



Diagnostic différentiel et prise en charge du SHU et du PTT : Aspects cliniques

Fleurus – 23 mai 2013

Docteur Martial MOONEN

Néphrologie – Immunologie – Maladies Infectieuses

CHR de la Citadelle - Liège

E.coli : les concombres infectés ont déjà fait 14 morts en Allemagne

mardi 31 mai 2011 à 09h54

Le bilan de la bactérie Eceh s'alourdit en Allemagne où les hôpitaux saturent. Une réunion de crise s'est tenue pour endiguer le phénomène.

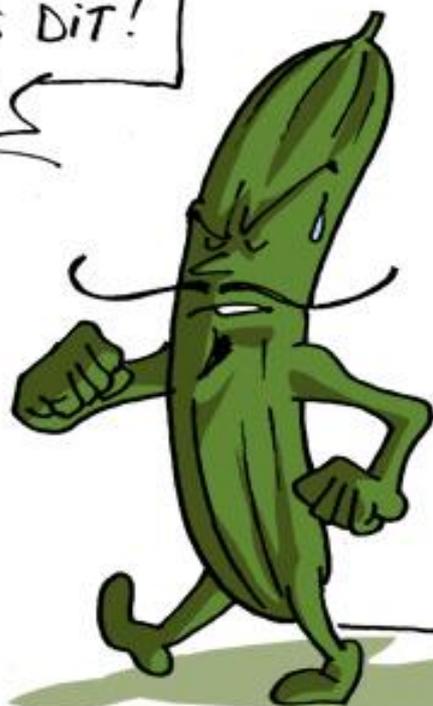
Mai 2011



En Allemagne, le nombre de contaminés par la bactérie Eceh s'élève à 1200 cas en 10 jours. © REUTERS/Herwig Prammer

LE CONCOMBRE ESPAGNOL LAVÉ DE TOUT SOUPÇON...

MA... YÉ
L'AVAIS DIT!



Suivant!



Juin 2011

Infection alimentaire à Lille: la bactérie n'est "pas la même souche" qu'en Allemagne

vendredi 17 juin 2011 à 08h40

Les autorités sanitaires françaises ont déclaré jeudi avoir "la certitude" que la bactérie E.coli à l'origine de l'hospitalisation de sept enfants du nord de la France n'était "pas la même souche" que celle qui a provoqué une épidémie en Allemagne.

EHEC O157



Bactérie E.coli : des graines germées à l'origine de l'épidémie

vendredi 10 juin 2011 à 11h32

L'Institut fédéral allemand de veille sanitaire déclare que des graines germées sont à l'origine de l'épidémie de diarrhées mortelles.

Juin 2011

EHEC 0104:H4



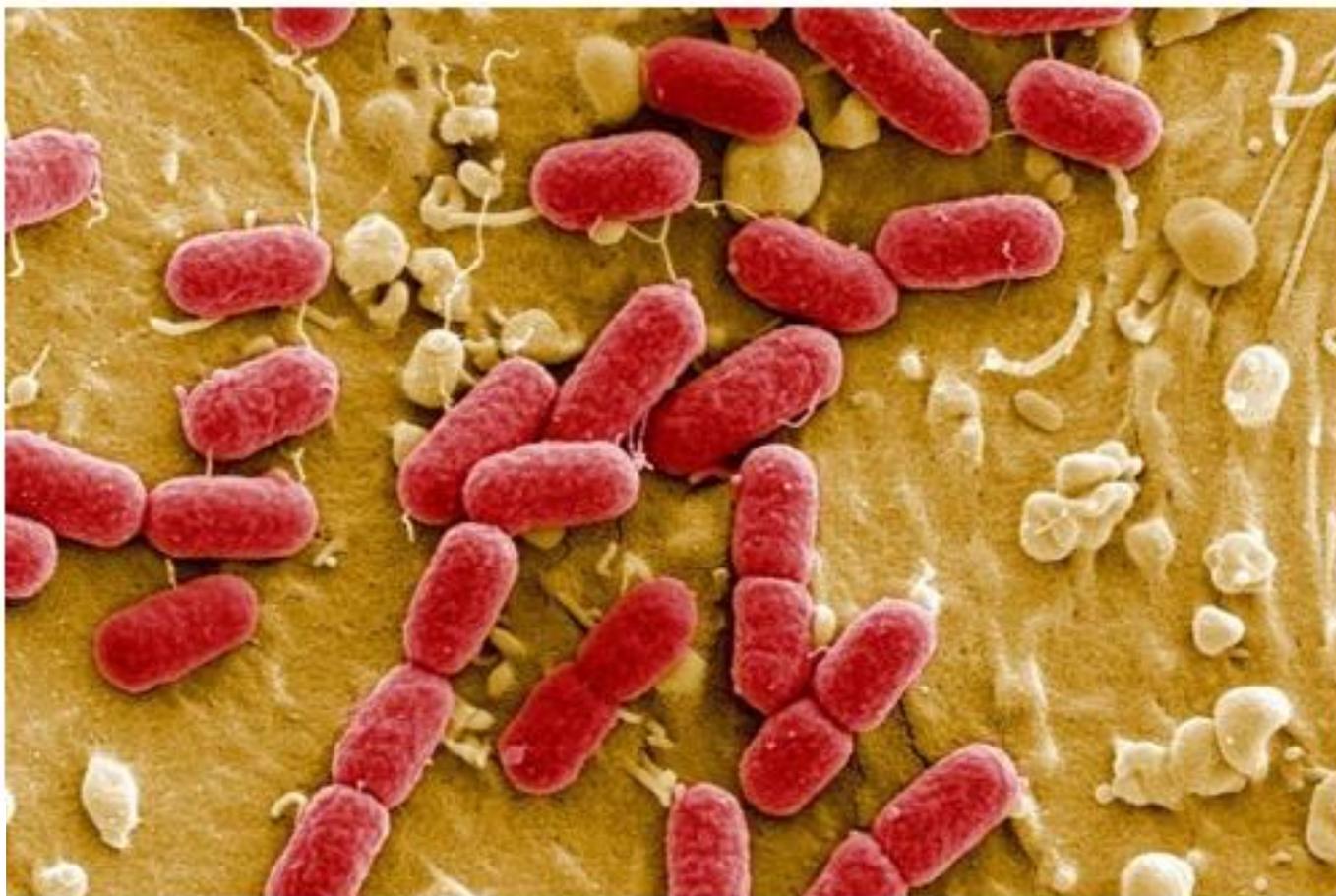
La bactérie E.coli enterohémorragique (Eceh) provoque des maux de ventre et de tête violents ainsi que des saignements. © Reuters

L'épidémie E.coli est terminée

mercredi 27 juillet 2011 à 09h44

L'épidémie causée par la bactérie Eceh responsable de la mort de 126 personnes en Europe et en Allemagne et de plusieurs milliers d'infections est considérée éteinte.

126 morts en Europe
Dont 50 en Allemagne
4321 cas rapportés
852 SHU confirmés



La bactérie E.coli entero-hémorragique (Eceh). © Image Globe /

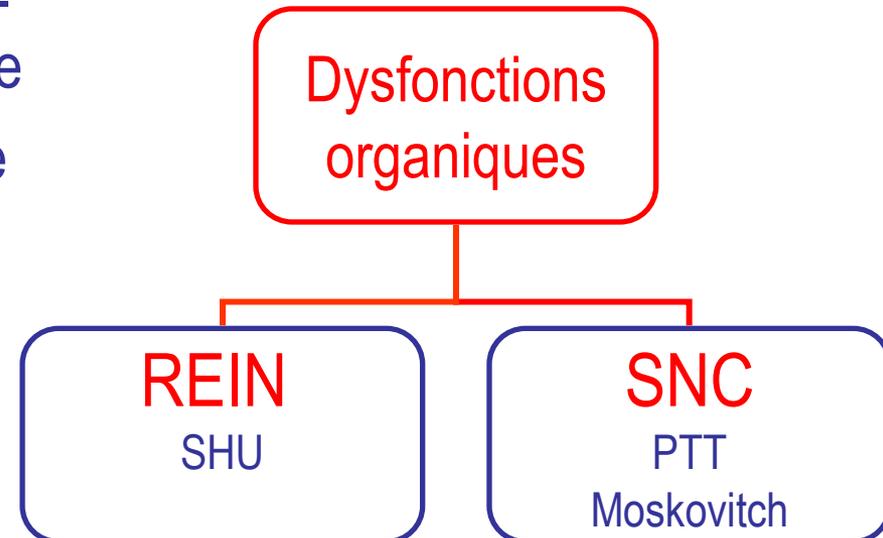
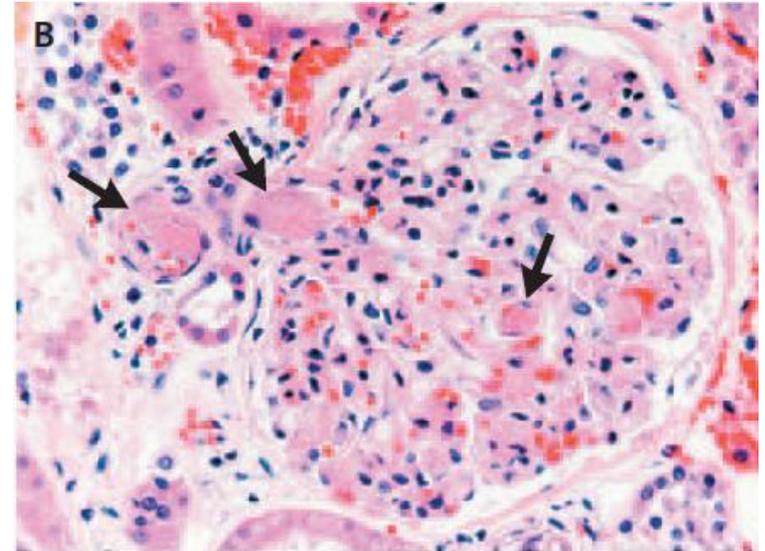
BRIEF REPORT

Open-Source Genomic Analysis of Shiga-Toxin–Producing *E. coli* O104:H4

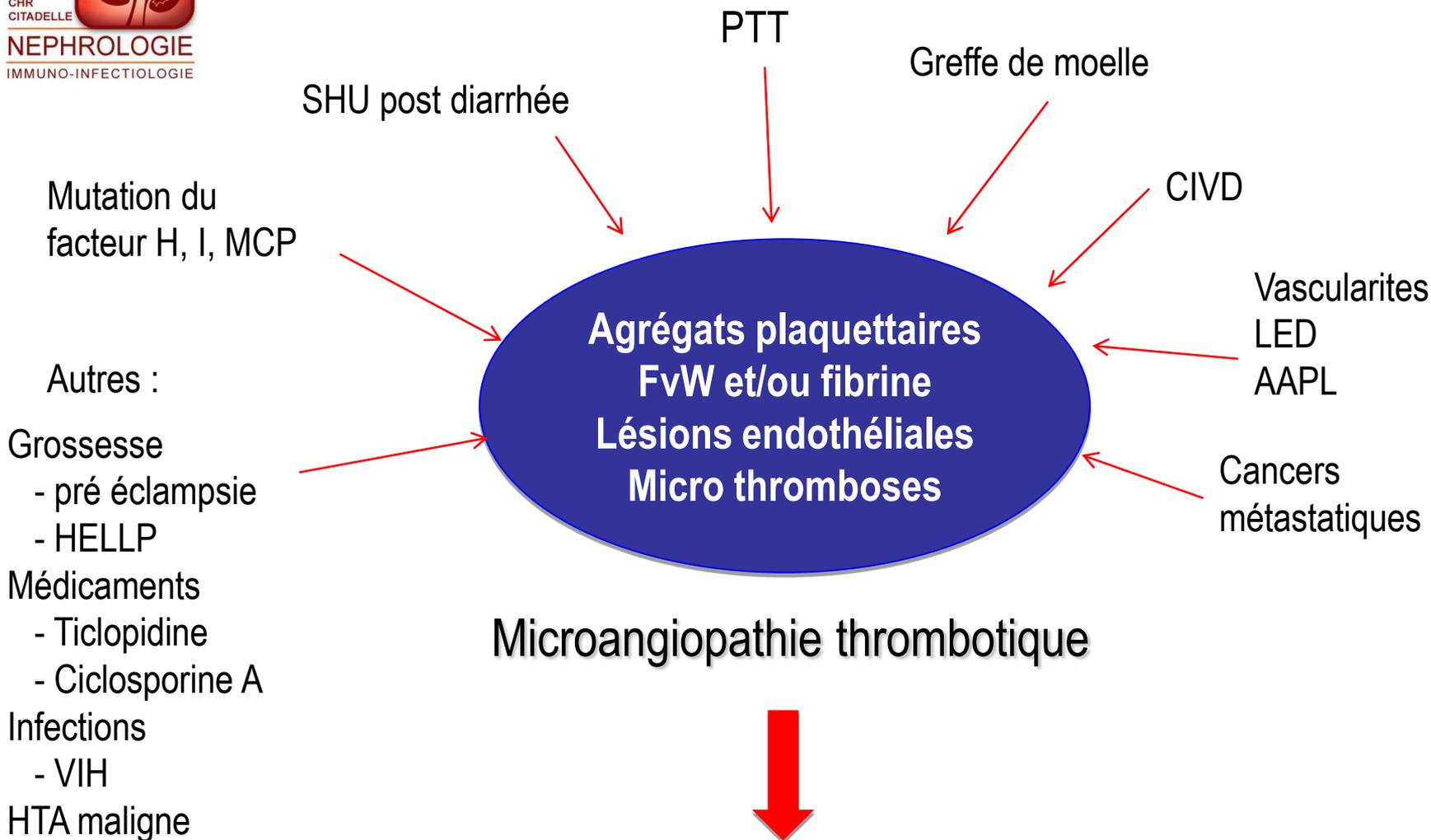
An outbreak caused by Shiga-toxin–producing *Escherichia coli* O104:H4 occurred in Germany in May and June of 2011, with more than 3000 persons infected. Here, we report a cluster of cases associated with a single family and describe an open-source genomic analysis of an isolate from one member of the family. This analysis involved the use of rapid, bench-top DNA sequencing technology, open-source data release, and prompt crowd-sourced analyses. In less than a week, these studies revealed that the outbreak strain belonged to an enteroaggregative *E. coli* lineage that had acquired genes for Shiga toxin 2 and for antibiotic resistance.

MAT : syndrome anatomo-clinique

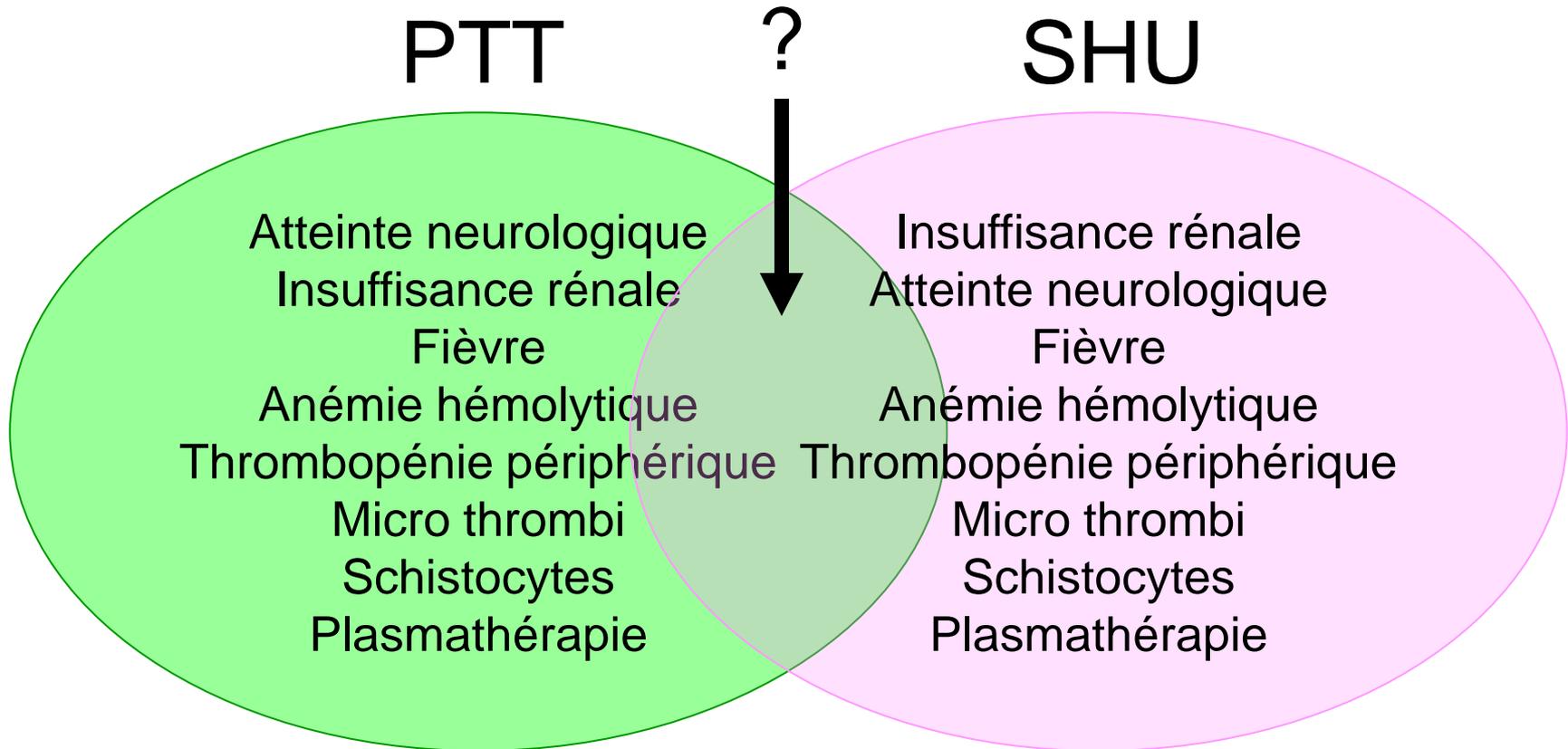
- Lésions histologiques :
 - MAT : lésions endothéliales initiales aboutissant à des thrombi au niveau des artérioles terminales et des capillaires
- Des signes clinico-biologiques :
 - **Anémie hémolytique** mécanique
 - **Thrombopénie périphérique** de consommation
 - Défaillance d'organe de sévérité variable



Spectre étendu des MAT

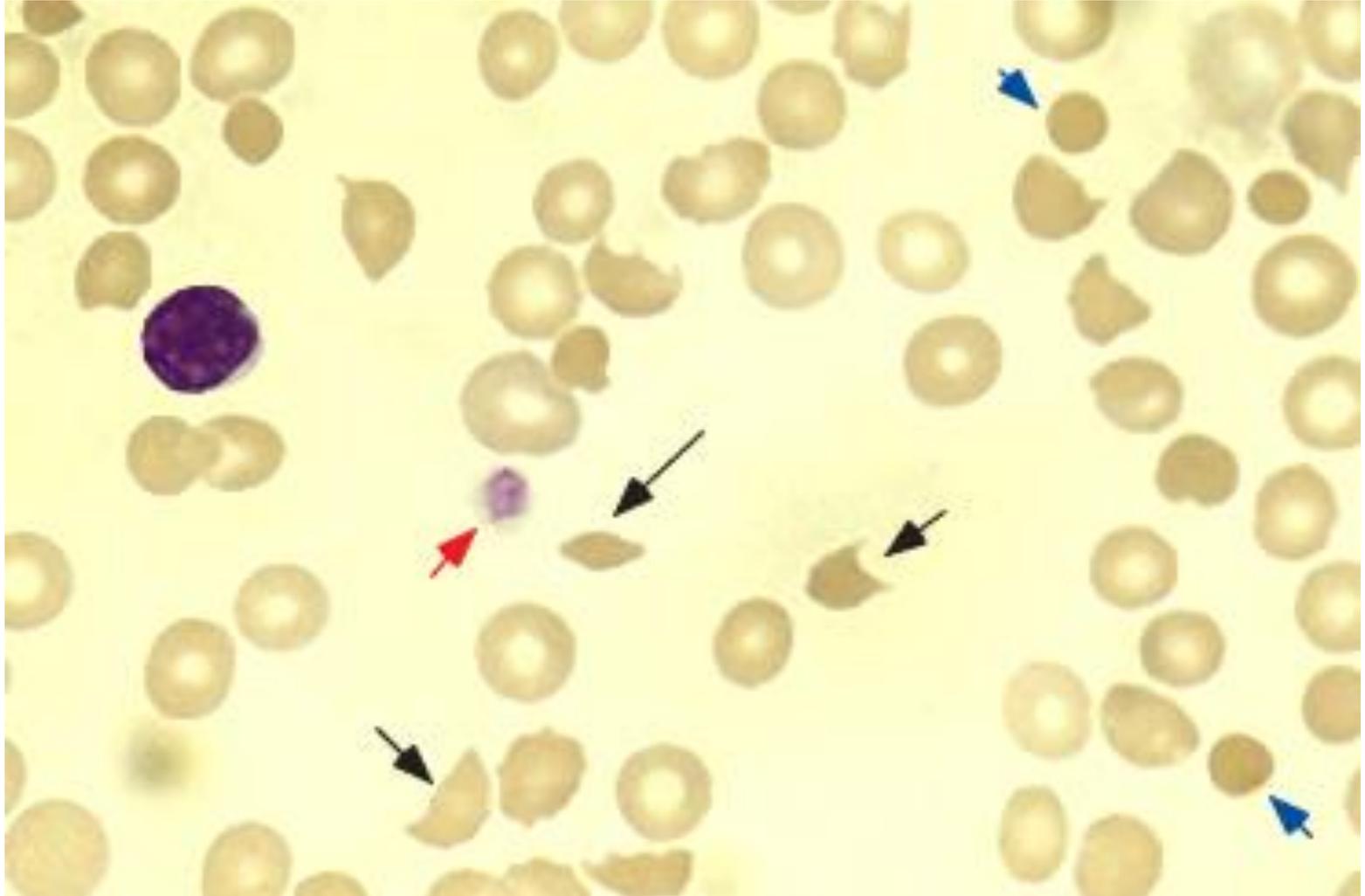


PTT – SHU – PTT/SHU – MAT ?



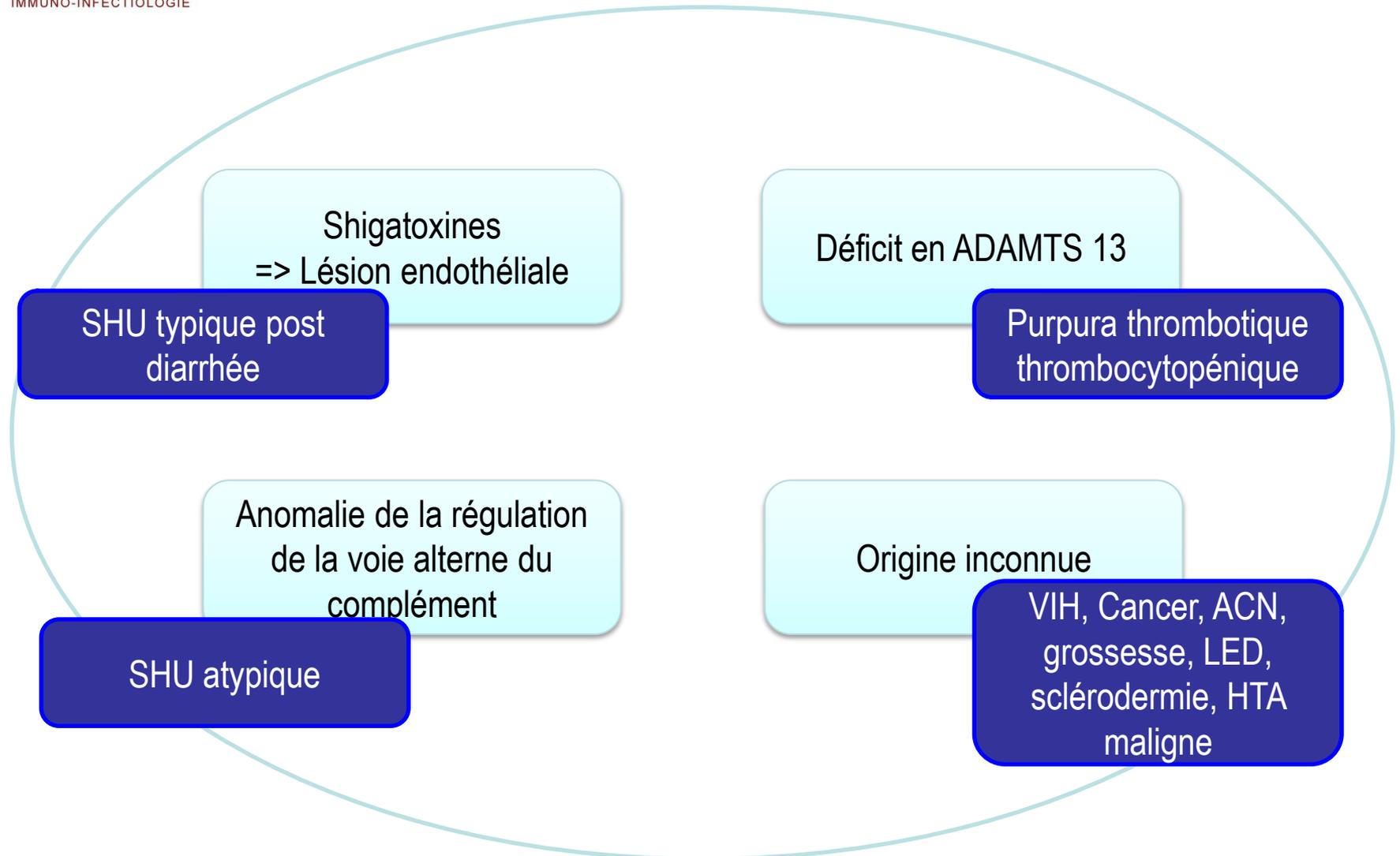
Même entité à expression clinique variable ?

Schistocytes



Les MAT

Physiopathologie



MAT

Une MAT doit être systématiquement évoqué devant :

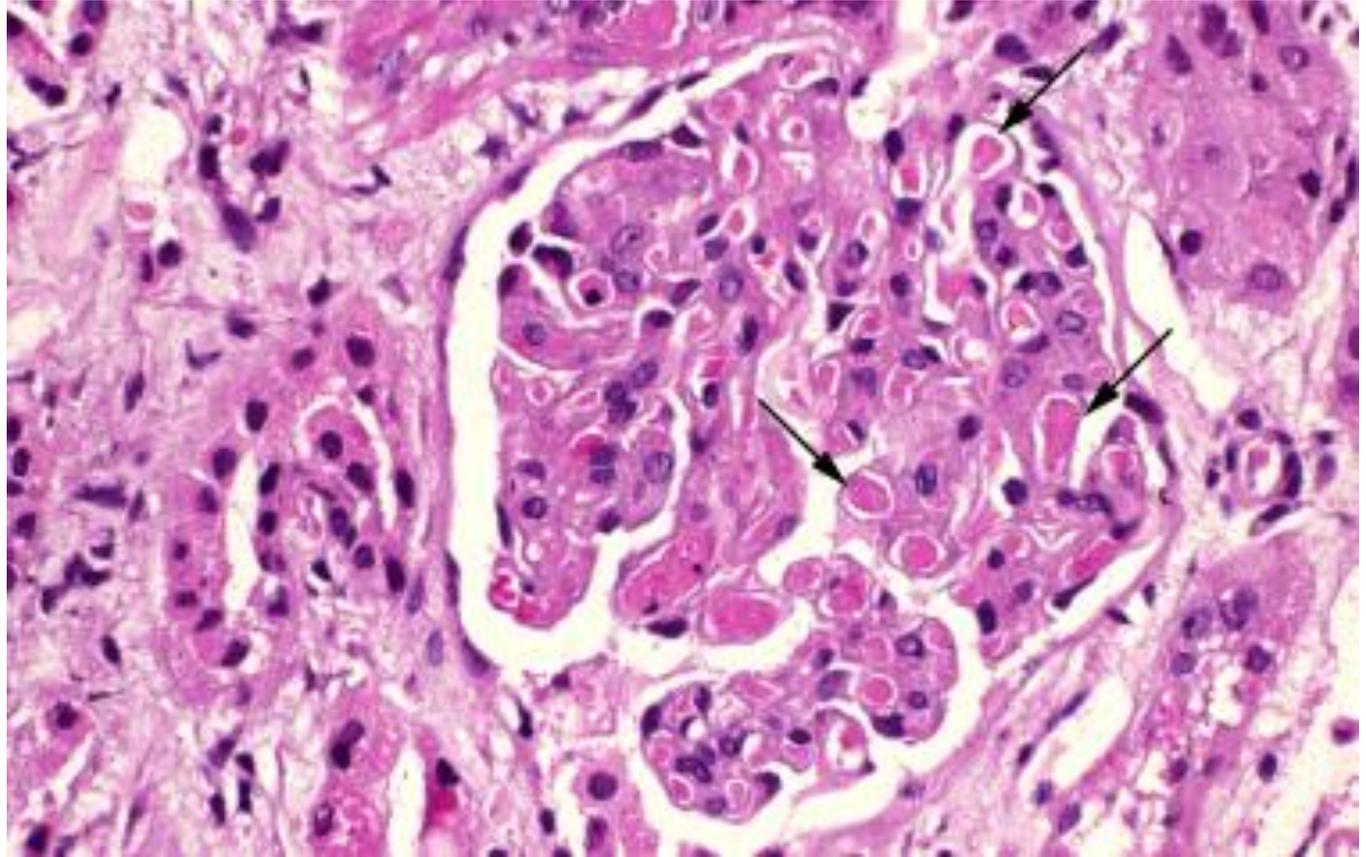
- Anémie hémolytique mécanique :

- Haptoglobine effondrée
- LDH élevés
- Hyperbilirubinémie
- Schizocytes sur frottis sanguin (5 à 10 %)
- réticulocytes augmentés (>120 000/mm³)
- test de coombs négatif

- Thrombopénie périphérique

- Défaillance d'organe : neurologique ou rénal

△△
PTT ? / SHU ?



LE SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE - SHU

Syndrome Hémolytique et Urémique

■ SHU typique

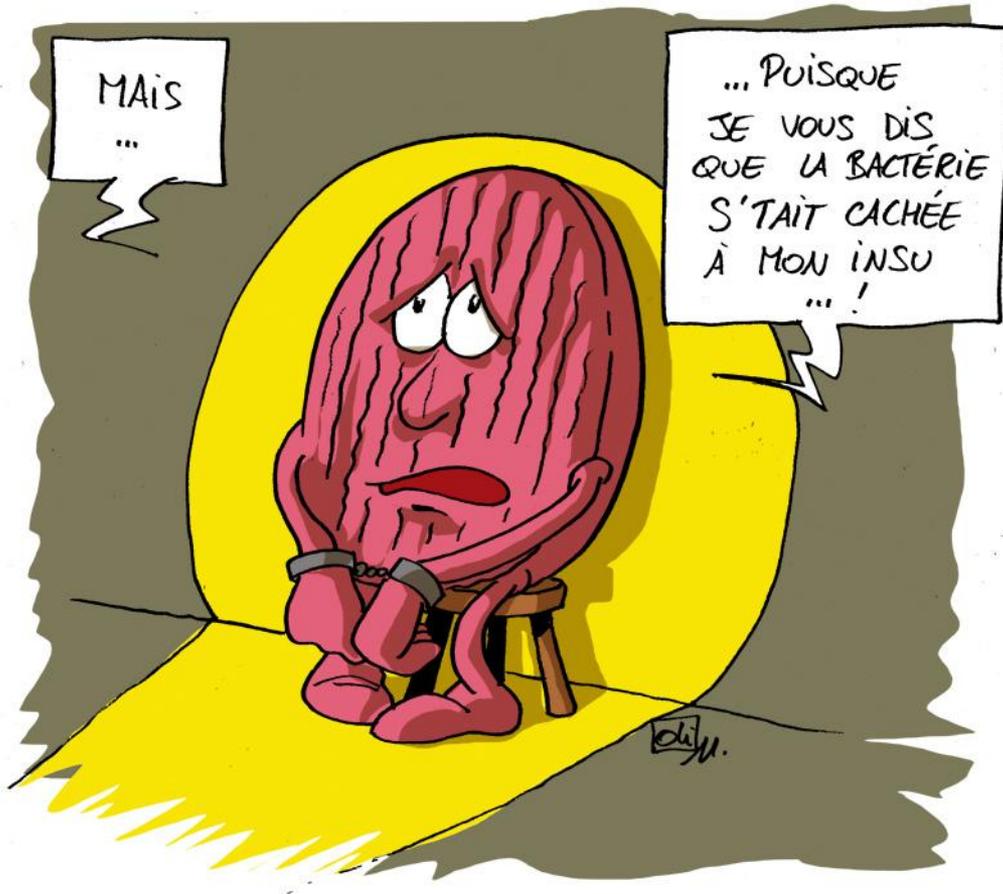
- = SHU post diarrhéique - épidémique
- > 90 % des cas = enfants
- *Escherichia coli*
 - Souches O157:H7 +++
 - Toxines Shiga-like
 - Stx-1
 - Stx-2 +++
- *S.pneumoniae*- SHU
 - Via neuraminidase

■ SHU atypique

- Adultes : > 90 % des cas
 - **Secondaire**
 - < Pathologies associées
 - Infection VIH
 - Cancer
 - LED
 - Médicaments
 - Post-partum
 -
 - **Primaire** (complément dysrégulation-associated SHU)
- Enfants : < 10 % des cas
 - **Primaire** (Déficit en facteur H, facteur I, facteur B, MCP, C 3)

SHU TYPIQUE

BURGER TERREUR!



SHU Typique

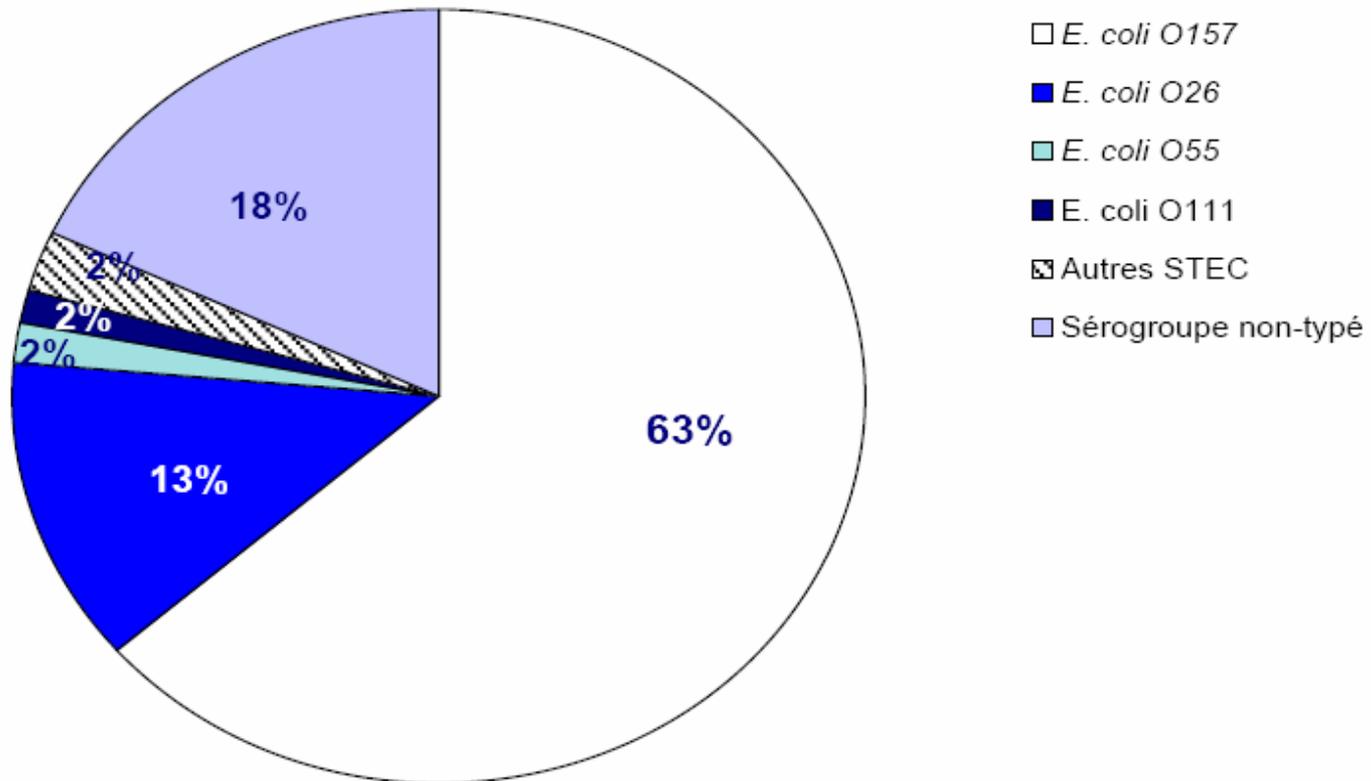
- Prédominance chez l'enfant
- Première cause d'insuffisance rénale aigüe de l'enfant
 - IRA sévère oligoanurique
 - HTA, parfois œdème pulmonaire
 - Protéinurie 1 à 2 g/24h (parfois néphrotique)
 - Pas d'hématurie
- Colite infectieuse : Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines
- Diarrhée :
 - 2 à 12 jours après la contamination alimentaire
 - sanglante dans 90% des cas
 - Abdomen très douloureux
- Exposition / facteurs de risque
 - viande hachée : 62% (dont 2/3 peu cuite)
 - Fromage au lait cru 15%
 - contact avec animaux de ferme 21%
 - Baignade 21%
 - Diarrhée entourage
 - famille 29%
 - collectivité 6%

Septembre 1997



SHU Typique

E. Coli – O157 : H7

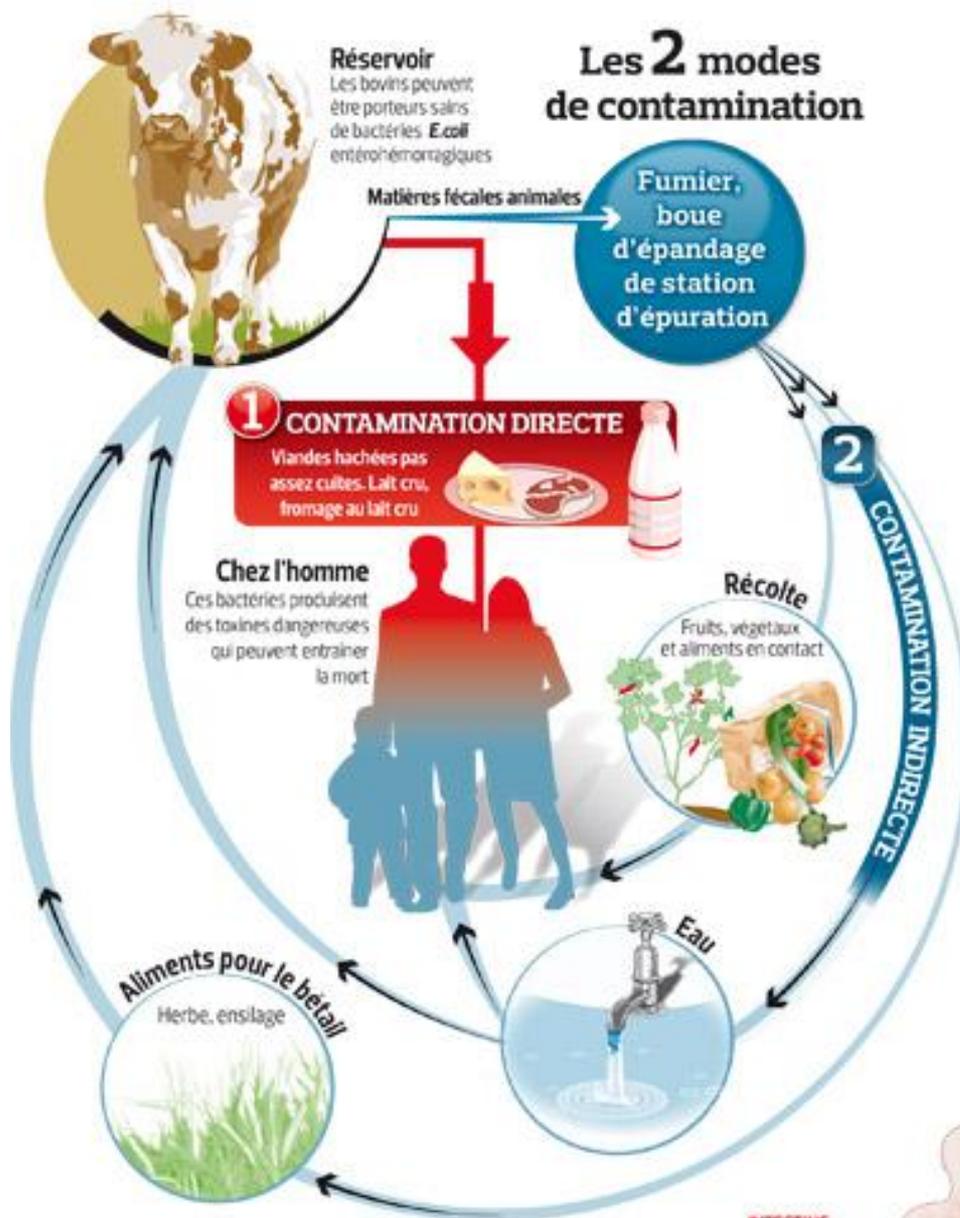


Épidémie en Allemagne : E Coli O154 : H4

Épidémie à Lille : E Coli O157 : H7

Épidémie à Bordeaux : E Coli O154 : H4

Les 2 modes de contamination



■ Précautions à prendre :

- Lavage des mains
- Rinçage des crudités et légumes crus
- Éviter la consommation d'aliments crus
- Faire bouillir ou cuire à cœur les aliments

- ▶ Lavage des mains
- ▶ Rinçage des crudités
- ▶ Éviter la consommation d'aliments crus
- ▶ Faire bouillir ou cuire à cœur les aliments

Précautions à prendre

INTESTINS
Diarrhées sanglantes, vomissements

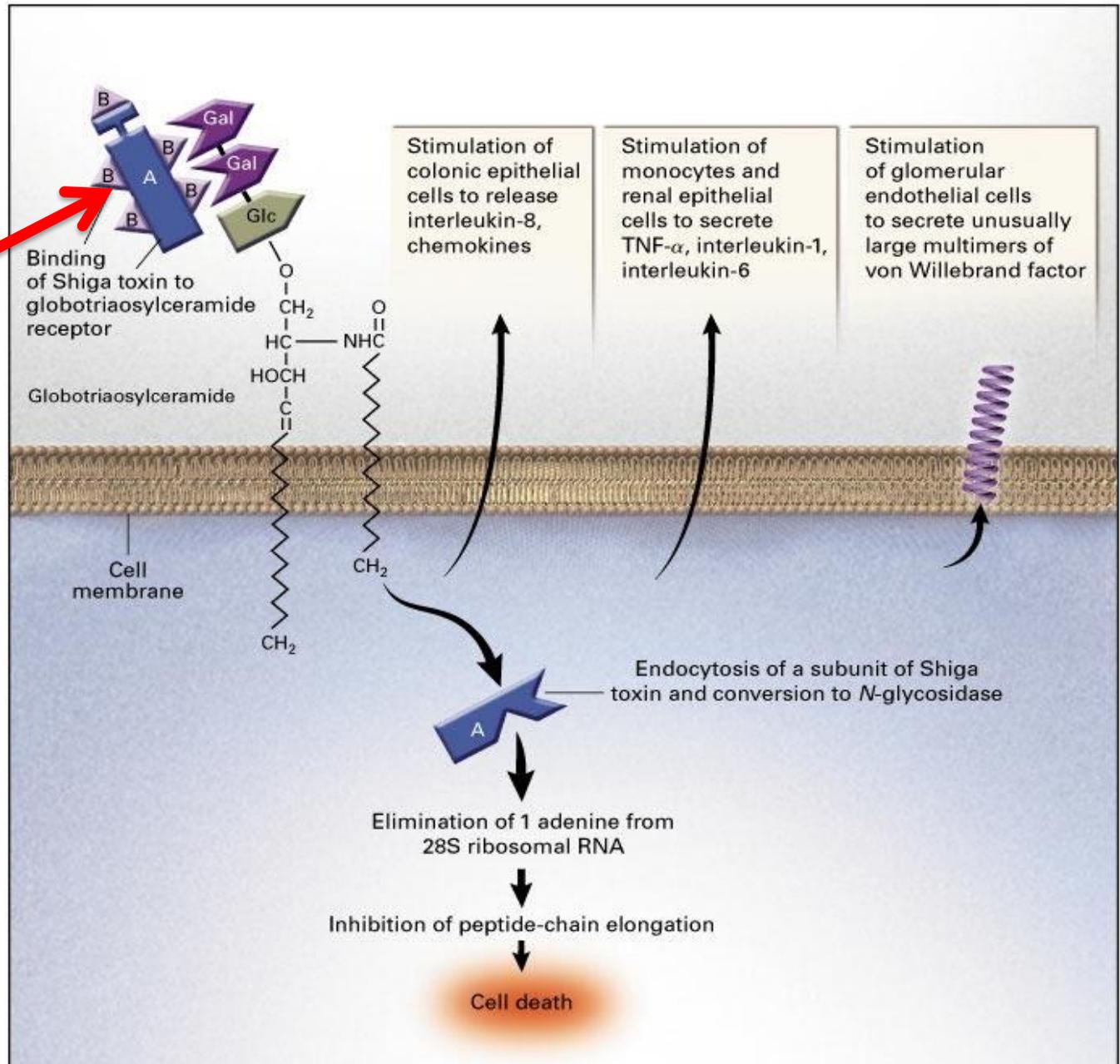


TÊTE
Forte fièvre, troubles neurologiques

REINS
Destruction des cellules sanguines, troubles rénaux sévères

Symptômes SHU (syndrome hémolytique et urémique)

Shiga Toxine

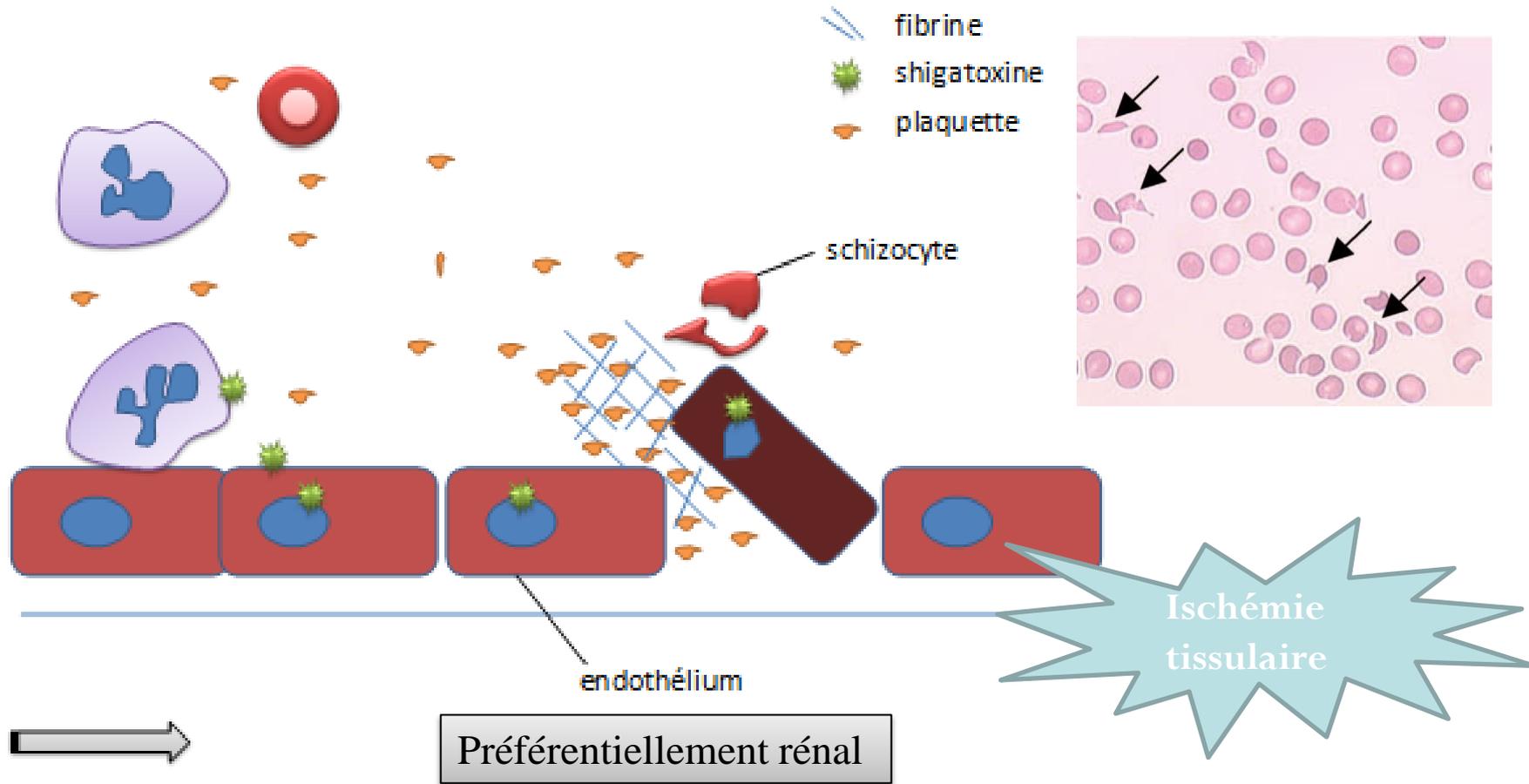


Inhibition de la synthèse protéique dans les cellules cibles telles que les cellules glomérulaires endothéliales

⇒ Apoptose de ces cellules => détachement

⇒ Exposition de la membrane basale sous-jacente

SHU typique post infectieux : Physiopathologie



Exposition de la membrane basale sous jacente, thrombogénique

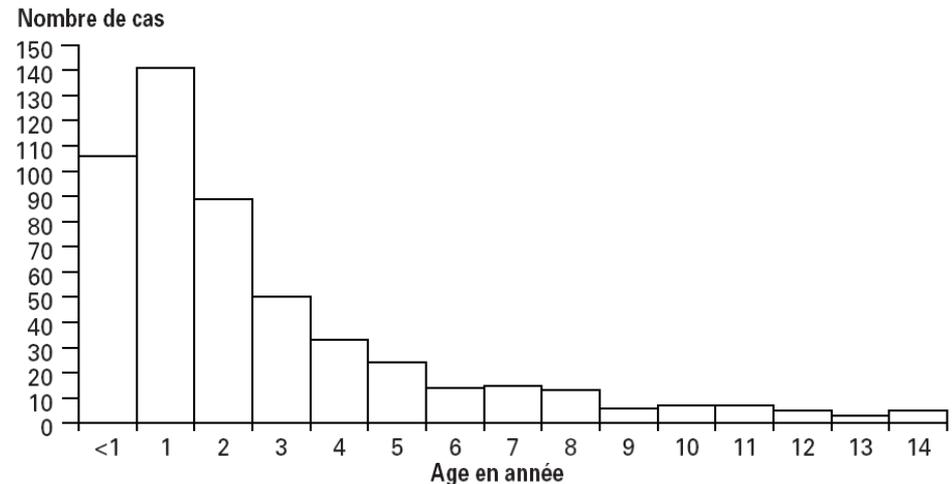
=> Activation des plaquettes et de la coagulation

EER : 2/3 des enfants

SHU Typique caractéristiques

- Diag + : Coproculture (Mac Conkey) ou détection des toxines (PCR), sérologie
- 96% de forme sporadique
- 80% : enfants de moins de 5 ans
- 50 % des cas entre juin et septembre.
- Le risque pour un enfant de 10 ans ayant une infection à E. coli O157:H7 de développer un SHU est de 15%

Distribution du nombre de cas de SHU chez les enfants de moins de 15 ans, par âge, France, 1996-2001



SHU typique gravité et évolution

- Facteurs de gravité
 - Fille < 5 ans
 - Diarrhée sanglante
 - Fièvre et vomissements
 - Leucocytose
 - Prise d'ATB pour cette diarrhée (lyse bactérienne massive dans la lumière digestive)
- Évolution
 - 50 % EER
 - 75 % transfusions
 - 25 % atteintes neurologiques
 - 3-5 % de mort à la phase aiguë
 - Pronostic rénal
 - Récupération pour les SHU de novo
 - IRC au long terme fréquente si néphropathie antérieure

SHU typique

Traitement

- Antibiotique ?
 - NON sauf si sepsis
- Traitement de support uniquement
 - Dialyse
 - Contrôle de la PA : IEC - ARAlI
- Traitements non efficaces
 - Héparine et agents fibrinolytiques
 - Transfusions plaquettaires
 - Infusions plasmatiques et plasmaphérèses (sauf formes très sévères avec atteinte neurologiques)
 - stéroïdes

SHU ATYPIQUE

Viktor, 7 ans, en vie grâce à un traitement de 18.000 euros par mois

vendredi 03 mai 2013 à 15h58

Des dizaines de patients, dont le petit Viktor, souffrent d'une maladie rare pour laquelle il existe un remède. Cependant, celui-ci est hors de prix et n'est pas remboursé.



Cas clinique

- K.P. ♂ 16 ans
- Admission aux urgences le 26/01/2013
 - Fièvre persistante depuis 48 h
 - Infection VRS : toux, expectorations blanchâtres
 - AEG importante
 - Pas de diarrhée
 - 1 épisode d'hématurie macroscopique

Cas clinique (suite)

| | 26/01/2013 13:57 Complète | Norme | Unité |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|----------------------------------|
| GENERAL - Sang complet | | | |
| <i>Sang complet.</i> | | | |
| Globules blancs: | 5.04 | 3.84-9.84 | 10 ³ /mm ³ |
| Globules rouges: | ↑ 5.42 | 4.03-5.29 | 10e6/mm ³ |
| Hémoglobine: | ↑ 16.3 | 11.0-14.5 | g/dL |
| Hématocrite: | ↑ 46.6 | 33.9-43.5 | ‰ |
| MCV: | 86 | 77-89 | μ ³ |
| MCH: | 30.1 | 25.2-30.2 | pg |
| MCHC: | ↑ 35.0 | 31.8-34.8 | g/dL |
| Plaquettes: | ↓ 35 | 175-332 | 10 ³ /mm ³ |
| Agrégation: | Absence d'agrégats plaquettaires. | | |
| MPV: | 10.6 | 9.3-12.1 | μ ³ |
| RDW | 13.6 | 12.0-13.6 | ‰ |
| Recherche de schizocytes: | ↑ 24 | <3 | /10 ³ GR |
| Haptoglobine | ↓ <0.20 | 0.30-2.00 | g/L |
| GENERAL - BILAN RENAL ELECTROLYTES | | | |
| . | | | |
| Urée: | ↑ 63 | 10-40 | mg/dL |
| Créatinine: | ↑ 1.96 | 0.60-1.20 | mg/dL |
| Sodium: | 139 | 135-145 | mmol/L |
| Potassium: | 3.9 | 3.5-4.9 | mmol/L |
| Chlore: | 100 | 96-108 | mmol/L |
| Calcium: | 9.3 | 8.6-11.0 | mg/dL |
| Dosage du C3: | ↓ 75 | 90-180 | mg/dL |
| Dosage du C4: | ↑ 45 | 10-40 | mg/dL |

Cas clinique (suite)

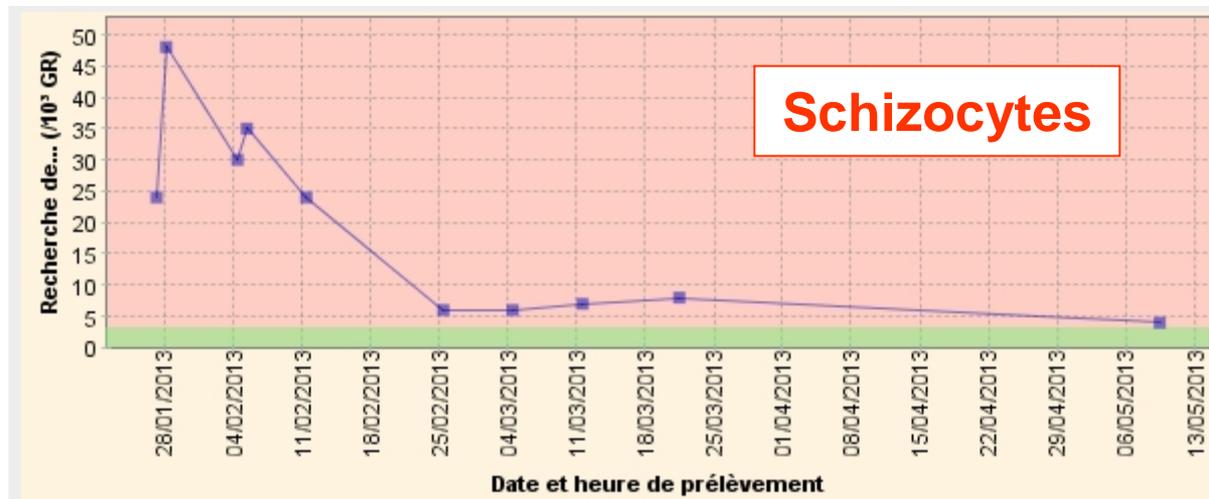
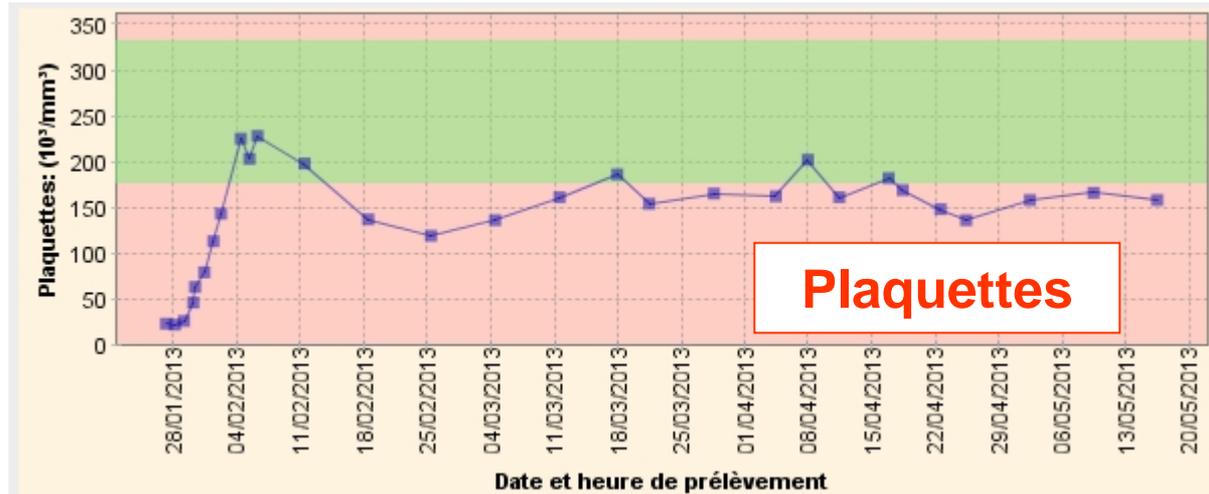
| | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------|-----------|
| | 27/01/2013 00:00 Complète | Norme | Unité |
| GENERAL - NOUVELLES ANALYSES | | | |
| Facteur H concentration*: | 49 | 37-73 | mg/dL |
| Facteur H activité*: | ↓ 17 | 86-103 | § |
| Facteur I concentration*: | 7.4 | 4-10.7 | mg/dL |
| CD45*: | 99.9 | 95.0-100.0 | § leuco |
| CD46 (MCP)*: | 99.5 | 95.0-100.0 | § granulo |
| CD46 intensité*: | 93.0 | | MFI |
| CD46 intensité relative*: | ↓ 67.0 | >80.0 | § |

-Pas d'AC anti facteur H

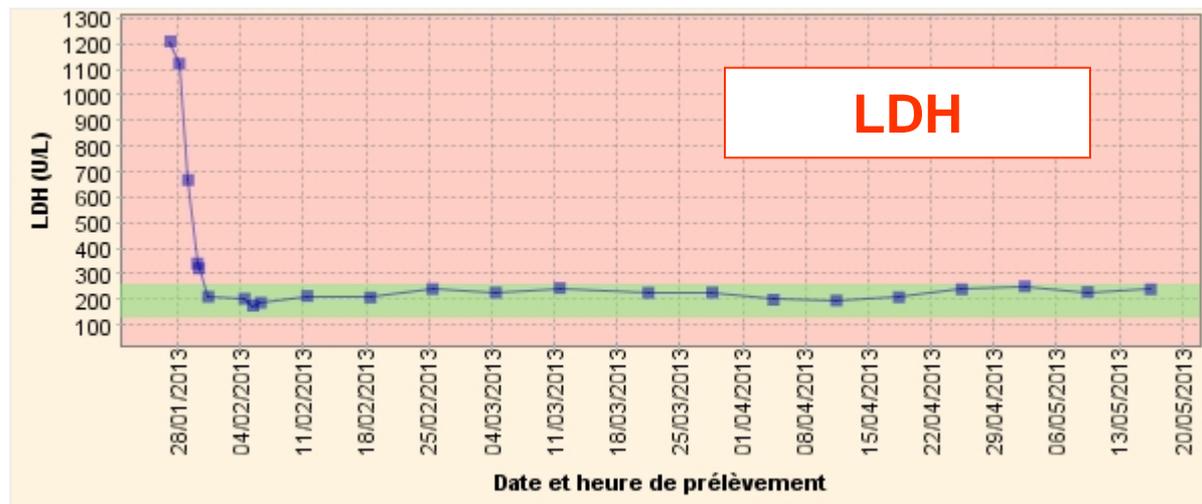
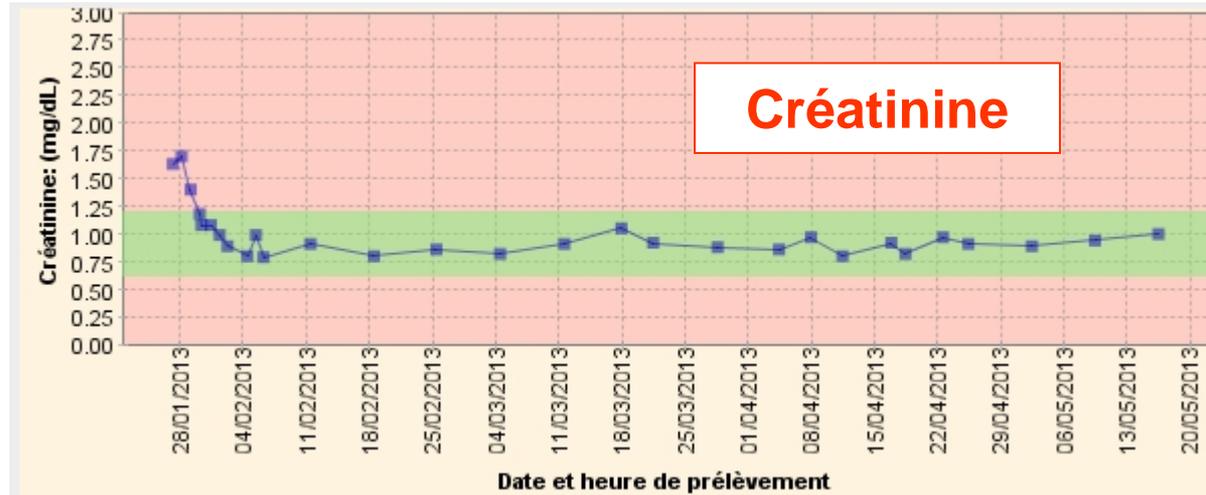
-Analyse génétique CMF : aucune mutation clairement établie, mais on retrouve un variant rare non décrit à ce jour dans un des domaines du facteur H

Cas clinique

évolution biologique



Cas clinique évolution biologique



SHU atypique

- 10% des cas de SHU
- Mortalité 25%
- Touche enfant et adulte
- Cas Sporadiques et Familiaux
- **Récidives fréquentes**
- Dysfonction du système de régulation du complément :
 - Facteur H (CFH)
 - Cofacteur membranaire (MCP / CD46)
 - Facteur I (CFI)
 - Facteur B (CFB)
- Facteur déclenchant (infection ?)
 - Agression de l'endothélium
 - déclenchement de la coag.
- Déficit de régulation de la voie alterne du complément

Caprioli, Blood 2006

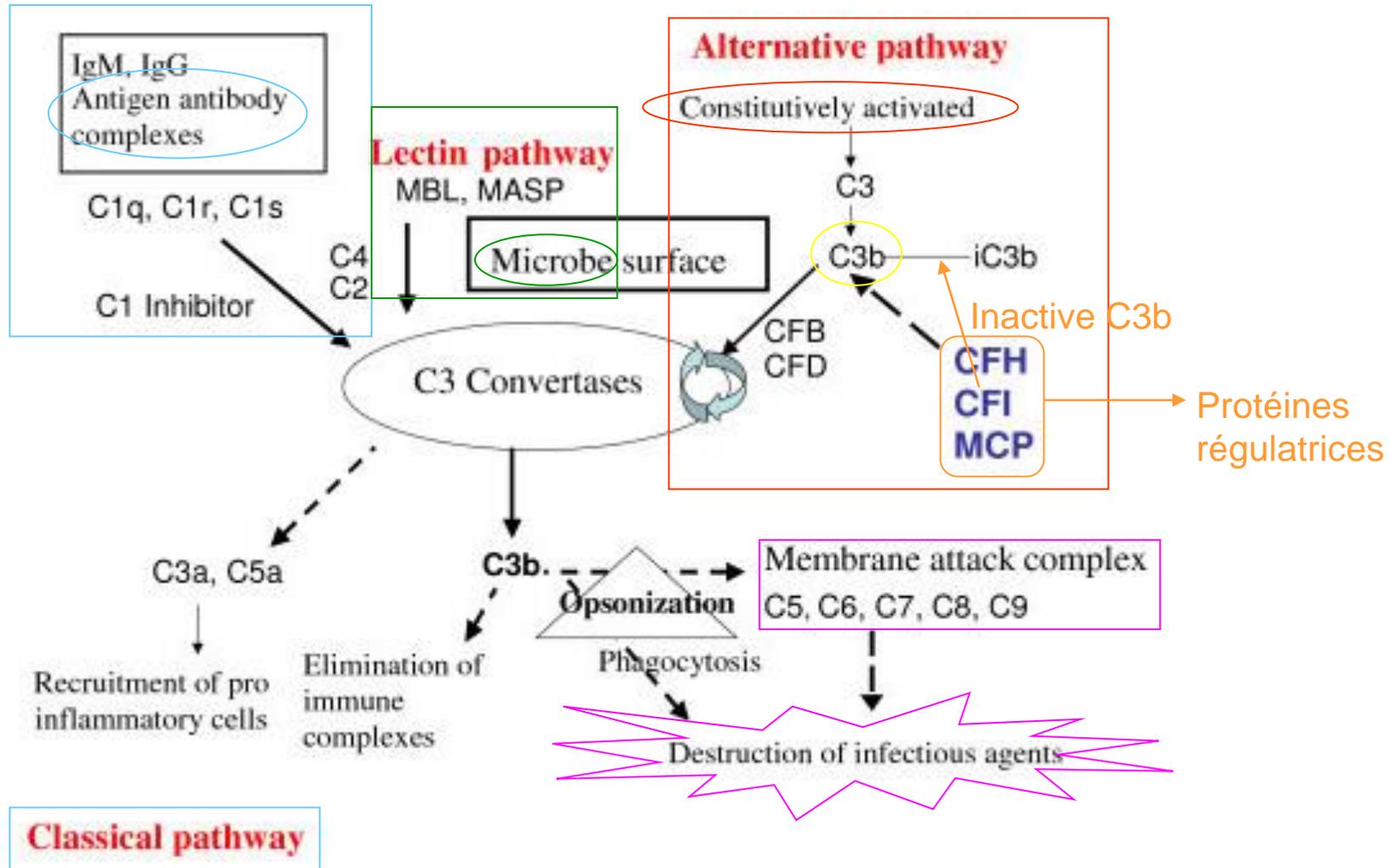
Sellier-leclerc , J Am Soc Nephrol 2007

Noris, NEJM 2009

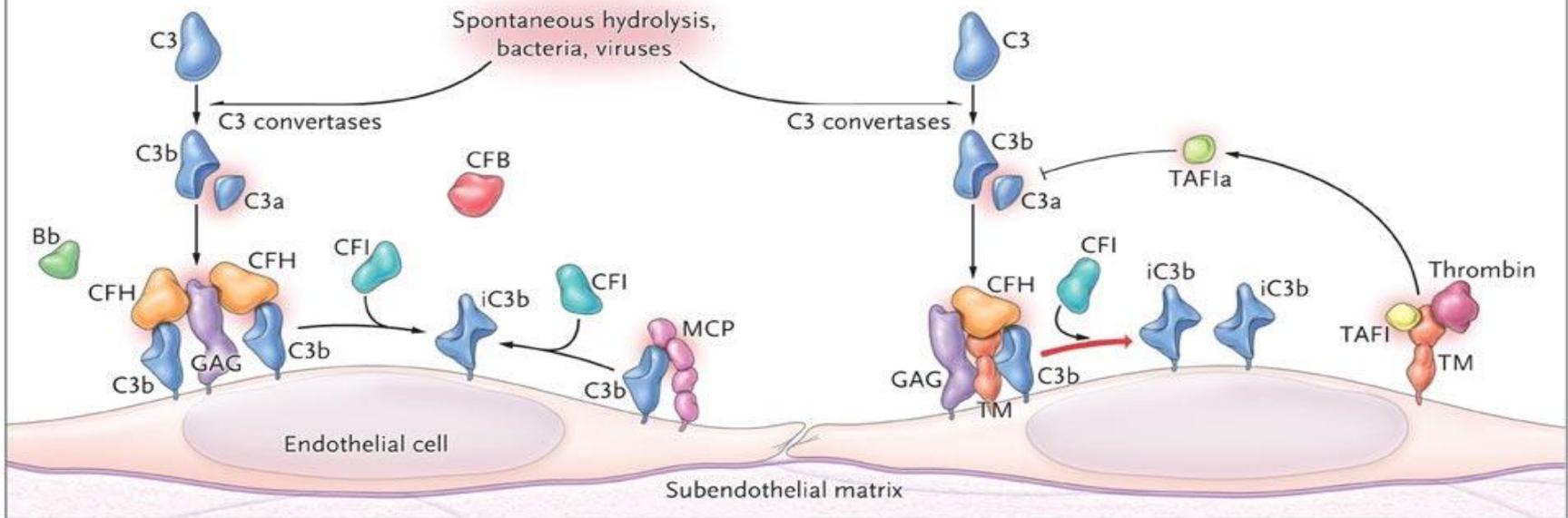
Le système du complément

- Cascade de protéines de l'inflammation
 - Soit en circulation dans le plasma
 - Soit ancrées dans les membranes cellulaires
- Activation du complément :
 - Élimination des substance étrangères (micro-organismes,...)
- 3 voies d'activation :
 - Voie classique : activation par complexe Ag-Ac
 - Voie des lectines : activation par liaison directe à la membrane bactérienne
 - Voie alterne : activation permanente, mais système de régulation important
 - Lyse des microbes
 - Principale mécanisme de défense contre les infections
 - Système de régulation très strict : facteur H (CHF) , facteur I (CIF) et MCP ou CD46

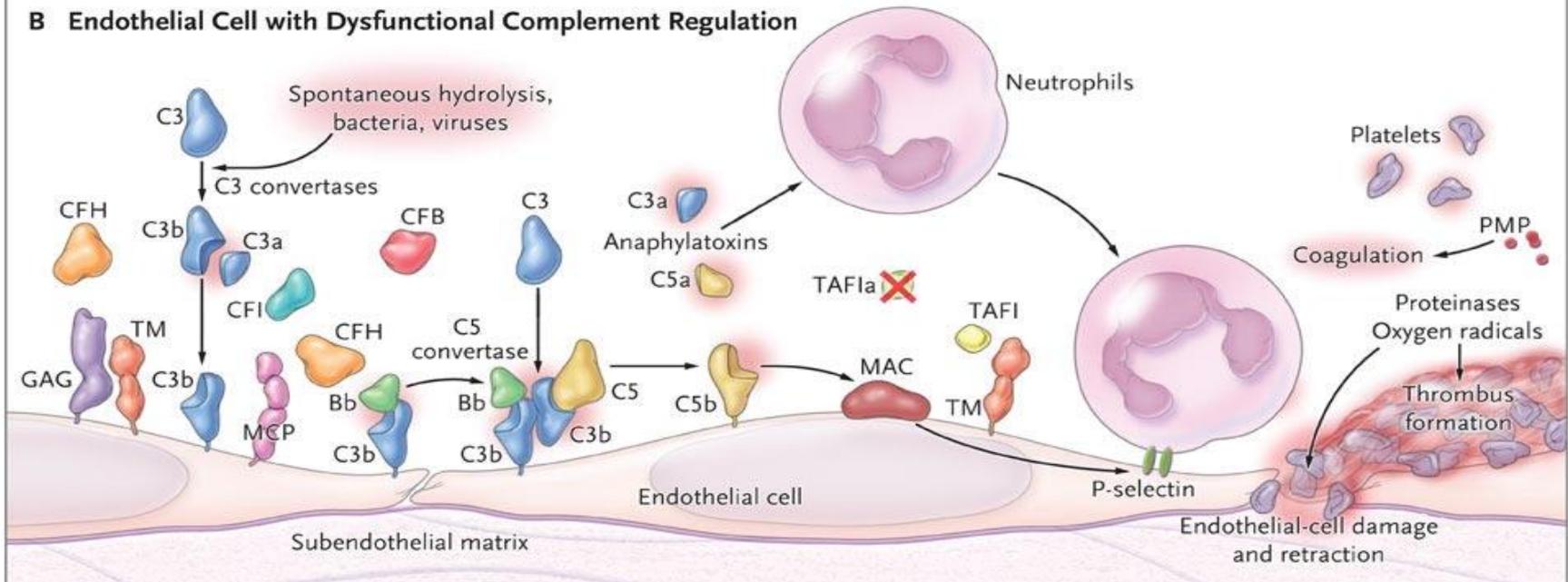
Les 3 voies de l'activation du complément



A Normal Endothelial Cell



B Endothelial Cell with Dysfunctional Complement Regulation



Classification of Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.

Table 1. Classification of Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.*

| Form of Disease | Complement Abnormalities |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Familial | Mutations in <i>CFH</i> , 40–45%; in <i>CFI</i> , 5–10%; in <i>C3</i> , 8–10%; in <i>MCP</i> , 7–15%; in <i>THBD</i> , 9%; and in <i>CFB</i> , 1–2%. |
| Sporadic | |
| Idiopathic | Mutations in <i>CFH</i> , 15–20%; in <i>CFI</i> , 3–6%; in <i>C3</i> , 4–6%; in <i>MCP</i> , 6–10%; in <i>THBD</i> , 2%; and in <i>CFB</i> , 2 cases; <u>anti-<i>CFH</i> antibodies: 6–10%</u> |
| Pregnancy-associated HELLP syndrome | Mutations in <i>CFH</i> , 20%; in <i>CFI</i> , 15% Mutations in <i>CFH</i> , 10%; in <i>CFI</i> , 20%; and in <i>MCP</i> , 10% |
| Drugs | Rare <i>CFH</i> mutations (mostly unknown) |
| Organ transplantation | Mutations in <i>CFH</i> , 15%; in <i>CFI</i> , 16% |
| Human immunodeficiency virus infection | Unknown† |
| Cancer | Unknown† |

* HELLP denotes hemolytic anemia, elevated liver enzymes, and low platelet count.

† There are no published data on the frequency of complement gene mutations or anti-*CFH* autoantibodies in patients with this condition.



Genetic Abnormalities and Clinical Outcome in Patients with Atypical HUS

Table 2. Genetic Abnormalities and Clinical Outcome in Patients with Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.*

| Gene | Protein Affected | Main Effect | Frequency % | Response to Short-Term Plasma Therapy† | Long-Term Outcome‡ | Outcome of Kidney Transplantation |
|------------|---------------------------|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| CFH | Factor H | No binding to endothelium | 20–30 | Rate of remission: 60% (dose and timing dependent) | Rate of death or ESRD: 70–80% | Rate of recurrence: 80–90%§ |
| CFHR1/3 | Factor HR1, R3 | Anti-factor H antibodies | 6 | Rate of remission: 70–80% (plasma exchange combined with immunosuppression) | Rate of ESRD: 30–40% | Rate of recurrence: 20%¶ |
| MCP | Membrane cofactor protein | No surface expression | 10–15 | No definitive indication for therapy | Rate of death or ESRD: <20% | Rate of recurrence: 15–20%¶ |
| CFI | Factor I | Low level or low cofactor activity | 4–10 | Rate of remission: 30–40% | Rate of death or ESRD: 60–70% | Rate of recurrence: 70–80%§ |
| CFB | Factor B | C3 convertase stabilization | 1–2 | Rate of remission: 30% | Rate of death or ESRD: 70% | Recurrence in one case |
| C3 | Complement C3 | Resistance to C3b inactivation | 5–10 | Rate of remission: 40–50% | Rate of death or ESRD: 60% | Rate of recurrence: 40–50% |
| THBD | Thrombomodulin | Reduced C3b inactivation | 5 | Rate of remission: 60% | Rate of death or ESRD: 60% | Recurrence in one case |

* ESRD denotes end-stage renal disease.

† Remission was defined as either complete remission or partial remission (i.e., hematologic remission with renal sequelae).

‡ The long-term outcome was defined as the outcome 5 to 10 years after onset.

§ Patients in this category were eligible for combined liver and kidney transplantation.

¶ Patients in this category were eligible for single kidney transplantation.

SHU atypique

- Exploration de la voie alterne du complément
 - Dosage C3 et C4
 - Etude du facteur H, du facteur I, du facteur B (dosage antigénique, dosage d'activité, séquençage du gène)
 - Etude de MCP (CD46) à la surface des leucocytes
- Risque de récurrence post-transplantation!

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE – PTT

Purpura Thrombotique Thrombocytopénique - PTT

Moschkowitz E. Acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaires: an undescribed disease. Arch Intern Med 1925; 36:789-93

- Premier cas décrit en 1924 par Moschkowitz
 - Jeune femme de 16 ans
 - Meurt en 15 jours
 - Anémie importante
 - Fièvre
 - Puis hémiplégie et coma
- Histologie : thromboses multiples des petits vaisseaux de très nombreux organes profonds

PTT

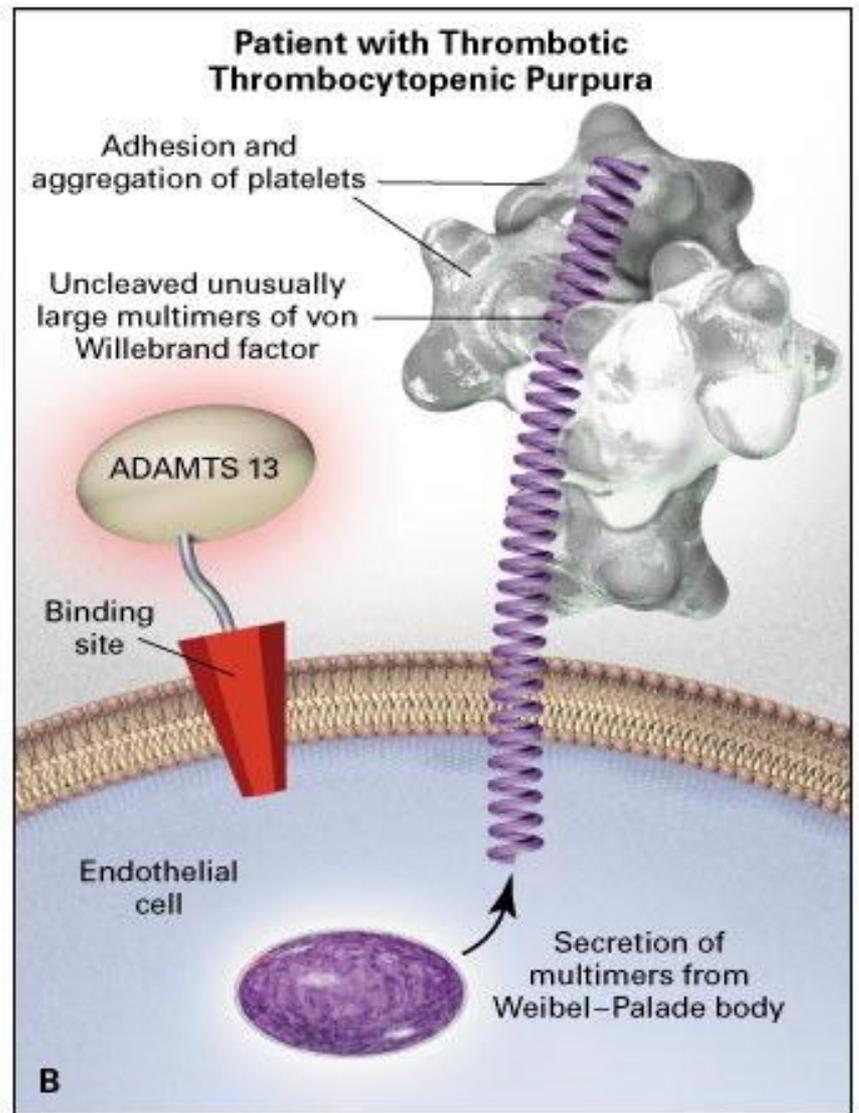
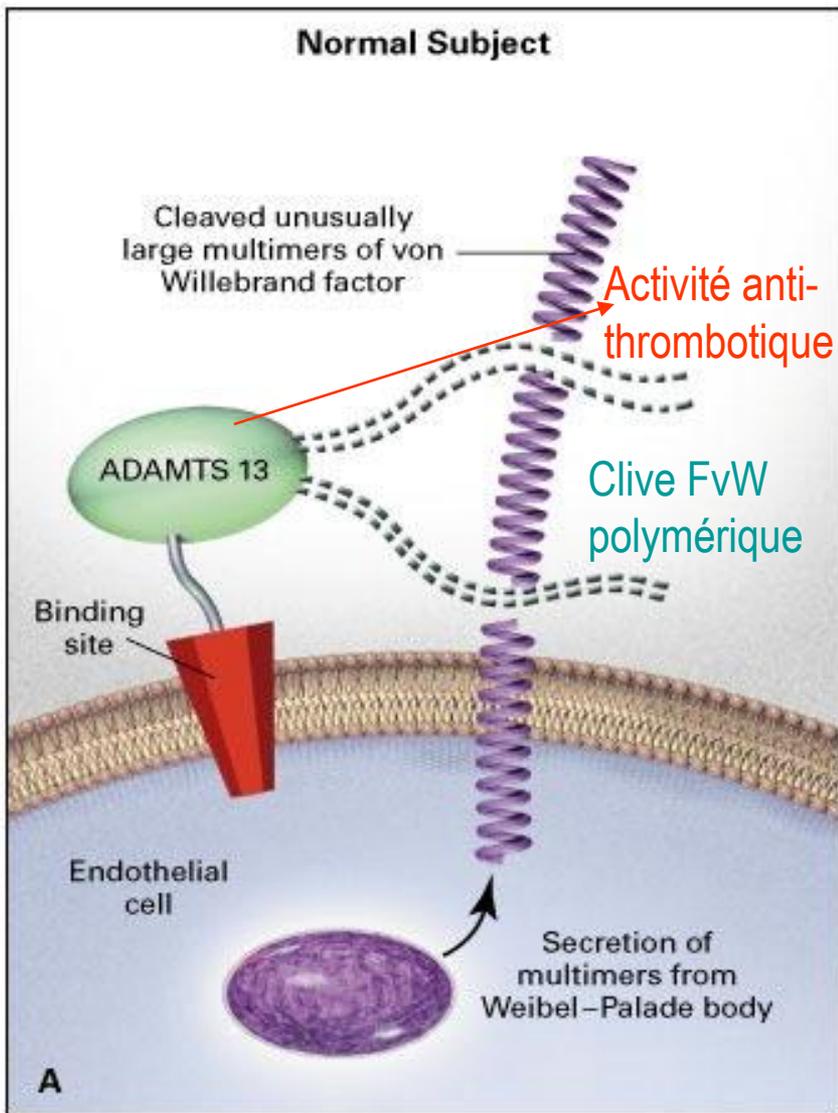
- Début **brutal**
- 3 F / 1 H (premier cas rapporté masculin en 1946)
- Incidence : 4 cas par million d'habitants et par an
- Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes principaux :
 - **Fièvre** : 59 à 98 % des cas
 - **Manifestations neurologiques centrales** (84 à 92 % des cas): céphalées, confusion, 20% crise convulsive, déficits moteurs/sensitifs ; atteinte fugace et fluctuante
 - **Atteinte rénale** : 50 % des cas, **modérée** (protéinurie minime, discrète IR) sauf si néphropathie sous jacente
 - **Anémie hémolytique mécanique**
 - **Thrombopénie périphérique**
- Tous les organes peuvent être touchés : cardiaque, pulmonaire, digestive, syndrome hémorragique, pancréatite...

PTT

Déficit en ADAMTS13

(A Desintegrin And Metalloprotéase with ThromboSpondin-13 motifs) **métalloprotéinase** clivant les multimères de **FvW** de très haut poids moléculaire

- Forme héréditaire (récessif)
 - **carence constitutionnelle** de la protéase du FvW (ADAMTS 13)
- Forme non familiale (>90%) (déficit acquis)
 - Présence d'un **inhibiteur** de la protéase du FvW (ADAMTS 13)
 - Des **auto-anticorps inhibiteurs (IgG) anti- ADAMTS13** sont présents chez de nombreux patients avec un PTT (50 à 90%)
- Les patients atteints d'un SHU n'ont pas (peu) d'anomalie



Facteur von Willebrand = glycoprotéine synthétisée par cellules endothéliales et mégacaryocytes
 => adhésion + agrégation des plaquettes en cas de brèche vasculaire

Déficit en ADAMTS 13 => accumulation des formes multimériques de haut poids moléculaire du fvW => adhésion + agrégation plaquettaire

Clinical diagnosis: TTP versus HUS

| | Clinical diagnosis* | |
|-----------------------------------|---------------------|--------|
| | TTP | HUS |
| Number of subjects | 66 | 45 |
| Clinical characteristics● | | |
| Hemolytic anemia | 100 | 100 |
| Thrombocytopenia | 94 | 60 |
| Neurologic changes | 90 | 15 |
| Fever | 50 | 21 |
| Acute anuric renal failure | 2 | 98 |
| Laboratory findings● | | |
| Mean platelet count (per μ L) | 35,000 | 95,000 |
| Mean creatinine (mg/dL) | 1.8 | 4.1 |
| Decreased protease activity | 89 | 13 |
| Protease inhibitor present | 51 | 0 |

TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS: Hemolytic uremic syndrome; Protease: vWF cleaving protease (ADAMTS13).

* Physicians in 27 national participating centers in France enrolled 111 consecutive patients with thrombotic microangiopathy into this study. Participating centers were asked to choose between a diagnosis of TTP or HUS using the classical criteria of hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure, neurologic symptoms, and fever.

• With the exception of mean platelet count and creatinine, all numbers indicate the percent of patients with the listed finding.

Data from Veyradier, A, et al. *Blood* 2001; 98:1765.

- Libération de méga multimères FvW par les cellules endothéliales
- En l'absence d'ADAMTS 13, formation de microthrombi

Table 1 Proportion of patients with severely deficient ADAMTS-13 activity (defined as <5% of normal in all studies, except <10% in [96]) in reported TTP case series

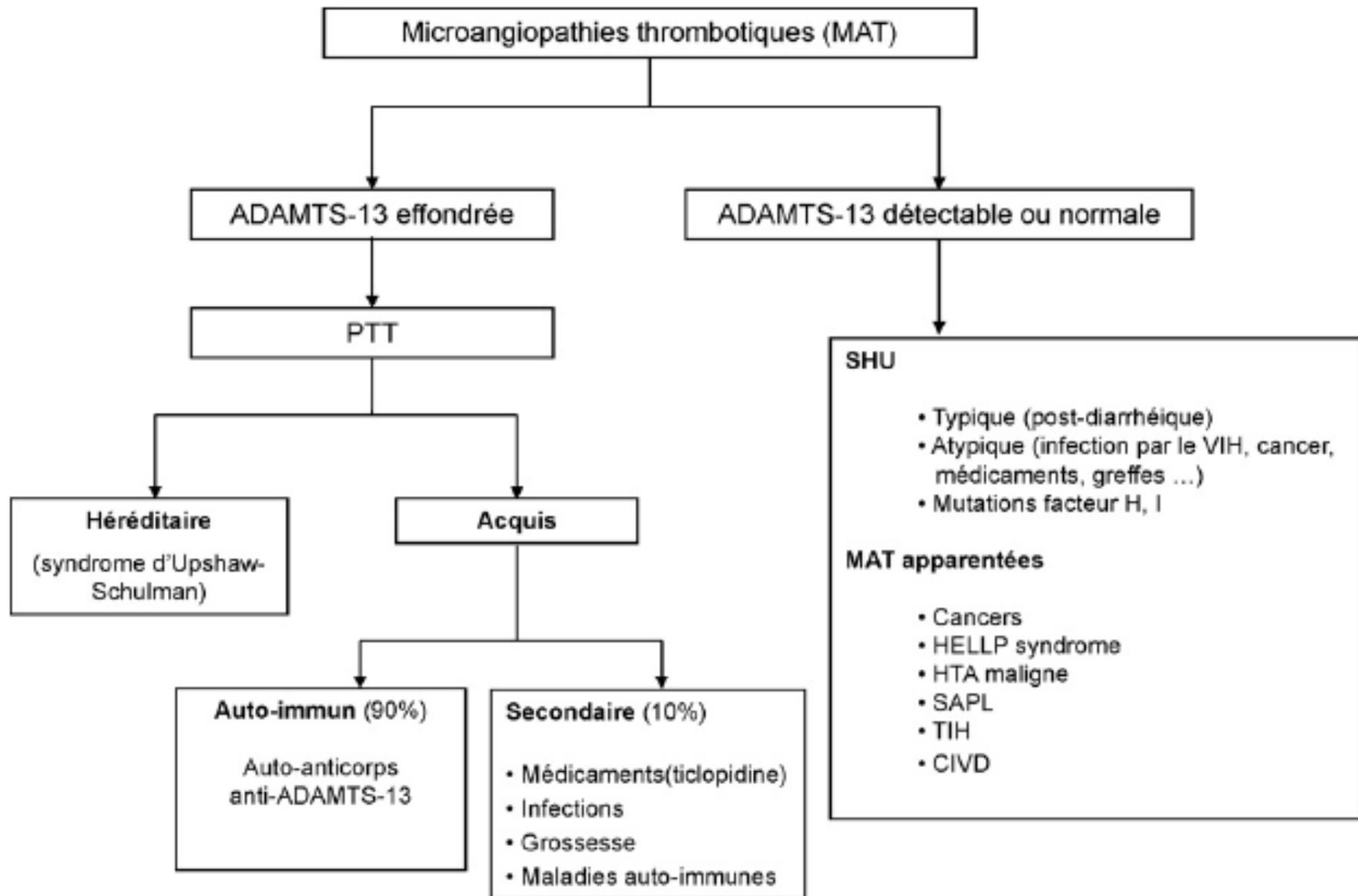
| Author [Reference] | Design of study | Severely deficient/total | Sensitivity (%) |
|-----------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Furlan <i>et al.</i> 1998 [25] | Retrospective, multicenter | 26/30* | 86 |
| Tsai and Lian 1998 [26] | Retrospective | 37/37* | 100 |
| Veyradier <i>et al.</i> 2001 [110] | Prospective, multicenter | 47/66* | 71 |
| Mori <i>et al.</i> 2002 [111] | Retrospective? | 12/18* | 66 |
| Vesely <i>et al.</i> 2003 [30] | Inception cohort, single center | 16/48 [†] | 33 |
| Matsumoto <i>et al.</i> 2004 [113] | Multicenter | 56/108 [‡] | 52 |
| Kremer Hovinga <i>et al.</i> 2004 [112] | Multicenter | 56/93 [‡] | 60 |
| Zheng <i>et al.</i> 2004 [114] | Single center, prospective | 16/20 [†] | 80 |
| Peyvandi <i>et al.</i> 2004 [96] | Multicenter | 48/100* | 48 |

Denominators refer to: *patients classified as having acute TTP; [†]patients classified as having acute idiopathic TTP; [‡]patients with first attack or relapse of acute idiopathic TTP.

=> Déficit ADAMTS 13 mis en évidence > 80% des PTT

PTT

- La prévalence des Ac anti ADAMTS13 est beaucoup plus faible dans les formes secondaires de PTT
 - grossesse, infections, maladies auto-immunes et de l'utilisation de médicaments comme la ticlopidine et clopidogrel
- Les PTT idiopathiques médiés par les anticorps sont moins sévères, que les formes secondaires mais le risque de récurrence de la maladie est plus élevé
- **Jusqu'à 40% des patients atteints de PTT récidivent**
- Le risque de récurrence est plus élevé chez les patients présentant un déficit en ADAMTS13 grave ou des auto-anticorps anti-ADAMTS13 persistant après rémission



Médicaments responsables (ou suspects d'être responsables) de la survenue d'une microangiopathie thrombotique (MAT).

Médicaments responsables de MAT

Ticlopidine

Clopidogrel

Ciclosporine A

Tacrolimus

Interféron-alpha

Estroprogestatifs

Quinine

Cisplatine

Mitomycine C

Bléomycine

Gemcitabine

Immunotoxine anti-CD22

Médicaments suspects d'être responsables de MAT

Cytosine arabinoside

Arsenic

D-pénicillamine



Faire les recherches d'un déficit en ADAMTS 13 et exploration de la voie alterne du complément au moindre doute

SHU atypique

PTT

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Risque de ne pas traiter une MAT

- MAT non traitée chez l'adulte évolue typiquement vers l'IRC irréversible et une détérioration neurologique (PTT)
- Avant les plasmaphérèses :
 - **mortalité > 90 %** Amorosie et al. Medicine 1966
- Depuis plasmaphérèses :
 - **Mortalité 15 %** Bell et al. NEJM 1991
 - Si réanimation : survie > 65 % Pene, ICM 2005
 - Corrélation significative entre le délai 1^{ier} symptôme- 1^{ier} EP et la survie => importance de la **rapidité de mise en oeuvre des EP**
- Si doute diagnostic, intérêt de débiter le traitement en attendant un éventuel autre diagnostic

Plasma thérapie (EP)

- **URGENCE THERAPEUTIQUE +++** *dans les 24 heures!*
 - étude rétrospective sur 32 patients avec PTT ou SHU.

Early diagnosis of TTP/HUS and prompt initiation of intensive plasma exchange emerged from this study as the most effective interventions for improving the prognosis of TTP/HUS patients.

Peirera et al. Ann Hematol 1995 :

- Indiquée dans toutes les MAT
 - sauf le SHU typique de l'enfant (traitement symptomatique),
 - l'HTA maligne (contrôle tensionnel),
 - HELLP (extraction foétale)

Mécanisme d'action des EP

- PTT:
 - Eliminer les multimères de fvW
 - Soustraire les anticorps anti-ADAMTS 13
 - Apport exogène d'ADAMTS 13 normal par le PFC

- SHU atypique:
 - Apport de CHF, CHI, CHB et C 3
 - Éliminer les auto anticorps anti facteur H
(EP+ immunosuppresseurs)

Plasma thérapie

Pourquoi est-ce raisonnable ?

- Un déficit ou une agression directe par des auto-Ac de la protéase de clivage du FvW (ADAMTS 13) est responsable de la majorité des PTT idiopathiques
 - Retrait des auto-Ac
 - Remplacement des ADAMTS 13 manquant
- L'accumulation des larges multimères de FvW mène à l'agrégation plaquettaire et à des thrombi
 - Retrait des larges multimères de FvW
- Le déficit en Facteurs de régulation de la voie alterne du complément ou la présence d'auto Ac anti Facteur H est fréquent dans les SHU atypiques
 - Retrait des auto-Ac anti-Facteur H
 - Remplacement des facteurs de régulation manquants

Plasmaphérèses versus Infusions de plasma ?

- L'hyper volémie limite l'infusion de plasma
- Répondeurs :
 - Plasmaphérèses : 47 %
 - Infusions de plasma : 25 %
- Mortalité :
 - Plasmaphérèses : 4 %
 - Infusions de plasma : 16 %
- Rémission à 6 mois :
 - Plasmaphérèses : 78 %
 - Infusions de plasma : 49 %
- Conclusions : **Plasmaphérèses > Infusions de plasma**

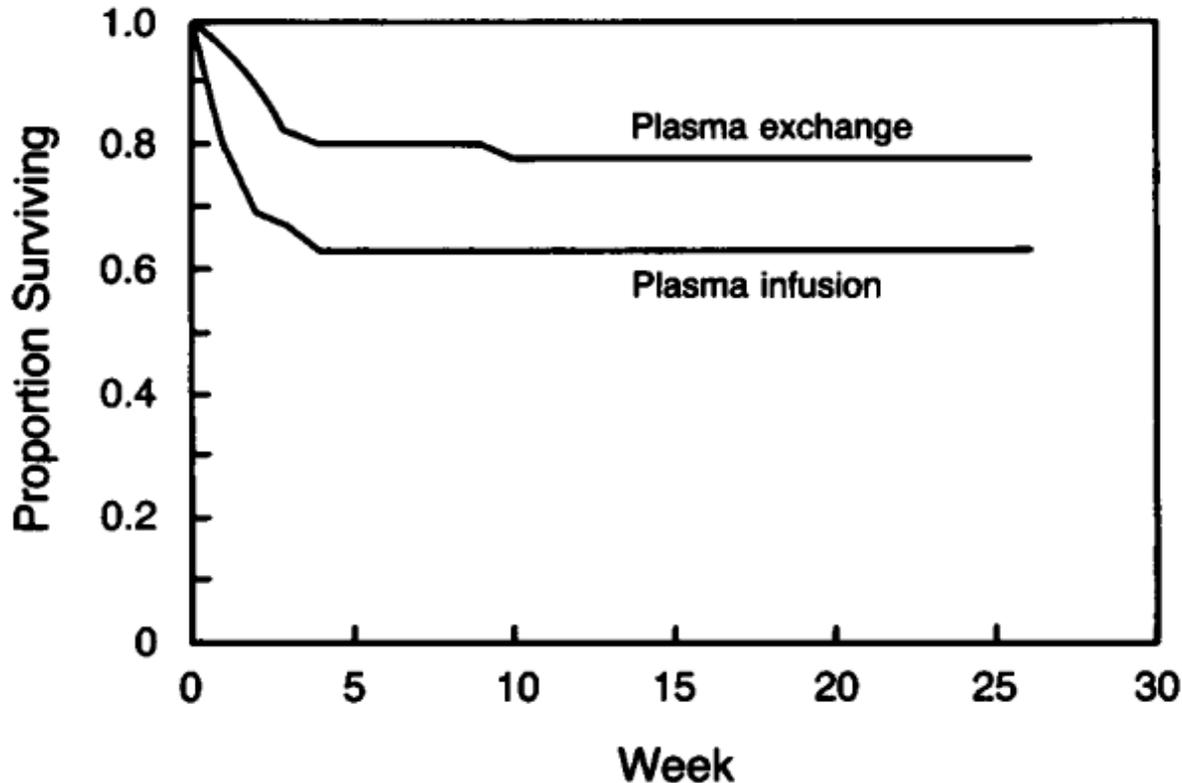
Rock, NEJM 1991

Pene, Intensive Care med 2005

Ariceta, Pediatr Nephrol 2009

Michael, Am J Kidney Dis 2009

Echanges plasmatiques (EP) vs perfusions plasma dans le PTT



Amélioration significative de la **survie à 6 mois** dans groupe EP

Meilleure réponse initiale dans le groupe EP

Figure 1. Survival of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

The survival curves differ significantly ($P = 0.036$ by the Breslow–Gehan test).

Plasmaphérèse (EP) vs perfusions plasma dans le PTT

Rémission à 6 mois, Mortalité à 6 mois

Table 4. Results after Six Months.

| OUTCOME | PLASMA EXCHANGE | PLASMA INFUSION | | |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------|----------|
| | | NO CROSSOVER | CROSSOVER | TOTAL |
| Response* | | | | |
| No. of patients | 51 (100) | 32 (100) | 19 (100) | 51 (100) |
| Success | 40 (78) | 10 (31) | 15 (79) | 25 (49) |
| Failure | 11 (22) | 22 (69) | 4 (21) | 26 (51) |
| Survival† | | | | |
| No. of patients | 51 (100) | 20 (100) | 31 (100) | 51 (100) |
| Success | 40 (78) | 10 (50) | 22 (71) | 32 (63) |
| Failure | 11 (22) | 10 (50) | 9 (29) | 19 (37) |

*P = 0.002 by two-tailed exact binomial test for all comparisons between groups. The difference between the plasma-exchange and plasma-infusion groups in the percentage with a successful response was 29 percent (95 percent confidence interval, 11 to 47 percent).

†The difference between the plasma-exchange and plasma-infusion groups in the percentage who survived was 15 percent (95 percent confidence interval, -2.5 to +32.5 percent).

Amélioration
significative de la
survie à 6 mois
dans groupe EP

Les plasmaphérèses en pratique

- En **urgence** dans les MAT
- Par filtration ou centrifugation continue
- Soluté de substitution : **PLASMA frais congelé (PFC)**
- **1,5 volume plasmatique par jour** :
 - Sang total = 7% du poids corporel et plasma = 55% du sang total
 - donc vol. plam. = 3.85% du poids (≈ 38 ml/kg)
 - En pratique : **60mL/Kg/j**

Allford, Br J Haematol 2003

Smith, Transfusion 2003

Loirat and Frémaux-Bacchi Orphanet Journal of
Rare Diseases 2011

Les plasmaphérèses en pratique

- Séances quotidiennes jusqu'à rémission
 - **Plaquettes** > 150.000 /mm³ ; **LDH** < 1.5 N
 - 7 à 9 jours nécessaires en général
- **Au moins 7 jours**
- Puis 5 séances/semaine pendant 2 semaines
- Puis 3 séances/semaine pendant 2 semaines
- Parfois des périodes de 1 à 3 mois sont nécessaires

Allford, *Br J Haematol* 2003

Smith, *Transfusion* 2003

Loirat and Frémaux-Bacchi *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011



Complications des EP

TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS*

| Complications | Current study 2002-2005 (n = 57) | Total number of patients 1998-2005 (n = 206) | |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|
| Catheter-related complications | | | |
| Death | 2 | 5 | |
| Pulmonary hemorrhage and pneumothorax | 1 | 3 | |
| Systemic infection | 1 | 2 | |
| Nonfatal complications | | | |
| Systemic infection | 9 | 29 | } Septicémie |
| Documented bacteremia | 8 | 24 | |
| Suspected bacteremia† | 1 | 3 | |
| Fungemia | 0 | 2 | |
| Thrombosis | 4 | 20 | } Thrombose cathéter |
| Catheter obstruction‡ | 3 | 15 | |
| Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation | 1 | 5 | |
| Pulmonary hemorrhage | 0 | 2 | } Hémo pneumothorax |
| Retroperitoneal hemorrhage | 0 | 1 | |
| Pericardial tamponade | 0 | 1 | |
| Pneumothorax§ | 0 | 1 | |
| Plasma-related complications (none were fatal) | | | |
| Hypotension requiring dopamine | 3 | 7 | |
| Anaphylaxis with cardiac arrest | 0 | 1 | |
| Serum sickness | 0 | 2 | |
| Hypoxia | 1 | 5 | |
| Vomiting¶ | 0 | 1 | |

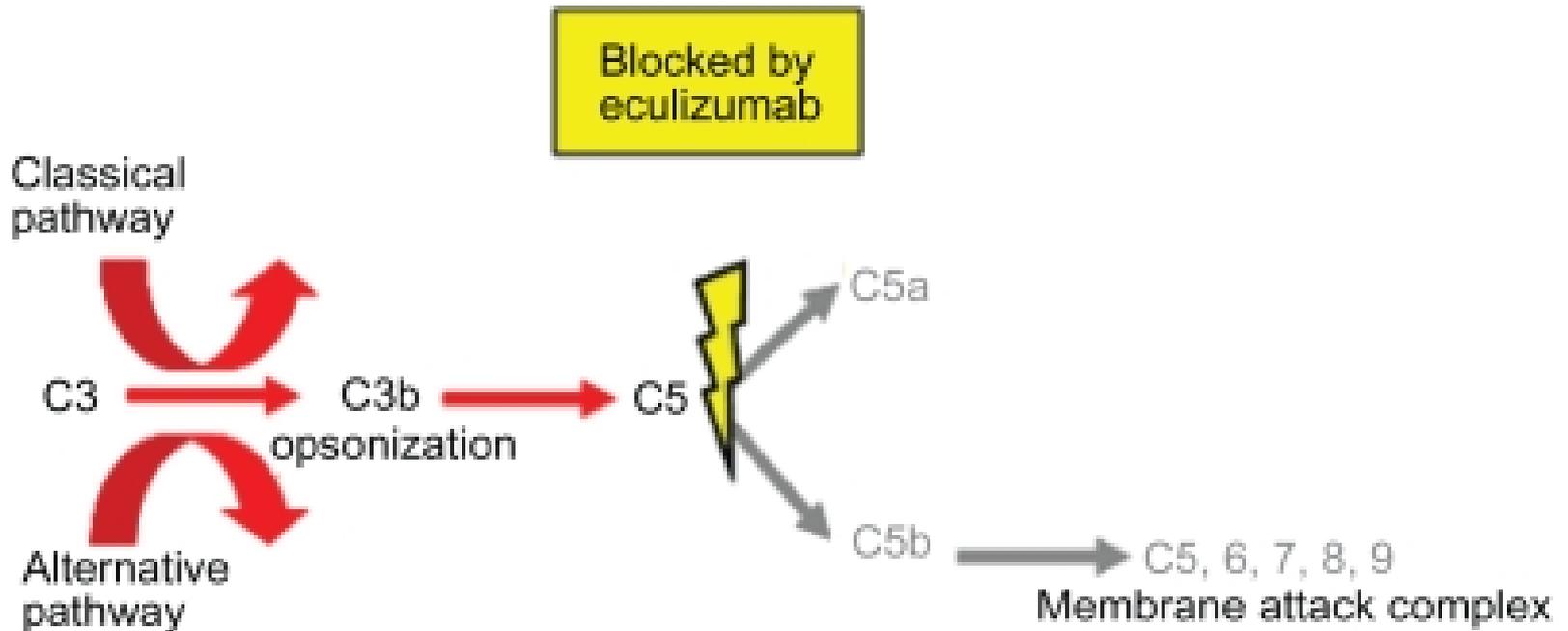
28 % de complication majeure

Traitement adjuvants

- Ce qui ne marche pas :
 - Les antiagrégants plaquettaires (ASA,...), les anticoagulants
 - Les transfusions de plaquettes (sauf si hémorragie +++)
 - La splénectomie : pas de bénéfice démontré
- Les **corticoïdes** si PTT avec présence d'un autoanticorps anti-ADAMTS-13 (malheureusement ADAMTS 13 non connu à l'admission)
 - Prednisone : 0,5 à 1 mg/kg/j
 - Pour prévenir un rebond à l'arrêt des échanges plasmatiques ou une rechute après une phase de rémission
- Vincristine ??
- **RITUXIMAB** (PTT)
 - Plasmaphérèses + Rituximab => ↓ fréquence des rechutes
 - Etude en cours d'évaluation (STAR) semble prometteuse (résultat : 2016)
- **Eculizumab** (SHU)

ECULIZUMAB (SOLIRIS[®])

- Anticorps monoclonal humanisé anti C5



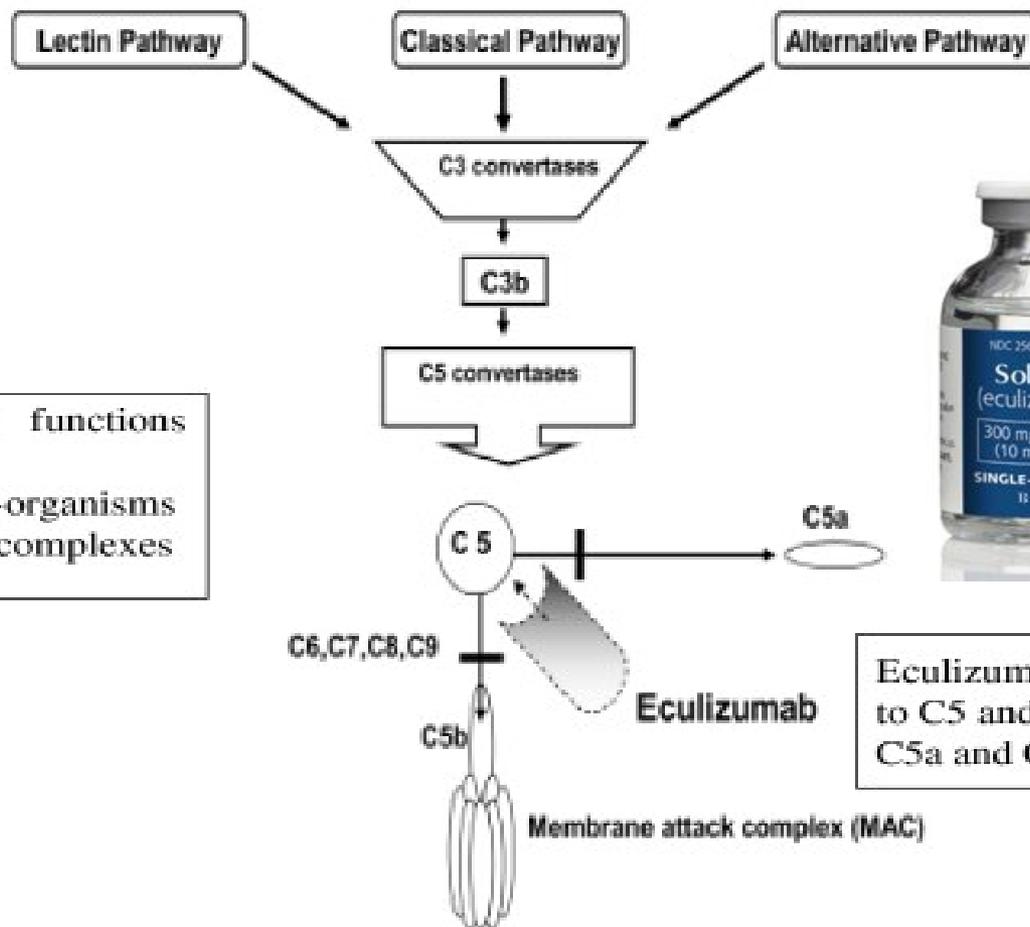
⇒ Inhibe le processus de MAT chez la patients avec un aSHU

⇒ Normalisation des plaquettes

⇒ Régression de l'hémolyse

⇒ Amélioration de la fonction rénale

Eculizumab (SOLIRIS®)



Complement proximal functions are preserved :

- opsonization of micro-organisms
- clearance of immune complexes

Eculizumab binds specifically to C5 and blocks its cleavage to C5a and C5b

Terminal complement activation is inhibited
 → increased susceptibility to meningococcal infections

Cas clinique

Et quoi du traitement??

Cher Confrère,

Comme demandé dans votre courrier du 15/02/2013, j'apporte les informations complémentaires pour une demande de remboursement dans le cadre du Fond spécial de Solidarité pour l'ECULIZUMAB comme thérapie pour un syndrome hémolyse-urémie atypique.

Voici une estimation des coûts du traitement :

Pour un patient de > 40 kilos, la posologie est de 900 mg (3 flacons) de SOLIRIS chaque semaine pendant les 4 premières semaines suivie de 1200 mg (4 flacons) la 5^{ème} semaine et puis 1200 mg toutes les 2 semaines. Ce qui fait un total de 100 flacons pour la 1^{ère} année et 96 flacons les années suivantes.

Le prix actuel du flacon de SOLIRIS est de 4367,20 euros/flacon.

Selon l'approbation EMEA et FDA dans le SHU atypique, le traitement pour cette maladie chronique récidivante et potentiellement mortelle devrait être suivi à vie.

Je joins en annexe un résumé des caractéristiques du produit avec le schéma posologique indiqué dans cette documentation.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire et vous prie d'agréer, cher Confrère, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Anémie mécanique (schizocytes +)
+ thrombopénie périphérique
± défaillance d'organe
± fièvre

- Éliminer:
- *HELLP syndrome*: prise en charge obstétricale (extraction foetale)
 - HTA maligne
 - MVO
 - SCAP
 - TIH type 2, CIVD

PTT/SHU

Diagnostic posé = traitement en urgence

- Échanges plasmatiques quotidiens
- ou perfusions de plasma ($30 \text{ ml kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$) initiales, relayées par des échanges plasmatiques
- Méthylprednisolone $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$
- folates
- Traitement d'un facteur déclenchant
- Traitement d'une HTA par IEC (objectif: 120/80 mmHg)

Traitement efficace

Poursuite du traitement jusqu'à rémission complète durable puis décroissance très progressive des doses de plasma

Traitement inefficace

- Échanges plasmatiques biquotidiens
- Vincristine, ± IGIV
- Cyclophosphamide

1) Penser au diagnostic

2) Faire les dosages

Dosage ADAMTS13 et recherche anomalie de la voie alterne du complément

3) Débuter les EP

PTT

RITUXIMAB

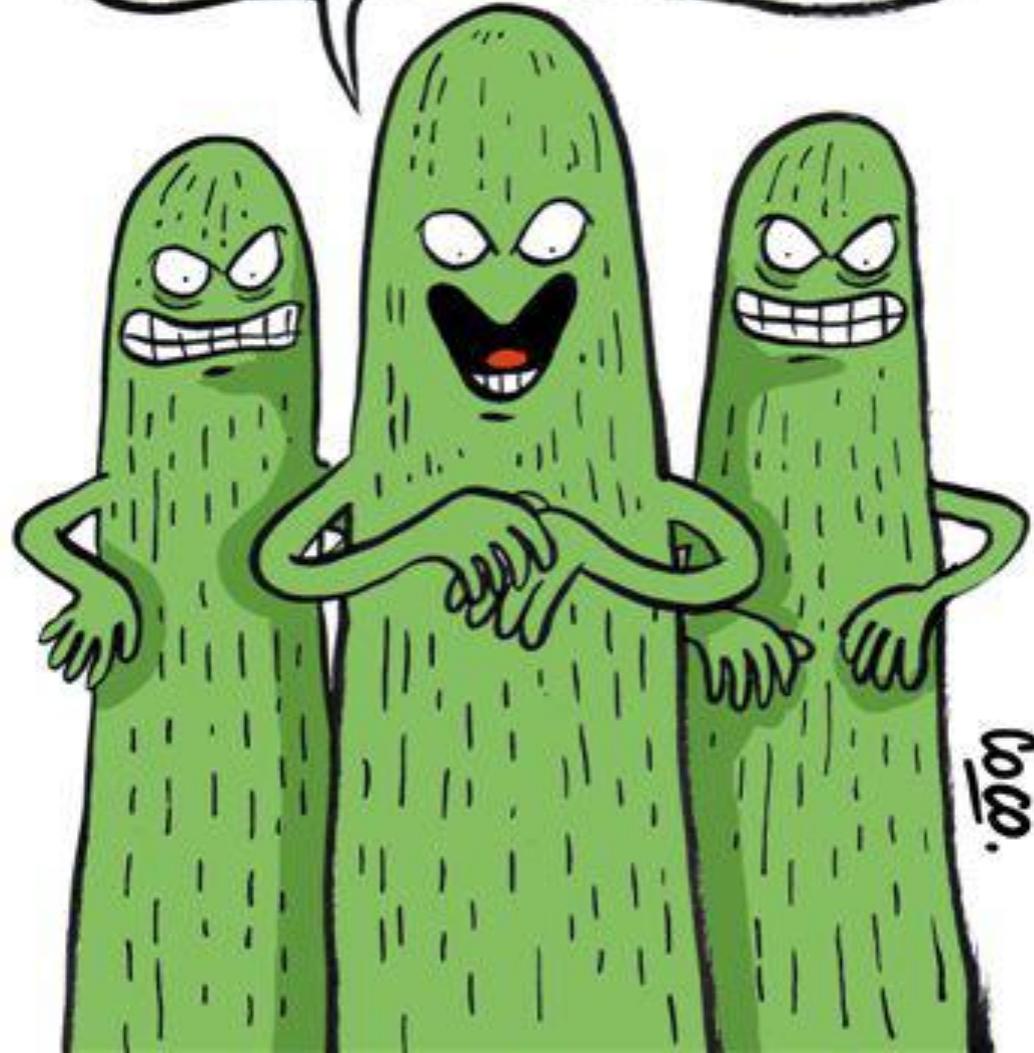
aSHU

ECULIZUMAB

L'ATTAQUE DES CONCOMBRES TUEURS

NOUS AVONS LES MOYENS DE
VOUS FAIRE CREVER ...

MERCI





CHR
CITADELLE

NEPHROLOGIE

IMMUNO-INFECTIOLOGIE



CHR
CITADELLE

NEPHROLOGIE

IMMUNO-INFECTIOLOGIE

