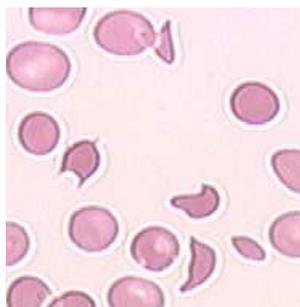


Compte rendu de la réunion du CNR-MAT



**Maison de l'Amérique Latine
Paris - 15 octobre 2010**



Etaient présents:

Assié Cyrielle, Beloncle François, Barbay Virginie, Bengoufa Djaouida, Bonmarchand Guy, Brivet François, Buffet Marc, Bussel Annette, Capdenat Sophie, Chevreux Lysiane, Coppo Paul, Daubin Cédric, Delmas Yahsou, Ederhy Stéphane, Galicier Lionel, Gilardin Laurent, Goldstein Alain, Hacquard Marie, Lefrère François, Lepage Virginia, Malak Sandra, Malot Sandrine, Moatti-Cohen Marie, Munoz-Bongrand Nicolas, Ojeda-Uribe Mario, Osman David, Peltier Julie, Pène Frédéric, Poullin Pascale, Pourrat Jacques, Raimbourg Quentin, Rondeau Eric, Savigny Sylvaine, Seitz Barbara, Touzeau Sandrine, Veyradier Agnès, Wynckel Alain

Excusés :

Benhamou Ygal, Charasse Christophe, Fontanet Bijou, Frémeaux-Bacchi Véronique, Girault Stéphane, Hamidou Mohamed, Herbrecht Raoul, Kanouni Tarik, Loirat Chantal, Mousson Christiane, Nivet Hubert, Pouteil-Noble Claire, Presne Claire, Provôt François, Vigneau Cécile, Zunic Patricia

Sommaire

Introduction	3
Bilan d'activité de l'année passée : P. Coppo.....	4
Plasma bleu de méthylène dans le PTT ; étude EFS/CNR-MAT : M. Hacquard, Nancy	6
Facteurs prédictifs de décès dans le PTT acquis : C. Assié ; Y. Benhamou, Rouen.....	7
Splénectomie dans les MAT : le point de vue du chirurgien : N. Munoz-Bongrand, Saint-Louis	8
Protocole Endo13 : état d'avancée : P. Poullin, Marseille	10
MAT et grossesse : données du registre : M. Moatti-Cohen, Antoine Béclère.....	11
Prise en charge des grossesses : L. Galicier, Saint-Louis	13
Exploration de l'atteinte cardiaque au cours des SHU et PTT: S. Ederhy, Saint-Antoine.....	15
Projet d'étude de l'atteinte cérébrale et cardiaque au cours des SHU et PTT : M. Buffet, Saint-Antoine.....	17
Centres partenaires composant le CNR-MAT:	19

Introduction

Cette troisième réunion du CNR-MAT a eu pour principaux objectifs :

1. De faire le point sur les travaux en cours ou à venir, à partir des données du registre ;
2. De faire le point sur les PTT au cours de la grossesse, et de proposer des attitudes consensuelle précises qu'il sera important d'évaluer ultérieurement (car largement empiriques) ;
3. De faire l'état des lieux sur le PHRC Endo13 ;
4. De discuter de l'atteinte cardiaque au cours des SHU et PTT, et de proposer un projet d'étude afin de mieux appréhender l'incidence de cette atteinte et son pronostic

Bilan d'activité de l'année passée : P. Coppo

Le registre :

Exhaustivité estimée à > 80% pour les MAT idiopathiques (PTT, SHU, autres)

2 portes d'entrée des patients dans le registre national :

- patients signalés à Sandrine Malot ;
- demandes d'exploration d'ADAMTS13 à Agnès Veyradier

Améliorer l'exhaustivité du suivi ; limiter les perdus de vue :

- Devenir des patients, histoire naturelle (autoimmunité), fréquence des rechutes ;
- Devenir des patientes en âge de procréer+++

Suggestion : mettre en copie des courriers de consultation Sandrine Malot (Service d'Hématologie ; Hôpital Saint-Antoine - Paris)

Etudes en cours :

- Facteurs prédictifs de décès précoce dans le PTT acquis (C. Assié/Y. Benhamou, Rouen)
- Etude des patients atteints de MAT décédés en réanimation (E. Azoulay, Saint-Louis)
- Etude des PTT chez la femme enceinte (M. Moatti-Cohen/A. Veyradier, A. Béclère)
- Evaluation du plasma bleu de méthylène dans le PTT acquis (M. Hacquard/T. Schneider)
- Etude des MAT avec activité ADAMTS13 détectable (Q. Raimbourg/E. Rondeau, Tenon)
- Etude rétrospective des patients ayant reçu du rituximab en prophylaxie (C. Presne/A. Froissart, Amiens/Foch)
- Etude des patients ayant reçu du cyclophosphamide/ayant eu une splénectomie (F. Beloncle/JF Subra/M. Hunault, Angers)
- Infections au cours des MAT idiopathiques (M. Levieil/M. Buffet, Saint-Antoine)
- Thromboses au cours des MAT (E. Azoulay, Saint-Louis)
- Gènes de susceptibilité impliqués dans le PTT acquis (P. Loiseau/R. Tamouza/P. Coppo)
 - HLA DRB1*11/DQB1*03
 - CTLA4 / PTPN22
 - TLR2, TLR4, TLR9
 - Promoteur TNFa, IFNg, IL6, IL10, TGFb
 - Puces immunopharmaco (polymorphismes sur > 10 000 gènes)

Etudes publiées en 1 an :

- PTT et HLA DRB1*11/DQB1*03
- Facteurs prédictifs d'un déficit sévère acquis en ADAMTS13
- Efficacité de l'association PVI/Rituximab chez un patient rechuteur chronique (M. Ojeda-Uribe)

Etudes/Travaux en cours de soumission :

- PTT acquis et rituximab (A. Froissart/JP Vernant/P. Coppo)
- Numéro spécial La Presse Médicale :

Title	Author	Email
1. Editorial	P. Coppo	paul.coppo@sat.aphp.fr
2. Genetics of HUS syndromes	V. Frémeaux-Bacchi	veronique.fremeaux-bacchi@egp.aphp.fr
3. Management of HUS syndromes	C. Loirat + other colleague	chantal.loirat@rdb.aphp.fr
4. Severe ADAMTS13 deficiency in childhood	Y. Fujimura + Matsumoto M	malon@naramed-u.ac.jp
5. Prognostic assessment of a TTP episode	PM. Mannucci + M. Franchini	mannucci@libero.it
6. Current management and future therapies in TTP	P. Coppo + A. Veyradier	paul.coppo@sat.aphp.fr agnes.veyradier@abc.aphp.fr
7. TMA syndromes with associated conditions (transplantation, HIV, cancer, drug)	JN George + B. Lammle	James-George@ouhsc.edu

Protocoles en cours :

- Etude PTTRitux2
- Etude Endo13

Projets à venir :

- Exploration cardiaque et cérébrale chez les patients atteints de MAT idiopathique (PTT, SHU)
- Etude des MAT au cours de la grossesse

Projets « organisationnels » :

- Finalisation du PNDS
- Finalisation du site Internet
- Finalisation de la carte « patient »
- Définition d'un Centre de compétence dans la région Lorraine (Nancy)

Plasma bleu de méthylène dans le PTT ; étude EFS/CNR-MAT : M. Hacquard, Nancy

L'efficacité et la tolérance du plasma viro-inactivé par bleu de méthylène (plasma BM) dans le PTT restent mal connus. L'expérience publiée des espagnols en 2008 (del Rio Garma et al., *Br J Haematol* 2008) avait montré que par rapport à des patients traités par plasma sécurisé (plasma frais congelé [PFC]), les patients traités par plasma BM nécessitaient en médiane des volumes de plasma et un nombre d'échanges plasmatiques deux fois plus importants, en rapport avec des épisodes d'exacerbation de la maladie au cours du traitement. L'hypothèse de cette observation est que le processus d'inactivation virale par BM pourrait être à l'origine d'une altération des propriétés d'ADAMTS13, malgré une évaluation de l'activité de la protéine apparemment normale (en tout cas *in vitro*).

Malgré un processus de fabrication du plasma BM un peu différent en France (et le caractère non randomisé de l'étude espagnole), ces résultats avaient été jugés suffisants pour que soit préconisée l'utilisation de plasma viro-inactivé par solvant-détergent (plasma SD) dans les MAT en général en France, en attendant une évaluation éventuelle. Pour mémoire, le plasma SD est le plasma majoritairement utilisé en France (à la place du PFC) depuis septembre 1998.

Cependant, l'usine de Bordeaux fabriquant le plasma SD (et qui est le site unique de fabrication de ce plasma) a dû diminuer transitoirement sa production entre 2009 et avril 2010 (l'usine de Bordeaux a dû être rénovée et a été l'objet de problèmes techniques). Par conséquent, certaines régions de France n'ont bénéficié que de plasma BM, alors que d'autres ont continué d'être fournies en plasma SD (certaines régions ont été fournies à la fois en plasma BM et en plasma SD, comme l'Ile-de-France).

Cette situation particulière fournit l'opportunité d'évaluer le plasma BM sur un mode proche de celui des espagnols. Dans le cadre d'un partenariat entre l'EFS et le CNR-MAT, une telle étude va être menée. Le responsable de l'EFS de la région Lorraine, le Dr Thierry Schneider (également responsable de la délivrance du plasma au plan national), ainsi que les Drs Marie Hacquard et Suzanne Matthieu-Nafissi et Me Lysiane Chevreux, seront les interlocuteurs au niveau de l'EFS.

Cette étude sera une étude ancillaire du registre du CNR-MAT. Il s'agit donc d'une étude observationnelle de cohorte, rétrospective, multicentrique et nationale. L'ensemble des patients adultes atteints de PTT acquis (déficit sévère acquis montré ou fortement suspecté à partir du taux de créatinine et du taux de plaquettes) inclus dans le registre du 1er janvier 2000 au 30 juin 2010 sera étudié. Pour chaque patient, les volumes de plasma et le type de plasma reçus, le nombre d'exacerbations, de rechutes, la survie et la tolérance des plasmas seront évalués. 359 patients seraient évaluable. Sandrine Malot et l'équipe EFS de Nancy renseigneront ces données. Les autres données cliniques sont déjà renseignées dans la base de données du registre du CNR-MAT. La durée de collecte des données est évaluée à 6 mois. L'analyse statistique sera réalisée sur le site Saint-Antoine.

Facteurs prédictifs de décès dans le PTT acquis : C. Assié ; Y. Benhamou, Rouen

Au cours de la réunion du CNR-MAT de 2009, Cyrielle Assié avait présenté les résultats préliminaires d'un travail ayant pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs de décès chez les patients atteints de PTT acquis idiopathique. L'étude menée sur 248 patients atteints de PT acquis idiopathique montre en analyse univariée que les facteurs associés au décès précoce (dans les 30 jours suivant le diagnostic) sont l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaires, l'atteinte cérébrale (hormis les céphalées), le taux de réticulocytes plus bas, et une insuffisance rénale plus sévère. Les patients décédés ont reçu moins de corticoïdes (car plus âgés ?) et de thérapeutiques de sauvetage (car décédés probablement avant que l'indication ait pu être posée), et ont eu davantage de dialyses. L'Odds ratio de décès augmente avec l'âge de manière significative (OR = 1 si âge < 30 ans; OR = 16,3 si âge > 70 ans). En analyse multivariée, l'atteinte cérébrale (hors céphalées), un taux de LDH > 10N et l'âge sont des facteurs indépendants associés à un décès précoce. Ces 3 paramètres permettent de définir un score prédictif de décès :

Atteinte cérébrale:	+ 1
LDH > 10N:	+ 1
Age 40-60 ans:	+ 1
Age > 60 ans:	+ 2

La valeur prédictive positive de décès est la suivante:

Score = 0:	11%
Score = 1:	13%
Score = 2:	20%
Score = 3:	39%
Score = 4:	50%

Le mauvais pronostic lié à l'âge peut être expliqué par les raisons suivantes :

1. Les patients ont des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète, dyslipidémie...);
2. Il existe une sénescence vasculaire avec l'âge (diminution de la densité de fibres d'élastine au sein de la paroi vasculaire, modification des propriétés des cellules endothéliales, modification de la synthèse de NO, modification des propriétés de perméabilité de la paroi vasculaire...);

Ces anomalies pourraient être à l'origine d'une augmentation des forces de cisaillement dans la microcirculation et d'un niveau d'activation endothéliale plus important ; par ailleurs, les organes chez le sujet âgé sont plus sensibles à l'hypoxie.

Ce travail suggère que chez des patients à haut risque (score > 2), le traitement pourrait être intensifié, en particulier par des apports de plasma plus importants (Wyllie et al., *Br J Haematol* 2005 ; Clark et al., *Kidney Int* 2009). Le rituximab n'agissant pas avant quelques jours (~ 12 jours), il sera probablement insuffisant dans ce contexte.

Splénectomie dans les MAT : le point de vue du chirurgien : N. Munoz-Bongrand, Saint-Louis

La splénectomie dans les MAT est indiquée chez les **patients réfractaires** au traitement standard associé à au moins une thérapeutique de sauvetage (rituximab, vincristine), ou chez les patients présentant des **rechutes à répétition**.

Revue de la littérature:

Kappers-Klune, BJH 2005: 33 patients sur 20 ans, 6 centres, rétrospectif. Suivi: 109 mois

- Réfractaires: n=9. En urgence: n=1, décédé. Rémissions immédiates (n=7) ou après immunosuppresseurs (n=1).

- Récidivant: n=24. Rémissions: n=17. Après splénectomie, taux de récurrence: 0.74/année-patient à 0.10/année-patient.

En tout: 4 complications, 1 décès.

Aqui, J Clin Apher 2003: 14 patients sur 20 ans, 1 centre, rétrospectif.

- Réfractaires: n=6: Rémissions: n=6

- Récidivant: n=8. Rémissions n=4, diminution de l'incidence des récurrences

Schwartz, Arch Surg 2001: 8 patients coelio. Réfractaires: n=2. Récidivants: n=6

Pas de complications perop, 1 conversion, 1 hématome postop drainé.

Dias Pereira, Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2007: Splénectomie coelio. Décès postop immédiat par IDM massif.

Présentation des résultats d'une étude prospective visant à comparer les caractéristiques de la splénectomie dans les MAT (en comparaison avec celles de la splénectomie dans d'autres hémopathies bénignes et des hémopathies malignes). Les patients ont été inclus de mai 2001 à avril 2010. 110 patients ont été étudiés.

7 patients avaient une MAT: 5 réfractaires, 2 récidivants.

Le déroulement de l'intervention et les suites opératoires sont comparables à ceux des splénectomies pour autres hémopathies bénignes. De plus, la durée médiane d'intervention, les besoins transfusionnels/perdes sanguines et les complications post-opératoires étaient comparables entre les 5 malades réfractaires et les 2 malades récidivants.

Une question importante est de savoir quel est le mode d'action de la splénectomie, à l'heure actuelle globalement inconnu. La remontée rapide des plaquettes (dans les 24 heures) rend peu probable l'hypothèse d'une remontée grâce à une normalisation d'ADAMTS13 ; c'est à vérifier.

	MAT (n=7)	MALIGNES (n=26)	BENIGNES (n=77)	p
Age (med, range, ans)	36 (27-51)	68 (19-82)	47 (12-89)	0.0002
Sexe (% femmes)	7 (100)	9 (35)	44 (57)	0.006
Taille rate (med, range, cm)		15 (9-19)	12 (8-19)	0.014
Poids rate (med, range, g)	187 (87-319)	475 (157-1320)	260 (85-1200)	0.002
Durée op (med, range, mn)	100 (80-185)	110 (70-220)	90 (45-215)	0.049
Pertes sanguines (med, range, ml)	25 (0-100)	50 (0-1000)	0 (0-3000)	0.001
Conversion	0	3	5	
Complication postopératoire	2 (1 pancréatite caudale hémorragique, 1 EP)	5 (1 hématome paroi, 2 TVSP, 1 aplasie fébrile, 1 IDM)	12 (5 TVSP, 3 hémorragies, 3 phlébites + EP, 1 phlébite)	
Durée hospi (med, range, j)	7 (1-21, réa)	5 (4-17)	5 (3-21)	0.01
Décès	1 (AVC)	0	1 (Hémorragie j4)	

Protocole Endo13 : état d'avancée : P. Poullin, Marseille

Cette étude est un PHRC obtenu en 2007, l'investigateur principal est Gilles Kaplanski et le responsable scientifique est Françoise Dignat-Georges. Son objectif est de définir un profil de vasculo-compétence endothéliale dans le PTT acquis en étudiant des marqueurs de lésion comme les cellules endothéliales circulantes et les microparticules, et des marqueurs de régénération comme les progéniteurs endothéliaux circulants. Ce profil de vasculo-compétence sera évalué au diagnostic et en rémission, et corrélé aux caractéristiques de l'épisode de PTT.

Sept centres de province et 3 centres parisiens participent. Le nombre de patients prévu est de 46.

L'étude à la phase aiguë nécessite des prélèvements au diagnostic, à J7 et à la sortie ;

L'étude en rémission nécessite des prélèvements à M3 et M6.

A chacun des 5 points, prélever 5 tubes :

- **1 tube sec** (activité ADAMTS13) pour Agnès Veyradier (Antoine Béclère) ;

- **2 tubes EDTA 5 ml, un tube citraté et 1 tube hépariné** pour le labo d'Hémo de Marseille (la Conception) (cellules endothéliales circulantes, progéniteurs endothéliaux circulants et microparticules) ;

La principale difficulté de l'étude est sa logistique, puisque les échantillons destinés à Marseille doivent être préparés et acheminés en temps réel. Les limites des prestations du transporteur (acheminant les prélèvements du lundi au jeudi) associées à différents événements contingents (météo, fériés, vacances...) expliquent le retard aux inclusions, le nombre de patients préinclus étant actuellement de 25 (mais il manque des données chez quelques patients). L'étude a été prolongée d'1 an. Les visites de monitoring sont en cours dans quelques centres.

Les premiers résultats laissent entrevoir une corrélation entre le taux de microparticules, les cellules endothéliales circulantes et les progéniteurs endothéliaux et l'évolution.

MAT et grossesse : données du registre : M. Moatti-Cohen, Antoine Béclère

Marie Moatti-Cohen a étudié de manière rétrospective les PTT observés au cours de la grossesse chez les patientes des registres clinique et biologique du CNR-MAT. Ce travail a été réalisé sous la direction d'Agnès Veyradier et a constitué un travail de thèse d'exercice.

Rappel:

Les MAT au cours de la grossesse incluent le PTT, le SHU (non spécifiques à la grossesse), la pré-éclampsie et le HELLP syndrome (spécifiques à la grossesse).

La pré-éclampsie associe une HTA, une protéinurie et survient en règle après 20 SA. Elle s'observe au cours de 2 à 7% des grossesses.

Le HELLP syndrome associe un tableau de MAT et une cytolyse hépatique et s'observe dans 0,5 à 0,9% des grossesses, et complique 10 à 20% des pré-éclampsies sévères.

La physiopathologie de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome est liée à une anomalie de l'invasion trophoblastique des artères utérines, responsable d'un défaut de vascularisation de celui-ci. Par conséquent, le placenta libère des substances dans le plasma comme le récepteur soluble du VEGF et le récepteur soluble de l'endogline. Ces récepteurs solubles "détournent" de leurs récepteurs cellulaires le VEGF et l'endogline, qui sont des protéines impliquées dans la relaxation et la compliance vasculaire. Ces récepteurs solubles participent donc vraisemblablement au trouble de la vascularisation placentaire et donc au tableau de pré-éclampsie/HELLP syndrome. Une étude a également montré le rôle probablement majeur du 2-méthoxy-oestradiol (2-ME) dans la physiopathologie de ces maladies; cette hypothèse a été confirmée grâce à un modèle murin dans lequel la synthèse de 2-ME a été abolie par délétion du gène codant pour la catéchol-O-méthyltransferase.

Les objectifs du travail ont été d'identifier des paramètres clinico-biologiques permettant de faire le diagnostic différentiel de PTT au cours de la grossesse et de préciser les caractéristiques des PTT au cours de la grossesse afin de pouvoir définir une stratégie diagnostique et thérapeutique spécifique à ce contexte.

159 patientes atteintes de PTT (45 cas), SHU (24 cas), HELLP syndrome (40 cas) et pré-éclampsie (50 cas) ont été incluses (les cas de pré-éclampsie proviennent de l'étude ECLAXIR).

Les 45 cas de PTT associés à une grossesse représentent **16% de la cohorte de femmes en âge de procréer** et ayant présenté un PTT et incluses dans le registre entre 2000 et 2010.

Les résultats montrent que **la principale difficulté est de réussir à distinguer le PTT du HELLP syndrome**, puisque les seules différences dans la présentation, en dehors de l'activité ADAMTS13

(indétectable dans le PTT et détectable dans le HELLP), sont **la fièvre et l'anémie**, plus prononcées dans le PTT. A partir de l'étude de l'activité d'ADAMTS13, 6 patientes chez lesquelles le diagnostic de HELLP a été initialement porté, et 2 patientes ayant un diagnostic initial de SHU, avaient finalement un PTT compte tenu d'une activité ADAMTS13 indétectable.

Sur les 45 patientes atteintes de PTT, **32 avaient un PTT acquis et 9 un PTT héréditaire (soit 20% des PTT de la femme enceinte; beaucoup plus qu'en dehors de la grossesse chez la femme en âge de procréer)**; chez les 4 patientes restantes, l'étude de l'activité ADAMTS13 en rémission n'a pu être faite et l'étude génétique est en cours.

Dans le PTT héréditaire, la grossesse a accompagné la 1^{re} poussée de PTT chez toutes les patientes; la récurrence a été systématique en l'absence de prophylaxie alors qu'une plasmathérapie prophylactique dès le 1^{er} trimestre a permis de prévenir une rechute et de permettre un déroulement normal de la grossesse.

Dans le PTT acquis, 84% des patientes ont développé un 1^{er} épisode de PTT durant la grossesse. Il ne semble pas y avoir de terme particulier de survenue du PTT, celui-ci pouvant survenir aussi bien durant le premier trimestre que pendant le post-partum. Clairement, le pronostic du PTT acquis de la grossesse dépend de la reconnaissance de ce diagnostic qui permet la mise en route d'une plasmathérapie.

Au cours du suivi, 5/25 patientes ont rechuté, au cours d'une grossesse ultérieure (1 cas) ou en dehors d'une grossesse (4 cas).

Prise en charge des grossesses : L. Galicier, Saint-Louis

L'objectif de l'exposé de Lionel Galicier a été de proposer une attitude diagnostique et thérapeutique des PTT au cours de la grossesse, basée sur l'expérience rapportée par Marie Moatti-Cohen celle de la littérature. L'expérience dans ce contexte étant encore limitée, ces recommandations laissent une large place à l'empirisme. L'attitude proposée est de commencer par formuler des propositions précises et consensuelles (même si basées pour une grande part sur l'empirisme), de les appliquer, et d'évaluer progressivement par l'expérience leur pertinence. De plus, l'établissement de ces premières recommandations permettent de constituer une base de travail qui permettra de soulever des questions précises avec les obstétriciens, les anesthésistes et les pédiatres de néonatalogie qui devront être prochainement sollicités.

Le problème majeur du PTT de la grossesse est de le reconnaître d'un tableau de HELLP syndrome, afin de mettre en place un plasmathérapie en urgence. La distinction entre les 2 entités est rendue difficile car les caractéristiques cliniques et biologiques standards ne sont pas spécifiques, et l'étude de l'activité d'ADAMTS13, qui serait discriminante, n'est pas disponible en urgence.

Quand penser à un PTT dans un contexte de grossesse ?

- Tout HELLP pour lequel le tableau de MAT persiste 36 à 48 h après l'extraction fœtale, ou tout HELLP survenant durant le post-partum ;
- De manière moins évidente, penser à un PTT devant un HELLP avec une anémie profonde (< 9 g/dL) et/ou une thrombopénie profonde (< 30 G/L). Dans cette situation, si le contexte le permet, un échange plasmatique peut être réalisé ; en cas d'amélioration notable, le diagnostic de PTT peut être évoqué. Extraction fœtale à discuter selon l'existence d'une souffrance fœtale ou pas.

Chez les patientes ayant un PTT congénital connu:

Substitution en plasma dès la conception sur le mode suivant:

- 1^{er} trimestre: 20 ml/kg/14j
- 2^e trimestre: 20 ml/kg/7j
- 3^e trimestre: 30 ml/kg/7j ou PEX
- Post partum: 10 à 20 ml/kg/14j

La surveillance est la suivante:

- NFS réticulocytes, LDH, haptoglobine, transaminases, et activité ADAMTS13 résiduelle afin d'adapter les volumes de plasma;
- Après l'accouchement : histologie placentaire, NFS + activité ADAMTS13 à la naissance chez le nouveau-né ;
- Si mort fœtale in utero : histologie placentaire et fœtale ; prélèvement d'ADN fœtal.

Il n'y a pas suffisamment de données à ce jour pour proposer systématiquement un traitement par aspirine.

Chez les patientes ayant un antécédent de PTT acquis :

L'attitude dépend de l'activité d'ADAMTS13 au moment du souhait de grossesse :

- Si l'activité est normale ou détectable (> 20%), on peut « donner le feu vert » pour la grossesse ;
- En cas d'activité indétectable (< 20% + anticorps détectable) : le risque de rechute ne peut être écarté, et il est préconisé de réaliser une perfusion unique de rituximab et de vérifier la remontée de l'activité d'ADAMTS13 à 2 mois et 9 mois. A 9 mois, après constatation de la réapparition des lymphocytes B témoignant d'une disparition du rituximab circulant (et d'une activité ADAMTS13 détectable), « feu vert » pour la grossesse ;
- Surveillance : NFS, réticulocytes, LDH, haptoglobine, transaminases, uricémie, bandelette urinaire 1 fois/mois initialement puis 2 fois/mois au 3^e trimestre ; étude d'ADAMTS13 à 6, 22, 28, 32 et 36 semaines d'aménorrhée ;

Chez les patientes ayant une activité ADAMTS13 indétectable apparaissant au cours de la grossesse (dans le cadre d'une surveillance) :

- Surveillance rapprochée+++ , en particulier biologique hebdomadaire et plus si signes d'alerte cliniques ;
- Prévoir un accouchement programmé ;
- On peut discuter d'une perfusion prophylactique de plasma (15 à 20 ml/kg) avant et après l'accouchement compte tenu du risque de déclencher un épisode de PTT au moment de l'accouchement ;
- Après l'accouchement :
 - histologie placentaire
 - NFS J0 et J7
 - ADAMTS13 + Ac à J0 puis selon résultat
- Si mort fœtale in utero : histologie placentaire et fœtale ; prélèvement sanguin si possible.

PTT de diagnostic certain survenant chez une femme enceinte :

- Traitement standard par échanges plasmatiques et corticoïdes ;
- Rituximab préconisé si réponse non optimale à J5 ou réévolutivité. L'azathioprine/Imurel peut également être discuté. Discuter alors la délivrance selon le terme.

Un projet d'étude centré sur les **grossesses au cours des MAT** sera prochainement développé sous la responsabilité d'Agnès Veyradier. Ce projet aura pour objectifs entre autres de préciser encore les caractéristiques de chaque type de MAT au cours de la grossesse, de formuler des hypothèses physiopathologiques et de valider les attitudes préliminaires proposées.

Exploration de l'atteinte cardiaque au cours des SHU et PTT: S. Ederhy, Saint-Antoine

Stéphane Ederhy, cardiologue à l'hôpital Saint-Antoine, a présenté une analyse des atteintes cardiaques au cours des MAT, en posant 4 questions :

- Quelles est l'incidence des anomalies cliniques cardiaques, utilisant des méthodes sensibles de détection d'ischémie myocardique et de dysfonction cardiaque chez les patients atteints de MAT ?
- L'atteinte cardiaque est elle une importante cause de mortalité au cours des MAT ?
- Persiste-t-il une dysfonction myocardique au décours d'un épisode de MAT?
- Est ce que l'identification précoce d'une atteinte cardiaque et un traitement approprié peuvent permettre de réduire la mortalité ?

Une revue de la littérature a permis de retrouver 30 articles analysable avec des données cardiaques concernant 111 patients au total :

- Symptômes cardiaques : 13 articles (24 patients)
- Explorations cardiaques : 23 articles (86 patients)
- Evènements cardiaques : 21 articles (47 patients)
- Suivi : 5 articles (6 patients)
- Autopsies : 24 articles (51 patients)

Concernant **l'ischémie myocardique**, différents travaux rétrospectifs rapportent la fréquence et les caractéristiques de cette atteinte chez les patients atteints de MAT. Les explorations n'étaient pas homogènes, mais il semble que l'ischémie myocardique est plus fréquente chez les patients atteints de PTT idiopathique avec déficit sévère en ADAMTS13, que la troponine puisse être un marqueur précoce fiable et que le taux d'anticorps anti-ADAMTS13 soit corrélé avec la sévérité de l'atteinte. Les facteurs de risque cardiovasculaire habituels ne semblent pas impacter sur la souffrance cardiaque liée à la MAT. Sur les séries autopsiques au cours desquelles le cœur a été étudié, on retrouve dans plus de 90% des cas des thrombi des petits vaisseaux, dans 66% des cas des hémorragies, dans 45% des cas des nécroses et dans 25% des cas des anomalies au niveau des voies de conduction.

Peu d'études ont exploré finement par échocardiographie les anomalies cardiaques; 13 patients (9 articles), avaient le plus souvent une diminution ou une dysfonction de la fonction ventriculaire gauche, puis des anomalies de contraction, un cas d'épanchement péricardique et un cas de tamponnade. Par contre dans un travail rétrospectif portant sur 41 patients avec élévation de la troponine au diagnostic, 30 avaient une échocardiographie considérée comme normale.

La fréquence des **troubles du rythme** (AC/FA, flutter, tachycardie supraventriculaire) est plus élevée chez les patients ayant une ischémie myocardique au cours des MAT, avec une mortalité accrue.

L'incidence de l'**insuffisance cardiaque** aiguë est estimée à 9,5% , survenant en moyenne dans les 8 premiers jours de la prise en charge et associée à une mortalité augmentée (38% vs 17%). Chez les survivant, la fonction cardiaque tend à s'améliorer au cours du suivi.

Une prise en charge des MAT tenant compte de l'atteinte cardiaque est donc d'un enjeu majeur afin d'améliorer le pronostic de ces pathologies.

La prise en charge spécifique cardiologique des patients est difficile en raison de la thrombopénie empêchant les traitements comportant des antiagrégants et des anticoagulants. De plus, en cas d'insuffisance rénale sévère, la prescription d'IEC ou d'ARA est limitée.

En conclusion, les atteintes cardiaques sont fréquentes et à l'origine d'une morbi-mortalité significative, mais les données dont nous disposons reposent principalement sur des études rétrospectives. Ainsi la meilleure connaissance des atteintes cardiaques au cours des MAT par une étude systématique et prospective permettra de définir des groupes de patients les plus à risque, chez lesquels le traitement pourra être intensifié plus précocement.

Projet d'étude de l'atteinte cérébrale et cardiaque au cours des SHU et PTT : M. Buffet, Saint-Antoine

Lors de la réunion du CNR-MAT de 2009, Dominique Hervé, neurologue à l'hôpital Lariboisière et responsable du centre de recherche sur les maladies vasculaires rares cérébrales et oculaire, nous avait présenté un travail sur les atteintes cérébrales au cours des MAT et leurs explorations, avec un projet de protocole d'imagerie standardisée et de suivi à moyen terme.

Ce projet pourrait donc être couplé avec une exploration cardiaque systématique, qui semble fréquente et responsable d'une morbi-mortalité importante. Les publications disponibles sont principalement rétrospectives, mais permettent de penser que les atteintes ischémiques myocardiques sont plus fréquentes en cas de PTT acquis, potentiellement mortelles à la phase aiguë et que la troponine pourrait être un marqueur précoce de souffrance.

L'hypothèse est qu'une troponine Ic élevée ($>0.20\text{ng/ml}$) dans les 72 premières heures du diagnostic de MAT idiopathique est un facteur prédictif précoce de survenue d'événements cardio-vasculaires dans la première semaine. Cette étude permettrait de définir précocement un groupe de patients à risque de décès ou de séquelles et ainsi d'adapter le traitement dès modification de ce paramètre.

L'**objectif** principal est d'étudier l'association entre un taux plasmatique de troponine Ic $>0.20\text{ng/ml}$ dans les 72 heures d'un épisode de MAT et la survenue d'événements cardiaques et cérébraux à J7, avec comme objectifs secondaires l'évaluation de l'incidence et des caractéristiques des atteintes cardiaques et cérébrales en fonction du type de MAT, en cours d'hospitalisation pour MAT idiopathique ainsi que l'évaluation des facteurs prédictifs de séquelles cardio-vasculaires à M6.

Cette étude serait **interventionnelle, prospective, multicentrique, ouverte**, impliquant 30 centres et d'une **durée de 3 ans**, avec une participation pour le patient de 6 mois. Le nombre de patients nécessaire pour répondre à la question peut être estimé à 86; si l'on considère 10% de patients non évaluables, il faut envisager de **recruter 96 patients**.

Le **critère d'évaluation principal** est le risque relatif d'événements **cardiaques** et **cérébraux** associé à un taux plasmatique de Troponine Ic $> 0.20\text{ ng/ml}$ (dosage quotidien durant 3 jours);

Les **critères d'évaluation secondaire** sont :

Au diagnostic : durant 3 jours, dosage du BNP (ou pro-BNP), électrocardiogrammes, échocardiographie dans les 72 heures, IRM cérébrale dans la première semaine, exploration de l'activité ADAMTS13 et/ou de la voie alterne du complément selon la présentation;

Durant le suivi : réévaluation clinique, ECG, troponine +/- échocardiographie à J7 et examen clinique à M6, pour rechercher des séquelles d'atteintes cardio-vasculaires (complété si besoin d'examen appropriés).

Déroulement de l'étude :

1. A l'inclusion:

Evaluation clinique avec examen clinique cardiologique et neurologique quotidien, relevé des facteurs de risques cardiovasculaires, des antécédents médicaux et des traitements en cours. Si possible (patient conscient) évaluation des **fonctions cognitives** par MMS, et score NIHSS ;

ECG standard 12 dérivations, quotidien les 3 premiers jours ;

Evaluation biologique : dosage de la Troponine Ic et du BNP ou NT pro BNP quotidien les 3 premiers jours qui seront acheminés dans les laboratoires de biochimie des différents centres participant à l'étude ;

Echocardiographique : Mesure de la FEVG, PAPS, Évaluation de la fonction VD avec enregistrement sur support vidéo pour étude en imagerie de déformation idéalement à l'admission ou dans les 3 premiers jours ;

IRM cérébrale : séquence FLAIR, imagerie de diffusion, T1 coupes fines, T1 + gadolinium, Echo de gradient T2, ARM 3D TOF (étude du polygone de Willis) le plus précocement possible dans la première semaine. Les images seront enregistrées sur CD et anonymisées ;

Exploration de l'activité ADAMTS13 systématique, et exploration du complément si tableau de SHU atypique ou si ADAMTS13 détectable.

2. Au cours du suivi :

Réévaluation systématique à **J7** avec examen clinique cardiaque, neurologique, troponine et ECG (+/- échocardiographie);

A **M6** lors de la visite de suivi du patient: **examen clinique** cardiologique et neurologique, et **explorations complémentaires** en fonction de l'examen clinique et d'une atteinte cardiaque ou cérébrale lors de la phase aiguë. Si anomalie sur l'IRM cérébrale initiale: nouvelle IRM selon le même protocole. **Lors de cette consultation**, préciser les données suivantes: reprise du travail, recherche de handicap, score de Rankin, MMS et questionnaire SF36 (qualité de vie).

Ce projet d'étude pourrait faire l'objet d'un PHRC national et sera soumis au prochain appel d'offre en novembre.

Centres partenaires composant le CNR-MAT:

- Alsace: Herbrecht Raoul (CH de Hautepierre – Strasbourg)
raoul.herbrecht@chru-strasbourg.fr
- Aquitaine: Gruson Didier (CH Pellegrin – Bordeaux)
didier.gruson@chu-bordeaux.fr
- Auvergne: Palcoux Jean-Bernard (CH Hôtel-Dieu - Clermont-Ferrand)
jbpalcoux@chu-clermontferrand.fr
- Basse Normandie: Ramakers Michel (CH de Caen)
ramakers-m@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: Nivet Hubert (CH Bretonneau – Tours)
nivet@med.univ-tours.fr
Bridoux Franck (CH Jean Bernard- Poitiers)
f.bridoux@chu-poitiers.fr
- Champagne-Ardenne: Wynckel Alain (CH Maison Blanche – Reims)
awynckel@chu-reims.fr
- Haute Normandie: Bonmarchand Guy (CH Ch. Nicolle – Rouen)
Guy.Bonmarchand@chu-rouen.fr
Benhamou Ygal (CH Ch. Nicolle – Rouen)
Ygal.Benhamou@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

Brivet François (CH Bécclère – Clamart)

francois.brivet@abc.aphp.fr

Veyradier Agnès (CH Bécclère – Clamart)

agnes.veyradier@abc.aphp.fr

Languedoc-Roussillon: Rossi Jean-François (CH Lapeyronie – Montpellier)

jf.rossi2@wanadoo.fr

Limousin: Bordessoule Dominique (CH Dupuytren – Limoges)

dominique.bordessoule@chu-limoges.fr

Midi-Pyrénées: Pourrat Jacques (CH Rangueil – Toulouse)

pourrat.j@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

Ifrah Norbert (CH Larrey – Angers)

NoIfrah@chu-angers.fr

PACA: Poullin Pascale (CH Conception – Marseille)

pascale.poullin@mail.ap-hm.fr

Picardie: Choukroun Gabriel (CH Sud – Amiens)

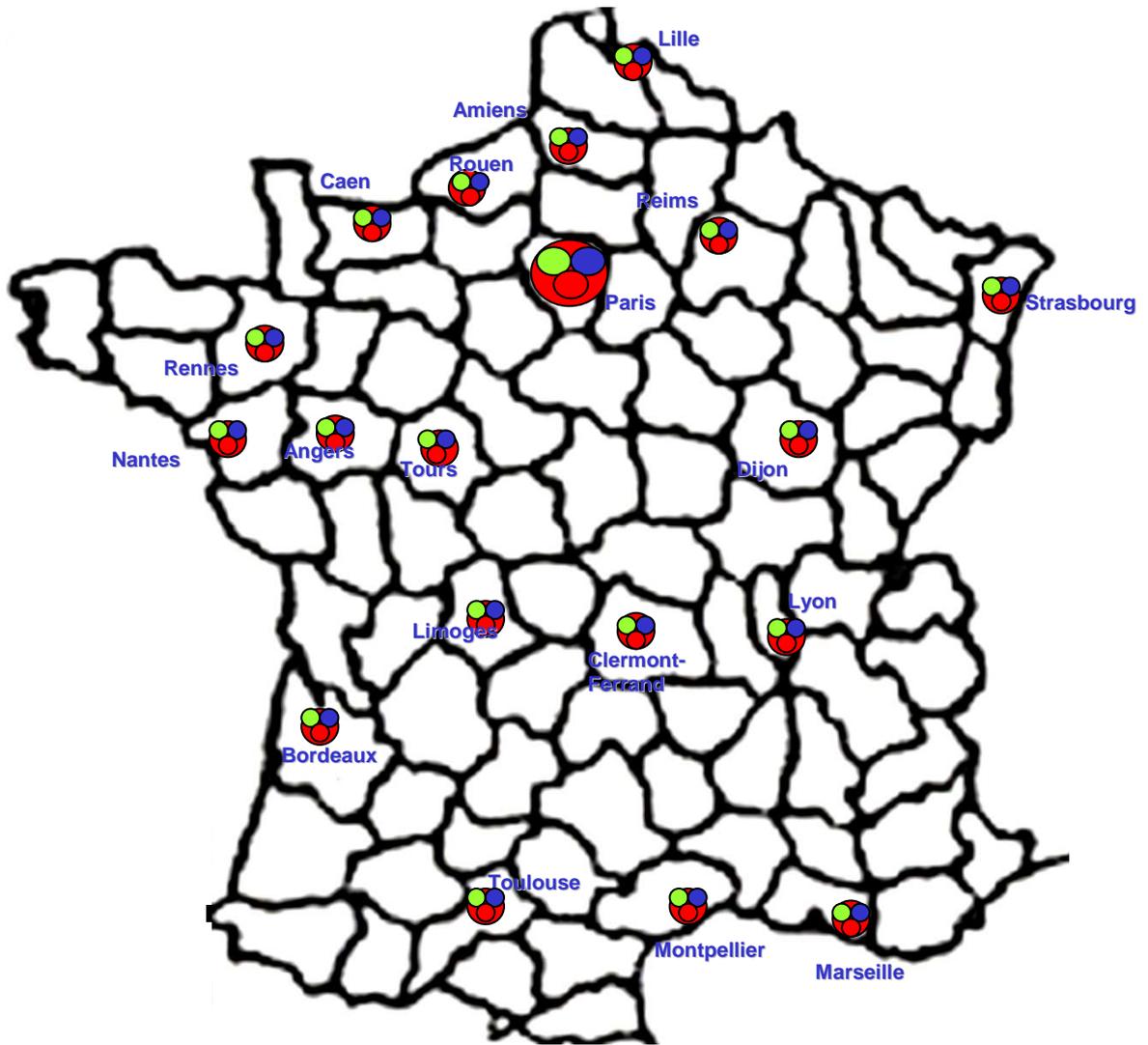
choukroun.gabriel@chu-amiens.fr

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

claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr

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

p.zunic@ch-sudreunion.fr



 La Réunion