

12^e réunion du CNR MAT



Vendredi 18 octobre 2019

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

9h30 – 10h15. Accueil

10h15 – 11h00. Bilan d'activité – Nouvelles (P. Coppo, Paris)

11h00 – 11h30. Traitement des patients selon CAPLAVIE et après (Y. Benhamou, Rouen)

11h30 – 12h00. Stratégies à venir pour l'exploration d'ADAMTS13 (A. Veyradier/B. Joly/N. Béranger, Paris)

12h00 – 12h30. Traitement préemptif du PTT par rituximab intensif (C. Barba)

12h30 – 13h00. Rapport protéinurie/créatininurie : peut-il améliorer le French score ? (Y. Delmas, bordeaux)

Déjeuner

14h00 – 14h30. Que comprennent les patients atteints de PTT de leur maladie ? (C. Velasquez, Profile)

14h30 – 14h45. Les SHU à E. coli non producteurs de shigatoxine existent-ils ? (J. Truong, Paris)

14h45 – 15h00. MAT post-médicament : comment attaquer le problème (S. Grangé, Rouen)

15h00 – 15h30. Pression artérielle dans les MAT : valeur diagnostique et facteur pronostic (M. Eloit, Tours/A. Joseph, Paris)

15h30 – 16h00. Pouvoir lytique du complément du plasma dans les MAT : un nouvel outil ? (M. Le Quintrec, Montpellier)

Pause

16h30 – 17h00. Eculizumab dans les MAT post-allogreffe : expérience française (F. Sicre, Paris)

17h00 – 17h30. Etude G-MAT : premiers résultats (J. Peltier, Paris)

Partenaires industriels et académiques:



Participants :

Nadia Anguel, Tania Arby, Christophe Barba, Philippe Barbalat, Christelle Barbet, Anne Bateurs, Sandrine Benghezal, Ygal Benhamou, Carole Bodonian, Stéphane Bonacorsi, Yvonnick Boué, Sarah Brossard, Florence Carcelli, Christophe Charasse, Paul Coppo, Cécile Cugnart, Alexandre Curie, Yhsou Delmas, Aymeric Duvivier, Martin Eloit, Sandrine Fétiveau, Lionel Galicier, Maximilien Grall, Steven Grangé, Sabine Guessant, Miguel Hié, Bérangère Joly, Adrien Joseph, Amélie Launois, Moglie Le Quintrec, Anne Le-Roy, Sandrine Malot, Maron Marie, Eric Mariotte, Amélie Marouane, Nihal Martis, Christiane Mousson, Cynthia Okitaloshima, Nathalie Parquet, Julie Peltier, Pierre Perez, Pascale Poullin, Claire Pouteil-Noble, Claire Presne, François Provôt, Jean-Michel Rebibou, Eric Rondeau, Anne Rumpler, Sylvaine Savigny, Aude Servais, Flore Sicre, Virginie de la Taille, Jean-Marc Thouret, Jeanne Truong, Marc Ulrich, Carolina Velasquez, Sophie Voisin, Anne Weber, Alain Wynckel, Christophe Zawadzki, Patricia Zunic.

Sommaire :

| | |
|--|-----------|
| Bilan d'activité : | 5 |
| Etudes publiées/soumises en 1 an : | 5 |
| Projets en cours/à finaliser : | 6 |
| Travaux à venir : | 7 |
| Mise à jour des aspects réglementaires des activités de recherche du CNR-MAT : | 8 |
| Recherche translationnelle 2019..... | 9 |
| Traitement des patients selon CAPLAVIE et après (Y. Benhamou, Rouen)..... | 10 |
| Stratégies à venir pour l'exploration d'ADAMTS13 (A. Veyradier/B. Joly/N. Béranger, Paris)..... | 11 |
| Traitement préemptif du PTT par rituximab intensif (C. Barba)..... | 12 |
| Rapport protéinurie/créatininurie : peut-il améliorer le French score ? (Y. Delmas, bordeaux)..... | 13 |
| Que comprennent les patients atteints de PTT de leur maladie ? (C. Velasquez, Profile) ... | 14 |
| SHU à E. coli non producteurs de shigatoxine (J. Truong, Paris)..... | 17 |
| MAT post-médicament : comment attaquer le problème (S. Grangé, Rouen)..... | 18 |
| Pression artérielle dans les MAT : valeur diagnostique et facteur pronostic (M. Eloit, Tours/A. Joseph, Paris)..... | 19 |
| Pouvoir lytique du complément du plasma dans les MAT : un nouvel outil ? (M. Le Quintrec, Montpellier) | 20 |
| Eculizumab dans les MAT post-allogreffe : expérience française (F. Sicre, Paris) | 21 |
| Etude G-MAT : premiers résultats (J. Peltier, Paris)..... | 22 |

Bilan d'activité :

Etudes publiées/soumises en 1 an :

10 articles originaux (dont 4 dans des revues d'IF > 5)

Prognostic and Long-term Survival of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in older patients. Prevel R, Roubaud-Roubaud C, Goullain S, Jamme M, et al. Blood. 2019 Sep 17.

Rituximab Prevents Stroke Recurrences in Atypical Chronic Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Dupuy H, Lazaro E, Machelart I, Viallard JF, Coppo P, Rivière E. TH Open. 2018 Dec 5;2(4):e407-e410.

Loss of von Willebrand factor high-molecular-weight multimers at acute phase is associated with detectable anti-ADAMTS13 IgG and neurological symptoms in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Béranger N, Benghezal S, Savigny S, Capdenat S, et al. Thromb Res. 2019 Jul 16;181:29-35.

Thrombotic microangiopathy associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a French nationwide retrospective case-control study and literature review. Dellal A, Bige N, Hilliquin P, Boffa JJ, et al. Rheumatology (Oxford). 2019 Apr 28.

Inherited Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Revealed by Recurrent Strokes in a Male Adult: Case Report and Literature Review. Beauvais D, Venditti L, Chassin O, Joly B, Ameri A, Boisseau P, Lambotte O, Coppo P, Veyradier A, Denier C. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Jun;28(6):1537-1539.

Transfer of ADAMTS13 antibody-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura via kidney transplantation. Zafrani L, Dekimpe C, Joly BS, Roose E, et al. Haematologica. 2019 Jun;104(6):e277-e280.

Post-partum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. Meibody F, Jamme M, Tsatsaris V, Provot F, et al. Nephrol Dial Transplant. 2019 Feb 25.

Generation of anti-idiotypic antibodies to detect anti-spacer antibody idiotopes in acute thrombotic thrombocytopenic purpura patients. Schelpe AS, Roose E, Joly BS, Pareyn I, et al. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1268-1276.

Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. Daviet F, Rouby F, Poullin P, Moussi-Francès J, et al. Br J Clin Pharmacol. 2019 Feb;85(2):403-412.

Amotosalen-Inactivated FFP is comparable to SD-plasma to Treat TTP (soumis). O. Garraud, S. Malot, R. Herbrecht, et al. Transfus Apher Sci (sous presse).

8 revues de la littérature

Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, et al. Intensive Care Med. 2019 Oct 7.

Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, Coppo P. Expert Opin Biol Ther. 2019 Jul 30.

An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Expert Rev Hematol. 2019 Jun;12(6):383-395.

Developments in the use of plasma exchange and adjunctive therapies to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Picod A, Coppo P. Expert Rev Hematol. 2019 Jun;12(6):461-471.

Types of fresh plasma with focus on therapeutic plasma exchange. Garraud O, Coppo P. Transfus Apher Sci. 2019 Jun;58(3):258-261.

When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. Picod A, Coppo P. Transfus Apher Sci. 2019 Jun;58(3):273-277.

Therapeutic plasma exchange in TTP. Picod A, Provôt F, Coppo P. Presse Med. 2019 sous presse.

Caplacizumab to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Poullin P, Bornet C, Veyradier A, Coppo P. Drugs Today (Barc). 2019 Jun;55(6):367-376.

Projets en cours/à finaliser :

1. PTT :

- Rituximab S/C préemptif dans le PTT immun (M. Delrue / A. Stepanian et al.)
- Rituximab intensif chez les patients non-répondeurs au rituximab classique (C. Barba et al.)
- Cyclosporine A préemptif chez les patients non-répondeurs au rituximab (C. Comparon et al.)
- PTT acquis pédiatrique et HLA classe 2 (Joly et al.)
- Evaluation de ce que comprennent les patients de leur maladie (C. Velasquez, consortium PROFILE)
- Caractéristiques des PTT sans anticorps anti-ADAMTS13 identifiés (D. Simon /Benhamou/Veyradier et al.)
- Nouveau locus génétique impliqué dans l'immunopathologie du PTTi (Coppo / Veyradier + équipe M. Scully UK)

- Développement d'une application SMS afin de pouvoir fournir aux patients atteints de PTT autoimmun surveillés au long cours le résultat d'ADAMTS13 en temps réel.

Prestataire : EPICONCEPT

Frais à engager :

Application 6000 à 6500 euros

Hébergement : 3500 euros/an

Autorisation du COFRAC

En attente : autorisation du service informatique de l'AP-HP

Perspective : si retour positif patients + praticiens, discuter de généraliser la procédure aux centres le souhaitant.

2. SHU / Autres MAT

- SHU post-gemcitabine (Grall / Grangé et al.)

- SHU à shigatoxine chez l'adulte (Travers / Dossier et al.)

- MAT + LED (Interne / Hié et al.)

- MAT (non PTT) + maladies systémiques (Nihal et al.)

Travaux à venir :

1. PTT :

- Evaluation d'une protéine ADAMTS13 recombinante (Takeda):

- dans le PTT congénital (étude de phase 3)

- dans le PTT autoimmun (étude de phase 2)

- Evaluation sur le terrain du caplacizumab (AMM, non référencé en sus de la T2A; produit sur la liste post-ATU: remboursement par l'assurance maladie sur fonds de financement de l'innovation pharmaceutique): étude CAPLAVIE; application: PHRC national

- Communication de l'activité ADAMTS13 aux patients suivis au long cours par SMS/email

- Grossesses + ATCD de PTTi: profils évolutifs; ttt préemptif (N. Béranger/équipe A. Veyradier)

- Intérêt et place des nouveaux immunomodulateurs dans le PTT réfractaire/intolérant au ritux:

- Ofatumumab

- Anti-CTLA4

- Anti-BAFF

- Daratumumab

2. SHU +/- PTT:

-PHRC MATRISK: inclusions terminées et recueil de données finalisé. IRM cérébrales relues (équipe H. Chabriat, neuroradiologie Lariboisière). Echographies cardiaques en cours de relecture (S. Ederhy, cardiologie St-Antoine). Corrélation avec le phénotype clinique en cours.

- PA au cours des MAT (M. Eloit/A. Joseph/JM Halimi)

- MAT et grossesses: Etude G-MAT, J. Peltier / M. Jamme

3. Autres MAT :

- Evaluation de l'eculizumab dans les MAT post-gemcitabine/post-mitomycine

(S. Grangé, Rouen)

- Epidémiologie des MAT post-médicamenteuses

- Anti-complément dans les MAT post-allogreffe

Mise à jour des aspects réglementaires des activités de recherche du CNR-MAT :

1. Projets à financement:

-académique (PHRC, ARMAT)

-industriel

Relèvent de la loi Jardé (recherche interventionnelle sur la personne humaine) :

- Essais cliniques

- Explorations hors soin courant

Contraintes réglementaires : enregistrement + autorisation de l'ANSM ; CPP – Assurance ; CEREEES

2. La biobanque nationale (A. Veyradier) :

- Hébergée au sein d'un CRB certifié CRB-LRB (Responsable Pr Philippe MANIVET, Biobank BB-0033-00064, certification NFS 96 900)

- Le CRB-LRB s'est occupé de faire les déclarations de ses différentes biobanques au CODECOH* (via la DRCI qui centralise les demandes)

3. Travaux de registre :

Nouvelles contraintes depuis la loi Jardé :

- l'utilisation des données de santé à caractère personnel (stockées dans un registre) est soumise à un cadre législatif et réglementaire; elle doit répondre à un motif d'intérêt public ;

- Il s'agit ici de réutilisation de données (déjà recueillies dans le dossier médical dans le cadre des soins, et soumises au secret médical) et d'échantillons biologiques (déjà collectés dans le cadre des soins) déjà existants lors de la prise en charge habituelle ; il y a donc un changement de finalité qui correspond ici à une recherche rétrospective, non interventionnelle, en vue de développer les connaissances scientifiques et médicales.

Ce qu'il faut réaliser pour que les travaux de registre répondent aux normes réglementaires:

- Soumettre le dossier (demande d'utilisation des données du CNR-MAT) à l'INDS (secrétariat); transmettre le dossier après validation au CEREEES, qui l'envoie à la CNIL pour validation terminale ;

- Clarifier le circuit des données (car registre multicentrique): collecte centre par centre, puis injection des données dans une base de données générale; sécurisation des données ;

- Nouvelle procédure+++: lors d'un projet de recherche à partir des données du registre:

Demander l'avis à un IRB en transmettant le projet de recherche (jusqu'alors le CNR-MAT était son propre IRB, appuyé par l'avis favorable du CPP 2005) ;

Signaler au patient (oralement, en le spécifiant dans l'observation) sa participation à un registre. Alternative: mettre en cc le patient des CRH/lettres de consultation (modèle AP-HP) (où il est spécifié que les données du patient sont susceptibles d'être utilisées à des fins scientifiques / épidémiologiques, sauf opposition).

Recherche translationnelle 2019

1. Equipe Marseille : endothélium et PTT

Membres:

Gilles KAPLANSKI PUPH

Edwige TELLIER MCU

Julien FACCINI Ingénieur (Financement CNR)

C2VN

Directeurs:

MC Alessi/F Dignat-George

Master 2:

Alice Dessaux (2018-2019)

Thèse:

Agnès Widemann

2. Equipe Rouen : cœur et PTT (équipe Vincent Richard)

Membres :

Y. Benhamou

M. Le Besnerais

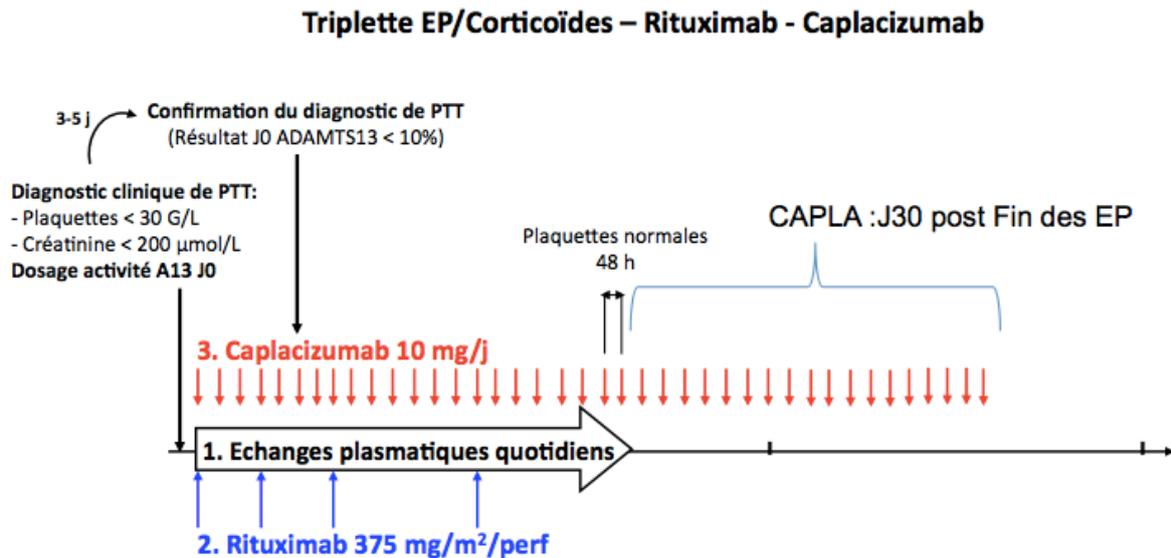
3. Collaborations:

- **Equipe K. Vanhoorelbeke (PROFILE):** Conformation d'ADAMTS13 – Epitope mapping / immunoprofilage D'ADAMTS13

- **Equipe J. Voorberg:** Mécanismes de la perte de la tolérance vis-à-vis d'ADAMTS13.

Traitement des patients selon CAPLAVIE et après (Y. Benhamou, Rouen)

Caplavie est un schéma thérapeutique mis en place en France au commencement de l'ATU de cohorte pour le Caplacizumab (31 août 2018). L'objectif était de proposer une recommandation consensuelle afin de traiter les patients de manière homogène et acquérir au plus vite une expérience de l'utilisation de cette nouvelle molécule en situation de vraie vie.



Recommandation thérapeutique nationale une utilisation homogène du caplacizumab durant l'ATU/post-ATU

Depuis le 31 août 2018, 68 patients ont été traités selon Caplavie. Les premiers résultats sont les suivants :

- La compliance des cliniciens au schéma a été bonne (68 patients traités en 1 an ; environs 100 cas de PTT par an en France au total) ;
- 6 cas au moins d'erreurs diagnostiques avec l'utilisation du score Français ;
- Les premiers résultats (réponses complètes, durée de traitement et délai de normalisation des plaquettes, exacerbations, décès, maladie réfractaire) confirment ceux des essais HERCULES et TITAN ;
- Pas de nouvelle alerte concernant les effets secondaires.

Stratégies à venir pour l'exploration d'ADAMTS13 (A. Veyradier/B. Joly/N. Béranger, Paris)

Dans une perspective 2020-2025, le nombre d'indications de dosage d'ADAMTS13 vont augmenter (patients suivis au long cours systématiquement ; augmentation du volume de suspicions...). Nécessité de méthodes de mesure automatisées et fiables.

Le principe du dosage d'ADAMTS13 est d'étudier les produits de dégradation du FW (qui dépendent de l'activité ADAMTS13 de l'échantillon à étudier). Cette mesure se fait par les techniques suivantes : électrophorétique, immunologique (CBA, vWF :Ag, vWF73 par ELISA), fluorimétriques (FRETTS-VWF73, technique de référence), spectrométrie de masse (SELDI-TOF).

Le kit Technozym® a été évalué (Joly et al., Thromb Res, 2014).

Limites : seuil de détection (3%), bien adapté au seuil de relevance clinique (10%). Pistes d'amélioration techniques : ajouter un calibrant (~80%) et des CQ.

Assez bonne concordance avec la méthode de référence FRETTS-VWF73 ; mais ~12% de résultats faux négatifs (= sur-estimation des résultats).

Attention à ne pas surestimer le risque de rechute et par conséquent, l'indication d'une injection préemptive de rituximab lors du suivi des patients PTT en rémission clinique.

Le kit commercial Technozym® ADAMTS13 activity ELISA (Chr-VWF73) est le plus performant en 2019. Les utilisateurs doivent cependant en connaître les limites et ne pas hésiter à avoir recours au labo ADAMTS13 du CNR-MAT en cas de doute ou de problème technique et/ou d'interprétation.

Mesure de l'activité ADAMTS13 sur ACUSTAR® :

Principe : mesure de l'activité d'ADAMTS13 par électrochimiluminescence (ECLIA) sur photoautomate.

Caractéristiques techniques :

Substrat : GST-VWF73 ; entièrement automatisée ; calibration à chaque changement de lot ; 3 calibrants ; 2 contrôles (normal et bas) ;

Cartouches permettant de réaliser **30 tests (25 patients + 5 contrôles) ;**

Durée : environ **1h par série avant validation biologique.**

Perspective : évaluation de la mesure de l'activité d'ADAMTS13 par la méthode Werfen sur Acustar® vs la méthode de référence FRETTS-VWF73. Partenariat WERFEN IL France/USA et labo référent ADAMTS13 Lariboisière.

Calendrier fin 2019-début 2020 -> retour au CNR-MAT 2020.

Traitement préemptif du PTT par rituximab intensif (C. Barba)

10 à 15% des patients traités par rituximab préemptif sont réfractaires. Une stratégie possible est de proposer un traitement intensif par rituximab, sur le modèle de ce qui est proposé pour l'entretien des lymphomes B indolents : une perfusion de 375 mg/m² tous les 2 à 3 mois durant 2 ans.

Entre février 2010 et juillet 2018, 13 patients réfractaires au traitement standard (rituximab préemptif 1 cycle de 1 à 4 perfusions) ont été traités sur la base de ce schéma.

7 patients ont répondu avec une activité ADAMTS13 normale (> 50%) à la fin de l'étude;

2 patients réfractaires (activité ADAMTS13 < 10%) ;

4 patients ont répondu mais de manière non soutenue, et ont été retraités par un cycle unique de rituximab avec succès.

Les effets secondaires sont acceptables et habituels (réactions d'allergie immédiate, maladies sériques).

Ce schéma permet donc d'obtenir des résultats intéressants avec un profil de tolérance acceptable et devrait constituer ainsi une modalité thérapeutique intéressante pour les patients réfractaires au traitement préemptif standard.

Rapport protéinurie/créatininurie : peut-il améliorer le French score ? (Y. Delmas, bordeaux)

L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances prédictives du ratio PU/CU à l'admission en association avec les "French critères" d'admission (plaquettes ≤ 30 G/L et créatinine ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$), pour le diagnostic différentiel précoce du PTT versus SHU. Il s'agit d'une étude rétrospective entre Janvier 2011 et Avril 2019, incluant tous les patients de plus de 15 ans avec suspicion de MAT, ayant conduit à un dosage d'ADAMTS13 en Aquitaine. 52 patients ont été inclus (les patients avec une MAT associée à un contexte particulier ont été exclus).

Le ratio $\text{PU/CU} \leq 170$ mg/mmol est un test spécifique pour le diagnostic de PTT (94.7%), qui minimise le nombre de faux positifs dans notre cohorte, mais avec un risque de PTT non diagnostiqués (faux négatifs).

Un score prédictif associant les "French critères" ou un ratio $\text{PU/CU} \leq 170$ mg/mmol améliore les performances diagnostiques par rapport aux "French critères" ou au ratio PU/CU utilisés seuls.

- C'est un test sensible pour le diagnostic de PTT (100%), tout en conservant une bonne spécificité (84.2%) ;
- Dans cette cohorte, l'utilisation de ce score donne 3 erreurs diagnostiques sur 52 (5,8%) :
- Aucun PTT "manqué" ;
- 3 faux positifs : PTT à tord // 2 MCP, 1 STX-SHU.

Que comprennent les patients atteints de PTT de leur maladie ? (C. Velasquez, Profile)

Objectifs : appréhender ce que comprennent les patients atteints de PTT de leur maladie ; identifier les facteurs associés à une mauvaise compréhension de la maladie.

Le questionnaire auquel les patients ont été soumis est le suivant :

Date : _____

| | | | | |
|---|------|--|-------------|------------------|
| 1. Name: | | | | |
| 2. Age: | | 3. Gender: | | |
| 4. Geographic origin: | | 5. Occupation: | | |
| 6. Languages spoken fluently: | | | | |
| 7. Education level | None | Primary school | High school | Higher education |
| 8. When did you start feeling sick? _____ | | 9. When were you diagnosed with TTP? _____ | | |
| Please write in | | | | |
| 10. Which protein deficiency leads to TTP? | | | | |
| 11. All parts of your body can be involved by TTP (true/false) | | | | |
| 12. Which is the main treatment for TTP? | | | | |
| 13. Is there a substantial risk of relapse? | | | | |
| 14. TTP is a contagious disease (true/false) | | | | |
| 15. Rituximab allows to reduce the risk of relapse (true/false) | | | | |
| 16. TTP results from a reaction of the immune system against self (true/false) | | | | |
| 17. A deficiency of ADAMTS13 favors the formation of small cloth in the blood (true/false) | | | | |
| 18. Medical controls allow to minimize the risk of relapse (true/false) | | | | |
| 19. Do you belong to a patient support association | | | | |
| 20. Have you used orphanet? | | | | |

Please tick all the boxes that apply

| | | | |
|--|--|---|---|
| 21. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) can be | | | |
| <input type="checkbox"/> an autoimmune condition | <input type="checkbox"/> a genetic condition | <input type="checkbox"/> an allergy | <input type="checkbox"/> a contagious disease |
| 22. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) | | | |
| <input type="checkbox"/> is more common in females | <input type="checkbox"/> can be triggered by pregnancy | <input type="checkbox"/> is more common in males | <input type="checkbox"/> it is a rare disease |
| 23. Normally, von Willebrand Factor | | | |
| <input type="checkbox"/> prevents bleeding | <input type="checkbox"/> increases bleeding | <input type="checkbox"/> do not know | <input type="checkbox"/> is a protein involved in coagulation |
| 24. In TTP platelet count is | | | |
| <input type="checkbox"/> increased | <input type="checkbox"/> decreased | <input type="checkbox"/> normal | <input type="checkbox"/> do not know |
| 25. ADAMTS13 activity in TTP is | | | |
| <input type="checkbox"/> low | <input type="checkbox"/> high | <input type="checkbox"/> normal | <input type="checkbox"/> do not know |
| 26. There is a risk of relapse when the activity of ADAMTS13 is | | | |
| <input type="checkbox"/> very low | <input type="checkbox"/> high | <input type="checkbox"/> normal | <input type="checkbox"/> do not know |
| 27. During TTP, platelets and red blood cells are | | | |
| <input type="checkbox"/> low | <input type="checkbox"/> high | <input type="checkbox"/> normal | <input type="checkbox"/> do not know |
| 28. A prompt treatment | | | |
| <input type="checkbox"/> is better for prognosis | <input type="checkbox"/> does not change prognosis | <input type="checkbox"/> means it starts as soon as day 1 | <input type="checkbox"/> means it can start by day 5 |
| 29. Medical controls are necessary | | | |
| <input type="checkbox"/> if you feel sick | <input type="checkbox"/> even if you feel healthy | <input type="checkbox"/> are not necessary | <input type="checkbox"/> do not know |
| 30. Plasma exchange is efficient because it provides | | | |
| <input type="checkbox"/> ADAMTS13 | <input type="checkbox"/> antibodies | <input type="checkbox"/> medicine | <input type="checkbox"/> do not know |
| 31. Plasma exchange at the acute phase of TTP | | | |
| <input type="checkbox"/> is mandatory | <input type="checkbox"/> is optional | <input type="checkbox"/> has to be done daily | <input type="checkbox"/> has to be done once a week |
| 32. Rituximab is used to | | | |
| <input type="checkbox"/> reduce antibodies against ADAMTS13 | <input type="checkbox"/> supply ADAMTS13 | <input type="checkbox"/> kill the bacteria | <input type="checkbox"/> do not know |

| |
|---|
| 33. If you have the feeling that you are having a relapse with red spots on your skin or unusual fatigue, what do you do? |
| 34. What do you do if you feel numbness in your arm or a part of your face? |
| 35. Is there something unclear for you? What would you like to clarify? |
| 34. Do you have any question? |

Il s'agit d'une étude observationnelle conduite entre 2016 et 2019. 120 patients ont été étudiés.

Premiers résultats :

90 femmes ; 30 hommes. Age : 44 ans (18-85). Européens : 75,8% ; patients d'Afrique du Nord : 7,5% ; Antillais : 3,3% ; patients originaires d'Afrique sub-Saharienne : 11,7% ; patients originaires du Moyen-Orient: 1,7%.

Le niveau d'éducation de la population étudiée est comparable à celui de la population générale. L'âge et le niveau d'éducation sont associés à une moins bonne compréhension des enjeux de la maladie, avec un score de « connaissance de la maladie » plus bas.

Actuellement, une association entre le tableau clinique initial (atteintes d'organe, épisodes antérieurs) et la compréhension de la maladie par les patients est recherchée.

SHU à E. coli non producteurs de shigatoxine (J. Truong, Paris)

Objectif:

Décrire les souches d'E. coli non-STX associées à un épisode de SHU.

Méthode :

- Recueil des données à partir d'épisodes infectieux suivants :

Urosepsis (41%) ;

Pyélonéphrites (17%) ;

Sepsis d'origine digestive (7%)

Représentant 42 souches, soumises à un séquençage

Endométrites (5%)

NGS (Illumina)

Bactériémies d'autres origines (12%)

Bactériémies d'origines non certaines (19%)

- Associés aux tableaux suivants :

SHU certains N=15, 34%; **probables** N=13, 30%; **possibles** N=6, 14%; **peu probables**

N=8; 18%

Résultats :

Caractéristiques des patients :

- Age médian 53,5 ans / 88% d'adultes

- 9 ATCD néoplasies; 4 cas post-greffe; 4 cas post- partum

- Tableaux sévères (transfusions dans 60% des cas, dialyse dans la moitié des cas, 7 décès, 17%)

Le séquençage NGS révèle une diversité importante des facteurs de virulence suggérant des mécanismes multifactoriels pour aboutir à un même phénotype clinique.

Au plan fonctionnel, sur 34 souches d'E. coli associées à un SHU, 18% sont pro-agrégantes vis-à-vis des plaquettes, suggérant un nouveau pathotype pro-agrégant

Perspective :

Recherche de gènes d'intérêt par soustraction *in silico* de génomes en cours.

MAT post-médicament : comment attaquer le problème (S. Grangé, Rouen)

Les MAT associées aux médicaments résultent de plusieurs mécanismes : toxiques, immunologiques.

L'activité ADAMTS13 est en règle normale (hormis les MAT post-ticlopidine). La voie alterne du complément n'a pas été systématiquement étudiée.

Le volume des MAT post-médicaments est très sous-estimé dans les registres, par sous-déclaration (et défaut de moyens humains). De plus, il existe un certain biais de publication pour évaluer les stratégies thérapeutiques efficaces dans ce contexte (seuls les succès sont publiés).

Le projet ici est la mise en place d'un registre spécifique aux MAT post-médicament. Objectifs :

- Préciser l'épidémiologie de cette forme de MAT ;
- Préciser la physiopathologie ;
- Développer les avis de recours -> homogénéiser les pratiques ;
- Evaluation des thérapeutiques innovantes (anti-compléments, anti-fW) ;
- Etablir des recommandations.

Moyens : croiser les déclarations des bases de données du registre national et celles des laboratoires d'exploration (laboratoire ADAMTS13, Agnès Veyradier, laboratoire complément, Véronique Frémeaux-Bacchi).

Rôle des centres de compétence +++ ; impliquer les cancérologues.

Relais pour la moitié Sud de la France: Noémie Jourde Chiche (Marseille)

Groupe de travail: Y Benhamou, M Grall, S Grangé, D Guerrot (Rouen) + P Coppo

Cécile Cugnart (Infirmière de recherche clinique)

Contacts :

steven.grange@chu-rouen.fr

cecile.cugnart@chu-rouen.fr

Pression artérielle dans les MAT : valeur diagnostique et facteur pronostic (M. Eloit, Tours/A. Joseph, Paris)

Définition :

Urgence hypertensive: PA systolique > 180 mm Hg et/ou PA diastolique > 120 mm Hg + atteinte d'organe.

HTA maligne : définition historique (Archives Intern Med, 1928) : Pad > 120 mm Hg + rétinopathie hypertensive bilatérale.

Puis Pad > 140 mm Hg (JAMA 1958)

Habituellement > 200 / 120 mm Hg.

Actuellement : élévation sévère de la PA + atteinte d'au moins 3 organes (rein, cœur, cerveau, MAT)

Contexte :

Quels critères permettent d'attribuer une MAT à une hypertension artérielle ?

Un seuil de PA et/ou la présence d'une rétinopathie hypertensive suffisent-elles à exclure une autre forme de MAT ?

Une PA > 180/110 mm Hg a une valeur prédictive négative de 95% pour le diagnostic de PTT (exclut un PTT dans 95% des cas). Par contre ce niveau de PA, qui s'associe à un risque d'insuffisance rénale terminale dans 25 à 35% des cas, ne permet pas de distinguer un SHUa d'une HTA maligne.

Objectif du travail :

1/ Description de la PA à l'admission dans une large cohorte de MAT (PTT, SHUa, SHU-ST+ et HTA)

2/ Performances diagnostiques de la PA pour distinguer "MAT-HTA" et autres MAT

3/ Impact pronostique d'une élévation de la pression artérielle sur le pronostic rénal et global des MAT

Méthode :

Registre CNR-MAT : extraction des PTT / SHUa / SHU-ST+ / HTA : 769 patients.

10% des dossiers ont été étudiés.

Pouvoir lytique du complément du plasma dans les MAT : un nouvel outil ? (M. Le Quintrec, Montpellier)

PHRC inter-régional GIRCI-SOHO 2018

Problématique :

- le diagnostic précoce de SHUa reste difficile :

- C3 plasmatique normal chez plus 60% des SHU complément-dépendants (*Bresnin et al, JASN 2013*) ;
- C5b-9 plasmatique élevé : marqueur sensible mais manque de spécificité (*Cataland et al, Blood 2014*) ;
- Génétique des protéines de la voie alterne : résultat à 3-6 mois.

- Le complément pourrait être impliqué dans certains SHU secondaires, et l'eculizumab pourrait être intéressant. Il est donc nécessaire de pouvoir identifier ces patients rapidement.

Objectif :

Développer un test capable d'identifier chez un patient atteint de MAT des fractions du complément (C3, C5b9) dans le sérum, capables de se déposer à la surface de cellules endothéliales (HUVEC) (quiescentes et activées), qui témoigneraient de son activation (et donc de son rôle pathogène).

Déroulement :

- Etude multicentrique, adultes- enfants ayant un SHU avant et après transplantation, en rechute ou récurrence post- transplantation
- N= 90 patients
- Période d'observation de 6 mois après le diagnostic

- Prélèvement au diagnostic : 1 tube sec et 2 tubes EDTA centrifugés et aliquotés à -80° dans l'heure
- Analyse de la voie alterne, les dosages plasmatiques de C3 et CH50, sC5b9 et l'analyse génétique seront réalisés (prélèvement de 2 tubes EDTA) pour tous les patients recrutés

- Test d'exposition du sérum sur une culture de cellule endothéliale au laboratoire IRMB de Montpellier

- Aucune intervention des résultats du test sur la prise en charge du patient (résultats non communiqués au clinicien)

Interprétation :

Chez les patients ayant un test positif (dépôts de C5b-9 mesurés par CMF ($MFI > 2x$ la MFI d'un sérum contrôle), la pertinence d'initiation du traitement en phase aigüe sera déterminée. Parmi les patients non traités, sera évaluée la proportion de ceux qui seront positifs au test, et qui auraient donc pu potentiellement bénéficier du traitement par eculizumab.

Eculizumab dans les MAT post-allogreffe : expérience française (F. Sicre, Paris)

Les MAT post-allogreffe sont proches des SHUa dans leur présentation :

- Atteinte rénale (protéinurie, insuffisance rénale, HTA) fréquente ;
- Activité ADAMTS13 détectable ;
- Des anticorps anti-Facteur H du complément ont été détectés, alors que des variants sur les gènes de la voie alterne du complément n'ont pas été identifiés (Jodele et al., Blood 2013). Cependant, des associations de variants seraient plus fréquemment observées (Jodele et al., Blood 2016).

Les MAT post-allogreffe représentent cependant plusieurs entités, en fonction de leur mécanisme :

- Lésions endothéliales : conditionnement, anti-calcineurines, GVH aigue, infections virales (ADV, CMV)
Ø Cellules endothéliales circulantes, VEGF, angiopoïétine 2
- Activation de la coagulation : cytokines pro-inflammatoire, infections, activation endothéliale
Ø vWF, activité adams13 (absence d'IgG)
- Activation du complément :
Ø Dépôt de C4, augmentation du C5b9s

Des travaux portant sur des cas rapportés ou des petites séries suggèrent qu'une stratégie de blocage du complément pourrait se révéler utile (Peffault de Latour et al., Br J Haematol 2013 ; Sicre de Fontbrune et al., Transplantation 2015 ; Jodele et al., Biol Bone Marrow Transplant 2016; Jodele et al., Transfusion Apher Sci 2016).

Près de 60 patients en France ont été traités par eculizumab pour une MAT post-allogreffe depuis 2012. L'étude de ces patients devrait permettre l'identification de facteurs prédictifs de réponse à l'eculizumab afin de mieux optimiser l'indication.

Etude G-MAT : premiers résultats (J. Peltier, Paris)

Objectifs :

- Phénotypage extensif d'une cohorte prospective de MAT péri-partum ;
- Définir des outils diagnostics pour affiner le diagnostic étiologique des MAT de la grossesse et du péri-partum ;
- Définir des sous-populations à risque ;
- Constitution d'une DNA-thèque maternelle: Anomalies des gènes régulateurs de la voie alterne du complément ou autres déterminants génétiques de la susceptibilité endothéliale.

Méthode :

- Inclusion de 75 patientes avec une MAT obstétricale (grossesse + J15 post-partum) sur 2 ans.
Financement : crédits PIRAMIG HU Paris-Centre

- Bilan au diagnostic :

Hémostase complète - Dosage marqueurs angiogéniques (flt-1, endogline, PlGF)

Activité ADAMTS13 - Mesure des protéines activatrices et régulatrices du complément
(C3, C4, C3a, Bb, B, I, CD55, CD59, CD46)

Biothèque +DNA-thèque - Histologie placentaire

- Données cliniques au diagnostic, à 3 mois et 1 an :

TA, BMI, Bandelette urinaire - Créatinine, protéinurie/créatininurie, ECBU, EAL

NFS-Plqs, haptoglobine, LDH, ASAT-ALAT

Contrôle de l'Activité ADAMTS13 et des protéines du complément en cas d'anomalie initiale

Premiers résultats :

Inclusions : novembre 2016 – Octobre 2019 – 74 patients inclus et analysables

Ratio sflt1/plgf variable, non corrélé aux signes cliniques de pré éclampsie

Pas de déficit sévère en ADAMTS13, hormis dans un cas de HELLP compliqué de défaillance hépatique aigüe.

En attente: analyse phénotypique et génétique du complément, endogline.

Evolution des patientes à un an: pronostic rénal ?

Perspectives: analyse histologique des placentas.

Premières conclusions :

1) Pas de cas de PTT ou SHU dans cette série

2) 2 patterns maternels distincts: HELLP/Hémorragie délivrance

->HELLP: chute précoce et importante des plaquettes, hémolyse ++. Moins d'insuffisance rénale.

->Hémorragie de la délivrance: thrombopénie moins profonde, risque de séquelle rénale, surtout chez les femmes >35 ans

Pas de différence de pronostic fœtal.

3) Les facteurs angiogéniques ne semblent pas corrélés à la pré-éclampsie clinique dans ce contexte.

4) L'HTA de fin de grossesse « améliore » la survie fœtale, trigger qui déclenche la césarienne à temps ? Utilité paradoxale du signal vasculaire placentaire?