

## 9<sup>e</sup> réunion du CNR MAT

**Vendredi 14 octobre 2016**



**Maison de l'Amérique Latine ; 217, Boulevard St Germain, 75007 Paris**

10h00 – 10h30. Accueil

10h30 – 11h00. Filière de santé MARIH et Réseau européen maladies rares : les enjeux à venir pour le CNR-MAT (A. Marouane, P. Coppo, Paris)

11h00 – 11h30. PTT autoimmun de l'enfant : expérience du CNR-MAT (B. Joly, Paris)

11h30 – 12h00. Traitement préemptif dans le PTT : recommandations et observatoire (M. Jestin, P. Coppo, Paris)

12h00 – 12h30. PTT : intensification des formes les plus graves ; recommandations (Y. Benhamou, Rouen)

### Déjeuner

13h30 – 14h00. Horizon H2020 / Profile Project (K. Vanhoorelbeke, Belgique)

14h00 – 14h30. Identification of anti-ADAMTS13 T-cells in TTP (J. Voorberg, Neth)

14h30 – 15h00. How to evaluate what patients understand from TTP? (Profile students)

15h00 – 15h30. Projet d'étude Phase IV (LAS-214-FR) : efficacité/tolérance du plasma poolé inactivé SD médicament (octaplasLG®) dans le PTT (Octapharma)

15h30 – 15h45. MAT et vascularites : appel à observations (A. Mekinian, Paris)

15h45 – 16h00. MAT/SHU et lupus : appel à observations (P. Couture, Paris)

### Pause

16h30 – 17h00. Evaluation du plasma intercept vs plasma SD (JM Payrat, Cerus)

17h00 – 17h30. Comment sélectionner les meilleurs candidats à un traitement par eculizumab (M. Jamme, Paris)

17h30 – 18h00. PHRC MATRISK (PTT-SHU) : état des inclusions (T. Martin, Paris)

## Thèmes de la journée

### 1. Prise en charge en urgence d'une MAT (PTT ou SHUa) selon le pronostic initial

Thérapeutiques ciblées

Décès des patients graves  
dans les 7-10 premiers jours

Score « plaquettes/créatinine »/ADAMTS13  
(Profil PTT ou SHU) (maj)

Evaluation de la sévérité

PTT autoimmun:  
Score de « Benhamou »  
MATRISK

Définition d'une  
stratégie préemptive

SHUa:  
Score de « Jamme »

Stop Eculi (F. Fakhouri)

## Thèmes de la journée

### 2. Collaboration CNR-MAT/Profile



- K. Vanhoorelbeke
- J. Voorberg

### 3. « Le patient, acteur de sa maladie »

- Etudiants Profile
- PTT autoimmun de l'enfant (B. Joly):  
Transition enfant-adulte

### 4. Evaluation des plasmas thérapeutiques



**PTT: bon modèle pour aborder cette problématique:**

- maladie assez homogène,
- prise en charge consensuelle
- « endpoints » simples
- logistique facilitée par un CNR

**Plasma SD vs qPFC**

**OctaplasLG®**

**Intercept**

## Bilan des activités

### Etudes publiées en 1 an :

[Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy.](#) Bérangère S Joly, Alain Stepanian, Thierry Leblanc, David Hajage, Hervé Chambost, Jérôme Harambat, Fanny Fouyssac, Vincent Guignonis, Guy Leverger, Tim Ulinski, Thérèse Kwon, Chantal Loirat, Paul Coppo, Agnès Veyradier, for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Lancet Haematol 2016 (sous presse).

[Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter non-comparative study.](#) Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, Baudel JL, Peltier J, Mira JP, Pène F, Presne C, Saheb S, Deligny C, Rousseau A, Féger F, Veyradier A, Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Am J Hematol. 2016 Sep 19. doi: 10.1002/ajh.24559.

[Assessment of endothelial damage and cardiac injury in a mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Le Besnerais M, Favre J, Denis CV, Mulder P, Martinet J, Nicol L, Levesque H, Veyradier A, Kopic A, Motto DG, Coppo P, Richard V, Benhamou Y. J Thromb Haemost. 2016 Aug 8. doi: 10.1111/jth.13439.

[Efficacy of rituximab and plasmapheresis in an adult patient with antifactor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: A case report and literature review.](#) Deville C, Garrouste C, Coppo P, Evrard B, Lautrette A, Heng AE. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(39):e5007.

[Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Black People: Impact of Ethnicity on Survival and Genetic Risk Factors.](#) Martino S, Jamme M, Deligny C, Busson M, Loiseau P, Azoulay E, Galicier L, Pène F, Provôt F, Dossier A, Saheb S, Veyradier A, Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0156679.

[Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency \(thrombotic thrombocytopenic purpura\): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy.](#) Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E,

Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Lancet Haematol.* 2016 May;3(5):e237-45.

[Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura associated with HHV8-related Multicentric Castleman disease.](#) London J, Boutboul D, Agbalika F, Coppo P, Veyradier A, Gérard L, Oksenhendler E, Azoulay E, Galicier L. *Br J Haematol.* 2016 May 25. doi: 10.1111/bjh.14152.

[\[Telemedicine in thrombotic microangiopathies: A way forward in rare diseases requiring emergency care\].](#) Coppo P, Corre E, Rondeau E, Benhamou Y, Bachet A, Stépanian A, Veyradier A; Centre de référence des microangiopathies thrombotiques. *Rev Med Interne.* 2016 Aug;37(8):514-20. doi: 10.1016/j.

[Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange.](#) Coppo P, Froissart A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:637-43.

[Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience.](#) Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, Halimi JM, Presne C, Thouret JM, Veyradier A, Coppo P. *Eur J Haematol.* 2016 Aug;97(2):183-91.

#### **Travaux soumis :**

Facteurs prédictifs de réponse au plasma dans le SHU atypique (M. Jamme et al.)

Thrombotic thrombocytopenic purpura (B. Joly et al., *Blood*)

Causes d'erreur dans le diagnostic de PTT (M. Grall et al.)

Nomenclature commune pour le diagnostic et le traitement des MAT (Scully et al., *J Thromb Haemost*)

#### **Article en cours/à finaliser :**

Activation endothéliale au cours du PTT (A. Widemann et al.)

Revue PTT (Kremer-Hovinga et al., *Nat Rev Dis Primers*)

Revue immunogénétique du PTT (ESR students et al.)

## **Projets en cours ou à venir/à envisager :**

### **1. PTT :**

- Mise à jour de la cohorte de PTT traités par rituximab préemptif (Registre, recommandations)
- Evaluation de ce que comprennent les patients de leur maladie
- Créatinine 200 et plaquettes 30 pour différencier PTT et SHU: faisabilité du rituximab frontline, évolution des malades mal classés (registre; collaboration avec Ablynx)
- Evaluation d'un anticorps anti-FW dans le PTT autoimmun (HERCULES; laboratoire Ablynx)
- Evaluation des plasmas: tolérance, efficacité (étude « post-marketing » Octaplas®, intercept®)
- Intérêt des nouveaux anti-CD20 dans le PTT (ofatumumab, obinutuzumab, rituximab S/C, Laboratoire Roche)

### **2. PTT et SHU :**

- PHRC MATRISK (Académique; inclusions ~ terminées)
- MAT et grossesses (Etude G-MAT, J. Peltier; update: A. Stépanian)

### **3. Autres MAT :**

- Evaluation de l'éculizumab dans les MAT post-allogreffe (Laboratoire Alexion; à relancer ?)
- Caractéristiques des SHU avec maladies systémiques

### **4. Projet de regroupement du groupe SHU avec le CNR-MAT**

**Filière MARIH**

**Réseau ERN**



**CNR-MAT**



**Consortium PROFILE**

## **Filière de santé MARIH et Réseau européen maladies rares : les enjeux à venir pour le CNR-MAT (A. Marouane, P. Coppo, Paris)**

### **Filière de santé MARIH :**

La filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH est une des 23 filières nationales labellisées depuis 2014 par le Ministère de la santé, coordonnée par le Pr Régis Peffault de Latour à Saint-Louis (Paris).

MaRIH regroupe tous les acteurs intervenant dans la prise en charge de maladies rares immuno-hématologiques essentiellement non malignes et survenant à tout âge de la vie. Ainsi, MaRIH compte 8 Centres de Référence Maladies Rares « CRMR » (dont le CNR MAT), 5 Centres Experts non labellisés « CRMR », les laboratoires de recherche et/ou de diagnostic et les associations de patients travaillant avec ces centres, en partenariat avec 7 sociétés savantes.

Avec plus de 600 cliniciens sur la métropole et en Outre-Mer, les centres affiliés à MaRIH assurent une couverture nationale de prise en charge, au plus proche des patients.

Comme toutes les filières de santé, MaRIH a pour but :

#### 1- Améliorer le soin

La filière a mis en place très rapidement un site internet ([www.marih.fr](http://www.marih.fr)) regroupant toutes les informations utiles sur ces différentes pathologies afin d'augmenter la visibilité de ses membres. Le site comprend une cartographie des centres de prise en charge, les informations et recommandations de prise en charge nationales et internationales, les contacts, une newsletter semestrielle, les actualités, l'agenda... La filière a également développé les sites internet des membres qui n'en avaient pas encore.

Actuellement, la filière mène une enquête sur la transition du service pédiatrique au service adulte. Médecins, proches, familles et patients sont invités à partager leurs avis et expériences via les questionnaires disponibles sur le site [marih.fr](http://marih.fr).

Egalement, la filière a pour action de mettre en place de nouveaux outils permettant d'améliorer l'avis d'expertise.

La filière a aussi pour mission de coordonner la mise à jour ou mise en place des recommandations nationales de prise en charge « PNDS » et de les diffuser.

De plus, MaRIH soutient les candidatures de ses membres aux réseaux européens de référence et pour la nouvelle procédure de labellisation des CRMR.



## 2- Communiquer et former

La filière organise différents événements afin de sensibiliser et informer les professionnels de la santé et les patients. La prochaine journée annuelle MaRIH aura lieu le jeudi 1<sup>er</sup> juin à la Maison de l'Amérique Latine, inscriptions ouvertes pour les professionnels de la santé.

MaRIH organise aussi un webcast médical annuel (en direct sur internet) et diffuse des cas cliniques sous forme de quizz (inscription sur la plateforme <http://www.imagedumois.com/mrih/index/cas-du-mois/>).

Pour sensibiliser encore plus les professionnels de la santé, MaRIH est présente lors des congrès des sociétés savantes et autres événements de santé, ainsi que sur les réseaux sociaux pour le grand public.

La filière souhaite également sensibiliser les médecins de demain en les impliquant directement dans différentes actions (notamment à l'ASH en rédigeant une revue MaRIH). Aussi, la filière a pour projet de créer des vidéos courtes sur les différentes pathologies.

## 3- Dynamiser la recherche

La filière a recruté une chef de projet de recherche clinique très expérimentée (plus de 10ans à la Direction de la Recherche de l'APHP) afin d'aider les centres membres dans leur activité de recherche (le plus souvent en manque de moyens financiers/humains). Elle identifie les appels à projet source de financement, fait une veille réglementaire des projets, et aide à la mise en place de nouveaux projets (soumissions ANSM/CPP, CNIL, bonnes pratiques pour la rédaction des protocoles,...).

Avec le soutien des laboratoires pharmaceutiques et des associations de recherche, la filière attribue des bourses annuelles pour soutenir la recherche (action ne pouvant être financée par la filière directement suite à l'instruction ministérielle).

### **Projet ERN :**

Le projet de réseaux européens maladies rares (ERN) a pour objectif d'améliorer la prise en charge des maladies rares au sein de l'Union Européenne, en favorisant la coopération et la collaboration des états-membres entre eux pour une prise en charge d'excellence selon des standards définis par l'UE. Un accent fort est mis sur la recherche et l'innovation ([http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/european\\_reference\\_networks/erf/index\\_en.htm#fragment5](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/european_reference_networks/erf/index_en.htm#fragment5)).

L'appel d'offre a été publié au printemps 2016. Le prérequis est que le réseau doit inclure 10 centres de soin au sein de 8 états membres. Pour la France, il était indispensable que les centres de soin soient adossés à des centres de référence.

Le CNR-MAT a été sollicité par Pierre Fenaux (hôpital Saint-Louis) pour participer à un projet d'ERN Hémato, qui sera intitulé « EuroBloodNet ».

Les étapes ont été les suivantes :

1. soumission d'une lettre d'intention (DGOS, siège de l'AP-HP, GH, filière de soin),
2. soumission des dossiers de candidature (CNR-MAT, CNR Histiocytoses Langerhansiennes, CNR Aplasies Médullaires auxquelles sont rattachées les myélodysplasies) en juin,
3. étude de la recevabilité de l'ensemble du dossier (juillet),
4. à venir : évaluation du dossier par un comité d'experts UE et visite sur site pour certains centres, et désignation des ERN retenus (21 au total) fin 2016-début 2017.

## **PTT autoimmun de l'enfant: expérience du CNR-MAT (B. Joly, Paris)**

**Background.** Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare thrombotic microangiopathy, related to a severe ADAMTS13 deficiency (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13; activity <10% of normal). Childhood-onset thrombotic thrombocytopenic purpura is very rare and initially often misdiagnosed, especially when ADAMTS13 deficiency is acquired (ie, not linked to inherited mutations of the ADAMTS13 gene). We aimed to investigate initial presentation, management, and outcome of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children.

**Methods.** Between Jan 1, 2000, and Dec 31, 2015, we studied a cohort of patients with childhood-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura included in the French national registry for thrombotic microangiopathies at presentation and during follow up. The inclusion criteria were: first episode before age 18 years; ADAMTS13 activity less than 10% of normal at presentation; positive anti-ADAMTS13 autoantibodies during an episode, or a recovery of ADAMTS13 activity in remission, or both. ADAMTS13 activity and anti-ADAMTS13 autoantibodies were investigated by a central laboratory, and medical records were extensively reviewed to collect clinical and biological features with a standardized form. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00426686.

**Findings.** We enrolled 973 patients with childhood-onset thrombotic microangiopathy, of whom 74 had a severe ADAMTS13 deficiency (activity <10%) at presentation. 24 patients had an inherited thrombotic thrombocytopenic purpura also known as Upshaw-Schulman syndrome and five did not have follow-up data available, thus 45 children had acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and were included in our database at presentation. 25 (56%) patients had idiopathic disease and 20 (44%) had miscellaneous associated clinical conditions. At diagnosis, median age was 13 years (IQR 7–16, range 4 months–17 years), with a sex ratio of 2.5 girls to 1 boy. Anti-ADAMTS13 autoantibodies were positive in 37 (82%) of 45 patients (24 [96%] of 25 idiopathic cases and 13 [65%] of 20 non-idiopathic cases). 39 (87%) of 45 patients were given plasma therapy and 21 (47%) received additional rituximab. Four (9%) children died after the first thrombotic thrombocytopenic purpura episode. Long-term follow up of the 41 survivors showed that ten (24%) patients relapsed and systemic lupus erythematosus occurred in two (5%) patients. Preemptive rituximab was used in seven (17%) of 41 patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.

**Interpretation.** Our study shows that child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura have specific clinical, biological and therapeutic features. Long-term follow-up is crucial to prevent relapses of the disease, to identify the occurrence of autoimmune disorders, and to evaluate consequences on social life. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura is a crucial diagnosis in the field of pediatric hematologic cytopenias because it is a life-threatening disease requiring a specific management.

**Perspective :** ce travail devrait pouvoir servir de base pour mettre en place un projet sur le thème de la transition enfant – adulte.

## Traitement préemptif dans le PTT : recommandations et observatoire (M. Jestin, P. Coppo, Paris)

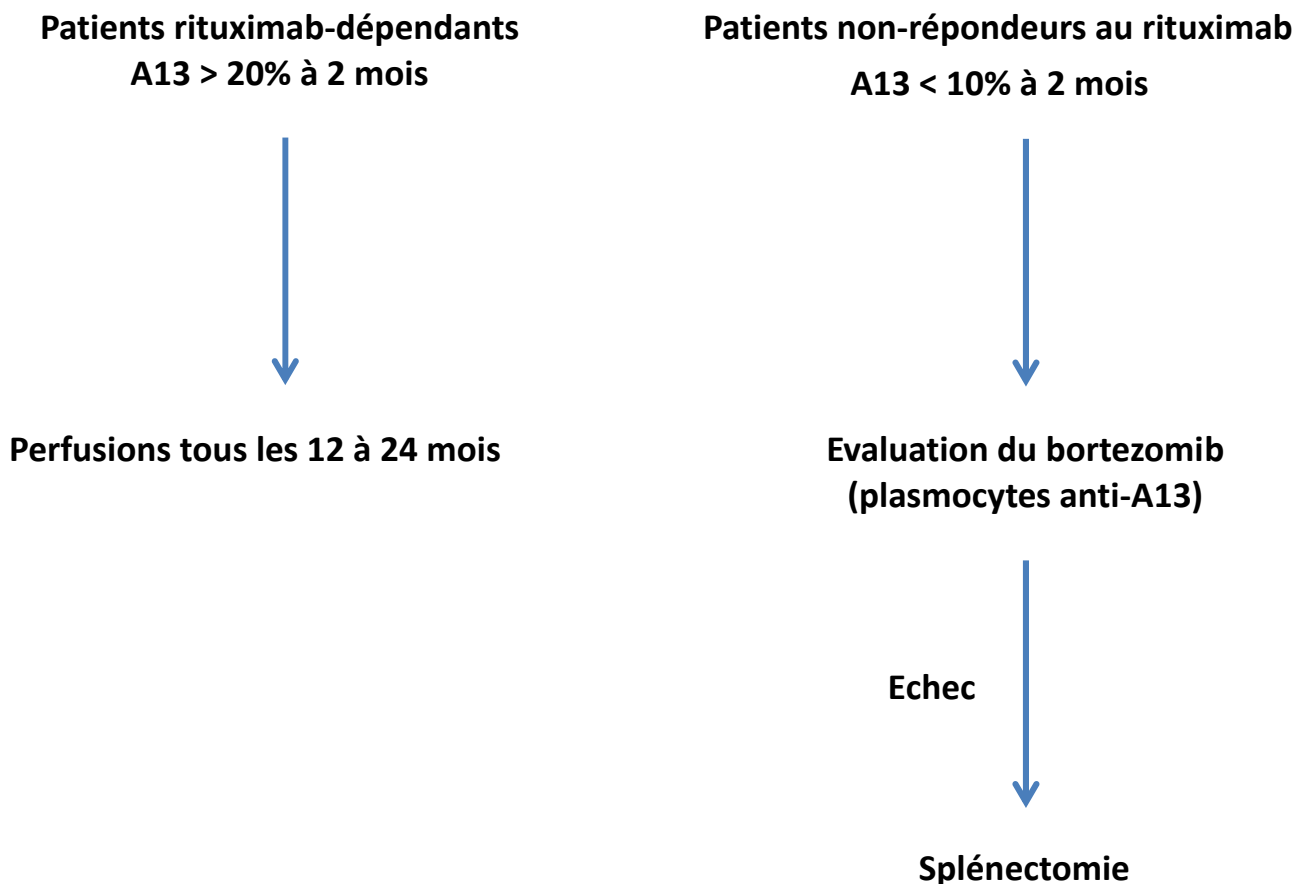
Le traitement préemptif dans le PTT acquis représente un enjeu majeur car il permet d'éviter efficacement les rechutes dans cette pathologie grave dont le traitement standard est de plus associé à un risque de morbidité significatif.

1. Afin d'évaluer les habitudes, un cas clinique a été discuté. Il s'agissait d'un patient ayant présenté un PTT et ayant guéri, avec secondairement un déficit sévère en ADAMTS13.

Les résultats vont dans le sens des messages suivants :

- Le niveau de confiance dans le diagnostic de PTT (versus d'autres MAT comme le SHU) est élevé sur la base de la présentation clinique initiale (taux de plaquettes et de créatinine sérique).
- L'indication de rituximab est le plus souvent réservée aux patients en réponse suboptimale, selon un schéma basé sur l'étude récente (J1-J4 ± J15 ; Benhamou *et al.*, Am J Hematol 2016).
- Chez un patient présentant un déficit sévère acquis en ADAMTS13 durant le suivi, une majorité de praticiens introduit un traitement par rituximab, une injection unique ou 4 perfusions hebdomadaires.
- En cas d'échec, deux stratégies ressortent : poursuite des perfusions de rituximab selon un schéma intensif (4 à 6 perfusions supplémentaires puis une perfusion tous les deux mois durant 2 ans) ou injections de bortezomib. A noter que la dose et le rythme de l'administration de rituximab reste empirique et il est en effet possible qu'un rythme de perfusion plus léger (1 perfusion tous les 6 mois) puisse être aussi efficace.
- En dernier recours (après traitement intensif par rituximab et/ou bortezomib), une splénectomie est proposée.
- ainsi, un schéma sur la base de ces réponses pourrait être proposé : rituximab préemptif systématique, éventuellement renouvelé tous les 12 à 18 mois selon l'activité ADAMTS13. En cas d'échec, évaluation du bortezomib. Si nouvel échec : splénectomie (voir **schéma** ci-dessous).

## Traitement préemptif du PTT autoimmun



### 2. Mise à jour des données rapportant les patients traités par rituximab préemptif.

A) Groupe avec Rituximab préemptif: 69 patients

\* > 1 épisode de PTT: 43%

Suivi médian : 36,5 mois

\*quelques échecs de remontée d'ADAMTS13 (réfractaires primaires)

\*> 50% : nouvelles diminutions d'ADAMTS13 < 10% dont quelques rechutes cliniques

\*remontée d'ADAMTS13 après nouvelle injection de Rituximab pour la majorité (valeurs définitives à venir)

\*1 décès

\*9 (13%) effets indésirables (réactions allergiques surtout)

B) Groupe sans Rituximab préemptif: 24 patients

\*12 (50%) rechutes cliniques dont 5 multiples, dont 2 décès

\* 6 (25%) n'ont pas rechuté durant le suivi mais avaient de multiples ATCD de PTT (donc probablement un déficit sévère chronique)

\*Suivi médian : 6,9 ans

Messages à retenir:

- Intérêt du Rituximab préemptif en prévention de la rechute si ADAMTS13 indétectable après rémission ;
- Quelques patients réfractaires primaires
- Nouvelles diminutions d'ADAMTS13 post-Rituximab plus fréquentes que prévu (2x plus que dans le travail précédent (Hié et al., Blood 2014): car suivi plus long des pts, et pts plus nombreux)
- Nécessité de surveillance et de nouvelle injection si rechute d'ADAMTS13
- Peu d'effets secondaires++++
- Problème des malades réfractaires: que proposer?

## **PTT : intensification des formes les plus graves ; recommandations et proposition d'étude (Y. Benhamou, Rouen)**

Actuellement, la mortalité du PTT acquis est de 15-20%. Cette mortalité survient classiquement au cours des 2 premières semaines de prise en charge, et ce chiffre est quasiment inchangé depuis plus de 20 ans, malgré l'introduction croissante du rituximab à la phase aiguë.

Pour améliorer ce résultat, trois axes de travail sont proposés :

1. Mieux reconnaître le PTT. Un travail récent rapporte ainsi que dans 20% des PTT, un autre diagnostic est initialement posé (le plus souvent une cytopénie autoimmune). Les facteurs confondants sont la présence d'un test de Coombs parfois faiblement positif dans le PTT, ainsi que des schizocytes faiblement positifs ou absents initialement. Cependant, en présence d'une défaillance d'organe, le premier diagnostic devrait probablement être celui de PTT.

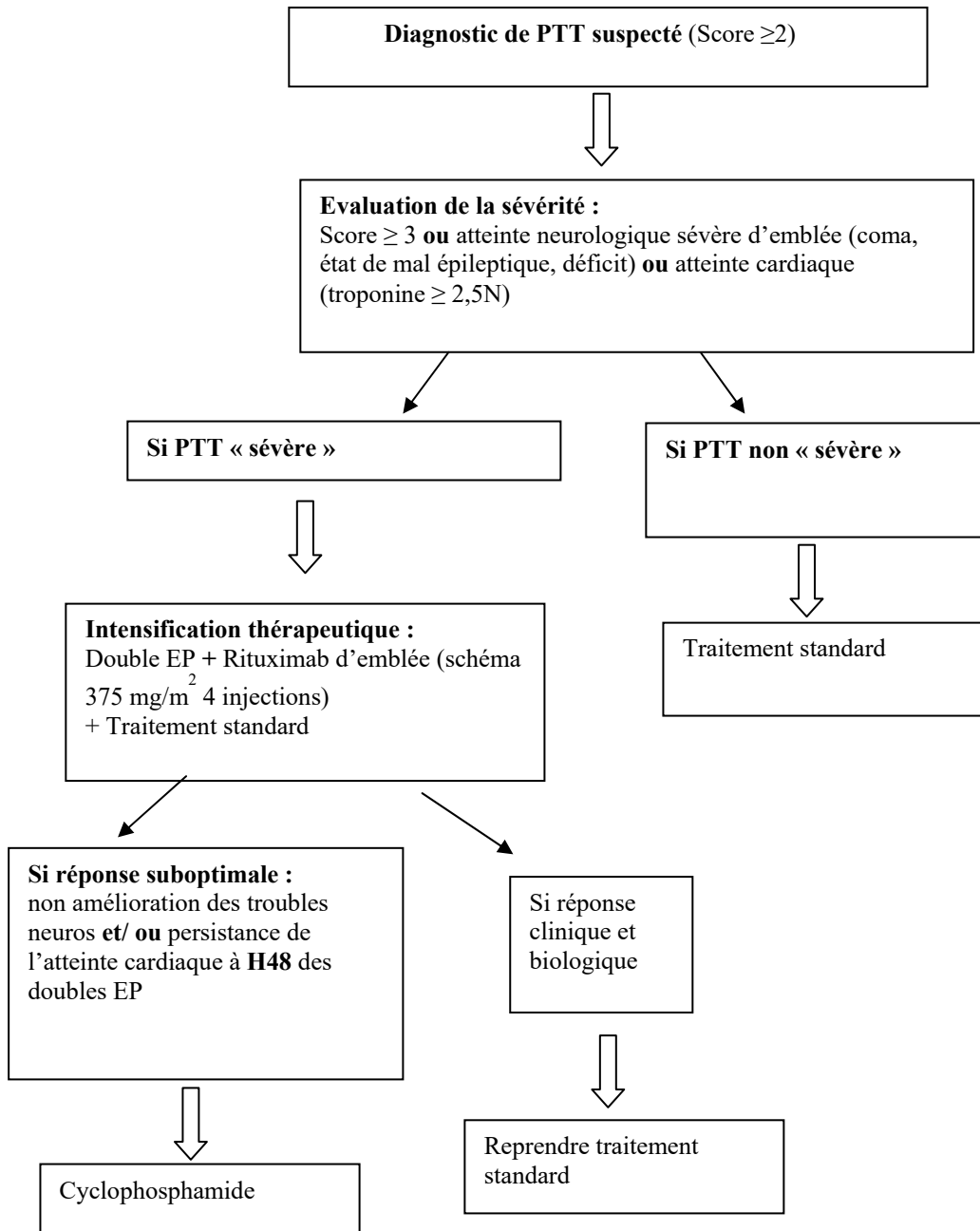
2. Une évaluation systématique de la gravité du PTT, grâce à la clinique (âge, atteinte cérébrale, LDH très élevées) et la troponine cardiaque.

3. Utiliser plus précocement les thérapies associées aux EP : rituximab, bolus de cyclophosphamide, splénectomie et double EP. En particulier, l'idée est de proposer un schéma d'intensification séquentielle (EP/corticoïdes, puis rituximab, puis EP doubles, bolus de cyclophosphamide, splénectomie...), en intensifiant graduellement toutes les 48 heures jusqu'à réponse.

Ainsi, l'objectif du présent projet est de proposer d'évaluer la gravité du PTT au diagnostic et de stratifier le traitement selon le niveau de gravité :

Si atteinte cérébrale (toute atteinte sauf céphalées) et/ou cardiaque (troponine  $\geq 2,5N$ ), proposer d'emblée des double EP avec du rituximab. En cas de persistance des souffrances d'organe à H48, proposer des bolus de cyclophosphamide (voir **schéma** ci-dessous).





## **Horizon H2020 / Profile Project (K. Vanhoorelbeke, Belgique)**

La bourse Marie Sklodowska-Curie (PI : Prof. Karen Vanhoorelbeke), qui s'intègre dans le cadre de l'appel d'offre Horizons 2020 a pour objectifs de financer des étudiants et post-doctorants, de favoriser les collaborations transnationales et multidisciplinaires entre des institutions leader, ainsi qu'avec des organisations non-académiques (partenaires industriels). Le consortium PROFILE (Immunoprofile-directed stratification of patients with the autoimmune disorder thrombotic thrombocytopenic purpura) (<http://www.itn-profile.eu/>) a été créé à travers cet appel d'offre. Il inclut 6 centres européens (Belgique [site coordinateur], Hollande, Danemark, France, Espagne et Estonie) et partenaires (AP-HP, Paris ; Association de patients, Hollande ; Biokit, Barcelone ; Immudex, Copenhague ; Pharmatarget, Maastricht ; EHA). Six étudiants ont été recrutés.

Les objectifs et projets sont :

1. de mieux comprendre la physiopathologie du PTT au plan moléculaire (rôle des anticorps anti-ADAMTS13 et des lymphocytes T);
2. réaliser un immunoprofilage des anti-ADAMTS13 et des T-anti-ADAMTS13 ;
3. identifier des biomarqueurs pronostiques ;
4. développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et les évaluer dans des modèles animaux/précliniques.

Les 6 étudiants du consortium PROFILE ont passé 6 semaines en juin 2016 au sein du CNR-MAT (Laboratoire ADAMTS13 [Lariboisière] et service clinique [Saint-Antoine]) afin d'identifier les champs à couvrir dans le domaine de la recherche (« unmet needs »), et des collaborations entre le consortium PROFILE et le CNR-MAT se développent.

Actuellement, des anticorps anti-idiotypes sont en cours d'étude (anticorps dirigés contre les sites de liaison à l'antigène des anticorps anti-ADAMTS13). Des anti-ADAMTS13 ont été générés par clonage à partir de lymphocytes B de patients atteints de PTT acquis. Par la suite, des souris ont été immunisées avec ces anti-ADAMTS13 spécifiques. Les anti-idiotypes sont en cours d'étude, en commençant avec ceux dirigés contre les anti-ADAMTS13 spécifiques du domaine spacer. Il est ensuite prévu de corrélérer la présence/fréquence des anti-idiotypes avec le pronostic du PTT.

## **Identification of anti-ADAMTS13 T-cells in TTP (J. Voorberg, Neth)**

Autoimmune TTP results from a loss of tolerance of the immune system against ADAMTS13 leading to the production of anti-ADAMTS13 antibodies (primarily of IgG1 and IgG4 subclass) that inhibit the protein or accelerate its clearance. In most (> 90%) cases, antibodies directed towards a cryptic antigenic surface in the spacer domain (Arg568, Phe592, Arg660, Tyr661, Tyr665) are detected (CUB1-2 domains of ADAMTS13 cover B cell epitopes of the spacer domain(s) of ADAMTS13). In 20-40% of patients, anti-CUB1-2 and anti-TSP2-8 antibodies are present. HLA DRB1\*11 is a strong risk factor for acquired TTP.

ADAMTS13 was exposed to immature DCs. Antigen processing in endosomes led to the generation of peptide-CMH class II complexes that were purified. After elution, MHC-bound peptides were identified (Sorvillo et al., 2013). A peptide sequence (GCRLFINVAPHAR) of the CUB1-2 domains was identified. A loading with more ADAMTS13 (500 nm instead of 100 nm) led to the presentation of different ADAMTS13 MHC II derived peptides by non-DR11 donors.

On the basis of an up-regulation of CD154 following activation of CD4+ T-cells (and stabilization of CD154 with anti-CD40 antibodies), peripheral blood CD4+ T-cells directed against FINVAPHAR peptide were sought in DRB11 patients with acquired TTP after exposition to FINVAPHAR peptide. These CD4+ T-cells were not found in healthy donors, or in acquired TTP patients following splenectomy (Verbij et al., 2016). Last, DRB1\*03 patients with acquired TTP have CD4+ T-cells capable of recognizing ASYLIRD peptide.

Therefore, CD4+ T-cells capable of recognizing CUB1-2 domains of ADAMTS13 can be identified on peripheral blood from acquired TTP patients and contribute to TTP pathophysiology.

As a perspective, fresh (< 12 hours) or cryopreserved peripheral blood mononuclear cells of patients with acquired TTP are needed, on diagnosis and at different stages of disease, to assess for example if the reoccurrence of anti-ADAMTS13 CD4+ T-cells are associated with relapse.

## **How to evaluate what patients understand from TTP? (Carolina Velasquez, for the Profile consortium students)**

During their training in Paris (AP-HP), the 6 students attempted to identify unmet needs in the field of TTP management.

For the diagnosis, the points identified are as follows:

- Improvement of assay limitations in ADAMTS13 activity test during an emergency setting;
- To reduce the interferences of high hemolytic or icteric samples;
- Optimization of sensitivity/specificity ratio of anti-ADAMTS13 antibodies;
- Optimization of FRET-S-VWF73 about the underestimation of congenital TTP cases.

For the treatment, the points are:

- PEX are highly invasive and cumbersome, and associated with significant side effects;
- The use of rituximab is not completely consensual, off-label, and the long-term side effects still remain unclear;
- New compounds (bortezomib, caplacizumab) need further evaluation.

The fact that TTP represents a disease of good prognosis provided a rapid diagnosis and a correct management are performed; however, it is extremely rare, and its diagnosis in emergency remains challenging. Therefore, clinicians need to be aware of this diagnosis and should not miss it. Consequently, there is a need to better spread this message among specialists.

Moreover, given that TTP must now be considered as a chronic disease, there is a need for patients to better understand their disease; in other words, they need to become “actors of their disease”. A proposal here is to evaluate what patients understand from their condition.

This study is prospective. It should involve all centers of the CNR-MAT (coordinating center and competence centers). 50 to 100 patients (after they recovered from their acute phase) should be included through a 6-month period.

A questionnaire was set up (**annex 3**). It needs to be validated by all participants. In the next step, centers involved in the study will submit through a clinician or a study nurse the

questionnaire to patients. Answers will be analyzed and points requiring clarification will be identified. As a perspective, it could be evaluated if a training of patients could improve their understanding of the disease and improve their quality of life as well as their compliance to long term follow-up.

## **Projet d'étude Phase IV (LAS-214-FR) : efficacité/tolérance du plasma poolé inactivé SD médicament (octaplasLG®) dans le PTT (Octapharma)**

### Caractéristiques :

- OctaplasLG est le premier plasma médicament issu de dons éthiques. C'est un plasma déleucocyté, poolé (env. 1500 dons), inactivé SD, filtré stérilement, avec utilisation d'une colonne LG (permettant une minimisation du risque allergique, immunologique et infectieux : Zika, VHE, prion...).
- Le volume de chaque poche est de 200 ml ; le contenu est standardisé (pas de variabilité interhumaine), et le procédé de fabrication industriel est reproductible.
- Actuellement, plus de 13,5 millions d'unités OctaplasLG ont été transfusées depuis la première AMM en 2009 (Allemagne).
- Le médicament est stocké et dispensé par la PUI. Il est congelé, stabilisé 4 ans à  $< 18^{\circ}\text{C}$ , stable 24 h entre 2 et  $8^{\circ}\text{C}$  et 8 h à température ambiante. La poche est doublement protégée.
- La vitesse de perfusion est de 30 ml/min (soit 6-7 minutes pour une poche).
- La transfusion isogroupe est recommandée (sauf urgence vitale AB).

### Etude de phase 4 :

- L'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du plasma poolé inactivé S/D médicament chez les patients atteints de PTT autoimmun. Il s'agit d'une étude post-AMM.
- Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique nationale, relevant du soin courant, impliquant le CNR-MAT et ses centres de compétence.
- Objectif principal : caractéristique de la population recevant ce plasma, et étude de la tolérance.  
Objectifs secondaires : délai de normalisation des plaquettes et volume de plasma nécessaire requis, fréquence des exacerbations, activité ADAMTS13 à 3 mois, fréquence des rechutes.
- Critères d'inclusion : PTT acquis idiopathique  $> 18$  ans.
- Période d'inclusion : 3 ans.
- Nombre estimé de patients inclus : 200.
- Durée de participation à l'essai pour le patient : 3 mois.

- Promoteur : Octapharma France SAS.

- CRO : Axonal-Biostatem.

- Déclaration CNIL à faire, avis CPP à demander (?). Note d'information aux patients (pas de consentement éclairé requis).

- Mise en place dans les centres : mars 2017.

- Gel de la base : été 2020.

Projet d'évolution du registre du CNR-MAT vers une solution web.

**MAT et vascularites : appel à observations (A. Mekinian, Paris)**

**MAT/SHU et lupus : appel à observations (P. Couture, Paris)**

1. Le docteur Arsène Mékinian (service de Médecine Interne, Hôpital Saint-Antoine, Prof. Olivier Fain ; AP-HP) souhaite étudier les MAT associées à une vascularite (tout type de MAT+++ ) (voir pj).

Objectifs :

- Décrire caractéristiques et l'évolution des MAT associées à une **vascularite**

Un groupe contrôle LES et MAT histologiques rénales sera utilisé pour définir les caractéristiques cliniques.

Merci aux équipes ayant des patients répondant à ces critères de signaler l'observation à [arsene.mekinian@aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@aphp.fr)

2. Mme Priscille Couture (service de Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Prof Zahir Amoura ; AP-HP) souhaite étudier les MAT avec ADAMTS13 détectable associées à un **lupus érythémateux disséminé** (voir pj) (un travail spécifique sur les PTT acquis + LED est en cours : Prof. Mohamed Hamidou, Médecine Interne, Nantes).

Critères :

- Lupus diagnostiqué selon les critères ACR et MAT biologique et/ou lésions de MAT histologiques.

21 patients ont déjà été identifiés.

Merci aux équipes ayant des patients répondant à ces critères de signaler l'observation à [couture.priscille@gmail.com](mailto:couture.priscille@gmail.com) ou [miguel.hie@aphp.fr](mailto:miguel.hie@aphp.fr)



## **Evaluation du plasma intercept vs plasma SD (JM Payrat, Cerus)**

Le plasma viro-atténué par amotosalen (intercept<sup>®</sup>, Cerus) a été peu évalué au sein d'une maladie homogène comme le PTT acquis. L'objectif de ce travail est de comparer la tolérance et l'efficacité du plasma intercept à un plasma déjà évalué et précédemment publié (plasma viro-inactivé par S/D produit par l'EFS, Toussaint-Hacquart et al., transfusion 2010).

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoin sur 3 ans. L'étude du registre du CNR-MAT a permis d'identifier près de 20 patients atteints de PTT acquis idiopathique traités par > 70% de plasma intercept. Le groupe témoin (plasma S/D) sera choisi sur la même période d'inclusion (pour limiter un biais lié à une modification des procédures thérapeutiques).

- Objectif principal : étude de la tolérance.
- Objectifs secondaires : délai de normalisation des plaquettes et volume de plasma nécessaire requis, fréquence des exacerbations, activité ADAMTS13 à 3 mois, fréquence des rechutes.

### Calendrier :

- Finaliser l'identification des patients ayant reçu du plasma intercept vs plasma S/D sur le registre du CNR-MAT ;
- Contacter les centres de Strasbourg et Clermont-Ferrand pour recueillir les patients qui ne seraient pas tous dans le registre du CNR-MAT ;
- Renseigner le fichier ;
- Etude statistique ;
- Rapport des résultats (printemps 2017).

**Comment sélectionner les meilleurs candidats à un traitement par eculizumab (M. Jamme, Paris)**

Chronic renal failure (CRF) is a frequent and serious complication of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). We aimed to develop a simple accurate model to predict the risk of renal dysfunction of the disease based on clinical and biological characteristics available at hospital admission.

Renal function in the one-year follow-up based on glomerular filtration rate by the Modification of Diet in Renal Disease equation below than  $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  was used as an indicator of significant CRF. Prospectively collected data from a cohort of 156 aHUS patients managed with plasma exchange before the era of eculizumab were used to identify predictors of 1-y CRF. Covariates associated with renal impairment were identified by multivariate analysis. Model performance was assessed and a scoring system for clinical practice was constructed from the regression coefficient.

Multivariate analyses identified three predictor of 1-y CRF: a high serum creatinine, a high mean arterial pressure and mildly decreased platelet count. The prognostic model had a good discriminative ability (area under the curve = .82). The scoring system ranged from 0 to 5, with corresponding risks of renal disease from 0 to 86%.

This model accurately predicts development of 1-y CRF in patients with aHUS using clinical and biological characteristics available at admission. After further validation, the model should assist in clinical decision making.

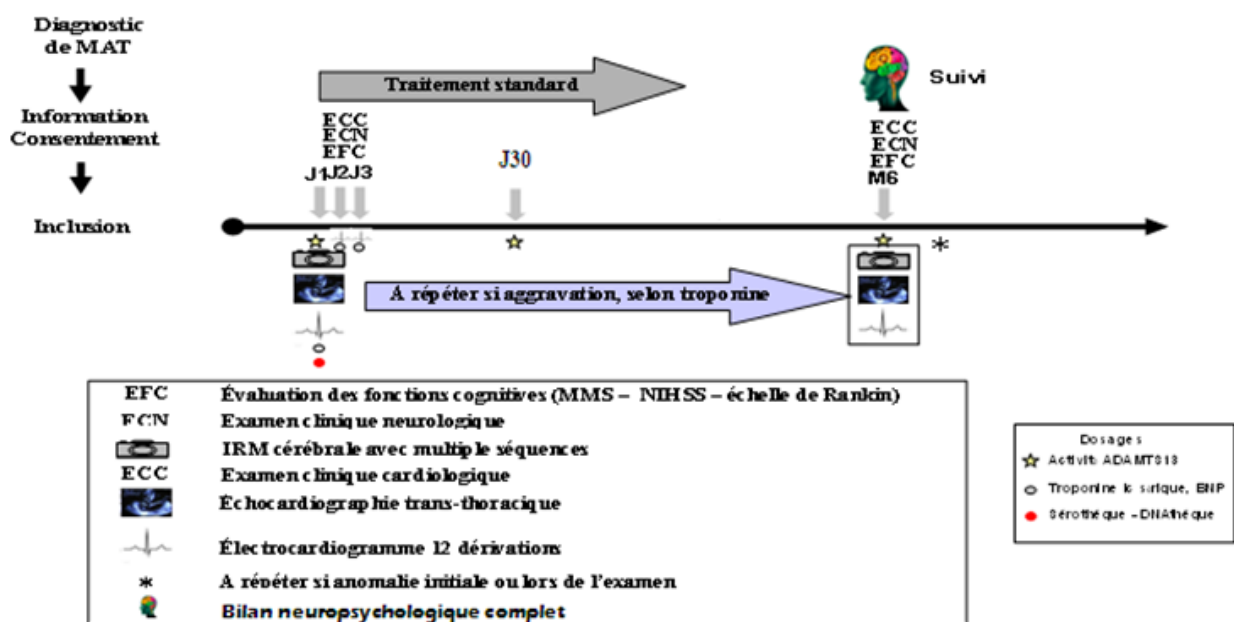
## PHRC MATRISK (PTT-SHU) (T. Martin, Paris)

- 26 centres sur les 31 prévus sont ouverts à ce jour.

- La fin des inclusions est prévue le 10 décembre 2016, et la fin de l'étude le 10 juin 2017.

113 patients inclus sur les 114 prévus+++ . Compte-tenu de quelques inclusions à tort (surtout gênant pour des patients ayant finalement une pathologie associée), on prolonge le nombre de patients inclus de 6.

- Penser à bien prélever 1 tube sec (troponine) et 1 tube EDTA/j (BNP) les trois premiers jours, et un tube sec pour sérothèque à J1. Le sérum (tubes secs) et le plasma (tubes EDTA), aliquotés, sont à congeler. Le culot cellulaire d'un tube EDTA est à congeler aussi. L'ensemble de ces échantillons sera à remettre au Dr B. Baudin (Service de Biochimie, hôpital Saint-Antoine) à la fin de l'étude.



- Maintenant que presque tous les patients ont été inclus, il faut focaliser les efforts sur la visite de M6 qui est un des points forts de l'étude (suivi des anomalies à distance de l'épisode) +++ . Il est donc important de bien réaliser toutes ces explorations (examen cardiaque, neuro, fonctions cognitives systématiques ; échocoeur et IRM cérébrale si anormales au diagnostic).

## **Annexe 1**

### **Centres partenaires composant le CNR-MAT:**

Alsace: Herbrecht Raoul (CH de Hautepierre – 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  
Jacobs Frédéric (CH Bécclère – Clamart)  
frederic.jacobs@abc.aphp.fr

Veyradier Agnès (CH Lariboisière – Paris)  
agnes.veyradier@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)

## Annexe 2

### Partenaires industriels et académiques :



## **Annexe 3**

### **Questionnaire « vivre avec un PTT »**

Date de la réponse au questionnaire : \_\_\_\_\_

<b>1. Nom/Prénom:</b>				
<b>2. Age:</b>		<b>3. Sexe:</b>		
<b>4. Origine géographique:</b>		<b>5. Profession:</b>		
<b>6. Langues parlées couramment:</b>				
<b>7. Niveau d'études:</b>	Je ne suis pas allé à l'école	École primaire	Lycée	Etudes supérieures
<b>8. Quand avez-vous commencé à être malade?</b> _____			<b>9. Quand vous a-t-on diagnostiqué le PTT?</b> _____	

<b>10. Quelle est la protéine anormale au cours du PTT ?</b>	
<b>11. Le PTT peut atteindre tous les organes (oui/non)</b>	
<b>12. Quelle est le principal traitement du PTT ?</b>	
<b>13. Les rechutes sont-elles fréquentes ? (oui/non)</b>	
<b>14. Le PTT est une maladie contagieuse (vrai/faux)</b>	
<b>15. Le rituximab permet de réduire le risque de rechute (vrai/faux)</b>	
<b>16. Le PTT résulte d'une réaction du système immunitaire contre son propre organisme (vrai/faux)</b>	
<b>17. La protéine ADAMTS13 assure une meilleure fluidité du sang (vrai/faux)</b>	
<b>18. Un suivi régulier en consultation permet de minimiser le risque de rechute (vrai/faux)</b>	
<b>19. Faites-vous partie d'une association de patients ?</b>	
<b>20. Avez-vous déjà utilisé le site internet ORPHANet?</b>	

**Cochez les réponses qui vous semblent correctes**

21. Le PTT est :

- une maladie auto-immune    
  une maladie génétique    
  une allergie    
  une maladie contagieuse

22. Le PTT :

- est plus courant chez les hommes que chez les femmes    
  peut-être déclenché par une grossesse    
  est plus courant chez les femmes que chez les hommes    
  est considéré comme une maladie rare

23. Normalement, le Facteur Willebrand :

- empêche de saigner    
  favorise les saignements    
  Je ne sais pas    
  Est une protéine de la coagulation

24. Au cours du PTT, le nombre de plaquettes :

- augmente    
  diminue    
  est normal    
  Je ne sais pas

25. L'activité de la protéine ADAMTS13 dans le PTT est :

- très basse    
  élevée    
  normale    
  Je ne sais pas

26. Il existe un risque de rechute du PTT quand l'activité de la protéine ADAMTS13 est :

- très basse    
  haute    
  normale    
  Je ne sais pas

27. Au cours du PTT, les plaquettes et les globules rouges sont :

- bas    
  élevés    
  normaux    
  Je ne sais pas

28. Un traitement en urgence dans le PTT :

- améliore le pronostic    
  ne change pas le pronostic    
  doit être débuté dès le premier jour    
  peut commencer quelques jours après le diagnostic

29. Dans les suites d'un PTT, une surveillance régulière en consultation est nécessaire :

- seulement si vous vous sentez malade    
  même si vous vous sentez en forme    
  non, une surveillance régulière n'est pas nécessaire    
  je ne sais pas

30. Les échanges plasmatiques sont efficaces car ils apportent (un seul choix) :

- de la protéine ADAMTS13    
  des anticorps    
  des médicaments    
  aucun de ces choix

31. Les échanges plasmatiques à la phase aiguë sont :

- nécessaires pour guérir    
  facultatifs    
  quotidiens    
  hebdomadaires

32. Le rituximab est utilisé pour :

- réduire les anticorps contre la protéine ADAMTS13    
  apporter de la protéine ADAMTS13    
  tuer des bactéries    
  je ne sais pas



**33. Y a-t-il quelque chose qui vous ne vous semble pas clair et que vous souhaiteriez clarifier concernant votre maladie ?**

**34. Avez-vous des questions ?**