



MATRISK

« Facteurs prédictifs précoces des atteintes
cardiaques et cérébrales au cours des
microangiopathies thrombotiques »

Investigateur coordonnateur : Pr Paul Coppo, service d'Hématologie, Saint-Antoine

Responsable scientifique : Dr Elise Corre, service d'Hématologie, Saint-Antoine

Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Chef de projet : Coralie Villeret

Méthodologie et analyse statistique : Pr Simon, Alexandra Rousseau

Logistique et monitoring : Hakeem Admane (coordinateur), Christine Cotellon & Matthieu Le Lay (ARC)

Sérothèque : CRB du GH HUEP

Référent biologique : Pr Baudin, service de Biochimie, Saint-Antoine

Relecture échocardiographies : Dr Ederhy, service de cardiologie, Saint-Antoine

Relecture IRM cérébrales : Pr Chabriat, service de Neurologie, Lariboisière





Objectifs et critères de jugement





Objectif principal

- Evaluer l'association entre une élévation précoce du taux plasmatique de troponine Ic et la morbi-mortalité par atteinte cardiaque et/ou cérébrale à la phase aiguë des MAT.

L'élévation précoce de la troponine est définie par au moins 1 dosage $> 0,2$ ng/mL parmi les 3 dosages faits dans les 72 premières heures (1 dosage/jour)



Critère principal

- **Taux de survie sans évènements à J30**

Les événements sont définis par :

- décès
- ischémie myocardique
- trouble du rythme ou de la conduction
- souffrance cérébrale grave (convulsions – coma)
- ré-évolutivité précoce



Objectifs secondaires

- Durant la **phase aiguë**, évaluer la fréquence et le type :
 - des atteintes cardiaques (au plus tard dans les 4 premiers jours)
 - des atteintes cérébrales (au plus tard dans les 7 premiers jours)
- Comparer les atteintes cardiaques et cérébrales au **diagnostic** selon le type de MAT (PTT ou SHU) défini par l'activité ADAMTS13 (< 10% ou détectable)
- Déterminer les séquelles cardiaques et/ou neurologiques à **M6** et évaluer leur réversibilité
- Déterminer les facteurs associés à la survenue de séquelles cardiaques et cérébrales à **M6**



Critères secondaires

1. Description des atteintes cardiaques initiales :

- % patients présentant au moins une élévation du BNP (NT-proBNP)
 - parmi 3 dosages réalisés dans les 72 premières heures
- % patients présentant au moins une anomalie de l'ECG
 - parmi 3 ECG réalisés dans les 72 premières heures
- % patients présentant altération des fonctions VG ou VD
 - évaluées par échocardiographie dans les 96 premières heures (relecture centralisée)

2. Description des atteintes cérébrales initiales :

- % patients présentant ischémie, saignement ou PRES sur l'IRM cérébrale
 - IRM à réaliser dans les 7j (relecture centralisée anonymisée)
- mesure des scores MMS et NHISS
 - contemporaine de l'IRM

3. Fréquence des séquelles cardiaques :

- examen clinique + explorations cardiaques

4. Fréquence des séquelles vasculaires cérébrales :

- examen clinique, diminution MMS, mode reprise travail, échelle Rankin, + IRM cérébrale (si anomalies initiales)



Méthodologie





Caractéristiques

- Etude non randomisée pronostique multicentrique avec constitution d'une collection biologique
- Risque B : 2 visites par centre + clôture
- Nombre de centres : 30
- Nombre de patients : 116
- Période d'inclusion : 2,5 ans
- Participation par patient : 6 mois
- Durée totale de l'étude : 3 ans



Critères d'inclusion

- MAT, diagnostiquée sur les critères suivants :
 - Anémie hémolytique mécanique
 - Thrombopénie
- Consentement écrit signé par patient, ou par proche en cas de situation d'urgence avec impossibilité de signer le consentement (troubles neurologiques, coma, sédation...)
- Affiliation ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale sauf AME.



Critères de non inclusion

- Pathologie associée pouvant être responsables des cytopénies: VIH/SIDA, cancer, chimiothérapie, greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques
- Grossesse et allaitement

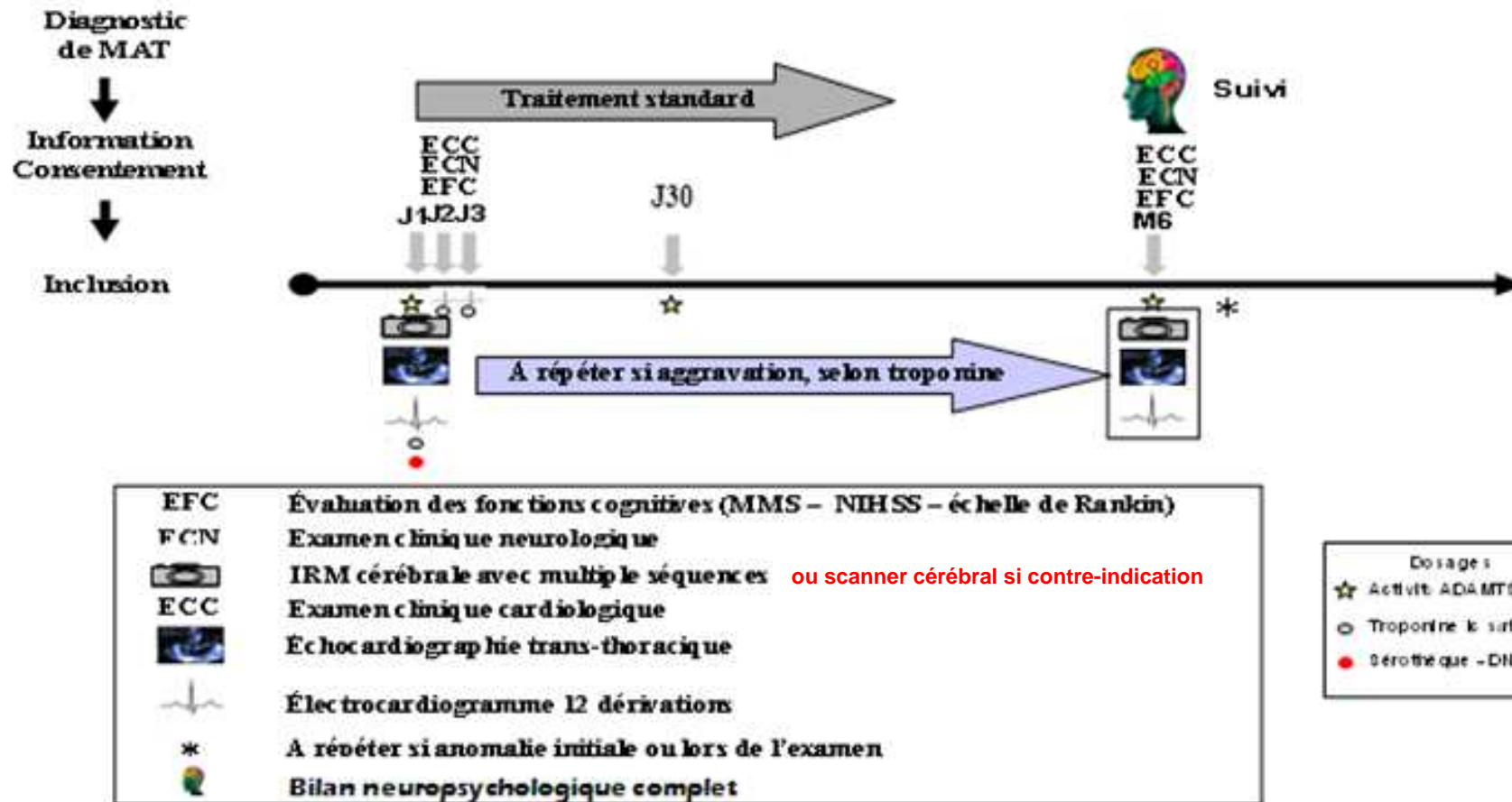


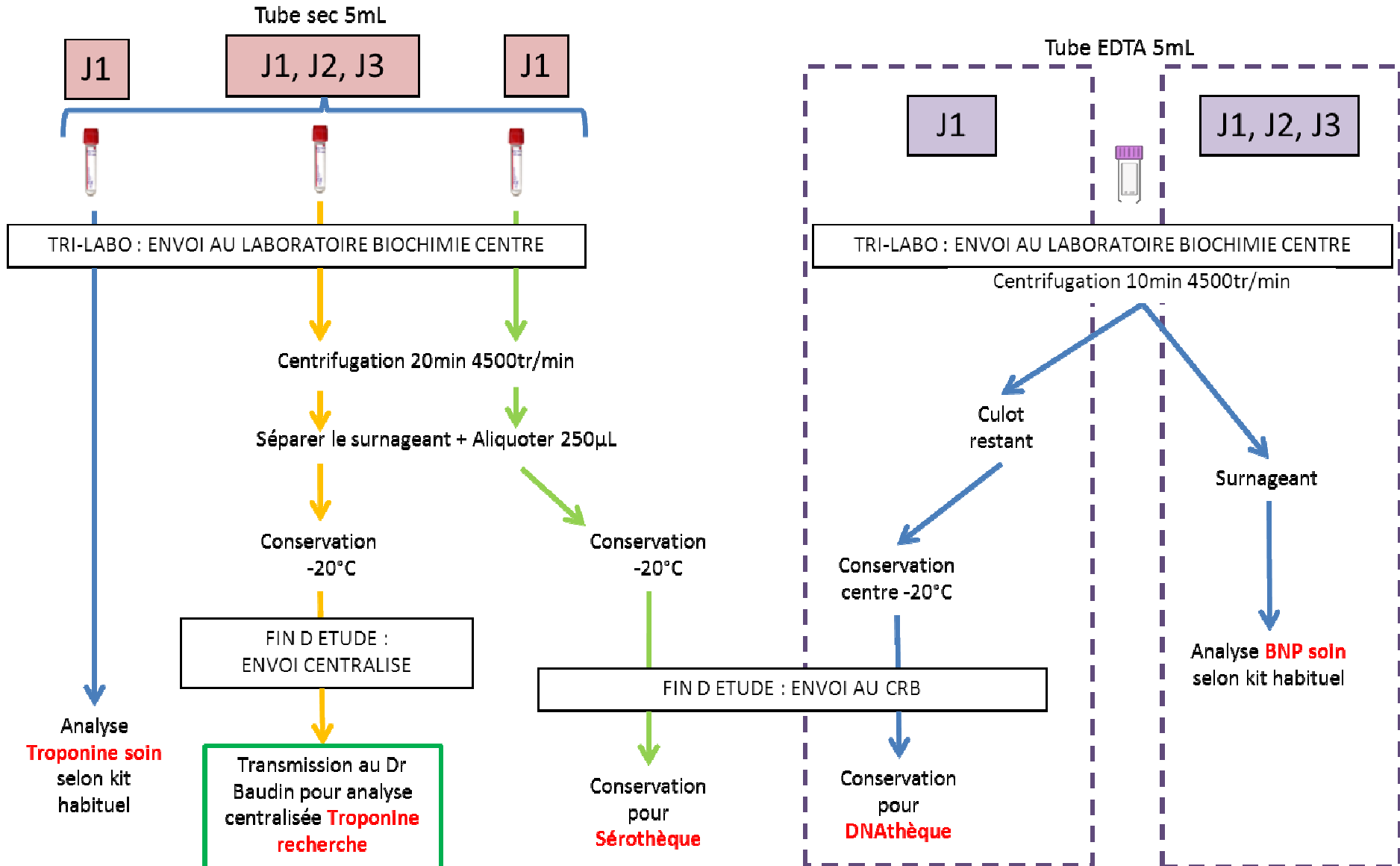
Déroulement





Schéma de l'étude







Echocardiographie trans-thoracique

- **Entre J1 et J4**
- Quelque soit la clinique
- Modalités de réalisation : Dr Ederhy service cardiologie Saint-Antoine
- Mesure FEVG, PAPS, évaluation de la fonction VD avec enregistrement sur support vidéo pour étude en imagerie de déformation
- Relecture centralisée : Dr Ederhy
 - Enregistrement sur support digital et anonymisé
 - Envoi groupé en fin d'étude ou examens récupérés au passage ARC moniteur
- **Si anomalie initiale, examen à répéter à M6**



IRM cérébrale

- **Entre J1 et J7**
- Chez tous patients symptomatiques + en fonction pratique du centre chez asymptomatiques
- Modalités réalisation : équipe Pr Chabriat et Dr Hervé service neurologie Lariboisière
- Séquence FLAIR, imagerie de diffusion, T1 coupes fines, T1 + gadolinium, Echo de gradient T2, ARM 3D TOF (étude du polygone de Willis)
 - séquence comparables et homogène
- Relecture centralisée par l'équipe du Pr Chabriat (avec grille de lecture)
 - Enregistrement sur support digital et anonymisé
 - Envoi groupé en fin d'étude ou examens récupérés au passage de l'ARC moniteur
- **Si anomalie initiale, examen à répéter à M6**



Flow-chart de l'étude

Actions	J1 (Visite d'inclusion)	J2	J3	J4	J7	J30	M6 (Fin d'étude)
Vérification critères d'inclusion / non inclusion	R						
Consentement éclairé	R						
Antécédents cardiologiques et neurologiques	S						
Recueil des traitements antérieurs	S						
Prises des constantes (poids, taille, température et tension)	S						
Examen neurologique	S						S
Evaluation du score de MMS	S						S
Echelle de NIHSS	S						
Cotation du score de Rankin							S
Examen cardiologique	S						S
Electrocardiogramme 12 dérivation	S	S	S				S
IRM cérébrale avec multiples séquences (si contre-indication, scanner cérébral)*	R	→					R**
Echocardiographie trans-thoracique*	R	→					R**
Réticulocytes, Frottis sanguin, Ionogramme sanguin complet, LDH, Bilirubine libre et Haptoglobulinémie	S	S	S			S	S
Activité ADAMTS13, Anticorps antinucléaire, et Anticorps anti ADN natif	S					S	S
Dosage de troponine	S et R	R	R				
Dosage de BNP (ou NT-proBNP)	S	R	R				
Sérothèque	R						
DNA-thèque (tube BNP)	R						
Cotation du Score de MacNair							R
Événements indésirables (EI et EIG)	R	R	R	R	R	R	R




E-CRF Cleanweb

Compléter le module **inclusion de l'eCRF** (cleanweb/telemedecine)

- Se connecter à « CleanWEB » via l'adresse internet :

<http://cleanweb.aphp.fr/Ctms-02/portal/>

- Chaque investigateur doit se connecter avec **ses codes d'accès personnels**
 - ↳ **Un Identifiant et un mot de passe** sera envoyé par mail par « Télémedecine »
 - ↳ **De nouveaux codes d'accès** peuvent être générés à partir de CleanWEB



CleanWEB™ The trusted information system for online clinical trials management

Authentification


Pour accéder au site vous devez vous identifier.

Vos codes d'accès personnels vous ont été envoyés lors de la création de votre compte. En cas d'oubli de codes d'accès, veuillez cliquer sur le lien "Identifiants oubliés" ci-dessous.

Identifiant

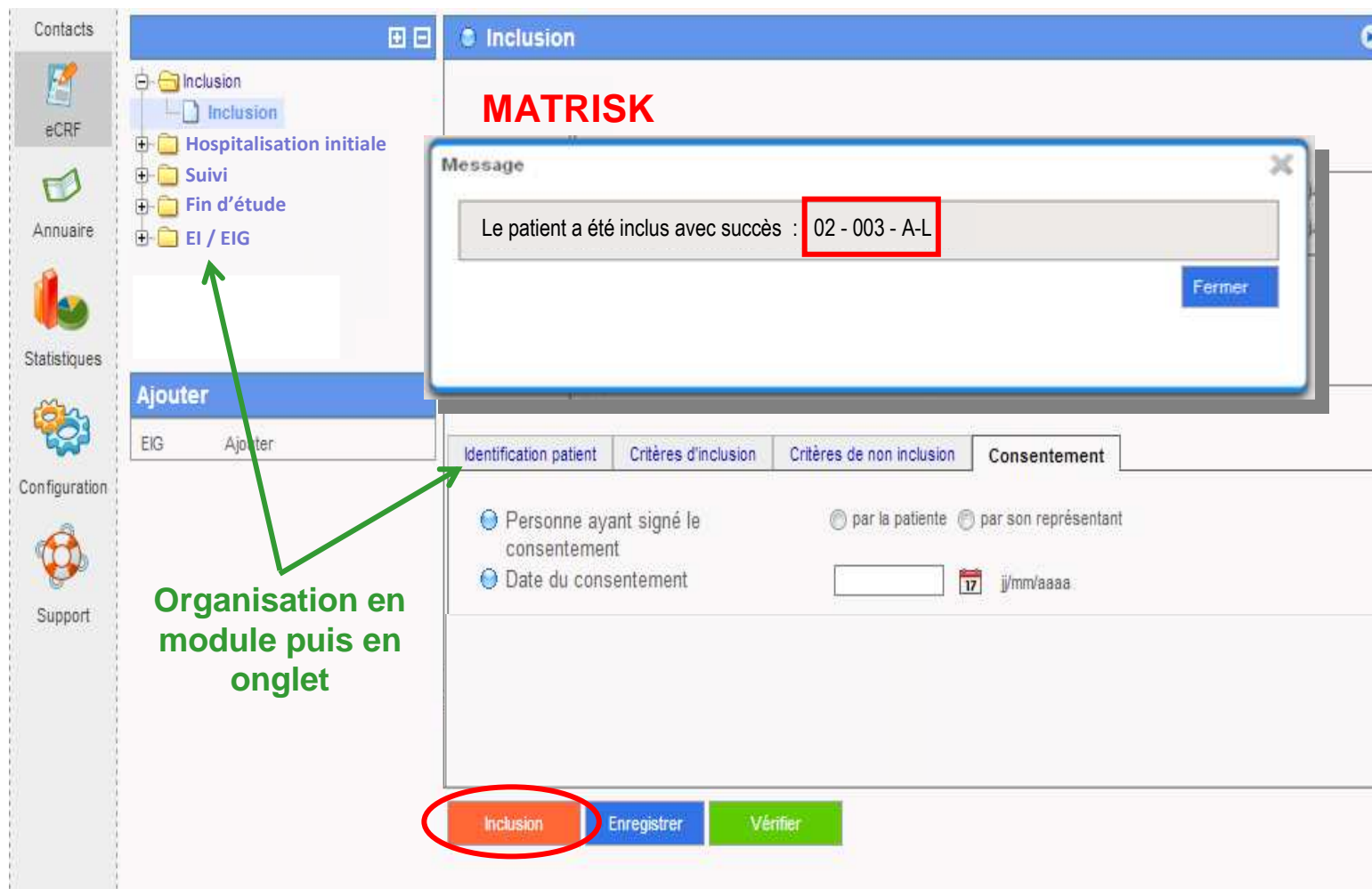
Mot de passe

Connexion

 Avez-vous oublié vos identifiants?



E-CRF Cleanweb



The screenshot displays the E-CRF Cleanweb interface. On the left is a navigation sidebar with categories: Contacts, eCRF, Annuaire, Statistiques, Configuration, and Support. The eCRF section is expanded to show folders for 'Inclusion', 'Hospitalisation initiale', 'Suivi', 'Fin d'étude', and 'EI / EIG'. A green arrow points from the 'EI / EIG' folder to the 'Ajouter' form below. The 'Ajouter' form has tabs for 'Identification patient', 'Critères d'inclusion', 'Critères de non inclusion', and 'Consentement'. The 'Consentement' tab is active, showing radio buttons for 'Personne ayant signé le consentement' (selected) and 'par la patiente' / 'par son représentant'. A date field is set to '17' in 'jj/mm/aaaa' format. At the bottom, three buttons are visible: 'Inclusion' (circled in red), 'Enregistrer', and 'Vérifier'. A modal message box is open, displaying 'Message' and 'Le patient a été inclus avec succès : 02 - 003 - A-L', with a 'Fermer' button.

MATRISK

Message

Le patient a été inclus avec succès : 02 - 003 - A-L

Fermer

Ajouter

EIG Ajouter

Identification patient | Critères d'inclusion | Critères de non inclusion | **Consentement**

Personne ayant signé le consentement par la patiente par son représentant

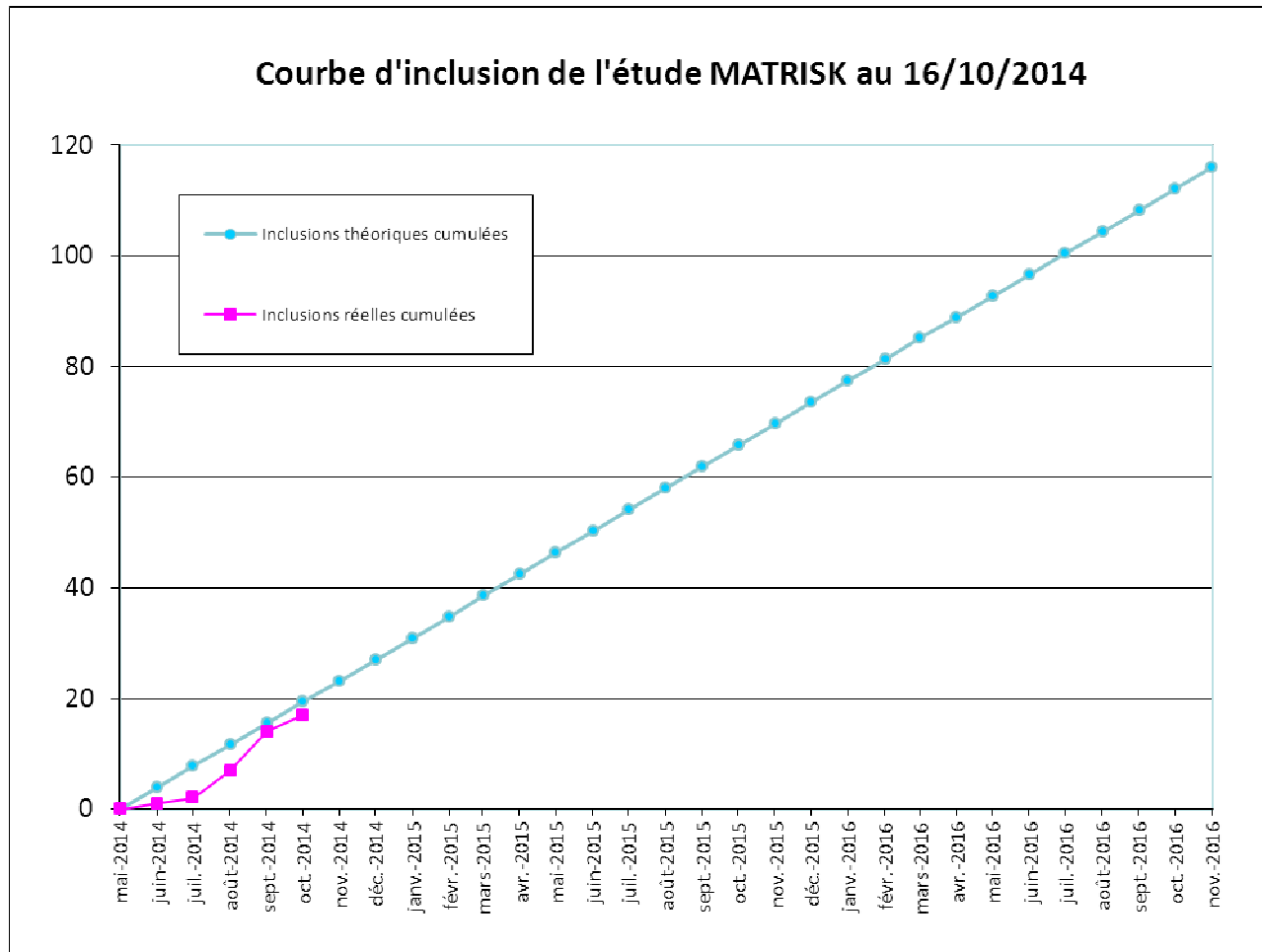
Date du consentement

Inclusion | Enregistrer | Vérifier

Organisation en module puis en onglet

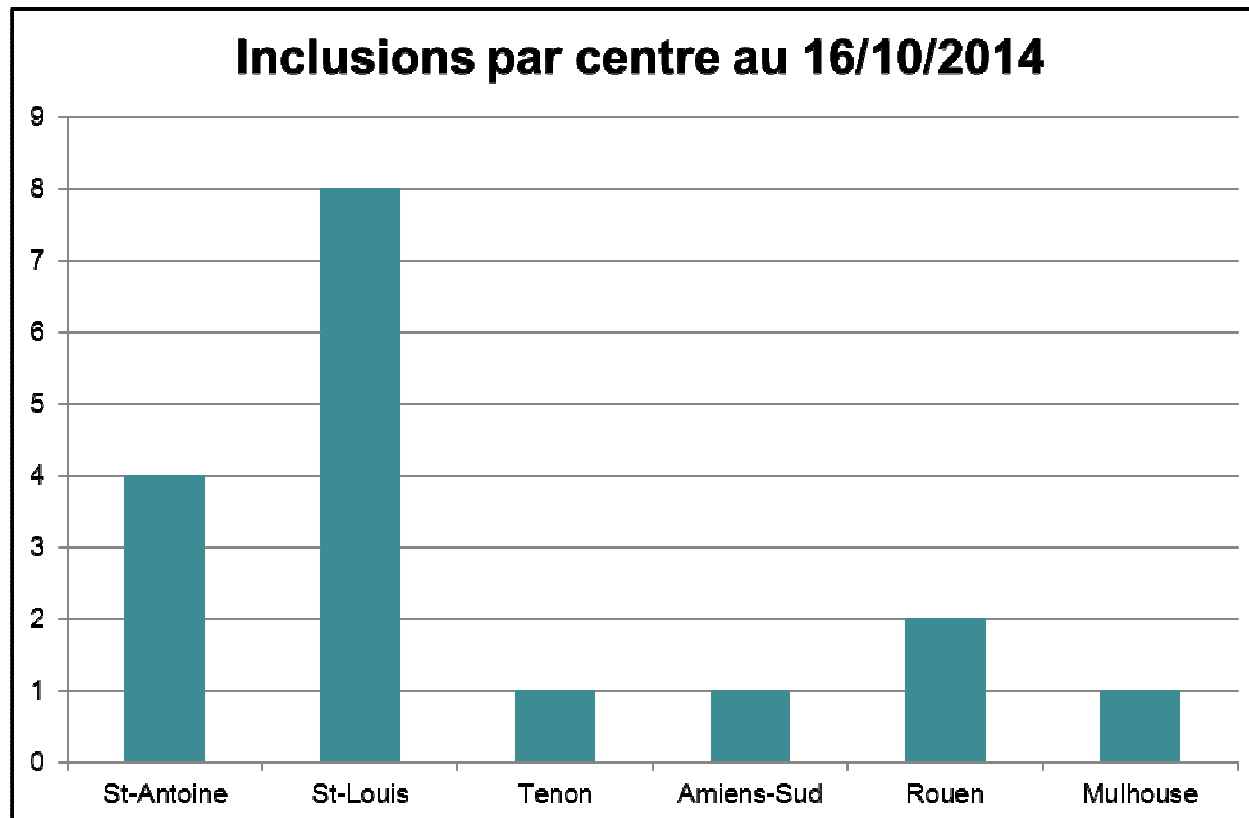


Etat des lieux





Etat des lieux





Etat des lieux

- Saint-Antoine (22/05/14)
- Saint-Louis (05/06/14)
- Tenon (28/05/14)
- Amiens (11/07/14)
- Rouen (19/08/14)
- Mulhouse (10/07/14)

Centres
inclueurs

Marseille
Bordeaux
Caen
Tours
Lyon

MEP à
programmer

- Nantes (30/09/14)
- Nancy (16/07/14)
- Pitié Salpêtrière –
Hématologie (10/07/14)
- Pitié Salpêtrière –
Médecine Interne (08/07/14)
- Corbeil-Essonnes (04/07/14)
- Lille (04/07/14)
- Antoine Béchère (17/06/14)
- Necker (06/06/14)
- Cochin (06/06/14)

Centres
ouverts non
inclueurs

Reims
Limoges
Toulouse
Strasbourg
Dijon
Clermont-Ferrand
Rennes
St-Brieuc
St-Pierre

En attente
convention