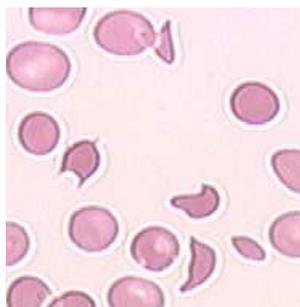


Compte rendu de la réunion du CNR-MAT



Maison de l'Amérique Latine Paris - 21 octobre 2011



Etaient présents:

Anguel Nadia, Azoulay Elie, Bachet Audrey, Barbay Virginie, Beloncle François, Benhamou Ygal, Bonmarchand Guy, Brivet François, Buffet Marc, Bussel Annette, Canet Emmanuel, Charasse Christophe, Chatelet Valérie, Coindre Jean-Philippe, Coppo Paul, Corset Solange, Da Silva Sandra, Daubin Cédric, Delmas Yahsou, Devidas Alain, Eckmanns Tim, Frémeaux-Bacchi Véronique, Galicier Lionel, Gilardin Laurent, Hunault Mathilde, Kanouni Tarik, Kaplanski Gilles, Laskri Djamilia, Lautrette Alexandre, Le Guern Véronique, Loirat Chantal, Malot Sandrine, Marie Nathalie, Mousson Christiane, Ojeda-Uribe Mario, Peltier Julie, Pène Frédéric, Poullin Pascale, Pourrat Jacques, Pouteil-Noble Claire, Presne Claire, Raimbourg Quentin, Rondeau Eric, Saheb Samir, Sauvetre Gaetan, Savigny Sylvaine, Seitz Barbara, Venot Marion, Vernant Jean-Paul, Veyradier Agnès, Vrigneaud Laurence, Wynckel Alain, Zafrani Lara, Zunic Patricia.

Absents / Excusés :

Boffa Jean-Jacques, Bordessoule Dominique, Capdenat Sophie, Choukroun Gabriel, Deligny Christophe, Devaud Edouard, Fontanet Bijou, Fouyssac Fanny, Girault Stéphane, Gruson Didier, Guidet Bertrand, Hamidou Mohamed, Herbrecht Raoul, Hurault De Ligny Bruno, Mira Jean-Paul, Moulin Bruno, Niaudet Patrick, Nivet Hubert, Noël Christian, Perard Laurent, Provôt François, Ribeil Jean-Antoine, Rossi Jean-François, Ryckelynck Jean-Philippe, Touzeau Sandrine, Vanhille Philippe, Vigneau Cécile.

Sommaire

Introduction	3
Bilan d'activité de l'année passée : P. Coppo	5
Splénectomie et/ou cyclophosphamide dans les PTT acquis sévères : François Beloncle (Angers)	7
Caractéristiques des MAT à ADAMTS13 détectable (Q. Raimbourg ; Tenon)	8
Rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13 dans le PTT acquis (L. Gilardin, Centre de Recherche des Cordeliers).....	9
L'Association MAT ADAMTS13 (S. Corset / S. Da Silva / A. Bachet)	10
L'activation endothéliale : le 2 ^e hit du PTT auto-immun ? (G. Kaplanski, Marseille).....	11
EHEC O104 outbreak 2011 in Germany : What have we learned ? (T. Eckmanns, Robert Koch Institute, Berlin)	12
Epidémie de SHU STX+ : l'expérience bordelaise (Y. Delmas, Bordeaux)	13
SHU atypique et éculizumab (C. Loirat, Robert Debré).....	14
Recommandations actuelles pour le SHU atypique (E. Rondeau, Tenon)	16
Insuffisance rénale au cours du PTT : projet d'étude (L. Zafrani/E. Azoulay, Saint-Louis)..	18
Centres partenaires composant le CNR-MAT:	19

Introduction

Le rituximab et l'éculizumab sont maintenant deux thérapeutiques ciblées utilisées de plus en plus couramment dans la prise en charge du PTT acquis et du SHU. Si la preuve de leur efficacité dans les indications évaluées jusqu'alors n'est plus à démontrer, leur place spécifique dans la stratégie de prise en charge d'une MAT au diagnostic nécessite d'être mieux précisée. Le fil conducteur de la réunion du 21 octobre a donc été de discuter de la stratégie thérapeutique dans les formes les plus graves de MAT et de la place de ces outils thérapeutiques dans ce contexte.

Les constats sont les suivants :

1. 80% des décès dans le PTT acquis surviennent dans les 15 premiers jours de la prise en charge (Benhamou *et al.*, en révision).
2. Le rituximab n'est pas efficace de manière immédiate : le délai de normalisation du taux de plaquettes après la première injection de rituximab est de près de 2 semaines (Froissart *et al.*, Crit Care Med 2011).
3. L'efficacité de l'éculizumab sur la fonction rénale dans le SHU atypique est d'autant plus importante que le traitement est institué précocement (Etudes internationales Alexion).

Par conséquent, il apparaît nécessaire de pouvoir définir rapidement après le diagnostic les malades nécessitant un traitement par rituximab et ceux nécessitant de l'éculizumab, d'emblée ou plutôt après 4 jours de traitement standard. Cette dernière attitude permet d'identifier les patients qui n'ont pas une réponse optimale au traitement standard (et qui nécessitent un traitement de seconde ligne) de ceux pouvant guérir de leur épisode avec les seuls échanges plasmatiques en quelques jours.

Si l'étude de l'activité d'ADAMTS13 se développe dans quelques centres, elle reste un examen spécialisé qui n'est pas réalisable en urgence partout, ce qui motive la nécessité de définir des biomarqueurs simples et disponibles en urgence pour identifier au sein des MAT idiopathiques les patients ayant plutôt un profil « SHU » de ceux ayant un profil « PTT » (CNR-MAT ; Plos One 2010 ; voir également Bentley *et al.*, Transfusion 2010 ; Hovinga *et al.*, Blood 2010).

De plus, les caractéristiques des patients ayant un profil « SHU » selon ces critères, caractérisés par une insuffisance rénale souvent sévère (créatinine sérique > 200 µmol/L) et une activité ADAMTS13 détectables restent encore mal définies. Il faut donc déterminer si tous ces patients sont candidats ou non à un traitement par éculizumab en étudiant le pronostic rénal de ces formes, et tenter de définir des facteurs prédictifs de séquelles rénales. Une discussion est aussi à mener chez les quelques patients ayant un déficit sévère acquis en ADAMTS13 avec une insuffisance rénale « de type SHU » (créatinine sérique > 200 µmol/L).

Enfin, l'expérience des épidémies à SHU STEC+ allemande et bordelaise suggère assez fortement l'intérêt des stratégies thérapeutiques visant à bloquer le complément dans ces MAT lorsqu'il existe des critères de gravité (manifestations cérébrales, cardiaques, réponse rénale au traitement standard insuffisante).

C'est l'ensemble de ces points qui a été abordé au cours de cette journée.

Bilan d'activité de l'année passée : P. Coppo

Activité scientifique

Etudes publiées en 1 an :

- PTTRitux1 (*Crit Care Med*)
- Facteurs prédictifs de décès dans le PTT acquis (*Haematologica*, en révision)
- ADAMTS13 et PTT (*Médecine/Science*, sous presse)
- Traitement du PTT + éditorial (*La Presse Médicale*, sous presse)

Title	Author	Email
1. Editorial	P. Coppo	paul.coppo@sat.aphp.fr
2. Genetics of HUS syndromes	V. Frémeaux-Bacchi	veronique.fremeaux-bacchi@egp.aphp.fr
3. Management of HUS syndromes	C. Loirat et al	chantal.loirat@rdb.aphp.fr
4. Severe ADAMTS13 deficiency in childhood	Y. Fujimura + Matsumoto M	malon@narmed-u.ac.jp
5. Prognostic assessment of a TTP episode	PM. Mannucci + M. Franchin	mannucci@libero.it
6. Current management and future therapies in TP.	Coppo + A. Veyradier	paul.coppo@sat.aphp.fr agnes.veyradier@abc.aphp.fr
7. TMA syndromes with associated conditions (transplantation, HIV, cancer, drug)	JN George + B. Lammle	James-George@ouhsc.edu

Etudes en cours :

- Etude rétrospective des patients ayant reçu du rituximab en prophylaxie (C. Presne/A. Froissart)
- Thromboses au cours des MAT (G. Sauvetre, Rouen)
- Gènes de susceptibilité impliqués dans le PTT acquis (80 patients) (P. Loiseau/R. Tamouza/P. Coppo)
 - TLR2, TLR4, TLR9, MYD88
 - Promoteur TNFa, IFNg, IL6, IL10, TGFb, IL-4 et IL-4R *en cours d'analyse...*
 - Puces immunopharmaco (polymorphismes sur > 10 000 gènes)
- Caractéristiques cliniques, réponse au traitement et gènes de susceptibilité dans le PTT du sujet noir
- Valeur pronostique des sous-classes d'immunoglobuline (collaboration avec Baxter Inc.)

Travaux en cours de rédaction/soumission :

- Splénectomie et cyclophosphamide en sauvetage dans les MAT idiopathiques (F. Beloncle)
- Etude des PTT chez la femme enceinte (M. Moatti-Cohen/A. Veyradier, A. Béclère)
- Etude des MAT avec activité ADAMTS13 détectable (Q. Raimbourg/E. Rondeau, Tenon)
- Facteurs déclenchants infectieux au cours des MAT idiopathiques (M. Levieil/M. Buffet, Saint-Antoine)
- Evaluation du plasma bleu de méthylène dans le PTT acquis (M. Hacquard/L. Chevreux/T. Schneider)

Protocoles en cours :

- Etude PTTRitux2 (il reste 1 patient à inclure ; + suivi des patients sur 12 mois)
- Etude Endo13
- Etude des mécanismes de la rupture de la tolérance du système immunitaire v/v d'ADAMTS13

Projets à venir/à discuter :

- Exploration cardiaque et cérébrale chez les patients atteints de MAT idiopathique (PTT, SHU)
- Etude des MAT au cours de la grossesse
- Place de l'éculizumab dans les MAT idiopathiques en réponse suboptimale au traitement standard (MAT à ADAMTS13 détectable, PTT graves)
- Protecteurs endothéliaux dans les PTT du sujet âgé

Le registre : ~ 1350 cas

Exhaustivité estimée à > 80% pour les MAT idiopathiques (PTT, SHU, autres)

2 portes d'entrée : patients signalés à Sandrine Malot ;
demandes d'exploration d'ADAMTS13 : Laboratoire d'Agnès Veyradier

Améliorer l'exhaustivité du suivi ; limiter les perdus de vue :

- Devenir des patients, histoire naturelle (autoimmunité), fréquence des rechutes ;
- Devenir des patientes en âge de procréer+++
- Evolution des patients traités par rituximab

Suggestion : mettre en copie des courriers de consultation Sandrine Malot+++ (Service d'Hématologie ;
Hôpital Saint-Antoine - Paris)

Projets « organisationnels » :

- PNDS finalisé ; soumis avant la fin de l'année
- Site Internet (photo+++)
- Finalisation de la carte « patient »

Evaluation du CNR-MAT par la HAS les 5 et 6 décembre

Splénectomie et/ou cyclophosphamide dans les PTT acquis sévères : François Beloncle (Angers)

François Beloncle a repris les patients du registre national traités par splénectomie et/ou cyclophosphamide afin d'évaluer l'intérêt de ces stratégies dans les formes les plus graves de PTT. Durant une période de 10 ans, les patients qui n'ont pas répondu à un traitement par EP quotidiens ± corticoïdes, puis à une éventuelle seconde ligne thérapeutique ayant inclus du rituximab et/ou de la vincristine ont été étudiés.

Vingt-deux patients ont été traités par splénectomie et/ou cyclophosphamide. Un déficit sévère en ADAMTS13 (< 10% de l'activité normale) a été identifié dans 18 cas. Quinze patients ont eu une splénectomie 20 jours (25-75^e percentile, 11.5-54) après le diagnostic de PTT. Un patient est décédé au décours de la splénectomie. Les autres patients ont normalisé leur taux de plaquettes en 5 jours (25-75^e percentile, 3.5-7), en association avec une décroissance du taux de LDH. Cependant, 50% des patients ont eu une récurrence transitoire de la thrombopénie sans manifestations cliniques de réévolutive. Les complications post-opératoires ont compris des événements thrombo-emboliques (2 cas) et des infections (6 cas). Sept patients ont reçu des perfusions de cyclophosphamide 15 jours (25-75^e percentile, 12-38.5) après le diagnostic. Tous les patients ont normalisé leur taux de plaquettes 9 jours (25-75^e percentile, 8-18) après la première perfusion de cyclophosphamide, en association avec une diminution du taux de LDH. Une thrombopénie est rapidement réapparue chez 2 patients sans manifestation clinique ; l'évolution a été favorable sous poursuite des EP seuls. Une complication infectieuse est survenue chez 4 patients. Trois rechutes ont été observées 5 mois, 2,5 années et 4,5 années après la splénectomie et une rechute est survenue 3,5 ans après le traitement par cyclophosphamide. Après un suivi de 3,5 ans, la survie globale est de 91% (25-75^e percentile, 1- 6 années).

Ces résultats, malgré leur limite méthodologique, suggèrent que la splénectomie en urgence et les perfusions de cyclophosphamide chez les patients atteints de PTT acquis les plus graves permettent d'améliorer le tableau de PTT. Cette amélioration est souvent transitoire chez les patients splénectomisés, mais elle peut permettre de passer une période critique durant laquelle le rituximab n'est pas encore efficace. Les complications infectieuses sont fréquentes, mais probablement acceptables compte tenu de la sévérité du PTT sous-jacent. La décroissance du taux de LDH observé au décours immédiat de chacune des 2 procédures est en faveur d'une diminution des souffrances tissulaires. Ces 2 thérapeutiques pourraient donc représenter des stratégies intéressantes chez les patients réfractaires aux autres traitements.

Caractéristiques des MAT à ADAMTS13 détectable (Q. Raimbourg ; Tenon)

Cette étude rétrospective a porté sur 106 malades adultes présentant une MAT avec une activité d'ADAMTS13 détectable (> 20%) et traités par plasma. L'âge moyen des patients est de 49 ans avec une prédominance féminine. Au diagnostic, la présence d'un facteur infectieux est fréquente (64%). 60% des patients ont des signes digestifs et 50% ont des manifestations cérébrales. La tension artérielle moyenne est augmentée, en moyenne à 108 ± 21.4 mm Hg. L'atteinte rénale est sévère avec pour 59% des patients la nécessité d'une épuration extra-rénale. Au plan étiologique, le SHU typique documenté est une étiologie rare chez l'adulte. 16% des SHU sont associés à des anomalies génétiques de la voie alterne du complément. Au plan pronostique, la maladie est sévère avec 12% des patients décédés. 18% des patients requièrent des dialyses chroniques (31% à 5 ans) et 20% ont une greffe rénale à 5 ans.

Les facteurs associés à une réponse précoce à la plasmathérapie en analyse multivariée sont le tabagisme, le poids augmenté et l'activité d'ADAMTS13 basse. Le recours à l'hémodialyse à la phase aiguë est prédictif d'une réponse tardive. Le tabagisme est connu comme facteur protecteur dans la survenue de la pré-éclampsie, renforçant la parenté entre ces 2 pathologies. De même, l'influence du poids du patient sur la réponse à la plasmathérapie n'a jamais été décrite. Celle-ci pourrait être en rapport avec le volume plasmatique effectif de ces patients. Enfin, les patients les patients qui répondent d'autant mieux à la plasmathérapie que l'activité ADAMTS13 est basse pourraient avoir une forme de SHU se rapprochant du PTT.

En conclusion, ce travail devrait permettre de mieux préciser les facteurs prédictifs d'une réponse insuffisante au plasma dans les SHU de l'adulte, ce qui pourrait motiver l'introduction plus précoce d'éculizumab. Cette attitude est d'autant plus justifiée que les séquelles rénales restent fréquentes et liées à la précocité de l'introduction de l'éculizumab.

Rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13 dans le PTT acquis (L. Gilardin, Centre de Recherche des Cordeliers)

Les mécanismes à l'origine de la production d'anticorps anti-ADAMTS13 dans le PTT ont été encore peu étudiés. Le fait que les anticorps anti-ADAMTS13 soient de type IgG illustre le fait que les lymphocytes B ont subi un processus de commutation isotypique dans le centre germinatif. Cette constatation a été à l'origine de l'étude de la fréquence des allèles du système HLA dans cette pathologie. A ce jour, 3 équipes ont montré l'existence d'une sur-incidence de l'allèle HLA DRB1*11 chez les patients caucasiens atteints de PTT acquis. Cet allèle (ou au moins son locus) représente ainsi un facteur de risque pour la maladie, et suppose un rôle important des lymphocytes T dans cette pathologie. Un autre argument en faveur du rôle physiopathologique des lymphocytes T dans le PTT acquis est l'efficacité rapportée de la ciclosporine A dans la prévention des rechutes. L'objectif de ce travail est d'étudier le rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie du PTT acquis.

La première étape sera d'identifier les épitopes immunodominants d'ADAMTS13 reconnus par le récepteur à l'antigène des lymphocytes T (TCR). Les épitopes présentés par le HLA de classe II composé d'un DRB1*11 (et reconnus par le TCR) seront prédits grâce à un programme informatique à partir de 40 peptides candidats. Les peptides candidats retenus seront validés *in vitro* par une étude de la liaison entre le peptide candidat et le HLA de classe II par rapport à un peptide contrôle (ELISA compétitif). Ils seront également validés en étudiant la prolifération des lymphocytes T DRB1*11 vis-à-vis des peptides candidats. Ces résultats permettront de proposer la mise au point d'une forme de protéine ADAMTS13 recombinante à visée thérapeutique moins immunogène.

La deuxième étape a pour objectif d'étudier la réponse lymphocytaire T CD4+ vis-à-vis d'ADAMTS13. Par technique de tétramères, la fréquence des lymphocytes T CD4+ anti-ADAMTS13 sera évaluée au diagnostic, en rémission et en rechute. Cette étape permettra de caractériser le profil de sécrétion de cytokines de ces lymphocytes T.

La troisième étape a pour but de générer des clones de lymphocytes T spécifiques d'ADAMTS13. Elle permettra de confirmer la nature de la réponse T anti-ADAMTS13 et de développer un outil pour étudier l'immunogénicité de la protéine. La stratégie sera d'isoler des clones de lymphocytes T CD4+ après stimulation des cellules mononucléées circulantes par de la protéine ADAMTS13 et tri cellulaire. La deuxième approche sera de générer des hybridomes T murins restreints par le DRB1*11.

L'ensemble de ce travail permettra donc une meilleure compréhension de l'immunopathologie du PTT acquis, de développer des outils permettant de mieux prédire la rechute des patients, et de prédire l'immunogénicité des futures protéines ADAMTS13 recombinantes.

L'Association MAT ADAMTS13 (S. Corset / S. Da Silva / A. Bachet)

Madame Solange Corset, présidente de l'association de malades « ADAMTS13 »

(Solangecorset@yahoo.fr) favorise la mise en relation de patients et/ou de proche entre eux. Toute question médicale est transmise au Pr Coppo via la technicienne du CNR (sandrinemalot@aol.com ou 06.22.54.28.86).

Durant l'année écoulée, une centaine de malades ont pris contact avec l'association par téléphone et 400 mails ont été échangés. Un nombre important de visites a lieu sur le site de l'association <http://asso.orpha.net/ADAMTS13/> y compris de l'étranger (Espagne, Grande-Bretagne, ...)

Les principales demandes des patients et de leurs proches sont :

- Plus de dialogue avec le médecin (car c'est une maladie difficile à comprendre pour les non-spécialistes)
- Discours médical consensuel vis-à-vis du patient
- Diffusion la plus large possible de l'existence de l'association (cartes mises à votre disposition par S. Corset)
- Prise en charge psychologique/supplément d'explications vis-à-vis des proches de personnes décédées
- Meilleure diffusion de l'information dans les services d'Urgences (plus grande rapidité du diagnostic)

Pour la 4^{ème} année, les membres de l'association "ADAMTS13" seront présents lors du Téléthon à la Marche « Maladies Rares » le samedi 3 décembre prochain. Vous êtes tous les bienvenus !

Témoignage de Madame Audrey Bachet, maman de Loris, 2 ans, suivi pour un Upshaw-Schulman au CHU de Saint-Etienne.

Témoignage de Mademoiselle Sandra Da Silva, 33 ans, patiente atteinte d'un PTT avec 2 récurrences, prise en charge dans les CHU de Cochin et de La Pitié Salpêtrière.

L'activation endothéliale : le 2^e hit du PTT auto-immun ? (G. Kaplanski, Marseille)

L'équipe de Gilles Kaplanski s'est intéressé au rôle de l'activation endothéliale dans le déclenchement d'un PTT. La nécessité d'une activation endothéliale (second hit) chez un patient ayant un déficit en ADAMTS13 semble être un événement important dans la physiopathologie du PTT, comme l'a montré le modèle murin KO pour le gène d'ADAMTS13. Dans ce modèle, les souris KO ne développent un PTT que lorsque le KO survient dans un fond génétique propice. De plus, le tableau de PTT n'est particulièrement caractéristique que quand une injection de shigatoxine est réalisée. Un mécanisme pourrait être que la shigatoxine est capable d'activer les cellules endothéliales et d'induire l'expression de facteur Willebrand à leur surface.

Un autre argument en faveur en faveur du rôle d'une activation de l'endothélium dans la physiopathologie du PTT est que le plasma des patients est capable d'induire une apoptose endothéliale, possiblement par un mécanisme médié par le couple Fas/Fas-ligand.

Ainsi, le travail en cours d'Agnès Widemann montre que le plasma des malades atteints de PTT au diagnostic induit la libération de facteur Willebrand par les cellules endothéliales, l'expression de P-Sélectine et la sécrétion d'endothéline-1 ce qui indique la dégranulation des corps de Weibel-Palade. Cette libération de facteur Willebrand est inhibée par un chélateur de calcium suggérant que la voie calcique est primordiale dans le phénomène, ce que confirme le fait que les plasmas des patients induisent un flux calcique intra-endothélial rapide et prolongé. Le phénotype observé avec les plasmas au diagnostic n'est plus observé en utilisant des plasmas de patients en rémission.

En terme de perspectives, le niveau d'activation endothéliale pourrait être corrélé à la sévérité de la maladie et représenter ainsi un critère pour intensifier le traitement.

EHEC O104 outbreak 2011 in Germany : What have we learned ? (T. Eckmanns, Robert Koch Institute, Berlin)

L'histoire de cette épidémie débute le 19 mai par un appel téléphonique de l'hôpital de Hambourg qui signale les premiers cas d'infection à E. coli à l'Institut Robert Koch (IRK). Le lendemain, l'IRK transmet l'information au Ministère de la Santé et au Centre National d'épidémiologie. Le 21 mai, la suspicion de contamination des légumes est transmise aux autorités sanitaires. La première étude cas-témoin débute; elle est analysée le lendemain et l'information est disponible sur internet le 23 mai. Le 24 mai, l'information est transmise aux organismes de santé internationaux. Le 25 mai, l'agent pathogène (STECO104:H4, STX2) par l'IRK. L'éculizumab est utilisé chez un premier patient. Le 26, l'information est disponible en anglais sur internet et les premiers résultats publiés. Une surveillance épidémiologique à l'échelle européenne est mise en place. Le 2 juin, la séquence complète du génome de la souche bactérienne est disponible online. Le 9 juin, l'efficacité des colonnes d'immunoabsorption avec la protéine A chez les patients avec atteinte cérébrale sévère est rapportée.

L'exposé de T. Eckmanns souligne l'articulation efficace, menée dans l'urgence, entre les différents organismes administratifs et les structures de soin (Société Allemande de Néphrologie Pédiatrique, Cliniques Néphrologiques, laboratoires d'analyses médicales) et de recherche.

2987 cas d'infections à STEC et 855 cas de SHU ont été identifiés. 483 cas de SHU ont été inclus dans un registre. Cliniquement, il faut noter que l'infection à STEC et le SHU surviennent chez l'adulte (contrairement aux épidémies antérieures) et de façon prédominante chez les femmes. 37 patients atteints de SHU décèdent (un total de 53 patients décèdent). L'incidence des SHU est la plus élevée dans les régions du nord de l'Allemagne. Le maximum de contamination semble être survenu entre le 11 et le 14 mai. Les patients traités par éculizumab sont en cours d'analyse mais il sera difficile de tirer des enseignements définitifs compte tenu de l'institution du traitement et de l'exploration des patients sans protocole pré-établi et réalisés dans un contexte d'urgence.

La bactérie responsable de cette épidémie est une souche bactérienne ayant acquis un plasmide conférant à la bactérie des propriétés d'adhésion originales vis-à-vis de la bordure en brosse intestinale, augmentant son effet pathogène. L'émergence de ce mécanisme pathogène laisse envisager que ce type de catastrophe sanitaire pourrait se reproduire.

Epidémie de SHU STX+ : l'expérience bordelaise (Y. Delmas, Bordeaux)

Les patients (4 femmes) sont pris en charge sur 4 jours. A J4, la souche O104 est identifiée. L'INVS détermine que ces patients ont participé à la kermesse du centre de loisirs de la petite enfance de Bègles du 8 juin. A J5 puis durant la deuxième semaine, 3 autres femmes et 2 hommes sont hospitalisés.

Sur la base de travaux ayant montré que 1) la shigatoxine était capable d'induire la formation du complexe d'attaque membranaire et l'expression de facteur tissulaire ; 2) il existe des dépôts de complément sur les complexes plaquettes-monocytes et les microparticules originaires de ces cellules, et suite aux cas de SHU STEC+ pédiatriques publiés dans le *N Engl J Med* quelques jours avant, les patients ont été traités par éculizumab.

L'utilisation d'éculizumab a également été motivée par le taux de mortalité élevé des patients atteints de SHU en Allemagne. Les indications étaient l'existence de défaillances d'organes (cerveau, coeur et pancréas en particulier) et une non réponse aux échanges plasmatiques au niveau de la fonction rénale après quelques jours de traitement standard.

Concernant la réponse à l'éculizumab, le taux de plaquettes et de LDH évolue en moyenne favorablement dès la première perfusion.

Un traitement comprenant l'utilisation de colonnes d'immunoabsorption a été réalisé chez 2 patientes : l'une avec un SHU STEC+ sporadique à *E. coli* de souche O145 (elle est décédée dans un tableau de SHU gravissime avec œdème cérébral malgré l'immunoabsorption), l'autre avec un SHU STEC+ (épidémique) à *E. coli* de souche O104. L'indication d'un traitement avec colonnes d'immunoabsorption a été motivée par une aggravation neurologique. Le tableau a évolué favorablement dès la deuxième séance d'immunoabsorption.

Au total, 24 patients sur plus de 120 convives ont eu une diarrhée ; un *E. coli* O104 a été isolé dans 10 cas. 9 cas de SHU ont été diagnostiqués au total (2 hommes, 6 femmes et 1 fillette ; 2 cas résultent d'une contamination interhumaine). Les troubles digestifs sont survenus à 9 jours, et le SHU 8 jours après.

SHU atypique et éculizumab (C. Loirat, Robert Debré)

L'écilizumab (Soliris®, Alexion) bloque le complément en se liant spécifiquement au C5 ; il inhibe ainsi le clivage en C5a et C5b. L'activation terminale du complément est ainsi inhibée. La susceptibilité aux infections par le méningocoque est augmentée (0.5/an/100 patients), rendant obligatoire la vaccination anti-méningocoque par un vaccin conjugué tétravalent, ainsi que dans certains pays une antibioprofylaxie continue (en France). L'information aux patients et à sa famille est primordiale et une carte doit être remise au patient.

Chantal Loirat a repris dans son exposé toutes les publications et abstracts concernant l'utilisation de l'écilizumab dans le SHU atypique, ainsi que les études menées par Alexion chez les patients avec SHUa résistant au plasma ou plasma-dépendant.

Sur 20 cas cliniques rapportés, chez l'enfant et l'adulte, sur rein natif ou post-transplantation, il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de mutation du complément retrouvée chez un quart des patients. L'issue était favorable chez 16 patients et les 4 patients qui ont développé une insuffisance rénale terminale n'avaient reçu qu'une seule injection.

Les résultats de l'essai de phase 2 chez des patients âgés de plus de 12 ans réfractaires au plasma (N=17) ou dépendant du plasma (N=20) sont particulièrement intéressants. Le schéma d'injection est d'une injection de 900 mg par semaine pendant 4 semaines puis 1200 mg tous les 15 jours.

Dans le groupe résistant aux EP, l'ascension du taux de plaquettes était rapide dès la première semaine et tous les patients avec des plaquettes basses initialement ont pu les normaliser. Aucun patient n'a eu d'intervention pour récidence de MAT après 26 semaines de traitement. De plus, 93% des patients ont maintenu ou amélioré leur débit de filtration glomérulaire. Chez 80% des patients, les dialyses ont pu être arrêtées. La qualité de vie s'est améliorée continuellement sous traitement, et la tolérance a été bonne avec un effet indésirable sévère rapporté (HTA) d'évolution favorable. Aucun décès ni infection par le méningocoque n'ont été rapportés.

Dans le groupe dépendant des EP, 80% des patients (16/20) n'ont plus présenté de signes de MAT sous traitement. Les 4 autres patients avaient des plaquettes normales initialement et ont eu des fluctuations du taux de plaquettes de plus de 25% dans le suivi. 90% des patients ont stabilisé ou amélioré leur fonction rénale. Les 2 patients toujours dialysés à S26, avaient une maladie rénale chronique évoluant depuis plus de 3 mois.

En conclusion, l'écilizumab a permis de normaliser le taux de plaquettes chez les patients dépendants des EP, d'améliorer ou stabiliser la fonction rénale chez 80% des patients réfractaires aux EP, avec une amélioration nette de la qualité de vie et une bonne tolérance.

Aucun patient n'a eu besoin de plasmathérapie dans le suivi. Ces résultats sont obtenus avec ou sans mutations du complément identifiées.

Une étude rétrospective, observationnelle, non interventionnelle chez les enfants de moins de 12 ans retrouve également ces bons résultats. Cette population de patients avait ou non des mutations du complément, et 20% avaient un antécédent de greffe rénale.

Il est important de vérifier le blocage complet du complément (CH50) en particuliers dans situations à risque (infections, précocement après transplantation, chez les très petits enfants et dans le post-partum). En effet, un blocage incomplet peut-être associé à des rechutes.

Deux nouveaux essais prospectifs sont en cours, chez l'adulte et chez l'enfant, sur rein natif ou post-transplantation, sans ou sous plasmathérapie.

Le 22 septembre 2011, la FDA a accéléré l'approbation du Soliris® pour le traitement des SHUa de l'enfant et de l'adulte. En Europe, il est recommandé d'étendre l'indication à ces mêmes patients.

Recommandations actuelles pour le SHU atypique (E. Rondeau, Tenon)

Eric Rondeau a présenté les **recommandations 2011** concernant le SHUa sur reins natifs ou greffé, chez l'adulte et chez l'enfant.

Concernant les investigations biologiques :

- chez **tous les patients suspects** de SHUa : recherche de STEC dans selles et écouvillonnage rectal (culture et PCR et recherche d'anticorps anti-LPS sérique ; activité ADAMTS13 plasmatique et recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 par Elisa avant tout apport de plasma (exploration au laboratoire d'Agnès Veyradier ou dans les ~10 centres réalisant le dosage en France) ; étude du complément avant toute plasmathérapie (sauf pour expression de MCP et étude des gènes) dans laboratoire de référence de Véronique Frémeaux-Bacchi.
- Chez l'**enfant** : homocystéine, méthionine et acide méthylmalonique plasmatiques ; acide méthylmalonique urinaire.
- Chez l'**adulte** : anticorps antinucléaires, anticorps antiphospholipides, VIH.
-

Concernant le traitement :

Chez l'enfant : l'**eculizumab** peut être le traitement de **première intention** lors de la première poussée : évite la pose d'une voie centrale et les complications des EP. Inclusion possible dans le protocole Alexion 2011. Si le taux de plaquettes est $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ mais anémie, IR, protéinurie, atteinte extra-rénale, eculizumab d'emblé possible (protocole temporaire thérapeutique).

Critères d'inefficacité des EP après 3-5 EP quotidiens : plaquettes $< 150\ 000/\text{mm}^3$ **et/ou** SCr stable ou en augmentation **et/ou** hémolyse persistante (LDH $>2N$) : switch pour l'eculizumab.

Chez l'adulte : première intention = plasmathérapie et éliminer un déficit en ADAMTS13. En cas d'inefficacité des EP comme sus-décrit, switch pour l'eculizumab.

Situations où MAT évoluant à bas bruit : indication large de PBR (protéinurie et/ou aggravation fonction rénale). Eculizumab ou switch si aggravation progressive IR et/ou anémie sévère avec transfusions et lésions même minimales de MAT sur PBR.

Recommandations en transplantation rénale

- Le SHU a n'est plus considéré comme une contre-indication à la transplantation rénale ;
- La transplantation combinée hépato-rénale n'est plus envisagée en première intention en cas de mutation CFH, CFI, C3 ou CFB ;

- Une transplantation à partir d'un donneur vivant (DV) non apparenté peut être envisagée si difficultés d'accès à un donneur décédé, demande affirmée du couple donneur/receveur et garantie de disponibilité immédiate de l'eculizumab ;
- La transplantation à partir d'un DV apparenté reste déconseillée. Contre indication formelle si anomalie génétique associée au SHUa chez le donneur ; déconseillée si pas de mutation connue retrouvée. La transplantation peut être envisagée si difficulté d'accès à un donneur décédé, présence d'une mutation à haut risque chez le receveur, absente chez le donneur, eculizumab en préemptif chez le receveur.
- Prévention de la récurrence de SHUa post-TR en fonction du risque :
 - Elevé (mutation associée à récurrence sur greffon antérieur, récurrence dans la famille, dans un registre ou la littérature – mutation dans SCR20 du CFH – mutation gain de fonction du CFB ou C3) : eculizumab préemptif ;
 - Inconnu (nouvelle mutation sans données connue – absence de mutation – AC anti-CFH positifs) : plasmathérapie préemptive et switch eculizumab si récurrence ;
 - Faible (mutation isolée de MCP – mutation connue sans récurrence dans la famille, registre ou littérature – AC anti-CFH négatifs de longue date) : pas de traitement préemptif, eculizumab si récurrence.
- EP préemptifs : débutés avant la transplantation – si séance d'HD nécessaire, EP au décours – EP quotidiens 7 jours puis décroissance progressive.
- Eculizumab préemptif : débuté avant transplantation, selon schéma de traitement du SHUa ; actuellement, traitement à vie ; adaptation au CH50 si échappement ? Une injection unique n'est pas recommandée.
- Traitement de la rechute :
 - Patient non traité ou sous plasmathérapie : eculizumab recommandé le plus rapidement possible selon schéma complet, EP quotidiens en attendant. De même, débiter eculizumab si apparition de signes de MAT lors espacement des EP ;
 - Récurrence sous eculizumab : proposition de traiter un facteur favorisant (infection, surdosage en anti-calcineurine), dosage du CH50 pour éventuel ajustement dose et intervalle entre 2 injections, renouveler l'injection d'eculizumab et reprendre EP si pas de réponse ;
 - Durée du traitement par eculizumab définie au cas par cas ;
 - Dans tous les cas, une injection unique d'eculizumab n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale au cours du PTT : projet d'étude (L. Zafrani/E. Azoulay, Saint-Louis)

L'objectif de cette étude est de mieux préciser les caractéristiques de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de PTT acquis (avec activité d'ADAMTS13 < 10% et anticorps anti-ADAMTS13 et/ou inhibiteur plasmatique).

D'après les études publiées (CNR-MAT, groupe de l'Oklahoma), l'atteinte rénale est en général modérée au cours du PTT acquis, avec une créatininémie le plus souvent inférieure à 200 µmol/L. Cependant, dans 10% des cas, les patients ont une insuffisance rénale plus importante. Dans ce contexte, les facteurs favorisants, ainsi que les caractéristiques précises de l'insuffisance rénale (sédiment urinaire, hématurie, protéinurie) sont mal connues. De plus, les mécanismes à l'origine de l'insuffisance rénale restent à préciser (insuffisance rénale en rapport avec une nécrose tubulaire ? en rapport avec l'hémolyse intravasculaire ?).

Cette étude a donc pour but :

1. D'identifier des facteurs de risque d'insuffisance rénale au cours du PTT (âge, ATCD de diabète, HTA, néphropathie autre, etc...) ;
2. D'identifier des biomarqueurs précoces de souffrance rénale, comme la NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) sanguine et urinaire, l'interleukine 18, la cystatine et KIM-1 ;
3. De préciser les caractéristiques de l'insuffisance rénale : étude du sédiment urinaire, protéinurie et électrophorèse des protides urinaires, hémoglobininémie et hémoglobininurie, ionogramme urinaire, et PBR en cas de décès ;
4. D'identifier des vraies formes mixtes de PTT/SHU, caractérisées par le fait que des patients ont à la fois un déficit sévère en ADAMTS13 et une/des anomalies de la voie alterne du complément
5. De mieux caractériser l'évolution à long terme de la fonction rénale.

Centres partenaires composant le CNR-MAT:

- Alsace: Herbrecht Raoul (CH de Hautepierre – Strasbourg)
raoul.herbrecht@chru-strasbourg.fr
- Aquitaine: Gruson Didier (CH Pellegrin – Bordeaux)
didier.gruson@chu-bordeaux.fr
- Auvergne: Palcoux Jean-Bernard (CH Hôtel-Dieu - Clermont-Ferrand)
jbpalcoux@chu-clermontferrand.fr
- Basse Normandie: Ramakers Michel (CH de Caen)
ramakers-m@chu-caen.fr
- Bourgogne: Mousson Christiane (CH de Dijon)
christiane.mousson@chu-dijon.fr
- Bretagne: Vigneau Cécile (CH Pontchaillou – Rennes)
cecile.vigneau@chu-rennes.fr
- Centre: Nivet Hubert (CH Bretonneau – Tours)
nivet@med.univ-tours.fr
- Champagne-Ardenne: Wynckel Alain (CH Maison Blanche – Reims)
awynckel@chu-reims.fr
- Haute Normandie: Bonmarchand Guy (CH Ch. Nicolle – Rouen)
Guy.Bonmarchand@chu-rouen.fr
Benhamou Ygal (CH Ch. Nicolle – Rouen)
Ygal.Benhamou@chu-rouen.fr
- Ile-de-France: Coppo Paul (CH Saint-Antoine – Paris)
paul.coppo@sat.aphp.fr
Rondeau Eric (CH Tenon – Paris)
eric.rondeau@tnn.aphp.fr
Vernant Jean-Paul (GH Pitié-Salpêtrière – Paris)
jean-paul.vernant@psl.aphp.fr
Mira Jean-Paul (GH Cochin-Saint-Vincent de Paul – Paris)
jean-paul.mira@cch.aphp.fr
Ribeil Jean-Antoine (CH Necker – Paris)
jean-antoine.ribeil@nck.aphp.fr
Frémeaux-Bacchi Véronique (HEGP – Paris)

veronique-fremeaux.bacchi@egp.aphp.fr

Azoulay Elie (CH Saint-Louis – Paris)

elie.azoulay@sls.aphp.fr

Loirat Chantal (CH Robert Debré – Paris)

chantal.loirat@rdb.aphp.fr

Deschênes Georges (CH Robert Debré – Paris)

georges.deschenes@rdb.aphp.fr

Regnier Bernard (CH Bichat – Paris)

bernard.regnier@bch.aphp.fr

Brivet François (CH Bécclère – Clamart)

francois.brivet@abc.aphp.fr

Veyradier Agnès (CH Bécclère – Clamart)

agnes.veyradier@abc.aphp.fr

Languedoc-Roussillon: Rossi Jean-François (CH Lapeyronie – Montpellier)

jf.rossi2@wanadoo.fr

Limousin: Bordessoule Dominique (CH Dupuytren – Limoges)

dominique.bordessoule@chu-limoges.fr

Midi-Pyrénées: Pourrat Jacques (CH Rangueil – Toulouse)

pourrat.j@chu-toulouse.fr

Nord-Pas-de-Calais: Provôt François (CH Albert Calmette – Lille)

f-provot@chru-lille.fr

Pays de Loire: Hamidou Mohamed (CH Hôtel-Dieu – Nantes)

mohamed.hamidou@chu-nantes.fr

PACA: Poullin Pascale (CH Conception – Marseille)

pascale.poullin@mail.ap-hm.fr

Picardie: Choukroun Gabriel (CH Sud – Amiens)

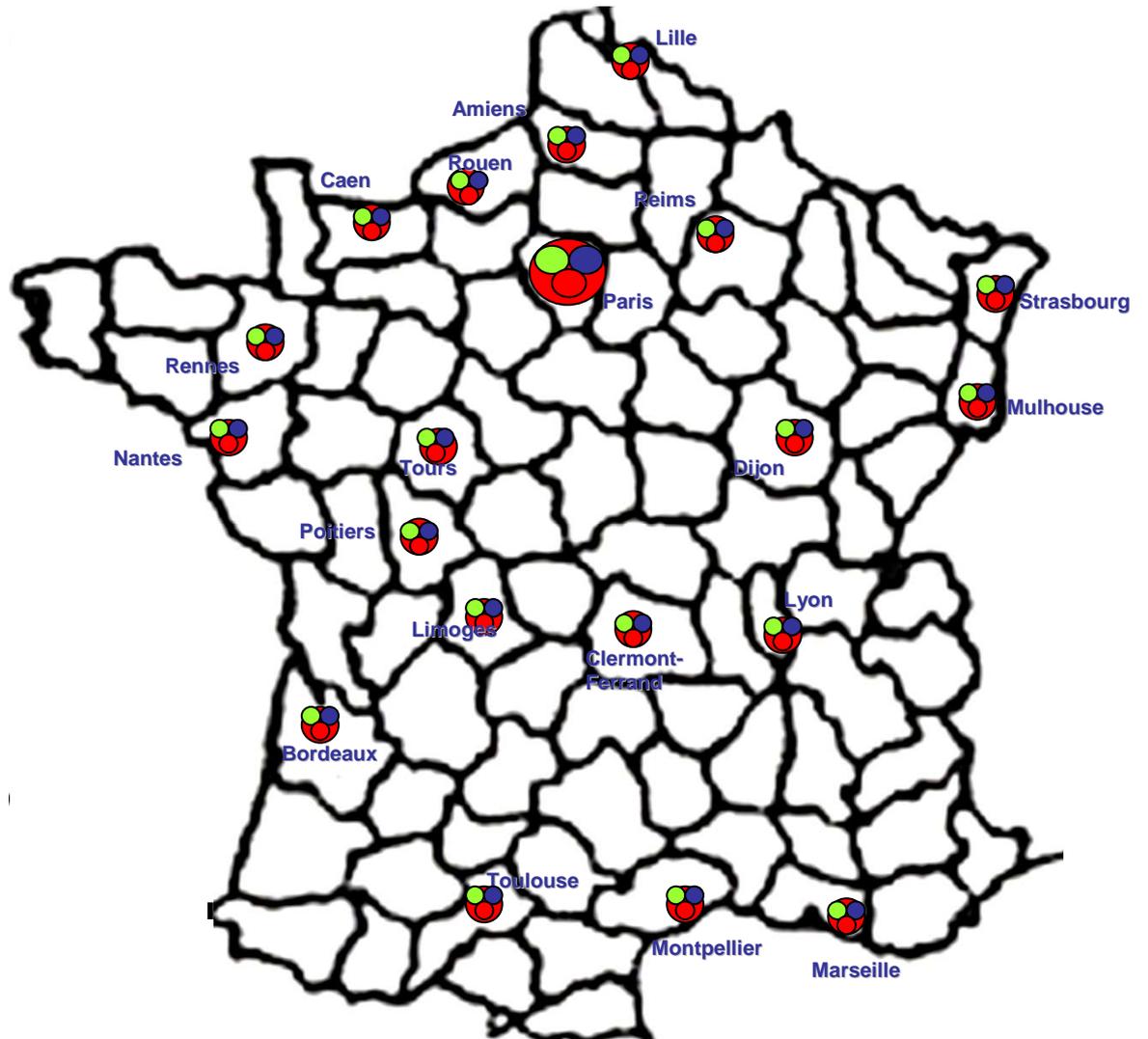
choukroun.gabriel@chu-amiens.fr

Rhône-Alpes: Pouteil-Noble claire (CH Lyon-Sud – Lyon)

claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr

Réunion: Zunic Patricia (GH Sud-Réunion - la Réunion)

p.zunic@ch-sudreunion.fr



 La Réunion