



**Aude SERVAIS**

## 1 - Allogenic HSCT transfers wild-type cystinosin to nonhematological epithelial cells in cystinosis : first human report.

*Elmonem et coll. Am J transplant 2018*

La cystinose est une pathologie lysosomale autosomique récessive caractérisée par un défaut de transport de la cystine hors des lysosomes. Il en résulte une accumulation de cystine dans les lysosomes de nombreux tissus et une atteinte multisystémique. La cystéamine déplète efficacement la cystine des lysosomes, diminue l'incidence des atteintes d'organes et améliore la survie. Cependant la prise de ce traitement est contraignante et associée à des effets secondaires à type de troubles digestifs et halitose qui diminuent l'adhésion au traitement. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique est une option thérapeutique utilisée dans d'autres maladies lysosomales comme la mucopolysaccharidose de type 1. Chez la souris, le groupe de S Cherqui aux Etats-Unis a montré que ce type de greffe diminuait de manière significative l'accumulation de cystine dans différents organes, préservait la fonction rénale et permettait de faire régresser les atteintes d'organe extra-rénales. Cette équipe a démontré que les cellules souches se différiaient in situ en macrophages au sein des organes cibles et pouvaient transférer des lysosomes contenant de la cystinosine aux cellules adjacentes déficitaires via des nanotubes.

Les auteurs rapportent le cas d'un jeune homme de 16 ans ayant eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique après un conditionnement myéloablatif par treosulfan, fludarabine, thiotépa et ATG puis un traitement post greffe par tacrolimus, mycophénolate mofétil et méthotrexate, avec obtention d'un chimérisme du donneur complet. Cependant, les suites ont été marquées par de nombreuses complications, GVH aiguë, réactivation d'adénovirus, myélinolyse centropontine liée à une toxicité du tacrolimus.

Les auteurs ont démontré un transfert réussi de la cystinosine sauvage et une diminution de l'accumulation tissulaire de cystine. Une seconde greffe a néanmoins été nécessaire et le patient a développé au décours une GVH sévère résistante aux traitements, une insuffisance rénale progressive nécessitant un recours à la dialyse puis est décédé de pneumopathie infectieuse 35 mois après la greffe.

Ce type de traitement a donc prouvé son efficacité pour traiter la maladie mais est associé à une lourde morbi-mortalité qui en limite l'application clinique à l'heure actuelle.

## 2 – Fetal - Not Maternal - APOL1 Genotype Associated with Risk for Preeclampsia in Those with African Ancestry.

*Kimberly J. Reidy et coll. The American Journal of Human Genetics. 2018*

Le rôle des polymorphismes à risque de APOL1 a progressivement émergé comme facteur de risque de nombreuses néphropathies, en particulier de hyalinoses segmentaires et focales. On sait par ailleurs que les Afro-américaines sont à risque accru de développer des pré-éclampsies. APOL1 est exprimé dans le placenta et les souris exprimant les allèles à risque de APOL1 développent des pré-éclampsies. Les auteurs ont évalué le rôle des variants à risque de APOL1 dans les pré-éclampsies. Ils ont déterminé les génotypes non seulement maternels mais aussi fœtaux dans 2 populations distinctes.

Les auteurs ont étudié 93 grossesses chez des femmes d'origine africaine ayant eu une pré-éclampsie et 793 grossesses sans pré-éclampsie. Les marqueurs de pré-éclampsie ont été mesurés :

soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), et soluble endoglin (sEng).

De manière intéressante, le génotype fœtal à risque, mais pas celui de la mère, était associé au développement de pré-éclampsies. Les mères ayant un fœtus avec génotype APOL1 à risque ont aussi davantage de troubles cérébraux et visuels associés aux pré-éclampsies. Toutes les femmes ayant eu une pré-éclampsie avaient un ratio sFlt-1/PlGF élevé à la naissance par rapport aux femmes n'ayant pas eu de pré-éclampsie, mais ce ratio était significativement plus élevé chez les mères dont les fœtus étaient à haut risque APOL1 par rapport à ceux à faible risque.

Cette étude montre donc que le génotype fœtal APOL1 à haut risque augmente le risque de développer une pré-éclampsie, probablement en affectant la fonction placentaire.

## 3 - Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy.

*Le Quintrec M et coll, AJKD 2018*

La place de l'eculizumab dans les glomérulopathies à C3 est controversée. Une petite étude prospective et un certain nombre de cas ont été publiés avec des résultats variables dans cette indication et un vraisemblable biais de report. Le groupe français d'étude des glomérulopathies à C3 a donc regroupé les cas français et ceux d'un centre au Québec, enfants et adultes.

Vingt-six patients (13 enfants et 13 adultes) traités par eculizumab entre 2010 et 2016 ont été inclus. L'âge médian au début du suivi était de 18 ans. 22 patients (85%) avaient reçu des corticoïdes, des échanges plasmatiques ou un traitement immunosuppresseur avant le traitement par eculizumab et 3 avaient une progression rapide de la maladie malgré ce traitement. Au moment du début du traitement, 42% des patients avaient une insuffisance rénale chronique, 27% avaient une maladie rapidement progressive et 12% étaient dialysés. Après un suivi médian de 14 mois après l'initiation du traitement par eculizumab, 23% avaient une réponse clinique

globale, 23% avaient une réponse clinique partielle et 54% pas de réponse. Les patients ayant une réponse clinique globale avaient un DFG plus faible, une forme plus rapidement progressive et plus de prolifération extracapillaire sur les biopsies rénales. En revanche, l'âge, le degré de fibrose, la présence d'un syndrome néphrotique, le taux de C3, la présence d'un CNeF, la concentration de C5B9 soluble ou la présence de variants des gènes du complément n'étaient pas différents entre répondeurs et non répondeurs.

L'eculizumab est un traitement potentiellement efficace dans les formes de glomérulopathies à C3 rapidement progressives avec croissants via son effet antiinflammatoire, mais avec un impact très limité sur les dépôts de C3. La durée du traitement optimale chez les patients répondeurs n'est pas clairement déterminée, mais pourrait être relativement courte. Le bénéfice de ce traitement dans les formes plus chroniques semble en revanche limité.