



Communiqué de presse
Le 30 juillet 2014

Syndrome des antiphospholipides : découverte d'une voie prometteuse d'amélioration de la prise en charge des patients

Les équipes du service de Néphrologie-Transplantation Adultes de l'Hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP, service du Pr Christophe Legendre, Université Paris Descartes) et du Dr Fabiola Terzi, directrice de recherche Inserm au sein de l'équipe "Mécanismes et stratégies thérapeutiques des maladies rénales chroniques" viennent de découvrir, en partie, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le développement des lésions vasculaires au cours du syndrome des antiphospholipides. En combinant recherche fondamentale et suivi d'une cohorte unique de patients transplantés du rein ayant un syndrome des antiphospholipides, les chercheurs ont mis en évidence un effet bénéfique du sirolimus, couramment utilisé comme immunosuppresseur en transplantation d'organe, pour prévenir la récurrence des lésions vasculaires sur le rein transplanté. **Cette étude a été publiée le New England Journal of Medicine le Jeudi 25 juillet.**

Une maladie rare encore mal décrite.

Le syndrome des antiphospholipides est une maladie auto-immune rare dont la prévalence est estimée entre 2 à 5 % de la population générale. Elle se caractérise par la présence de caillots qui se forment à répétition dans les artères ou dans les veines, et s'accompagne chez les femmes enceintes d'épisodes d'avortements spontanés répétés. Pour porter le diagnostic, il faut, en plus des signes cliniques, identifier dans le sang la présence d'anticorps antiphospholipides.

A côté des signes cliniques, il existe une forme encore mal décrite de cette pathologie caractérisée par un épaississement plus ou moins rapide de l'intima^[1], la paroi des vaisseaux artériels, et aboutissant à une anomalie des vaisseaux irriguant les organes situés en aval des organes situés en aval (anomalie des vaisseaux dite vasculopathie). Ces lésions sont particulièrement bien décrites dans les reins où elles conduisent progressivement à l'insuffisance rénale terminale. Les mécanismes physiopathologiques

^[1] L'intima est la tunique interne des vaisseaux artériels, correspondant aux cellules endothéliales et au tissu conjonctif sous-jacent.

de cet épaissement n'étaient pas connus jusqu'à présent et les traitements anticoagulants inefficaces contre ce phénomène.

« Les néphrologues connaissent bien ce syndrome et assistent souvent impuissants à la progression rapide de la maladie et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant le recours à la dialyse. Nous avons montré au cours d'un premier travail que, malheureusement, ces lésions vasculaires liées au syndrome des antiphospholipides réapparaissent rapidement sur le greffon rénal lorsque ces patients étaient transplantés et réduisaient très significativement la survie des greffons. Cette observation a été à la base de notre réflexion. » explique le Docteur Guillaume Canaud (Hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Unité Inserm 1151, Université Paris Descartes)

A l'origine de cette avancée : le rôle de la voie AKT/mTORC

Les travaux menés par les équipes du service de Néphrologie –Transplantation Adultes de l'Hôpital Necker- Enfants Malades (AP-HP, service du Pr Christophe Legendre) et l'unité de recherche Inserm 1151 montrent que le développement des lésions vasculaires au cours du syndrome des antiphospholipides est en grande partie lié à l'activation de la voie AKT/mTORC dans les cellules endothéliales par les anticorps antiphospholipides.

« Quand cette voie est activée, et ce quel que soit le type cellulaire, elle induit la prolifération et la croissance de la cellule » explique le Dr Canaud. *« Nous avons tout d'abord observé chez l'homme que cette voie était très activée dans les vaisseaux des patients ayant une atteinte rénale liée au syndrome des antiphospholipides et dans les vaisseaux du greffon rénal après transplantation chez les patients atteints de ce syndrome. Elle est également activée dans d'autres territoires vasculaires pour une forme extrêmement grave de ce syndrome ».*

Les chercheurs ont confirmé *in vitro* que les anticorps antiphospholipides étaient capables d'activer la voie AKT/mTORC de cellules endothéliales en cultures. Ils ont pu également tester *in vitro* l'impact de différents inhibiteurs de la voie AKT/mTORC, dont le sirolimus, sur des cellules endothéliales exposées aux anticorps antiphospholipides.

Forts de ces résultats obtenus au laboratoire, les chercheurs ont observé l'impact du traitement par sirolimus, chez un groupe de patients greffés ayant un syndrome des antiphospholipides. Parmi 37 patients ayant un syndrome des antiphospholipides, greffés à l'hôpital Necker de 2001 à 2009, 10 ont reçu comme immunosuppresseur du sirolimus. Ces derniers, comparés aux 27 patients n'ayant pas reçu de sirolimus, mais une autre classe d'immunosuppresseur, étaient épargnés par la récurrence de lésions vasculaires et voyait la survie de leur greffon très significativement améliorée.

Pour le Dr Canaud, *« Cette étude décrit pour la première fois les mécanismes qui mènent à l'épaississement de la paroi des vaisseaux chez ces patients. L'inhibition de la voie AKT/mTORC, grâce au sirolimus, permet de prévenir la réapparition de lésions vasculaires*

après la greffe et ainsi d'améliorer la survie rénale (12 ans post-transplantation). Ce constat ouvre une piste thérapeutique prometteuse chez les patients transplantés ayant un syndrome des antiphospholipides, voire chez les patients porteurs de ce syndrome mais non transplantés ».

Références

Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome

Guillaume Canaud, Frank Bienaimé, Fanny Tabarin, Guillaume Bataillon, Danielle Seilhean, Laure-Hélène Noël, Marie-Agnès Dragon-Durey, Renaud Snanoudj, Gérard Friedlander, Lise Halbwachs-Mecarelli, Christophe Legendre et Fabiola Terzi.

New England Journal of Medicine 26 Juillet 2014

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1312890>

Contact chercheur :

Inserm/ Université Paris Descartes/APHP

Dr Guillaume Canaud

Inserm 1151 « Mécanismes et stratégies thérapeutiques des maladies rénales chroniques, Université Paris Descartes » guillaume.canaud@nck.aphp.fr

Contact Presse : Service de presse de l'AP-HP : 01 40 27 37 22 – service.presse@sap.aphp.fr
