



IRA et microangiopathie thrombotique

Sophie Caillard

Service de Néphrologie et Transplantation

DESC de réanimation

Juin 2018

Strasbourg

Définition

MOSCHCOWITZ E. Hyaline thrombosis of the terminal arteriales and capillaries : a hiterto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc, **1924**, 24, 21-24.

○ MAT

- Lésion de l'endothélium des petites artérioles et capillaires
- Formation d'agrégats plaquettaires
- Thromboses


○ 2 entités cliniques

- En fonction de la distribution anatomique des lésions de la microcirculation



REIN : SHU

CERVEAU : PTT



Créat < 200 $\mu\text{mol/l}$
Plaquettes < 30 000/mm³



Incidence

- Rare
- SHU plus fréquent chez l'enfant: 2 à 4 cas / million d'H/an
- PTT plus fréquent chez l'adulte: 4 cas /million d'H/an
- Incidence en augmentation
- **Urgence diagnostique et thérapeutique**

Etiologies (1)

- **SHU typiques**

- Diarrhées: « STEC », pneumocoque

100

- **SHU atypiques**

- Anomalies des Protéines de la voie alterne du Complément
 - Grossesse et post partum
- Anomalies du métabolisme des cobalamines

330

- **Causes secondaires (majoritaires)**

- Médicaments
- Cancers (estomac++)
- VIH, CMV
- Irradiation corporelle totale ou RX
- LED
- Sclérodermie
- SAPL
- Maladies hématologiques

>2000

Autres entités

- HELLP
- HTA maligne
- Transplantation



Etiologies (2). Médicaments

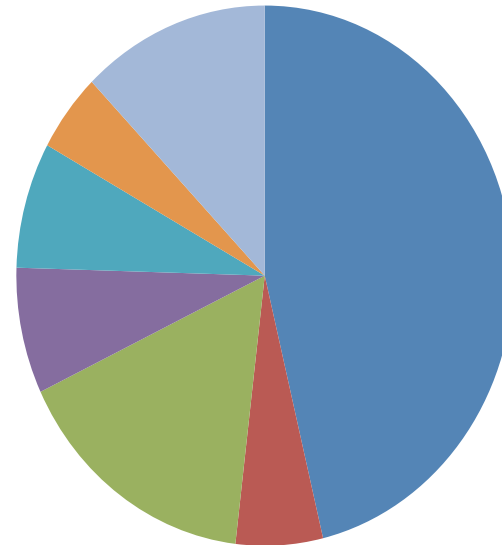
- Mitomycine C ++
- Gemcitabine +++
- Anti-VEGF
- Bléomycine
- Carboplatine
- Daunorubicine
- Cytarabine
- Cyclophosphamide
- Vincristine

- Ciclosporine +
- Tacrolimus +
- Everolimus +
- Sirolimus +
- Plavix
- Ticlid (Ac anti ADAMTS13)
- Interféron alpha
- Oestro-progestatifs
- Quinine

Etiologies des SHU de l'adulte (ADAMTS-13 > 20%)

Figure 7 : Etiologies des 106 SHU adultes du registre national des MAT (St Antoine) entre juin 1998 et avril 2009.

POST INFECTIEUX *	55 (52%)
documentation microbiologique	27
<i>E. coli</i> O157:H7	5
<i>E. coli</i> O26:11	1
<i>E. coli</i> non toxigène ou non typé	8
Pneumocoque	1
CMV	2
autres	10
GENETIQUE **	17 (16%)
PER et POST PARTUM	8 (7,5%)
IMMUNOLOGIQUE	8 (7,5%)
AUTRES	5 (5%)
toxique/médicamenteux	2
HTA maligne	2
carentiel	1
IDIOPATHIQUE	13 (12%)

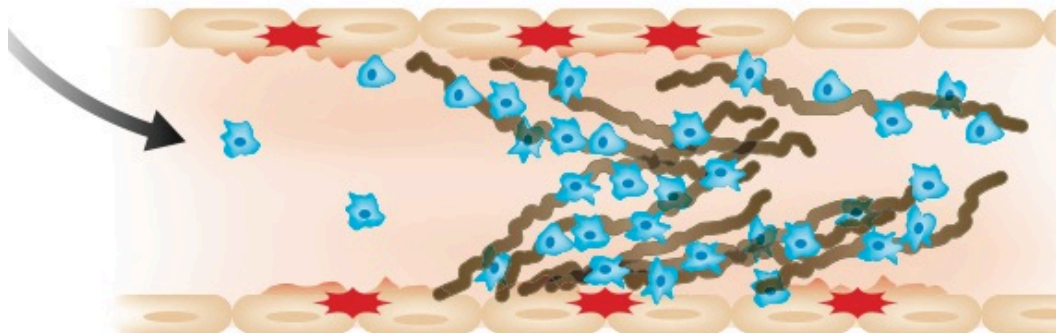


* post infectieux présumé sans autre étiologie retrouvée

** seuls 34 patients ont été génotypés, recherche effectuée sur des critères clinico-biologiques

Mécanismes

- **Agression endothéliale** par un toxique ou par activation du complément
- Perte de l'activité anti-coagulante de l'endothélium (↓ prostacycline, NO, thrombomoduline, Prot S, t-PA, héparane sulfate)
- Production de chemokines → **vWF**, PAI-1, **FT** → activité procoagulante et agrégation plaquettaire
- **Formation de thrombi plaquettaires**
- **Fragmentation des hématies** sur les thrombi plaquettaires
 - Formation de schizocytes





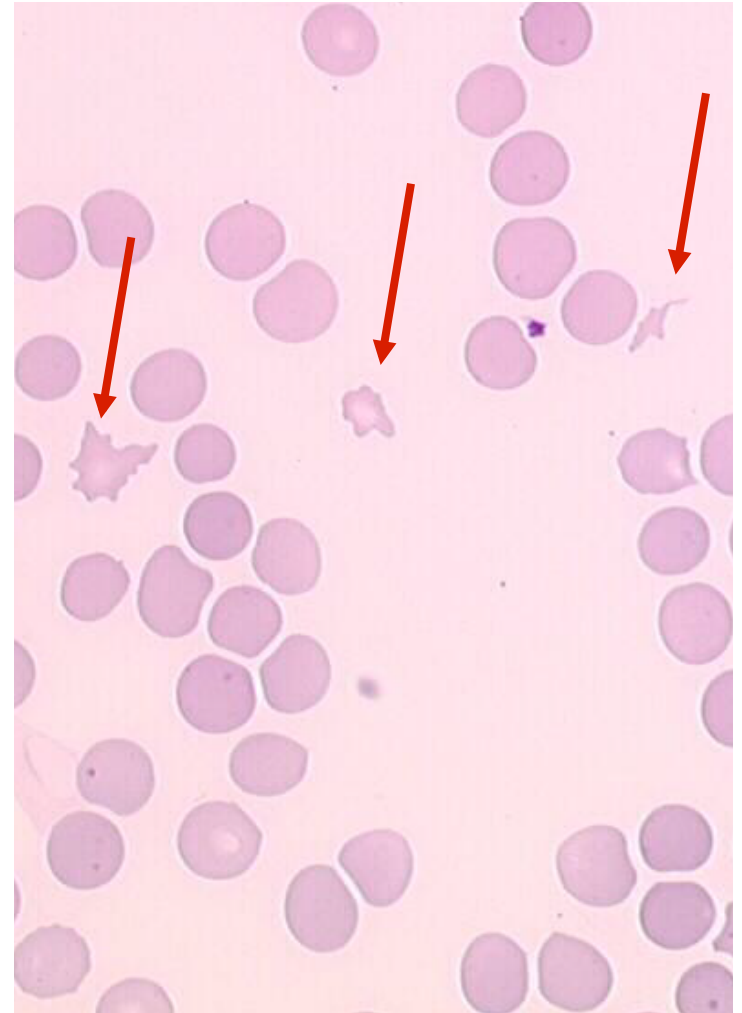
Présentation clinique

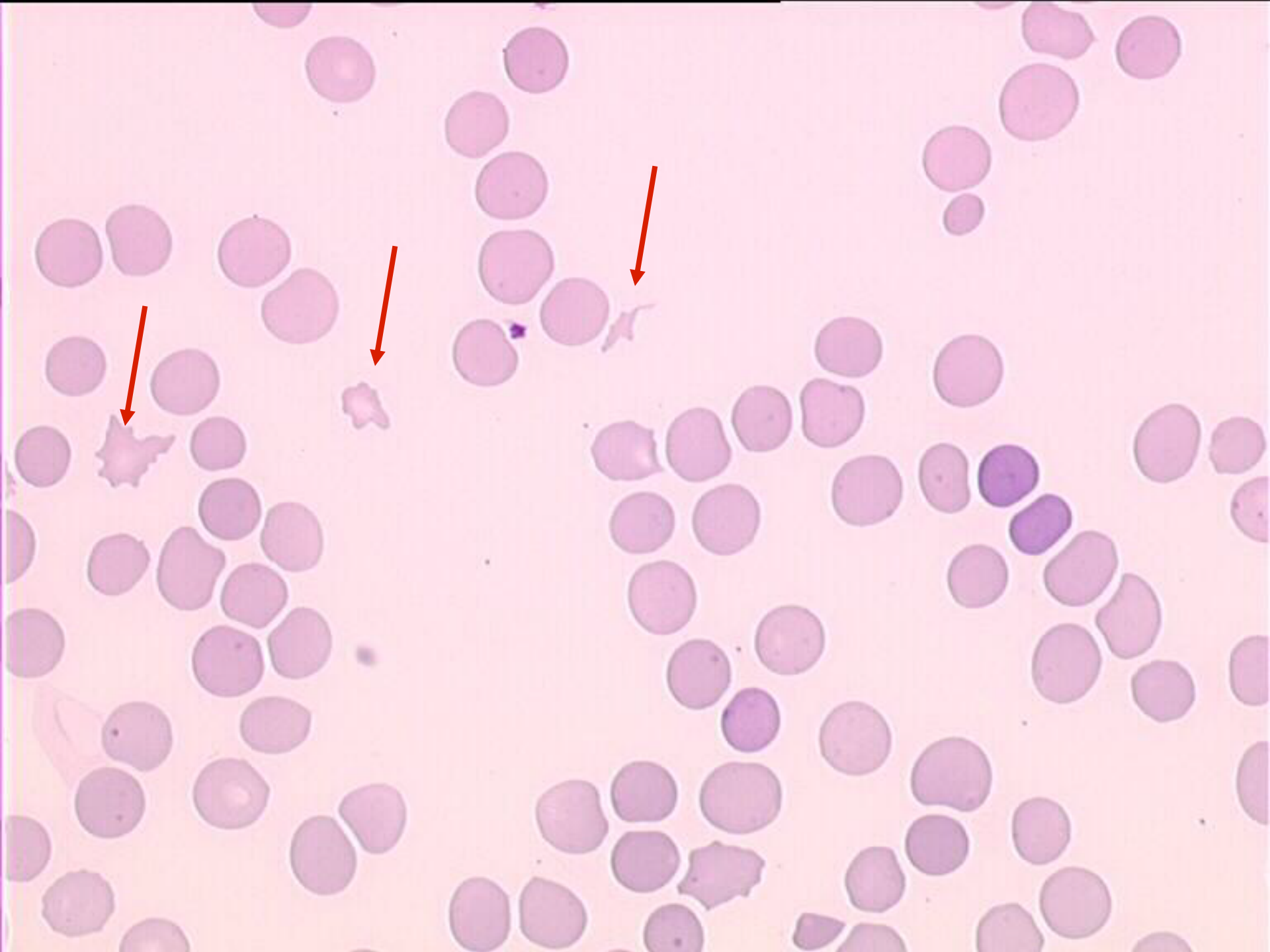
- **Diarrhées** sanglantes (60%): SHU typique
- Signes de souffrance viscérale
 - douleurs abdominales
 - Vomissements
- **Oligo-anurie**
 - urines sombres
- Signes neurologiques
- Hypo ou **hypertension artérielle**
- Fièvre

Présentation biologique

○ TRIADE

- **Anémie hémolytique mécanique** (normocytaire régénérative)
 - Schizocytose
 - Effondrement de l'haptoglobine
 - élévation des LDH
 - Coombs négatif (≠ anémie auto immune)
- **Thrombopénie périphérique**, fibrinogène normal (≠ CIVD)
- **Insuffisance rénale aiguë**







Examens complémentaires (1)

- NFS, plaquettes, réticulocytes, schizocytes
- Haptoglobine, LDH, test de Coombs
- TP, TCA, Fibrinogène
- Urée, créatinine, ionogramme sang
- Bilan hépatique
- Protéinurie, sédiment urinaire, ECBU: **syndrome urinaire pauvre**
- SHU typique
 - Coproculture et recherche de toxine dans les selles par PCR
 - IgM anti-LPS des sérogroupes de STEC (CNR)



Examens complémentaires (2)

○ SHU atypique

- Dosage du complément total, C3, C4
- Dosage de l'activité ADAMTS 13 (et Ac anti ADAMTS 13)
 - <10-20%: PTT, > 20% SHU
- Recherche d'une anomalie des protéines de la voie alterne du complément (Dr Frémeaux Bacchi, HEGP)
- ANA, APL
- VIH, VHC, CMV, parvovirus
- bHCG
- ECG, troponine
- IRM cérébrale
- Discuter possibilité de réaliser une biopsie rénale



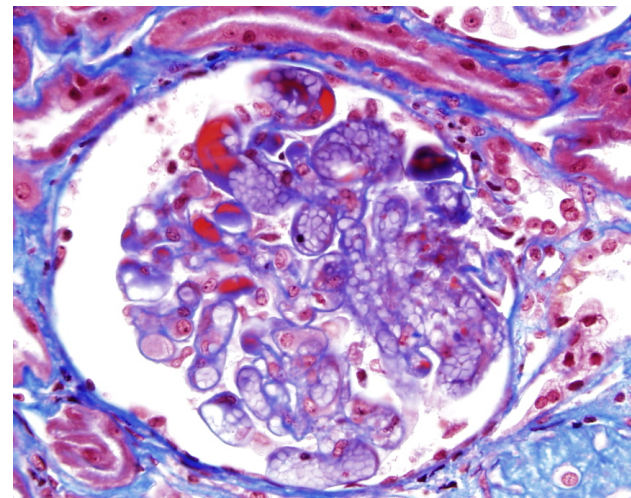
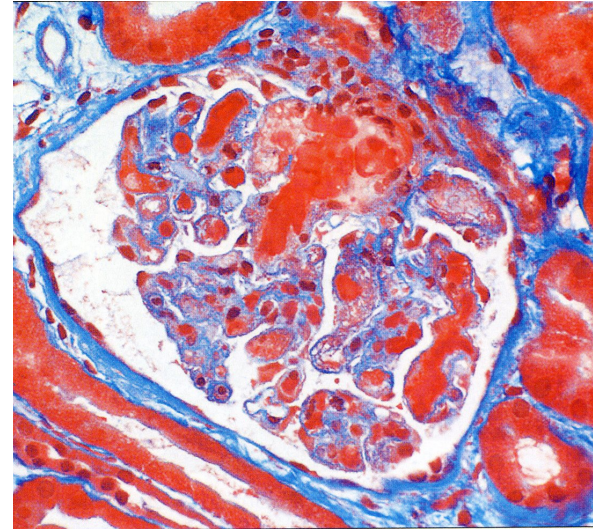
Histologie rénale

- Glomérules
 - Thrombi et hématies glomérulaires
 - Réduction de la lumière cp
 - Œdème: aspect de mésangiolyse
 - Glomérules ischémiques
 - Atteinte de l'artériole pré glomérulaire constante
 - IF: présence de fibrine au niveau des thrombi
- Artères
 - Œdème de l'intima
 - Thromboses
 - Nécrose de la média avec dépôts de fibrine
- Nécrose corticale (10 à 30%)

Histologie rénale (1)

○ Glomérules

- Thrombi cp
- Atteinte de l'artériole pré glomérulaire
- Œdème: aspect de mésangiolyse
- Glomérules ischémiques
- IF: présence de fibrine au niveau des thrombi

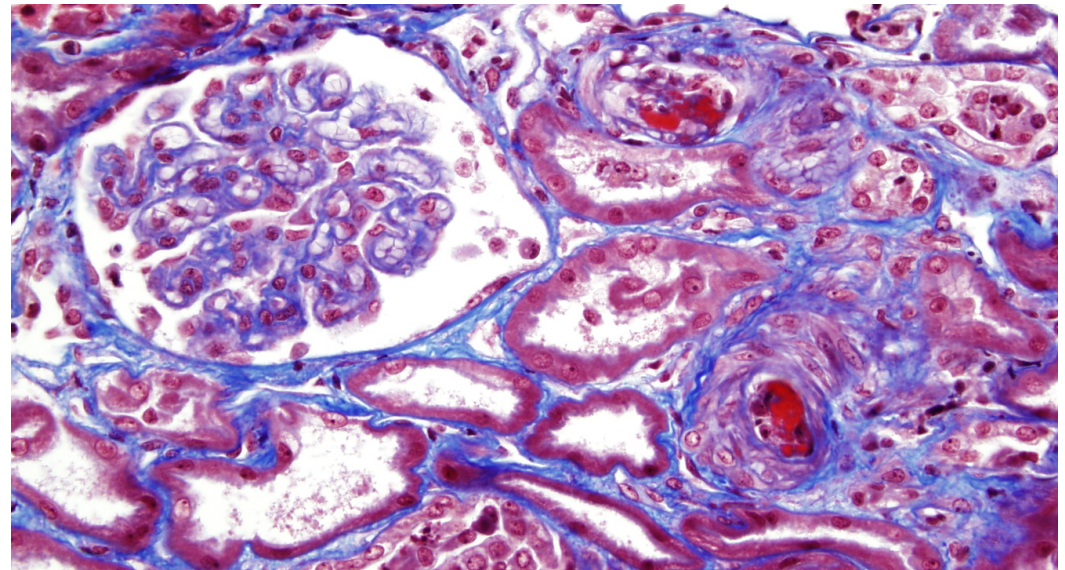
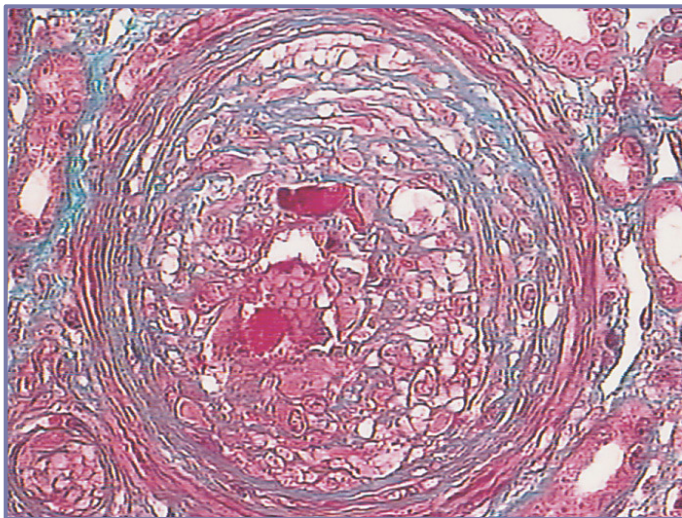
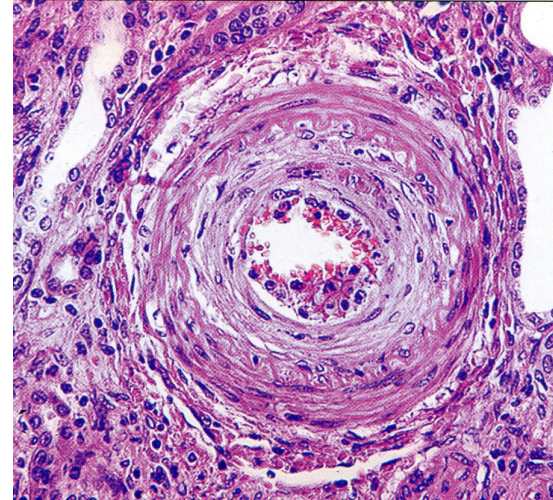


Histologie rénale (2)

- Artères

- Œdème de l'intima
- Thromboses
- Nécrose de la média avec dépôts de fibrine

- Nécrose corticale (10%)





SHU post diarrhéique (1)

- Première cause d'insuffisance rénale aigüe de l'enfant
- 90% des SHU de l'enfant
- Sporadique ou épidémique
- 80% : enfants < 5 ans
- 51% des cas en France entre juin et septembre
- Risque pour un enfant de 10 ans ayant une infection à **E. coli O157:H7** de développer un SHU = 15%

961 cas entre 1996 et 2006

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%

Tarr, Lancet 2005

King, BEH 2009

SHU post diarrhéique (2)

○ Diarrhées

- 2 à 12 jours après la contamination alimentaire
- Sanglante dans 90% des cas
- Abdomen très douloureux

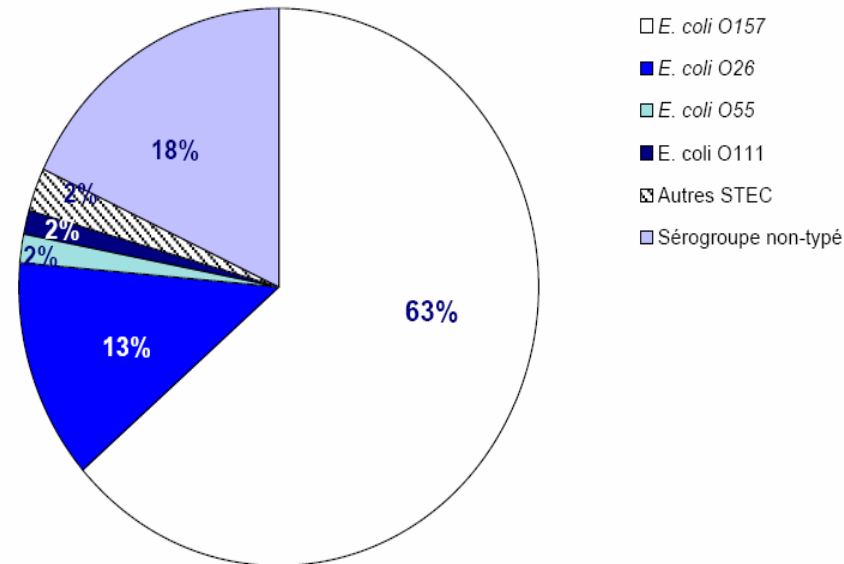
○ Germes

- E Coli sérotype 0157:H7 (70%) → vérotoxine
- Shigelles → Shigatoxine
- Pneumocoque, salmonelle

○ Pronostic

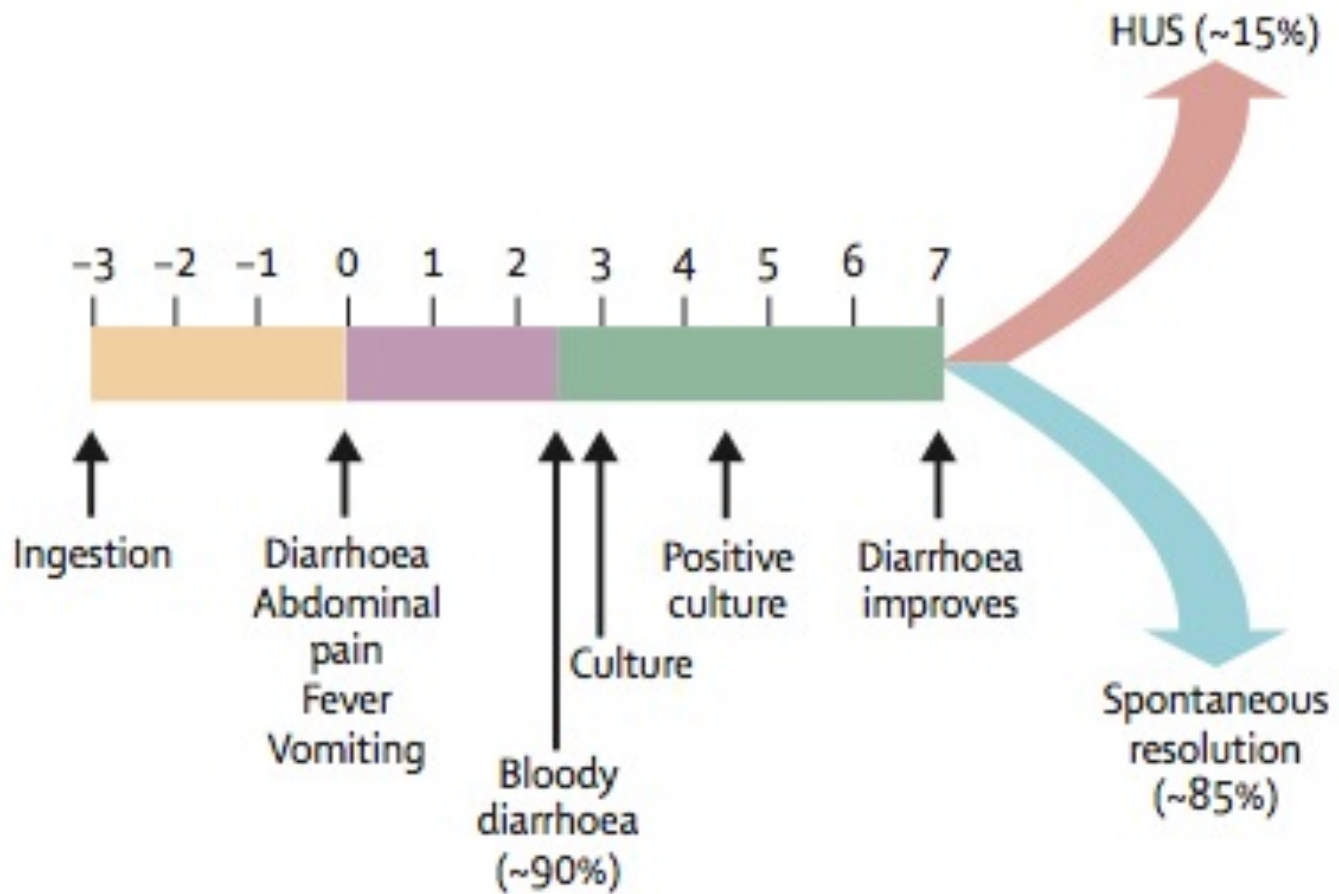
- 60% de guérison
- 10-15% de séquelles
- 20% d'IRC

961 cas entre 1996 et 2006



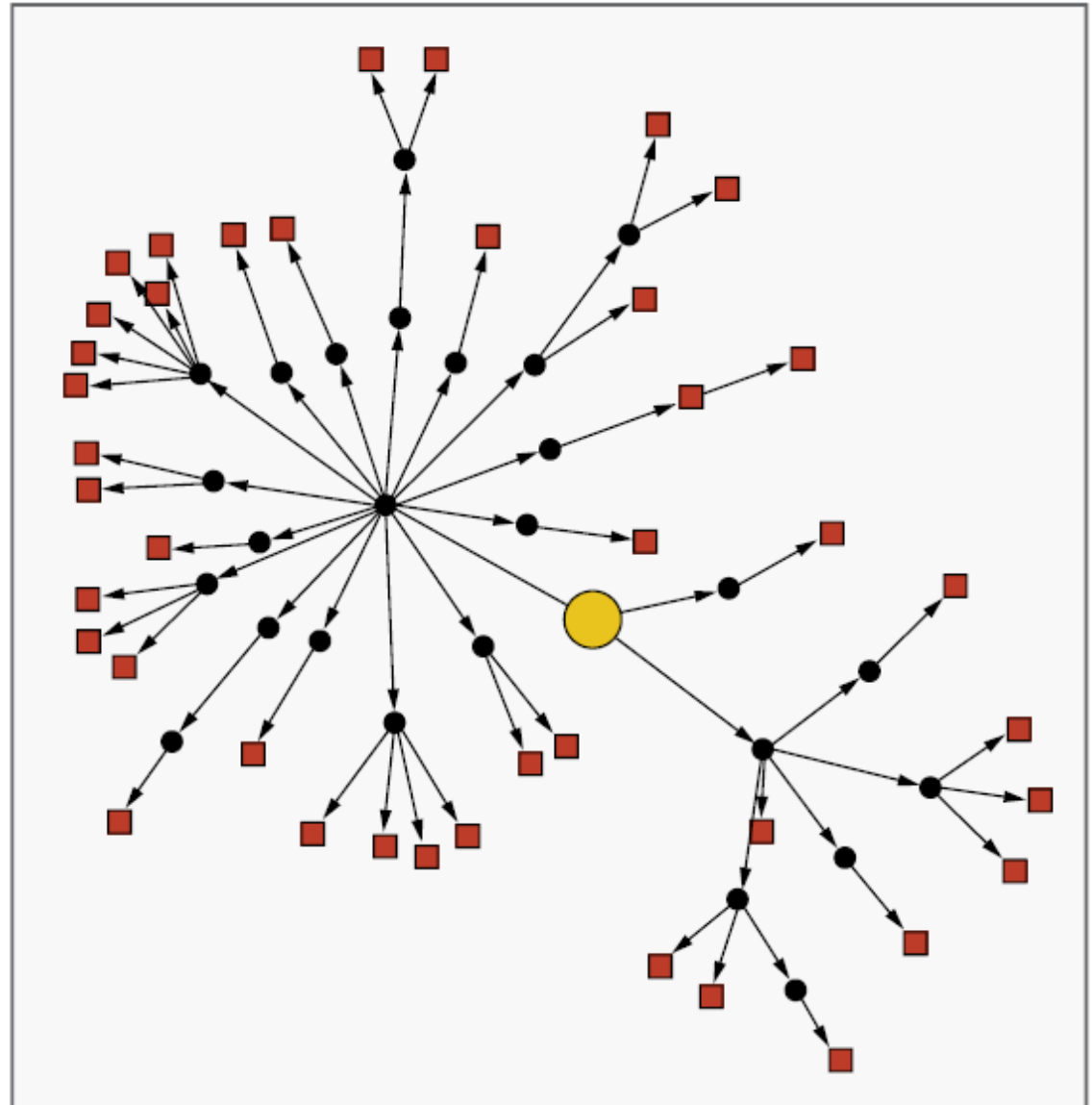
Tarr, Lancet 2005
King, BEH 2009

Séquence infection digestive-SHU



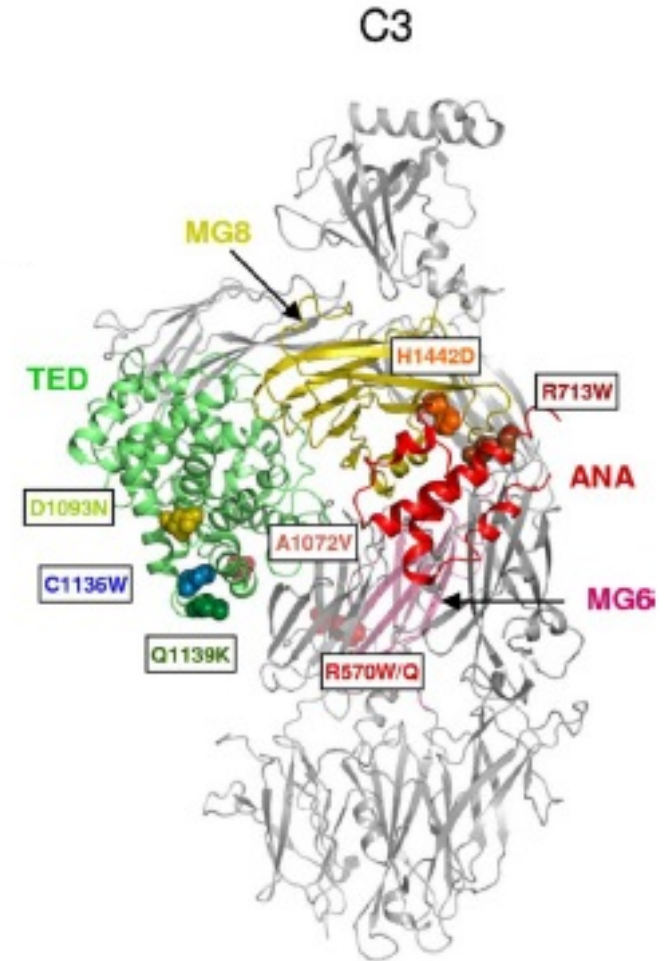
Epidémie « allemande » mai 2011

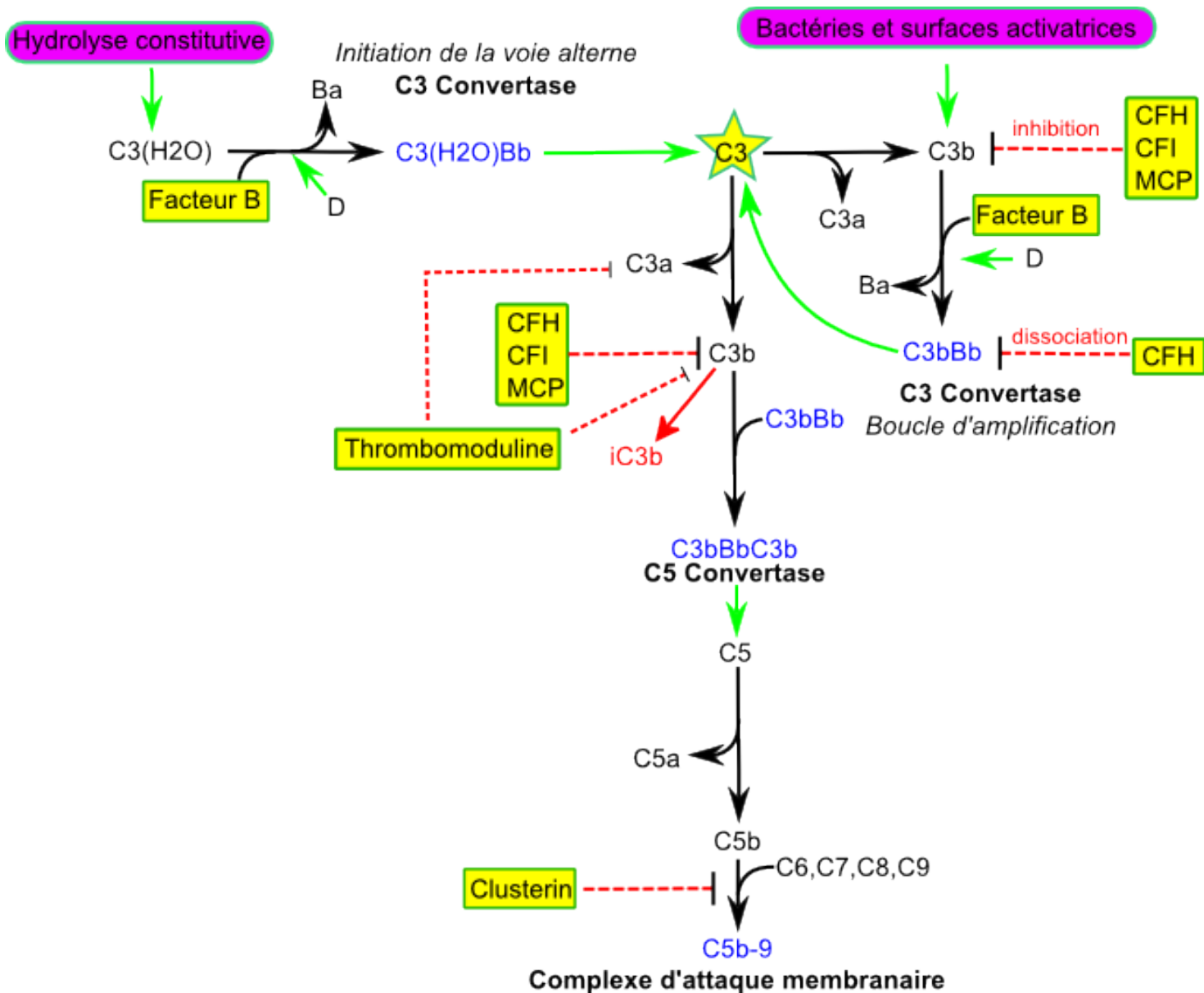
- >800 adultes (22%)
- 90 enfants
- **E. coli O104:H4**
- 76% HD
- 50 décès
- Fin de l'épidémie en juillet 2011
- Une seule source « germes »
- 11% d'IRC



SHU atypique

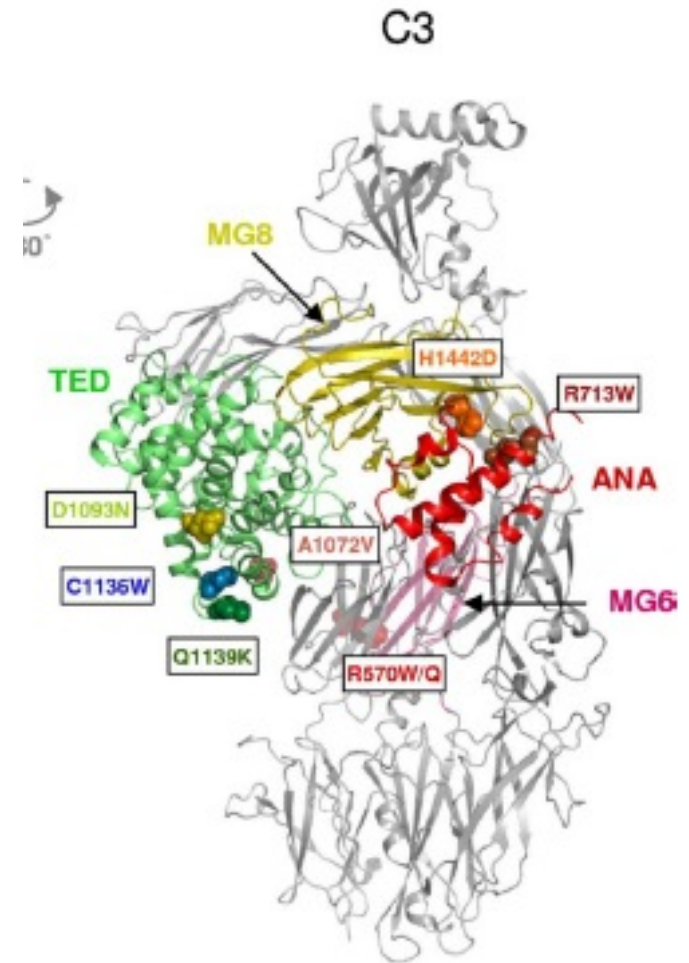
- Formes familiales ou sporadiques
- Anomalie d'une protéine de régulation de la voie alterne du complément (mutation, auto Ac) dans 70% des cas
- Déficit ou gain de fonction
 - Facteur I
 - Facteur H
 - Facteur B
 - Protéine MCP
 - C3
 - Thrombomoduline
 - CFRH 1 à 5
 - DGkE
- **Activation de la voie alterne du complément**





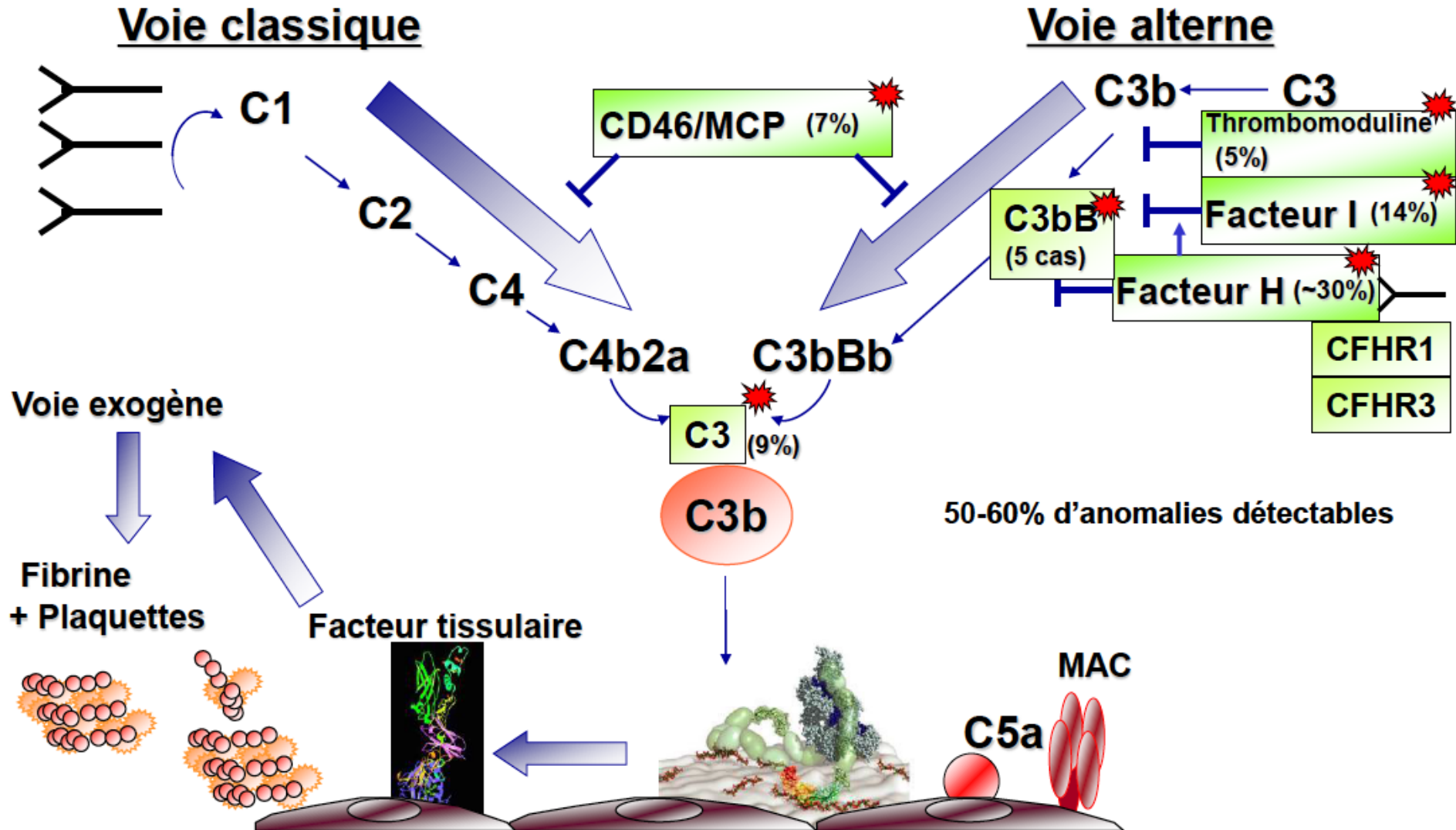
SHU atypique

- On identifie une **anomalie génétique dans 60 à 70%** des cas
 - Protéines de régulation de la voie alterne: FH, FI, MCP
 - Protéines de la C3 convertase: C3 et FB
 - **10% Ac anti FH** (contexte de délétion homozygote des gènes CFHR1 et CFHR3 : plutôt formes pédiatriques)
- **Moins de 10% de formes familiales** de SHUa (pénétrance variable)
- **Moins de 1% des causes d'IRT**



*Fremeaux Bacchi, Blood 2008
Dragon Durey JASN 2010
Zipfel Ped Nephrol 2010*

SHU atypique et ANOMALIES du COMPLEMENT



Répartition des mutations des gènes de protéines du Complément

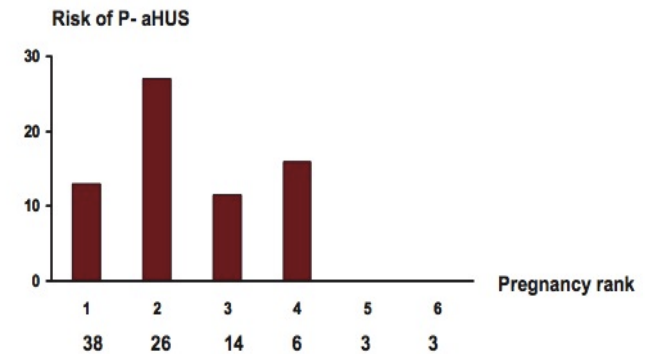
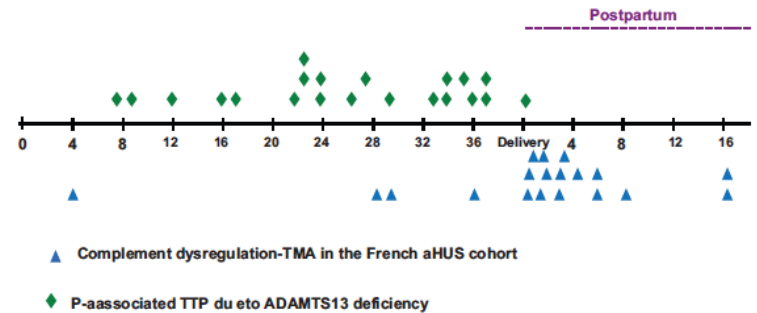
- 20 à 30% FH
- 2-15% FI
- 5-15% MCP (formes plutôt pédiatriques)
- FB: mutation gain de fonction <5%
- C3: mutation gain de fonction 5-10%

Table 2: Frequency of complement abnormalities in the cohort

Genetic/acquired abnormality	Patients (n = 57)		Grafts (n = 71)
	n	%	n
Mutation	39	68	48
CFH	18	31.6	22
CFI	9	16.0	11
MCP	3	5.5	3
C3	4	7.0	5
CFB	1	1.8	2
THBD	0	0	0
Combined mutation	4	7.0	5
No mutation	18	32	23
w/o.at-risk CFH haplotype	12	21.1	16
w two at-risk CFH haplotype	6	10.5	7
Anti-CFH antibodies	0	0	0

SHU et Grossesse

- 100 F avec SHUa → 21 associés à la grossesse
- 79% en post-partum
- Anomalies du Cpmt chez 18/21
- **Pronostic sombre : 60% IRCT à 1M (76% à fin de suivi)**
- Risque + élevé à G2 et en cas de césarienne ?
- Risque de mort fœtale (5%) et PE (7,7%)





Prise en charge

○ Mesures symptomatiques

- Hydratation adaptée (Bilan entrée/sorties)
- Anti-HTA, IEC++
 - Car hémolyse et microthrombi sont entretenus par l'HTA
- Hémodialyse



Prise en charge

Ttt étiopathogénique

- Diarrhées infectieuses: pas d'ATB (sauf azithromycine), pas de ralentisseurs du transit

- SHUa:

Michael et al, AJKD 2009

- PFC
 - ou Echanges plasmatiques (si malade anurique → indispensables: 40-60 ml/kg/j)
 - Après 5 jours
 - **ECULIZUMAB**
- Corticoïdes 1mg/kg/j
 - si malade très thrombopénique



Eviter les facteurs aggravants !!

- Pas de PFC si HTA maligne
- Transfusion CGR seulement si Hb < 5g/dl
- Transfusion plaquettes seulement si < 30000/mm³



Recommandation Adultes

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/mm³ 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

→ au bout de 3-5 EP

envisager eculizumab

Eculizumab= Soliris* = anti C5

Indication princeps: HPN

AMM pour le aSHU depuis 2012



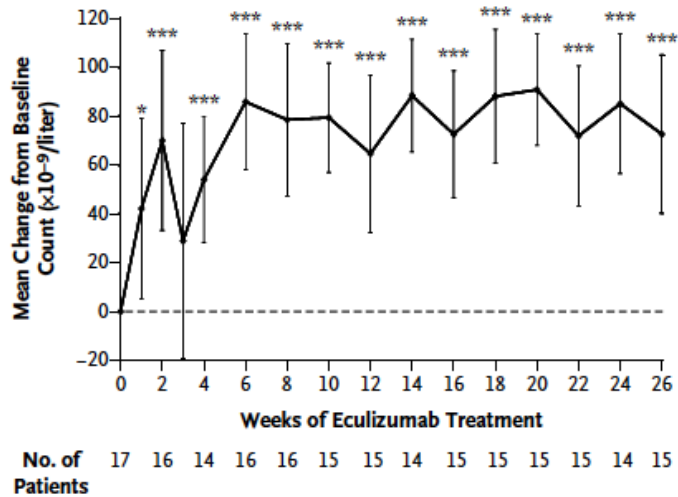
*Gruppo RA N Engl J med 2009
Nürberger J N Engl J Med 2009
Lapeyraque NEJM 2011*

Eculizumab= Soliris* = anti C5

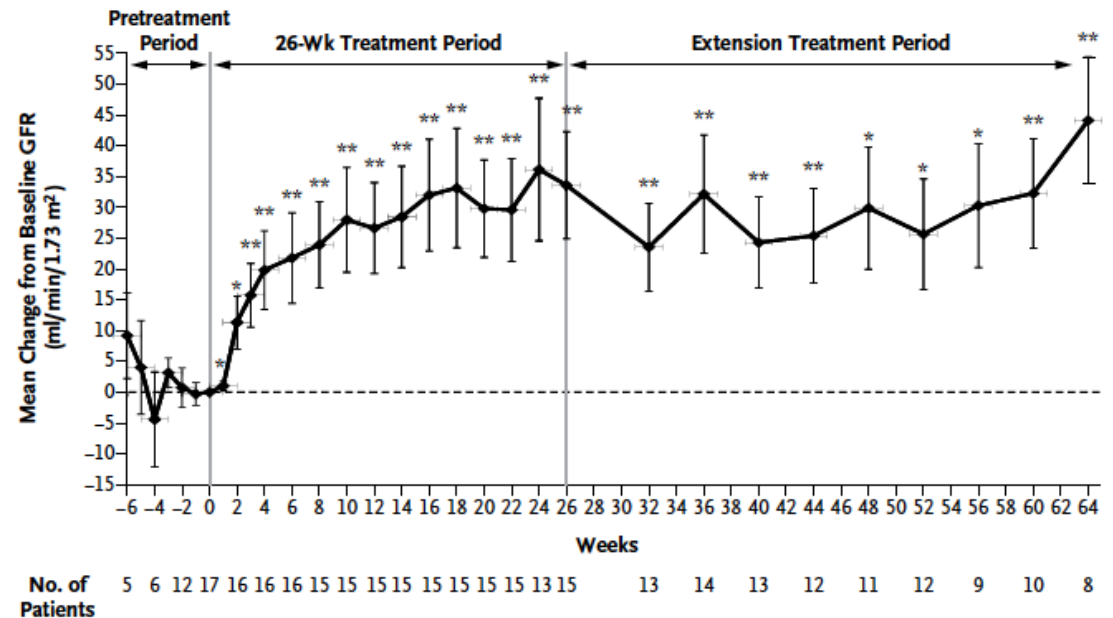
Plaquettes

DFG

A Platelet Count, Trial 1



B Estimated GFR, Trial 1



Disparition des signes de MAT chez +85% des patients



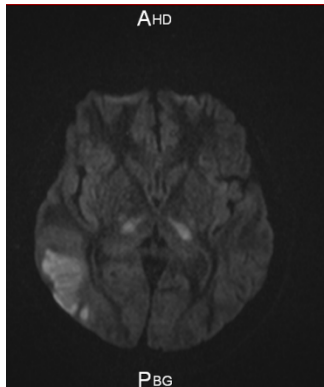
Précautions pour l'utilisation de l'eculizumab

- Risque de méningococcémie :
 - 15 cas de méningite
 - 0,5 cas/an/10 patients vs 1/100 000 soit **risque X 1000**
 - 3 morts dans le monde sur les 15 cas de méningite
 - Vaccin anti méningocoque
 - **sérotypes A, C, Y, W et B**
 - **Tétravalent (Nimenrix, Menveo) + anti B (Bexsero)**
 - **Rappel/3 ans**
 - Oracilline 2 x 1 MU/j en continu
 - carte de surveillance +++
- Nécessité de vérifier le blocage du complément: **CH50 < 10%**;
posologie adaptée à ce dosage+++, car risque d'inefficacité

Immunoabsorption et SHU-STEC épidémie allemande

- 12 patients E coli O104:H4+ de l'épidémie allemande

- Confusion, hallucinations, aphasie, parésies, crises comitiales, coma
- Sans infection bactérienne active ni procalcitonine élevée
- Résistants à EP ou Eculizumab
- Immunoabsorption de 12 L de plasma x 2 jours consécutifs
- Suivie d' IgG IV à 0,5 g/kg
- Amélioration spectaculaire dès la première séance d'IA



Conclusions-Perspectives

MAT diagnostiquée = bilan étiologique
Traitement en urgence +++

EP 40-60 ml/kg plasma quotidiens+++

Réponse

augmentation plaquettes
en 2 à 4 jours

Absente ou insuffisante
vers J5

Décroissance progressive
des EP puis arrêt

PTT:
Rituximab
Endoxan, BTZ
caplacizumab, inhibiteur de Gp1b-FW
NAC ?

SHU atypique:
Eculizumab

Traitement des MAT en 2017:

MAT diagnostiquée = traitement en urgence +++

Identifier un contexte associé:

- HIV
- Cancer
- Grossesse
- Greffe, médicament
- Shigatoxine

EP 60 ml/kg plasma quotidiens+++

- + folates
- + Réanimation
- + Steroïdes si PTT
- Tsf plaquettes = 0**

**Normalisation plaquettes
et créatinine > 2 jours**

**Absente ou insuffisante
vers J5: quel « profil » ?**

Caractéristiques	Adjusted OR	95% CI	P-value
Créatinine <200 µmol/L	23.4	8.8-62.5	<0.0001
Plaquettes <30x10 ⁹ /L	9.1	3.4-24.8	<0.0001

Valeur prédictive positive: 85%
Valeur prédictive négative: 93.3%

**Décroissance progressive
des EP puis arrêt**

PTT:
Rituximab
EPx2, SplX - Endoxan

SHU:
Eculizumab