



13^e réunion du CNR MAT

Vendredi 16 octobre 2020

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



Réunion présentielle ou virtuelle

9h30 – 10h15. Accueil

10h15 – 10h45. Introduction - Bilan d'activité de l'année (P. Coppo)

10h45 – 11h15. Cohorte CAPLAVIE : résultats définitifs (Y. Benhamou)

11h15 – 11h45. La suite : PHRC CAPLAVIE (Y. Benhamou)

11h45 – 12h15. AcuStar Werfen et exploration d'ADAMTS13 : mise en route (Equipe A. Veyradier)

12h15 – 12h45. Traitement préemptif du PTT par rituximab S/C (M. Delrue)

12h45 – 13h00. Traitement préemptif du PTT par cyclosporine A (C. Comparon, Rouen)

Déjeuner

14h00 – 14h30. Projet CAPLAGING : cohorte PTT + capla chez le sujet âgé (C. Roubaud, Bordeaux)

14h30 – 14h45. Evènements artériels au cours du PTT en rémission : projet d'étude (AC Sanna, Paris)

14h45 – 15h00. PTT autoimmun et grossesse : projet d'étude (N. Béranger)

15h45 – 16h00. SHU et maladies systémiques : quel traitement ? (N. Martis, Nice)

16h30 – 17h00. Essai ECULISHU : résultats (T. Kwon, Paris)

17h00 – 17h30. SHU STX+ : résultats définitifs (B. Travert)

Partenaires industriels et académiques:



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques Reconnue par le Ministère de la Santé

Table des matières

1. Bilan d'activité :	4
Etudes publiées en 1 an :	4
Articles soumis 2020:	5
Publications 2020 (revues de la littérature/recommandations/éditoriaux) :	5
2. Travaux en cours/à finaliser :	6
3. Travaux à venir :	6
1. PTT :	6
2. SHU +/- PTT:	7
3. SHU/autres MAT :	7
4. Traitement du PTTi avec caplacizumab et sans échanges plasmatiques :	7
Projet: traitement du PTTi de l'adulte sans plasmaphérèse : étude de phase 2 :	8
5. Diplôme universitaire « MAT et autres maladies immunologiques en Hémostase » ...	10
6. RCP MAT :	12
7. Communications	14
- Cohorte Caplavie - Ygal Benhamou, Rouen	14
- AcuStar Werfen et exploration d'ADAMTS13. Expertise menée au laboratoire référent du CNR-MAT - Dr Bérangère Joly et Dr Nicolas Beranger, Paris	16
- Traitement préemptif du PTT par rituximab S/C - M. Delrue/A. Stépanian, Paris	21
- Tolérance et efficacité de la cyclosporine en traitement préemptif du PTTi – C. Comparon – Y. Benhamou, Rouen	22
- Projet CAPLAGING : cohorte PTT + capla chez le sujet âgé - C. Roubaud, Bordeaux	24
- Evènements artériels au cours du PTT en rémission : projet d'étude - AC Sanna, Paris	26
- PTT autoimmun et grossesse : projet de thèse de doctorat - N. Béranger, Paris	28
- SHU and systemic auto-immune diseases - Nihal Martis, Nice	29
- Essai ECULISHU - T. Kwon, Paris	30
- SHU STX+ - B. Travert/A. Dossier, Paris	33

1. Bilan d'activité :

Etudes publiées en 1 an :

11 articles originaux (dont 8 dans des revues d'IF \geq 5) :

[A triplet regimen associating caplacizumab, immunosuppression and therapeutic plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Paul Coppo (1,2,3), Michael Bubenheim (4), Elie Azoulay (1,5), Lionel Galicier (1,6), Sandrine Malot (1), Naïke Bigé (1,7), Pascale Poullin (1,8), François Provôt (1,9), Nihal Martis (10), Claire Presne (1,11), Olivier Moranne (12), Ruben Benainous (13), Antoine Dossier (14), Amélie Seguin (1,15), Miguel Hié (1,16), Alain Wynckel (1,17), Yahsou Delmas (1,18), Jean-François Augusto (1,19), Pierre Perez (1,20), Virginie Rieu (1,21), Christelle Barbet (1,22), François Lhote (23), Marc Ulrich (24), Anne Charvet Rimpler (1,25), Sten de Witte (26), Thierry Krummel (1,27), Agnès Veyradier (1,28,29), Ygal Benhamou (1,31,31), for the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Blood* 2020 (Sous presse).

[Efficacy of subcutaneous preemptive rituximab in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: experience from the 12 first cases.](#) Maxime Delrue,1,2 Minh Tam Baylatry,3 Anne-Christine Joly3, Zora Marjanovic,4 Noujoud El-Khoury-Hanna,5 Frédéric Féger,6 Ludovic Suner6, Agnès Veyradier,1,2,7 Alain Stepanian,1,2,7 Paul Coppo,4,7,8 *Am J Hematol* 2020 (Sous presse).

[Understanding the Health Literacy in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.](#)Pereira LCV, Ercig B, Kangro K, Jamme M, Malot S, Galicier L, Poullin P, Provôt F, Presne C, Kanouni T, Servais A, Benhamou Y, Daguindau N, Vanhoorelbeke K, Azoulay E, Veyradier A, Coppo P. *Hemasphere*. 2020 Aug 11;4(4):e462. doi: 10.1097/HS9.0000000000000462. eCollection 2020 Aug.

[Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, Kaplanski G, Le Besnerais M, Mancini I, Falter T, Von Auer C, Feys HB, Reti M, Rossmann H, Vandenbulcke A, Pareyn I, Voorberg J, Greinacher A, Benhamou Y, Deckmyn H, Fijnheer R, Prohászka Z, Peyvandi F, Lämmle B, Coppo P, De Meyer SF, Veyradier A, Vanhoorelbeke K. *Blood*. 2020 Jul 16;136(3):353-361. doi: 10.1182

[Anti-ADAMTS13 autoantibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura do not hamper ELISA-based quantification of ADAMTS13 antigen.](#)Dekimpe C, Roose E, Tersteeg C, Joly BS, Dewaele A, Horta S, Pareyn I, Vandenbulcke A, Deckmyn H, Feys HB, Tellier E, Kaplanski G, Scully M, Coppo P, De Meyer SF, Veyradier A, Vanhoorelbeke K. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):985-990.

[HLA-DRB1*11 is a strong risk factor for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children.](#) Joly BS, Loiseau P, Darmon M, Leblanc T, Chambost H, Fouyssac F, Guignonis V, Harambat J, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A. *Haematologica*. 2020 Jan 16;haematol.2019.241968.

[Development of thrombotic thrombocytopenic purpura during lenalidomide therapy: three new cases and review of literature.](#) Elessa D, Talbot A, Lombion N, Harel S, Galicier L, Veyradier A, Joly B, Andreoli A, Rigauddau S, Azoulay É, Coppo P, Royer B, Arnulf B. *Br J Haematol*. 2020 Jan;188(2):338-340.

[\[Venous thrombo-embolism during immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura is prevalent in patients with a prolonged treatment with therapeutic plasma exchange\].](#) Benhamou Y, Sauvêtre G, Grangé S, Veyradier A, Coppo P. *Rev Med Interne*. 2020 Jul 26:S0248-8663(20)30225-3. doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.014.

[Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study.](#) Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Kremer

Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Minkue Mi Edou J, De Winter H, Callewaert F. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):479-484.

Intensive rituximab regimen in immune thrombotic thrombocytopenic purpura can circumvent unresponsiveness to standard rituximab treatment. Christophe Barba*(1, 2), Marion Peyre*(1, 2), Lionel Galicier (1, 3), Pascal Cathebras (4) , Dana Ranta (5) , Sandrine Malot (1), Agnès Veyradier (1, 6), Paul Coppo (1, 2, 7). Br J Haematol 2020 (sous presse).

Refractory auto-immune thrombotic thrombocytopenic pupura successfully treated with caplacizumab. Chloé Mellaza, Nicolas Henry, Pierre-Marie Fayolle, Satar Mortaza, Jean-Francois Subra, Agnes Veyradier, Paul Coppo, Jean-François Augusto. Frontiers in Medicine 2020 (sous presse).

Articles soumis 2020:

Shiga toxin-induced Hemolytic and Uremic Syndrome in adults: a national survey of the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Benoît Travert^{1, 2*}, Antoine Dossier^{1, 2*}, Matthieu Jamme^{1, 3}, Aurélie Cointe⁴, Yahsou Delmas^{1, 5}, Sandrine Malot¹, Alain Wynckel^{1, 6}, Amélie Seguin^{1, 7}, Claire Presne^{1, 8}, Miguel Hie ^{1, 9}, Ygal Benhamou ^{1, 10}, David Ribes^{1, 11}, Gabriel Choukroun^{1, 8}, Steven Grangé^{1, 12}, Alexandre Hertig^{1,3}, Emilie Cornec-Le Gall¹³, Lionel Galicier^{1, 14}, Eric Daugas^{1, 15}, Lila Bouadma^{1, 16}, François-Xavier Weill¹⁷, Elie Azoulay^{1, 18}, Fadi Fakhouri^{1, 19}, Agnès Veyradier^{1, 20}, Stéphane Bonacorsi⁴, Julien Hogan^{1, 21}, Véronique Frémeaux-Bacchi^{1, 22}, Eric Rondeau^{1, 3}, Patricia Mariani-Kurkdjian⁴, Paul Coppo^{1, 22} , on behalf of the CNR MAT (Soumis).

Publications 2020 (revues de la littérature/recommandations/éditoriaux) :

10 articles (effet caplacizumab ?)

ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura.Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. J Thromb Haemost. 2020 Jul 17. doi: 10.1111/jth.15006.

Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, et al. J Thromb Haemost. 2020 Aug 4.

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, et al. J Thromb Haemost. 2020 Jul 15.

TTP in the setting of pregnancy: the story still has to be written. Paul Coppo, Agnès Veyradier, French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (CNR-MAT). J Thromb Haemost 2020 (sous presse)

Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab? Adrien Picod, Agnès Veyradier, Paul Coppo. J Thromb Haemost 2020 (soumis)

Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Paizis K, Kavanagh D, et al. Blood. 2020 Aug 17: blood.

[Immune TTP pathogenesis : the rising sun on HLA.](#) Coppo P. Blood. 2020 Jun 25;135(26):2335-2336.

[Animal models of thrombotic thrombocytopenic purpura: the tales from zebrafish.](#) Coppo P, Lämmle B. Haematologica. 2020 Apr;105(4):861-863

[Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, Martin-Loeches I, Pène F, Puxty K, Povoia P, Barratt-Due A, Garnacho-Montero J, Wendon J, Munshi L, Benoit D, von Bergwelt-Baildon M, Maggiorini M, **Coppo P**, Cataland S, Veyradier A, Van de Louw A; Nine-i Investigators. Intensive Care Med. 2019 Nov;45(11):1518-1539.

[REDEFINING OUTCOMES IN IMMUNE THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN THE ERA OF CAPLACIZUMAB AND ADAMTS13-GUIDED MANAGEMENT: AN UPDATED INTERNATIONAL WORKING GROUP CONSENSUS REPORT.](#) Adam Cuker, Spero R. Cataland, Paul Coppo, Javier de la Rubia, Kenneth D. Friedman, James N. George, Paul N. Knoebl, Johanna A. Kremer Hovinga, Bernhard Lämmle, Masanori Matsumoto, Katerina Pavenski, Flora Peyvandi, Kazuya Sakai, Ravi Sarode, Mari R. Thomas, Yoshiaki Tomiyama, Agnès Veyradier, John-Paul Westwood, and Marie Scully for the International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. (Soumis).

2. Travaux en cours/à finaliser :

- **Evaluation d'une protéine ADAMTS13 recombinante (essais industriels Takeda):**
 - dans le PTT congénital (étude de phase 3) (*au moins 3 patients inclus*)
 - dans le PTT autoimmun (étude de phase 3) (*1 patiente incluse*) (*SAT, Rouen Marseille, autres centres à ouvrir*)
- **Ciclosporine préemptive chez les patients non-répondeurs au rituximab** (C. Comparon et al.)
- **Caractéristiques des PTT sans anticorps anti-ADAMTS13 identifiés** (D. Simon/Y. Benhamou/A. Veyradier et al.)
- **Pu/Cu et PA au cours des MAT: des outils pour améliorer le French Score** (Y. Delmas; M. Eloit/A. Joseph/JM Halimi)
- **SHU post-gemcitabine** (M. Grall / S. Grangé et al.)
- **MAT + LED** (Interne / Hié et al.)
- **SHUa + maladies systémiques** (Martis et al.)

3. Travaux à venir :

1. PTT :

- **PHRC CAPLAVIE**: traitement par caplacizumab en fonction de l'activité ADAMTS13 (début des inclusions Q1 2021)

- **Etude des séquelles neurocognitives :**

- dans le PTTi avec et sans caplacizumab (échelles BDI-II/SSPT)

- dans le PTT et le SHU

(Aki Baba (interne) + équipe Elie Azoulay)

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

2. SHU +/- PTT:

-PHRC MATRISK:

Inclusions terminées et recueil de données finalisé.

IRM cérébrales et échographies cardiaques relues.

Dosages de troponine faits.

Corrélation avec le phénotype clinique en cours.

3. SHU/autres MAT :

- Eculizumab dans les MAT post-gemcitabine (S. Grangé, Rouen)

- Epidémiologie des MAT post-médicamenteuses (S. Grangé, Rouen)

- Anti-complément dans les MAT post-allogreffe (Marion Peyre)

4. Traitement du PTTi avec caplacizumab et sans échanges plasmatiques :

BRIEF REPORT



Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab

Linus A. Völker^{1,2} | Paul T. Brinkkoetter^{1,2} | Paul N. Knöbl³ | Miroslav Krstic⁴ |
Jessica Kaufeld⁵ | Jan Menne⁵ | Veronika Buxhofer-Ausch⁶ | Wolfgang Miesbach⁷

¹Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne,

Abstract

Background: Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) is a rare, life-threatening autoimmune thrombotic microangiopathy. Current standard of care is

Résultats :

- Remontée systématique des plaquettes et normalisation des LDH ;

- Durée de traitement par caplacizumab variable... Parfois le caplacizumab a été suspendu malgré une activité ADAMTS13 <20% ;
- Pas de données sur les séquelles neurocognitives éventuelles ; conséquences de l'absence de plasma/ADAMTS13 inconnues.

Projet: traitement du PTTi de l'adulte sans plasmaphérèse : étude de phase 2 :

Objectif principal:

Montrer que la fréquence des évolutions défavorables graves (décès et/ou maladie réfractaire) observées avec un traitement associant PVI/immunosuppression/caplacizumab est comparable à celle de patients historiques ayant reçu le traitement standard par EP/immunosuppression/caplacizumab. (Volker et al., J Thromb Haemost 2020)

Critère de jugement principal:

Fréquence du critère composite « taux de décès + taux de maladies réfractaires » à J30 du début du traitement chez les patients traités par PVI/immunosuppression/caplacizumab par rapport à la cohorte CAPLAVIE.

Critères d'inclusion:

Diagnostic clinique de PTTi de l'adulte :

- Patients \geq 18 ans ;
- MAT définie par une thrombopénie < 30 G/L et/ou une insuffisance rénale définie par un taux de créatinine sérique < 200 μ mol/L (French score 1 ou 2). La confirmation du diagnostic de PTTi se fera secondairement (3 à 5 jours plus tard), grâce à l'activité ADAMTS13 qui doit être < 10% de façon acquise;
- Absence de défaillance d'organe définie par une atteinte cérébrale grave : déficit focal, épilepsie, troubles de la vigilance et coma.
- Pas de contexte associé : grossesse, cancer évolutif, chimiothérapie, greffe, sepsis documenté, coagulation intravasculaire disséminée ;
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

Objectifs secondaires:

- Fréquence des maladies réfractaires
- Fréquence d'un changement de stratégie thérapeutique ;
- Fréquence des décès ;
- Fréquence des exacerbations ;
- Délai de normalisation durable des plaquettes
- Volume de plasma requis pour obtenir une normalisation durable des plaquettes ;
- Effets secondaires liés au traitement ;

- Durée d'hospitalisation.

Design:

Etude prospective de phase 2 contre cohorte historique

Nombre de patients et sites prévus:

Si on considère que les résultats des procédures thérapeutiques sont équivalents pour une différence de mortalité inférieure à 3%, pour un risque de première espèce α de 5% et une puissance de 90%, le nombre de patients à étudier est de 60.

Le recrutement se fera au sein des 27 centres du centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT, www.cnr-mat.fr).

Traitements et procédure :

Une fois le diagnostic clinique de PTTi posé, les patients seront immédiatement pris en charge idéalement en unité de soins intensifs pour recevoir le traitement.

Il n'y a pas de bilan biologique spécifique à l'étude. Les prélèvements sont ceux réalisés dans le cadre du soin courant.

Les patients recevront immédiatement une injection de caplacizumab 10 mg par voie IV. Ils recevront ensuite une perfusion de plasma (plasma viro-inactivé par solvant/détergent ou amotosalen) de 15 ml/kg/jour durant 3 jours. De façon parallèle, un traitement par corticoïdes (prednisone 1 mg/kg/jour durant 2 à 3 semaines) sera initié.

Le traitement par rituximab (375 mg/m²/j J1, J4, J8, J15) sera débuté dès la confirmation du déficit sévère en ADAMTS13 (dès le premier jour si le dosage d'ADAMTS13 est disponible en temps réel, ou vers J3 si le dosage est externalisé).

Après 3 jours de traitement, si le taux de plaquettes a doublé par rapport au diagnostic, que le taux de LDH a diminué (sans valeur seuil) et qu'il n'y a pas de signes cliniques traduisant une souffrance d'organe, les perfusions de plasma sont poursuivies à la dose de 5 à 10 ml/kg/j jusqu'à normalisation des plaquettes (taux \geq 150 G/L une fois).

Si après 3 jours de traitement le taux de plaquettes reste stable (absence de doublement par rapport à la valeur au diagnostic) et/ou si des signes cliniques traduisant une évolutivité du PTTi apparaissent, le patient sera traité par EP jusqu'à guérison selon le schéma classique.

Le traitement par caplacizumab sera poursuivi après normalisation du taux de plaquettes jusqu'à obtention d'un taux d'activité ADAMTS13 \geq 20% (l'activité ADAMTS13 sera évaluée toutes les semaines après la normalisation du taux de plaquettes).

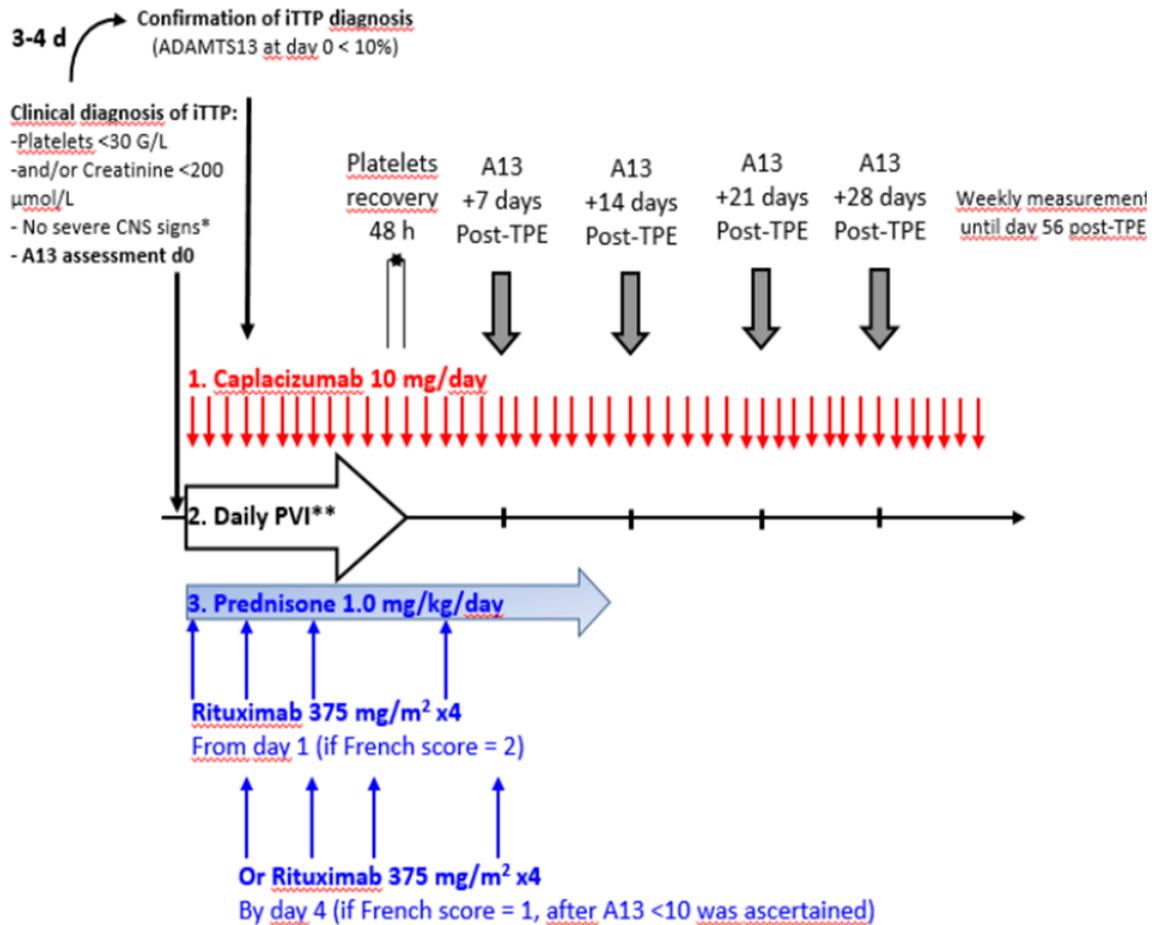
Calendrier:

- Période de recrutement: 36 mois

- Période de suivi: 90 jours

Ce projet est à finaliser (il est probable que les formes avec atteinte cérébrale sévère – convulsion/coma- seront à exclure de cette étude au début). Il sera à articuler avec le PHRC CAPLAVIE, et une probable étude à promotion industrielle.

- Durée totale de l'étude: 39 mois



* Severe CNS signs include focal deficiency, seizure, trouble of consciousness and coma

** 10-15 ml/kg day 1 to day 3; then 5-10 ml/kg until platelet recovery (≥ 150 G/L)

5. Diplôme universitaire « MAT et autres maladies immunologiques en Hémostase »

Intérêt de la création d'un DU dédié aux MAT et aux maladies apprentées :

- Thématique de plus en plus complexe (PTT et SHU: 10% de l'ensemble des MAT...)

MAT secondaires: greffe, cancer, médicaments/chimio, urgences hypertensives, maladies systémiques

- Thérapeutiques ciblées, enjeux économiques... (RTX S/C, capla, rA13, anti-compléments...)

- Indications « exploratoires » de certaines thérapies coûteuses, à discuter: anti-compléments, capla... dans les MAT secondaires, ou autres (drépanocytose, COVID-19...)
- Aspects spécifiques: PTT ou SHU + grossesse, formes pédiatriques
- Très peu d'enseignement sur les MAT secondaires
- Et peu d'enseignement sur les maladies immunologiques de l'hémostase: autres Ac anti-protéines de l'hémostase, maladies du complément...

- Programme :

**Diplôme Universitaire « Microangiopathies thrombotiques et autres
maladies immunologiques en Hémostase »**



Module 1. Physiologie de l'endothélium. Bases de rhéologie. ADAMTS13 et facteur Willebrand. Immunopathologie du PTT, réponse anti-ADAMTS13. PTT : épidémiologie, clinique, pronostic, traitement. Spécificités en pédiatrie.

Matin

- Endothélium et rhéologie 1 heure
- ADAMTS13 et facteur Willebrand, physiologie et pathologie 2 heures
- PTT : immunopathologie, réponse anti-ADAMTS13 1 heure

Après-midi

- PTT : épidémiologie et clinique, pronostic 2 heures
- PTT : thérapeutique 2 heures

Module 2. Hémostase et complément. SHU atypique : physiopathologie, épidémiologie et clinique, pronostic, traitement. Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les anti-compléments.

Matin

- Complément et SHU atypique 2 heures
- SHU atypique: clinique et thérapeutique 2 heures

Après-midi

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne 2 heures
- Les nouveaux anti-complément 2 heures

Module 3. MAT au cours de la grossesse (PTT, SHU, hémorragies du post-partum, HELLP syndrome, éclampsie). Physiopathologie, épidémiologie, diagnostic, diagnostics différentiels, traitement.

Matin

- Physiologie de l'hémostase au cours de la grossesse 1 heure
- Pré-éclampsie/HELLP, hémorragies du post-partum 2 heures

Après-midi

- PTT au cours de la grossesse 2 heures
- SHU au cours de la grossesse 2 heures

Module 4. SHU et MAT associés aux infections, cancers, chimiothérapies/médicaments, maladies systémiques, allogreffes ; urgences hypertensives.

Matin

- SHU à ~~shigatoxine~~, SHU post-infectieux 1 heure
- MAT, cancer, antinéoplasiques, médicaments 2 heures
- MAT et maladies systémiques 1 heure

Après-midi

- MAT et urgences hypertensives 2 heures
- MAT post-allogreffe 1 heure
- Hémostase au cours de l'infection à COVID19 1 heure

Module 5. Auto-anticorps dirigés contre d'autres protéines de l'hémostase

Matin

- Anticorps anti-protéine S et C 1 heure
- Thrombopénies induites par l'héparine 1 heure
- Hémophilies acquises, ~~Willebrand~~ acquis 1 heure

Après-midi

- Syndrome des ~~antiphospholipides~~ et CAPS 2 heures

Candidatures à soumettre à l'adresse suivante : paul.coppo@aphp.fr

6. RCP MAT :

Mise ne place d'une RCP dédiée aux MAT :

- Les premiers jeudis de chaque mois (première RCP : jeudi 3 décembre), de 15h à 16h
- Présentation des cas, le plus souvent pour validation rétrospective
- Tout type de MAT+++
- Permettra un meilleur partage d'expérience

Lien permanent :

<https://global.gotomeeting.com/join/281689037>

Secrétaire de RCP: Endjy Bhagouandine

Fiche RCP



Demande d'avis d'expertise RCP



MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

Je déclare avoir informé mon patient pour le passage de son dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Ses données de santé sont sous la responsabilité du centre de référence et sont susceptibles d'être réutilisées dans le cadre de la recherche. Elles pourront être partagées avec d'autres professionnels de santé à des fins de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Le patient a bien été informé de son droit d'accès, d'opposition, de rectification et d'effacement de ces données.

MEDECIN REFERENT	Nom : Cliquez ici pour taper du texte. Tél. : Cliquez ici pour taper du texte. Email : Cliquez ici pour taper du texte.	DATE DE LA DEMANDE	Cliquez ici pour entrer une date. <input type="checkbox"/> 1 ^{er} avis <input type="checkbox"/> N° Cliquez ici pour taper du texte.
STATUT	<input type="checkbox"/> Généraliste ville <input type="checkbox"/> Spécialiste ville <input type="checkbox"/> Médecin hospitalier		
NOM DE L'HOPITAL-SERVICE	Cliquez ici pour taper du texte.	VILLE	Cliquez ici pour taper du texte.
TYPE DE RECOURS	<input type="checkbox"/> Téléphone <input type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Consultation		

Patient

NOM D'USAGE	Cliquez ici pour taper du texte.	PRENOM	Cliquez ici pour taper du texte.
DATE DE NAISSANCE	Cliquez ici pour taper du texte.	SEXE	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
AGE DU PATIENT	Cliquez ici pour taper du texte. <input type="checkbox"/> ans <input type="checkbox"/> mois	SECURITE SOCIALE FRANÇAISE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
LIEU DE NAISSANCE	Cliquez ici pour taper du texte.	COMMUNE DE RESIDENCE	Cliquez ici pour taper du texte.
PAYS DE NAISSANCE	Cliquez ici pour taper du texte.	PAYS DE RESIDENCE	Cliquez ici pour taper du texte.

Histoire de la maladie

DATE DU DIAGNOSTIC	Cliquez ici pour taper du texte.	STATUT	<input type="checkbox"/> Indéterminé <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Confirmé
DIAGNOSTIC	<input type="checkbox"/> PTT <input type="checkbox"/> SHU <input type="checkbox"/> Autre MAT, précisez : Cliquez ici pour taper du texte.		

Contexte

Cliquez ici pour taper du texte.

Avis de la RCP

AVIS DEMANDE	<input type="checkbox"/> Diagnostique <input type="checkbox"/> Thérapeutique <input type="checkbox"/> Autre		
QUESTION POSEE	Cliquez ici pour taper du texte.		
AVIS DE LA RCP	Cliquez ici pour taper du texte.		
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES REFERENTIELS PERMETTANT DE DOCUMENTER L'AVIS DE LA RCP	Cliquez ici pour taper du texte.		
RESPONSABLE DE LA RCP	Cliquez ici pour taper du texte.	DATE DE LA RCP	Cliquez ici pour entrer une date.

CNR MAT - Centre de référence des microangiopathies thrombotiques
Affilié à la filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH

7. Communications

Cohorte Caplavie - Ygal Benhamou, Rouen

Le traitement historique du PTT autoimmun (PTTi) qui consiste à des échanges plasmatiques quotidiens (EP) en urgence jusqu'à rémission, accompagné d'une immunosuppression (corticoïdes et Rituximab), a permis une amélioration considérable du pronostic vital avec un taux de survie/rémissions de 85%, versus presque 0% auparavant. Les rechutes de 18 à 24 mois sont évitées. Par contre subsistent, 15% de décès précoces, 20% de cas réfractaires et 40% d'exacerbations qui nécessitent de prolonger le traitement.

Le caplacizumab, un nanocorps dirigé contre le domaine A1 du facteur Willebrand, a été évalué dans 2 essais cliniques internationaux randomisés en double aveugle, aux EP en première intention. Il a permis de constater une normalisation plus rapide des plaquettes, une diminution des événements défavorables (décès, maladie réfractaire, exacerbations), et une diminution de la charge de soin. Il a ainsi obtenu l'AMM pour le traitement du PTTi en première intention chez les patients ayant un diagnostic clinique de la maladie.

En France, depuis le premier jour du programme d'ATU (1^{er} septembre 2018), les patients ont été traités le plus souvent possible par un schéma associant EP, immunosuppression par corticoïdes/rituximab, et caplacizumab (triplette), inspiré du schéma thérapeutique utilisé dans les essais internationaux. Cependant l'utilisation de rituximab a été plus systématique, et donc le schéma thérapeutique a été plus homogène. Les critères de traitement par la « triplette » étaient un syndrome de MAT (anémie hémolytique mécanique + thrombopénie ± défaillance d'organe), avec un score français à 2 (plaquettes < 30 G/L et créatinine < 200 µmol/L). En cas de score français à 1, il était recommandé d'attendre l'activité ADAMTS13 (activité < 10%) pour débiter le rituximab. L'activité ADAMTS13 n'était donc pas requise pour débiter le traitement, elle a confirmé le diagnostic de PTT rétrospectivement.

Entre septembre 2018 et janvier 2020, 90 patients ont été traités selon la triplette. Ces patients ont été comparés avec un groupe de patients historiques inclus dans le registre entre 2015 et 2018. Les 2 groupes avaient les mêmes caractéristiques au diagnostic. En termes de résultats, le temps de normalisation des plaquettes, à partir du premier jour de traitement, a été 1,8 fois plus rapide sous triplette que chez les patients du groupe « traitement historique » (n=180). Les patients traités par la triplette ont présenté moins d'évolutions défavorables (2.2% de décès/réponse lente ; 3.4% d'exacerbations d'évolution rapidement favorable sans nécessité d'intensifier le traitement). Les patients de la cohorte « triplette », ayant reçu du rituximab systématiquement, ont remonté leur activité ADAMTS13 (activité \geq 20%) plus précocement (J14-J35) ; cependant, 10/85 (12%) ont remonté leur activité après J56, contre 40% pour les patients historiques sans Rituximab systématique.

46 (51%) patients ont présenté \geq 1 effet secondaire lié au caplacizumab en rapport avec le mécanisme d'action ; précaution chez le sujet âgé, fragile et polymédiqué.

Le caplacizumab permet une normalisation plus rapide et surtout plus durable des plaquettes au cours du PTT, et prévient la survenue de décès, de maladies réfractaires et d'exacerbations. Perspectives : proposer un traitement plus personnalisé : le caplacizumab pourrait-il être

suspendu dès que l'activité ADAMTS13 est $\geq 20\%$ (vers J14 -J21 ?). Cette question est l'objet du PHRC CAPLAVIE. Les inclusions devraient débuter début 2021.

A triplet regimen associating caplacizumab, immunosuppression and therapeutic plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (manuscript sous presse dans *Blood*)

The anti-von Willebrand factor nanobody caplacizumab was licensed for adults with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) based on prospective controlled trials. However, few data are available on post-marketing surveillance. We treated 90 iTTP patients with a compassionate frontline “triplet regimen” associating therapeutic plasma exchange (TPE), immunosuppression with corticosteroids and rituximab, and caplacizumab. Outcomes were compared to 180 historical patients treated with the standard frontline treatment (TPE and corticosteroids, with rituximab as salvage therapy). The primary outcome was a composite of refractoriness and death within 30 days since diagnosis. Key secondary outcomes were exacerbations, time to platelet count recovery, the number of TPE and the volume of plasma required to achieve durable remission. The percentage of patients in the triplet regimen with the composite primary outcome was 2.2% vs. 12.2% in historical patients ($p=0.01$). One elderly patient in the triplet regimen died of pulmonary embolism. Patients from this cohort experienced less exacerbations (3.4% vs. 44%, $p<0.01$); they recovered durable platelet count 1.8 times faster than historical patients (95% confidence interval, 1.41-2.36, $p<0.01$), with fewer TPE sessions and lower plasma volumes ($p<0.01$ both). The number of days in hospital was 41% lower in the triplet regimen than in the historical cohort (13 days vs. 22 days, $p<0.01$). Caplacizumab-related adverse events occurred in 46 patients (51%), including 13 major or clinically relevant non-major hemorrhagic events. Associating caplacizumab to TPE and immunosuppression, by addressing the three processes of iTTP pathophysiology, prevents unfavorable outcomes and alleviates the burden of care.

AcuStar Werfen et exploration d'ADAMTS13. Expertise menée au laboratoire référent du CNR-MAT - Dr Bérangère JOLY et Dr Nicolas BERANGER, Paris

La mesure de l'activité de l'ADAMTS13 repose sur le principe de la dégradation d'un substrat exogène (VWF full-length ou courts peptides de VWF) par l'ADAMTS13 du plasma testé.

Les produits de dégradation du VWF clivé par ADAMTS13 sont mesurés par des techniques électrophorétiques (multimères ou fragments), immunologiques (CBA, VWF:Ag, Chr-VWF73*), d'agrégation plaquettaire (VWF:RCO), de spectrométrie de masse (SELDI-TOF), fluorimétriques (FRETS-VWF73) cette dernière a été désignée méthode de référence internationale en 2019, et de chimiluminescence qui a été évaluée en 2020.

La valeur normale de l'activité d'ADAMTS13 varie entre 50-150%

Avantages et inconvénients des méthodes, selon le substrat VWF utilisé :

	Avantages	Inconvénients
Méthodes VWF full-length	<ul style="list-style-type: none"> • Méthodes de référence, évaluées • Sensibles à ~ toutes les mutations d'ADAMTS13 	<ul style="list-style-type: none"> • Longues (plusieurs jours) • Interférence du VWF:Ag endogène du patient • Non adaptables en kit commercial
Méthodes VWF-73 home-made	<ul style="list-style-type: none"> • Méthodes de référence, évaluées • Rapides (1 journée) • Pas d'interférence du VWF:Ag endogène du patient • Adaptables en kit commercial 	<ul style="list-style-type: none"> • Interférence selon mode de révélation (autofluorescence spontanée) • Non sensible à certaines mutations d'ADAMTS13

La mesure de l'activité d'ADAMTS13 effectuée dans le cadre de l'investigation biologique d'une suspicion de MAT relève d'une activité biologique experte supraGH dédiée aux maladies rares (plateforme biologique du CNR-MAT). Elle repose en première intention sur la technique FRETS-VWF73 et doit être contrôlée par une deuxième méthode.

Soit le substrat VWF *full-length*, systématiquement pour les patients pédiatriques ou alors, en cas de discordance avec la présentation clinique ou de problème analytique (autofluorescence par ex.) pour les patients adultes (substrat *full-length* ou Chr-VWF73).

ADAMTS13 dans l'investigation biologique du PTT en 2020 :

Phase aiguë :

- Au diagnostic (avant tout traitement) : 1 prélèvement unique à J0 : **ADAMTS13 < 10%**

→ Confirmation du diagnostic de PTT

- Monitoring après arrêt des EP, ssi caplacizumab 1 prélèvement / semaine jusqu'à J30 ou J45

ADAMTS13 > 20%

→ Arrêt du caplacizumab ?

Rémission clinique :

- Cinétique de normalisation
- Surveillance de décroissance

Un prélèvement / 3 mois : pendant 1 à 2 ans minimum : **ADAMTS13 < 10-20%**

→ Rituximab préemptif

Activité du Laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT :

Total sur 20 ans : environ 34 000 tests phénotypiques

Recrutement national : laboratoire ADAMTS13 du CNR-MAT :

- 100% Paris-IDF
- ~80% Régions
- 2 à 3 séries d'activité ADAMTS13 par semaine (lundi-vendredi)
- Compte rendus spécialisés experts
- Avis spécialisés de recours (tél, mail) dans 30% des cas (~700 avis /an)
-

ADAMTS13 dans l'investigation biologique du PTT Perspectives 2020-2025 :

- Augmentation du nombre d'actes biologiques « ADAMTS13 activité »
 - Nécessité de méthodes de mesure automatisées et fiables :
 - disponibles dans le labo référent national du CNR-MAT
- (= labo référent régional IDF) où persisteront également les méthodes de référence historiques
- hors IDF, disponibles dans le labo d'hématologie du(es) CHU référent(s) régional(aux) prenant en charge des MAT

Explorations biologiques d'ADAMTS13 :

- **Laboratoire national de référence ADAMTS13 du CNR-MAT (soins)**

Hôpital Lariboisière, AP-HP (Pr Agnès Veyradier)

- **Explorations biologiques d'ADAMTS13** : activité, IgG anti-ADAMTS13, antigène, extraction d'ADN, génotypage délocalisé au CHU de Nantes (Dr P. Boisseau)
- **Techniques de référence pour la mesure de l'activité d'ADAMTS13** : FRETS-VWF73, techniques full-length
- **Autre technique pour la mesure de l'activité d'ADAMTS13** : kit commercial Technozym® ADAMTS13 activity ELISA, HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity Assay
- **Évaluation des kits commerciaux** sur le marché / avant commercialisation
- **Lien avec la recherche fondamentale et clinique** menée avec le CNR-MAT, l'EA3518-Institut de Recherche Saint-Louis-Université de Paris et diverses collaborations internationales (Europe et Amérique du Nord)
- **Laboratoires d'hématologie des CHU**
- **Techniques pour la mesure de l'activité d'ADAMTS13** : FRETS-VWF73 (2 CHU sur la France, en partenariat avec le laboratoire de référence), kit commercial Technozym® ADAMTS13 activity ELISA (X CHU), CBA (1 CHU), HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity Assay ? ...
-

Etat des lieux de l'exploration biologique d'ADAMTS13 dans le diagnostic et le suivi du PTT :

Evaluation de la technique HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity assay

Diagnosis and follow-up of thrombotic thrombocytopenic purpura with an automated chemiluminescent ADAMTS13 activity immunoassay.

Nicolas BERANGER*, Sandrine BENGHEZAL*, Bérangère S. JOLY, Sophie CAPDENAT, Adeline DELTON, Alain STEPANIAN, Paul COPPO, Agnès VEYRADIER

En révision dans Research and Practise in Thrombosis and Haemostasis

Rationnel de l'évaluation :

La méthode de référence FRETS-VWF73 est hautement manuelle et nécessite une expertise technique forte.

- Une nouvelle méthode automatisée et rapide sur un automate relativement répandu est disponible
- Trois évaluations publiées (sur des petites cohortes)
 - *Valsecchi et al, Thromb Haemos 2019 : 176 échantillons*

- Favresse et al, *Thromb Haemos* 2018 : 38 échantillons
- Stratmann et al, *J Thromb Thrombolysis* 2020 : 24 échantillons
- Performances analytiques prometteuses et permettant un meilleur monitoring des patients traités par caplacizumab.

Principe de la technique HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity :

Mesure de l'activité d'ADAMTS13 sur plasma par électrochimiluminescence (ECLIA) sur photoautomate.

➔ Evaluation de la technique *HemosIL AcuStar® ADAMTS13 activity assay* (IL, Bedford, Etats-Unis) :

Performances analytiques :

- Limite de détection, reproductibilité, répétabilité, linéarité, contamination, étude des interférences
- Attention spécifique à la zone d'activité d'ADAMTS13 comprise entre 0 et 25% (18 répétabilités)

Comparaison à la méthode de référence – FRETS-VWF73 :

- Comparaison directe : 539 échantillons
- Attention spécifique accordée à la zone d'activité d'ADAMTS13 comprise entre 0 et 25%
- Performances diagnostiques ➔ identification des patients <10%

➔Validation de la matrice sérum

Performances diagnostiques de l'HemosIL AcuStar® ADAMTS13 Activity assay :

Discordances dans l'identification de patients avec une activité d'ADAMTS13 <10%

1 Faux positif : « faux » PTT sur-diagnostiqué par l'AcuStar :

- MAT contexte obstétrical compliquée d'un lupus érythémateux systémique
- HemosIL AcuStar = 5% vs FRETS-VWF73 = 11%

11 Faux négatifs : « vrais » PTT sous-diagnostiqués par l'AcuStar :

- 1 USS
- 10 PTT acquis : 5 idiopathiques, 3 grossesses, 1 greffe hépatique et 1 greffe rénale
- HemosIL AcuStar compris entre 11 et 29% vs FRETS-VWF73 <10%

3 Faux négatifs: « MAT PTT-like » sous-diagnostiqués par l'AcuStar :

- 1 tuberculose, 1 défaillance cardiaque avec hépatopathie congestive, 1 infection à *E. coli* 0157:H7 compliquant une greffe de CSH
- 2 prélèvements ictériques !

- HemosIL AcuStar compris entre 11 et 28% vs FRETTS-VWF73 <10%

Conclusion :

Evaluation de la méthode HemosIL AcuStar® ADAMTS13 Activity

Performances analytiques :

- Limite de détection <0,2%, pas de contamination, répétabilité et reproductibilité satisfaisantes
- Facilité d'utilisation mais coût très élevé +++
- Performances très satisfaisantes dans la zone [0-25%]

Pour la détection d'une activité d'ADAMTS13 < 10% :

- Très bonne concordance avec la méthode de référence FRETTS-VWF73
- Mais ~10% de résultats faux négatifs (sous-diagnostic de PTT) sur 142 PTT aigus testés dans notre étude
- *Rq: 4,5% de résultats faux négatifs (sous-diagnostic de PTT) sur 46 PTT aigus testés dans Valsecchi et al.*
- Attention à ne pas « manquer » le diagnostic biologique de PTT

→ Confrontation au contexte clinique, au French Score et méthode de référence à conserver +++

Pour la mesure précise d'une activité d'ADAMTS13 >10% (11-100%) :

- Performances analytiques meilleures que le FRETTS-VWF73 dans la zone [0-25%]
- Méthode mieux adaptée au suivi des patients sous caplacizumab?
- Méthode mieux adaptée au suivi des patients requérant du rituximab préemptif?

Traitement préemptif du PTT par rituximab S/C - M. Delrue/A. Stépanian, Paris

Immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) is a life-threatening disease mainly caused by immune-mediated severe deficiency in ADAMTS13. During clinical remission, persistently ADAMTS13-activity <10IU/mL is highly associated to clinical relapse. Rituximab is currently used as preemptive treatment. Recently, a subcutaneous (SC) formulation has been approved in lymphomas. In iTTP, this formulation has not been evaluated so far. Our aim was to investigate the efficacy and tolerance of SC preemptive rituximab treatment in patients in clinical remission of iTTP, but with severe ADAMTS13-activity deficiency during follow-up or at TTP onset. In this prospective monocenter cohort, all patients received a unique 1400mg SC rituximab and were followed-up after one month and then every 3 months. We enrolled 10 women and 2 men (43 y.o., 34-48 – median, 25-75 percentile) between Aug.2015 and Sep.2019. After 9 months, mean ADAMTS13 activity was of 66 [39;103] IU/mL (20 to 150 IU/mL). This latter remained detectable in 10 patients after a median of 14 months (8 to 18 months). No patient experienced TTP relapse or displayed safety concerns. Preemptive SC rituximab seems to have similar efficacy than intravenous perfusion as a preemptive treatment for iTTP and would provide greater comfort for patients, notably when repeated administrations are needed.

Tolérance et efficacité de la cyclosporine en traitement préemptif du purpura thrombotique thrombocytopenique (PTTi) – C. Comparon – Y. Benhamou, Rouen

La prévention des rechutes est un enjeu majeur dans le PTTi.

Avec une ADAMTS13 inférieure à 10%, l'incidence cumulée de rechute à 7 ans est de 74%, d'où l'intérêt d'instaurer un traitement préemptif. Près de 40% des patients ont une activité ADAMTS13 effondrée (< 10%) en rémission complète. Parmi eux, 38% vont faire une rechute dans l'année avec les impacts qui y sont liés en terme de morbi-mortalité, de la cognition et la thymie. On observe ~ 20% des décès avec un coût non négligeable de la prise en charge.

Traitement préemptif :

Rituximab

- Il permet de diminuer l'incidence des rechutes cliniques
- Chez 30 à 50% des patients: ADAMTS 13 devient/reste indosable au cours du suivi
- 5 à 10 % des patients sont non répondeurs au rituximab

Cyclosporine A (CSA)

- 1 étude prospective, 19 patients, 6 mois de traitement
- 12% de rechute pendant le traitement

=> 50% de rémission clinique

Objectif de l'étude :

Évaluer l'efficacité et la tolérance de la CSA en traitement préemptif du PTT.

Patients et méthodes :

Etude rétrospective multicentrique de janvier 2011 à janvier 2019 (Données du registre du CNR MAT).

Critères d'inclusion :

- Patients avec PTTi ;
- En rémission clinique d'une poussée ;
- Mais avec la persistance d'une activité ADAMTS 13 indétectable (< 10%) ;
- Traités par CSA.

Résultats :

Dans 91% des cas (10/11 patients), on constate une normalisation prolongée de l'activité ADAMTS13 sous CSA, avec 40% (4/10) de rechutes de l'activité ADAMTS13 et 20% (2/10) de rechutes clinique. Chez les patients sous CSA et qui avaient reçu du rituximab préemptif auparavant, la normalisation prolongée de l'activité ADAMTS13 est de 85%.

Pour les patients ayant au préalable reçu du rituximab, on a pu observer une normalisation de l'activité ADAMTS13 chez 80% (4/5) des patients chez lesquels les lymphocytes B restaient détectables (CD19+), et chez 100% des patients chez qui les lymphocytes B étaient indétectables (CD19-).

De plus, une rechute de l'activité ADAMTS13 a été observée chez 75% des patients ayant des lymphocytes B détectables, contre 17% chez ceux qui avaient des lymphocytes B indétectables.

Enfin, on constate une rechute clinique chez 2 des 4 patients ayant des lymphocytes B détectables, et une absence de rechute chez ceux ayant des lymphocytes B indétectables.

Conclusion et Discussion :

Efficacité de la CSA : le taux de rechute médian/an avant TTT préemptif est de 1 [0,5-1] pour la CSA (contre 0,33 [0,23-0,66] pour le rituximab). Après initiation du traitement par CSA, le taux de rechute médian/an chute à 0 (0-0.17). Le nombre de patients à traiter par CSA pour éviter une rechute est faible, de l'ordre de 1,37.

La réponse sous CSA semble meilleure chez les patients ayant reçu au préalable du rituximab.

Peut-il exister une synergie rituximab/CSA ?

- Non rapporté auparavant dans PTT
- Intérêt d'une rotation des traitements ?

Limites : Travail rétrospectif avec un faible effectif.

Perspectives :

Étude prospective :

- Suivi biologique sous CSA
- Prévention des effets indésirables
- Adaptation posologique
- Protocole de sevrage

Projet CAPLAGING : cohorte PTT + capla chez le sujet âgé

- C. Roubaud, Bordeaux

Des travaux précédents ont rapporté que l'âge est un facteur de risque de mortalité précoce chez les patients atteints de PTTi (Benhamou et al., Haematologica 2012 ; Prevel et al., Blood 2019). De plus, les patients âgés ont davantage de comorbidités (HTA, diabète de type 2, dyslipidémie) (Agosti et al., Eur J Intern Med 2020 ; Deford et al., Blood 2013), et une espérance de vie plus faible qu'une population contrôlée de même âge (Prevel et al., Blood 2019).

Hypothèses :

- La surmortalité observée à 1 an pourrait être secondaire à des séquelles du PTTi (insuffisances d'organes, déclin fonctionnel...);
- Le caplacizumab, en prévenant les atteintes d'organe au cours du PTT chez le sujet âgé, pourrait diminuer la mortalité à court et long terme.

Objectif principal de l'étude :

Comparer la mortalité des patients âgés atteints de PTTi traités par caplacizumab et des patients de la cohorte MAT (avant utilisation capla) ;

Objectifs secondaires : connaître le "burden" du PTTi chez le patient âgé

- Décrire l'évolution des statuts cognitif, nutritionnel et cognitif sur 1 an ;
- Décrire le taux d'institutionnalisation à 1 an ;
- Décrire l'évolution de la fonction cardiaque et rénale à 1 an ;
- Décrire les effets indésirables sous caplacizumab dans cette population et en particulier les événements hémorragiques.

Cette étude sera prospective, multicentrique et observationnelle avec comparaison à une cohorte historique (MAT).

27 centres (réseaux CNR MAT) – Un binôme PTTologue – Gériatre sera défini - Durée de l'étude : 3 ans ? (2 ans de période d'inclusion et 1 an de suivi).

Critères de jugement :

Principal : Mortalité à 1 mois

Secondaires:

- Mortalité à 1 an
- Taux d'institutionnalisation à 1 an
- Évaluation initiale et à 1 an
 - Cognitive (MMSE, 5 mots, test de l'horloge)
 - Nutritionnelle (IMC, Mini Nutritional Assessment)
 - Fonctionnelle (ADL, IADL, vitesse de marche)

- Effets indésirables sous caplacizumab

Une évaluation gériatrique sera réalisée à J0, M1, M3 et M12 (Cognitive, nutritionnelle, fonctionnelle).

Évènements artériels au cours du PTT en rémission : projet d'étude - AC Sanna, Paris

Un travail récent (Upreti et al., Blood 2019) a rapporté une prévalence accrue d'accidents vasculaires ischémiques (AVC) dans la population de patients atteints de PTT autoimmun (PTTi) en rémission. Ainsi, le taux d'AVC est de 13,1%, contre 2,6% dans une population témoin appariée pour l'âge et le sexe. De plus, ce risque d'AVC existe chez les patients aux antécédents de PTTi quand l'activité ADAMTS13 post-rémission est inférieure ou égale à 70% (AVC chez 27,6% des patients), alors qu'il est de 0% quand ADAMTS13 est > 70%. De plus, moins de 50% des patients retrouvent une activité ADAMTS13 normale au décours d'un épisode de PTTi.

Ces résultats sont importants car si confirmés en France, ils pourraient conduire à revoir les indications de traitement préemptif par rituximab, qui à ce jour ne concernent que les patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13 (<15-20%) et étant par ailleurs en rémission. En effet, le traitement préemptif pourrait être étendu aux patients ayant un déficit partiel en ADAMTS13, celui-ci pouvant exposer les patients à d'autres complications que la seule rechute de PTTi (événements cardio-vasculaires). Par conséquent, une étude a été entreprise à partir des patients de la cohorte française.

Les objectifs de ce projet sont donc :

- D'étudier la fréquence des AVC chez les patients atteints de PTTi de la cohorte française ;
- D'analyser les comorbidités de ces patients ;
- De comparer les activités ADAMTS13 chez ces patients par rapport à ceux n'ayant pas fait d'AVC afin de déterminer si un déficit, partiel ou sévère en ADAMTS13, représente un facteur de risque d'AVC.

L'identification d'un déficit partiel en ADAMTS13 comme un facteur de risque d'AVC pourrait conduire à prendre des mesures particulières chez ces patients (meilleure prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire, traitement préemptif plus précoce, traitement antiagrégant plaquettaire, etc...).

Etat d'avancement :

Travail de mise à jour des données de la cohorte française, initiée en 2000 (à janvier 2019)

412 patients. 61 (14,8%) décès lors de l'épisode initial. 351 survivants.

20 patients ayant un suivi inférieur à un mois

331 patients étudiés, dont plus de 300 ayant au moins une valeur disponible d'ADAMTS13 en rémission (définie comme à plus de 3 mois de l'épisode aiguë).

Pour l'instant: 12 AVC recensés soit environ 3,6%, avec un suivi moyen de 6,13 ans et un suivi médian 4,71 ans. La caractérisation de ces patients par rapport à ceux n'ayant pas fait d'AVC est en cours (facteurs de risque cardio-vasculaires, ATCD maladies systémiques, clinique, activité ADAMTS13) est en cours.

PTT autoimmun et grossesse : projet de thèse de doctorat - N. Béranger, Paris

Le PTT au cours de la grossesse est une pathologie rare et grave qui complique environ 1 grossesse sur 100 000. Il s'agit d'une entité particulière au sein des PTT :

- 10% du total des PTT avec une grande fréquence des formes génétiques ;
- Contexte obstétrical particulièrement propice à la rupture de tolérance immune ;

C'est une pathologie **difficile à diagnostiquer** car il existe plusieurs diagnostics différentiels : HELLP, CIVD, SAPL...

Enfin, il nécessite une prise en charge spécifique.

Objectifs de ce travail de doctorat :

- Etudier la cohorte française de purpura thrombotique thrombocytopénique en contexte obstétrical (**registre national du CNR-MAT**) : **épidémiologie, phénotype biologique et clinique, génotype** ;
- Comprendre les mécanismes physiopathologiques expliquant **la rupture de tolérance immune** à l'origine de la production d'anticorps anti-ADAMTS13 dans le modèle obstétrical de PTT auto-immun.

Analyse épidémiologique :

• Données cliniques et biologiques :

- Données démographique et présentation clinique (CRH disponibles, collecte des CRH manquants) ;
- Prise en charge, évolution de la grossesse, suivi à l'occasion de grossesses ultérieures ;
- Phénotype d'ADAMTS13 déterminé au laboratoire national ADAMTS13 du CNR-MAT au diagnostic et au cours du suivi ;
- Biobanque (CRB-LRB, biobank BB-0033-00064 certified NFS 96-900, Hôpital Lariboisière), Matricule DRCD AOM05012/P051064 ;
- Présentation clinique initiale
- Pronostic de la mère et de l'enfant
- Réponse au traitement par échanges plasmatiques, en particulier prophylactiques.

SHU and systemic auto-immune diseases - Nihal Martis, Nice

Context. Systemic auto-immune diseases (SAID) associated atypical haemolytic uremic syndrome (HUS) is a rare disorder within the spectre of thrombotic microangiopathies (TMA).

Objectives. To provide a demographic, clinical and therapeutic picture of SAID-HUS.

Materials and Methods. A cross-sectional analysis was conducted on adult patients presenting with SAID and HUS from the French National TMA Registry over a 20-year period. Clinical features were extracted and compared to those from a historical cohort of aHUS patients.

Results. Forty-one patients with SAID-HUS were compared to 78 patients with aHUS from a historical cohort. Thirty-nine connective tissue diseases (CTD) were found: systemic lupus erythematosus (SLE) (n=18), primary Sjögren's syndrome (n=6), systemic sclerosis (SSc) (n=11), mixed CTD (n=2) and 2 cases of vasculitides, with 7 overlapping forms and 8 cases of primary antiphospholipid syndromes (APLS). Patients with SAID-HUS were mostly female and generally had pre-existing chronic kidney failure (OR= 3.17, 95%CI: 1.204 to 7.923; p= 0.016) compared to aHUS patients, though creatinine levels were significantly lower (216 [IQR, 108-334] $\mu\text{mol/L}$ vs. 368 [IQR, 170-722] $\mu\text{mol/L}$; p= 0.002). Patients were less likely to recover if renal replacement therapy was needed at onset (OR= 0.07; 0.02 to 0.34; p <0.0005). Two patients died. Thirty patients responded to treatment and complete remission was achieved in 25 cases. TPE did not have an early effect on TMA features at Day-7 nor Day-15 (p >0.05).

Conclusion. The management of SAID-HUS implies an early initiation of immunosuppressive drugs for flares of the associated SAID, whereas TPE seem ineffective.

Essai ECULISHU - T. Kwon, Paris

Traitement précoce de patients pédiatriques présentant un syndrome hémolytique et urémique typique par l'anticorps monoclonal anti-C5 eculizumab: essai thérapeutique prospectif randomisé contrôlé contre placebo de phase III :

Etude contrôlée multicentrique randomisée en simple insu comparant deux groupes de 50 patients ; total de 100 patients, dans 18 centres de la Société de Néphrologie pédiatrique.

Etude randomisée en 2 groupes : groupe EC : patients recevant l'eculizumab, et groupe placebo.

Objectif principal :

Evaluer l'impact d'un traitement précoce par EC sur **l'évolution de l'IRA:**

- % de patients requérant **une EER >48h**

- % de patients requérant une EER

- Durée de l'EER

- Evolution du DFG

Objectifs secondaires :

Evaluer :

- la **tolérance et l'innocuité** d'un traitement par EC,

- les **séquelles rénales** à court et moyen terme,

- la durée des **anomalies hématologiques**,

- l'incidence des **manifestations extra rénales** (neurologiques, cardiaques et digestives)

- la mortalité à court terme,

- les paramètres biologiques **d'activation de la voie alterne du Complément** et **l'inhibition du complexe d'attaque membranaire.**

Critères d'inclusion :

•patient pédiatrique (1 mois –18 ans) ;

•Atteint d'un SHU-STEC défini par :

- Thrombopénie (<150 000/mm³)
- Anémie hémolytique mécanique (hémoglobine<10g/dL, haptoglobine<LIN, LDH>LSN, présence de schizocytes)
- IRA définie par une clairance de la créatinine<75ml/min/1,73m² calculée selon Schwartz 2009
- Diarrhée prodromique et/ou présence d'une souche entérohémorragique d'*Escherichia coli* et/ou identification des gènes codant pour les toxines Stx1 ou 2 à la coproculture ou sur écouvillon rectal ;
- patient à jour des rappels de vaccination contre les germes *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* ;
- moyen de contraception efficace et fiable jusqu'à 5 mois après la fin du traitement ;
- consentement écrit des 2 parents.

Critères d'exclusion :

- SHU néonatal, SHU secondaire à une exposition médicamenteuse ou SHU lié à une infection à Pneumocoque ;
- Tumeur évolutive ;
- Lupus érythémateux systémique ou un syndrome des anti-phospholipides ;
- Infection méningococcique évolutive ;
- SHUa ou antécédent familiaux de SHUa ;
- SHU-STECC avec **atteintes sévères d'organes au moment du diagnostic initial** :
 - Atteinte neurologique (convulsions, coma, syndrome déficitaire) avec signes évocateurs de microangiopathie thrombotique à l'Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale (IRM) ;
 - Atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque, myocardite ischémique, troubles du rythme ou de conduction) ;
 - Atteinte digestive grave (pancréatite ou hépatite sévères, colite hémorragique, perforation intestinale, prolapsus rectal) ;
- Grossesse ou allaitement.

Schéma de l'étude :

Phase étude ²	Inclusion	Traitement					Suivi		
Numéro de visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Jours	-3 à -1	0	7	14	21	28	± 15 jours	± 15 jours	± 15 jours
Semaines			1	2	3	4			
Mois							2	7	13
Consentement éclairé	X								
Vaccination: N. Meningitidis ^a	X								
Antécédents médicaux	X								
Traitements associés	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signes vitaux	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation diurèse	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation nécessité de dialyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Effets indésirables/Complications du SHU-STEC	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS, plaquettes	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prélèvement urinaire ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Marqueurs d'hémolyse ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation fonction rénale ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BNP cardiaque, troponine	X	X	X	X	X	X			
ECG 12 dérivation	X	X	X	X	X	X			
Evaluation des fonctions hépatiques et pancréatiques ^e	X	X	X	X	X	X			
Prélèvement de selles ^f	X								
Sérologie LPS ^g	X			X					
Evaluation activation complémentaire ^h	X		X		X		X		
Injection ECZ ou placebo ⁱ		X	X	X	X	X			
Dosage du taux plasmatique d'ECZ libre ^j			X		X		X		
Evènements indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X
Test de grossesse ^k	X								

Résultats préliminaires :

Pas de bénéfice évident d'un traitement par EC sur:

–IRA

–Stigmates biologiques de MAT

–Survenue de manifestations extra-rénales

–Durée d'hospitalisation

•Sur des **patients atteints de SHU-STEC** dans des formes de sévérité moyenne.

SHU STX+ - B. Travert/A. Dossier, Paris

Background

Haemolytic uremic syndrome secondary to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC-HUS) occurs mainly in children, and studies in adults are scarce apart from epidemic contexts.

Methods

We performed a retrospective cohort study of STEC-HUS in adults, between 2009 and 2017, nested in the French National Reference Centre for Thrombotic Microangiopathy (TMA) cohort. Cases were defined by the coexistence of a TMA and a positive PCR for Shiga toxin (*Stx*). We collected clinical, microbiological and laboratory features of patients and analysed overall survival as first outcome to identify predictors of death.

Results

Ninety-six patients (61 women) were included. Median age was 60.5 (IQR [47.0–71.0]). The majority of cases occurred sporadically, and isolated STEC strains were mainly of non-O157 and non-O104 serogroups. *Stx* positivity was documented in extra-digestive samples in ten cases (10.4%). Thirty patients (31.3%) presented multiple predisposing factors of TMA. Sixty-one patients (63.5%) were dialyzed and 50 (52.1%) had a serious neurologic complication, including seizure, coma, or stroke. Thirty-four patients (35.4%) required mechanical ventilation. Nineteen patients (19.8%) died during hospitalization. Significant determinants of all-cause mortality in multivariate analysis were an underlying immunodeficiency (HR=3.54 [1.24–10.14], p=0.02), and severe neurologic events (HR=3.40 [1.05–11.04], p=0.04). Eculizumab was not associated with survival in unadjusted analysis (p=0.17), multivariate analysis (p=0.64), or after propensity score matching (p=0.34).

Conclusion

STEC-HUS has a mortality rate of 20% in adults. Comorbidities, especially immunodeficiency, are strongly associated with decreased survival. An active epidemiological surveillance is warranted.