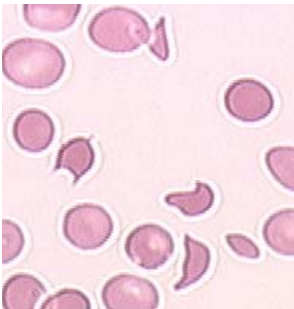


# Compte rendu de la 7<sup>e</sup> réunion du CNR-MAT



**Maison de l'Amérique Latine  
Paris - 17 octobre 2014**



## **Etaient présents:**

Bachet Audrey, Barbet Christelle, Bengoufa Djaouida, Benhamou Ygal, Bonnefoy Arnaud, Bordessoule Dominique, Bussel Annette, Capdenat Sophie, Caron Claudine, Coppo Paul, Cormier Anik, Corre Elise, Cotellon Christine, Da Silva Sandra, Delmas Yahsou, Desprez Jonathan, Devidas Alain, Dossier Antoine, Dubee Vincent, Fakhouri Fadi, Frémeaux-Bacchi Véronique, Galicier Lionel, Gilardin Laurent, Grange Steven, Hié Miguel, Jacobs Frédéric, Jamme Matthieu, Joly Bérangère, Kaplanski Gilles, Laskri Djamila, Lelay Matthieu, Lemiale Virginie, Loirat Chantal, Malot Sandrine, Mariotte Eric, Martino Suella, Ojeda-Uribe Mario, Peltier Julie, Perez Pierre, Peyron Ivan, Poullin Pascale, Presne Claire, Rondeau Eric, Roriz Mélanie, Salah Mohammed, Savigny Sylvaine, Seguin Amélie, Stepanian Alain, Thouzeau Sandrine, Veyradier Agnès.

# Sommaire

<b>Programme .....</b>	<b>3</b>
<b>Bilan des activités .....</b>	<b>4</b>
<b>Le dosage de la troponine-I au diagnostic est prédictif de la survenue de décès et d'une forme réfractaire dans le PTT acquis de l'adulte. Expérience du CNR-MAT.....</b>	<b>6</b>
<b>Rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13 dans le PTT acquis .....</b>	<b>7</b>
<b>Evaluation du kit Technoclone.....</b>	<b>8</b>
<b>Valeur pronostique des IgA et des sous-classes d'IgG anti-ADAMTS13 dans le PTT ....</b>	<b>10</b>
<b>L'association MAT ADAMTS13.....</b>	<b>11</b>
<b>Le Laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT .....</b>	<b>12</b>
<b>Perspectives d'arrêt de l'éculizumab dans le SHU atypique.....</b>	<b>13</b>
<b>Facteurs prédictifs d'insuffisance rénale séquellaire au cours du SHU atypique.....</b>	<b>14</b>
<b>PHRC Endo13 : résultats finaux.....</b>	<b>15</b>
<b>Présentation du PHRC MATRISK .....</b>	<b>16</b>
<b>MAT et chimiothérapies : rôle de l'éculizumab ? Appel à observations .....</b>	<b>18</b>
<b>Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification .....</b>	<b>19</b>
<b>Caractéristiques du PTT selon l'ethnie .....</b>	<b>20</b>
<b>Centres partenaires composant le CNR-MAT: .....</b>	<b>21</b>

## **Programme**

- 10h45 – 11h00. Accueil – Introduction, bilan des actions (P. Coppo)
- 11h00 – 11h30. Valeur pronostique de la troponine Ic au diagnostic (Y. Benhamou, Rouen)
- 11h30 – 12h00. Réponse immunitaire anti-ADAMTS13 dans le PTT : résultats et perspectives (L. Gilardin, Centre de Recherche des Cordeliers)
- 12h00 – 12h30. Evaluation du kit Technoclone<sup>®</sup> : résultats définitifs (B. Joly, Paris)
- 12h30 – 13h00. Valeur pronostique des IgA et des sous-classes d'IgG anti-ADAMTS13 dans le PTT (V. Dubee, Paris)

## **Déjeuner**

- 14h00 – 14h15. L'Association MAT ADAMTS13 (Mme Bachet)
- 14h15 – 14h30. Le laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT (A. Veyradier, Paris)
- 14h30 – 15h00. Perspectives d'arrêt de l'éculizumab dans le SHU atypique (F. Fakhouri, Nantes)
- 15h00 – 15h30. Facteurs prédictifs d'insuffisance rénale séquellaire au cours du SHU atypique (M. Jamme, Paris)
- 15h30 – 16h00. PHRC Endo13 : résultats finaux (G. Kaplanski, Marseille)
- 16h00 – 16h30. PHRC MATRISK : état des inclusions (M. Lelez, Paris)

## **Pause**

- 16h50 – 17h00. Traitement des MAT post-chimiothérapie par éculizumab : proposition d'étude (S. Grangé, Rouen)
- 17h00 – 17h30. Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : résultats finaux (M. Landais/M. Roriz/J. Desprez)
- 17h30 – 18h00. Caractéristiques du PTT selon l'ethnie (S. Martino, Villejuif)

Avec le soutien de Roche<sup>®</sup>

## **Bilan des activités**

### **Activité scientifique**

#### **Etudes publiées en 1 an :**

[Evaluation of a chromogenic commercial assay using VWF-73 peptide for ADAMTS13 activity measurement.](#) Joly B, Stepanian A, Hajage D, Thouzeau S, Capdenat S, Coppo P, Veyradier A. Thromb Res. 2014 Sep 16. pii: S0049-3848(14)00488-5.

[Circulating endothelial cells and progenitors as prognostic factors during autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter French study.](#) Widemann A, Pasero C, Arnaud L, Poullin P, Loundou AD, Choukroun G, Sanderson F, Lacroix R, Sabatier F, Coppo P, Dignat-George F, Kaplanski G; ENDO-13 study group. J Thromb Haemost. 2014 Oct;12(10):1601-9.

[Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, Bonmarchand G, Wynckel A, Benhamou Y, Vanhille P, Servais A, Bordessoule D, Coindre JP, Hamidou M, Vernant JP, Veyradier A, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Blood. 2014 Jul 10;124(2):204-10.

Microangiopathies thrombotiques: la révolution des anticorps monoclonaux. Benhamou et al., Revue de Médecine Interne. 2014 ; sous presse.

#### **Articles soumis/en révision:**

Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Ygal Benhamou, Pierre-Yves Boelle, Bruno Baudin, Stéphane Ederhy, et al. J Thromb Haemost; en revision.

Absence of complement factor H antibodies in a cohort of allogeneic stem cell transplant patients with severe TMA. Flore Sicre de Fontbrune, Jeremie Rosain, Benedicte Neven, Catherine Cordonnier, et al. Blood ; soumis.

Incidence of Obstetrical Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Retrospective study within Thrombocytopenic Pregnant Women. A Difficult Diagnosis and a Treatable Disease. Yhsou Delmas, Sébastien Helou, Pierre Chabanier, Anne Ryman, et al. BMC Pregnancy and Childbirth ; soumis.

Eculizumab in transplantation-associated TMA. Flore Sicre de Fontbrune et al.,  
Transplantation ; en révision.

### **Etudes en cours :**

- Caractéristiques cliniques, réponse au traitement et gènes de susceptibilité dans le PTT du sujet noir (Suella Martino, IGR, Villejuif)
- Valeur pronostique des sous-classes d'immunoglobuline (collaboration avec Baxter Inc. ; V. Dubée, Paris)
- Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification (M. Roriz, M. Landais, J. Desprez)

### **Travaux en cours de rédaction/soumission :**

- Etude des MAT avec activité ADAMTS13 détectable (Matthieu Jamme/Q. Raimbourg/E. Rondeau, Tenon)
- Thromboses au cours des MAT (G. Sauvetre, Rouen)
- Etude PTTRitux2 (Ygal Benhamou, Rouen)
- Transfusion de plaquettes au cours du PTT (Ygal Benhamou, Rouen)

### **Protocoles en cours :**

- Etude des mécanismes de la rupture de la tolérance du système immunitaire v/v d'ADAMTS13
- PHRC MATRISK

### **La filiarisation :**

Le CNR-MAT a été affilié à la filière « Maladies Rares en Immuno-Hématologie » (MARIH)

Il regroupe les centres de référence suivants:

- Le CNR-MAT
- Le centre des aplasies médullaires (G. Socié)
- Les Centres de référence des cytopénies autoimmunes de l'enfant et de l'adulte (B. Godeau, Y. Perel)
- Le centre de référence des histiocytoses (A. Tazi)
- Ainsi que les registres/groupes de travail suivants :
  - Registre des neutropénies chroniques (J. Donadieu)
  - DEFI (Déficits immunitaires) (E. Oksenhendler)

Il n'est pas prévu de mutualiser les moyens de chaque centre de référence+++

L'objectif est d'améliorer encore la visibilité des centres, de favoriser les collaborations, et de favoriser la mise en place de projets européens. Fonctionnement en réseau (site internet commun : <http://marih.fr>, RCP communes, journées de travail, etc...)

Budget : 400 000 E/an pendant 3 ans (TEC, secrétariat, frais de mission, journée annuelle/animation, frais de gestion).

## **Le dosage de la troponine-I au diagnostic est prédictif de la survenue de décès et d'une forme réfractaire dans le PTT acquis de l'adulte. Expérience du CNR-MAT**

**Ygal Benhamou, service de médecine interne, CHU Charles Nicolle, Rouen**

Service de Médecine Interne, CHU Charles Nicolle, Rouen; Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, France.

L'atteinte cardiaque au cours du PTT bien que sous-diagnostiquée du fait de la fréquence des atteintes asymptomatiques serait présente dans 10 à 40% des cas. Il s'agit d'une cause majeure de mortalité. Une mesure de la troponine-I cardiaque (cTnI) à la prise en charge initiale des patients pourrait permettre de ne pas méconnaître une atteinte cardiaque infra-clinique et de reconnaître précocement les patients à haut risque de mortalité. L'objectif de ce travail était d'évaluer la valeur pronostique de la cTnI au diagnostic sur la survenue de décès ou de PTT réfractaires.

### **Patients et méthodes.**

Cohorte prospective, menée au sein du CNR-MAT de Janvier 2003 à Décembre 2011. Les patients inclus avaient tous un PTT acquis et une activité ADAMTS13 <10%. Une mesure centralisée de la cTnI a été réalisée à partir d'échantillons sanguins prélevés au diagnostic. Une valeur de la cTnI >0.1µg/L était considérée comme pathologique.

### **Résultats.**

Parmi les 192 patients admis pour un PTT et inclus dans le registre sur la période d'étude, 133 (âge moyen, 48±17 ans) avaient un dosage de cTnI disponible à l'admission. 32 patients (24%) avaient une atteinte cardiaque clinique ou électrique, parmi lesquels 19 (14.3%) étaient symptomatiques (insuffisance cardiaque congestive ou infarctus du myocarde). Les anomalies à l'ECG (n=13) étaient principalement des anomalies du segment ST. Une élévation de la cTnI (>0.1µg/L) était présente chez 78 patients (59%), parmi lesquels 46 (59%) étaient asymptomatiques. Un décès ou une maladie réfractaire aux échanges plasmatiques était observée respectivement dans 25% et 17% des cas. L'âge ( $P=0.02$ ), un taux de cTnI >0.25 µg/L ( $P=0.002$ ), une atteinte rénale ( $P=0.01$ ) et neurologique ( $P=0.05$ ) étaient associés au décès. En analyse multivariée, seul un taux de cTnI >0.25 µg/L était prédictif de décès ( $P=0.024$ ) et d'un PTT réfractaire ( $P=0.01$ ). De même, nous avons mis en évidence une relation entre le taux de cTnI et le risque de décès et de maladie réfractaire ( $P\leq 0.0001$ ).

### **Conclusions.**

Un taux de cTnI >0.25 µg/L à l'admission des patients atteints de PTT est un facteur indépendant associé à surcroît de décès ou de forme réfractaire et son dosage doit être intégré à l'évaluation globale du PTT. Une intensification thérapeutique et une surveillance plus importante pourraient améliorer le devenir de ces patients.

## Rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13 dans le PTT acquis

**L. Gilardin, Centre de Recherche des Cordeliers**

Laurent Gilardin a présenté le bilan de ses trois années de travail de thèse de science. L'objectif de ce travail est d'étudier le rôle des lymphocytes T dans la rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13.

Il a été montré que le locus HLA DRB1\*11 est un facteur de susceptibilité pour le PTT acquis. Il s'associe à un Odd Ratio de 8. La stratégie a été de rechercher dans un premier temps des épitopes reconnus par le DRB1\*11, en identifiant des peptides candidats *in silico*. 48 peptides ont été sélectionnés. Par technique d'ELISA compétitif vis-à-vis d'un peptide de référence, 21 peptides les plus aptes à se fixer sur le DRB1\*11 ont été sélectionnés.

Par la suite, des hybridomes T spécifiques d'ADAMTS13 ont été générés chez la souris KO pour le CMH de classe II et transgénique pour le DRB1\*01, qui a de nombreux peptides communs avec le DRB1\*11. Une fois des hybridomes sélectionnés, ils ont été mis en présence d'ADAMTS13 recombinante et de splénocytes ou des cellules dendritiques, et la quantité d'IL-2 a été quantifiée, afin de déterminer les peptides immunodominants.

A partir de ces peptides immunodominants, des lymphocytes T CD4+ humains spécifiques d'ADAMTS13 interféron-g+ ont été sélectionnés. Par technique d'éliSpot IFN $\gamma$ , 8 peptides ont été validés comme étant bons ou très bons pour stimuler les lymphocytes T CD4+ et induire la sécrétion d'IFN $\gamma$ .

Travaux à venir :

- utiliser la fréquence des lymphocytes T CD4+ pour prédire la rechute chez les patients, et d'évaluer l'immunogénicité de la protéine ADAMTS13 recombinante ;
- étudier les caractéristiques des populations lymphocytaires T CD4+ anti-ADAMTS13 au diagnostic, en rémission et à la rechute (projet de post-doctorat : Dr Ivan Peyron));
- étude du trafficking d'ADAMTS13 à l'intérieur des lymphocytes en utilisant une ADAMTS13 marquée avec un fluorochrome ;

## Evaluation du kit Technoclone

**Bérangère Joly, Paris**

Le dosage de l'activité de la protéase ADAMTS13 est crucial devant une suspicion de MAT en phase aiguë, pour confirmer ou infirmer un diagnostic de PTT (activité ADAMTS13 <10%), et pour réaliser le suivi biologique en rémission des patients ayant des antécédents de PTT. Les objectifs des différentes techniques de dosage sont de détecter des déficits fonctionnels sévères (i.e. activité d'ADAMTS13 <10%), et de mesurer précisément des taux d'ADAMTS13 compris entre 11 et 100%.

Idéalement, la mesure de l'activité d'ADAMTS13 (technique et interprétation) doit être effectuée dans le cadre de la documentation biologique d'une suspicion de MAT. Elle relève d'une activité biologique experte supraGH dédiée aux maladies rares (plateforme biologique du CNR-MAT) ; elle repose en 1<sup>ère</sup> intention sur la technique FRETTS-VWF73 ; et elle doit être contrôlée par une 2<sup>ème</sup> méthode utilisant un substrat VWF full-length systématiquement pour les patients pédiatriques et en cas de discordance avec la présentation clinique ou de problème analytique pour les patients adultes.

Plusieurs kits de dosage de l'activité d'ADAMTS13 sont apparus sur le marché. Après une première évaluation du kit Genprobe® publiée en 2013, nous avons comparé la performance d'un autre kit commercial Technozym® ADAMTS13 Activity ELISA (Chr-VWF73, Technoclone, Vienna, Austria), à notre méthode de référence, le FRETTS-VWF73 (Laboratoire ADAMTS13 du CNR MAT). Une large cohorte composée de 247 sujets (30 volontaires sains, 19 PTT héréditaires, 75 PTT acquis, 52 rémission de PTT acquis, 71 autres MAT) a été étudiée. Nos résultats nous ont permis de définir une limite de détection du Chr-VWF73 (3%) bien adaptée au seuil de relevance clinique de PTT (10%). Nous rapportons pour les activités d'ADAMTS13 <10%, une assez bonne concordance du Chr-VWF73 avec la méthode de référence FRETTS-VWF73, mais 12% de faux négatifs. Il ne faut donc pas « manquer » le diagnostic biologique de PTT. Inversement, le Chr-VWF73 tend à sous-estimer systématiquement l'activité d'ADAMTS13 dans les valeurs détectables (activité comprise entre 11 et 100%) et présente une grande variabilité des mesures, de manière aléatoire, ce qui peut être un problème pour le suivi des patients en rémission. En effet, il ne faut pas surestimer le risque de rechute et par conséquent, l'indication d'une injection préventive de rituximab lors du suivi des patients PTT en rémission clinique.



Actuellement, pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13, le kit commercial Technozym® (Chr-VWF73) est le plus performant sur le marché. Toutefois, nous recommandons aux biologistes d'ajouter des contrôles internes de qualité (contrôle normal et contrôle <10%) afin de valider correctement chaque technique, et une utilisation limitée de ce kit aux centres experts. Les utilisateurs du Chr-VWF73 doivent en connaître les limites et ne pas hésiter à avoir recours au laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT en cas de doute ou de problème technique et/ou d'interprétation.

## Valeur pronostique des IgA et des sous-classes d'IgG anti-ADAMTS13 dans le PTT

### V. Dubée, Paris

Le but de l'étude était d'étudier la prévalence des IgA et des sous-classes d'IgG anti-ADAMTS 13, et l'impact de la classe (IgG ou IgA) et des sous-classes (IgG1 à 4) d'immunoglobulines anti-ADAMTS13 sur la sévérité de l'épisode de PTT, la réponse au traitement et l'évolution des patients.

Cette étude a inclus essentiellement des patients atteints de PTT pris en charge en Ile-de-France entre 1989 et 2011, pour lesquels du sérum était disponible.

72 patients ont eu un dosage des IgG et IgA anti-ADAMTS 13 en phase aiguë, et 28 patients ont eu un dosage des sous-classes d'IgG. 5 patients avaient déjà présenté un PTT au préalable. On ne retrouve pas d'IgG chez 31% des patients. 20 patients n'ont pas d'IgG ni d'IgA, 26 patients ont des IgG et des IgA et 24 patients des IgG seules.

Il apparaît que les IgG1 et 4 sont les sous-classes les plus représentées (IgG1>IgG4>IgG3>IgG2).

Les messages principaux concernant la réponse au traitement sont les suivants :

Les patients avec des IgG1 élevées ont une thrombopénie plus sévère.

Les patients avec des IgG2 répondent moins rapidement au traitement.

En ce qui concerne l'impact sur l'évolution :

Les taux d'IgG et d'IgA n'ont pas d'impact sur la survie à l'épisode de PTT

Les taux d'IgG et d'IgA n'ont pas d'impact sur la survenue d'une récurrence (avec un suivi médian de 916 jours)

Le taux des sous-classes d'IgG n'a pas davantage d'impact sur l'évolution.

Si l'on compare ces résultats avec d'autres études (où tous les patients ont des IgG anti-ADAMTS 13), la population de cette étude diffère car 31% des patients n'ont pas d'IgG anti-ADAMTS 13, alors que la méthode de dosage est la même. Il s'agit peut-être de populations différentes mais ceci doit être nuancé car certains échantillons de l'étude sont très anciens.

Par ailleurs l'évaluation de l'impact de l'isotype sur la présentation et l'évolution est contradictoire selon les études et difficile à évaluer étant donné le faible nombre de patients pour lesquels on dispose d'un dosage, et le peu de décès et de rechutes.

## **L'association MAT ADAMTS13**

### **Audrey Bachet, Présidente de l'Association**

Audrey Bachet ([audreybachet@hotmail.fr](mailto:audreybachet@hotmail.fr)) succède à Solange Corset pour la présidence de l'association de patients ADAMTS13. Mme Bachet a rappelé les objectifs de l'association :

- Être à l'écoute des patients et des familles
- Aider moralement les personnes manifestant le désir
- Faire connaître ces maladies
- Mise en relation des différents adhérents (après avoir eu leur accord)
- Répondre avec l'aide des médecins aux questions médicales
- Se faire connaître à travers les manifestations suivantes : vente de T-shirts pour soulever des fonds ayant pour but d'aider la recherche, articles de presse, participation à des manifestations sur le thème des maladies rares (marche des maladies rares, soirée maladies rares, etc...).

Mme Bachet a distribué des cartes et des cartons de l'Association

Le diaporama de la présentation de Mme Bachet est joint avec le compte-rendu de la réunion.

## **Le Laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT**

### **Agnès Veyradier, Paris**

Le Laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT a déménagé de l'Hôpital Antoine Bécère à l'Hôpital Lariboisière. Les explorations d'ADAMTS13 se font uniquement à Lariboisière depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2014.

Agnès a également rappelé les différentes techniques permettant de déterminer l'activité d'ADAMTS13 (méthode électrophorétique, méthode radioimmunologique [IRMA], et méthodes fluorimétrique [FRET]).

Dans le cadre des évaluations menées par le laboratoire ADAMTS13, 2 kits commerciaux ont fait l'objet d'une évaluation: le kit Genprobe (début 2013) et le kit Technoclone en 2014.

Enfin, le laboratoire ADAMTS13 a participé au standard international, sous l'égide du SSC VWF/ADAMTS13 de l'ISTH.

## Perspectives d'arrêt de l'éculizumab dans le SHU atypique

F. Fakhouri, Nantes

La mortalité associée au SHU atypique chez l'adulte est de 2%, et chez l'enfant de 8%. Le risque de décès ou d'insuffisance rénale terminale est de 46% chez l'adulte et de 16% chez l'enfant au décours du premier épisode, de 56% et 29% à 1 an respectivement, et de 64% et 36% à 5 ans, respectivement. Les SHU atypiques associés à des mutations du facteur H ont le plus mauvais pronostic quelque soit l'âge. De même, les mutations du facteur I et du C3 ont le même pronostic chez l'adulte et l'enfant, qui est cependant moins sévère que celui associé à des mutations du facteur H. Chez l'adulte, les mutations de MCP et l'absence de mutation identifiable ont un pronostic à celui des mutations des facteurs H et I et du C3. Chez l'enfant, les SHU atypiques sans mutation identifiée ont un meilleur pronostic, et les SHU atypiques avec mutation de MCP sont ceux qui ont le meilleur pronostic. Chez les patients ayant guéri d'un épisode de SHU atypique (sans insuffisance rénale terminale), 43% (enfants) et 35% (adultes) rechutent (25% et 29% la première année, respectivement, et 47% et 20% après 1 an, respectivement). Le risque de rechute particulièrement élevé la première année. Après 1 an, la rechute est plus rare, sauf chez l'enfant avec des mutations de MCP, C3 ou pas de mutation, et chez l'adulte avec des mutations de C3.

Le risque de méningite à méningocoque persiste même chez les patients vaccinés et sous antibioprofylaxie. Cinq cas de méningite ont été déclarés, tous d'évolution favorable. Les résistances à la méthylpénicilline n'est pas exceptionnelle. La vaccination est obligatoire (vaccin tétravalent conjugué A, C, W135 et Y) et le vaccin anti-B [Bexsero]).

Chez l'enfant, l'arrêt de l'éculizumab ne se discute que si le patient a obtenu une rémission complète clinique, hématologique et a récupéré une fonction rénale normale sans hématurie. Chez les enfants ayant une mutation identifiée (H, I, C3, B, combinées, hybrides, recombinants CFH/CFHR1) : arrêt dans tous les cas après l'âge de 3 ans, et après 2 ans de rémission complète. Si pas de mutation identifiée ou variant rare : arrêt après 1 an de rémission complète sous traitement. Si mutation de MCP : arrêt après 3 mois de rémission sous traitement (si premier épisode ou rechute tardive, > 1 an après l'arrêt de l'éculizumab), ou après 6 mois de rémission sous traitement (si rechute précoce, < 1 an après l'arrêt de l'éculizumab).

Chez l'adulte, arrêt de l'éculizumab après 1 an de rémission complète sous traitement par éculizumab, ou rémission partielle sans signes biologiques de MAT et/ou de lésions sur la biopsie rénale.

La surveillance biologique est initialement rapprochée (1 fs/sem le 1<sup>er</sup> mois + BU x2/sem ; 1 fs/2 sem de M2 à M6 + BU x2/sem), puis 1 fs/mois après 6 mois + BU 1 fs/sem. Le rythme est à rapprocher en cas de facteur déclenchant potentiel (infection, vaccination, chirurgie, traumatisme, etc...).

La réponse à la réintroduction du traitement est bonne, dans tous les cas évalués.

En France, 34 patients (enfants+adultes) ont arrêté le traitement par éculizumab. 5 patients (14%) ont rechuté (4 FH et 1 MCP).

## **Facteurs prédictifs d'insuffisance rénale séquellaire au cours du SHU atypique**

**Matthieu Jamme, Paris**

Si dans la littérature médicale, le pronostic vital des MAT est assez bien rapporté, en revanche, peu de données existent quant-à la persistance d'une insuffisance rénale chronique majeure.

L'Eculizumab, seul agent anticomplément disponible à ce jour, a récemment démontré une efficacité importante dans le traitement de patients atteints de SHU atypique (indépendamment de la présence ou pas d'une anomalie génétique du complément). Par ailleurs, parmi les facteurs associés au succès thérapeutique, son administration précoce semble être un facteur déterminant. Compte tenu de ses effets indésirables et de son coût très élevé, son utilisation doit être optimisée et réservée aux patients à risque d'insuffisance rénale séquellaire.

L'objectif de ce travail est de rechercher des facteurs de risque cliniques et paracliniques simples d'insuffisance rénale chronique séquellaire importante (définie par un DFG < 60 mL/min) chez des patients hospitalisés pour un syndrome de MAT avec activité ADAMTS13 détectable (> 10% de l'activité normale) et absence de shigatoxine objectivée. Par le biais d'une étude de cohorte, issue du registre du CNR MAT, 174 patients inclus sur une période de 15 ans ont ainsi pu être analysés sur le plan statistique.

Il a ainsi été objectivé chez cette population un taux d'insuffisance rénale chronique séquellaire important (52%). Les facteurs associés en analyse multivariée à cette variable sont le sexe féminin, les antécédents personnels de néphropathie, la gravité de l'insuffisance rénale à l'admission (défini par le recours à l'hémodialyse) et une thrombopénie modérée. Une tendance statistique (p=0.06) a par ailleurs été observée avec une valeur d'HTA à l'admission plus importante.

Un profil « PTT like » semble ainsi plutôt protecteur vis-à-vis de la persistance d'une insuffisance rénale chronique séquellaire. D'autres études complémentaires sont indispensables afin de confirmer les facteurs retrouvés et d'établir un score pronostic permettant d'identifier au mieux les patients les plus à risque d'insuffisance rénale séquellaire.

## PHRC Endo13 : résultats finaux

### G. Kaplanski, Marseille

Un déficit sévère en ADAMTS 13 n'est pas suffisant pour induire un PTT ; il est nécessaire qu'un excès de FW s'y associe. Au cours des MAT l'agression endothéliale est classique. Les modèles animaux ont souligné la nécessité d'activer l'endothélium (via l'injection de shigatoxine) ou d'augmenter les concentrations de FW par administration de celui.

Les messages principaux de cette communication sont les suivants :

- A la phase aiguë d'un PTT, il y a une augmentation des cellules endothéliales circulantes (CEC), du FW et de la P-selectine ;
- La concentration des CEC est augmentée et corrélée à la sévérité du PTT ;
- Les taux de CEC d'une part et de P-sélectine d'autre part sont corrélées aux taux de LDH et de plaquettes.
- Les cellules progénitrices sont très augmentées au cours du PTT et leur valeur est corrélée aux marqueurs biologiques comme les LDH et les plaquettes. Le taux de cellules CD34<sup>+</sup> circulantes est corrélé aux taux de CEC et de P-Sélectine.
- Les patients ayant les taux de progéniteurs endothéliaux les plus élevés sont ceux qui ont besoin de moins d'échanges plasmatiques pour obtenir la rémission.
- La dégranulation des corps de Weibel-Palade et l'exocytose du FW non clivé et de la P-Sélectine par un mécanisme dépendant du calcium intracellulaire constituent une étape précoce, indispensable, et commune à toutes les MAT. L'inhibition de cette voie d'activation endothéliale pourrait constituer une cible thérapeutique future au cours des MAT. L'hème est une substance qui pourrait participer à l'activation endothéliale au cours du PTT en favorisant l'exocytose du FW.

## Présentation du PHRC MATRISK

### M. Lelay, Paris

Cette étude a pour objectif de décrire et d'évaluer de manière prospective le pronostic précoce des atteintes cardiaque et cérébrale au cours des MAT idiopathiques.

**Objectif principal :** savoir si on peut utiliser la troponine Ic comme un marqueur pronostique, en étudiant si l'élévation de la troponine Ic est prédictive de morbi-mortalité à J30 (décès, ischémie myocardique, trouble du rythme ou de la conduction, exacerbation, convulsion/coma).

#### Objectifs secondaires:

- 1) décrire les atteintes cardiaques et leur fréquence (atteinte clinique, échographique et élévation de la troponine Ic) ;
- 2) déterminer si l'élévation de la troponine Ic est prédictive de séquelles cardiaques à 6 mois, et évaluer la réversibilité des séquelles cardiaques ;
- 3) décrire les atteintes cérébrales cliniques et radiologiques, d'évaluer les séquelles neurologiques (incluant les séquelles cognitives) à 6 mois et d'évaluer leur réversibilité

#### Les explorations spécifiques à la recherche sont:

- Un dosage de troponine Ic et de proBNP/jour les 3 premiers jours de la prise en charge ;
- Un ECG standard réalisé au cours des 3 premiers jours de la prise en charge ;
- Une échographie cardiaque réalisée au cours des 4 premiers jours de la prise en charge ;
- Une IRM cérébrale au cours des 7 premiers jours de la prise en charge ;
- Ces examens sont à répéter à 6 mois en cas d'anomalie initiale, en plus d'une évaluation des fonctions cognitives.

L'étude est prospective, non randomisée, pronostique, multicentrique, avec constitution d'une collection biologique en rapport avec les paramètres biologiques de l'étude (1 tube sec à J1 et plasma + culot cellulaire du tube EDTA du J1).

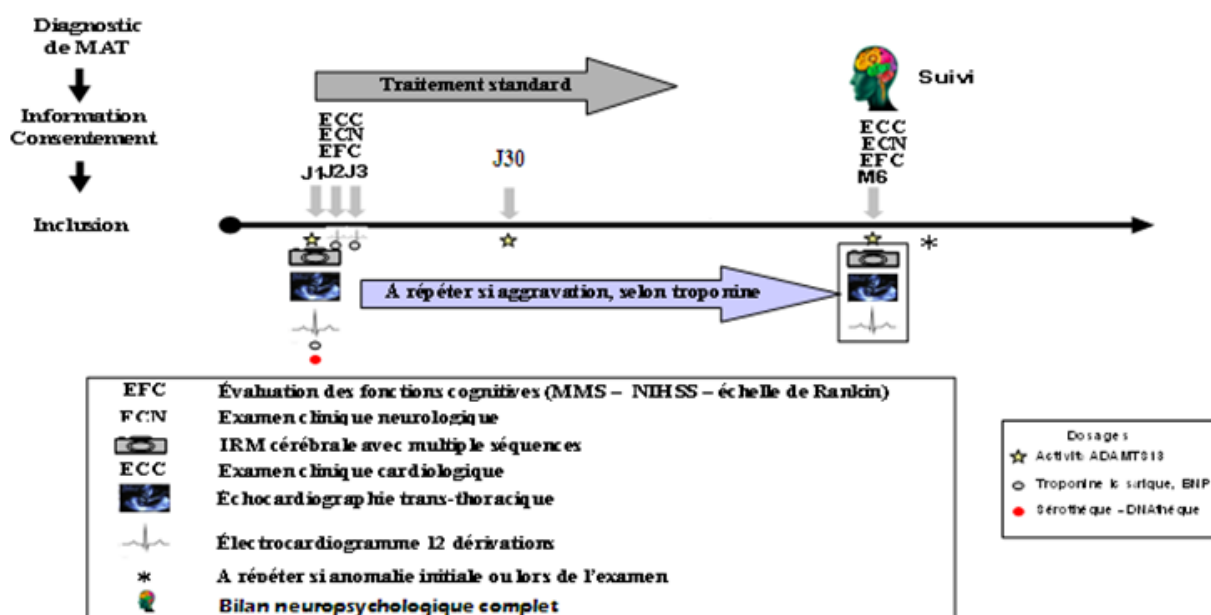
**116 patients sont à inclure**, sur une période de 2,5 ans ; **durée de l'étude 3 ans** ; participation par patient 6 mois.

Les patients ayant les critères d'inclusion sont signalés à l'URC Saint-Antoine sur un site web, avec un fax d'inclusion. Le CRF de l'étude sera rempli par Sandrine Malot.

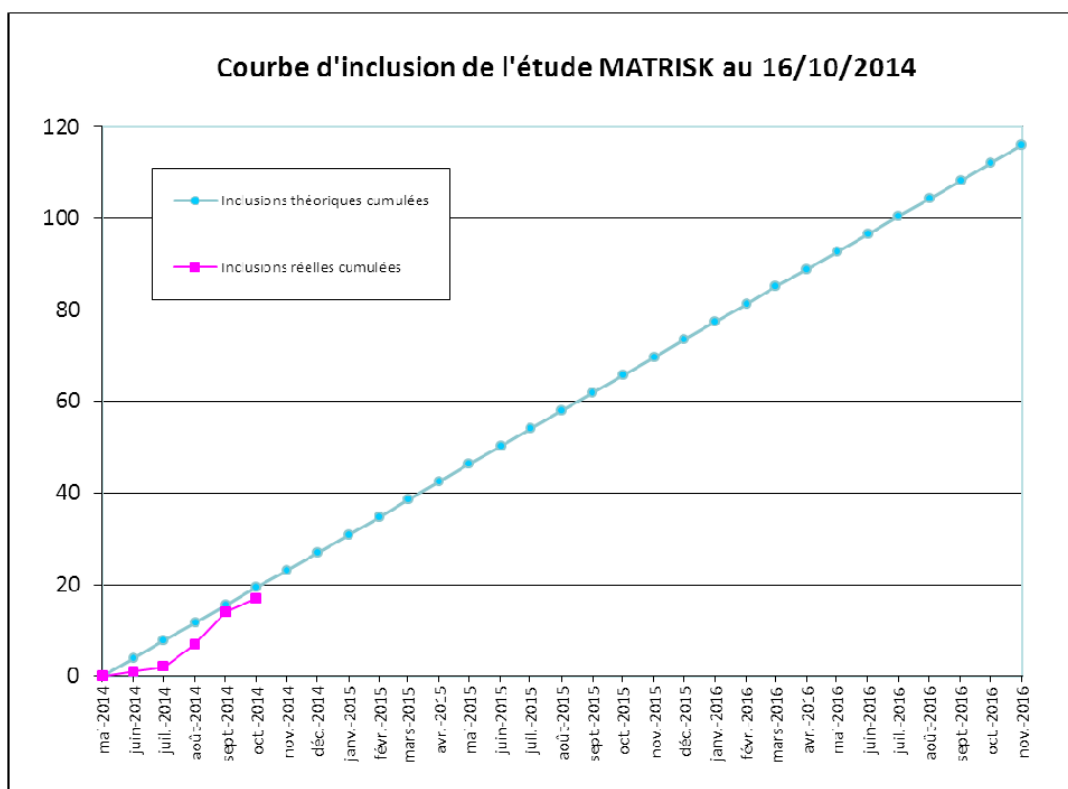
Les échographies cardiaques et les IRM cérébrales feront l'objet d'une relecture centralisée 1 fois par an (D Ederhy et Pr Chabriat, respectivement).

#### Schéma de l'étude :





**Bilan des inclusions** au 16 octobre 2014 : 17 malades inclus



## **MAT et chimiothérapies : rôle de l'éculizumab ? Appel à observations**

**Steven Grangé, service de réanimation, CHU Charles Nicolle, Rouen.**

Nous avons présenté 2 patients ayant une MAT probablement en rapport avec la prescription de chimiothérapies (drogue connue pour cet effet indésirable, dose cumulée et délai de survenue de la MAT après la dernière chimiothérapie compatibles, pas de diagnostic différentiel évident). Ces patients ont été traités par eculizumab avec succès.

La patiente sous mitomycine avait une MAT résistante aux échanges plasmatiques, responsable d'une insuffisance rénale sévère et d'une HTA difficile à contrôler malgré plusieurs traitements antihypertenseurs (pas d'HTA maligne, fond d'œil normal). Après avis auprès du CNR, il nous est proposé de débiter un traitement par eculizumab. Celui-ci fonctionne très bien avec disparition rapide des stigmates de MAT, amélioration de la fonction rénale, et arrêt progressif des antihypertenseurs. L'eculizumab a été arrêté très rapidement (5 semaines), étant donné la présence d'un facteur déclenchant fort et l'absence d'anomalie génétique. La patiente était toujours en rémission de sa MAT et de la néoplasie sous-jacente (cancer du canal anal) début 2014.

Le deuxième patient avait un adénocarcinome du pancréas traité par chirurgie curative avec 2 ganglions positifs et donc un traitement adjuvant par gemcitabine. Il développe une MAT qui répond bien aux échanges plasmatiques dans un premier temps mais qui rechute quand on espace les échanges avec une HTA très sévère et une insuffisance rénale aiguë. Nous prescrivons l'eculizumab quand il atteint 380 micromol/L de créatinine. La réponse est très rapidement favorable avec une résolution des stigmates de MAT, de l'HTA et une normalisation de la fonction rénale. Actuellement, ce patient va bien, il n'a plus d'eculizumab, est-il guéri de son cancer et de sa MAT.

La plupart des équipes ne traitent pas par soliris les MAT à la gemcitabine, même chez les patients avec insuffisance rénale aiguë et nécessité d'hémodialyse, car ces patients récupèrent une bonne fonction rénale. Néanmoins, il est possible que l'eculizumab, lorsqu'il est introduit précocement, évite chez certains patients le recours à l'hémodialyse et raccourcisse la durée d'hospitalisation. Dans ce cas, malgré son coût, l'eculizumab est à mettre en balance avec le surcoût des séances de plasmaphèreses, des séances d'hémodialyse et des journées d'hospitalisation supplémentaires. De plus, il est bien montré dans la littérature qu'un épisode d'insuffisance rénale aiguë sévère est un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique à long terme. Enfin, une réponse plus rapide du syndrome de MAT permet de protéger le patient des complications classiquement imputables à ces pathologies (événements hémorragiques, thromboses...).

L'intérêt d'un traitement par eculizumab chez les patients développant une MAT à la suite d'une chimiothérapie mérite donc évaluation. Nous proposons donc d'étudier une cohorte en la comparant avec une cohorte de MAT toxiques non traitées par eculizumab afin d'évaluer un éventuel bénéfice de ce traitement. C'est dans ce cadre que nous sollicitons votre aide pour réunir un maximum d'observations de MAT traitées par eculizumab.

## **Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification**

**M. Landais/M. Roriz/J. Desprez**

Une maladie systémique peut s'observer chez près de 20% des patients atteints de PTT acquis. De plus, 40% à 50% des patients présentent au diagnostic des stigmates biologiques d'autoimmunité, témoignant de la propension de ces patients à développer des manifestations autoimmunes (CNR-MAT, *Medicine* 2004 ; *Plos One* 2010). Dans ces premiers travaux, il avait été constaté que des patients pouvaient compléter leur tableau d'autoimmunité jusqu'à développer une maladie systémique à part entière.

Dans ce travail, M. Landais, M. Roriz et J. Desprez ont étudié les patients atteints de PTT acquis de la cohorte nationale (1989-2009 ; 42 centres) et ont réalisé une étude longitudinale afin de préciser la fréquence avec laquelle les patients ayant développé un PTT acquis idiopathique développent une maladie systémique au cours du suivi.

261 patients ont été étudiés. 11% des patients avaient une maladie systémique associée au moment du diagnostic de PTT. Le lupus érythémateux disséminé était la plus fréquente. 37% des patients avaient des anticorps antinucléaires (ANA). Sur 251 patients chez lesquels ils ont été recherchés, 21.5% avaient des anticorps anti-SSA.

Sur 186 patients chez lesquels le suivi a pu être étudié, 37 ont développé une maladie systémique (~ 20%) sur un suivi de 5 ans, au cours de la première année suivant le diagnostic de PTT acquis pour 21 patients (57%). Là encore, le lupus est la maladie systémique la plus fréquente.

La présence d'ANA et d'anticorps anti-SSA au diagnostic de PTT représente un facteur prédictif de survenue de maladie systémique au cours du suivi.

Ces résultats renforcent l'idée de la nécessité d'un suivi régulier en consultation des patients ayant développé un PTT acquis, qui peuvent développer au cours du suivi une maladie systémique comme en particulier un lupus, surtout si des ANA ou/et des anticorps anti-SSA sont présents au diagnostic.

## Caractéristiques du PTT selon l'ethnie

### Suella Martino (Institut Gustave Roussy)

Les facteurs pronostiques de survie dans le PTT acquis au diagnostic sont l'âge, l'atteinte cérébrale, un taux de LDH très élevé et la troponine.

Des pathologies comme l'HTA, le lupus et les gammopathies monoclonales ont une prévalence et un pronostic qui peut être variable en fonction de l'ethnie. Ainsi, ces pathologies sont plus fréquentes et souvent de plus mauvais pronostic chez les sujets noirs. La plupart des registres nationaux ont rapporté une prévalence accrue du PTT acquis chez les sujets noirs. Au cours de ce travail, S. Martino a cherché à savoir si les sujets noirs avaient une présentation clinique et un pronostic du PTT acquis différente de celle des sujets blancs.

Cette étude de registre a inclus 298 patients adultes atteints de PTT acquis (activité ADAMTS13 < 10%, anticorps positifs ou normalisation de l'activité en rémission), entre 2000 et 2013.

Résultats :

1. Les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques (anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN natif) sont comparables entre les deux groupes ;
2. Au plan du pronostic, la réponse au traitement (délai de normalisation des plaquettes, volume de plasma, exacerbations, rechutes) est comparable. Cependant, les sujets noirs meurent moins que les blancs (P=0.02).
3. En analyse multivariée, l'ethnie ressort comme un facteur pronostique indépendant, avec l'âge et l'atteinte cérébrale (p=0.02).
4. Enfin, une étude des loci dans le système HLA (HLA A, B, DRB1 et DQB1) ne retrouve pas de lien apparent avec l'ethnie noire. En particulier, le locus DRB1\*11 ne semble pas sur-représenté, contrairement à ce qui avait été rapporté pour les sujets blancs.

## Centres partenaires composant le CNR-MAT:

Alsace: Herbrecht Raoul (CH de Haute-pierre – Strasbourg)  
raoul.herbrecht@chru-strasbourg.fr

Aquitaine: Yahsou Delmas (CH Pellegrin – Bordeaux)  
yahsou.delmas@chu-bordeaux.fr

Auvergne: Alexandre Lautrette (CH Hôtel-Dieu - Clermont-Ferrand)  
alautrette@chu-clermontferrand.fr

Basse Normandie: Seguin Amélie (CH de Caen)  
Seguin-a@chu-caen.fr

Bourgogne: Mousson Christiane (CH de Dijon)  
christiane.mousson@chu-dijon.fr

Bretagne: Vigneau Cécile (CH Pontchaillou – Rennes)  
cecile.vigneau@chu-rennes.fr

Centre: Jean-Michel Halimi (CH Bretonneau – Tours)  
halimi@med.univ-tours.fr

Champagne-Ardenne: Wynckel Alain (CH Maison Blanche – Reims)  
awynckel@chu-reims.fr

Haute Normandie: Grangé Steven (CH Ch. Nicolle – Rouen)  
steven.Grange@chu-rouen.fr

Ile-de-France: Coppo Paul (CH Saint-Antoine – Paris)  
paul.coppo@sat.aphp.fr

Rondeau Eric (CH Tenon – Paris)  
eric.rondeau@tnn.aphp.fr

Vernant Jean-Paul (GH Pitié-Salpêtrière – Paris)  
jean-paul.vernant@psl.aphp.fr

Mira Jean-Paul (GH Cochin-Saint-Vincent de Paul – Paris)  
jean-paul.mira@cch.aphp.fr

Ribeil Jean-Antoine (CH Necker – Paris)  
jean-antoine.ribeil@nck.aphp.fr

Frémeaux-Bacchi Véronique (HEGP – Paris)  
veronique-fremeaux.bacchi@egp.aphp.fr

Azoulay Elie (CH Saint-Louis – Paris)  
elie.azoulay@sls.aphp.fr

Loirat Chantal (CH Robert Debré – Paris)  
chantal.loirat@rdb.aphp.fr

Deschênes Georges (CH Robert Debré – Paris)  
georges.deschenes@rdb.aphp.fr

Regnier Bernard (CH Bichat – Paris)  
bernard.regnier@bch.aphp.fr

Jacobs Frédéric (CH Bécélère – Clamart)

frederic.jacobs@abc.aphp.fr

Veyradier Agnès (CH Béclère – Clamart)

agnes.veyradier@abc.aphp.fr

Languedoc-Roussillon: Kanouni Tarik (CH Lapeyronie – Montpellier)

Limousin: Bordessoule Dominique (CH Dupuytren – Limoges)

dominique.bordessoule@chu-limoges.fr

Midi-Pyrénées: Dominique Chauveau (CHU – Toulouse)

Chauveau.d@chu-toulouse.fr

Nord-Pas-de-Calais: Provôt François (CH Albert Calmette – Lille)

f-provot@chru-lille.fr

Pays de Loire: Hamidou Mohamed (CH Hôtel-Dieu – Nantes)

mohamed.hamidou@chu-nantes.fr

PACA: Poullin Pascale (CH Conception – Marseille)

pascale.poullin@mail.ap-hm.fr

Picardie: Choukroun Gabriel (CH Sud – Amiens)

choukroun.gabriel@chu-amiens.fr

Rhône-Alpes: Pouteil-Noble claire (CH Lyon-Sud – Lyon)

claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr

Réunion: Zunic Patricia (GH Sud-Réunion - la Réunion)