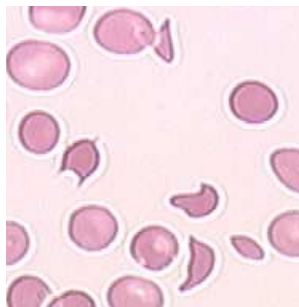


Compte rendu de la réunion du CNR-MAT



**Maison de l'Amérique Latine
Paris - 18 octobre 2013**



Etaient présents:

Barbay Virginie, Benhamou Ygal, Bonnefoy Arnaud, Bonmarchand Guy, Capdenat Sophie, Caron Claudine, Charasse Christophe, Coindre Jean-Philippe, Coppo Paul, Cormier Anik, Corre Elise, Corset Solange, Decambrou Mélanie, Delmas Yahsou, Desprez Jonathan, Dossier Antoine, Driss Françoise, Gilardin Laurent, Graveleau Julie, Hamidou Mohamed, Hié Miguel, Jacobs Frédéric, Joly Bérange, Kanouni Tarik, Landais Mickaël, Lebas Céline, Le Guern Véronique, Lelay Matthieu, Malot Sandrine, Mariotte Eric, Moatti-Cohen Marie, Mousson Christiane, Ouchenir Abdelkader, Peltier Julie, Pène Frédéric, Poullin Pascale, Pourrat Jacques, Provôt François, Roriz Mélanie, Ryman Anne, Saheb Samir, Sauvêtre Gaëtan, Savigny Sylvaine, Seguin Amélie, Stepanian Alain, Terpin Guillaume, Thouzeau Sandrine, Vernant Jean-Paul, Veyradier Agnès, Wakselman Laura, Wolf Martine, Wynckel Alain, Zunic Patricia

Sommaire

Programme	3
Bilan d'activité de l'année passée : P. Coppo	4
Thromboses veineuses au cours du PTT acquis (G. Sauvêtre, Rouen)	7
Etude de l'atteinte cardiaque au cours du PTT dans un modèle murin (Y. Benhamou) ..	8
Rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13 dans le PTT acquis (L. Gilardin, Centre de Recherche des Cordeliers).....	9
L'Association MAT ADAMTS13 (S. Corset)	10
Présentation du PHRC MATRISK (M. Lelay, Paris).....	11
Evaluation du kit Genprobe pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13 (A. Veyradier, Clamart)	13
Evaluation du kit Cryopep Technoclone pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13 : résultats préliminaires (B. Joly, Clamart)	14
Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification (M. Landais/M. Roriz/J. Desprez)	15
Intérêt du rituximab préemptif dans le PTT acquis : étude ColdCase (M. Hié, Paris)...	16
Apport des Centres de Compétences dans la prise en charge des MAT : exemple du CC de la Réunion (G. Terpin, P. Zunic, la Réunion).....	17
Hémorragies du post-partum avec nécrose corticale : une forme particulière de MAT ? (M. Decambon, Lille).....	18
Centres partenaires composant le CNR-MAT:	19

Programme

10h45 – 11h00. Accueil – Introduction, bilan des actions (P. Coppo)

Travaux en cours I. :

11h00 – 11h30. Thromboses veineuses au cours du PTT (G. Sauvêtre, Rouen)

11h45 – 12h15. Etude de l'atteinte cardiaque au cours du PTT dans un modèle murin (Y. Benhamou, Rouen)

12h30 – 13h00. Rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13 dans le PTT acquis (L. Gilardin, Centre de Recherche des Cordeliers)

Déjeuner

13h45 – 14h00. L'Association MAT ADAMTS13 (S. Corset)

Etudes à démarrer :

14h00 – 14h30. Présentation du PHRC MATRISK (P. Coppo, Paris)

Travaux en cours II. :

14h30 – 15h00. Evaluation du kit Genprobe pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13 (A. Veyradier, Clamart)

Evaluation du kit Cryopep Technoclone pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13 : résultats préliminaires (B. Joly, Clamart)

15h10 – 15h40. Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification (M. Landais/M. Roriz/J. Desprez)

15h50 – 16h20. Intérêt du rituximab préemptif dans le PTT acquis : étude ColdCase (M. Hié, Paris)

Pause

17h00 – 17h30. Apport des Centres de Compétences dans la prise en charge des MAT : exemple du CC de la Réunion (P. Zunic, La Réunion ou G. Terpin, Bordeaux)

17h40 – 18h10. Hémorragies du post-partum avec nécrose corticale : une forme particulière de MAT ? (M. Decambon, Lille)

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

Etudes publiées en 1 an :

Evaluation of a commercial assay for ADAMTS13 activity measurement.

Thouzeau S, Capdenat S, Stépanian A, Coppo P, Veyradier A. *Thromb Haemost.* 2013 Sep 27;110(4):852-3

Response to "Predictors of survival in thrombotic thrombocytopenic purpura" *Haematologica* 2013;98(5):e58.

Coppo P. *Haematologica.* 2013 Jul;98(7):e80.

High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9 polymorphisms: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center.

Morgand M, Buffet M, Busson M, Loiseau P, Malot S, Amokrane K, Fortier C, London J, Bonmarchand G, Wynckel A, Provôt F, Poullin P, Vanhille P, Presne C, Bordessoule D, Girault S, Delmas Y, Hamidou M, Mousson C, Vigneau C, Lautrette A, Pourrat J, Galicier L, Azoulay E, Pène F, Mira JP, Rondeau E, Ojeda-Urbe M, Charron D, Maury E, Guidet B, Veyradier A, Tamouza R, Coppo P; Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Transfusion.* 2013 May 27. doi: 10.1111/trf.12263.

Bilateral serous detachment of retina: an unusual mode of revelation of thrombotic thrombocytopenic purpura of favorable outcome with plasma exchange.

Titah C, Abisror N, Buffet M, Coppo P. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar 27.

Thrombotic thrombocytopenic purpura in children.

Loirat C, Coppo P, Veyradier A. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Apr;25(2):216-24.

Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy.

Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, Socié G. *Br J Haematol.* 2013 Apr;161(2):279-80.

Thrombotic microangiopathy due to acquired ADAMTS13 deficiency in a patient receiving interferon-beta treatment for multiple sclerosis.

Orvain C, Augusto JF, Besson V, Marc G, Coppo P, Subra JF, Sayegh J. *Int Urol Nephrol.* 2013 Feb 24.

Causes and risk factors of death in patients with thrombotic microangiopathies.

Peigne V, Perez P, Resche Rigon M, Mariotte E, Canet E, Mira JP, Coppo P, Veyradier A, Azoulay E. *Intensive Care Med.* 2012 Nov;38(11):1810-7.

Etudes en cours :

- Caractéristiques cliniques, réponse au traitement et gènes de susceptibilité dans le PTT du sujet noir
- Valeur pronostique des sous-classes d'immunoglobuline (collaboration avec Baxter Inc.)
- Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification

Travaux en cours de rédaction/soumission :

- Intérêt du rituximab préemptif dans le PTT acquis (M. Hié, Pitié-Salpêtrière)
 - Etude des MAT avec activité ADAMTS13 détectable (Q. Raimbourg/E. Rondeau, Tenon)
- Thromboses au cours des MAT (G. Sauvetre, Rouen)
Etude MAT Endo13
Evaluation du kit Cryopep Technoclone pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13

Protocoles en cours :

Etude des mécanismes de la rupture de la tolérance du système immunitaire v/v d'ADAMTS13
Etude PTTRitux2 (fin du suivi des patients)
PHRC MATRISK

Projets à venir/à discuter :

Etude des MAT au cours de la grossesse
Place de l'éculizumab dans les MAT idiopathiques en réponse suboptimale au traitement standard (MAT à ADAMTS13 détectable, PTT graves)

Le registre : ~ 1800 cas

Exhaustivité estimée à > 80% pour les MAT idiopathiques (PTT, SHU, autres)
2 portes d'entrée : patients signalés à Sandrine Malot / sollicitations CNR-MAT pour avis ;
demandes d'exploration d'ADAMTS13 : Laboratoire d'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+++
Evolution des patients traités par rituximab

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

Projets « organisationnels » :

PNDS finalisé ; soumis avant la fin de l'année

Projet de "filiarisation" des Centres de référence:

Un appel d'offre a été lancé par la DHOS pour inciter les centres de référence à se filiariser en fonction des thématiques communes. L'objectif est d'améliorer la visibilité des centres, de favoriser les collaborations, et de favoriser la mise en place de projets européens.

Un projet de filière "immuno-hématologie" a été proposé; il regrouperait les centres de référence suivants:

- Le CNR-MAT
- Le centre des aplasies médullaires
- Les Centres de référence des cytopénies autoimmunes de l'enfant et de l'adulte
- Le centre de référence des histiocytoses

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

Des moyens (modestes) seront attribués aux centres dont le projet est accepté, pour financer la logistique du fonctionnement en réseau (site internet commun, RCP communes, journées de travail, etc...)

Thromboses veineuses au cours du PTT acquis (G. Sauvêtre, Rouen)

Au cours du PTT, la fréquence et la signification d'une thrombose veineuse n'ont pas été évaluées. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence des thromboses veineuses profondes (TVP) au cours de la prise en charge aiguë du PTT. Les objectifs secondaires sont l'identification des facteurs de risque associés à la survenue d'une TVP, et l'évaluation du retentissement d'un épisode thrombotique sur l'évolution du PTT.

Il s'agit d'une étude rétrospective issue des données du CNR-MAT, comportant les patients ayant une activité ADAMTS13 <20% inclus dans le registre entre octobre 2010 et novembre 2012. Les critères d'exclusions étaient les MAT secondaires (néoplasie, VIH, greffe, collagénoses connues), les PTT héréditaires et les dossiers incomplets.

Pour la cohorte du CNR 314 patients atteints de PTT ont été étudiés, et parmi eux ont été recensés 48 épisodes de thrombose. Sur cette cohorte nationale, la prévalence de TVP est de 12.6% au cours de la prise en charge aiguë du PTT. La présence d'une TVP est statistiquement associée avec un nombre de cathéters posés plus élevé. Le volume et le nombre d'échanges sont augmentés en présence d'une TVP sans pouvoir définir s'il s'agit de la cause ou de la conséquence. Le délai moyen de rémission et le taux de mortalité ne sont pas différents dans les deux groupes (TVP ou absente). La splénectomie est plus souvent pratiquée dans le groupe TVP mais ne peut être tenue pour cause de thrombose car postérieure à l'événement (PTT plus sévère ?).

Les patients rouennais représentent 10% des épisodes de PTT de la cohorte nationale. Une attitude de dépistage ciblé des TVP a été systématique en présence de flare-up dans les 10 premiers jours, si le patient était réfractaire aux échanges à J7, en cas de dysfonction du cathéter et devant tout point d'appel clinique. 12 TVP soit 37.5% ont été mises en évidence. Le doppler était rentable dans 85% des cas. On retrouve une association entre le nombre de cathéters posés, le volume et le nombre d'EP et la présence d'une TVP. Il existe une augmentation du délai de rémission à la limite de la significativité dans le groupe TVP (21.8 jours vs 14.1 jours, $p=0.05$) sans impact sur la mortalité. Dans la cohorte rouennaise, pour les patients ayant un flare-up, les 4 dopplers demandés ont mis en évidence 100% de TVP, identifiées quelques jours après la chute brutale des plaquettes.

Les messages principaux de cette étude sont les suivants :

- La TVP est un événement fréquent au cours du PTT.
- Le dépistage systématique d'une TVP devant un flare-up, une dysfonction du cathéter ou un patient réfractaire à J7 est rentable car on retrouve dans ce cas 35% de thromboses. Le doppler est rentable dans 85% des cas.
- Le traitement spécifique (héparine et changement de cathéter) permet de corriger les anomalies hématologiques.
- Il faut donc se poser la question d'une TVP (sur cathéter surtout) avant une intensification thérapeutique.

Etude de l'atteinte cardiaque au cours du PTT dans un modèle murin (Y. Benhamou)

Problématiques :

1. Le PTT s'accompagne d'une altération des propriétés physiologiques de l'endothélium. Les récepteurs Toll-like (TLR) sont impliqués dans la physiopathologie de maladies qui représentent des modèles de dysfonction endothéliale (SAPL, choc hémorragique, ischémie/reperfusion cardiaque). Leur rôle possible dans la dysfonction endothéliale du PTT n'a pas été exploré à ce jour.

2. L'atteinte cardiaque dans le PTT est sous-estimée (15 à 60% des cas). Ses caractéristiques sont mal connues alors que son intérêt pronostic est important.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la dysfonction endothéliale au cours du PTT, en étudiant les artères mésentériques et coronaires dans un modèle de PTT murin. Les objectifs secondaires sont d'étudier le phénotype endothélial rénal, d'évaluer la fonction cardiaque et d'évaluer l'importance des TLR2 et 4 dans la dysfonction endothéliale.

Des souris WT et des souris génétiquement déficientes en ADAMTS 13 ont été utilisées, avec injection soit de FW, soit de placebo à J0. A J1 étaient étudiés les paramètres biologiques de MAT, et une échographie et une IRM cardiaque ont été réalisées. A J2, prélèvement sanguin (NT-proBNP, dosage de cytokines, troponine et créatinine), les souris ont été sacrifiées. Une analyse ex vivo des artères mésentérique supérieure, coronaire et rénale est réalisée, puis un prélèvement du cœur, reins, foie, poumon et du cerveau. L'exploration fonctionnelle de l'endothélium a été réalisée par l'évaluation de la vasorelaxation induite par l'exposition des artères à l'acétylcholine.

Résultats :

Il existe une dysfonction endothéliale mésentérique et coronaire chez les souris KO ADAMTS13 ayant reçu l'injection de FW. La dysfonction endothéliale n'est pas significative au niveau des artères rénales.

L'échographie cardiaque met en évidence une dysfonction systolique (diminution de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement, diminution de l'index cardiaque). Au plan histologique, il existe des foyers de nécrose myocardique.

Conclusion :

Cette étude permet l'acquisition et la validation d'un nouveau modèle de dysfonction endothéliale mésentérique et coronaire, et permet la mise en évidence pour la première fois d'une dysfonction endothéliale, mésentérique et coronaire.

Celle-ci est corrélée aux dysfonctions d'organes retrouvées par les marqueurs biologiques (créatinine, troponine, NT-pro BNP). Il faudra compléter cette analyse par les données de l'IRM cardiaque. L'étude du rôle des TLR 2 et 4 est en cours.

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 un état d'avancement sur son 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, les 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.

Ces peptides identifiés seront également validés chez l'homme par technique de tétramères.

Par technique de tétramères, grâce aux peptides identifiés, des clones T humains spécifiques d'ADAMTS13 seront également générés.

La fréquence des lymphocytes T CD4+ sera également établie chez les patients, ce qui permettra de déterminer leur fréquence au diagnostic, en rémission et à la rechute.

Une perspective serait ainsi d'utiliser la fréquence des lymphocytes T CD4+ pour prédire la rechute chez les patients.

L'Association MAT ADAMTS13 (S. Corset)

Solange Corset, présidente de l'association de patients ADAMTS13, 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

Bilan d'activité de l'année 2013 :

- Appels téléphoniques : 150
- Échanges de Mails : 400 environs
- Nombre d'adhérents : 20
- un nombre importants de visites du site orphanet (<http://asso.orpha.net/ADAMTS13/>), avec par exemple des interlocuteurs également étrangers (Espagne, Algérie, Grande Bretagne,...).

Solange Corset précise les principales requêtes des patients et leurs familles :

- Plus de dialogue avec le médecin (car maladie difficile à comprendre pour les non-spécialistes) ;
- Discours médical consensuel vis-à-vis du patient ;
- Prise en charge psychologique/supplément d'explications vis-à-vis des proches de personnes décédées ;
- Meilleure diffusion de l'information dans les services d'Urgences (plus grande rapidité du diagnostic).

- Solange Corset insiste à ce propos sur l'importance de diffuser le plus largement possible l'existence de l'association. Contact : solangecorset@yahoo.fr

Difficultés rencontrées :

- Beaucoup d'appels de malades en grande souffrance, mais peu de malades décident d'adhérer à l'association malgré une adhésion à faible coût (10 euros).
- L'information est donnée même si il n'y a pas adhésion.
- Il est suggéré à S. Corset **d'organiser dans chaque région, à travers le centre de compétence de la région, des réunions d'informations pour les familles, qui pourraient être couplées à une réunion scientifique.**

Cette année, la marche maladies rares aura lieu le 7 décembre.

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.

L'**objectif principal** est de savoir si on peut utiliser la troponine Ic comme un marqueur pronostique, en étudiant si l'élévation de la troponine Ic (> 0,2 ng/ml) est prédictive de morbi-mortalité à J30 (décès, ischémie myocardique, trouble du rythme ou de la conduction, exacerbation, convulsion/coma).

Les **objectifs secondaires** sont :

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

- Un dosage de troponine Ic/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.

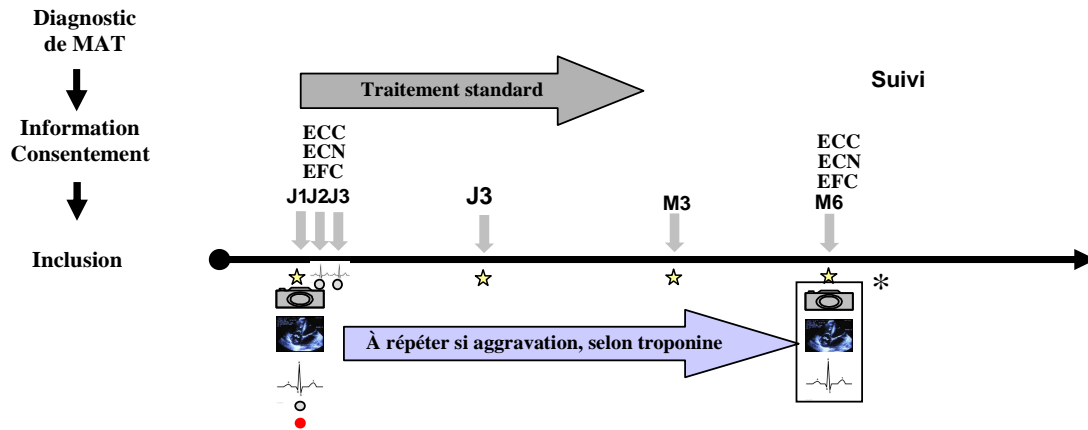
L'étude est prospective, non randomisée, pronostique, multicentrique, avec constitution d'une collection biologique en rapport avec les paramètres biologiques de l'étude (sérum des 3 tubes secs -J1 à J3- et plasma + culot cellulaire du tube EDTA du J1).

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).

Le schéma de l'étude est détaillé sur la page suivante. Il est prévu de débiter la mise en place des centres en janvier 2014.



EFC	Évaluation des fonctions cognitives (MMS – NIHSS – échelle de Rankin)
ECN	Examen clinique neurologique
	IRM cérébrale avec multiple séquences
ECC	Examen clinique cardiologique
	Échocardiographie trans-thoracique
	Électrocardiogramme 12 dérivations
*	A répéter si anomalie initiale ou lors de l'examen

Dosages	
☆	Activité ADAMTS13
○	Troponine Ic sérique, BNP
●	Sérothèque - DNathèque

Evaluation du kit Genprobe pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13

(A. Veyradier, Clamart)

En introduction, Agnès Veyradier rappelle que dans 95% des cas, l'exploration d'ADAMTS13 ne représente pas une urgence. Le délai de rendu du laboratoire national de référence est ~ de 10 jours. Dans 5% des cas, l'obtention du résultat peut représenter une urgence :

- confirmation du diagnostic de PTT ou de SHU pour mise en route d'une thérapeutique ciblée si la clinique n'est pas évocatrice ;
- MAT associée à une grossesse, pour en préciser le mécanisme et donc les modalités thérapeutiques (en pratique, pour distinguer un HELLP syndrome sévère d'un PTT).

Au cours du suivi, l'étude d'ADAMTS13 au long cours se justifie dans le PTT, pour poser l'indication d'un traitement préemptif par rituximab en cas de déficit sévère (< 10% ; normale 50-150%) acquis isolé (précédant une possible rechute).

Les 2 méthodes du laboratoire de référence sont :

1. Celle qui utilise le FW entier comme substrat d'ADAMTS13 (méthode de référence, capable d'identifier un déficit en ADAMTS13 dans ~ tous les cas, mais c'est une technique longue, non adaptable pour un kit commercialisable ; il peut y avoir une compétition entre le FW du patient si sa concentration dépasse 300% et le FW exogène utilisé comme substrat pour ADAMTS13, responsable d'une activité artificiellement basse)
2. Celle qui utilise le fragment de 73 AA du FW (et non le FW entier) clivé par ADAMTS13. Cette technique est rapide (résultat dans 1 journée) et adaptable pour un kit commercialisable. Elle peut cependant ne pas détecter tous les déficits congénitaux (certaines mutations altèrent le clivage du FW dans sa forme entière, mais pas le clivage du FW 73). Par conséquent, toutes les suspicions de déficits congénitaux sont contrôlées par la technique utilisant le FW entier.

Il existe une bonne corrélation entre les 2 techniques pour le diagnostic des déficits sévères, mais une discordance pour les déficits partiels et les valeurs normales.

Une étude nationale menée sous l'impulsion d'Agnès Veyradier a eu pour objectif d'évaluer 2 kits commerciaux Genprobe et Technoclone :

1. Genprobe : principe = dégradation d'un substrat Frets-FW73 par l'ADAMTS13 du plasma testé. Révélation par fluorimétrie.

Résultat : parmi 51 échantillons < 10%, 3 discordants, surestimés par le kit Genprobe.

Parmi les 86 échantillons entre 11 et 49% : 65 discordants dont 17 sous-estimés (< 10%) et 48 surestimés par le kit.

Parmi les 72 échantillons entre 50 et 100% : presque tous sont surestimés par le kit.

Donc :

1. Le kit a une sensibilité acceptable pour détecter les déficits sévères > 10% ;
2. Par contre il y a un surdiagnostic de déficits sévères avec le kit dans le groupe ayant un déficit partiel avec la technique de référence (près d'un cas/4) (ce qui risque d'aboutir avec ce kit à une surprescription de rituximab préemptif chez des malades en rémission) ; le kit est optimisé pour être discriminant dans les valeurs basses ;
3. Enfin, le seuil de détection est trop élevé (15% ; pas de discrimination pour les valeurs < 15%), et supérieur au seuil de relevance clinique (10%).

Evaluation du kit Cryopep Technoclone pour le dosage de l'activité d'ADAMTS13 : résultats préliminaires (B. Joly, Clamart)

Principe du kit : le fragment de FW de 73 AA taggé avec la GST est déposé au fond d'une plaque coatée avec des anticorps anti-GST. Le fragment 73AA du FW est exposé au sérum à tester. Le fragment de FW clivé par ADAMTS13 est révélé par un anticorps couplé à l'HRP (émettant un signal lumineux).

Résultats :

1. Le kit a une bonne sensibilité dans les valeurs basses. Dans les valeurs hautes par contre, la corrélation entre le kit et la technique de référence est mauvaise. Comme pour le kit précédent, ce kit est optimisé pour être discriminant dans les valeurs basses ;
2. D'autres échantillons seront prochainement testés pour mieux préciser ces résultats.

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. L'association possible entre HLA DRB1*11 et le risque de développer une maladie systémique devrait également être évalué.

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.

Au vu de ces résultats, et en particulier du fait que plus de 50% des patients développent une maladie systémique au cours de la première année, il est envisagé d'étudier les patients de la cohorte nationale inclus entre 2010 et 2012.

Intérêt du rituximab préemptif dans le PTT acquis : étude ColdCase (M. Hié, Paris)

Dans ce travail, Miguel Hié rapporte les patients ayant présenté un PTT acquis qui ont conservé un déficit sévère en ADAMTS13 au décours de leur épisode, ou qui ont développé secondairement un déficit sévère en ADAMTS13 après une correction initiale. Le risque de rechute chez un patient conservant un déficit sévère acquis en ADAMTS13 au décours d'un épisode de PTT est de 40% la première année (*Ferrari et al.*, Blood 2007). La question posée par ce travail a donc été de savoir si des perfusions préemptives de rituximab peuvent permettre de prévenir une rechute de PTT acquis.

Deux groupes de patients ont été définis. Les patients du groupe 1 (N = 30) ont reçu du rituximab alors que les patients du groupe 2 (N = 18) n'ont pas reçu de traitement préemptif. Dans le groupe 1, 16 patients ont présenté > 1 épisode de PTT avant de recevoir du rituximab préemptif (2 épisodes en médiane, [1-3 épisodes 25-75^e percentile]), sur une période de 4,5 ans (2,75-5,25), ce qui correspond à une incidence de 0,57 (0,46-0,7) épisodes/an. Un nombre médian de 4 (1-4) perfusions de rituximab a été réalisé. Le suivi médian entre la première perfusion de rituximab et le dernier dosage d'ADAMTS13 était de 36 (24-65) mois. Après l'administration préemptive de rituximab, seulement 3 patients ont rechuté (0 [0-0,81] épisode/an), ce qui correspond à une diminution significative de l'incidence des rechutes (P < 0,01). Trois mois après la première administration de rituximab, l'activité d'ADAMTS13 était de 46% (30%-68%); elle a augmenté encore jusqu'à 12 mois. De plus, le taux de lymphocytes B circulants est resté indétectable jusqu'au 6^e mois pour augmenter au 9^e mois et atteindre des valeurs normales au 18^e mois. Neuf patients ont nécessité des cycles supplémentaires de rituximab, ce qui a permis d'augmenter l'activité d'ADAMTS13 chez 7/9 patients. Le temps médian entre 2 cycles de rituximab était de 26 (5-59) mois. Cinq patients ont présenté des effets secondaires d'évolution favorable.

Dans le groupe 2, 14 patients (78%) ont rechuté sur une période de 66 (36-105) mois, ce qui correspond à une incidence de rechute supérieure par rapport au groupe 1 (0,23 [0,1-0,46] rechute/an, P < 0,01). De plus, 2 patients du groupe 2 sont décédés, alors qu'aucun décès n'a été rapporté dans le groupe 1. La survie sans rechute était significativement plus longue dans le groupe 1 (Log-rank test: P = 0,049).

En conclusion, ce travail rapporte clairement que l'administration préemptive de rituximab permet de prévenir efficacement les rechutes de PTT acquis, avec un profil de tolérance à court terme très acceptable. Ces résultats soulignent l'importance de surveiller régulièrement l'activité d'ADAMTS13 au cours du suivi chez les patients ayant présenté un PTT acquis. Ils incitent de plus à introduire systématiquement le rituximab chez les patients ayant un déficit sévère acquis au cours du suivi. Les études à venir devront préciser les modalités d'administration du rituximab (4 perfusions ou une seule ?), et si un seul résultat d'ADAMTS13 indétectable doit déclencher la prescription de rituximab, ou s'il faut confirmer ce résultat à 1 mois ou l'intégrer dans une étude de cinétique d'ADAMTS13.

Apport des Centres de Compétences dans la prise en charge des MAT : exemple du CC de la Réunion (G. Terpin, P. Zunic, la Réunion)

Le centre de compétences des MAT de la Réunion a été labellisé en 2008. Dans ce travail réalisé sous l'impulsion de Patricia Zunic, Guillaume Terpin rapporte son fonctionnement, sa mise en place et son influence sur la prise en charge des MAT à la Réunion.

Le fonctionnement du centre de compétences a été décrit suite à des entretiens avec des responsables des différents services concernés : hématologie clinique et biologique, réanimation. L'évaluation de la mise en place a été objectivée par la création d'un macro-indicateur annuel d'évaluation des pratiques cliniques, basé sur un questionnaire complété par ces mêmes responsables. Pour évaluer l'influence du centre, tous les patients ayant présenté un épisode de MAT entre 2004 et 2012 à la Réunion ont été inclus rétrospectivement dans une étude sur l'évolution annuelle de l'incidence du diagnostic de MAT, la prescription de l'exploration de l'activité d'ADAMTS13 et la survie à un épisode de PTT acquis.

Le centre de compétences a mis en place une nouvelle organisation de la prise en charge des MAT à la Réunion. La réorganisation de la filière de soins est basée sur un système de détection et de signalement rapide et une importante coordination entre les différents acteurs. Lors de la mise en place de la filière, deux périodes ont pu être distinguées : une évolution rapide de 2007 à 2009, puis une plus lente de 2009 à 2012, pour atteindre 87% de l'organisation prévue. 31 patients ont présenté un épisode de MAT (11 hommes, moyenne d'âge : 42 ans). Depuis la mise en place du centre, l'incidence du diagnostic de MAT est passée de 1.29 à 7.57 cas/million d'hab./an, le taux d'exploration d'ADAMTS13 de 50 à 88%, et 75% des patients atteints de PTT acquis ont survécu.

En conclusion, le centre de compétences de MAT de la Réunion a permis d'améliorer la prise en charge, et en particulier le diagnostic en urgence et le traitement, de ces pathologies.

Hémorragies du post-partum avec nécrose corticale : une forme particulière de MAT ? (M. Decambron, Lille)

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) du post partum est en diminution. Ses étiologies principales sont la prééclampsie et le HELLP syndrome. Les étiologies à éliminer sont le SHU et le PTT. L'hémorragie du post partum représente la première cause de mortalité maternelle (complice 5% des grossesses), et est un facteur de risque de survenue d'IRA. L'acide tranexamique (AT) est prescrit dans l'hémorragie du post partum.

L'objectif de l'étude est d'établir une hypothèse physiopathologique concernant l'imputabilité de l'AT comme facteur de risque d'IRA. L'objectif secondaire est d'évaluer le pronostic de ces atteintes rénales et leur évolution à long terme.

19 patientes ayant présenté une hémorragie de la délivrance ayant nécessité l'utilisation de l'AT ont été étudiées (14 cas à Lille et 5 cas à Tenon). A Lille, les patientes avaient toutes reçu un bolus d'AT mais la durée du traitement d'entretien était variable, il n'y avait pas de données précises disponibles pour les cas de Tenon. 14 patientes ont présenté une IRA ayant nécessité une hémodialyse en urgence. Le tableau était caractérisé par une hémolyse aiguë, une thrombopénie et une cytolysé hépatique, d'apparition brutale en post partum immédiat avec une récupération spontanée sans traitement spécifique à J2. La biopsie rénale réalisée retrouve une nécrose corticale (3 cas), et des lésions de MAT avec nécrose tubulaire aiguë (1 cas). L'IRM rénale retrouve une nécrose corticale 14 patientes. Cette IRA est sévère avec la nécessité d'une hémodialyse chronique pour 6 patientes et une greffe rénale pour une quatrième. 3 patientes conservent une insuffisance rénale chronique stade 3.

La question soulevée par ce tableau d'IRA associée à une anémie hémolytique aiguë, une thrombopénie et une cytolysé hépatique est de déterminer s'il s'agit d'un SHU atypique du post partum. L'étude du complément n'est pas disponible à ce jour chez ces patientes. La sévérité de l'atteinte rénale et son pronostic défavorable, la fréquence de l'IRA et l'atteinte histopathologique vont quant à elles contre le diagnostic de HELLP syndrome.

L'acide tranexamique a une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine. La plasmine, liée à l'acide tranexamique, aurait vis-à-vis de la fibrine une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre.

Les questions soulevées sont les suivantes : l'AT a-t-il un effet délétère (effet prothrombotique) en cas d'activation endothéliale sous-jacente ? La dose d'entretien > à 6 heures est elle délétère ? Existe-t-il une indication à une dose d'entretien ?

L'hypothèse retenue est que l'administration d'AT, en cas d'activation endothéliale sous-jacente, pourrait déclencher une atteinte microthrombotique rénale brutale. Ces observations incitent à être vigilant dans l'utilisation d'AT au cours de l'hémorragie du post partum.

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: 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
Jacobs Frédéric (CH Béclère – 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: 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

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)

