



FACULTÉ DE MÉDECINE  
PIERRE & MARIE CURIE



# Recommandations actuelles pour le SHU atypique

Eric Rondeau

Service des Urgences néphrologiques  
et Transplantation rénale

Hôpital TENON, Paris

# Groupes d'experts

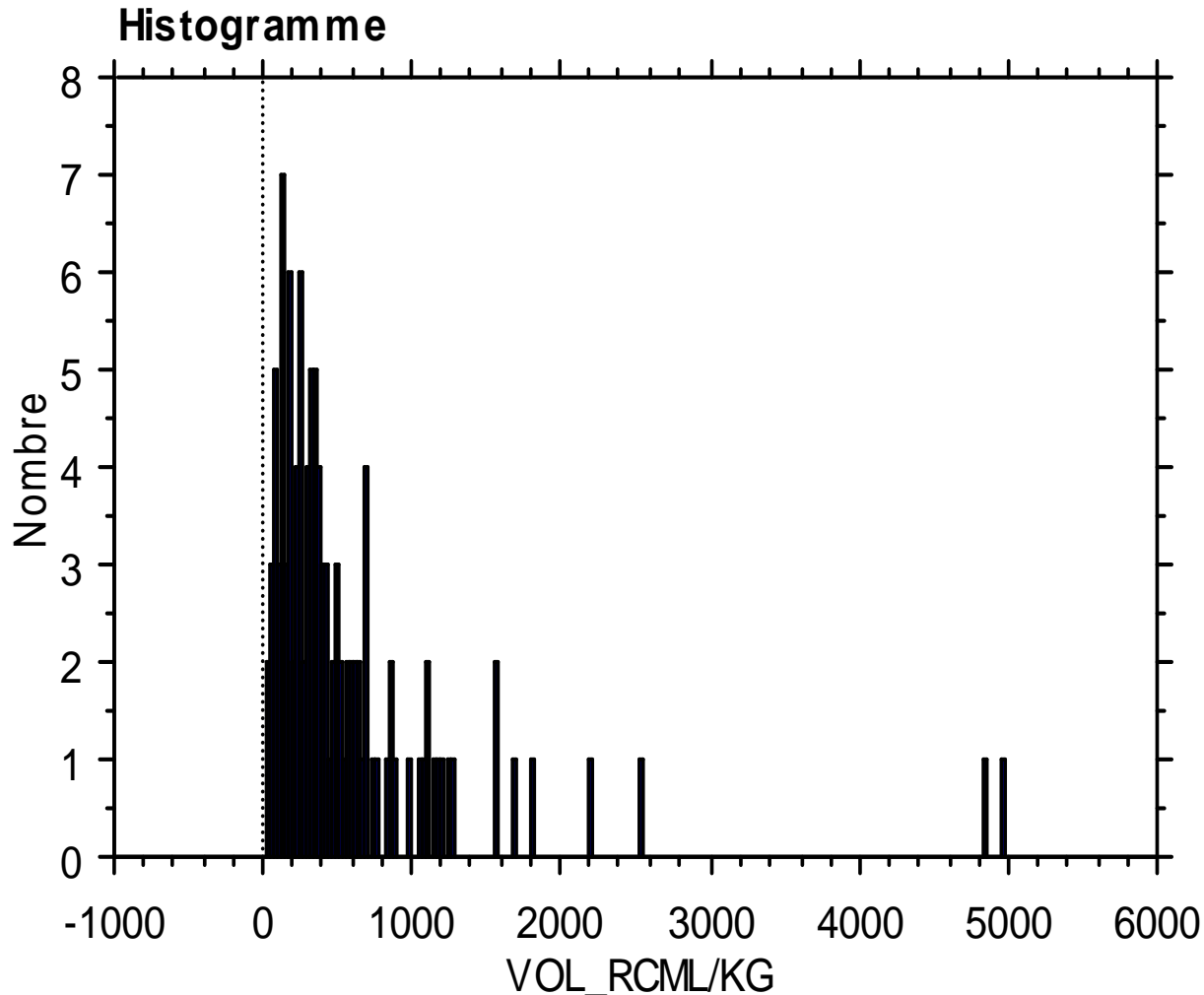
- SHU atypiques sur reins natifs
  - Enfant: Ch. Loirat, A. Garnier
  - Adulte: F. Fakouri, Y. Delmas, F. Provost, B. Moulin
- SHU atypiques sur rein gréffé
  - Enfant: P. Niaudet, G. Deschênes
  - Adulte: J. Zuber, M. Lequintrec, S. Burtey, M. Buchler, E. Rondeau

# Les traitements des microangiopathies thrombotiques en 2011

- **PTT, ADAMTS-13 < 10%**
  - Plasmathérapie
  - Corticothérapie
  - Rituximab
  - Vincristine
  - Splénectomie
  - Antiagrégants plaquettaires
  - ADAMTS-13 recombinante
- **SHU, ADAMTS-13 >20%**
  - Traitement symptomatique
    - HTA
    - Épuration extrarénale
  - Traitement étiologique
    - Antibiothérapie +/-
    - Plasmathérapie
    - immunoadsorption
    - Eculizumab
    - Facteur H purifié
    - Corticothérapie, cyclophosphamide, rituximab

# Volume de plasma administré

Cohorte de 106 patients avec SHU, ADAMTS-13 >20%



Volume moyen de PFC  
(perfusion ou EP):

- total= 39730ml  
(800ml à 411400ml).

- volume moyen=  
597ml/kg

- médiane= 374ml/kg.

*Q. Raimbourg,  
en préparation*

**Recommandation 1 (adultes et enfants)**  
**Investigations biologiques recommandées**  
**chez tout patient suspect d'avoir un SHUa**

Examen biologique	Laboratoires	Enfant	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selles ou écouvillonnage rectal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture pour STEC (Mac Conkay pour O157:H7)</li> <li>- PCR (standard ou temps réel : ≤ 4-6h) pour Stx</li> <li>- ( techniques rapides par immunochromatographie: bcp de faux positifs)</li> </ul> </li> <li>• Sérum: AC anti-LPS (8 sérotypes : O26, O55, O91, O103, O111, O128, O145, O157)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~ tous les CHU</li> <li>• Labo associé au CNR (P. Mariani, Microbiologie, R.Debré, Paris)</li> <li>• CNR <i>E coli-Shigella</i> (Pasteur)</li> </ul>	+	+
Plasma (avant plasmathérapie) pour ADAMTS13: activité (technique de référence) ou Elisa (FRETS-VWF73 ou autres) si urgence (< 24h) ± inhibiteur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~10 labo en France (Elisa)</li> <li>• Labo Hémato A. Béclère <a href="mailto:agnes.veyradier@abc.aphp.fr">agnes.veyradier@abc.aphp.fr</a></li> </ul>	+	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma : homocystéine ↑, méthionine ↓, AMM ↑</li> <li>• Urine: AMM ↑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~ tous les CHU</li> </ul>	+	-
ACAN, APL, HIV		-	+



## Recommandation 2 (adultes et enfants)

Etude du complément recommandée chez tout patient suspect d'avoir un SHUa

**Prélèvement avant toute plasmathérapie**  
(sauf pour expression de MCP et étude des gènes)



**15 - 20 ml de sang total sur EDTA** (pas de centrifugation)

Envoi à température ambiante par transport rapide ou la poste (<3 j)

Avec - formulaire de consentement pour étude génétique  
- résumé clinique



### Pour tous les patients

- C3, C4, CFH, CFI, CFB
- Anticorps anti-CFH
- MCP ( expression à la surface des leucocytes)
- Séquençage des gènes de CFH, CFI, MCP, C3, CFB ( ± THBD)
- MLPA pour CFH hybride et délétion de CFHR1-R3



### Quel labo?

Certains CHU: dosages des facteurs, expression de MCP  
Labo de référence (VFB)



**En 2011 chez l'enfant**  
**Recommandation Ped 1**  
**Quel traitement lors de la première poussée de SHUa?**

Le traitement de première intention peut être l'eculizumab



Il faut essayer d'éviter la pose d'un cathéter central et les complications des EP et privilégier l'eculizumab d'emblée



En pratique

1) 1ere poussée, plaquettes  $< 150\ 000$  → **Protocole 2011**  
→ d'emblée et le plus rapidement possible ( $< 24h$ )  
→ ou si plasmathérapie  $< 5$  sem



2) Si plaquettes  $\geq 150\ 000$  mais anémie/IR/protéinurie/atteinte extra-rénale  
→ Eculizumab, d'emblée chaque fois que possible (PTT)



**En 2011chez l'enfant**  
**Recommandation Ped 3**  
**Pour les patients sous plasmathérapie, définition de l'échec de la**  
**plasmathérapie et attitude recommandée**

**La normalisation du chiffre de plaquettes ne doit pas être le seul**  
**critère de jugement de l'efficacité de la plasmathérapie**

**EP inefficaces si après 3-5 EP quotidiens**

- **Plaquettes < 150 000**  
**et/ou**
- **SCr stable ou en augmentation**  
**et/ou**
- **Hémolyse persistante (LDH>2N)**

**→switch à l'eculizumab**





**En 2011 chez l'adulte**  
**Recommandation Adultes 2**  
**Quel traitement lors de la première poussée de SHUa?**

Le traitement de première intention reste la plasmathérapie (EP), du moins pour le moment...

Éliminer un déficit en ADAMTS13 (dosage Ag/24h disponible dans certains centres)  
Si plaquettes > 50 000/mm<sup>3</sup> et SCr > 150 µmol/l, PTT peu probable

En pratique

→ Débuter EP

Si inefficacité:

-absence de remontée des plaquettes et/ou

-LDH > 2N et/ou

-SCr stable ou en hausse

Après 3-5 EP

Envisager eculizumab (2011: Protocole Alexion)



## Question en 2011 (adultes et enfants)

Faut-il considérer comme témoins d'une **MAT évoluant à bas bruit** les symptômes suivants:

- **anémie isolée** sans autre explication
- **taux bas d'haptoglobine isolé**
- **protéinurie/microalbuminurie isolée** (sans arguments pour réduction néphronique)
- **lésions vasculaires** (sténoses artérielles, HTAP) ou **MAT systémique** (SNC)

Faut-il dans ces situations recommander

→ **PBR (indication large)** si protéinurie et/ou augmentation de la SCr pour confirmer MAT même limitée



→ **Eculizumab ou switch à l'eculizumab si le patient est sous plasmathérapie** (++) en cas d'aggravation progressive de l'insuffisance rénale et/ou anémie sévère (Hb < 10 g/dl) surtout si nécessité de transfusions et présence de lésions récentes de MAT à la PBR<sup>1</sup>



→ **Si le patient est sous eculizumab: adapter les doses pour obtenir blocage complet du Ct, contrôler pharmacocinétique de l'eculizumab**



# Conclusion – Perspectives: Traitement des MAT en 2011



**MAT diagnostiquée = traitement en urgence +++**

**EP 60 ml/kg plasma quotidiens +++**

+ folates  
+ Réanimation  
+ Steroïdes  
**Tsf plaquettes = 0**

**Réponse**

**augmentation plaquettes  
en 2 à 4 jours**

**Absente ou insuffisante  
vers J5**

**Décroissance progressive  
des EP puis arrêt**

**PTT: SHU**  
**Rituximab atypique:**  
**SpIX - Endoxan Eculizumab**

# Recommandations sur la prise en charge du SHUa en transplantation rénale

## Pédiatre

P. Niaudet  
G. Deschênes

## Adulte

J. Zuber  
M. Le Quintrec  
S. Burtey  
M. Buchler  
E. Rondeau

# Options de transplantation

## Appréciation du risque de perte de greffon par récurrence du SHUa

1- Le **SHUa** n'est **plus considéré** comme une **contre indication** à la transplantation rénale.



2- La transplantation combinée hépato-rénale n'est **plus** envisagée **en première intention** pour les patients porteurs d'une mutation de *CFH, CFI, C3* ou *CFB*.


A discuter au cas par cas, selon les choix et conditions de vie du receveur. Elle serait alors réalisée sous couvert de plasmathérapie ou d'eculizumab, après information des risques de morbi-mortalité, inhérents à la procédure chirurgicale.


3- Une transplantation à partir d'un **donneur vivant non apparenté** peut être **envisagée** si les conditions suivantes sont réunies:

- difficulté d'accès à la transplantation à partir d'un donneur décédé
- demande affirmée et éclairée du couple donneur/receveur
- garantie d'une disponibilité immédiate de l'eculizumab

## Donneur vivant génétiquement apparenté

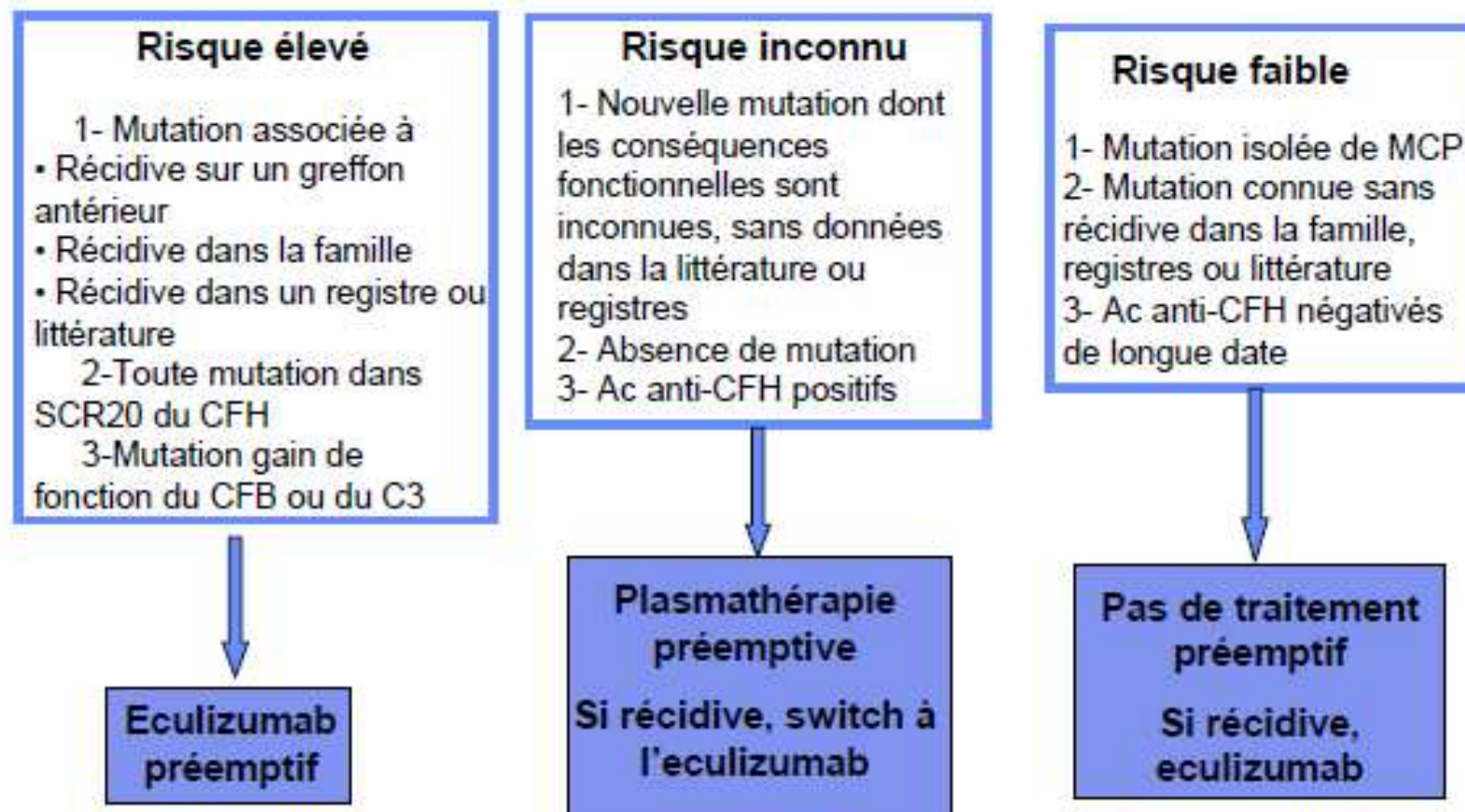
### Appréciation du risque de développer un SHUa post-néphrectomie chez le donneur

- 1- La transplantation à partir d'un **DV apparenté reste déconseillée**. 
- 2- Elle est formellement **contre indiquée** si le **donneur** partage avec le receveur une **anomalie génétique associée au SHUa**.
- 3- Elle est **déconseillée** à partir d'un donneur vivant apparenté **si aucune mutation n'a pu être identifiée** chez le receveur ou si ce dernier a une mutation peu délétère laissant soupçonner la présence d'un autre facteur de risque.

- 4- Une transplantation à partir d'un **donneur vivant apparenté** peut être **considérée** si les conditions suivantes sont réunies: 
  - difficulté d'accès à la transplantation à partir d'un donneur décédé
  - demande affirmée et éclairée du couple donneur/receveur
  - présence d'une mutation à haut risque chez le receveur, absente chez le donneur
  - eculizumab utilisé en préemptif chez le receveur

# Prévenir la récurrence post-TR du SHUa

## Individualisation du risque et du traitement



## Echanges plasmatiques préemptifs

1- Une **plasmathérapie préemptive** doit être débutée avant la transplantation au mieux par un EP (40 à 60 ml/kg), à défaut par une perfusion de PFC (15 ml/kg).



2- Si une séance d'**HD** est nécessaire, l'**EP** doit être réalisé **au décours**.

3- Le ttt est poursuivi par des **EP quotidiens** pendant 7 jours, puis 5 jours sur 7 pendant deux semaines, 3 jours sur 7 pendant deux semaines puis **espacés progressivement**.

4- Le risque de clairance accélérée du basiliximab par les EP quotidiens doit faire privilégier le SAL.





## Eculizumab préemptif

1- L'**eculizumab** doit être administré selon le **protocole complet** avec les posologies retenues pour le SHU, en accord avec les abaques de poids chez l'enfant. La première administration devra avoir lieu dans le meilleur des cas **avant l'intervention**.



2- Dans l'état actuel des connaissances, le traitement ne doit pas être interrompu



3- Des informations complémentaires sont nécessaires pour savoir si les doses d'eculizumab doivent être adaptées au **CH50** en l'absence d'échappement au traitement.

5- Une **injection unique** d'eculizumab n'est pas recommandée



## Traitement de la rechute

1- **En cas de récurrence** chez un patient non traité ou sous plasma, l'**eculizumab doit être débuté sans délai** selon le schéma complet préconisé pour le SHUa. En cas de retard d'approvisionnement en eculizumab, les EP doivent être quotidiens.



2- L'introduction de l'eculizumab est recommandée si des **signes de MAT**, mêmes à minima apparaissent lors de **l'espacement des EP**.

3- En cas de **récurrence** survenant **sous eculizumab**, il est proposé:

- de traiter le facteur favorisant (infections, surdosages, AMR)
- de doser le CH50 pour ajuster si nécessaire la dose et l'intervalle entre 2 injections
- de renouveler l'injection d'eculizumab; en l'absence de réponse → retour aux EP



4- La **durée du traitement par eculizumab** sera définie au cas par cas

5- Une **injection unique** d'eculizumab n'est **pas recommandée**



# Emploi de l'Eculizumab pour SHU en France (octobre 2011)

- **SHU atypiques:**
  - Essais cliniques: 35 patients dont
    - 6 dans le protocole plasma résistant,
    - 9 dans le protocole plasma sensible,
    - 18 dans C10 004 (adultes)
    - 2 dans C10 003 (pédiatrique)
  - Hors essais cliniques: 34 patients actuellement traités (à titre compassionnel pour la quasi totalité)
    - 11 pédiatriques et
    - 23 adultes dont 13 pour SHU sur reins natifs
- **SHU à STEC:** 22 patients dont 9 pédiatriques (compassionnel)

*D. Laskri, communication personnelle*