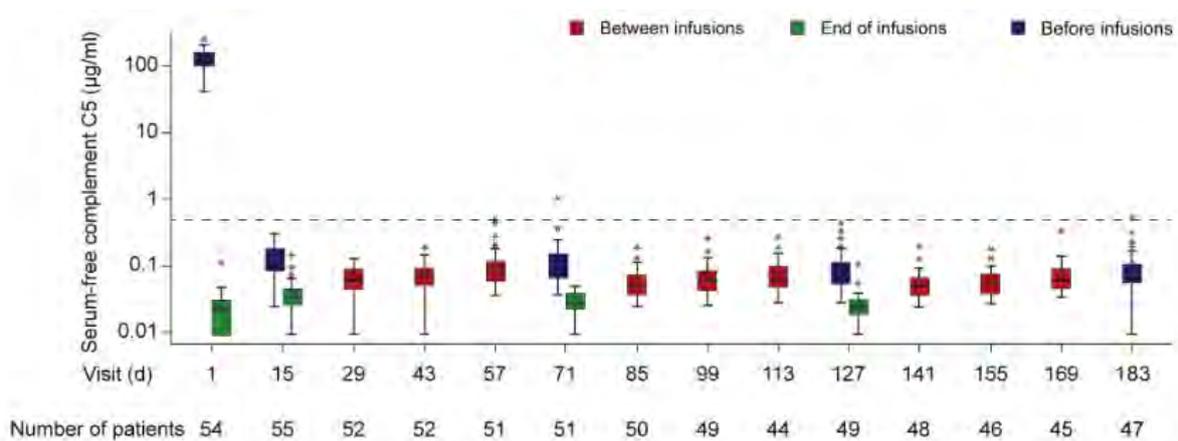


Figure 26 : Mesure du taux de C5 libre dans le sérum des patients après injection du ravulizumab [99]

Le second point que nous présenterons dans ce manuscrit, est le résultat sur la récupération de la fonction rénale des patients. Dans l'étude adulte, il a été mesuré le changement de stade d'insuffisance rénale des patients ; entre l'inclusion et le traitement par Ultomiris®. Pour donner un exemple de lecture, alors que 34 patients étaient en stade V d'insuffisance rénale :

- 6 sont passés au stade 1
- 6 sont passés au stade 2
- 3 sont passés au stade 3a

- 3 sont passés au stade 3b
- 4 sont passés au stade 4
- Et 11 patients sont restés au stade 5 (Tableau 4).

eGFR categories at baseline (N=47) ^a		eGFR categories at day 183					
		1	2	3a	3b	4	5
		(≥90)	(60–89)	(45–59)	(30–44)	(15–29)	(<15)
1 (≥90)	0 (0.0)						
2 (60–89)	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)				
3a (45–59)	1 (2.1)	1 (2.1)					
3b (30–44)	2 (4.3)	2 (4.3)					
4 (15–29)	7 (14.9)	1 (2.1)		3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)	
5 (<15)	34 (72.3)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)

Tableau 4 : Tableau des variations du débit de filtration glomérulaire ou estimated glomerula filtration rate (eGFR) estimées chez les patients de l'étude ALXN1210-aHUS-311[99]

2.5 Autres molécules en cours de développement dans le SHUa

D'autres laboratoires sont également en train de développer des molécules dans le traitement du SHUa. Ces médicaments peuvent présenter une cible différente de l'eculizumab et le ravulizumab.

2.5.1 Iptacopan, l'inhibiteur du facteur B du laboratoire Novartis

La molécule LNP023, plus connue sous le nom d'iptacopan (nom de marque Fabhalta®), est un nouvel inhibiteur du complément qui agit sur la voie proximale de ce dernier. Il a initialement été développé pour le traitement de l'HPN. Il s'agit d'un inhibiteur chimique (Figure 27) qui cible le facteur B pour l'inhiber, ce qui réduit l'activité de la voie alterne[102].

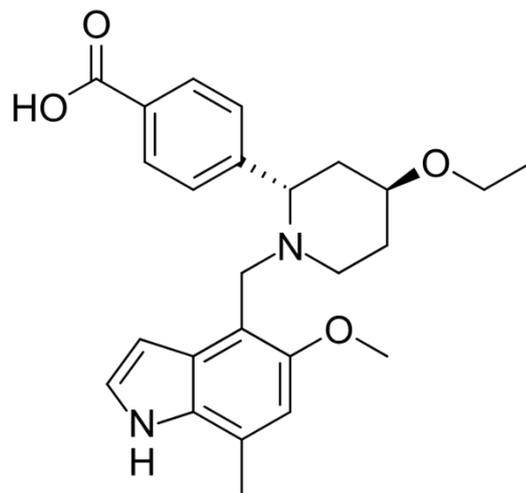


Figure 27 : Structure chimique de l'iptacopan[103]

Ainsi, la C3 convertase liée à l'AP ne peut pas faire ses boucles d'amplifications, et ne mène pas au complexe d'attaque membranaire dans cette voie. Cependant, le complexe d'attaque membranaire formé par les voies classiques et des lectines n'est pas inhibé, ce qui permet de supposer que les infections à méningocoque seront prises en charge par les autres voies du complément. L'autre principale différence avec les

médicaments précédemment présentés est sa voie d'administration, puisqu'il s'agit ici d'une prise par voie orale, (Figure 28)[102].

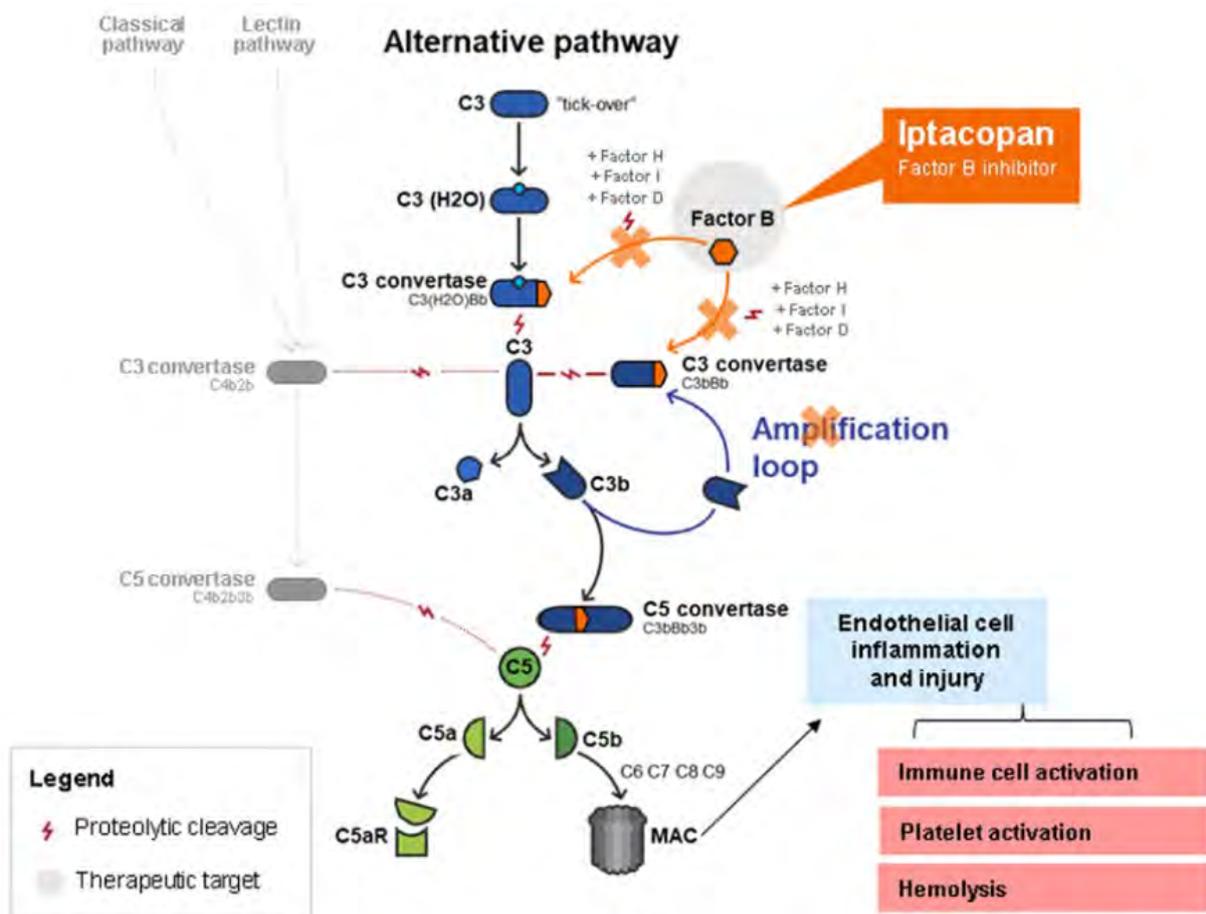


Figure 28 : Action de l'iptacopan sur la cascade du complément[102]

Afin d'évaluer son potentiel thérapeutique dans le traitement du SHUa, une étude clinique appelée APPELHUS a été ouverte. APPELHUS est une étude multicentrique, à un seul bras et ouverte en cours, qui vise à démontrer l'efficacité et l'inocuité de l'iptacopan chez des patients adultes atteints de SHUa, n'ayant jamais reçu de traitement par inhibiteur du complément. Au mois d'avril 2023, 26 centres étaient ouverts au recrutement dans 12 pays. L'étude prendra fin en janvier 2026. Les résultats ne sont donc pas disponibles[102].

2.5.2 Crovalimab, l'anti-C5 de Roche

Crovalimab, un médicament développé par le laboratoire Roche est un nouvel anticorps humanisé anti-C5 qui diffère surtout par sa voie d'administration. En effet, ce dernier est administré par voie sous cutanée aux patients. Cela est permis par sa grande solubilité, et une diminution possible des volumes d'injection. Il cible des épitopes différents de l'eculizumab et le ravulizumab, mais présente également le mode de recyclage via le récepteur FcRn modifié ce qui permet une augmentation de sa demi-vie[104].

Crovalimab est actuellement en essai clinique de phase III pour les patients atteints de SHUa. L'étude adulte prend le nom de COMMUTE-a tandis qu'une étude pédiatrique est également en cours sous le nom de COMMUTE-b. Les publications ne sont pas disponibles à ce jour et l'étude devrait se terminer en 2029. Les premiers résultats seront disponibles à l'horizon 2025[105,106].

Ce médicament commence cependant à montrer des résultats dans l'HPN, une autre pathologie déclenchée par une suractivation du complément[104].

2.5.3 NM8074, du laboratoire NovelMed

La molécule NM8074 n'a pas encore de nom commercial, mais est un anticorps anti-Bb de la cascade du complément. Il inhibe ainsi les deux protéases de la voie alterne[107].

Une étude de phase II n'est pas encore ouverte au recrutement, mais visera à évaluer la rémission de la MAT chez les patients atteints de SHUa et naïfs de traitement. L'administration de la molécule NM8074 est par voie intraveineuse. Cette étude est développée par le laboratoire NovelMed et recrutera aux Etats-Unis principalement[108].

2.5.4 Développement de biosimilaires

Les biosimilaires sont définis par la HAS comme médicament qui « *comme tout médicament biologique, produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence. Son AMM répond à des exigences réglementaires strictes afin de démontrer que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et ses effets indésirables sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence.* »

Ces médicaments peuvent ainsi être interchangeables vis-à-vis du médicament biologique de référence, sous accord du médecin et du patient. La liste des médicaments biosimilaires est disponible sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). La substitution n'est cependant pas à ce jour possible par le pharmacien.

L'intérêt de ces médicaments est de faciliter l'accès aux soins en garantissant aux patients l'accès à un traitement. Il y a également un intérêt économique puisque les biosimilaires permettent de stimuler la concurrence et d'induire une baisse des prix des médicaments biologiques[109].

En France, un biosimilaire commercialisé de l'eculizumab est le Bekemv® développé par le laboratoire Amgen dans l'indication de l'HPN, une autre maladie dérivant d'une suractivation du complément. Le médicament ne dispose pas à ce jour d'indication dans le SHUa[110].

Cependant, d'autres pays travaillent sur le développement des biosimilaires d'eculizumab. C'est par exemple le cas de la Russie, avec son médicament Elizaria®. Les résultats des études de ce médicament ont été publiés en 2020 ; mais il n'est pas disponible en France[111].

3 L'avenir des médicaments dans le traitement des dysrégulations du complément

3.1 Défis et opportunités liés aux médicaments inhibant le complément

3.1.1 Considérations liées à la sécurité et aux effets indésirables potentiels des médicaments inhibant le complément

Du fait de leur mécanisme d'action, les médicaments ciblant le complément peuvent également dévoiler des effets indésirables conséquents. Par exemple, alors que l'immunité anti-méningococcique est essentiellement liée à l'action du Complexe d'attaque membranaire[112], les anti-C5 précédemment présentés exposent donc également les patients à de lourds effets secondaires. En effet, les patients présentant un déficit constitutionnel de la voie terminale du complément ont un risque 7000 à 10000 fois plus élevé de développer une infection à Méningocoque que la population générale. Ainsi, les patients sous anti-C5 sont à risque, et peuvent faire plusieurs épisodes du fait de la récurrence de ces infections[113]. Le surrisque reste persistant même en cas de vaccination anti-méningococcique préalable, pour les patients traités[114]. Les infections à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, semblent aussi être augmentées pour les patients sous anti-C5 même si elles sont moins décrites[115]. Il est à noter que pour les inhibiteurs du C3, le surrisque de ces infections est bien avéré. En effet, le C3 est présent bien en amont dans la cascade du complément et son blocage impacte ainsi plus de mécanismes comme l'opsonophagocytose. Les pathogènes *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* étant éliminés principalement par cette dernière, ils sont ainsi plus susceptibles de causer une infection chez les patients traités par anti-C3[116].

A ce propos, l'Etat émet des recommandations au moyen du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Ce conseil est une instance d'expertise reprenant les missions du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et celles du Haut Comité de la santé publique. Il a été créé par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004[117].

Dans son avis du 1^{er} avril 2022, le HCSP rend un avis après avoir été saisi par la Direction Générale de la Santé. En effet, elle l'a sollicité à propos de la vaccination et l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoque par un médicament inhibiteur du complément (Le pegcetacoplan, un anti-C3). Ainsi, cela a donné lieu à la

mise à jour de son avis du 13 novembre 2020 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par eculizumab.[117]

L'avis indique des recommandations :

- D'une part sur la vaccination contre les infections invasives à bactéries encapsulées, autant sur les personnes traitées que l'entourage. Les différents vaccins sont énoncés, ainsi que la temporalité et les rappels.
- D'autre part sur l'antibioprophylaxie des infections invasives à germes encapsulés. L'antibioprophylaxie est prescrite avec des Pénicillines V, ou des macrolides en cas d'allergies ; toujours avec la notion de délai autour du traitement.

Enfin, l'avis rappelle que l'information des patients traités par des anti-complément est primordiale et qu'ils doivent être « informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et symptômes d'infection bactérienne invasive qui peut survenir même après vaccination et sous antibioprophylaxie, ainsi que de la conduite à tenir pour leur prise en charge immédiate s'ils surviennent. Il convient de s'assurer qu'ils ont bien pris connaissance des informations mentionnées dans la notice des médicaments et qu'ils reçoivent un guide d'information patient et une carte de "surveillance patient" »[117].

3.1.2 Les différents types de molécules étudiées dans le ciblage du complément

3.1.2.1 *Les anticorps monoclonaux*

Comme présenté précédemment, les anticorps monoclonaux ont connu une grande évolution depuis plusieurs décennies. En effet ; alors qu'ils étaient, dans un premier temps, utilisés comme des outils scientifiques, ils connaissent aujourd'hui une utilisation à visée thérapeutique via le développement des biotechnologies. Ils appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et sont généralement de l'isotype G (IgG). Ils possèdent deux chaînes lourdes (caractérisant l'isotype) et deux chaînes légères. Les régions hypervariables de chaque chaîne légère et chaque

chaîne lourde se rassemblent et contiennent le site de liaison à l'antigène, également appelé domaine de liaison à l'antigène fragment (Fab). Le domaine ou fragment cristallisable (Fc), est lui composé de deux domaines constants, et responsable de la fonction effectrice[118].

Les premiers anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique étaient des anticorps murins (« -omab »). Cependant ils provoquaient de grosses réactions immunitaires chez les receveurs, et les fonctions effectrices étaient diminuées. Ainsi, des anticorps chimériques souris-humain ont été développés : les régions variables murines sont associées à des régions constantes humaines. Ces anticorps portent le suffixe « ximab ». Puis, des anticorps ne possédant que les régions hypervariables murines permettent une molécule à 95% humaine. Ces anticorps portent le suffixe « -zumab ». Le développement des biotechnologies a même permis par la suite de développer des souches de souris transgéniques capables d'exprimer des domaines variables humains, et ainsi la génération d'anticorps monoclonaux entièrement humains. Ces anticorps portent le suffixe « -umab », et sont intéressants par leurs propriétés similaires aux IgG endogènes humaines avec un potentiel immunogène réduit (Figure 29). Cependant, ces techniques sont très coûteuses notamment à grande échelle[119].

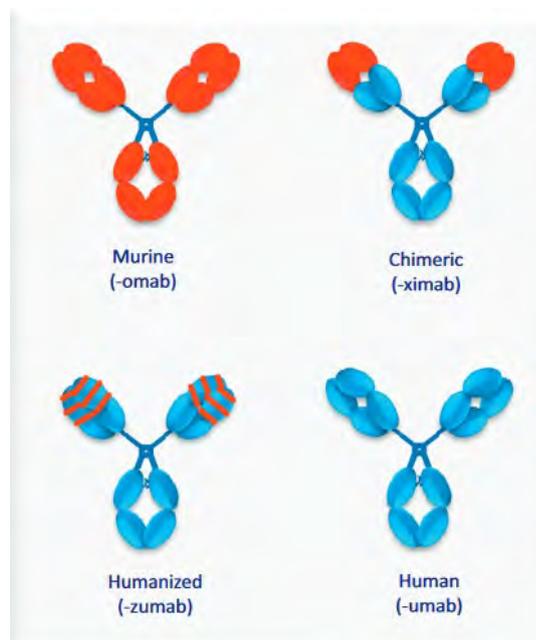


Figure 29 : Schéma des différents types d'anticorps thérapeutiques ; en rouge les régions murines et en bleu les régions humaines[118]

Alors que nous avons précédemment décrit l'indication SHUa de l'eculizumab, l'anticorps est également indiqué dans plusieurs autres pathologies du complément :

- « La Myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)
- Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps antiaquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie »[88].

3.1.2.2 Petits Peptides Moléculaires et Peptidomimétiques

Les interactions entre deux protéines ont été identifiées comme pouvant médier différents processus des systèmes biologiques, et notamment dans la progression d'états pathologiques. Elles ont donc été identifiées comme potentielles cibles des médicaments pour réguler les pathologies[120].

Ainsi, en générant des peptides et peptidomimétiques, les interactions peuvent être inhibées ou stabilisées, afin de rétablir les phénomènes physiologiques. Aujourd'hui, plus de 60 types différents de peptides sont approuvés pour une utilisation clinique. Les peptidomimétiques présentent l'avantage d'une stabilité métabolique plus élevée, une meilleure biodisponibilité et une amélioration de l'affinité et de la sélectivité vis-à-vis de leur récepteur. En effet, les modifications chimiques appliquées sur les peptides naturels permettent de contourner ces problématiques.[121] Ces technologies permettent également des accès à des compartiments plus restreints comme le système nerveux central[122]. Dans le traitement du SHUa, il serait envisageable de développer un peptidomimétique qui viendrait bloquer le C5 libre.

3.1.2.3 Les aptamères

Les aptamères sont également identifiés comme possibilité afin de cibler les protéines. Ce sont des molécules d'ADN simple brin, ou d'ARN capables de lier spécifiquement une cible pour neutraliser la fonction de la protéine liée (Figure 30). En

effet, leur séquence leur permet d'acquérir une configuration 3D spécifique qui leur permettra d'interagir spécifiquement avec la cible avec laquelle ils ont été sélectionnés. Ce sont de petites molécules puisque leur masse moléculaire est comprise entre 5 et 15 kDa avec une demi-vie de l'ordre de quelques heures. Un aptamère bloquant le clivage de C5 a été identifié et caractérisé, comme inhibant l'activation du complément[123]. D'autres aptamères ciblant le complément ont également été développés pour bloquer le C5a mais aucun aptamère n'est actuellement développé en clinique[124].

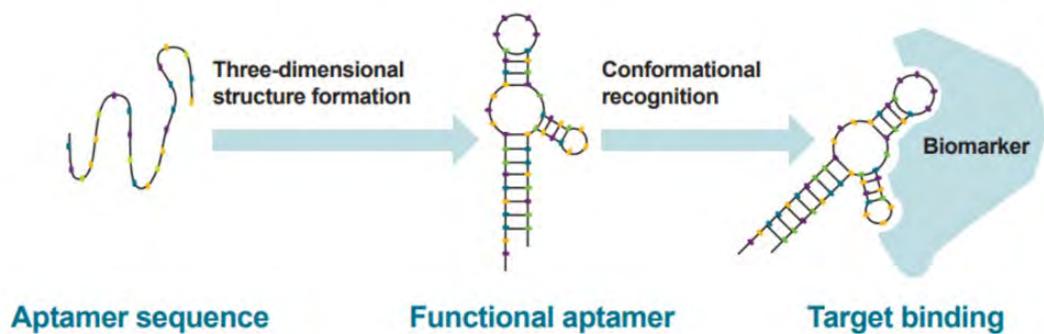


Figure 30 : Schéma du mode d'action d'un aptamère[125]

L'aptamère sous forme oligonucléotidique simple brin se replie en structure tridimensionnelle. La structure tridimensionnelle forme des interactions complémentaires avec la cible souhaitée

3.1.2.4 Protéines recombinantes

Les protéines recombinantes sont des médicaments biologiques, développées depuis plus de 30 ans et nécessitent plusieurs étapes pour leur obtention (Figure 31) : préparation d'un vecteur d'expression (plasmide ou virus), qui comportera le gène codant la protéine d'intérêt qui servira à modifier le génome d'une cellule hôte. La protéine produite sera purifiée et conditionnée par la suite[126].

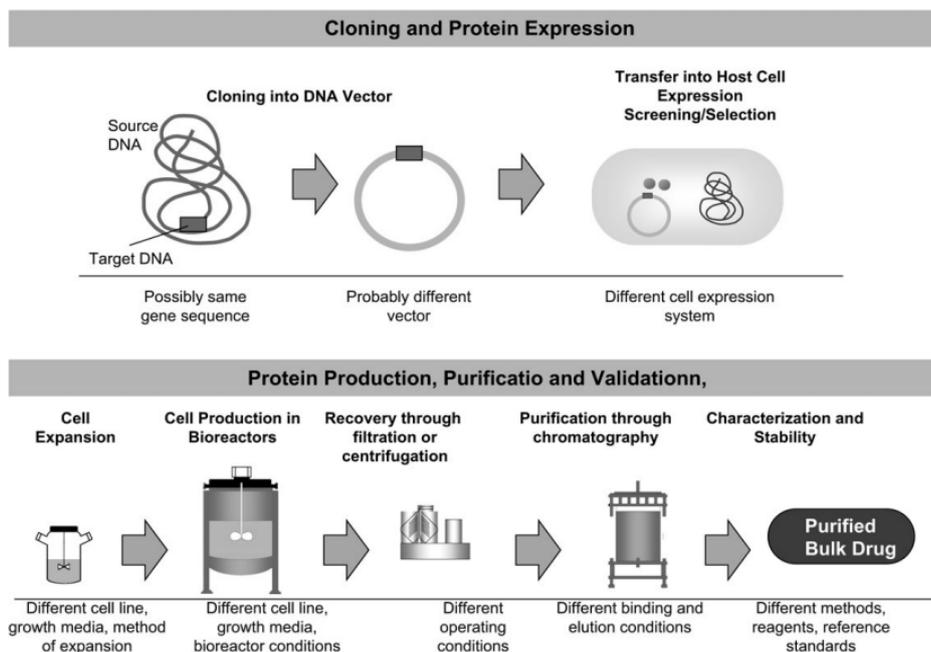


Figure 31 : Schéma de la production des protéines recombinantes[127]

Bien que l'industrie pharmaceutique utilise de plus en plus ce procédé, il reste coûteux et long à effectuer. Ainsi plusieurs axes d'amélioration restent à retravailler : l'optimisation du système d'expression via l'amélioration de la productivité par exemple, excellence opérationnelle afin de limiter les process de contrôles, et enfin une meilleure compréhension des mécanismes d'actions des structures afin d'optimiser les choix de modèles d'expression avec l'application thérapeutique désirée[126].

Dans les thérapeutiques du complément, des régulateurs comme CD55, CD46 ou encore CD59 ont été fabriqués et testés expérimentalement[128].

3.2 Le développement des médicaments ciblant le complément dans le traitement de ses dysrégulations

Certains médicaments présentés dans la partie précédente étant en essai cliniques dans le SHUa avait été développés dans un premier temps pour d'autres pathologies du complément. Cette sous partie présentera ainsi différentes autres pathologies et les différents ciblage envisagés pour traiter les patients.

3.2.1 Présentation d'autres pathologies dérivant du complément

Avant de présenter les différents développements de molécules ciblant le complément, nous allons aborder différentes pathologies impliquées dans les nombreux essais. Nous ne présenterons que des pathologies qui sont ciblées par les molécules présentées par la suite. Il existe bien sûr de nombreuses autres pathologies induites par des dysrégulations du complément. Cette proposition est donc non-exhaustive.

3.2.1.1 *L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)*

L'HPN, pathologie déjà évoquée précédemment dans ce manuscrit, est une maladie chronique et mortelle caractérisée par une hémolyse intravasculaire, des évènements thrombotiques et une insuffisance médullaire. L'hémolyse est due à un déficit en protéines régulatrices CD55 et CD59, sur les globules rouges ce qui entraîne une action hémolytique du complément. C'est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques. En France, elle touche 1,3 cas pour 1 000 000 habitants et répond donc à la définition de maladie rare[129].

3.2.1.2 La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et Atrophie géographique (AG)

La DMLA est une pathologie dégénérative chronique progressive de la rétine, qui peut aboutir à la cécité des patients. C'est une pathologie qui peut survenir à tout âge, même si elle touche principalement la population âgée. La pathogenèse et physiopathologie sont extrêmement complexes, et d'ailleurs non entièrement comprise à ce jour. Des facteurs de risques sont identifiés (tabagisme ou apport nutritionnel) mais les mécanismes de convergence restent flous. Cependant, des études génétiques et moléculaires ont identifié le complément comme acteur dans la pathologie : des mutations de la voie alterne du complément et les produits de sa suractivation sont élevés chez les patients[130].

L'AG est un cas particulier de la DMLA. En effet, il s'agit d'un stade avec atrophie du tissu rétinien de la DMLA. Il s'agit du résultat anatomique correspondant à la perte de vision. L'AG est donc également fortement liée à des dysrégulations de la voie alterne[131].

3.2.1.3 Les Glomérulopathie C3 (GC3)

Les G3C rassemblent un ensemble de pathologies rénales rares, toutes caractérisées par une dysrégulation du complément dans le microenvironnement glomérulaire et la phase fluide. Cela entraîne des dépôts importants de composants C3 du complément au niveau des cellules rénales, visibles dans des biopsies. La suractivation du complément vient d'un dérèglement de la voie alterne. Deux maladies sont principalement classées dans cette catégorie : la maladie des dépôts denses (MDD) et la glomérulonéphrite C3 (C3NG). En Europe, ces pathologies touchent 1 cas pour 1 000 000 d'habitants.

Les mécanismes physiopathologiques de ces maladies sont des facteurs acquis pour la plupart des patients : des autoanticorps qui ciblent les convertases C3 et C5. Ils entraînent ainsi une dérégulation du complément car ils augmentent la demi-vie de ces éléments qui sont normalement de courte durée[132].

3.2.1.4 Néphropathie à IgA

La néphropathie à IgA est une maladie rénale caractérisée par des dépôts d'IgA dans les glomérules rénaux (Figure 32), entraînant leur dysfonctionnement. La pathogénèse de cette maladie n'est pas complètement comprise, cependant les preuves de l'activité du complément sont établies. Des associations entre la voie des lectines, la voie alterne et la voie terminale du complément et la néphropathie à IgA sont faites aujourd'hui.

Cette pathologie est la plus fréquente des glomérulopathies, et touche principalement les jeunes adultes[133].

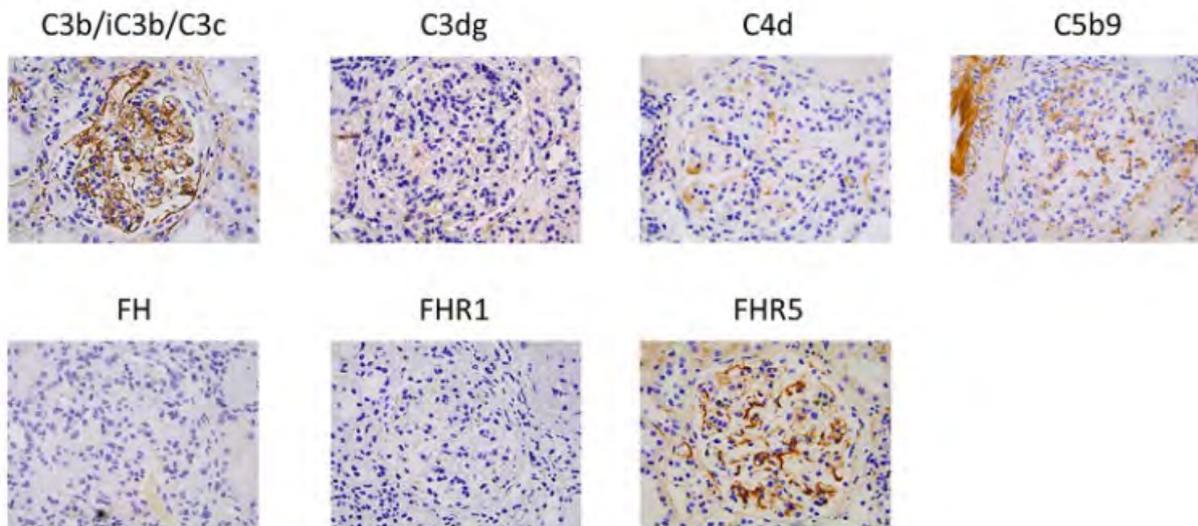


Figure 32 : Images de biopsies de cellules rénales, révélant la présence des protéines du complément dans le cas d'une néphropathie à IgA[133]

3.2.1.5 La Maladie des Agglutinines froides (MAF)

La maladie des AG est une anémie hémolytique auto immune rare, dont les auto-anticorps des patients (IgM) se lient à l'antigène « I » présent sur les érythrocytes. Cette liaison peut entraîner :

- Une agglutination si la température est inférieure à 37°
- L'activation de la voie classique du complément
- Ou bien les deux.

Cette forme rare d'anémie hémolytique peut toucher jusqu'à 20 cas pour 1 000 000 personnes. Ses manifestations cliniques se traduisent par une fatigue, et des symptômes circulatoires médiés par l'agglutination en cas de basse température. De ce fait, les patients présentent un risque accru de mortalité précoce[134].

3.2.2 Avancées récentes dans le développement de médicaments ciblant le complément pour le traitement d'autres maladies

3.2.2.1 Inhibiteur du C3, le pegcetacoplan

Un anti-C3 est actuellement commercialisé dans le traitement de l'HPN. Il s'agit du pegcetacoplan, ou Aspavelli® du laboratoire SOBI. Aujourd'hui, le traitement de première intention dans l'HPN est le traitement par anti-C5 et plus précisément par le ravulizumab selon la CT[135].

Cependant, certains patients présentent une hémolyse extravasculaire malgré le traitement, cette dernière pouvant se manifester par une anémie résiduelle et grande fatigue principalement. Ainsi, de nouveaux médicaments se sont développés, comme le pegcetacoplan, afin de répondre aux besoins de ces patients. Le pegcetacoplan est un anti-C3 et agit ainsi plus haut dans la cascade du complément (Figure 33)[136].

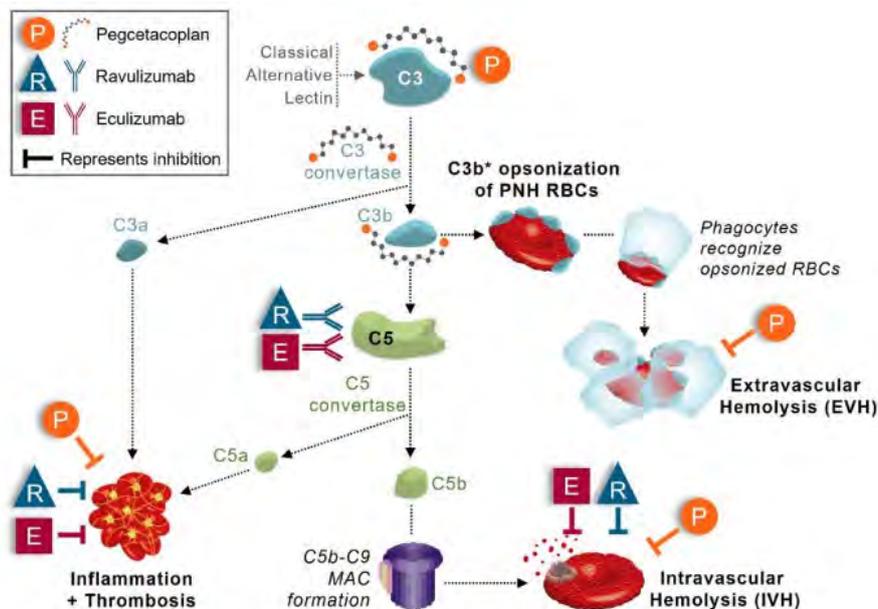


Figure 33 : Schéma de l'action du pegcetacoplan sur la cascade du complément[137]

Il est capable de lier le C3 mais également son produit de clivage, le C3b ce qui permet de cibler l'hémolyse extravasculaire médiée par le C3b. Cela permet d'améliorer les paramètres hématologiques des patients tels que le taux d'hémoglobine et le taux de LDH. Cela se reflète par une diminution des complications liées à l'anémie : la fatigue et le besoin transfusionnel[137].

Le pegcetacoplan est une molécule peptidique cyclique répondant à la structure chimique ci-dessous. La molécule est symétrique avec deux pentadécapeptides identiques attachés par une liaison covalente aux extrémités d'une molécule de PEG linéaire de 40kDa, (Figure 34)[136].

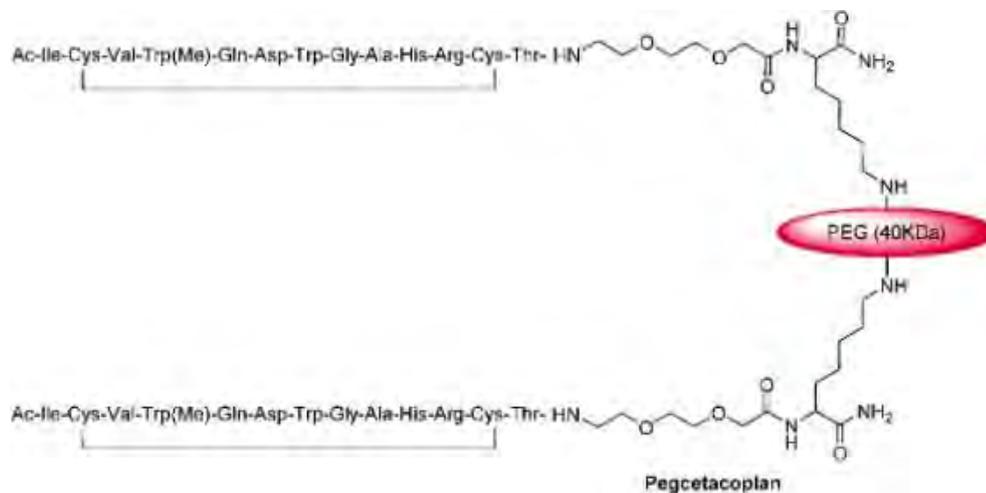


Figure 34 : Structure chimique du pegcetacoplan[136]

Ce médicament a également été mis à l'étude pour d'autres pathologies médiées par le complément. Parmi elles, on compte la DMLA, l'AG, la GC3 mais également la MAF[137].

L'essai de phase II FILLY, a été conduit dans le but d'évaluer la sécurité, tolérance et l'efficacité du pegcetacoplan chez les patients présentant une AG secondaire à une DMLA. Les résultats sont favorables[138]. Des études de phase III ont également été menées : l'étude OAKS et l'étude DERBY. L'étude OAKS a montré des résultats cliniquement significatifs dans la diminution des lésions d'AG. Cependant l'étude DERBY n'a pas atteint les résultats attendus à 12 mois, bien que des évolutions positives sur la maladie aient été perçues au cours du temps. Des études sont en cours

pour approfondir les recherches. Nous ne rentrerons pas dans ces précisions dans ce manuscrit[139].

L'essai de phase II DISCOVERY dans la GC3 montre également une réduction de protéinurie pour les patients inclus[140]. Des essais de phase III sont en cours.

Il est compliqué de trouver des données sur l'essai PLAUDIT, mais il semblerait que des essais soient en cours sur l'utilisation du pegcetacoplan chez les patients atteints de la maladie des agglutinines froides[137].

3.2.2.2 Les inhibiteurs du facteur D, danicopan et vémircopan

Cibler le facteur D permet de réguler la cascade du complément plus haut et également de se focaliser sur la voie alterne. C'est dans cette optique que sont développés des molécules synthétiques (Figure 35) ciblant le C5, comme le danicopan. Des essais sont en cours dans le traitement de l'HPN, dans l'optique de traiter l'hémolyse extravasculaire qui peut persister avec les traitements par anti-C5[141]. De plus, l'ordre du jour de la CT de la HAS du 6 décembre 2023 mentionne une demande d'accès précoce sur ce médicament[142].

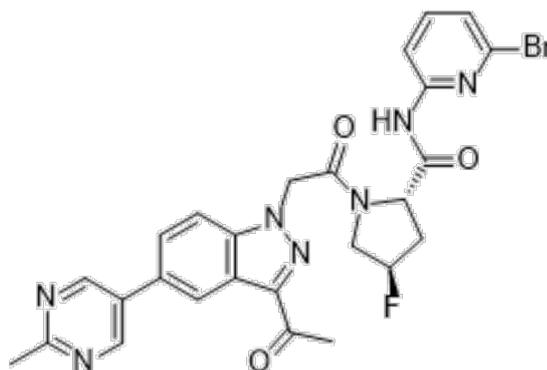


Figure 35 : Structure chimique du danicopan[143]

Le médicament est également étudié dans une autre pathologie du complément : l'AG mentionnée plus haut[144]. Le médicament est actuellement en études de phase II[145].

Une autre molécule synthétique dirigée contre le C5, le vémircopan, est également étudié via différents essais cliniques. Des essais de phase II se déroulent dans le cadre de la néphropathie à IgA, et d'autres pathologies non décrites dans ce manuscrit[145].

3.2.2.3 Antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain (C5aR1), l'avacopan

Avacopan est un inhibiteur chimique (Figure 36) du récepteur au C5a (C5aR), ce qui lui permet de limiter les effets des anaphylatoxines pro-inflammatoires sans inhiber la formation du C5b9. Ainsi, la voie terminale du complément n'est pas inhibée ce qui permet de garder les fonctions immunitaires de patients traités[146].

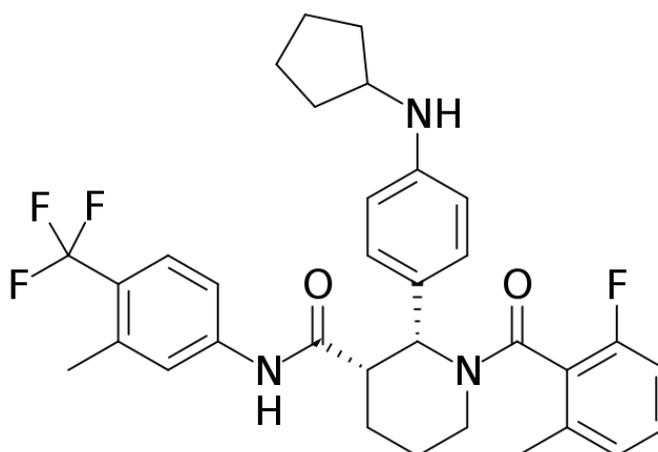


Figure 36 : Structure chimique de l'avacopan[147]

La molécule a été étudiée dans des essais de phase II dans le traitement de la néphropathie à IgA, et a montré une réduction de la protéinurie ainsi qu'une amélioration clinique. Cependant, il est maintenant important de voir les résultats sur des études de phase III, incluant plus de patients et contrôlées par placebo[146].

3.2.2.4 Anti-C1s, le sutimlimab,

Le sutimlimab est un inhibiteur du composant C1s du complexe C1 du complément. C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 et il inhibe donc la voie classique sans inhiber la voie des lectines ou la voie alterne. Il est indiqué dans la prise en charge de l'anémie hémolytique de l'adulte atteint de la MAF. Ce médicament a été étudié dans deux études :

- CARDINAL, une étude de phase III multicentrique et non comparative en ouvert
- CADENZA, une étude de phase III multicentrique, comparative vs placebo, randomisée et en double aveugle.

Ces deux études ont montré que le ciblage de la voie classique du complément via le composé C1s présente une nouvelle approche thérapeutique efficace pour la prise en charge des patients atteints de la MAF[148].

Depuis le 30 août 2023, la CT considère ce médicament comme le « *médicament ayant actuellement le plus haut niveau de preuve dans la prise en charge de l'anémie liée à une MAF en l'absence d'usage validé par une AMM pour l'ensemble des médicaments actuellement utilisés dans cette indication.* »[149].

3.2.2.5 Inhibiteurs du facteur B

Nous avons présenté plus haut les essais en cours avec un anti-facteur B, iptacopan dans le SHUa. Cependant, il est à noter que l'inhibition du facteur B permettrait de traiter d'autres maladies comme l'HPN, la GC3 ou des néphropathies médiées par les Ig comme la néphropathie à IgA et la néphropathie membraneuse primaire[150].

Un autre médicament empêchant la production du facteur B est en cours de développement. Il s'agit du médicament IONIS-FB-LRX, qui est un oligonucléotide antisens conjugué à un ligand qui va inhiber la production du facteur B en ciblant le gène du facteur B du complément[151].

3.2.2.6 Inhibiteur du MASP-2, le narsoplimab

Il existe également certains cas où cibler le complément permet de traiter des situations dont l'origine n'était pas directement le complément. C'est par exemple le cas de la MAT à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH-MAT), qui est une complication grave sans traitement approuvé.

Le narsoplimab est un anticorps monoclonal humain capable de lier et inhiber les enzymes MASP-2 de la voie des lectines d'activation du complément. Une étude de phase II a montré des résultats encourageant dans le développement de ce médicament, avec une efficacité et sécurité répondant aux critères[152].

Ce médicament a également été mis à l'étude dans le traitement des néphropathies à IgA, mais les études ont été interrompues en 2023 à cause du manque de résultats significatifs[153].

3.2.3 Récapitulatif de médicaments exposés

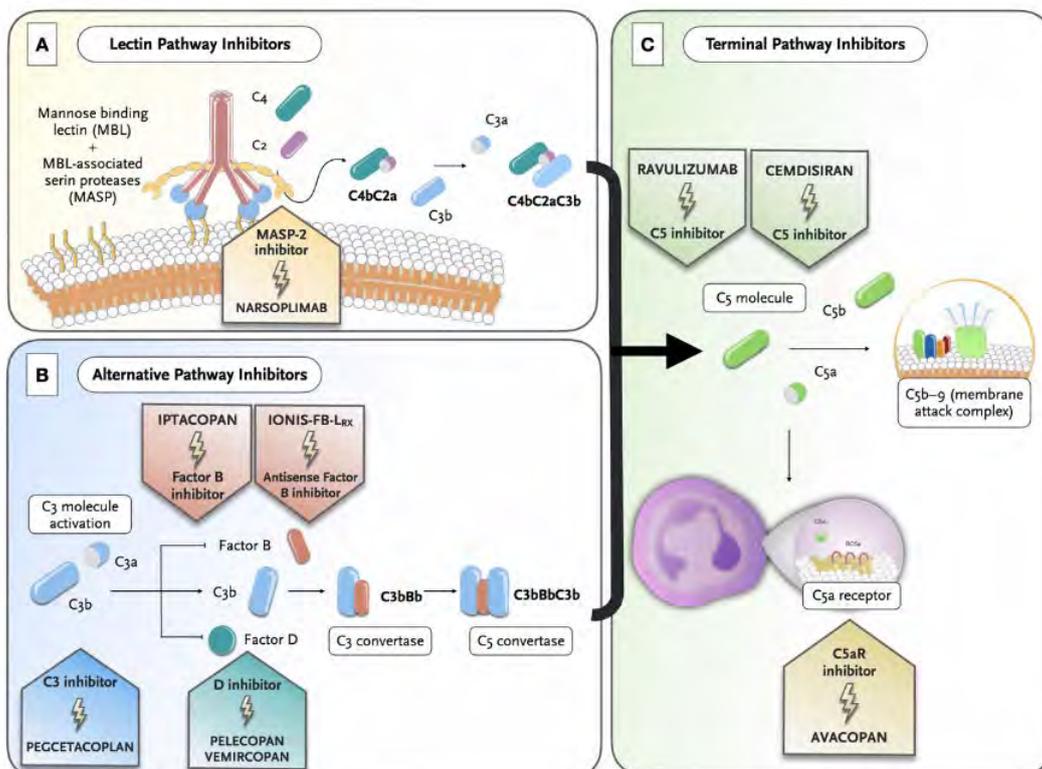


Figure 37 : Schéma différentes voies d'activation du complément ciblées par des médicaments[153]

Conclusion et ouverture

Les 3g/L de sang de protéines du complément présentes se retrouvent bien au centre de notre système immunitaire. Du fait de leurs interactions avec les cellules de l'immunité adaptative, le complément module et adapte la réponse immunitaire afin de répondre à nos besoins. Cependant, une mauvaise homéostasie de ce dernier peut entraîner de nombreuses pathologies, très souvent rares, graves et parfois même mortelles.

Cette thèse explore en détail une pathologie associée à un défaut du complément : le Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, une maladie rénale rare mais aujourd'hui traitée grâce au développement et à l'essor des thérapies anti-C5. Cependant, il est primordial de noter l'importance de pouvoir diagnostiquer les maladies rares avant de les traiter. Pour cela, la recherche ne doit pas arrêter ses efforts pour parvenir à comprendre tous les mécanismes de régulation du complément. En effet, plusieurs zones d'ombre demeurent ce qui peut entraver et retarder le diagnostic. Par exemple, bien que plusieurs mutations soient impliquées dans ces pathologies, tout n'est pas toujours amputable à la génétique.

Au niveau des traitements, de nombreuses molécules sont actuellement développées, souvent dans plusieurs pathologies dont l'origine physiopathologique met en jeu une dysrégulation du complément. Ces nouveaux médicaments sont confrontés à des problématiques communes, notamment les lourds effets indésirables de l'inhibition du complément. En effet, alors que la suractivation du complément entraîne des pathologies, l'inhiber expose les patients à d'autres risques et notamment à un risque infectieux important.

Dans un autre versant, des études sont en cours pour mieux caractériser le rôle du complément dans la croissance tumorale ou dans les maladies infectieuses comme la COVID-19. En effet, de par le rôle des anaphylatoxines dans l'inflammation, ou par le rôle des inhibiteurs membranaires du complément (CD46, CD55 ou CD59) à la surface des cellules tumorales, des dysrégulations du complément peuvent favoriser l'échappement immunitaire et favoriser la croissance tumorale. De même, l'activation du complément au cours de la COVID-19 peut favoriser une réponse inflammatoire

excessive appelée « orage cytokinique » et entraîner des lésions tissulaires ou des thromboses.

Par conséquent il est important d'avoir une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du système du complément pour une utilisation rationnelle des inhibiteurs du complément actuels ou en cours de développement.

Un autre point non abordé ici est la difficulté pour les industriels de pouvoir effectuer des essais cliniques. Alors que les patients sont très peu nombreux, il n'est pas toujours aisé d'obtenir les mêmes inclusions que des essais en pathologies à l'incidence plus importante. Cela entraîne également une répercussion sur le schéma des études, qui peut peser dans le mauvais sens de la balance lors des évaluations de la CT de la HAS.

De plus, ces médicaments sont onéreux compte tenu du petit nombre de patients cible, ce qui peut compliquer sa mise effective sur le marché et son accessibilité économique pour les organismes payeurs.

Cependant la recherche et les industriels pharmaceutiques sont encouragés à s'intéresser à ces pathologies rares et vont dans le sens de développer ces nouveaux médicaments. En effet, les nouvelles biotechnologies ne cessent de proposer de nouvelles technologies pour développer de nouvelles molécules spécifiques, innovantes et performantes, pouvant cibler précisément des protéines cellulaires. Côté laboratoire, l'enjeu des maladies rares est attrayant et permet de débloquer les fonds pour soutenir la recherche dans ces nouvelles aires thérapeutiques, encouragées par les associations de patients, très présentes dans ces domaines.

Enfin, ce manuscrit ne détaille pas de manière volontaire la possibilité de demander des accès précoces dans l'accès au marché des médicaments. L'accès précoce cible les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, et qui sont susceptibles d'être innovants. Dans ce cas, le laboratoire doit s'engager à déposer une AMM ou une demande de remboursement par la suite. Cela permet de donner l'accès à un pool de patients qui ne pouvaient pas être pris en charge ; chose non négligeable au regard de la gravité de certaines maladies.

Par conséquent et en guise de conclusion, je souhaite apporter un éclairage sur l'importance du métier de pharmacien dans la prise en charge de ces pathologies

dérivant du complément. Alors que le pharmacien chercheur est au cœur des laboratoires qui élaborent les propositions thérapeutiques de demain, les pharmaciens industriels produisent de manière effective ces médicaments. Ils en sont également les responsables et cela va jusqu'à la formation des médecins et prescripteurs sur ces nouvelles solutions. Ce sont également aux pharmaciens industriels que revient la tâche de développer des outils à destination des patients pour mieux comprendre leur pathologie ou traitement. Enfin, tout au long de la chaîne de soin, le pharmacien officinal est en première ligne, au plus près des patients concernés afin de fournir les accompagnements nécessaires autour de leur traitement initial.

Bibliographie

1. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New Insights into the Immune Functions of Complement. *Nat Rev Immunol.* août 2019;19(8):503-16.
2. Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol.* juin 2012;2(2):103-11.
3. Xing Y, Zhang D, Fang L, Wang J, Liu C, Wu D, et al. Complement in Human Brain Health: Potential of Dietary Food in Relation to Neurodegenerative Diseases. *Foods.* 26 sept 2023;12:3580.
4. Kaufmann SHE. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol.* juill 2008;9(7):705-12.
5. Zipfel PF, Skerka C. From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term « complement ». *Mol Immunol.* oct 2022;150:90-8.
6. Walport MJ. Complement. Mackay IR, Rosen FS, éditeurs. *N Engl J Med.* 5 avr 2001;344(14):1058-66.
7. Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, Trouw LA. Production of complement components by cells of the immune system. *Clin Exp Immunol.* mai 2017;188(2):183-94.
8. Lucienne C. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique? 2002;18.
9. Greenberg S, Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity.
10. Hillaireau H, Couvreur P. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. *Cell Mol Life Sci* 66: 2873-2896. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 1 juill 2009;66:2873-96.
11. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 2010;125(2):S33-40.
12. Carroll MC. The complement system in B cell regulation. *Mol Immunol.* juin 2004;41(2-3):141-6.
13. T-cell regulation: with complements from innate immunity - PubMed [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17170757/>
14. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [cité 6 août 2023];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00262>
15. Opsonization - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/opsonization>
16. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* 10 févr 2021;23(3):16.
17. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science.* 12 avr 2002;296(5566):301-5.
18. Holers VM. Complement and Its Receptors: New Insights into Human Disease. *Annu Rev Immunol.* 2014;32(1):433-59.

19. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Induced innate responses to infection. In: Immunobiology: The Immune System in Health and Disease 5th edition [Internet]. Garland Science; 2001 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27122/>
20. Jr CAJ, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, Jr CAJ, Travers P, et al. Immunobiology. 5th éd. Garland Science; 2001.
21. Medzhitov R, Janeway CA. Decoding the Patterns of Self and Nonself by the Innate Immune System. *Science*. 12 avr 2002;296(5566):298-300.
22. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. Mackay IR, Rosen FS, éditeurs. *N Engl J Med*. 3 août 2000;343(5):338-44.
23. Harmat V, Gál P, Kardos J, Szilágyi K, Ambrus G, Végh B, et al. The Structure of MBL-associated Serine Protease-2 Reveals that Identical Substrate Specificities of C1s and MASP-2 are Realized Through Different Sets of Enzyme–Substrate Interactions. *J Mol Biol*. 1 oct 2004;342(5):1533-46.
24. Walport MJ. Complement. Mackay IR, Rosen FS, éditeurs. *N Engl J Med*. 12 avr 2001;344(15):1140-4.
25. Michels MAHM, Maas RJF, van der Velden TJAM, van de Kar NCAJ, van den Heuvel LPWJ, Volokhina EB, et al. The Role of Properdin in C5 Convertase Activity and C5b-9 Formation in the Complement Alternative Pathway. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 nov 2021;207(10):2465-72.
26. Rawal N, Pangburn MK. Formation of High Affinity C5 Convertase of the Classical Pathway of Complement*. *J Biol Chem*. 3 oct 2003;278(40):38476-83.
27. Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol*. juin 2020;190(6):1138-50.
28. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol*. oct 2009;9(10):729-40.
29. Carboxypeptidase B2 and N play different roles in regulation of activated complements C3a and C5a in mice - PubMed [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383821/>
30. Varghese PM, Murugaiah V, Beirag N, Temperton N, Khan HA, Alrokayan SH, et al. C4b Binding Protein Acts as an Innate Immune Effector Against Influenza A Virus. *Front Immunol*. 2020;11:585361.
31. Karnaukhova E. C1-Inhibitor: Structure, Functional Diversity and Therapeutic Development. *Curr Med Chem*. 29(3):467-88.
32. Kopp A, Hebecker M, Svobodová E, Józsi M. Factor H: A Complement Regulator in Health and Disease, and a Mediator of Cellular Interactions. *Biomolecules*. 7 févr 2012;2(1):46-75.
33. Friese MA, Hellwage J, Jokiranta TS, Meri S, Peter HH, Eibel H, et al. FHL-1/reconectin and factor H: two human complement regulators which are encoded by the same gene are differently expressed and regulated. *Mol Immunol*. 1999;36(13-14):809-18.
34. Michels MAHM, Volokhina EB, van de Kar NCAJ, van den Heuvel LPWJ. The role of properdin in complement-mediated renal diseases: a new player in complement-inhibiting therapy? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2019;34(8):1349-67.

35. Hannan JP, Laskowski J, Thurman JM, Hageman GS, Holers VM. Mapping the Complement Factor H-Related Protein 1 (CFHR1):C3b/C3d Interactions. *PLoS ONE*. 4 nov 2016;11(11):e0166200.
36. Tschopp J, French LE. Clusterin: modulation of complement function. *Clin Exp Immunol*. août 1994;97 Suppl 2(Suppl 2):11-4.
37. Singh B, Su YC, Riesbeck K. Vitronectin in bacterial pathogenesis: a host protein used in complement escape and cellular invasion. *Mol Microbiol*. nov 2010;78(3):545-60.
38. Khara R, Das N. Complement Receptor 1: disease associations and therapeutic implications. *Mol Immunol*. févr 2009;46(5):761-72.
39. Frank MM. CD21 deficiency, complement, and the development of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 1 mars 2012;129(3):811-3.
40. Structure/function studies of human decay-accelerating factor - PMC [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2327052/>
41. Russell S. CD46: a complement regulator and pathogen receptor that mediates links between innate and acquired immune function. *Tissue Antigens*. août 2004;64(2):111-8.
42. Helmy KY, Katschke KJ, Gorgani NN, Kljavin NM, Elliott JM, Diehl L, et al. CR1g: A Macrophage Complement Receptor Required for Phagocytosis of Circulating Pathogens. *Cell*. 10 mars 2006;124(5):915-27.
43. Kimberley FC, Sivasankar B, Paul Morgan B. Alternative roles for CD59. *Mol Immunol*. 1 janv 2007;44(1):73-81.
44. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol*. nov 2013;33(6):479-92.
45. R Z, Y Z, K Z, Y Y, S J, J L. The Complement System, Aging, and Aging-Related Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 8 avr 2022 [cité 2 nov 2023];23(15). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955822/>
46. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol*. 1 sept 2009;46(14):2774-83.
47. Lewis LA, Ram S. Complement interactions with the pathogenic Neisseriae: clinical features, deficiency states, and evasion mechanisms. *FEBS Lett*. août 2020;594(16):2670-94.
48. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 30 oct 2014;124(18):2804-11.
49. Vernon KA, Ruseva MM, Cook HT, Botto M, Malik TH, Pickering MC. Partial Complement Factor H Deficiency Associates with C3 Glomerulopathy and Thrombotic Microangiopathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2016;27(5):1334-42.
50. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 1 sept 2015;18(6):906-14.
51. Chung CCY, Hong Kong Genome Project, Chu ATW, Chung BHY. Rare disease emerging as a global public health priority. *Front Public Health*. 2022;10:1028545.
52. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

53. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome hémolytique et urémique atypique [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2134
54. O.M H, Martins F, Descombes E, Betticher D, Hayoz D. Thrombotic microangiopathy: When time is the key factor! *Rev Médicale Suisse*. 9 avr 2014;10:794, 796-803.
55. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 22 oct 2009;361(17):1676-87.
56. Véronique FB. Physiopathologie du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique.
57. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ, on behalf of a working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148(1):37-47.
58. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433398/fr/ultomiris-ravulizumab-syndrome-hemolytique-et-uremique-atypique-shua
59. DualGreg. Syndrome hémolytique et urémique atypique [Internet]. Orkid. 2018 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.filiereorkid.com/syndrome-hemolytique-et-uremique-atypique/>
60. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. nov 2016;14 Suppl 11(11):2-15.
61. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 25 mai 2017;129(21):2847-56.
62. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. avr 2013;8(4):554-62.
63. Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, Seguin A, Presne C, Perez P, et al. Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uremic syndrome. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177894.
64. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4-21.
65. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 8 sept 2011;6(1):60.
66. Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3236879/fr/syndrome-hemolytique-et-uremique-shu
67. Protocole National de Diagnostic et de Soins Syndrome Hémolytique et Urémique. 2021.
68. Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Lond Engl*. 27 oct 1973;2(7835):975.
69. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1 avr 1998;53(4):836-44.

70. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. oct 2010;5(10):1844-59.
71. Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nilsson SC, Kwan WH, Blouin J, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. févr 2010;77(4):339-49.
72. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 1 sept 2009;114(13):2837-45.
73. 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*. 15 déc 2008;112(13):4948-52.
74. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. mai 2013;45(5):531-6.
75. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 23 juill 2009;361(4):345-57.
76. Guignonis V, Frémeaux-Bacchi V, Giraudier S, Favier R, Borderie D, Massy Z, et al. Late-onset thrombotic microangiopathy caused by cblC disease: Association with a factor H mutation. *Am J Kidney Dis*. 1 mars 2005;45(3):588-95.
77. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Goodship THJ, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 1 sept 2015;67(1):31-42.
78. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2010;21(5):859-67.
79. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: Development trends and strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(4):290-9.
80. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
81. plan national maladies rares 2018-2022.
82. Leem. Book Maladies Rares - Leem. 2020.
83. Comprendre l'évaluation des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments
84. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
85. HAS. – Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement – HAS.
86. EMA. Soliris [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>

87. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
88. RCP SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61969188>
89. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 6 juin 2013;368(23):2169-81.
90. Immune-mediated hemolytic anemia - PubMed [Internet]. [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561676/>
91. SOLIRIS (éculizumab) - Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) - avis de CT 22/03/23 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427913/fr/soliris-eculizumab-syndrome-hemolytique-et-uremique-atypique-shua
92. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 1 mai 2015;87(5):1061-73.
93. Avis de la Commission de la Transparence 2021 ULTOMIRIS (ravulizumab) (SHUa) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274202/fr/ultomiris-ravulizumab-shua
94. Dixon BP, Sabus A. Ravulizumab 100 mg/mL formulation reduces infusion time and frequency, improving the patient and caregiver experience in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Clin Pharm Ther*. juill 2022;47(7):1081-7.
95. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLOS ONE*. 12 avr 2018;13(4):e0195909.
96. EMA. Ultomiris [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>
97. RCP- ULTOMIRIS 300 mg/3 mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61808523>
98. Avis de la Commission de la Transparence avril 23 ULTOMIRIS (ravulizumab) - Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433398/fr/ultomiris-ravulizumab-syndrome-hemolytique-et-uremique-atypique-shua
99. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299680/>
100. Barbour. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169200/>

101. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* juill 2021;100(1):225-37.
102. Kavanagh D, Greenbaum LA, Bagga A, Karki RG, Chen CW, Vasudevan S, et al. Design and Rationale of the APPELHUS Phase 3 Open-Label Study of Factor B Inhibitor Iptacopan for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep.* juill 2023;8(7):1332-41.
103. Iptacopan. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Iptacopan&oldid=1190950723>
104. Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaál-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 19 mars 2020;135(12):912-20.
105. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Single-Arm Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Pediatric Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 déc [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT04958265. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958265>
106. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Single-Arm Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Adult and Adolescent Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 déc [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT04861259. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04861259>
107. Therapeutics N. NovelMed's Complement Alternative Pathway Specific Anti-Bb Antibody (NM8074) for Rare Diseases Achieves a Major Milestone [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/novelmuds-complement-alternative-pathway-specific-anti-bb-antibody-nm8074-for-rare-diseases-achieves-a-major-milestone-301466964.html>
108. NovelMed Therapeutics. A Phase II, Open-Label Study of NM8074 in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 sept [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT05684159. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05684159>
109. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
110. RCP - bekemv [Internet]. [cité 9 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.amgen.fr/science/nos-medicaments/products/bekemv>
111. Vitkauskaitė M, Vinikovas A, Miglinas M, Rimševičius L, Čerkauskaitė A, Mačionienė E, et al. Complement inhibitor eculizumab in thrombotic microangiopathy: Single-center case series. *Clin Case Rep.* 15 mars 2022;10(3):e05573.
112. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine.* 18 mars 2005;23(17):2222-7.
113. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* juill 1991;4(3):359-95.
114. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 14 juill 2017;66(27):734-7.
115. Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S, et al. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(7):e1002793.

116. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* oct 2010;23(4):740-80.
117. Haut Conseil de la santé publique [Internet]. [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Accueil>
118. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol.* oct 2012;12(5):615-22.
119. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* oct 2010;9(10):767-74.
120. Robertson NS, Spring DR. Using Peptidomimetics and Constrained Peptides as Valuable Tools for Inhibiting Protein-Protein Interactions. *Mol Basel Switz.* 19 avr 2018;23(4):959.
121. Qvit N, Rubin SJS, Urban TJ, Mochly-Rosen D, Gross ER. Peptidomimetic therapeutics: scientific approaches and opportunities. *Drug Discov Today.* févr 2017;22(2):454-62.
122. Fonseca MI, Ager RR, Chu SH, Yazan O, Sanderson SD, LaFerla FM, et al. Treatment with a C5aR antagonist decreases pathology and enhances behavioral performance in murine models of Alzheimer's disease. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 juill 2009;183(2):1375-83.
123. Biesecker G, Dihel L, Enney K, Bendele RA. Derivation of RNA aptamer inhibitors of human complement C5. *Immunopharmacology.* 1 mai 1999;42(1):219-30.
124. Yatime L, Maasch C, Hoehlig K, Klussmann S, Andersen GR, Vater A. Structural basis for the targeting of complement anaphylatoxin C5a using a mixed L-RNA/L-DNA aptamer. *Nat Commun.* 22 avr 2015;6:6481.
125. Aptamers - the advantages, applications and more - Blog [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.lubio.ch/blog/aptamers>
126. Dumas J, Robert B. Bioproduction de protéines thérapeutiques - Revue et perspectives. *médecine/sciences.* 1 févr 2009;25:18-26.
127. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2008;19(3):411-9.
128. Verbakel CAE, Bonthuis F, Eerhart SE, van Dixhoorn M, Grosveld F, Marquet RL, et al. Relative roles of hCD46 and hCD55 in the regulation of hyperacute rejection. *Transplant Proc.* 11 août 2000;32(5):903-4.
129. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):341-8.
130. Armento A, Ueffing M, Clark SJ. The complement system in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci CMLS.* mai 2021;78(10):4487-505.
131. Desai D, Dugel PU. Complement cascade inhibition in geographic atrophy: a review. *Eye Lond Engl.* févr 2022;36(2):294-302.
132. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* mars 2019;15(3):129-43.
133. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* oct 2021;43(5):679-90.

134. Röth A, Fryzek J, Jiang X, Reichert H, Patel P, Su J, et al. Complement-mediated hemolysis persists year round in patients with cold agglutinin disease. *Transfusion (Paris)*. janv 2022;62(1):51-9.
135. ULTOMIRIS (ravulizumab) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients pédiatriques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358127/fr/ultomiris-ravulizumab-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-chez-les-patients-pediatriques
136. Weitz IC. Pegcetacoplan: A New Opportunity for Complement Inhibition in PNH. *J Blood Med*. 2023;14:239-45.
137. Wong RSM. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221114673.
138. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, et al. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*. févr 2020;127(2):186-95.
139. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. 21 oct 2023;402(10411):1434-48.
140. C3 Inhibition With Pegcetacoplan Targets The Underlying Disease Process Of C3 Glomerulopathy And Improves Proteinuria (PAS 2021) - Apellis Medical Hub [Internet]. 2023 [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://apellismedicalhub.com/immune-complex-membranoproliferative-glomerulonephritis-ic-mpgn-and-c3-glomerulopathy-c3g/pediatric-academic-societies-pas-2021/c3-inhibition-with-pegcetacoplan-targets-the-underlying-disease-process-of-c3-glomerulopathy-and-improves-proteinuria/>, <https://apellismedicalhub.com/immune-complex-membranoproliferative-glomerulonephritis-ic-mpgn-and-c3-glomerulopathy-c3g/pediatric-academic-societies-pas-2021/c3-inhibition-with-pegcetacoplan-targets-the-underlying-disease-process-of-c3-glomerulopathy-and-improves-proteinuria/>
141. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 1 déc 2021;106(12):3188-97.
142. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ODJ du 6/12/23.
143. Danicopan (ACH-4471) | Factor D Inhibitor | MedChemExpress [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.medchemexpress.com/danicopan.html>
144. Boyer DD, Ko YP, Podos SD, Cartwright ME, Gao X, Wiles JA, et al. Danicopan, an Oral Complement Factor D Inhibitor, Exhibits High and Sustained Exposure in Ocular Tissues in Preclinical Studies. *Transl Vis Sci Technol*. 27 oct 2022;11(10):37.
145. Pipeline | Alexion [Internet]. <https://alexion.com>. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://alexion.com>
146. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy—an open-label pilot study - PMC [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9050557/>
147. Avacopan. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Avacopan&oldid=210857632>

148. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 1 sept 2022;140(9):980-91.
149. ENJAYMO (sutimlimab) - Maladie des agglutinines froides [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3459825/fr/enjaymo-sutimlimab-maladie-des-agglutinines-froides
150. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 avr 2019;116(16):7926-31.
151. IONIS-FB-L [Internet]. Ionis Pharmaceuticals, Inc. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ionispharma.com/medicines/ionis-fb-l/>
152. Khaled SK, Claes K, Goh YT, Kwong YL, Leung N, Mendrek W, et al. Narsoplimab, a Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-2 Inhibitor, for the Treatment of Adult Hematopoietic Stem-Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2022;40(22):2447-57.
153. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Praga M. Targeting complement in IgA nephropathy. *Clin Kidney J*. déc 2023;16(Suppl 2):ii28-39.

Nom : GILABERT Agathe

Titre de la thèse : Le complément au centre de pathologies, exemple du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : COLACIOS Céline

Intitulé et adresse de l'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse 3 – UFR santé département des Sciences Pharmaceutiques - 35, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Résumé en français

Le complément est une partie à part entière de notre système immunitaire, bien qu'il interagisse avec les autres composantes de l'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ce système est finement régulé pour maintenir une homéostasie et nous protéger des agents pathogènes extérieurs. Cependant, le complément peut être soumis à des dysrégulations, notamment par des mutations génétiques et être au cœur de pathologies. C'est le cas du Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, une maladie rare, où une suractivation du complément va causer des atteintes multi-organiques et augmenter la mortalité des patients. Les atteintes sont cependant principalement rénales. Actuellement, les traitements sont des anticorps monoclonaux anti-C5, mais d'autres traitements sont étudiés. Les maladies du complément sont aujourd'hui de plus en plus étudiées, afin de proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques.

MOTS-CLES : complément, immunologie, immunité, Syndrome Hémolytique et Urémique atypique, eculizumab, ravulizumab, rein, anticorps monoclonaux, maladies rares

Title : The role of the complement at the heart of pathologies using Atypical Hemolytic Uremic Syndrome as an example.

Summary in English:

Complement is an integral part of our immune system, although it interacts with the other components of immunity: innate immunity and adaptive immunity. This system is finely regulated to maintain homeostasis and protect us from external pathogens. However, complement can be subject to dysregulation, in particular by genetic mutations and be at the heart of pathologies. This is the case of atypical Hemolytic Uremic Syndrome, a rare disease, where overactivation of complement will cause multi-organ damage and increase patient mortality. However, the damage is mainly renal. Currently, the treatments are anti-C5 monoclonal antibodies, but other treatments are being studied. Complement diseases are today increasingly studied, in order to offer new therapeutic alternatives.

Key words : complement, immunology, immunity, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, eculizumab, ravulizumab, kidney, monoclonal antibodies, rare diseases