

## 10<sup>è</sup> réunion du CNR MAT

**Vendredi 20 octobre 2017**



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

10h00 – 10h30. Accueil

10h30 – 11h00. Relabellisation du CNR-MAT: ce qui change / le point sur les molécules à venir (P. Coppo)

11h00 – 11h30. Cœur et IL-1 dans le PTT (M. Le Besnerais, Rouen)

11h30 – 12h00. Projet Intensity : comment diminuer le taux de décès dans le PTT ? (Y. Benhamou, Rouen)

12h00 – 12h30. Caractéristiques du PTT chez le sujet âgé : ce qu'il faut en savoir (R. Prevel, Bordeaux)

### Déjeuner

14h00 – 14h30. Rôle de la dégranulation endothéliale dans le PTT (E. Tellier, Marseille)

14h30 – 15h00. SHU à STEC de l'adulte (A. Dossier)

15h00 – 15h30. NeuroSHU pédiatriques (T. Kwon, Paris)

15h30 – 16h00. MAT post-gemcitabine: caractéristiques cliniques (F. Daviet, Marseille)

16h00 – 16h10. Etude MAT OctaplasLG (C. Cornillot, Octapharma)

### Pause

16h30 – 17h00. Le HLA : un facteur de prédisposition au PTT autoimmun de l'enfant ? (B. Joly, Paris)

17h00 – 17h30. Projet MAG MAT (L. Zafrani, Paris)

17h30 – 18h00. PHRC MATRISK (PTT-SHU) : ce qui reste à faire (T. Martin, Paris)

Partenaires industriels et académiques:



octapharma®



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



Reconnue par le Ministère de la Santé

**Présents :**

Allouche Sarah, Arby Tânia, Augusto Jean-François, Bachet-Tincani Audrey, Barbet Christelle, Bateurs Anne, Benghezal Sandrine, Bengoufa Djaouida, Bussel Annette, Capdenat Sophie, Carcelli Florence, Charvet-Rumpler Anne, Chatelet Valérie, Chaurang Claire, Chauveau Dominique, Coppo Paul, Cornillot Cécile, Da Silva Sandra, Daviet Florence, De Winter Hilde, Delmas Yahsou, Devidas Alain, Duvivier Aymeric, Fiaucette Maud, Galicier Lionel, Grall Maximilien, Grange Steven, Haeck Marie, Halimi Jean-Michel, Hamidou Mohamed, Hié Miguel, Isnard-Bagnis Corinne, Jacob Frédéric, Joly Bérangère, Jourde-Chiche Noémie, Kwong Thérèse, Lacoste Claire, Le Besnerais Maëlle, Liou Amélie, Loirat Chantal, Martin Tiffani, Ojeda-Urbe Mario, Pallanche Pierrick, Payrat Jean-Marc, Pène Frédéric, Perez Pierre, Pierreuse Christelle, Poullin Pascale, Pouteil-Noble Claire, Presne Claire, Prevel Renaud, Raffin-Peyloz Karine, Ryman Anne, Saheb Samir, Savigny Sylvaine, Sousa Rui, Stepanian Alain, Tellier Edwige, Travers Benoît, Veyradier Agnès, Voisin Sophie, Wakselman Laura, Wynckel Alain, Zafrani Lara.

## Bilan d'activité

Etudes publiées en 1 an :

[\[Hemolytic and uremic syndrome and related thrombotic microangiopathies: Treatment and prognosis\]](#). Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, Rondeau E. Rev Med Interne. 2017 Sep 22. pii: S0248-8663(17)30601-X

[\[Hemolytic and uremic syndrome and related thrombotic microangiopathies: Epidemiology, pathophysiology and clinics\]](#). Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, Rondeau E. Rev Med Interne. 2017 Jul 12. pii: S0248-8663(17)30534-9.

[\[Secondary thrombotic microangiopathies\]](#). Coppo P; Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Rev Med Interne. 2017 Sep 7. pii: S0248-8663(17)30576-3.

[Management of thrombotic thrombocytopenic purpura](#). Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Transfus Clin Biol. 2017 Sep;24(3):148-153.

[The ADAMTS13<sub>1239-1253</sub> peptide is a dominant HLA-DR1-restricted CD4+ T-cell epitope](#). Gilardin L, Delignat S, Peyron I, Ing M, Lone YC, Gangadharan B, Michard B, Kherabi Y, Sharma M, Pashov A, Latouche JB, Hamieh M, Toutirais O, Loiseau P, Galicier L, Veyradier A, Kaveri S, Maillère B, Coppo P, Lacroix-Desmazes S. Haematologica. 2017 Jul 27. pii: haematol.2015.136671.

[Thrombotic microangiopathies and antineoplastic agents](#). Grangé S, Coppo P; Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Nephrol Ther. 2017 Apr;13 Suppl 1:S109-S113.

[Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uremic syndrome](#). Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, Seguin A, Presne C, Perez P, Gobert P, Wynckel A, Provôt F, Delmas Y, Mousson C, Servais A, Vrigneaud L, Veyradier A, Rondeau E, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. PLoS One. 2017 May 18;12(5):e0177894.

[Thrombotic thrombocytopenic purpura](#). Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Nat Rev Dis Primers. 2017 Apr 6;3:17020.

[Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies.](#) Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):312-322.

[Understanding therapeutic targets in thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Joly BS, Vanhoorelbeke K, Veyradier A. *Intensive Care Med.* 2017 Jan 23. doi: 10.1007/s00134-016-4662-3.

[Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre.](#) Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wynckel A, Poullin P, Grange S, Halimi JM, Lautrette A, Delmas Y, Presne C, Hamidou M, Girault S, Pène F, Perez P, Kanouni T, Seguin A, Mousson C, Chauveau D, Ojeda-Urbe M, Barbay V, Veyradier A, Coppo P, Benhamou Y. *Am J Hematol.* 2017 Apr;92(4):381-387.

[Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms.](#) Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Transfus Apher Sci.* 2017 Feb;56(1):52-56.

**Article en cours/à finaliser:**

- Activation endothéliale au cours du PTT (A. Widemann/E. Tellier et al.)
- PTT congénital: expérience française (Joly et al.)
- PTT acquis pédiatrique et HLA classe 2 (Joly et al.)
- Revue immunogénétique du PTT (ESR students et al. Consortium Profile)
- SHU à shigatoxine chez l'adulte (Dossier et al.)
- SHU post-gemcitabine (Grall et al.)
- PTT du sujet âgé (Prevel / Roubaud et al.)
- Plasma intercept vs S/D dans le PTT (à déterminer; Cerus)
- Rituximab préemptif dans le PTT (Jestin et al.)
- Facteurs prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS13 dans le PTT autoimmun (Martino/Jamme et al.)

**Protocoles/projets en cours ou à venir/à envisager :**

### **1. PTT :**

- Evaluation de ce que comprennent les patients de leur maladie: pour que le malade soit acteur de sa maladie
- Créatinine 200 et plaquettes 30 ; troponine 0,25: intensity (Y. Benhamou, Rouen)
- Evaluation d'une protéine ADAMTS13 recombinante dans le PTT autoimmun (Shire)
- Evaluation sur le terrain du caplacizumab (laboratoire Ablynx): efficacité dans les formes les plus graves; chez le sujet âgé
- Etude « post-marketing » Octaplas®
- Intérêt des nouveaux anti-CD20 dans le PTT (Ofatumumab, rituximab S/C, Laboratoire Roche)

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

- PHRC MATRISK (Académique; recueil de données)
- MAT et grossesses (F. Fakhouri; Etude G-MAT, J. Peltier, M. Jamme)

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

- Evaluation de l'eculizumab dans les MAT secondaires (SHU Advances; laboratoire Alexion)
- Caractéristiques des SHU avec maladies systémiques (F. Fakhouri; Nantes)

## Relabellisation du CNR-MAT

Paul Coppo

Dans le cadre du plan national Maladies rares 3, l'appel d'offre conduisant à une vague de relabellisation a été publié en novembre 2016. Les dossiers ont été soumis en janvier 2017 et les résultats publiés au JO en mai.

Au total, 143 centres de référence ont été labellisés ; 17 ont fait l'objet d'une évaluation dans un second temps; 5% des dossiers candidats ont été refusés.

La nouvelle structuration du CNR-MAT en réponse à cet appel d'offre est la suivante:

- **Le site coordonnateur** (GH-Est St-Antoine/Tenon) ;
- **5 sites constitutifs** (Nantes, Marseille, Rouen, Saint-Louis, Necker) ;
- **21 centres de compétences** (Lille, Amiens, Caen, Reims, Rennes, Angers, Tours, Robert-Debré, Cochin, Pitié-Salpêtrière, Nancy, Strasbourg, Dijon, Besançon, Bordeaux, Limoges, Clermont-Ferrand, Lyon, Toulouse, Montpellier, Réunion) ;
- **2 laboratoires de référence** (Lariboisière ; HEGP).

### CARTOGRAPHIE DU CRMR « CNR-MAT (centre de référence des microarthrombotiques) »



La volonté de la DGOS a été de limiter le nombre de sites constitutifs en privilégiant la territorialité. De ce fait, entre autres, des centres de province ont obtenu le label de centre constitutif, alors que des centres parisiens n'ont pu le conserver.

**Financement :**

Les CRMR seront financés au titre d'une part fixe et d'une part variable:

**Une part fixe composée de :**

- un socle pour le fonctionnement minimum du CRMR (permettant une visibilité pluriannuelle sur son financement) ;

→ **120 000 euros** pour le site coordonnateur ;

→ **100 000 euros** pour chaque site constitutif ;

Ceci couvre, frais de gestion inclus l'activité à temps partiel d'un praticien hospitalier, une secrétaire, personnel paramédical, informaticien, et 10000 euros pour les sites coordonnateurs).

- une part modulable, attribuée au site coordonnateur, si le CRMR coordonne > 1 site constitutif : **80 000 euros** (finance les seuls coûts de coordination).

**Une part variable, selon les critères suivants, et qui correspond apparemment à l'enveloppe PIRAMIG, pour le site coordonnateur et les sites constitutifs:**

File active, RCP, télémedecine (=activité de recours), nombre d'heures d'enseignement réalisées au titre du développement professionnel continu, nombre de points SIGAPS/SIGREC sur l'année n-1, projets de recherche selon que le site ait été porteur ou participant.

## **Définition de trois groupes thématiques au sein du CNR-MAT :**

Ces dernières années, la thématique des MAT dans son ensemble a été dynamisée par le développement de thérapeutiques innovantes comme les anticorps monoclonaux (rituximab, eculizumab), plus récemment les anti-FW (caplacizumab) et prochainement la protéine ADAMTS13 recombinante.

Par ailleurs, des problématiques émergentes sont apparues :

- évaluation des plasmas thérapeutiques (en tant que produits sanguins labiles et médicament) et intensification précoce des patients les plus graves pour tenter d'améliorer le pronostic du PTT à la phase aiguë ;
- organisation du suivi au long cours du PTT et du SHU atypique, dont on connaît de mieux en mieux maintenant l'histoire naturelle. Ces patients rechutent davantage qu'on ne le pensait initialement, et ces rechutes peuvent être efficacement prévenues. Ils développent des complications tardives, impactant peut-être sur l'espérance de vie et la qualité de vie. Il est donc nécessaire d'évaluer ce que les malades comprennent de leur maladie pour qu'ils en deviennent acteurs. Il faut également mieux encadrer la transition enfant-adulte, et certains aspects de la prise en charge chez la femme (grossesse, contraception) ;
- coût et effets secondaires de certaines thérapeutiques comme en particulier les anticorps monoclonaux, nécessitant d'évaluer la balance risque/bénéfice quant à leur utilisation au long cours ;
- différents sous-types de MAT nécessitent de mobiliser de nouvelles forces : MAT post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, MAT post-chimiothérapie, MAT associées aux maladies autoimmunes, HTA malignes, MAT et grossesse ;

Egalement, il est important de maintenir une activité de recherche de paillasse/translationnelle pour amener de nouvelles idées, et des centres comme Rouen, Marseille et Nantes/HEGP ont un rôle moteur dans ce sens ;

Enfin, la volonté au sein du groupe a toujours été forte pour faire produire de la connaissance prioritairement à nos collègues « les plus jeunes », à travers des travaux de registre mais aussi de laboratoire.

Pour toutes ces raisons, il serait utile de définir des groupes thématiques au sein du CNR-MAT, afin d'aborder tous ces aspects importants en répartissant les forces. Une première proposition pourrait être la suivante :

### **1. Un groupe « Immunopathologie/endothélium » : Ygal Benhamou/Lionel Galicier**

Endothélium et PTT, SHU, MAT

Traitement préemptif

Les patients et leur maladie

La réponse immune

Intensification précoce

PHRC MATRISK

### **2. Un groupe « Néphrologie » : Fadi Fakhouri/Eric Rondeau/Georges Deschênes**

MAT au cours de la grossesse

SHU secondaires (clinique, génétique)

SHU et maladies systémiques

PHRC Stopecu

Nouveaux anti-complément

Autres nouvelles molécules

SHU de l'enfant

PHRC MATRISK

### **3. Un groupe « Réanimation » : Lara Zafrani/Elie Azoulay**

Sensibilisation au diagnostic de PTT

Intensification précoce

PHRC MATRISK

Information des usagers

Continuité des soins et prise en charge spécifique 24/7

Il s'agit d'une base de travail à finaliser. Bien sûr, des thématiques sont communes à plusieurs groupes, et chacun peut participer selon ses centres d'intérêt et son temps à une ou plusieurs thématiques. Toutes les suggestions/propositions sont les bienvenues.

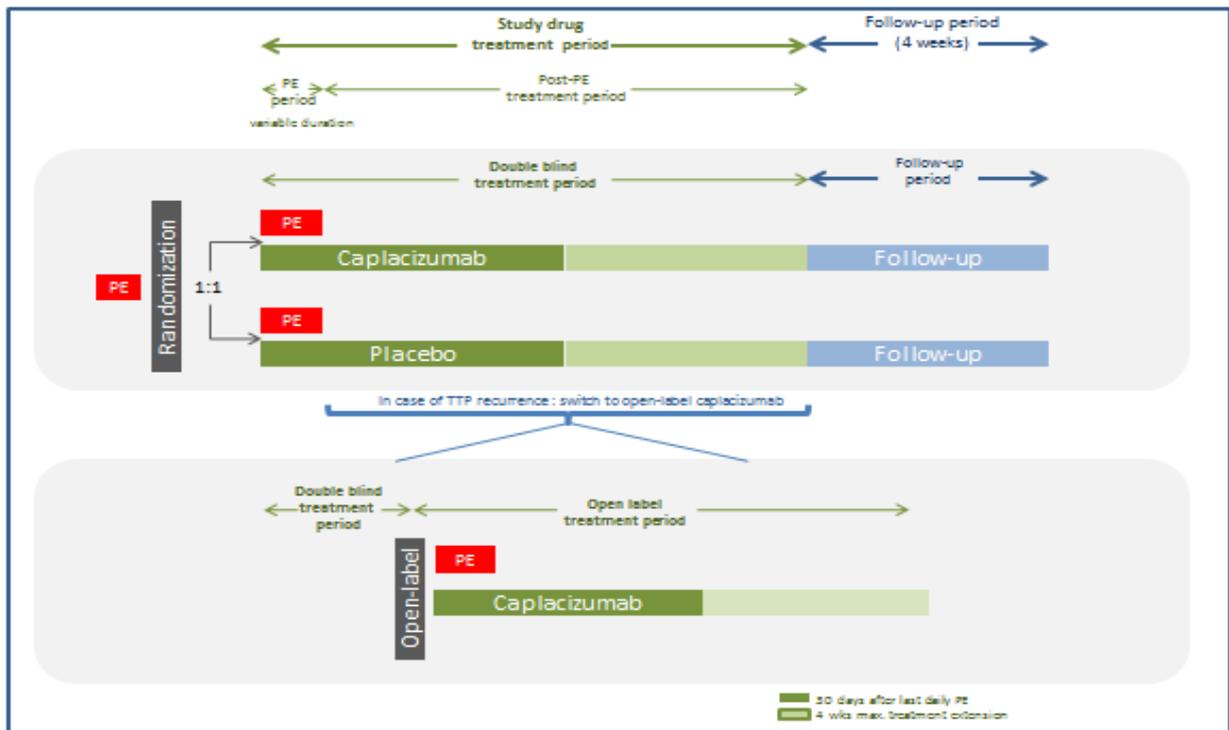
## Les molécules à venir :

Paul Coppo

### Caplacizumab :

Résultats de l'essai thérapeutique HERCULES, qui est positif.

Schéma de l'étude :



### Objectif primaire :

Délai de première normalisation du taux de plaquettes

### Objectifs secondaires :

- Critère composite associant taux de décès + exacerbations + événements thrombo-emboliques majeurs durant la période de traitement ;
- Exacerbations durant la période de traitement et jusqu'aux 28 jours suivant l'arrêt du traitement par caplacizumab ;
- Nombre de cas réfractaires ;
- Délai de normalisation des marqueurs d'atteinte d'organe (LDH, créatinine, troponine).

### Résultats :

- Diminution du délai de première normalisation du taux de plaquettes. Les patients sous caplacizumab sont 1,5 fois plus à même de normaliser leur taux de plaquettes ( $p < 0,01$ ) ;

- Réduction de 74% de décès/exacerbation/ETE majeur sous caplacizumab ( $p < 0,0001$ ) ;
- Réduction des exacerbations de 67% durant la période de l'étude sous caplacizumab ;
- Pas de patients réfractaires dans le groupe caplacizumab (vs 6 dans le groupe placebo) ;
- Aucun décès dans le groupe caplacizumab (vs 3 dans le groupe placebo) ;
- Tendance à la normalisation plus rapide des LDH, créatinine et troponine sériques sous caplacizumab.

### **Conclusion :**

- Cette étude confirme que le caplacizumab réduit le délai de normalisation des plaquettes, ainsi que les taux de mortalité et d'exacerbation ;
- Les résultats suggèrent que le traitement est à poursuivre jusqu'à normalisation clinique mais aussi de l'activité ADAMTS13, afin de protéger les malades des exacerbations ;
- Le caplacizumab permet ainsi de limiter le pouvoir pathogène des multimères de FW de HPM, en attendant que le traitement immunomodulateur normalise l'activité ADAMTS13 ;
- Le profil de tolérance est satisfaisant, avec davantage d'événements hémorragiques, le plus souvent mineurs (épistaxis, gingivorragies) ;
- EP + rituximab/corticoïdes + Caplacizumab: un nouveau standard ?

### **Protéine ADAMTS13 recombinante :**

Phase 1 multicenter, open-label, dose-escalation clinical study in 15 patients with severe hereditary ADAMTS13 deficiency; recently published in Blood.

### **Objectives**

Safety & immunogenicity

Pharmacokinetics

### **Methods:**

Three BAX 930 dose cohorts: single injections of 5, 20, 40 U/kg

Inclusion criteria:

- Severe hereditary ADAMTS13 deficiency (plasma activity < 6%)
- Between 12 and 65 years of age
- May or may not have displayed TTP clinical symptoms
- Not experiencing acute TTP symptoms

Exclusion criteria:

- Diagnosed with any other TMA
- Suffered an acute episode of TTP within past 4 weeks
- Known hypersensitivity to mouse or hamster proteins
- Significant immunological disorders

**Results:**

Median terminal half-life: 53 hrs.

Safety:

Safe and well tolerated over a dose range of 5-40 U/kg in cTTP patients

No serious adverse events

All immunogenicity tests negative for all subjects:

- ADAMTS13 binding antibodies
- ADAMTS13 neutralizing antibodies
- Anti-host cell protein (HCP) antibodies

Pharmacokinetics:

BAX 930 antigen & activity PK parameters comparable to those estimated from FFP studies

Demonstrated dose proportionality with respect to  $C_{max}$  and AUC

Evidence for BAX 930 activity: effects on platelet count, and VWF 176 kDa cleavage product.

**Phase 3 in congenital TTP planned;** opened to inclusions end 2017.

## **Cœur et IL-1 dans le PTT :**

Maelle le Besnerais (Rouen)

Le cœur est une cible majeure dans le PTT à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Il existe une dysfonction endothéliale dans le PTT, à l'origine d'un entretien du processus pro-agrégant. Les mécanismes à l'origine de l'activation endothéliale restent mal compris. Dans un premier temps, un modèle de PTT acquis par transfert passif d'anticorps anti-ADAMTS13 a été développé chez la souris. L'injection de la fraction immunoglobulines (contenant les anticorps anti-ADAMTS13) d'un malade a permis d'obtenir un déficit sévère en ADAMTS13 chez la souris, sans qu'on puisse cependant observer un tableau de MAT. Celui-ci s'installe après administration de facteur Willebrand (FW) recombinant. L'autopsie des souris montre au niveau du myocarde des thrombi capillaires, un infiltrat inflammatoire et une destruction des fibres myocardiques. L'étude échographique montre une dysfonction cardiaque.

Au plan fonctionnel, il existe une dysfonction endothéliale au niveau des artères mésentériques et coronaires (via en particulier un mécanisme de stress oxydatif).

Au cours d'un épisode de PTT, le phénotype de l'endothélium est de type pro-agrégant et pro-inflammatoire, qui pourrait impliquer des cytokines comme l'interleukine-1.

Ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives de thérapies qui auraient pour but de protéger l'endothélium et limiter ainsi le pouvoir pro-agrégant et pro-inflammatoire de l'endothélium dans cette maladie.

## **PTT : intensification des formes les plus graves ; recommandations et proposition d'étude**

Y. Benhamou/P. Coppo

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 (Grall et al., Am J Hematol 2017) 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 être celui de PTT.
2. L'identification rapide, en temps réel, d'un déficit sévère en ADAMTS13 sur la base du score plaquettes/créatinine, dont la valeur prédictive positive est de 94% chez les malades ayant une thrombopénie < 30 G/L et un taux de créatinine < 200 µmol/L.
3. Une évaluation systématique de la gravité du PTT, grâce à la troponine cardiaque au diagnostic ( $\geq 2,5N$ ).
4. Utiliser plus précocement les thérapies associées aux EP comme en particulier les EP doubles (deux fois par jour), et le rituximab. En particulier, l'idée est de proposer un schéma d'intensification séquentielle (EP/corticoïdes/rituximab, puis EP doubles, bolus de cyclophosphamide, splénectomie...), en intensifiant graduellement toutes les 48 heures jusqu'à réponse.

Les données récentes de l'essai thérapeutique HERCULES suggère que le caplacizumab, introduit dès le diagnostic en association avec les EP et le rituximab, devrait permettre de réduire considérablement le nombre de patients réfractaires, le nombre d'exacerbation et le taux de décès. Il pourrait ainsi gommer le mauvais pronostic observé chez les malades ayant un taux de troponine cardiaque > 2,5N. Par conséquent, une nouvelle stratégie possible serait

de ne réserver les EP doubles qu'aux patients réfractaires à l'association EP-corticoïdes/rituximab/caplacizumab.

## Particularités gériatriques du PTT acquis

Renaud Prével, Claire Roubaud-Baudron (Bordeaux)

**Introduction :** Le PTT acquis est une MAT associant une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie et des défaillances d'organes. L'âge et le vieillissement cardio-vasculaire semblent impliqués dans le pronostic du PTT mais les caractéristiques du PTT chez le sujet âgé restent encore mal connues.

**Patients et méthodes :** Une étude rétrospective a comparé les cas de PTT déclarés au CNR-MAT d'octobre 2000 à août 2017 en fonction de leur âge (> ou < à 60 ans). Les données cliniques ont été comparées pour les variables continues selon le test de Mann Withney et selon le test de Chi 2 pour les variables catégorielles. Les facteurs de risque de mortalité ont été déterminés selon la méthode de régression logistique binaire avec utilisation de l'ensemble des variables avec p-value < 0.20 en analyse univariée et moins de 20% de données manquantes en appliquant une méthode automatique de sélection de variable de type « pas à pas descendant ».

**Résultats :** 49 patients de plus de 60 ans (âge moyen : 72 ans, sex ratio : 0.65) et 340 de moins de 60 ans (âge moyen : 38 ans, sex ratio : 0,72) atteints de PTT ont été inclus. Les sujets âgés avaient plus de facteurs de risque cardio-vasculaires que les sujets jeunes (diabète : p = 0,0001, cardiopathie ischémique : p = 0,0002, dyslipidémie : p < 0,0001, HTA : p < 0,0001) mais aucun d'entre eux n'était institutionnalisé au diagnostic. Les sujets âgés présentaient plus fréquemment une confusion (p = 0,022) et des troubles du comportement (p = 0,031) que les sujets jeunes. La créatininémie et la troponinémie au diagnostic étaient plus élevées (respectivement, p = 0,002 et p = 0,043). Les cytopénies étaient moins profondes chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (plaquettes, p = 0,020 et hémoglobine, p = 0,002). Le délai diagnostique était plus important dans le groupe des sujets âgés (délai admission-diagnostic moyen: 4 jours vs 1 jour, p = 0,008). Les choix thérapeutiques initiaux n'étaient pas différents en fonction de l'âge : corticothérapie : p = 0,15, volume d'échanges plasmatiques moyen : p = 0,29) et traitement par rituximab : p = 0,32. Les complications du traitement étaient similaires en dehors d'un taux de retrait accidentel de cathéter ou de nécessité de contention supérieur chez le sujet âgé (p < 0,0001). La survie était diminuée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes à J28 (p < 0,0001) et à 1 an (p < 0,0001) avec une perte d'autonomie plus marquée (nombre de sujets vivant à domicile (p = 0,008). Le PTT était plus souvent secondaire à un cancer chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (p = 0,0001). Les

facteurs corrélés à la survie à J28 après analyse multivariée étaient l'atteinte cardiaque ( $p = 0,03$ ) et l'âge supérieur à 60 ans ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion :** Le PTT a une présentation neurologique atypique chez le sujet âgé, marquée par une confusion et des troubles du comportement retardant probablement le diagnostic. Les atteintes cardiaques et rénales sont plus fréquentes chez les sujets âgés, dont le terrain vasculaire est plus marqué, les cytopénies sont moins profondes. Le traitement initial n'est pas modifié par l'âge mais certaines difficultés de prise en charge sont spécifiques aux sujets âgés comme l'abord vasculaire nécessitant d'envisager des traitements alternatifs. L'âge > 60 ans et la présence d'une atteinte cardiaque grèvent le pronostic. L'augmentation de la mortalité entre J28 et 1 an chez le sujet âgé, particulièrement après 70 ans, souligne l'attention à porter aux décompensations secondaires de comorbidités après le traitement de l'épisode de PTT.

## **Rôle de la dégranulation endothéliale dans le PTT**

Edwige Tellier (Marseille)

Dans le PTT, un déficit sévère en ADAMTS13 représente le premier événement aboutissant à un épisode de PTT, et il est ainsi nécessaire d'avoir un second événement pour observer l'ensemble du tableau de PTT. Actuellement, les mécanismes précis aboutissant à la dégranulation des corps de Weibel-Palade endothéliaux et à la libération importante de FW de haut poids moléculaire à la phase aiguë du PTT restent mal compris.

En utilisant des cellules endothéliales microvasculaires dermiques comme modèle d'étude, l'objectif de ce travail est de déterminer les facteurs au sein du plasma des malades atteints de PTT acquis qui sont capables d'induire une activation de l'endothélium (hème, nucléosomes, TLR, anticorps anti-ADAMTS13) et ainsi une libération de FW et de microparticules endothéliales pro-coagulantes.

## SHU à STEC de l'adulte

Antoine Dossier (Paris)

Les SHU (syndromes hémolytiques et urémiques) infectieux sont majoritairement consécutifs à une infection par un *Escherichia Coli* sécréteur de Shiga Toxine (STEC), et cette maladie, considérée comme essentiellement pédiatrique, est bien décrite dans cette population (plus de 6000 cas pédiatriques décrits).

Bien que des cas adultes soient sporadiquement observés, la prise en charge n'en est absolument pas codifiée. Moins d'une centaine de cas à ce jour ont été décrits, majoritairement à l'occasion d'épidémies locales, en dehors de l'épidémie allemande de 2011 au cours de laquelle 88% des 845 cas de SHU toxiques étaient survenus chez des adultes. Cette dernière était particulière du fait de la virulence et de la résistance de la souche en question (O104 :H4, sécrétrice d'une BLSE, EAEC et non EHEC) et il est difficile d'extrapoler les données cliniques qui en ont été tirées.

L'objectif de ce travail est de décrire l'épidémiologie, la présentation clinique et la prise en charge thérapeutique des patients adultes présentant une MAT toxique en France.

Nous avons identifié, en croisant les bases de données du CNR MAT et celle du CNR E Coli (Dr Patricia Mariani, hôpital Robert Debré) 104 cas sur la période 2009-2016 répondant aux critères suivants : âge de 18 ans ou plus, MAT (anémie hémolytique <12g/dL, Plaquettes <150 000, souffrance d'organe), PCR Shiga Toxine positive (technique pratiquée en routine depuis 2009), quelle que soit la source du prélèvement.

Les données, encore préliminaires à ce stade, permettent d'identifier une distribution sporadique et non pas épidémique, une saisonnalité estivale, une augmentation régulière de l'incidence avec l'âge avec un pic à la 6<sup>ème</sup> décade, une prédominance féminine (62%). L'âge médian est de 61 ans, 70% des patients ont des comorbidités, en particulier cardiovasculaires (HTA dans près de 50% des cas), et d'autres facteurs de MAT (infection VIH, transplantation rénale et ou hépatique, sclérodermie..) sont identifiés chez 15% des patients.

Le délai médian entre les premiers symptômes et l'admission est de 4 jours, 80% des patients présentaient une diarrhée, glairo sanglante dans 50% des cas, fébrile dans 30% des cas.

L'atteinte rénale est retrouvée dans 96% des cas, sévère (dialyse) dans la moitié des cas. Plus de la moitié (70%) présentait une atteinte neurologique, majoritairement sévère (AVC, coma, épilepsie). Le nadir de plaquettes est en médiane à 29000/mm<sup>3</sup>, 80% des patients présentaient des schizocytes, et le taux médian de LDH est de 1800 U.

Les souches de Coli identifiées sont principalement réparties entre O157, O91, O104, O26 et O80. La majorité des prélèvements est d'origine digestive, mais 3 patients avaient un prélèvement urinaire uniquement. La toxine est majoritairement Stx2.

80% des malades ont été traités par Echanges plasmatiques, 50% par Eculizumab et 3 l'ont été en plus par immunoadsorption. La mortalité globale est de 10%.

En conclusion, la survenue d'une MAT toxinique à l'âge adulte n'est pas exceptionnelle, majoritairement sporadique, la présentation clinique est particulièrement sévère avec près de 70% d'atteintes neurologiques et une mortalité de 10%. Les données thérapeutiques sont en cours d'analyse. Un appel à observations est lancé pour compléter cette série.

## **MAT post-gemcitabine : caractéristiques cliniques**

F. Daviet, N. Jourde-Chiche

**Introduction:** Gemcitabine is a widely-used anti-cancer drug, which has been associated with renal adverse events and thrombotic microangiopathy (TMA). We conducted a national retrospective study of the French cases of Gemcitabine-associated TMA (G-TMA). **Patients and methods:** From August 1998 to July 2015, we collected the cases of G-TMA from the French Pharmacovigilance Network and the French TMA Reference Center database, the French registry of patients with atypical hemolytic and uremic syndrome (aHUS) tested for complement alternative pathway (CAP) abnormalities, and consecutive cases of patients from the hospitals of Marseilles. **Results:** 120 patients with suspected G-TMA were included. The median age was 61.5 years, and 56.7% of patients were men. The most frequent indications for Gemcitabine prescription were: pancreatic cancer (52.9%), lung cancer (12.6%) and breast cancer (7.6%). Cancer was metastatic in 34.2% of patients. The median duration of Gemcitabine treatment before G-TMA was 210 days (IQR 120-256), and the median cumulative dose was 12,941 mg/m<sup>2</sup> (IQR 6,303-17,647). The main clinical symptoms were: edema (56.7%) and apparition of hypertension or exacerbation of a known hypertension (62.2%). Most patients presented with hemolytic anemia (95.6%) and thrombocytopenia (74.6%). Acute kidney injury (AKI) was reported in 97.4% of patients at the time of diagnosis, with a median creatinine level of 204 µmol/L (135-225). The therapeutic management of the G-TMA consisted in: plasma exchange (PE) (39.8%), fresh frozen plasma infusion (21.4%), intravenous corticosteroids (15.3%) and Eculizumab (5.1%). Renal replacement therapy (RRT) was required in 27.8% of patients. A complete remission of TMA was obtained in 42.1% of patients at the last follow-up, while 23.1% had a hematological remission only and 34.7% had no improvement of TMA. The survival status was known for 52 (43.3%) patients from the cohort, with the report of 29 deaths (54.7%). Patients treated with PE, compared to others, had significantly more severe AKI and required RRT more frequently. Despite these baseline differences, there were comparable rates of complete remission, hematological remission or lack of improvement between patients treated or not with PE, but with significantly more adverse events in the PE group. **Conclusion:** This cohort of patients with G-TMA is the largest published to date. This work confirms that G-TMA is associated with severe renal and general adverse events. The benefit of PE or Eculizumab in this setting deserves further investigation.

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

Cécile Cornillot (Octapharma)

L'objectif est d'évaluer dans toutes les indications d'octaplasLG, les caractéristiques des patients traités, les conditions de son utilisation (volume total de plasma, nombre d'unités, ISO groupe ABO) et la tolérance (allergique, immunologique, infectieuse). Egalement, sera évaluée l'efficacité de ce plasma en vie réelle dans le PTT acquis idiopathique à la phase aiguë (du diagnostic jusqu'à obtention d'un taux de plaquettes  $> 150 \times 10^3$  /mL durant 48 h)

Il s'agit d'une étude post-AMM prospective, multicentrique nationale, relevant du soin courant.

Coordinateur national : Pr Ygal Benhamou (Médecine Interne, CHU Rouen/CNR-MAT)

Population : patients traités par octaplasLG (recevant au moins 1 unité de 200 ml) ; patients avec un diagnostic de PTT acquis traité par EP avec octaplasLG.

- Période d'inclusion : 3 ans (Q4 2017 – Q4 2020).

- Nombre estimé de patients inclus :  $> 100$  (adultes, enfants).

- Promoteur : Octapharma France SAS.

- CRO : Axonal-Biostatem (Nanterre).

[Fr2infomed@octapharma.com](mailto:Fr2infomed@octapharma.com), [cecile.cornillot@octapharma.com](mailto:cecile.cornillot@octapharma.com)

Possibilité de mise à disposition du matériel nécessaire (stockage – décongélation) si la PUI n'en dispose pas.

## Projet MAGMAT :

Lara Zafrani (Paris)

Contexte	<p>L'administration de sulfate de magnésium est une piste thérapeutique qui n'a jamais été explorée dans le traitement du PTT et repose sur un rationnel expérimental et clinique fort :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Le magnésium augmente in vitro l'activité de clivage du vWF par ADAMTS-13, diminue l'activation et l'agrégation plaquettaire, et a une action directe sur l'endothélium via notamment la production de la NO-synthase endothéliale.</li><li>- Chez l'homme, le sulfate de magnésium a été largement étudié dans une autre forme de MAT, la pré-éclampsie grave où il a démontré son efficacité. En effet, dans l'étude internationale MAGPIE, le sulfate de magnésium à fortes doses permettait une réduction significative de 58% de crise d'éclampsie chez des patientes pré-éclamptiques comparé au placebo. Les auteurs suggèrent un bénéfice direct du magnésium sur la fonction endothéliale. Ce résultat est d'autant plus intéressant que l'activité ADAMTS13 semble diminuée chez les femmes pré-éclamptiques en comparaison avec les femmes enceintes non malades.</li></ul> <p>MAGMAT est une étude randomisée contrôlée contre placebo, en double aveugle, qui évaluera l'efficacité du sulfate de magnésium en association au traitement standard chez les patients hospitalisés pour un PTT en réanimation.</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p>Démontrer le bénéfice du sulfate de magnésium chez les patients avec PTT en réanimation</p> <p>Délai médian de normalisation des plaquettes (définie par un taux de plaquettes <math>\geq 150</math> G/L pendant 48h)</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<p>Moyenne du taux de plaquettes à J5</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Durée des échanges plasmatiques</li><li>- Volume des échanges plasmatiques</li><li>- Proportion de sujets présentant une exacerbation et/ou récurrence de PTT ainsi que le nombre de ce type d'événements</li><li>- Proportion de sujets avec des événements cliniques liés au PTT significativement apparus au cours du traitement globalement et par type d'événements pendant toute la période d'étude (recours à la ventilation invasive, apparition de convulsions, apparition de signes de localisation neurologique, élévation de la troponinémie (cTni), modification électrocardiographiques, recours à l'hémodialyse)</li><li>- Evaluation de la fonction rénale à J30 et J90</li><li>- Délai de normalisation des taux de marqueurs de lésions organiques : délai pour que le taux de LDH soit <math>&gt; 2x</math> la limite supérieure de la normale, délai pour que le taux de cTni soit <math>&lt; 1 x</math> la limite supérieure de la normale)</li><li>- Cinétique du SOFA (J1, J2, J3, J7)</li><li>- Délai de normalisation des stigmates d'hémolyse</li><li>- Evaluation du clivage du facteur vWF par électrophorèse sur gel d'agarose</li><li>- Effets secondaires du sulfate de magnésium</li><li>- Taux de mortalité en réanimation, à l'hôpital et J90</li><li>- Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital</li><li>- Coût du séjour en réanimation et à l'hôpital</li></ul>

Population concernée	Malades de réanimation ou soins intensifs (scopés)
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Age &gt; 18 ans</li> <li>2) Diagnostic clinique de PTT acquis (initial ou récidive), incluant une thrombocytopénie et la présence à l'examen microscopique d'une fragmentation des globules rouges (schizocytes)</li> <li>3) Numération plaquettaire &lt;100 G/L</li> <li>4) Consentement éclairé signé (patient ou famille)</li> <li>5) Sujet nécessitant l'instauration d'un traitement par échanges plasmatiques quotidiens</li> </ol>
Critères de non inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pathologies associées à la MAT pouvant être responsables des cytopénies : pathologie maligne, greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoiétiques</li> <li>2) Grossesse et allaitement</li> <li>3) Non couverture par la sécurité sociale</li> </ol>
Traitement(s) à l'essai	Sulfate de magnésium, 6g en intra-veineux suivi d'une perfusion continue de 6g/24h pendant 3 jours en plus du traitement standard comprenant au minimum des échanges plasmatiques. La dose est adaptée ensuite à la fonction rénale
Traitement de référence	Traitement standard seul associé à l'administration de placebo selon le même schéma que dans le groupe expérimental

## **Le HLA : un facteur de prédisposition au PTT auto-immun de l'enfant ?**

Bérangère Joly (Paris)

Le PTT à révélation pédiatrique est rare (<10% des cas) et sa physiopathologie repose sur un mécanisme congénital ou acquis. Une analyse du Registre du CNR-MAT (2000-2017) a permis d'identifier 88 patients ayant présenté un premier épisode de PTT dans l'enfance : 34 formes congénitales, 49 formes acquises et 5 formes non classées (investigations en cours, absence de suivi).

Parmi les 49 cas de PTT acquis à révélation pédiatrique, l'âge médian au diagnostic est de 13 ans et le sexe ratio de 2,5F/1M. Le premier épisode de PTT est soit idiopathique (51%), soit associé à un contexte clinique particulier (49%). Le mécanisme du déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 est principalement lié à la présence d'IgG anti-ADAMTS13 dans 80% des cas (100% des formes idiopathiques et 58% des formes associées à un contexte clinique). Le traitement de la phase aiguë du PTT repose sur la plasmathérapie et les corticoïdes en première ligne. Dans les formes auto-immunes réfractaires au traitement de première ligne, les patients ont bénéficié d'un traitement immunomodulateur par rituximab (45% des cas). Le taux de mortalité est de 8%. Le suivi des patients à long terme est important pour évaluer le risque de rechute (consultation médicale de suivi, monitoring de l'activité d'ADAMTS13, et traitement préemptif des rechutes par rituximab), de développement d'une maladie auto-immune et pour évaluer les séquelles physiques et psychologiques.

Chez l'adulte, il a été démontré l'existence d'une association forte entre la survenue du PTT auto-immun et l'haplotype HLA-DRB1\*11 suggérant l'intervention des lymphocytes T CD4+ dans l'initiation de la réponse immunitaire anti-ADAMTS13. Les résultats préliminaires de l'exploration du système HLA dans les formes auto-immunes à révélation pédiatrique (15 patients /39 PTT auto-immuns, dont 10 d'origine caucasienne) montrent également une association forte entre les haplotypes HLA-DQB1\*03 et HLA-DRB1\*11 dans la survenue de la maladie, contrairement à l'haplotype HLA-DRB1\*04.

Le PTT à révélation pédiatrique est une entité rare au sein d'une maladie rare dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique a considérablement évolué ces dernières années. Il existe des similitudes avec les formes acquises à révélation à l'âge adulte. Dans notre cohorte, il semblerait que l'haplotype HLA DRB1\*11 soit un facteur de prédisposition pour le PTT auto-immuns chez les enfants d'origine caucasienne. Une des perspectives de ce travail est d'étendre l'exploration du système HLA à tous les patients de la cohorte pédiatrique.

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

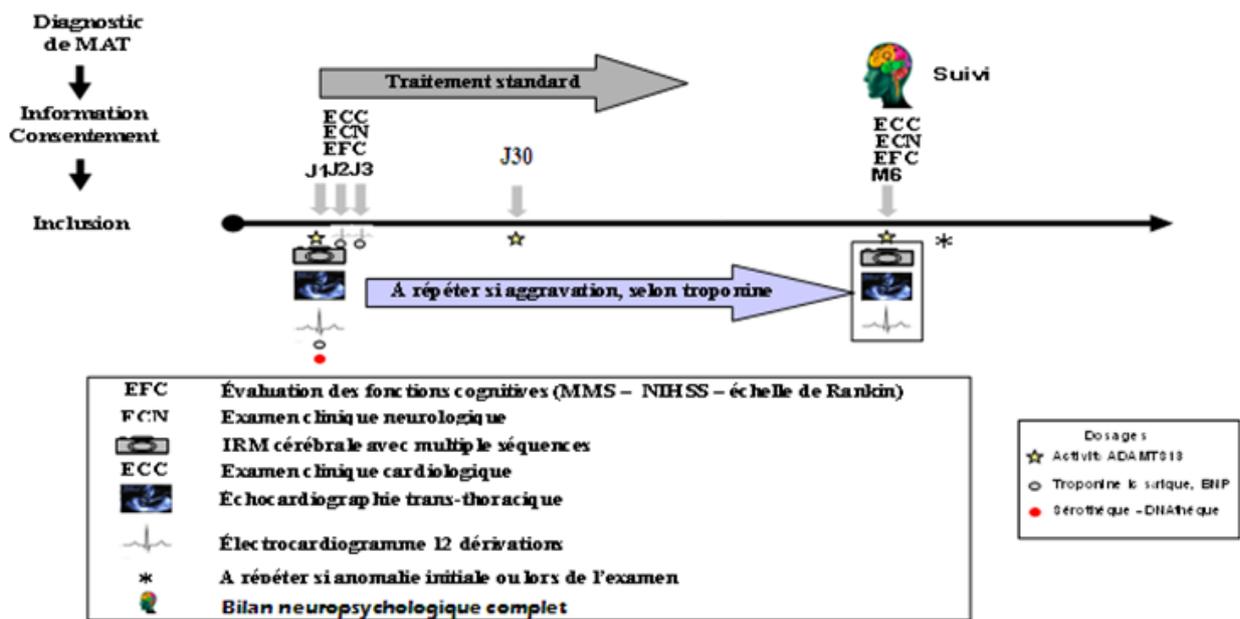
### Objectif principal :

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

### Critère de jugement principal :

- **Taux de survie sans évènements à J30** définis par :
  - décès ou ischémie myocardique ou trouble du rythme ou de la conduction ou souffrance cérébrale grave (convulsions – coma), ré-évolutivité précoce
  - Elévation précoce Troponine Ic : au moins 1 dosage > 0,2 ng/mL parmi les 3 dosages faits dans les 72 premières heures (1 dosage quotidien)

### Schéma de l'étude :



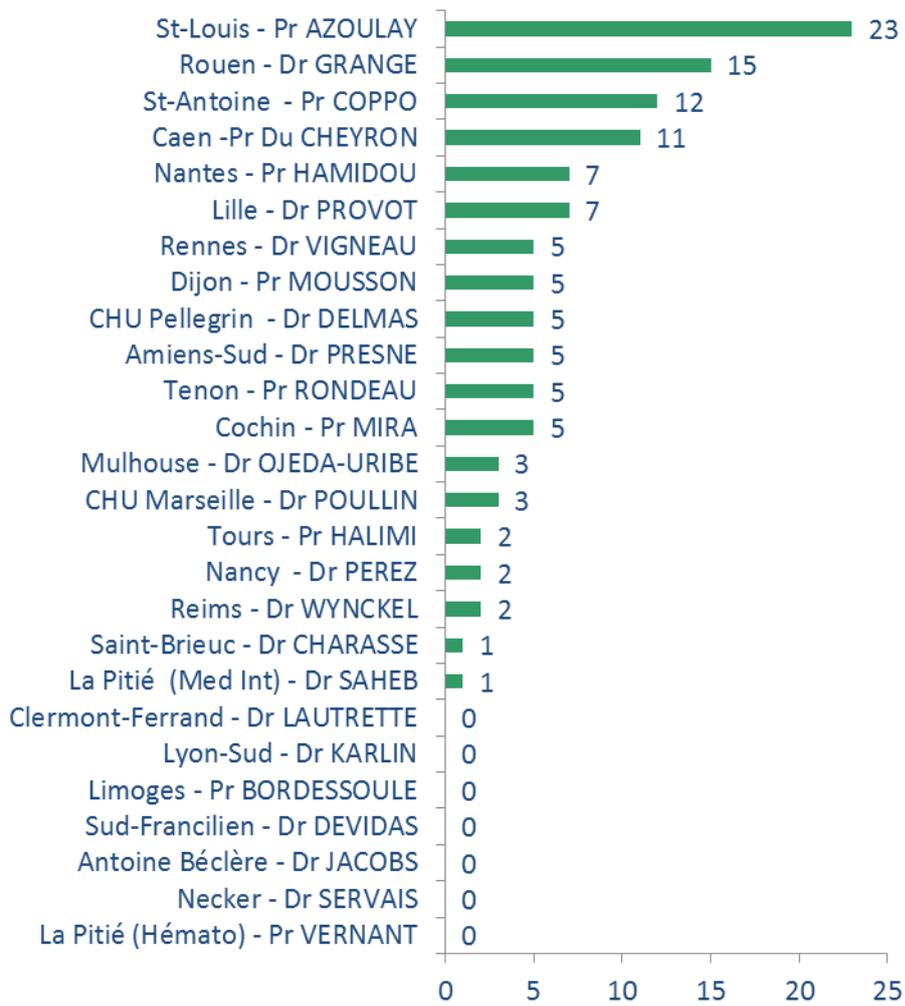
### Etat actuel du travail :

101 patients monitorés sur les 119 malades inclus

12 patients à exclure car inclus à tort (MAT secondaires)

1 patient sous tutelle exclu

## Inclusions par centre :



## Prélèvements biologiques:

88 patients monitorés sur centres (74 % des patients inclus)

- 35 patients complets → 40 %
- 17 patients avec 2/3 des prélèvements → 19 %
- 11 patients avec 1/3 des prélèvements → 13 %
- 24 patients sans prélèvement protocolaire → 27 %

1 patient donc les prélèvements ne seront pas utilisés (décision chef de projet).

## IRM cérébrales :

### À l'inclusion :

55 examens récupérés → 46 %

10 ne seront pas récupérés (non-réalisés, non-disponibles, pas de consentement) → 9 %

54 manquants → 45 %

### À M6 :

8 examens récupérés → 7 %

18 ne seront pas récupérés (non-réalisés, non-disponibles, pas de consentement) → 15 %

33 non-applicables (patient décédé avant M6 ou absence de lésions à l'inclusion) → 28 %

60 restent à récupérer → 50 %

### **Echographies cardiaques :**

A l'inclusion, 6 non récupérés (non-réalisés, non-disponibles, pas de consentement) → 5 %

58 restent à récupérer → 49 %

### À M6 :

3 examens récupérés → 2 %

15 ne seront pas récupérés (non-réalisés, non-disponibles, pas de consentement) → 13 %

29 non-applicables (patient décédé avant M6 ou absence de lésions à l'inclusion) → 24 %

72 restent à récupérer → 61 %

### **Monitoring – Visite sur site :**

Envoi des prélèvements centralisés à la fin de l'étude et des monitorings sur site. Un email sera envoyé à chaque centre : rappel de la procédure et copies des documents de traçabilité ;  
Transport: sur carboglace → réception au CRB le lendemain de l'enlèvement (pas d'envoi le vendredi) ;

Monitoring de l'ensemble des prélèvements après réception au CRB

Mises en conformité des consentements non effectuées pour l'envoi des prélèvements = destruction avant envoi

Procédure à respecter pour chaque patient:

1/ anonymiser les prélèvements → étiquettes (troponine à J1-J2-J3, DNATHèque et sérothèque) fournies dans le colis de mise en place ;

2/ compléter les feuilles d'accompagnement des prélèvements → fournies dans le colis de mise en place ;

3/ pour chaque patient faire :

1 pochette biohazard contenant les aliquots de sérum pour le dosage de la troponine  
+ feuilles d'accompagnement des prélèvements (troponine J1, J2, J3).

1 pochette biohazard contenant les échantillons pour la DNATHèque et la sérothèque  
+ feuilles d'accompagnement des prélèvements (DNATHèque et sérothèque).

## **Cloture :**

### Comment ?

Par courrier et rendez-vous téléphonique.

Envoi d'un colis contenant les documents réglementaires pour la mise à jour du classeur investigateur et les enveloppes inviolable pour conserver les consentements.

### Que faire ?

Signature par l'investigateur principal des documents de l'étude (sommaire, CR de monitoring, relevé des visites ...) → envoi de copie à l'URC.

Mise en conformité des documents si applicable (CV, registre des versions, FDF, attestations des prises de connaissance des amendements de l'IP ...).

### Quand ?

Pour les centres sans inclusion :

- Dans les prochaines semaines
- Si les documents réglementaires sont à jours

Pour les centres avec inclusion(s):

**À la fin du monitoring ET des mises en conformités demandées par les ARC**

Si les documents réglementaires sont à jours

### Jusqu'à quand ?

Archivage des documents de l'étude pendant 15 ans à compter de la date de clôture.