



14^e réunion du CNR MAT

Vendredi 15 octobre 2021

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



Réunion présentielle et virtuelle

9h30 – 10h00. Accueil

10h00 – 10h45. Introduction - Bilan d'activité, projets à venir (P. Coppo, Paris)

10h45 – 11h15. PHRC CAPLAVIE : état des lieux (Y. Benhamou, Rouen)

11h15 – 11h45. Etude des séquelles neuropsychologiques du PTTi (A. Baba, Paris)

11h45 – 12h15. Caractéristiques des PTT sans anti-ADAMTS13 détectables (D. Simon, Rouen)

12h15 – 12h45. PTT et maladies systémiques autoimmunes (Bérangère Joly, Paris)

Déjeuner

14h00 – 14h30. PTT du sujet âgé à l'ère du caplacizumab : collaboration France-UK (T. Dutt ; visio)

14h30 – 14h45. *E. coli* O80 : caractéristiques d'un clone émergent dans le SHU STEC+ (A. Cointe, Paris)

14h45 – 15h15. Portage asymptomatique des souches STEC+ dans l'entourage des patients ayant un SHU (F. Manca Barayre, Paris)

15h15 – 15h45. Eculizumab dans les MAT secondaires: étude à promotion industrielle (Pierre Journet, Alexion)

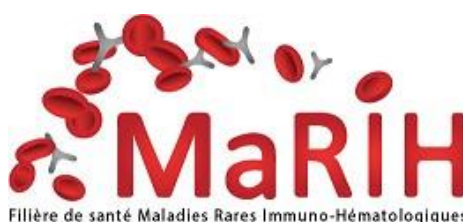
Pause

16h15 – 16h45. Cohorte de patients MAT MEDOC : état des lieux (S. Grangé, Rouen)

16h45 – 17h15. MAT post-allogreffe de CSH traitée par eculizumab (M. Peyre, Paris)

17h15 – 17h30. Atteinte rénale au cours du PTT du sujet âgé (F. Carniato, Paris)

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
2. Travaux en cours/à finaliser :	5
3. Travaux à venir :	6
4. Devenir des patients après l'épisode de PTT	7
5. Bilan DU « Microangiopathies thrombotiques et autres maladies immunologiques en Hémostase » 2021	8
6. Les RCP	11
7. Communications	13
PHRC CAPLAVIE : état des lieux (Y. Benhamou, Rouen)	13
Etude des séquelles neuropsychologiques du PTTi (A. Baba, Paris)	15
Caractéristiques des PTT sans anti-ADAMTS13 détectables (D. Simon, Rouen) ...	16
PTT et maladies systémiques autoimmunes (Bérangère Joly, Paris)	17
PTT du sujet âgé à l'ère du caplacizumab : collaboration France-UK (T. Dutt ; visio)	18
<i>E. coli</i> O80 : caractéristiques d'un clone émergent dans le SHU STEC+ (A. Cointe, Paris)	19
Portage asymptomatique des souches STEC+ dans l'entourage des patients ayant un SHU (F. Manca Barayre, Paris)	20
Eculizumab dans les MAT secondaires: étude à promotion industrielle (Pierre Journet, Alexion) (essai TMA 315)	22
Cohorte de patients MAT MEDOC : état des lieux (S. Grangé, Rouen)	25
MAT post-allogreffe de CSH traitée par eculizumab (M. Peyre, Paris)	26
Atteinte rénale au cours du PTT du sujet âgé : projet d'étude (F. Carniato, Paris) 28	

1. Bilan d'activité :

Publications

14 articles originaux (dont 8 dans des revues d'IF > 5)

[Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA.](#) Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, Pouteil-Noble C, Presne C, Vigneau C, Grangé S, Burtey S, Coindre JP, Wynckel A, Hamidou MA, Kanouni T, Azoulay E, Hié M, Chauveau D, Veyradier A, Rondeau E, Coppo P; French Reference Centre for Thrombotic Microangiopathies. Eur J Intern Med. 2021 Jun 23:S0953-6205(21)00199-0.

[Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Adults, France, 2009-2017.](#) Travert B, Dossier A, Jamme M, Cointe A, Delmas Y, Malot S, Wynckel A, Seguin A, Presne C, Hie M, Benhamou Y, Ribes D, Choukroun G, Grangé S, Hertig A, Le Gall EC, Galicier L, Daugas E, Bouadma L, Weill FX, Azoulay E, Fakhouri F, Veyradier A, Bonacorsi S, Hogan J, Frémeaux-Bacchi V, Rondeau E, Mariani-Kurkdjian P, Coppo P; Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques2. Emerg Infect Dis. 2021;27(7):1876-1885.

[Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Specificities of Adult Patients and Implications for Critical Care Management.](#) Travert B, Rafat C, Mariani P, Cointe A, Dossier A, Coppo P, Joseph A. Toxins (Basel). 2021 Apr 26;13(5):306.

[Eculizumab in gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre.](#) Grall M, Daviet F, Chiche NJ, Provot F, Presne C, Coindre JP, Pouteil-Noble C, Karras A, Guerrot D, François A, Benhamou Y, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Coppo P, Grangé S. BMC Nephrol. 2021 Jul 21;22(1):267.

[Characteristics and outcome of breast cancer-related microangiopathic haemolytic anaemia: a multicentre study.](#) Alhenc-Gelas M, Cabel L, Berger F, Delalogue S, Frenel JS, Levy C, Firmin N, Ladoire S, Desmoulins I, Heudel PE, Dalenc F, Loirat D, Dubot C, Vuagnat P, Deluche E, Mokdad-Adi M, Patsouris A, Annic J, Djerroudi L, Lavigne M, Pierga JY, Coppo P, Bidard FC. Breast Cancer Res. 2021 Jan 19;23(1):9.

[Pattern of Brain Injury in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Precaplacizumab Era.](#) Mirouse A, Legriel S, Dumas G, Labro G, Veyradier A, Zafrani L, Valade S, Hourmant Y, Boutboul D, Darmon M, Coppo P, Mariotte E, Azoulay E. Crit Care Med. 2021 Jun 24. doi: 10.1097/CCM.0000000000005164.

[Diagnosis and follow-up of thrombotic thrombocytopenic purpura with an automated chemiluminescent ADAMTS13 activity immunoassay.](#) Beranger N, Benghezal S, Joly BS, Capdenat S, Delton A, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Dec 15;5(1):81-93.

[Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood treated by caplacizumab, about 3 cases.](#) Boudali J, Hallak B, Haeck M, Sellier-Leclerc AL, Ulrich M, Coppo P, Tellier S, Provôt F. J Nephrol. 2021 Feb 22. doi: 10.1007/s40620-021-00992-5.

[Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis.](#) Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Minkue Mi Edou J, De Winter H, Callewaert F. Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2137-2141.

[Identification of a novel genetic locus associated with immune mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Stubbs MJ, Coppo P, Cheshire C, Veyradier A, Dufek S, Levine AP, Thomas M, Patel V, Connolly JO, Hubank M, Benhamou Y, Galicier L, Poullin P, Kleita R, Gale DP, Stanescu H, Scully MA. Haematologica. 2021 Feb 18. doi: 10.3324/haematol.2020.274639.

[Modifying ADAMTS13 to modulate binding of pathogenic autoantibodies of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Graça NAG, Ercig B, Carolina Velásquez Pereira L, Kangro K, Kaijen P, Nicolaes GAF, Veyradier A, Coppo P, Vanhoorelbeke K, Männik A, Voorberg J. Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2619-2630.

[N-glycan-mediated shielding of ADAMTS13 prevents binding of pathogenic autoantibodies in immune-mediated TTP.](#) Ercig B, Graça NAG, Kangro K, Arfman T, Wichapong K, Hrdinová J, Kaijen P, van Alphen FPJ, van den Biggelaar M, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, Coppo P, Reutelingsperger C, Nicolaes GAF, Männik A, Voorberg J. Blood. 2021 May 13;137(19):2694-2698.

[Anti-ADAMTS13 autoantibody profiling in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura patients.](#) Kangro K, Roose E, Joly BS, Sinkovits G, Falter T, von Auer C, Rossmann H, Reti M, Voorberg J, Prohászka Z, Lämmle B, Coppo P, Veyradier A, De Meyer SF, Männik A, Vanhoorelbeke K. Blood Adv. 2021 Sep 14;5(17):3427-3435.

[Anti-cysteine/spacer antibodies that open ADAMTS13 are a common feature in iTTP.](#) De Waele L, Curie A, Kangro K, Tellier E, Kaplanski G, Männik A, Tersteeg C, Joly BS, Coppo P, Veyradier A, De Meyer SF, Roose E, Vanhoorelbeke K. Blood Adv. 2021 Sep 24;bloodadvances.2021004971.

2. Travaux en cours/à finaliser :

1. PTT :

- **Caractéristiques du PTTi chez le sujet âgé à l'ère du caplacizumab** (collaboration CNR-MAT/UK)
- **Ciclosporine préemptive chez les patients non-répondeurs au rituximab** (C. Comparon et al.)
- **Pu/Cu et PA au cours des MAT: des outils pour améliorer le French Score ?** (Y. Delmas; M. Eloit/A. Joseph/JF Augusto/JM Halimi)
- **Caractéristiques des PTT sans anticorps anti-ADAMTS13 identifiés** (D. Simon/Benhamou/Veyradier et al.)

- **Grossesses + ATCD de PTTi: 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. Mise en forme des résultats/article en cours (M. Lescroart)**

3. SHU/autres MAT :

- Eculizumab dans les MAT post-gemcitabine (collaboration Alexion)
 - Epidémiologie des MAT post-médicamenteuses
 - Eculizumab dans les MAT post-allogreffe (Marion Peyre)
- } S. Grangé (Rouen)

3. Travaux à venir :

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

- dans le PTT congénital (étude de phase 3) (*au moins 5 patients inclus*) - *Extension*
- dans le PTT autoimmun (étude de phase 2) (*2 patients inclus*)

Etude de phase 3 dans le PTT autoimmun à venir (2022)

- PHRC CAPLAVIE: traitement par caplacizumab en fonction de l'activité ADAMTS13
Ouvert aux inclusions depuis 6 mois; 9 patients inclus.

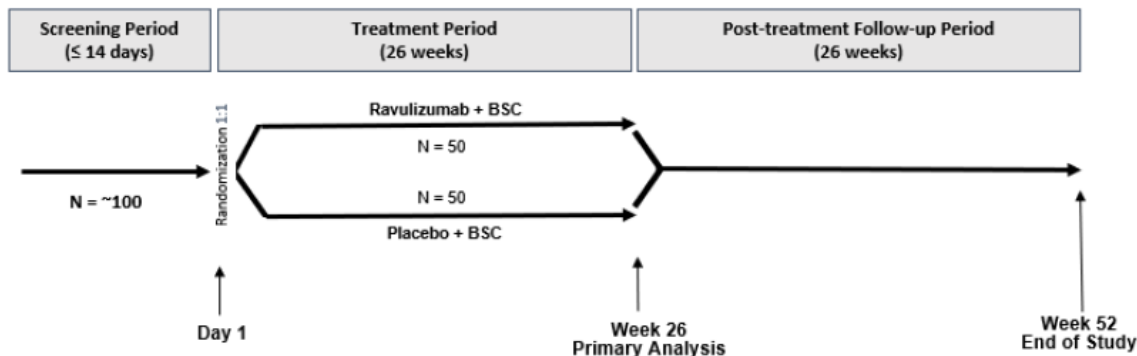
- Réflexion autour de futurs protocoles « PEX-free ».

- Ravulizumab dans les MAT secondaires (Alexion) :

Le protocole pose la question importante de la place des anti-complément dans les MAT secondaires, qui à l'heure actuelle n'est pas bien définie. Les critères d'inclusion/non inclusion sont restrictifs, et pour plusieurs MAT secondaires la question restera ouverte (SHU-STEC+ de l'adulte, MAT post-chimiothérapie).

1.2. Schema

Figure 1: Study Design Schematic



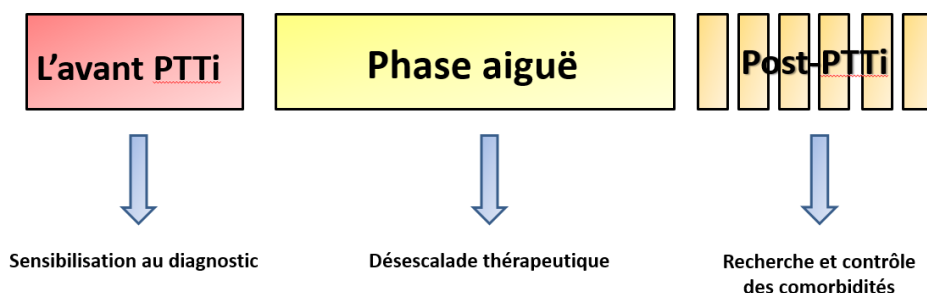
Note: Randomized participants will receive a weight-based loading dose on Day 1, followed by weight-based maintenance dosing on Day 15 and then q8w. Weight-based dosing regimen will be based on the last recorded study visit body weight.

Critères d'exclusion nombreux:

4. TMA due to hematopoietic stem cell transplantation ≤ 12 months of Screening
5. Primary and secondary glomerular diseases other than lupus
6. Diagnosis of primary antiphospholipid antibody syndrome
7. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections including but not limited to Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome
18. Human immunodeficiency virus (HIV) infection (evidenced by HIV-1 or HIV-2 antibody titer, or documented negative HIV-1/HIV-2 tests within 6 months prior to Screening)
19. History of malignancy within 5 years of Screening with the exception of nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ of the cervix that has been treated with no evidence of recurrence

Exclusion de plusieurs situations où la question du blocage du complément se pose

4. Devenir des patients après l'épisode de PTT Problématiques dans le PTTi



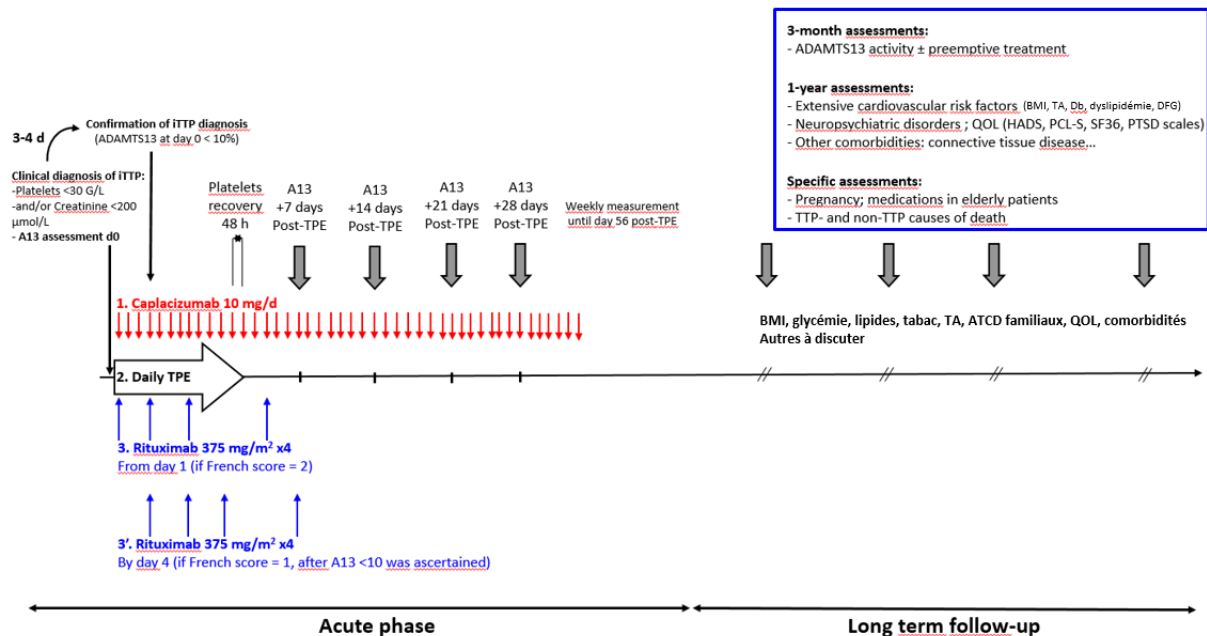
- Notre vision du PTT a changé maintenant que la prise en charge de la phase aiguë permet des guérisons dans la grande majorité des cas.

- Les patients guérissant d'un PTT sont exposés à de multiples comorbidités (événements cardiovasculaires, maladies autoimmunes systémiques, syndrome dépressif et séquelles neuro-psychologiques, cancers), impactant la qualité de vie, mais aussi l'espérance de vie.

- Enfin, certains événements comme en particulier les AVC ischémiques pourraient survenir de manière plus fréquente chez les patients conservant un déficit (même partiel en ADAMTS13).

- Il est donc nécessaire de mieux comprendre l'épidémiologie de ces comorbidités et de les prendre en charge. Un plan d'exploration a été proposé.

Plan d'exploration plus complète:



Définition d'un « exposome », conditionnant un seuil d'activité ADAMTS13 ?

5. Bilan DU « Microangiopathies thrombotiques et autres maladies immunologiques en Hémostasie » 2021

29 inscriptions finalisées pour 2021 (28 ont passé l'examen)

24 étudiants ont eu >10/20; quelques 18 et 19 (certains étaient des praticiens); 4 sont < 10/20

Oral de rattrapage (N=2): 10/20

Retours satisfaisants+++ de la part des étudiants, qui ont beaucoup apprécié les cas cliniques.

Pour la prochaine session, **5 séances de cas cliniques ont été ajoutées.**

Diplôme Universitaire « Microangiopathies thrombotiques et autres maladies immunologiques en Hémostase » Année 2022



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

Lundi 21 mars. Matin

- | | |
|--|-----------------|
| - 9h00 – 10h00. Endothélium et rhéologie | Vincent Richard |
| - 10h00 – 12h00. ADAMTS13 et facteur Willebrand | Agnès Veyradier |
| - 12h00 - 13h00. PTT : immunopathologie, réponse anti-ADAMTS13 | Paul Coppo |

Après-midi

- | | |
|---|------------------------|
| - 14h00 – 16h00. PTT : épidémiologie et clinique, pronostic | E. Mariotte/E. Azoulay |
| - 16h00 – 18h00. PTT : thérapeutique | Ygal Benhamou |

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

Mardi 22 mars. Matin

- | | |
|--|--------------------|
| - 9h00 – 11h00. Complément et SHU atypique | V. Frémeaux-Bacchi |
| - 11h00 – 13h00. SHU atypique: clinique et thérapeutique | Eric Rondeau |

Après-midi

- | | |
|------------------------------------|-----------------|
| - 14h00 – 16h00. Cas cliniques (1) | François Provôt |
| - 16h00 – 18h00. Cas cliniques (2) | Lionel Galicier |

Mercredi 23 mars. Matin

- 9h00 - 11h00. Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- 11h00 - 12h00. Les nouveaux anti-complément

Régis Peffault de Latour
Julien Zuber

Après-midi

- 14h00 - 16h00. Cas cliniques (3)

Paul Coppo

Module 3. MAT au cours de la grossesse (PTT, SHU, hémorragies du post-partum, HELLP syndrome, éclampsie). PTT à révélation pédiatrique.

Lundi 28 mars. Matin

- 9h00 - 10h00. PTT à révélation pédiatrique
- 10h00 - 11h00. Physiologie de l'hémostase au cours de la grossesse
- 11h00 - 12h00. PTT au cours de la grossesse

Bérandère Joly
Bérandère Joly
Nicolas Béranger

Après-midi

- 14h00 - 16h00. Pré-éclampsie/HELLP, hémorragies du post-partum
- 16h00 - 18h00. SHU au cours de la grossesse

Vassili Tsatsaris
Alexandre Hertig

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

Mardi 29 mars. Matin

- 9h00 - 10h00. SHU à shigatoxine, SHU post-infectieux
- 10h00 - 12h00. MAT, cancer, antinéoplasiques, médicaments
- 12h00 - 13h00. MAT et maladies systémiques

Antoine Dossier
Steven Granger
Nihal Martis

Après-midi

- 14h00 - 16h00. MAT et urgences hypertensives

Jean-Michel Halimi

Mercredi 30 mars. Matin

- 9h00 - 10h00. MAT post-allogreffe
- 10h00 - 11h00. Hémostase au cours de l'infection à COVID19
- 11h00 - 13h00. Cas cliniques (4)

Flore Sicre
David Smadja
Yahsou Delmas

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

Jeudi 31 mars. Matin

- 9h00 - 10h00. Anticorps anti-protéine S et C
- 10h00 - 11h00. Thrombopénies induites par l'héparine
- 11h00 - 12h00. Hémophilies acquises, Willebrand acquis

Delphine Borgel
Nadine Ajzenberg
Hervé Levesque

Après-midi

- 14h00 - 16h00. Syndrome des antiphospholipides et CAPS
- 16h00 - 18h00. Cas cliniques (5)

Ygal Benhamou
Miguel Hié

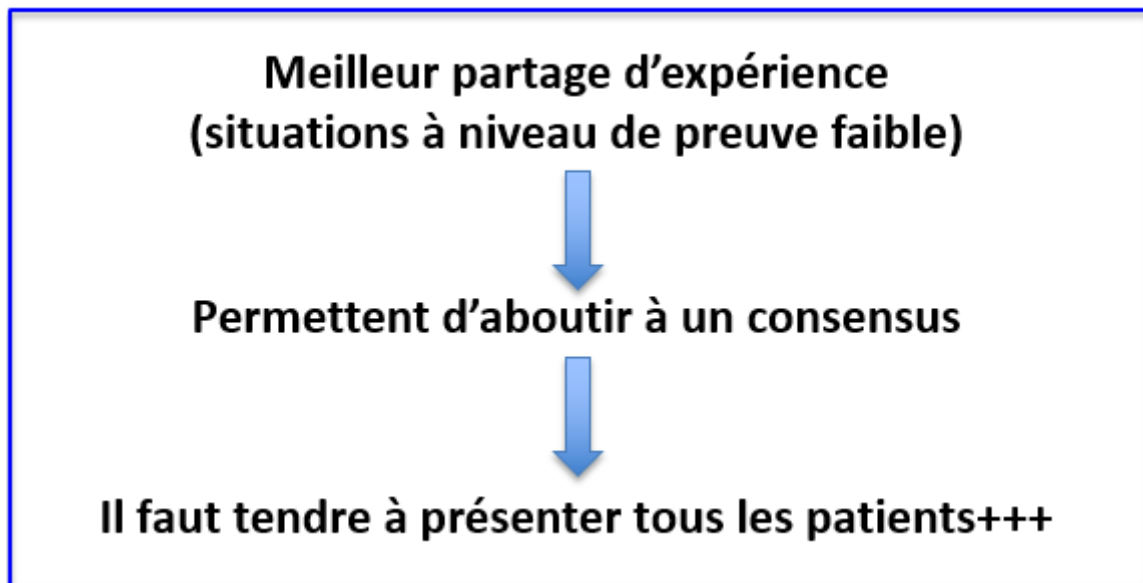
6. Les RCP

Les premiers jeudis de chaque mois (15 heures)

11 RCP; 3 à 6 patients; tout type de MAT+++

Présentation des cas le plus souvent pour validation rétrospective

Secrétaire de RCP: Endjy Bhagouandine/filière MARIH



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"/> Diagnostic <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

Lien permanent:

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

7. Communications

PHRC CAPLAVIE : état des lieux (Y. Benhamou, Rouen)

Etude de phase II, simple bras, de non infériorité, évaluant un schéma de traitement par caplacizumab dans le PTTi de l'adulte dont la durée est déterminée par le délai d'amélioration de l'activité ADAMTS13 (PI : Y. Benhamou).

Objectif primaire : évaluer l'efficacité d'un traitement par caplacizumab dont la durée est conditionnée par le délai d'amélioration de l'activité ADAMTS13 (activité $\geq 20\%$), sur les taux de mortalité, de maladie réfractaire et d'exacerbation à 30 jours de prise en charge.

Objectifs secondaires :

a. évaluer l'efficacité d'un traitement par caplacizumab dont la durée est conditionnée par le délai d'amélioration de l'activité ADAMTS13 (activité $\geq 20\%$) sur les paramètres suivants :

- délai de réponse au traitement évalué par le taux de plaquettes ;
- durée du traitement par échanges plasmatiques et volume de plasma correspondant ;
- prévalence des séquelles neuro-cognitives ;
- qualité de vie.

b. étude coût-efficacité

c. évaluer la tolérance.

Sur la base de l'étude de vraie vie publiée précédemment, 75% des patients recevant le rituximab dès le diagnostic ont une activité ADAMTS13 protectrice (activité $\geq 20\%$) à J35. L'arrêt du caplacizumab dès l'obtention d'une valeur d'ADAMTS13 protectrice, survenant d'autant plus rapidement que le rituximab est débuté dès le diagnostic, devrait permettre une économie de 1,5 millions d'euros.

Nombre de patients à inclure : 50 ou 119.

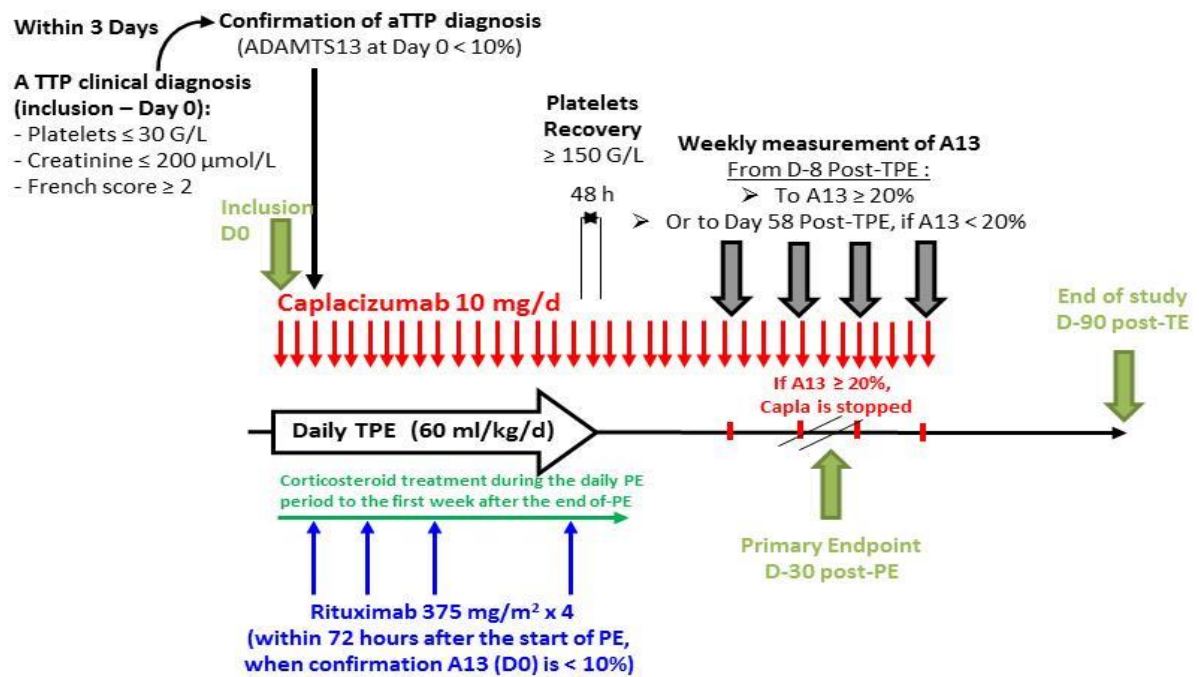
Durée de la période d'inclusion : 24 mois.

Durée de suivi des patients : 120 jours.

Durée totale de l'étude : 28 mois.

Centres participants : 25 centres du CNR-MAT.

Déroulement de l'étude :



1^{ère} inclusion en Avril 2021. Neuf patients inclus au 15 octobre 2021. 21 centres sur 25 ouverts.

Centres	inclusion
Rouen	2
Saint Antoine	3
Saint Louis	2
Marseille	1
Caen	1

Perspective :

Sur la base de l'efficacité du régime triple (échanges plasmatiques, immunosuppression et caplacizumab), un traitement sans échanges plasmatiques pourrait s'envisager, avec un remplacement des plasmaphèreses par des perfusions de plasma : l'étude « PEX-FREE ».

Une lettre d'intention a été déposée pour obtenir un PHRC national.

Le design de l'étude sera similaire à celui de CAPLAVIE.

Etude des séquelles neuropsychologiques du PTTi (A. Baba, Paris)

Les patients survivants d'un épisode de PTT autoimmun conservent typiquement des séquelles neuro-psychiques, réalisant un tableau associant fatigue intense, pertes de mémoire et difficultés à se concentrer, céphalées, tristesse, reviviscence, troubles du sommeil, anxiété intense...

Des troubles cognitifs peuvent être mis en évidence dans 75% des cas : troubles de l'attention/concentration, traitement de l'information, « apprentissage par cœur », production de langage..., compatibles avec des lésions microcirculatoires. Pas de lien net avec l'âge, le nombre d'épisodes et la présence d'une atteinte neurologique à la phase aiguë (Kennedy et al., Transfusion 2009).

De même, 40% à 60% des patients peuvent avoir un syndrome dépressif dans les suites d'un PTT (sévère dans 15% des cas), ainsi qu'un syndrome anxieux (20% des cas) qui impactent sur la qualité de vie (Han et al., Am J Hematol 2015 ; Riva et al., Haematologica 2020).

L'objectif de ce travail est d'étudier les séquelles psychiatriques du PTT et de sa prise en charge, de connaître et améliorer le traitement de ces séquelles, d'évaluer l'impact des nouvelles thérapies sur la survenue de ces séquelles et de définir des facteurs prédictifs de ces anomalies.

Pour cela, nous proposons de soumettre à des patients adultes ayant guéri d'un PTT autoimmun et pris en charge au sein des centres composant le CNR-MAT une lettre explicative et trois auto-questionnaires, à remplir avec le praticien en consultation ou par le patient lui-même (durée totale du questionnaire : 30 mn). Les questionnaires ont été envoyés entre janvier et août 2021 ; des questionnaires supplémentaires seront envoyés si le nombre de réponses est estimé insuffisant. Un groupe témoin non-PTT sera constitué au sein de l'entourage des investigateurs et au sein de la population générale.

Le questionnaire préalable comporte 7 questions (travail et difficulté à une reprise de l'activité professionnelle : 3 questions ; antécédents personnels avant le PTT : 4 questions).

Les autres questionnaires sont le HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), le PCS (Post-Traumatic Disorder Checklist Scale), et le SF-36 (Short Form survey-36). Les résultats de ces tests seront corrélés à la présentation clinique initiale et aux caractéristiques du traitement.

A ce jour 182 courriers ont été envoyés ; 92 réponses ont été obtenues, chez des patients ayant présenté un PTT entre décembre 2007 et juillet 2020. 47% des patients ont reçu du caplacizumab (patients donc assez récents).

Cette évaluation neuro-psychiatrique, sur la base de ce travail, sera à proposer plus systématiquement aux patients au cours du suivi.

Caractéristiques des PTT sans anti-ADAMTS13 détectables (D. Simon, Rouen)

Au sein de PTT acquis de l'adulte, 22% des patients ont un déficit sévère acquis en ADAMTS13 au diagnostic sans que l'on puisse identifier d'anticorps anti-ADAMTS13 (concentration < 25 UI/ml) (Mariotte et al., Lancet Haematol 2016). Ces formes de PTT sont celles s'associant plus souvent à un contexte particulier (cancer, infection incluant le VIH, maladie systémique...). Les caractéristiques de ces patients et leur réponse au traitement immunosuppresseur sont encore peu précisées. L'objectif de ce travail est de mieux caractériser ces patients et leur évolution.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique du registre du CNR-MAT, entre janvier 2000 et décembre 2020.

Sur 1325 patients ayant présenté un premier épisode de PTT, 273 avaient un déficit sévère acquis en ADAMTS13 sans anticorps associés, avec des données exploitables (190 associés à un contexte particulier [cancer, infections, transplantation, maladies autoimmunes...] et 83 sans contexte associé).

Les patients avec contexte associé ont une insuffisance rénale plus sévère, une thrombopénie un peu moins profonde mais une anémie plus marquée, et reçoivent moins souvent un traitement immunosuppresseur et des échanges plasmatiques. Le pronostic à court terme est moins bon (davantage de décès) mais ils rechutent moins à long terme (probablement grâce au contrôle du contexte associé). Malgré l'absence d'anti-ADAMTS13, la réponse au rituximab est élevée. Le mécanisme du déficit sévère en ADAMTS13 reste à préciser.

PTT et maladies systémiques autoimmunes (Bérangère Joly, Paris)

Les patients atteints de PTTi peuvent présenter une maladie systémique associée plusieurs années avant le diagnostic de PTTi (10% des cas), pendant, ou après le diagnostic de PTTi (des mois ou années après le diagnostic, au cours du suivi) (6,5% des cas pour chaque). Les deux principales maladies systémiques autoimmunes sont le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Sjögren. Au diagnostic de PTTi, la présence d'anticorps antinucléaires de spécificité anti-SSA et d'anticorps anti-ADN natif est associé à la survenue d'une maladie systémique au cours du suivi (Roriz et al., *Medicine* 2015). Sur l'ensemble de la cohorte des PTTi, un contexte de maladie autoimmune est retrouvé dans 14% des cas de PTTi associés à des anti-ADAMTS13, et dans 4% des cas de PTT acquis sans anti-ADAMTS13 associés (Mariotte et al., *Lancet Haematol* 2016).

Le but de ce travail est d'étudier sur un plus grand nombre de patients la prévalence et les caractéristiques des maladies autoimmunes associés à un PTTi, à partir des données du registre français du CNR-MAT, avec l'idée d'améliorer le diagnostic (parfois difficile quand le PTT et la maladie autoimmune surviennent en même temps chez le patient), de préciser les caractéristiques de la réponse au traitement du PTT et de la maladie autoimmune, et de mieux préciser la prévalence de la survenue d'une maladie autoimmune au cours du suivi. Actuellement, 237 patients ayant un PTT acquis ont une maladie autoimmune associée (sur un total de 987 MAT associées à une maladie autoimmune). Chez les patients atteints de PTT acquis, ces maladies sont des connectivites (lupus, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, myopathies inflammatoires, connectivites mixtes sclérodermies), des vascularites, des SAPL/CAPS, puis des maladies spécifiques d'organe (endocrinopathies et MICI, SNC), des cytopénies autoimmunes et des patients ayant seulement des signes biologiques d'autoimmunité. Dans 21% des cas, ces PTT avec MAI s'associent à d'autres conditions (grossesses, infections dont VIH, plus rarement greffe et cancer).

Chez ces patients, l'étude de la conformation d'ADAMTS13 sera réalisée (collaboration équipe K. Vanhoorelbeke ; Belgique). De plus, une étude des allèles du système HLA sera réalisée afin de déterminer si les allèles habituels observés dans le PTTi (DRB1*11- DQB1*03 à risque ; DRB1*04 protecteur) sont également observés dans cette population de patients avec un terrain plus particulièrement propice à l'autoimmunité.

PTT du sujet âgé à l'ère du caplacizumab : collaboration France-UK (T. Dutt ; visio)

- This work involves the collaboration of the UK TTP Registry (represented by Tina Dutt, Rebecca Shaw and Marie Scully) and the French CNR-MAT (represented by Paul Coppo).
- This work aims to describe the prognosis of patients with iTTP treated with a regimes including caplacizumab, in an order to assess whether the addition of caplacizumab allows improving the historically dismal prognosis of iTTP in the elderly and any other considerations related to using such regimes in this patient group. This work should also provide details on the epidemiology of venous thromboembolic events in iTTP patients.
- For this, the UK group and the CNR-MAT will share their data and ensure that that the necessary consents and approvals are in place for their data collection. Each group will send to the other the data of iTTP patients treated with a regimen including caplacizumab. The UK group analyzed ~ 105 patients, and the CNR-MAT ~ 120 patients.
- Elderly and younger patients with iTTP and treated with a caplacizumab-containing regimen are compared regarding response to treatment, prognosis and outcome.
- This work should address whether caplacizumab is able to overcome the impact of age in iTTP prognosis.

E. coli O80 : caractéristiques d'un clone émergent dans le SHU STEC+ (A. Coite, Paris)

L'épidémiologie mondiale des ECEH change, avec une diminution de la prévalence du sérotype O157 et l'émergence du sérotype O80 :H2, décrit pour la première fois en France en 2005. En 2020, le sérotype O80 représentait 25,8% de l'ensemble des sérotypes (seconde place après O26). En 2019, O80 :H2 représente le 3^è sérotype en Europe (9% des SHU).

Le sérotype O80 :H2 est sporadique et d'apparition saisonnière (75% des cas entre juillet et octobre). Le réservoir n'est pas encore identifié avec certitude (bovin ?).

Au plan clinique, les patients infectés par le sérotype O80 sont des enfants, typiquement avant un an (0 cas > 6 ans). Cependant, chez les patients atteints de SHU, il semble devenir un sérotype majeur (6/8 patients adultes avec SHU ; dont 3 transplantés rénaux) (donnée monocentrique). Le portage asymptomatique est exceptionnel et les patients présentent une diarrhée prodromique en général moins importante mais de durée comparable à celle du sérotype O157. L'atteinte rénale est moindre et des formes purement hématologiques peuvent se voir. Des infections invasives peuvent se voir (3,3% des cas) (bactériémies, abcès profonds), essentiellement chez l'adulte. Des rechutes ont été décrites.

Au plan thérapeutique, le sérotype O80 :H2 peut être multirésistant aux antibiotiques, exposant les patients à un risque d'infection invasive. La meilleure alternative est l'association ceftriaxone/azithromycine qui permet une libération de shigatoxine acceptable (par rapport à la ciprofloxacine).

L'acquisition par ce clone d'un plasmide pathogène pourrait le rendre plus pathogène (virulence extra-intestinale et résistance aux antibiotiques), surtout chez l'adulte. Les raisons de l'émergence de ce sérotype restent à préciser.

Portage asymptomatique des souches STEC+ dans l'entourage des patients ayant un SHU (F.

Manca Barayre, Paris)

Le SHU STEC+ est la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de 3 ans ; il résulte d'une infection à *E. coli* entéro-hémorragique (EHEC) productrice d'une shigatoxine ; l'infection se transmet à l'homme à partir des bovins (ingestion de viande hachée insuffisamment cuite ou de lait non pasteurisé). L'incidence annuelle de cette complication est de 1,46 cas pour 100.000 personnes.années avec des variations saisonnières et régionales. La morbidité est importante mais la mortalité reste faible. Il existe 5 sérotypes majeurs d'EHEC : O157 ;H7, O26 ;H11, O103 ; H2, O111 ;H8, O145 ;H28. Les EHEC dites typiques adhèrent à la muqueuse intestinale grâce à des lésions d'attachement et d'effacement, secondaires à l'action de certaines protéines notamment l'intimine, produit du gène *eae*.

La shigatoxine est le principal facteur de virulence des EHEC. Après avoir traversé la bordure en brosse des entérocytes, elle se fixe sur les leucocytes et est transportée sur l'endothélium vasculaire où son récepteur est exprimé (globotriaosyl céramide-3, Gb3), surtout au niveau du rein. L'endothélium est alors mis à nu et des lésions de MAT se développent. Le diagnostic des infections à EHEC se fait par PCR (amplification génique des gènes de la shigatoxine ou de l'intimine).

Les raisons pour lesquelles certains patients développent un SHU et d'autres pas restent encore incomprises. Nous ne savons pas également quelle est la fréquence du portage des EHEC dans l'entourage des patients ayant présenté un SHU post-diarrhée et s'il peut exister certains facteurs endogènes ou exogènes (tels que la prise d'Azithromycine) modifiant la prévalence de ce portage. Ce travail est une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients pédiatriques présentant un diagnostic de SHU post-diarrhée entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2020 sur l'hôpital Robert Debré, N=151. 113 PCR shigatoxine sont revenues positives, soit environ 75% de la population de SHU post-diarrhée. Les 2 sérogroupes majoritaires étaient O26 (26%) et O157 (19%). Presque 60% des patients ont été traités par Azithromycine au cours du séjour dans le service. Il ne semblait pas exister de différence de prescription d'Azithromycine au cours les années. Il n'y avait pas de différence significative entre les SHU typiques traités par Azithromycine et ceux qui ne l'ont pas été, notamment sur la présence de complications.

Plus de la moitié des personnes de l'entourage ayant fourni un échantillon de selle étaient les parents, et 40% provenaient de la fratrie. Une PCR shigatoxine est revenue positive dans 23% des cas et aucune personne de l'entourage n'a développé de symptôme compatible avec un SHU. Il existait un risque augmenté de retrouver la shigatoxine dans les selles de l'entourage si le cas index avait < 2 ans ou s'il présentait des diarrhées sanglantes à l'admission. Le sérotype ou le traitement par antibiothérapie du cas index ne modifiaient pas le risque de détecter la shigatoxine dans l'entourage. Lorsque la personne de l'entourage appartenait à la fratrie du cas index (et non aux parents), il existait un risque très augmenté de retrouver le EHEC dans les selles, de même que lorsqu'il existait une différence d'âge inférieure à 5 ans

entre le cas index et la personne de l'entourage. Il s'agit d'un taux plus élevé qu'en population générale puisqu'une récente étude française sur presque 1000 enfants asymptomatiques a montré qu'il existait une fréquence de portage de EHEC d'environ 1%. Une étude italienne a retrouvé 17% de portage de EHEC autour de 39 cas d'infection à EHEC avec également une prévalence plus élevée au sein de la fratrie (35%). Une autre étude argentine cependant ne retrouvait que 12% de portage de EHEC dans l'entourage des patients ayant présenté un SHU. L'origine de ces différences n'est pas claire. Hypothèses : susceptibilités génétiques en fonction des pays ou des différences environnementales, telles que des modifications d'alimentation en fonction du lieu de résidence ? Rôle du microbiote intestinal ? Rôle de celui-ci dans l'âge de survenue du SHU ? Ces résultats montrent par ailleurs que la transmissibilité intrafamiliale participe à la diffusion et à la contamination par l'EHEC.

En faveur de ces hypothèses, une étude de 2011 chez la souris a montré que certaines bifidobactéries utilisées dans l'industrie alimentaire contribuaient à protéger contre le décès dû à E. Coli O157H7 via une production d'acétate augmentée ; ces bifidobactéries réduisent significativement l'adhésion de E. Coli O157H7 aux cellules in vitro. Un autre principal mécanisme de protection de l'intestin par les bifidobactéries est l'inhibition de la Shigatoxine.

Second argument : le récepteur Gb3, cible des shigatoxines, est sur-régulé en présence de butyrate, substance notamment produite lors d'un régime riche en fibres. Un régime riche en fibres chez la souris influence l'évolution vers un SHU après une infection à EHEC O157H7, via une surexpression du récepteur Gb3 au niveau intestinal.

Eculizumab dans les MAT secondaires: étude à promotion industrielle (Pierre Journet, Alexion)
(essai TMA 315)

Titre abrégé : Étude de phase 3 du ravulizumab dans les MAT secondaires.

Justification : Le développement d'une MAT fait souvent suite à l'activation du complément par un élément déclencheur. Les éléments déclencheurs incluent les infections, les expositions aux médicaments, les maladies auto-immunes, les greffes (organe solide ou moelle osseuse), l'hypertension maligne et la grossesse. La présence d'un ou de plusieurs de ces éléments déclencheurs est à prendre en compte dans le diagnostic du SHUa, un type de MAT médié par le complément. Le premier inhibiteur du C5 du complément approuvé, l'eculizumab, a montré son efficacité sur le SHUa dans des études cliniques et sur les MAT déclenchées par une transplantation rénale dans les données réelles du registre mondial du SHUa. Plusieurs études monocentriques ont suggéré l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement des SHUa avec facteurs déclencheurs. Toutefois, la plupart des études évaluant l'efficacité sur cette population sont des études rétrospectives monocentriques à un bras ou ne tenant pas compte de la gravité de la présentation ou de la durée du traitement. Par conséquent, une étude contrôlée randomisée est requise pour évaluer l'efficacité de l'inhibition du C5 dans les MAT associées à un facteur déclenchant.

Les études de phase 3 avec le ravulizumab ont démontré son efficacité dans le traitement du SHUa chez les patients adultes et pédiatriques. Dans ces études, le traitement par ravulizumab a permis d'obtenir une inhibition complète de la partie terminale du complément, entraînant une réponse complète de la MAT définie par la normalisation des paramètres hématologiques et l'amélioration de la fonction rénale chez la plupart des patients. La population de ces études incluait des patients présentant une MAT après une transplantation rénale ou une grossesse, mais excluait d'autres éléments déclencheurs tels que les infections, les expositions aux médicaments ou les maladies auto-immunes.

L'objectif de cette étude est d'étudier l'efficacité et l'innocuité du ravulizumab administré par perfusion intraveineuse (IV) par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de MAT associée à différents facteurs déclenchants.

Critères d'inclusion

1. Avoir ≥ 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé
2. Peser ≥ 30 kg à la sélection
3. Masculin et féminin

Caractéristiques de la maladie

4. Le diagnostic de la MAT dans les ≤ 14 jours avant la sélection doit être associé à au moins 1 des éléments déclencheurs suivants :

- a. Maladie auto-immune (néphropathie lupique, sclérose systémique associée à une MAT [ScS-MAT])
 - b. Infection
 - c. Transplantation d'organe solide (rein, pancréas, foie, cœur, intestin grêle)
 - d. Médicaments
 - e. Hypertension maligne
5. Confirmation de tous les tests de laboratoire suivants pendant la période de sélection, selon les résultats du laboratoire central :
- a. Numération plaquettaire $< 150\ 000/\mu\text{L}$
 - b. Lactate déshydrogénase $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ et hémoglobine $\leq \text{LIN}$ (selon l'âge et le sexe)
 - c. Insuffisance rénale aiguë telle que définie par l'atteinte de 1 ou plusieurs des critères suivants :
 - Diminution du DFGe $\geq 50\ %$ par rapport à la valeur pré-MAT (la valeur pré-MAT doit être ≤ 12 mois avant la sélection)
 - Si le DFGe pré-MAT dans les 12 derniers mois n'est pas disponible, nouvelle Insuffisance rénale aiguë avec un DFGe $\leq 30\ \text{ml/min}/1,73\ \text{m}^2$
 - Nouvelle dialyse due à la MAT exigeant > 1 séance pour un maximum de 2 semaines avant la sélection

Principaux critères d'exclusion

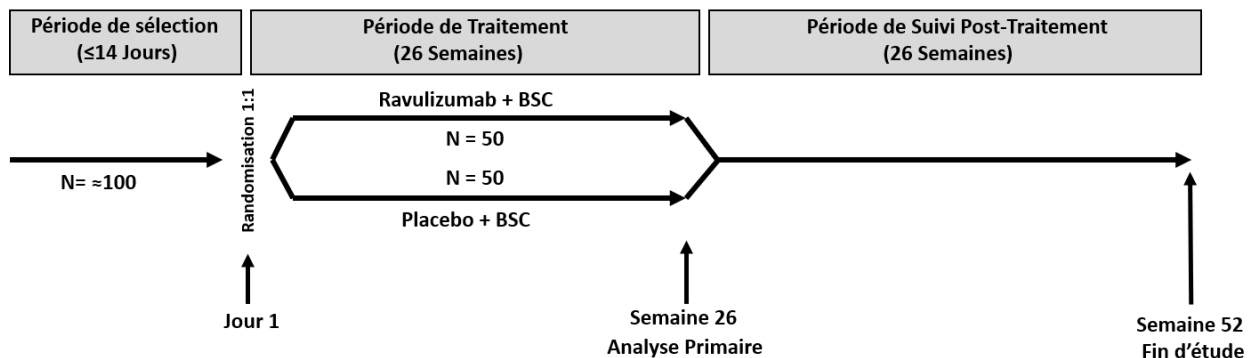
1. Toute mutation génétique connue causant un SHUa
2. SHUa du post-partum
3. Maladie Rénale Chronique connue avec un DFGe $\leq 45\ \text{ml/min}/1,73\ \text{m}^2$ quelle qu'en soit la cause
4. MAT causée par une greffe de cellules souches hématopoïétiques ≤ 12 mois de la sélection
5. Maladies glomérulaires primaires et secondaires autres que le lupus
6. Diagnostic d'un syndrome des anti-phospholipides primaire
7. Infections par la bactérie *Escherichia coli* productrice de shigatoxine, y compris mais sans s'y limiter le SHU lié à la shigatoxine
8. Déficit héréditaire ou acquis connu en ADAMTS13 (activité $< 5\ %$)
9. Test de Coombs direct positif
10. Diagnostic d'une CIVD
11. Présence d'une septicémie dans les 7 jours précédents la sélection ou pendant la sélection
12. Présence d'une gammopathie monoclonale
13. Insuffisance ou défaillance connue de la moelle osseuse mise en évidence par des cytopénies
14. Biopsie rénale (si disponible) montrant une fibrose interstitielle avec une atrophie tubulaire, ou une glomérulosclérose, ou une formation de croissants $\geq 50\ %$

15. Chez les transplantés, présence d'un rejet du greffon cellulaire ou humoral (médié par anticorps) confirmé
16. Durée de vie < 6 mois, hospice ou soins palliatifs
17. Infection à *N meningitidis* non résolue
18. Infection par le VIH
19. Antécédents de malignité dans les 5 ans précédant la sélection, à l'exception du cancer de la peau non-mélanome ou du carcinome in situ du col de l'utérus traité sans signe de récurrence

Autres exclusions

20. Femmes enceintes, allaitantes ou qui envisagent une grossesse pendant l'étude

Schéma de la conception de l'étude



Remarque : les participants randomisés recevront une dose de charge calculée selon leur poids au Jour 1, suivie d'une dose de maintenance, également calculée selon leur poids, au Jour 15 puis q8s. La posologie en fonction du poids sera basé sur le poids enregistré lors de la dernière visite.

Abréviations : BSC = Best Supportive Care (meilleurs soins de soutien) ; q8s = toutes les 8 semaines ; MAT = microangiopathie thrombotique.

L'étude soulève une question importante puisqu'elle devrait permettre de mieux préciser la place des anti-complément dans les MAT secondaires, qui est encore très débattue. Il faut donc encourager les inclusions+++++. On peut regretter que cette étude présente des critères d'inclusion très restrictifs et ne permette pas d'évaluer toutes les situations de MAT secondaires (MAT post-chimiothérapie, SHU à STEC notamment).

Les centres ouverts en France pour cette étude sont :

- GHU AP-HP-Sorbonne – Université (Saint-Antoine – Tenon) (P. Coppo, E. Rondeau)
- Service de Néphrologie - CHU de Lille (F. Provôt)
- Service de Néphrologie – CHU de Montpellier (M. Le Quintrec)
- Service de Néphrologie – CHU de Bordeaux (Y. Delmas)

Cohorte de patients MAT MEDOC : état des lieux (S. Grangé, Rouen)

Les MAT secondaires représentent la part de patients la plus importante alors que le PTT et le SHU (STEC+ et atypique) représentent une minorité de cas (Mariotte et al., Lancet Haematol 2017). Cela est particulièrement vrai pour les MAT associées à des médicaments (incluant les MAT post-chimiothérapie), dont l'épidémiologie reste encore mal connue. Afin de mieux préciser les caractéristiques des MAT post-médicament, les cliniciens sont encouragés à déclarer plus systématiquement leurs cas de MAT post-médicaments. La partie « médicaments » du registre est sous la responsabilité du Dr Steven Grangé (CHU de Rouen, service de néphrologie) (steven.grange@chu-rouen.fr).

Les MAT post-gemcitabine ont été rapportées (Daviet et al., Br J Clin Pharmacol 2019 ; Grall et al., BMC Nephrol 2021).

Prochainement, les MAT post-mitomycine devraient être étudiées, ainsi que les MAT post-carfilzomib.

Le projet

Registre national MAT et médicaments

Groupe de travail: Y Benhamou, M Grall, S Grangé, D Guerrot (Rouen) + P Coppo
Cécile Cugnart (Infirmière de recherche clinique)

Registre CNR-MAT (Sandrine Malot, Paul Coppo)
Registre SHUa HEGP (Véronique Fremeaux-Bacchi, Fadi Fakhouri)
Registre ADAMTS 13 (Agnès Veyradier)

Rôle des centres de compétence +++ Impliquer les oncologues
Relais pour la moitié Sud de la France: Noémie Jourde Chiche (Marseille)

Objectifs:

Epidémiologie
Préciser la physiopathologie
Avis de recours -> Homogénéiser les pratiques
Evaluation des thérapeutiques innovantes (anti-compléments, anti-fW)
Recommandations

steven.grange@chu-rouen.fr

cecile.cugnart@chu-rouen.fr

MAT post-allogreffe de CSH traitée par eculizumab (M. Peyre, Paris)

Rappels :

Une MAT complique 5 à 2% des allogreffes. Dans 90% des cas elle survient dans les 3 mois suivant l'allogreffe. Dans ce contexte, le diagnostic peut être difficile (caractère peu spécifique des signes de MAT en contexte de greffe : cytopénies, élévation des LDH, insuffisance rénale). Les MAT-post allogreffe se caractérisent par une atteinte cérébrale dans 25% des cas et par une atteinte rénale dans 50% des cas. Les atteintes digestives et cardiaques sont plus rares.

La physiopathologie des MAT post-allogreffe n'est que partiellement comprise. Il existe en fait probablement plusieurs types de MAT dans ce contexte : les MAT post-anticalcineurines, les MAT en contexte infectieux (réactivation d'herpesvirus, infection à adénovirus, infection fongique), les MAT satellites d'une GVH aiguë ou chronique, et les tableaux d'endothélite qui s'apparentent à une forme de GVH. Le dénominateur commun à ces MAT est la survenue d'une agression endothéliale (conditionnement, infection, GVH...) responsable de la formation de NETs (neutrophil extracellular traps) et possiblement par là d'une activation de la voie alterne du complément, et d'un phénotype pro-agrégant des cellules endothéliales.

Parmi les facteurs pronostiques, une protéinurie élevée, une concentration sérique de C5b9 élevée et une hypertension artérielle ont été associées à davantage de décès.

Le traitement reste décevant. La première étape est de contrôler autant que possible les facteurs déclenchants. Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement par échanges plasmatiques était historiquement proposé, avec des résultats décevants (réponse <30% des cas). Des agents comme le défibrotide ou le rituximab ont pu être proposés avec une efficacité variable et un niveau de preuve toujours faible. Ces dernières années, une stratégie de blocage du complément s'est progressivement imposée, de manière largement empirique. Cependant, l'impression est que le blocage du complément dans ce contexte semble être plus efficace que le traitement traditionnel. Dans un travail précédent, issu d'une collaboration entre le CNR-MAT et la SFGM-TC, il avait rapporté que l'eculizumab introduit chez des patients atteints de MAT post-allogreffe récemment diagnostiquée et avec des facteurs déclenchants sous-jacents contrôlés pouvaient répondre dans 50% des cas.

Dans le travail présent, l'objectif est de préciser l'efficacité d'un traitement par eculizumab chez ces patients, et de définir des facteurs pronostiques de réponse.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique nationale reprenant l'ensemble des patients (enfants et adultes) entre 2013 et 2020, ce qui représente 26 cas (17 adultes et 9 enfants).

Le délai médian de survenue post-allogreffe est de 45 jours. Les indications d'allogreffe étaient pour l'essentiel un déficit immunitaire primitif (27%), une LAM (23%), une LAL (15%), une aplasie médullaire (12%), une myélodysplasie (12%), une leucémie à plasmocytes (4%), et un lymphome (4%).

L'eculizumab a été prescrit en première intention chez 26/26 patients avec un délai médian de 11 jours. Le schéma d'administration a été celui recommandé pour le SHU atypique (900 mg/semaine x4 puis 1200 mg/15 jours).

La survie globale est de 38,5% à 6 mois. Les décès précoces (< 3 mois) semblent liés à la MAT alors qu'au-delà, ils sont liés à d'autres étiologies (non-MAT). Il ne semble pas y avoir de rechute de MAT chez les répondeurs.

L'analyse des facteurs pronostiques associés à la réponse est en cours.

Atteinte rénale au cours du PTT du sujet âgé : projet d'étude (F. Carniato, Paris)

Au cours du PTT autoimmun, l'atteinte rénale est en règle modérée ; elle se définit dans la majorité des cas par une créatinine sérique inférieure à 200 $\mu\text{mol/L}$. Elle est presque toujours rapidement réversible. Cependant, chez le sujet âgé (≥ 60 ans) qui accumule des comorbidités, l'insuffisance rénale est souvent plus sévère (124 $\mu\text{mol/L}$ vs 89 $\mu\text{mol/L}$ chez le patient jeune < 60 ans). Actuellement on dispose de peu de données sur la prévalence et le pronostic de l'atteinte rénale du sujet âgé au cours du PTT autoimmun. L'objectif de ce travail est de préciser cet aspect, en particulier à la lumière des nouveaux régimes thérapeutiques associant d'emblée le rituximab et le caplacizumab aux échanges plasmatiques/corticoïdes.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective comparative nationale de patients adultes atteints de PTT autoimmun hospitalisés pour un premier épisode et traités par le traitement standard historique ou associé à du caplacizumab. La fonction rénale sera étudiée au diagnostic puis au cours du suivi jusqu'à la date de dernières nouvelles (créatinine sérique, DFG, épuration extra-rénale, protéinurie/hématurie, La période d'étude s'étend de 2000 à 2021.

Les cliniciens du CNR-MAT seront donc sollicités pour la mise à jour des dernières données, en particulier concernant la fonction rénale des patients étudiés.