



16^e réunion du CNR MAT

Vendredi 13 octobre 2023

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



Réunion présentielle et virtuelle

9h00 – 9h30. Accueil

9h30 – 10h30. Relabellisation – Bilan d'activité et projets à venir –TOLERATE (P. Coppo, Paris)

10h30 – 11h00. Etude Capla 500+ (P. Coppo, Paris)

11h00 – 11h30. Génétique d'ADAMTS13 à l'ère des nouvelles techniques de séquençage (A. Veyradier, Paris)

11h30 – 11h45. Essai FASTMAT (L. Mesnard, Paris)

11h45 – 12h00. Analyse prospective de l'exome dans les MAT (Y. Lombardi, Paris)

12h00 – 12h30. Comorbidités au décours du PTTi – Thèse d'université (J. Weisinger; consortium TOLERATE)

12h30 – 12h45. Projet de RCP en temps réel pour les MAT de la grossesse (A. Hertig ; Suresnes)

Déjeuner

14h00 – 14h15. Association ADAMTS13 : le mot de la présidente (Mme S. Da Silva, Paris)

14h15 – 14h30. La bande dessinée PTT (O. Lescale, Paris)

14h30 – 15h00. Registre des MAT avec biopsie rénale (JM Halimi, Tours)

15h00 – 15h30. Epidémie à *E. coli* O26 de 2022. Epidémiologie, présentation et particularités (T. Kwon, Paris)

15h30 – 16h00. Traitement des SHU pédiatriques à anti-CFH à l'ère de l'eculizumab (J. Hogan, Paris)

16h00 – 16h15. L'IL-1 dans le PTT, qui l'eût cru ? (R. Muller, Marseille)

Pause

16h30 – 16h45. Syndromes de MAT au cours du myélome (S. Grangé, Rouen)

16h45 – 17h15. MAT post-Carfilzomib (A. Joseph, Paris)

Table des matières

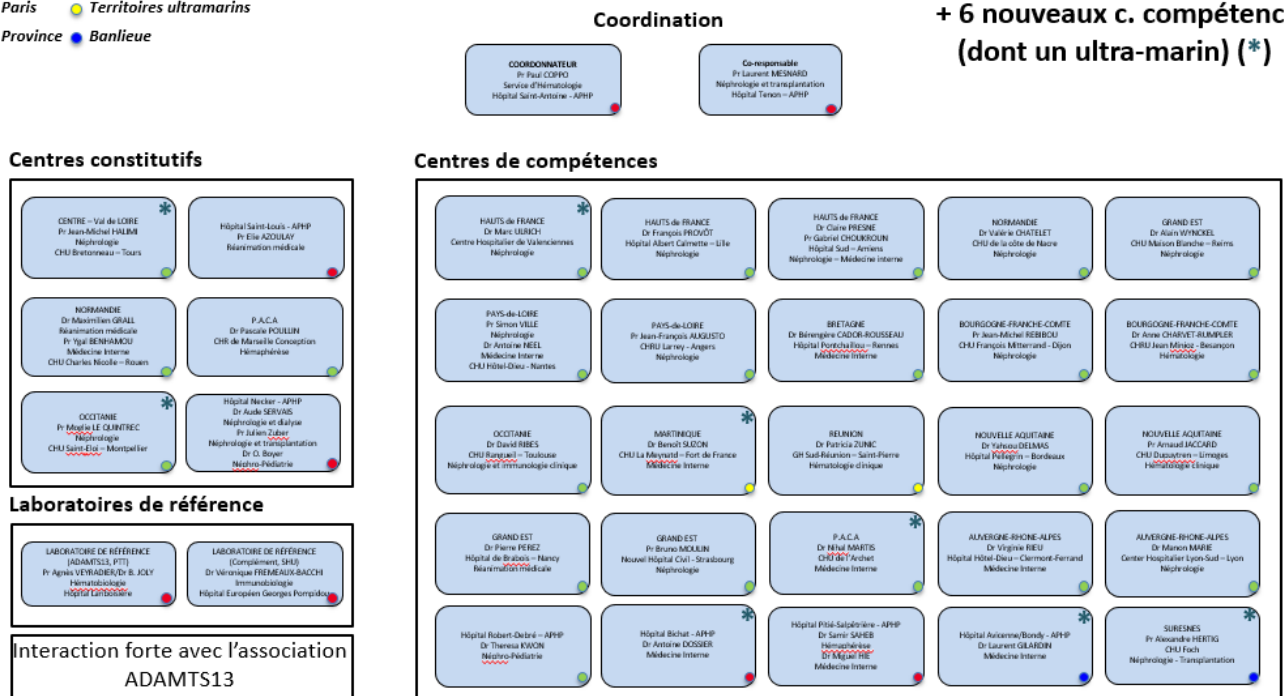
1. Bilan d'activité (P. Coppo)	3
a. Relabellisation	3
b. Audit européen dans le cadre de celui de l'ERN EuroBloodNet	4
c. Publications	5
d. Travaux en cours ou soumis	6
e. Les protocoles en cours et à venir	6
f. Evaluation de TAK755 (ADZYNMA [®])	7
g. Bilan DU « MAT et autres maladies immunologiques en Hémostase » 2023	9
h. Les RCP	9
i. Consortium TOLERATE	10
j. Projet: « le PTT en 100 questions »	14
2. Etude Capla 500+ (P. Coppo, pour le IWG-TTP) :	15
3. Génétique d'ADAMTS13 et nouvelles techniques de séquençage (A. Veyradier): ..	17
4. Essai FASTMAT (L. Mesnard) :	19
5. Analyse prospective de l'exome dans les MAT (Y. Lombardi, L. Mesnard) :	21
6. Comorbidités au cours du PTTi (J. Weisinger) :	23
7. Projet de RCP en temps réel pour les MAT de la grossesse (A. Hertig) :	24
8. Association ADAMTS13 : le mot de la présidente (S. Da Silva) :	25
9. La bande dessinée PTT (O. Lescale) :	27
10. Registre des MAT avec biopsie rénale : projet MATRIX (JM Halimi)	29
11. Epidémie à E. coli O26 de 2022 (T. Kwon)	30
12. Traitement des SHU pédiatriques à anti-FH à l'ère de l'eculizumab (J. Hogan) .	33
13. Syndromes de MAT au cours du myélome (S. Grangé) :	35
14. MAT post-Carfilzomib (A. Joseph, Paris)	36
15. Partenaires industriels et académiques:	37

1. Bilan d'activité (P. Coppo)

a. Relabellisation

● Paris ● Territoires ultramarins
● Province ● Banlieue

+ 2 nouveaux c. constitutifs (*)
+ 6 nouveaux c. compétences (*)
(dont un ultra-marin) (*)



Pas de publication officielle à la date du 13 octobre 2023, bien que l'organisation pressentie soit celle-ci.

Deux nouveaux sites constitutifs (Tours, JM Halimi ; Montpellier, M. Le Quintrec). Six nouveaux centres de compétence (Valenciennes, M. Ulrich ; Fort-de-France, B. Suzon ; Nice, N. Martis ; Paris, A. Dossier ; Bobigny-Bondy, L. Gilardin ; Suresnes, A. Hertig).

Le maillage national (carte suivante) est satisfaisant, avec une couverture nationale homogène. Le centre européen coordinateur et les 6 sites constitutifs couvrent des expertises médicales et scientifiques spécifiques : PTT, SHU et génétique [Saint-Antoine ; Tenon], soins intensifs [Saint-Louis], médecine vasculaire, recherche clinique et translationnelle [Rouen], endothélium et recherche translationnelle [Marseille], pédiatrie et SHU atypiques [Necker], HTA maligne, MAT secondaires [Tours], SHU atypiques de l'adulte [Montpellier, Necker].

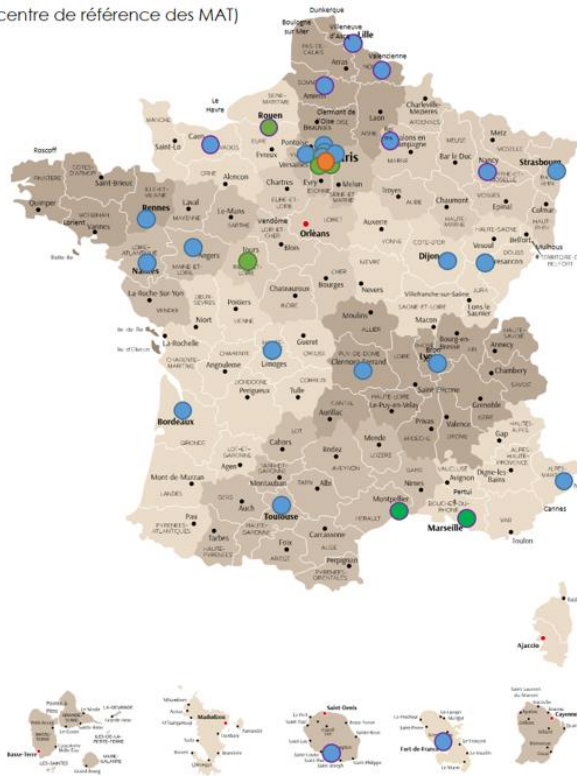
Nom du CRMR : CNR-MAT (centre de référence des MAT)

Filière : MARIH

- Coordonnateur
- Constitutif
- Compétences



Nom du CRMR : CNR-MAT (centre de référence des MAT)
Filière : MARIH



b. Audit européen dans le cadre de celui de l'ERN EuroBloodNet

Le réseau européen EuroBloodNet auquel est affilié le CNR-MAT depuis 2017 a été audité par la commission européenne et le CNR-MAT a été sélectionné pour un audit sur site en tant que centre constitutif (12 mai 2023). L'audit a essentiellement porté sur la qualité des procédures (+ de 300 documents de procédures téléchargés sur le site de l'organisme auditeur **The Andalusian Agency for Healthcare Quality** <https://www.ern-assessment.com/>).

4. Results overview

4.1. Overall Compliance with the Operational Criteria

Based on the evaluation of compliance against the operational criteria for Healthcare Providers, the following figure represents the overall distribution of the ratings for the HCP. Please see Appendix A for more information on the rating scale used by the evaluation team.

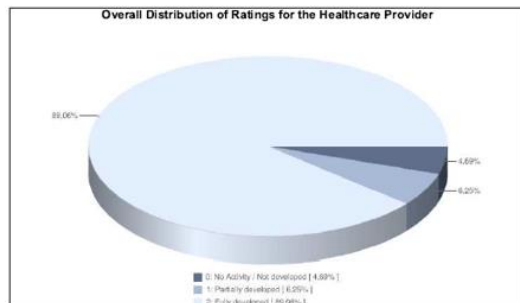


Figure 1

Measurable elements classified as Not Applicable (N/A) in the evaluation are not included in the calculations for the Figure results.

Some of the measurable elements are considered as "core" and should have been accomplished or implemented at the time of the evaluation. The following figure compares the HCP's average rating for each area and the average rating of only the core MEs for each area.

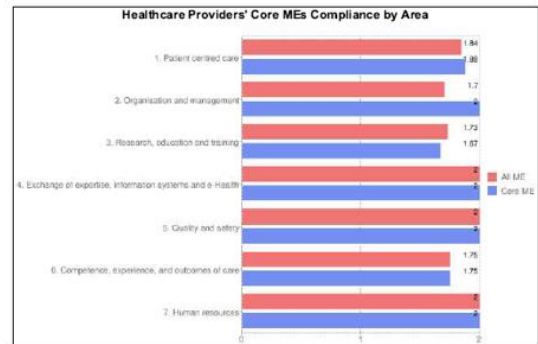


Figure 3

Legend
0: No Activity / Not Developed
1: Partially Developed
2: Fully Developed

Table 1

c. Publications

14 articles (dont 10 dans des revues d'IF > 5); 10 originaux.

[The challenging follow-up of pregnancy in women with known thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience of a preemptive management protocol.](#) Hamroun A, et al.; J Nephrol. 2023 Oct 11. doi: 10.1007/s40620-023-01790-x.

[The Metamorphosis, struggling to adapt to a new condition. The lived experience of patients with Thrombotic microangiopathies diagnosed in the ICU. A qualitative study.](#) Kentish-Barnes N, et al. J Crit Care. 2023 Jul 13;78:154366

[Post-traumatic stress disorder and quality of life alterations in survivors of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic and uremic syndrome.](#) Azoulay E, et al. J Crit Care. 2023 Aug;76:154283.

[Predictors of acute ischemic cerebral lesions in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome.](#) Neuman L, et al.; participants to the Prospective Multicenter MATRISK study. J Neurol. 2023 Jul 1.

[Caplacizumab: A game changer also in pregnancy-associated immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura?](#) Coppo P, Joly BS; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (CNR-MAT). Br J Haematol. 2023 Jun 8.

[The Specificities of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura at Extreme Ages: A Narrative Review.](#) Joseph A, et al. J Clin Med. 2023 Apr 23;12(9):3068.

[High sFlt-1 \(Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1\)/PlGF \(Placental Growth Factor\) Ratio in Pregnancy-Onset Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.](#) Béranger N, et al. Hypertension. 2023 May 12.

[More on the use of frontline caplacizumab in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Picod A, et al. Blood Adv. 2023 Jun 27;7(12):2678-2680.

[How I treat thrombotic microangiopathy in the era of rapid genomics.](#) Doreille A, et al. Blood. 2023 Jan 12;141(2):147-155.

[Differences in IgG autoantibody Fab glycosylation across autoimmune diseases.](#) Koers J, et al. T2B Consortium. J Allergy Clin Immunol. 2023 Jun;151(6):1646-1654.

[Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study.](#) Scully M, et al. J Thromb Haemost. 2022 Dec;20(12):2810-2822.

[Reversible skin microvascular hyporeactivity in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Joffre J, et al. Crit Care. 2023 Mar 21;27(1):116.

[Impact of N-glycan mediated shielding of ADAMTS-13 on the binding of pathogenic antibodies in immune thrombotic thrombocytopenic purpura.](#) Postmus T, et al. J Thromb Haemost. 2023 Aug 25:S1538-7836(23)00645-1.

[Measuring ADAMTS-13 activity to diagnose thrombotic thrombocytopenic purpura: a novel, fast fiber-optic surface plasmon resonance immunoassay.](#) Bonneze Q, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Aug 19;7(6):102171.

d. Travaux en cours ou soumis:

1. PTT :

- Caractéristiques du PTTi chez le sujet âgé à l'ère du caplacizumab (collaboration CNR-MAT/UK)
- Grossesses + PTT: prise en charge (N. Béranger/équipe A. Veyradier)
- CAPLA 500+ project: expérience internationale de l'utilisation du caplacizumab (IWG on TTP)
- Prévalence des événements artériels au cours du PTTi (J. Weisinger; consortium TOLERATE)
- Obinutuzumab : traitement de rattrapage dans le PTTi (J. Weisinger; consortium TOLERATE)
- Daratumumab : traitement de rattrapage dans le PTTi (J. Weisinger; consortium TOLERATE)
- Complications à long terme des patients atteints de PTT congénital (A. Joseph; B. Joly)
- PTT autoimmun et syndrome de Sjögren (J. Luciano, L. Gilardin; B. Joly)

2. SHU et MAT secondaires :

- Epidémiologie des MAT post-médicamenteuses (S. Grangé)
- Eculizumab dans les MAT post-allogreffe (Marion Peyre)
- MAT post-Carfilzomib (A. Joseph)
- Suivi à long terme des SHU atypiques: prévalence des comorbidités; impact sur l'espérance de vie (V. Lippert, A. Joseph; M. Le Quintrec, A. Servais, L. Mesnard)

e. Les protocoles en cours et à venir

Evaluation d'un traitement sans EP dans le PTTi : essai MAYARI (SANOFI):

Centres ouverts aux inclusions : St-Antoine – St-Louis – Rouen – Marseille – Lille (~ 10 patients à inclure en France/60 total). 5 patients inclus au 13 octobre 2023.

PHRC CAPLAVIE: traitement par caplacizumab en fonction de l'activité ADAMTS13
Inclusions terminées

PHRC « PEX-free » dans le PTTi: (Y. Benhamou, CNR-MAT) (MEP prochaine)

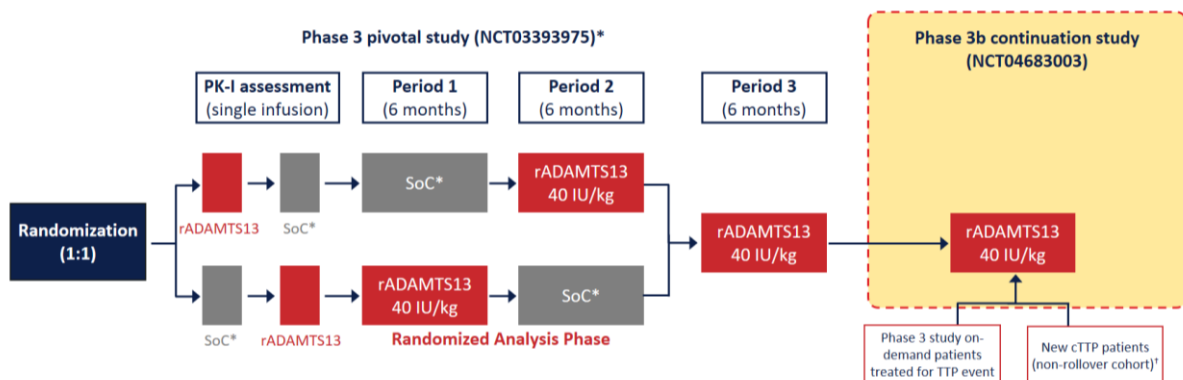
Protéine ADAMTS13 recombinante (TAK755; TAKEDA) dans le PTTc (étude de phase 3 + Extension)

f. Evaluation de TAK755 (ADZYNMA®)

Etude de phase 3 pivot internationale :

Inclusions terminées ; présentation des résultats de l'analyse intermédiaire au congrès de l'ISTH 2023 :

Objectif primaire : = incidence des événements de type PTT aigu sous TAK755 vs traitement standard (plasma) dans le PTTc.



Définition des événements PTT : 3 différents niveaux d'une maladie non contrôlée.

	Acute TTP Event	Subacute TTP Event	Isolated TTP Manifestations
Criteria	Both of the following laboratory measures*	≥2 of the following; ≥1 of which must include a laboratory measure*	Any of following
Thrombocytopenia	Drop in platelet count ≥25% of baseline or a platelet count <100,000/μL	Drop in platelet count ≥25% of baseline or a drop in platelet count <150,000/μL	Drop in platelet count ≥25% of baseline or a drop in platelet count <150,000/μL
Microangiopathic hemolytic anemia	Elevation of LDH >2× of baseline or >2×ULN	Elevation of LDH >1.5× of baseline or >1.5×ULN	Elevation of LDH >1.5× of baseline or >1.5×ULN
TTP-related clinical signs/symptoms	Not required to meet criteria but to be recorded if observed	Organ-specific signs and symptoms, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> Renal signs, as defined by increase of serum creatinine >1.5×baseline Neurological symptoms (eg, headache, confusion, memory issues, irritability, paresthesia, dysarthria, dysphonia, visual disturbances, focal or general motor symptoms including seizures) Fever (≥100.4°F/38°C) Fatigue/lethargy Abdominal pain 	Organ-specific signs and symptoms, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> Renal signs, as defined by increase of serum creatinine >1.5×baseline Neurological symptoms (eg, headache, confusion, memory issues, irritability, paresthesia, dysarthria, dysphonia, visual disturbances, focal or general motor symptoms including seizures) Fever (≥100.4°F/38°C) Fatigue/lethargy Abdominal pain

38 patients randomisés.

Pas d'épisode de PTT aigu sous prophylaxie rADAMTS13; 1 patient a eu un épisode de PTT aigu sous prophylaxie par plasma.

La thrombopénie a été l'événement le plus fréquemment observé en rapport avec le PTT, avec un taux d'incidence annualisée de > 2 fois moindre que chez les patients traités par plasma prophylactique.

Les événements indésirables en rapport avec le traitement étaient moins fréquents sous ADAMTS13 recombinante qu'avec le traitement par plasma.

Aucun patient sous ADAMTS13 recombinante n'a eu d'effet secondaire aboutissant à un arrêt du traitement expérimental. Il n'y a pas eu d'anticorps anti-ADAMTS13 neutralisants mis en évidence durant le traitement prophylactique par ADAMTS13 recombinante.

Le traitement par ADAMTS13 recombinante a permis une exposition des patients à la protéine recombinante 5 fois plus importante qu'avec le plasma.

Source : Congrès ISTH, 23-28 juin 2023 – Montréal

<https://isth2023.eventscribe.net/agenda.asp?BCFO=&fp=FullSchedule&fa=&fb=&fc=&fd=&all=1&mode=>

Etude de continuation :

Données obtenues à partir de 29 patients (moyenne±DS âge: 40.4±12.1 ans; 62% femmes).

La durée médiane de traitement par ADAMTS13 recombinante a été de 0.7 (0-1.4) années.

Aucun événement PTT aigu n'est survenu durant le traitement prophylactique par ADAMTS13 recombinante, et l'incidence d'événements subaigus ou isolés en rapport avec le PTTc était comparable à celle observée au cours de l'étude pivot elle-même, et inférieure à ceux observés avec le traitement par plasma prophylactique.

Ici encore, pas d'effets secondaires en rapport avec le traitement, et pas d'anticorps anti-ADAMTS13 neutralisants.

Au total, un traitement prophylactique poursuivi pendant une durée ayant pu aller jusqu'à 1,4 années a permis de prévenir les événements aigus de type PTT, et de réduire la fréquence des événements subaigus.

Source : Congrès ISTH, 23-28 juin 2023 – Montréal

<https://isth2023.eventscribe.net/agenda.asp?BCFO=&fp=FullSchedule&fa=&fb=&fc=&fd=&all=1&mode=>

Actuellement l'accès à TAK755 est de type compassionnel (quand rationnel médical : PVI mal toléré ou inefficace). Demandes pour la France : via eSATURNE ; validation par l'ANSM et la RCP CNR-MAT.

Dossier AP1 déposé fin septembre à l'ANSM pour accès précoce Q1 2024.

Il faut réaliser un **recueil de données (PUT-RD)**.

Pré-dépôt en juin aux autorités : recueil de données prêt.

Dans le PTT autoimmun (étude de phase 2; 2 patients inclus en France)

Etude de phase 3 dans le PTTi à venir... (l'ANSM a refusé l'étude – design).

g. Bilan DU « Microangiopathies thrombotiques et autres maladies

immunologiques en Hémostase » 2023

29 étudiants étaient inscrits cette année ; 25 ont passé l'examen et 24 l'ont validé. Rattrapage le 13/09 pour 4 candidats.

L'examen a eu lieu le 2 juin ; il a comporté trois questions rédactionnelles :

1. Un cas de SHU STEC+
2. Un cas de MAT post-allogreffe de CSH
3. Et un de PTTi

A ce jour (13 octobre 2023) 25 étudiants ont demandé à s'inscrire pour la session 2024.

h. Les RCP :

Généralement les premiers jeudis de chaque mois.

11 RCP; 4 à 6 patients; tout type de MAT+++

Meilleur partage d'expérience (situations à niveau de preuve faible). Permettent d'aboutir à un consensus.

Il faut tendre à présenter tous les patients+++

i. Consortium TOLERATE

Il fait suite au consortium PROFILE (PI : Karen Vanhoorelbeke) (2017 – 2022).

Appel d'offre entrant dans le cadre du programme de recherche européen Horizons H2020, dont les enjeux sont les suivants :

Marie Skłodowska-Curie actions



- Horizon2020
- Marie Skłodowska-Curie actions (MSCA)
 - Grants for
 - PhD candidates (early stage researchers, ESRs)
 - Postdocs
 - Encourages
 - Transnational, intersectoral and interdisciplinary mobility
 - Enables
 - Research focused organisations (universities, research centres and companies) to host talented foreign researchers and to create strategic partnerships with leading institutions worldwide



KU LEUVEN

Rappel des objectifs de PROFILE :

Project

- **Aim 1: To decipher the pathophysiology of acquired TTP at the molecular level**
 - Study role of autoantibodies and T-cells in the pathophysiology of acquired TTP
- **Aim 2: To establish immunoprofiling as a new type of biomarker for the stratification of patients**
 - Immunoprofiling of T-cells
 - Immunoprofiling of autoantibodies
- **Aim 3: To link biomarkers with disease prognosis**
 - Retrospective studies
- **Aim 4: To develop novel treatment strategies and test them in preclinical animal models**

Bilan de PROFILE :

> 20 articles publiés en collaboration avec le CNR-MAT (JTH, Blood, RPTH, Haematologica...)

Parmi les « achievements »:

- Découverte de la conformation d'ADAMTS13 anticorps-dépendante
- Développement d'une ADAMTS13 recombinante « furtive et améliorée »

Objectifs du nouveau consortium TOLERATE :

Utiliser le PTTi comme un modèle de « preuve de concept » pour développer des stratégies d'immunomodulation innovantes.

Research projects

The research activities implemented in TOLERATE have the following objectives:

1. To develop innovative CAR-T or T cell receptor (TCR)-engineered T cell therapies
2. To develop innovative therapies to restore antigen specific tolerance in autoimmune diseases
3. To study ADAMTS13 (targeted) clearance
4. To setup standardised medical databases and biobanks for long-term follow-up of autoimmune diseases to better understand the pathophysiology and optimize treatment
5. To integrate knowledge obtained in Objective 1 to 4 to identify the most promising (combined) innovative therapy
6. To provide a unique translational training programme with important links to clinic, academia, industry and patient organizations

The 8 Doctoral Candidates (DCs)' projects are listed in the following table.



Funded by the European Union under Grant Agreement No. 101072729. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or European Research Executive Agency. Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.

Les équipes de TOLERATE sont les suivantes :

DC	TITLE OF THE PROJECT	HOST INSTITUTION	SHORT NAME	SUPERVISOR	EXPECTED START DATE
1	Long-term consequences of living with TTP: improve follow-up and design novel treatment regimens for iTTP to reduce comorbidities	Assistance Publique Hopitaux De Paris	AP-HP	Paul Coppo, Agnès Veyradier paul.coppo@aphp.fr ; agnes.veyradier@aphp.fr	1 st April 2023
2	UniCAR-T cell therapy to treat autoimmune disease: iTTP as the model system	Katholieke Universiteit Leuven	KUL	Karen Vanhoorelbeke Karen.vanhoorelbeke@kuleuven.be	1 st April 2023
3	RevCAR-T cell therapy to treat autoimmune disease: iTTP as the model system	Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf e.V.	HZDR	Michael Bachmann Interested candidates are invited to apply for this position via the HZDR career website	1 st April 2023
4	TCR-engineered Tregs to treat autoimmune disease: iTTP as the model system	ANICELLS	ANI	Nathalie Cools nathalie@anicells.com	1 st April 2023
5	Engineered protein based tolerogenic vaccines: iTTP as the model system	Stichting Sanquin Bloedvoorziening	SNQ	Jan Voorberg jvoorberg@sanquin.nl	1 st April 2023
6	Nanoparticle-mediated approaches to restore tolerance in iTTP	AHEAD THERAPEUTICS SL	AHT	Marta Vives-Pi mvives@igtcp.cat	1 st April 2023
7	ADAMTS13 (targeted) clearance	Royal College of Surgeons in Ireland	RCSI	James O'Donnell jamesodonnell@rcsi.ie	1 st April 2023
8	Understanding the immune response during long term follow-up	Semmelweis Egyetem	SMW	Zoltán Prohászka Prohaszka.zoltan@med.semmelweis-univ.hu	1 st April 2023

Missions et rôle du CNR-MAT au sein de TOLERATE :

DC1 Long-term consequences of living with TTP: design novel treatment regimens for iTTP to reduce comorbidities	
Host Institution	Assistance Publique Hopitaux De Paris (France)
Primary Supervisor	Paul Coppo, Agnès Veyradier
Email address	Paul.coppo@aphp.fr ; agnes.veyradier@aphp.fr
Planned duration	36 months
Subject Area	Immune-mediated TTP, ADAMTS13, cardiovascular risk factors, comorbidities, relapse, refractoriness, life expectancy, registry cross-sectional analysis, biobank collection and analysis, clinical trials
Introduction: <i>Immune-mediated TTP has become a disease of favorable prognosis at the acute phase. However, relapses and comorbidities are prevalent after the acute phase. Comorbidities, especially cardiovascular risk factors, combined with relapses in patients unresponsive to usual immunosuppressive strategies, shorten life expectancy in these patients. These unmet needs will be addressed here.</i>	
Aims: Science: 1. To identify risk factors associated with morbidity and shortened life expectancy following an acute iTTP episode. 2. To address whether ADAMTS13 activity levels are predictive of morbidity and shortened life expectancy. 3. To gain clinical experience in the use of immunomodulators for the prevention of clinical relapses in patients refractory to rituximab. 4. To address whether newest therapeutic regimens at the acute phase and preemptive treatments during follow-up can reduce the incidence of comorbidities and prevent premature death. Training: 1. Experience in clinical diagnosis, treatment and follow-up of patients with iTTP. 2. Learn how to approach a patient suffering of iTTP. 3. Management of clinical databases and statistical analyses; design and execution of research based on registry data.	
Expected Results: To identify risk factors linked to morbidity and shortened life expectancy; adapt treatment to improve life expectancy and quality of life. To provide definitive evidence about whether abnormal ADAMTS13 levels during follow-up exposes patients to more comorbidities, such as ischemic stroke, and if ADAMTS13 activity improvement affects the prevalence of comorbidities.	
Planned secondment(s): 1: AP-HP , 6 weeks: To gain understanding of the medical needs of patients with iTTP and challenges linked to diagnosis and treatment of patients with iTTP.; 2: SMW , 6 months: to understand the immune response in iTTP during long-term follow-up. 3: Werfen (Biokit Research & Development S.L.U.), 1 month: to get acquainted with commercialization of commercial assays	
Enrolment in Doctoral degree(s): DC will be enrolled at Sorbonne Université	
Project-specific selection criteria: Good skills/experience in medical data analysis and innovative treatments concepts (Monoclonal antibodies area and recombinant proteins).	
Recommended reading: 1. Jestin, M; <i>et al.</i> Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> , 132, 2143-2153 (2018). 2. Prevel, R; <i>et al.</i> Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. <i>Blood</i> . 134(24), 2209-2217 (2019). 3. Mariotte, E; <i>et al.</i> French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. <i>Lancet Haematol.</i> 3(5), e237-45 (2016).	

Problématiques abordées par le CNR-MAT :

1. Complications cardiovasculaires chez les survivants; Rôle d'ADAMTS13 ?

Impact sur l'espérance de vie

Comment mieux les prévenir

2. Stratégies immunomodulatrices au-delà du rituximab

3. Réponse au rituximab ethnique-dépendante

Une doctorante, Julia Weisinger, a été recrutée pour une période de trois ans (avril 2023 – avril 2026).

Un kick-off meeting de TOLERATE a eu lieu à Paris, les 23 et 24 mai 2023.

j. Projet: « le PTT en 100 questions »

Livret contenant les 100 principales questions que se posent les patients

= Ce qu'il faut savoir sur le PTT en tant que patient

Document créé pour les patients, en collaboration avec l'association de patients ADAMTS13

Organisation:

- Partie commune aux deux formes de PTT : 34 Q

- PTT congénital : 36 Q (TT 70Q)

- PTT autoimmun : 60 Q (TT 94Q)

Quelques questions encore à venir pour la physiopathologie

Organisé en chapitres: définitions – Généralités – mécanisme; les acteurs de la maladie – clinique – traitement – Vivre avec – Evolution à long terme - Suivi

Un livret pour le PTTc et un pour le PTTi+++

Projet développé en partenariat avec l'association de patients ADAMTS13, avec le soutien de TAKEDA.

2. Etude Capla 500+ (P. Coppo, pour le IWG-TTP) :

Le caplacizumab est considéré comme un standard thérapeutique dans le PTTi au diagnostic. Il a ainsi été intégré dans le PNDS PTT (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_ptt_26092022_final.pdf), ainsi que dans les recommandations de la Société Internationale de Thrombose et Hémostase (ISTH) et de la Société Européenne de Néphrologie. Cependant, certaines équipes émettent des réserves sur les conclusions publiées jusqu'alors à partir des essais cliniques et des expériences de vraie vie. Afin d'apporter des arguments supplémentaires pour étayer l'intérêt et la bonne tolérance du caplacizumab dans le PTTi, le groupe de travail international sur le PTT (IWG-TTP) a proposé à l'ensemble des équipes ayant publié leur expérience de l'utilisation du caplacizumab de participer à une étude rétrospective ayant pour but de colliger un maximum d'observations. L'objectif fixé au départ était de pouvoir étudier 500 observations. Huit mois après le début du projet (débuté le 2 janvier 2023), le nombre d'observations disponibles est supérieur à 1000.

La collecte des observations s'est faite en deux temps : de fin janvier au 30 juin (afin de préparer un résumé soumis pour le prochain congrès de la Société Américaine d'Hématologie), puis jusqu'à fin août (afin d'obtenir un maximum d'observations et rédiger un manuscrit dans le courant du premier trimestre 2024). Actuellement (octobre 2023), les dernières données cliniques (dates des événements : décès, exacerbation, maladie réfractaire) sont colligées pour finaliser l'analyse statistique.

Les équipes ayant participé au travail sont les suivantes :

- France (P. Coppo, M. Bubenheim, A. Veyradier, B. Joly, Y. Benhamou)
- UK (M. Scully, T. Dutt)
- Germany (P. Brinkkoetter, L. Kühne, L. Völker)
- Austria (P. Knoebl)
- Spain (ME Mingot-Castellano; J. de la Rubia; C. Pascual; J. del Rio Garma)
- Italy (F. Peyvandi, I. Mancini, P. Agostini)
- US (S. Cataland, S. Chaturvedi, M. Mazepa, C. Masias, XL. Zheng)
- Japan (K. Sakai, M. Matsumoto)
- Brazil (T. Boechat, J. Farias)
- Hungary (G. Sinkovits, Z. Prohaszka, M. Reti)
- Canada (Christopher Patriquin, Katerina Pavenski)

Les conclusions de ce travail académique international d'envergure sont les suivantes:

- L'étude de plus de 1000 patients confirme que le caplacizumab associé aux échanges plasmatiques et à une immunosuppression par corticoïdes/rituximab permet de prévenir les événements défavorables qui incluent le décès, les exacerbations et les

situations de maladie réfractaire. De plus, le caplacizumab permet de réduire la charge de soin d'un facteur deux.

- Ce bénéfice est obtenu au prix d'effets secondaires le plus souvent hémorragiques gérables, très rarement graves (hémorragies digestives, métrorragies avec déglobulisation).
- L'introduction précoce du caplacizumab (dans les trois jours suivant le premier échange plasmatique) permet d'obtenir un effet thérapeutique optimal, et limite probablement la survenue de complications graves (hémorragies intracérébrales).
- L'interruption du caplacizumab chez un patient ayant un déficit encore sévère en ADAMTS13, quel qu'en soit le délai par rapport au début de l'initiation du traitement, expose le patient à un risque de rechute clinique.
- Le caplacizumab, au sein de la période d'étude (allant de 2018 à 2023), a été utilisé de manière variable par les différentes équipes, avec des introductions précoces mais aussi très tardives au cours de la prise en charge, ce qui explique les résultats contradictoires publiés dans les méta-analyses quand elles n'ont pas tenu compte de cet aspect.

3. Génétique d'ADAMTS13 à l'ère des nouvelles techniques de séquençage (A. Veyradier):

Le génotypage d'ADAMTS13 relève du diagnostic médical et non de la recherche. Son indication est très limitée compte tenu de la rareté du PTTc.

Ainsi, les indications du génotypage d'ADAMTS13 (10 indications/an en France) sont actuellement les suivantes :

- **Diagnostic de certitude de PTT congénital*** ;
- **Enquête familiale chez les apparentés d'un patient atteint de PTT congénital** ;
- **Autres indications, très rares** (ex. : suspicion de variant faiblement pathogène chez les patients atteints de PTT autoimmun ne remontant que partiellement l'activité ADAMTS13 sous immunosuppresseurs).

L'exploration génétique d'ADAMTS13 n'est pas une urgence ; elle n'a de toute manière pas de conséquence sur la prise en charge immédiate, le diagnostic de PTTc étant suspecté et le traitement toujours initié avant l'obtention du résultat. L'exploration peut ainsi requérir plusieurs mois.

Il existe des éléments dans l'anamnèse permettant de porter un diagnostic de présomption de PTTc chez un patient ayant un syndrome de MAT + déficit sévère en ADAMTS13 persistant sans anticorps anti-ADAMTS13. Il faut prendre en compte l'âge (enfant vs adulte), le contexte de grossesse, et l'existence d'une comorbidité grave (sepsis grave, greffe, autre pathologie lourde).

Enfant < 5 ans sans comorbidité lourde : probabilité de PTTc = ~ 100%

Enfants entre 6 et 18 ans sans comorbidités lourdes : probabilité de PTTc ~ 1-2%

Enfant quel que soit l'âge avec comorbidité lourde : probabilité de PTTc < 1% (envisager un possible PTT d'origine indéterminée ou PTTu)

Adulte hors grossesse et sans contexte de comorbidité : probabilité de PTTc < 0,5% (un PTTc peut être évocateur en contexte d'AVC ischémiques à répétition)

Adulte hors grossesse avec contexte de comorbidité : probabilité de PTTc = 0% (il s'agit d'un PTT acquis dans tous les cas)

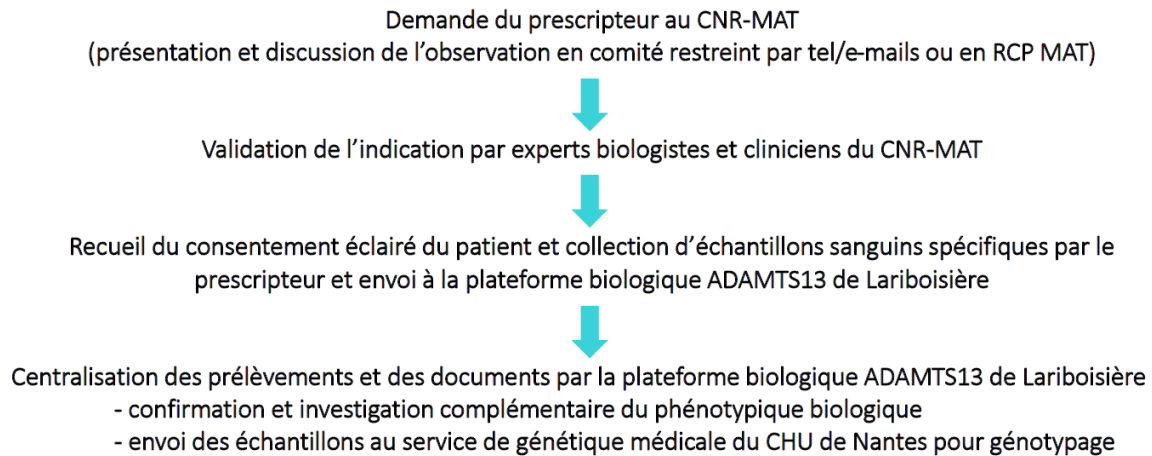
Contexte de première grossesse (avec ou sans ATCD de perte fœtale): probabilité de PTTc = 40% (diagnostic alternatif : PTTu, pouvant se manifester par un tableau de HELLP syndrome ou de pré-éclampsie).

*Les patients candidats à une étude génétique pour **diagnostic de certitude** sont donc :

- Enfants < 5 ans
- Femmes enceintes 1ère grossesse (avec/sans ATCD de perte foetale)
- Adultes avec AVC à répétition

- Patient ayant fait un PTT aigu (ADAMTS13 activité <10%) avec IgG anti-ADAMTS13 négatives et gardant le même phénotype biologique en rémission

Procédure et circuit du diagnostic génétique médical :



NB : En 2023, le Whole-Genome Sequencing n'est pas légal pour l'analyse génétique à des fins de diagnostic médical des maladies rares.

4. Essai FASTMAT (L. Mesnard) :

Essai prospectif ayant pour but d'évaluer l'intérêt et la faisabilité d'une stratégie de traitement par anti-complément secondairement adaptée au résultat de l'exploration génétique rapide (< 15 jours) vs traitement standard par anti-complément.

Primary objective:

Cost effectiveness ratio of rapid genetic testing in TMAs patients versus SOC. Efficacy is assessed by the duration of C5i exposure (in months) during the first 12 months.

Secondary objectives:

To compare between the two strategies: Safety and efficacy early genetic screening ; Efficacy on kidney (eGFR, CKD- EPI at 6 months and one year) and TMA biological parameters at day 15- and one-month ; Number of kidney biopsy per arms ; Number of molecular diagnoses performed ; Number of TMA recurrence events ; Patients and investigators satisfaction ; Quality of life ; Costs

Recruitment:

86 patients over 2 years

Inclusion criteria:

Age \geq 18 ; Kidney failure at any stage (or renal replacement therapy or KDIGO stage 2-3 or estimated GFR $< 15 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ using CKD-EPI equation without race correction) ; Mechanical hemolysis including anemia, thrombocytopenia, and low haptoglobin, or elevated LDH, or presence of schistocytes as defined in national guidelines (PNDS).

Main exclusion criteria:

ADAMTS $13 < 10\%$, HIV or HCV infection, antiphospholipid syndrome, ANCA vasculitis ; Active infection, including Shiga Toxin-producing E. Coli infection ; Contra-indication to eculizumab/Ravulizumab (C5i) ; Recent hemorrhagic or ischemic stroke (within 5 days) ; Solid organ or hematopoietic transplant ; History ($< 3 \text{ y}$) of cancer or exposition to drugs associated with aHUS.

Methodology

Randomization will be in a 1:1 ratio. As TMA is a rare disease, randomization will not be stratified on center

Experimental: Ravulizumab 3g IV at day 1, reevaluated at Day 15 for second IV injection, according to RCP and AMM, or Eculizumab 900 mg IV per week for two weeks. C5i treatment will continue or be stopped depending on the rapid genetic test results at day 15.

SOC: according current national guideline (PNDS) : availability of genetic testing as used in the recruitment center. Ravulizumab (3g IV at day 1 and day 15, followed by 3g IV every 8 weeks. Eculizumab 900 mg day 1, Day 7, and 1200 mg IV every 15 days

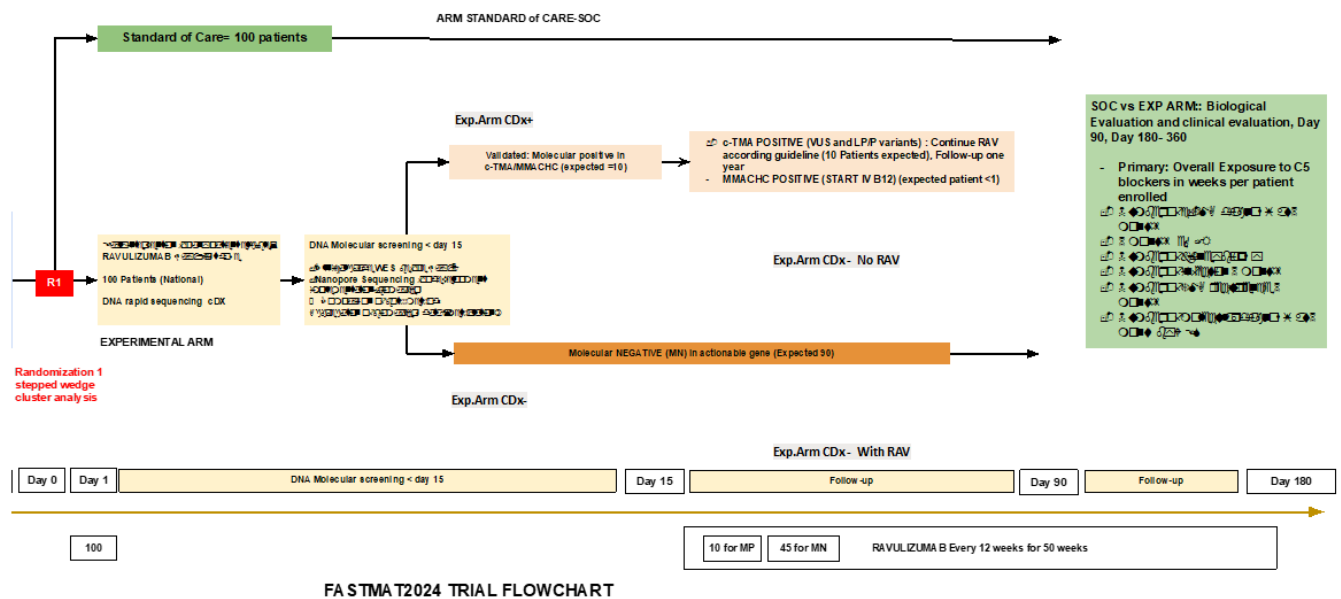
24 months inclusion period, 84 patients, c-TMA patients is expected to be 10% of total TMA cases enrolled

The current exposition to C5i is estimated at 30% of patients. These patients will be exposed to C5i for at least 6 months +/- 6 months

In comparison, the number of weeks of exposition in the experimental group per patient per years will be limited: 100% of the experimental arm will be exposed for 2 weeks but less than 10% will be exposed for at least 12 months

Sample size is calculated to ensure 80% of power to detect a reduction of duration of at least 4 months (6 versus 2 months), with two-sided alpha=5%, a Wilcoxon rank test, leading to 80 needed patients. Considering 5% of non-evaluable subjects, 84 patients will be included.

FASTMAT current Overview: PRME



5. Analyse prospective de l'exome dans les MAT (Y. Lombardi, L. Mesnard) :

Background:

Unknown nephropathies could be the entry point or mimic c-TMAs;

TMAs clinical features a non-specific, associated with a myriad of causes;

What kind of genetic tests (Panels. Vs Exome)? And When?

Does a genetic test early on can stratify the risk and help us to decipher the underlying processes for early intervention?

Le séquençage de l'exome (WES) :

Technique de séquençage qui analyse l'ensemble des séquences codantes (exons) du génome ;

Chez des patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) « tout venant » non sélectionnés : diagnostic d'une maladie héréditaire causale dans 10% des cas ;

A Sorbonne Université, en cas de MRC de cause « inconnue ou incertaine » à l'issue des premières explorations: diagnostic dans 24% des cas (Doreille et al., *Kidney Int Rep*, 2023).

Pas de données solides sur l'intérêt du WES en cas de MAT avec atteinte rénale.

L'objectif de l'étude présentée est **d'évaluer l'intérêt diagnostique et clinique d'une stratégie utilisant le *Whole Exome Sequencing* en première intention pour explorer une MAT avec atteinte rénale sans cause évidente après un bilan de première intention.**

Méthode : Etude prospective, observationnelle, bicentrique (Tenon & Pitié-Salpêtrière), menée entre 10/2017 et 12/2022.

Inclusion : MRC de cause inconnue ou incertaine (non-inclusion: MAT causée par PTT ou SHU typique & MAT avec IRA spontanément résolutive).

Recueil prospectif des données (RedCap) : au moment de la prescription, par le médecin prescripteur.

Vérification manuelle de la qualité de l'encodage de la variable « MAT ».

Résultats et perspectives (Hamza A, *Eur J Hum Genet.* 2023):

1. Plus de 120 diagnostics de MAT, seulement 5% avec MAT-c ; les autres gènes impliqués étaient les suivants parmi ceux ayant une MAT au moins hématologique:

COL4A4 (n = 1)

MMACHC (n = 1)

NPHP3 (n = 1)

UMOD (n = 1)

IFT140 (n = 1)

TTC21B (n = 2)

Chez les patients sans signes biologiques de MAT mais avec des signes histologiques de MAT (n=30), les anomalies ont été les suivantes :

COL4A3 (n = 1)

SOX18 (n = 1)

TREX1 (n = 1)

TTC21B (n = 2)

WT1 (n = 1)

2. Grande hétérogénéité moléculaire mimant le phénotype de MAT complément dépendante ;
3. Intérêt d'inclure les variations de signification incertaines dans CFH, CFI, CD46, C3, CFB?
4. Limite : non détection par l'exome classique des gènes hybrides CFH:CFHRs
5. L'intérêt d'un diagnostic génétique systématique semble démontré ;
6. Intérêt d'un diagnostic génétique encore plus précoce et systématique J3 par Nanopore?

6. Comorbidités au cours du PTTi (J. Weisinger) :

Travail s'inscrivant dans le cadre du projet TOLERATE (PI : Prof. K. Vanhoorelbeke, Leuven, Belgique).

Objectifs du « workpackage » pris en charge par le CNR-MAT et porté par J. Weisinger (doctorante) :

1. Complications cardiovasculaires chez les survivants; Rôle d'ADAMTS13 ?

- Impact sur l'espérance de vie
- Comment mieux les prévenir

2. Stratégies immunomodulatrices au-delà du rituximab (daratumumab, Gazyvaro...);

3. Réponse au rituximab ethnique-dépendante.

Rationnel :

Les patients survivant à un épisode de PTTi sont exposés à différentes complications au cours du suivi :

- Risque de rechute, pouvant nécessiter une administration de rituximab au long cours, ce qui soulève des problématiques en termes de complications à long terme, mais aussi chez des femmes en âge de procréer ;
- Risque de développer des complications cardiovasculaires (particulièrement des AVC ischémiques) pour lesquelles les facteurs de risque sont à mieux étudier. En particulier, il est important de préciser le rôle possible d'un déficit même partiel en ADAMTS13 en tant que facteur de risque cardiovasculaire indépendant ;
- Séquelles neurocognitives ;
- Développement d'autres comorbidités (maladies autoimmunes systémiques...).

7. Projet de RCP en temps réel pour les MAT de la grossesse (A. Hertig) :

La grossesse est la première cause au monde de microangiopathie thrombotique :

0,5% des grossesses sont compliquées de HELLP syndrome (France: 950,000 grossesses/an, 0,5%=4750/an).

Le volume de recours vis-à-vis de centres experts est donc important. Ces recours sont en règle associés à un contexte d'urgence.

La proposition est donc de mettre en place une RCP en temps réel permettant de répondre immédiatement aux avis de recours. Celle-ci sera nationale et paritaire, activable au pied levé, 7 jours sur 7, en envoyant un email à « rcpmatgrossesse@gmail.com »

Au moins trois experts présents en visioconférence, issus de 3 disciplines différentes.



Réunion de concertation pluri-disciplinaire « MAT et grossesse »

Nationale et paritaire, activable au pied levé, 7 jours sur 7, en envoyant un email à :

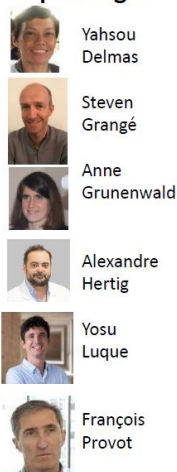
rcpmatgrossesse@gmail.com

Au moins trois experts présents en visioconférence, issus de 3 disciplines différentes

Gynécologie



Néphrologie



Hématologie



Biologie



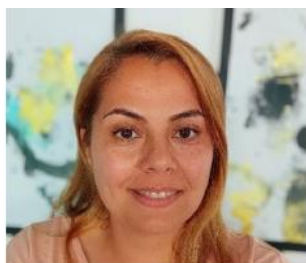
Réanimation



Cette RCP est **fonctionnelle**.

8. Association ADAMTS13 : le mot de la présidente (S. Da Silva) :

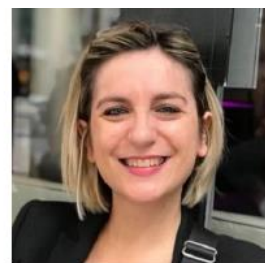
En 2023, l'association compte 59 adhérents. Elle comprend 40 adhérents atteints de PTTi et 5 patients atteints de PTTc (dont 3 enfants). L'équipe de direction est la suivante :



Sandra Da Silva
Présidente
Ile de France



Gwenaëlle Muggianu
Secrétaire Générale
Marseille



Marlisa Baptista
Trésorière
Paris



Séverine Graffe - Belfort
Formation prévue en février 2024

Les écoutantes



Muriel Charles – Meuse
Formation prévue en avril 2024

association
Adamts 13

Les trois grandes missions de l'Association sont les suivantes :

1. Contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients (participation à des évaluations auprès de la HAS, faire remonter les besoins des patients et leurs difficultés, participation au programme ETP; diffusion des cartes patients et du carnet de suivi (projet développé avec le Dr Poullin) ;
2. Faire connaître le PTT et informer (page Facebook, réunions d'information, diffusion des supports d'information, recueil et diffusion de témoignages) ;
3. Soutenir les patients et leurs proches (groupes d'échanges et rencontres virtuelles permettant de lutter contre l'isolement.

L'impact des actions de l'Association sur les adhérents est évalué. A ce jour, les adhérents jugent l'Association comme une excellente source d'information (taux de satisfaction de 97%).

Les orientations à venir sont les suivantes :

1ere priorité :

- Faire remonter les difficultés des patients au CNR-MAT pour trouver des solutions ;
- Les réunions d'informations patients ;

2ème priorité :

- Rencontres virtuelles
- Rencontres physiques

Contact de l'Association :



Nos missions :

- Représenter les intérêts des personnes atteintes de **Purpura Thrombotique Thrombocytopenique** ; contribuer à l'amélioration continue des pratiques de soins et de prise en charge des patients ;
- Informer et soutenir les malades et leurs proches ; Favoriser les échanges entre malades.

3 Rue Salvador Allende
91120 PALAISEAU
assocadamts13@hotmail.com

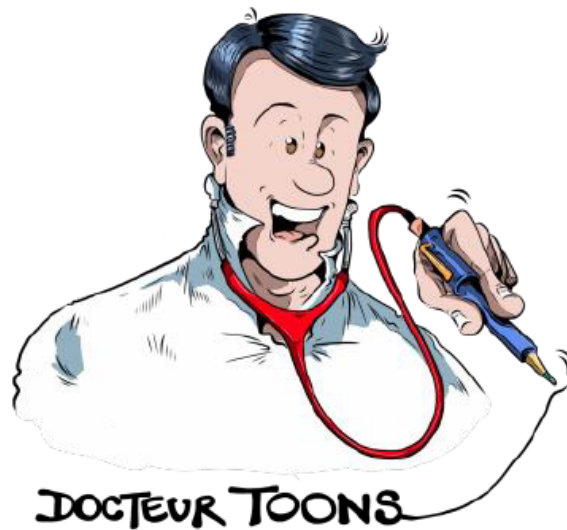
 [adamts13.fr](https://www.facebook.com/adamts13.fr)
 [association_adamts13](https://www.instagram.com/association_adamts13)
 [Asso_Adamts13](https://twitter.com/Asso_Adamts13)

9. La bande dessinée PTT (O. Lescale) :

Le Dr Olivier Lescale, CEO de Docteur TOONS, a présenté la bande dessinée « Vivre avec son PTT ».



La stratégie est la suivante :



**Raconter une histoire et toucher l'émotionnel,
permet d'optimiser l'impact pédagogique**

**Comprendre sa maladie permet de s'appropriier
sa maladie, une histoire de management ...**

**Support de partage avec ses proches,
Un bâton de parole**

La BD rencontre un immense intérêt auprès des patients (mais aussi de l'entourage, et des soignants+++) à qui un exemplaire de la BD est remis dès l'hospitalisation.

10. Registre des MAT avec biopsie rénale : projet MATRIX (JM Halimi)

Le projet a pour objectifs de recruter des patients avec un diagnostic de MAT qui ont eu une biopsie rénale.

Les données recueillies pour les patients inclus sont les suivantes :

Cliniques: démographiques, «HTA maligne», cause(s) supposée(s) de MAT

•**Biologiques:** données «MAT», créatinine, protéinurie, C3 bas, C4 bas, données VAC (y compris HEGP, génétiques si présents)

•**Histologiques:** MAT artériolaire/glomérulaire, néphropathie associée, ...

•**Thérapeutiques:** anti-C5, anti-CD20, échanges plasmatiques

•**Devenir intra-hospitalier et suivi:** dialyse, greffe, décès.

Le projet est inscrit sur le site CLinicaltrials.gov et a reçu l'avis favorable d'un comité d'éthique.

993 patients ont été inclus dans le registre au 4 octobre 2023.

Comité scientifique

Composition :

Sophie Caillard, Claire Cartery, Fadi Fakhouri, Véronique Frémeaux-Bacchi, Marie Frimat, Steven Grangé, Laurent Mesnard, Aude Servais, Vincent Vuiblet, Jean-Michel Halimi, Valentin Maisons, Sophie Chauvet, Moglie LeQuintrec.

Rôle

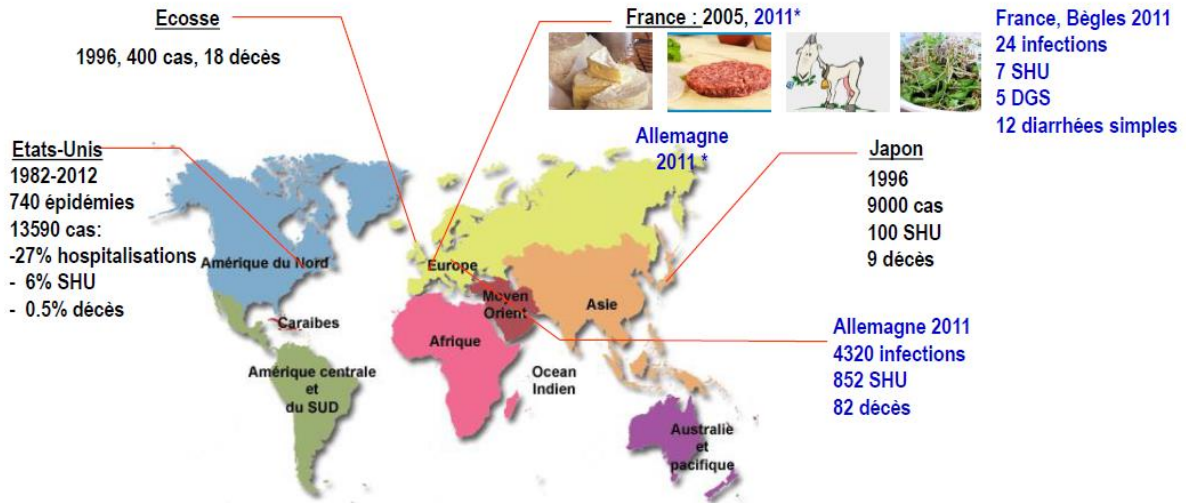
•**Tout le monde peut proposer des études**

•suivi de l'étude, évaluation des projets proposés, authorship

Un projet ANR (MATRIX2) a été soumis.

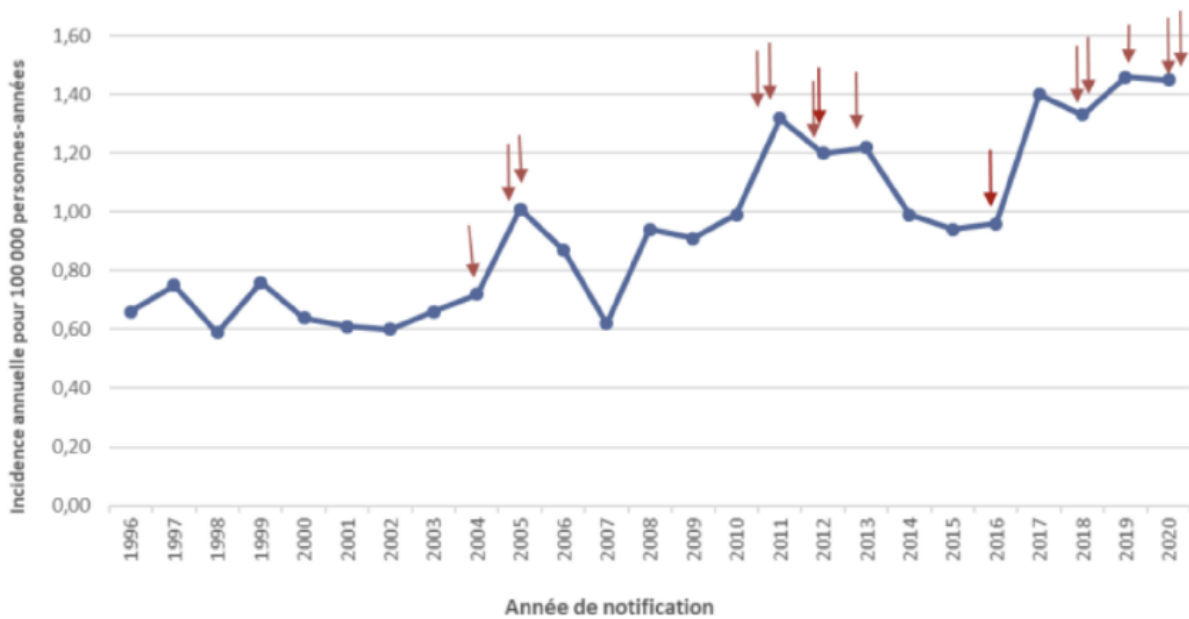
11. Epidémie à E. coli O26 de 2022. Epidémiologie, présentation et particularités (T. Kwon)

Principales épidémies de SHU à STEC dans le monde :



Situation en France :

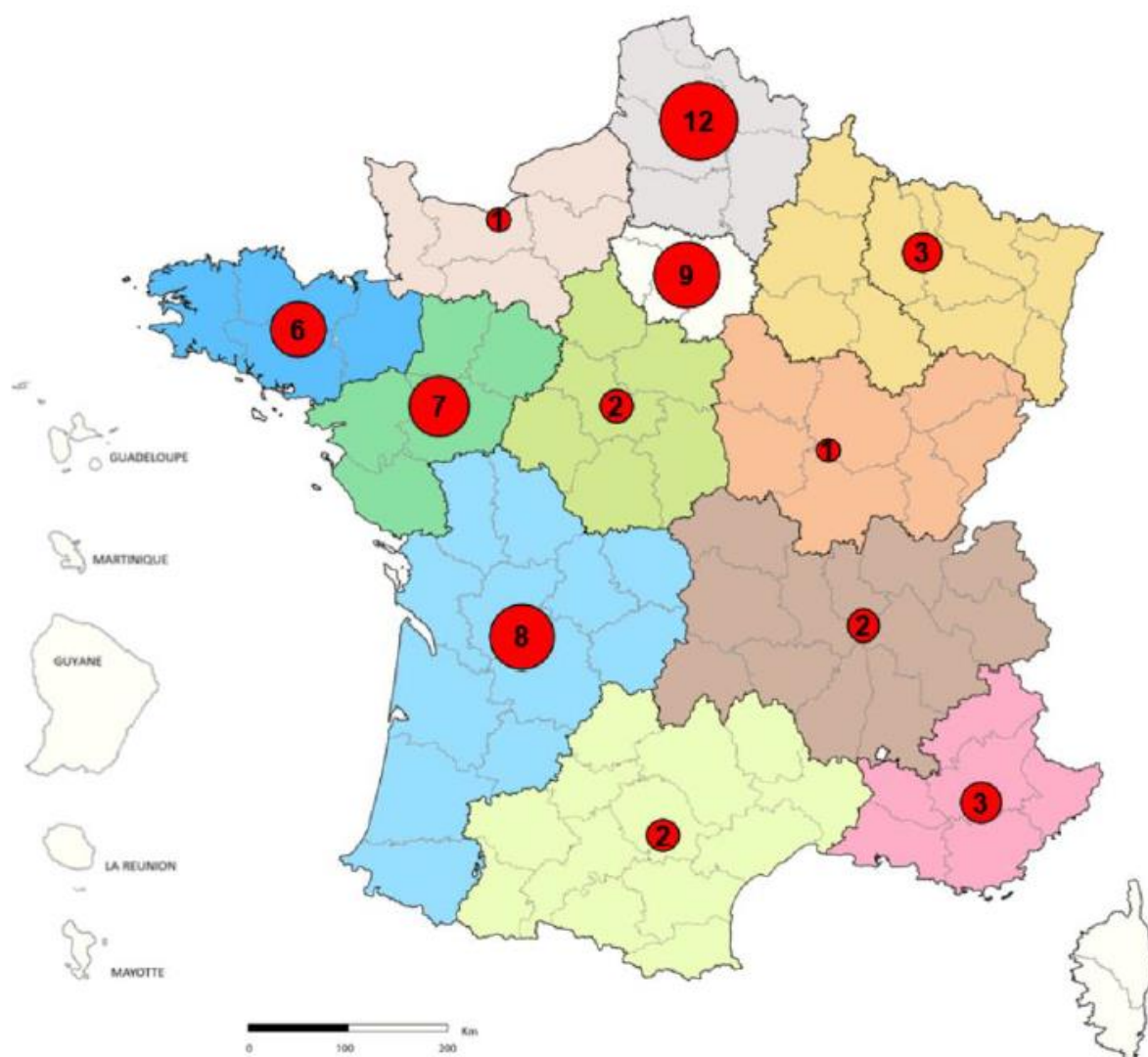
Figure 1 : Incidence annuelle du SHU pour 100 000 personnes-années chez les enfants de moins de 15 ans (flèches : épidémies survenues). France, 1996-2020.



L'épidémie de 2022 en lien avec la consommation de Pizzas Fraîch'Up de marque Buitoni s'est étalée de janvier à avril avec un pic en février. 56 déclarations de SHU ont été enregistrées durant cette période, incluant 47 patients pédiatriques chez lesquels la souche d'E. coli O26 :H11 a été identifiée, et 2 adultes. Il s'agit de la plus grande épidémie de SHU à ce jour en France.

L'étude génétique est en cours d'analyse.

Figure 2 : Distribution géographique des cas confirmés de SHU et d'infections à STEC (N=56) en lien avec la consommation de pizzas Fraîch'Up de marque Buitoni®, par région de résidence France métropolitaine, semaines 3 à 14, 2022



Les particularités cliniques des tableaux de SHU au cours de cette épidémie sont les suivantes :

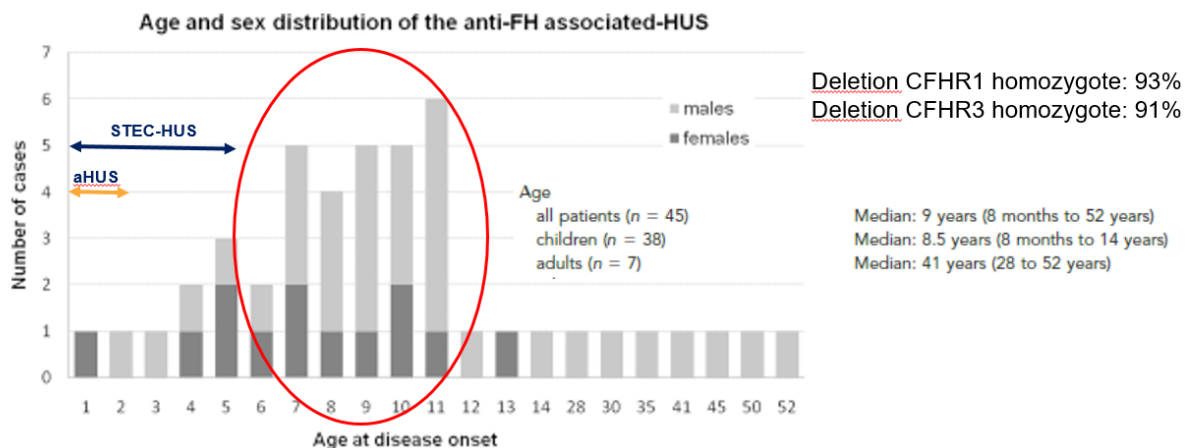
- Des patients plus âgés ;
- Sévérité des atteintes viscérales (cardiaques, rénales, cérébrales).

Le mécanisme de contamination est encore mal compris (contamination par la farine ? mais étonnant compte-tenu du mode de cuisson nécessaire qui aurait dû détruire la toxine ; cuisson au micro-ondes ? Lavage des mains ?)

12. Traitement des SHU pédiatriques à anti-FH à l'ère de l'eculizumab (J. Hogan)

Cette forme de SHU est plus fréquente dans la communauté indienne (facteurs de risque génétiques ?).

L'épidémiologie des SHU pédiatriques à anti-FH est la suivante :



Dragon Durey et al JASN 2010

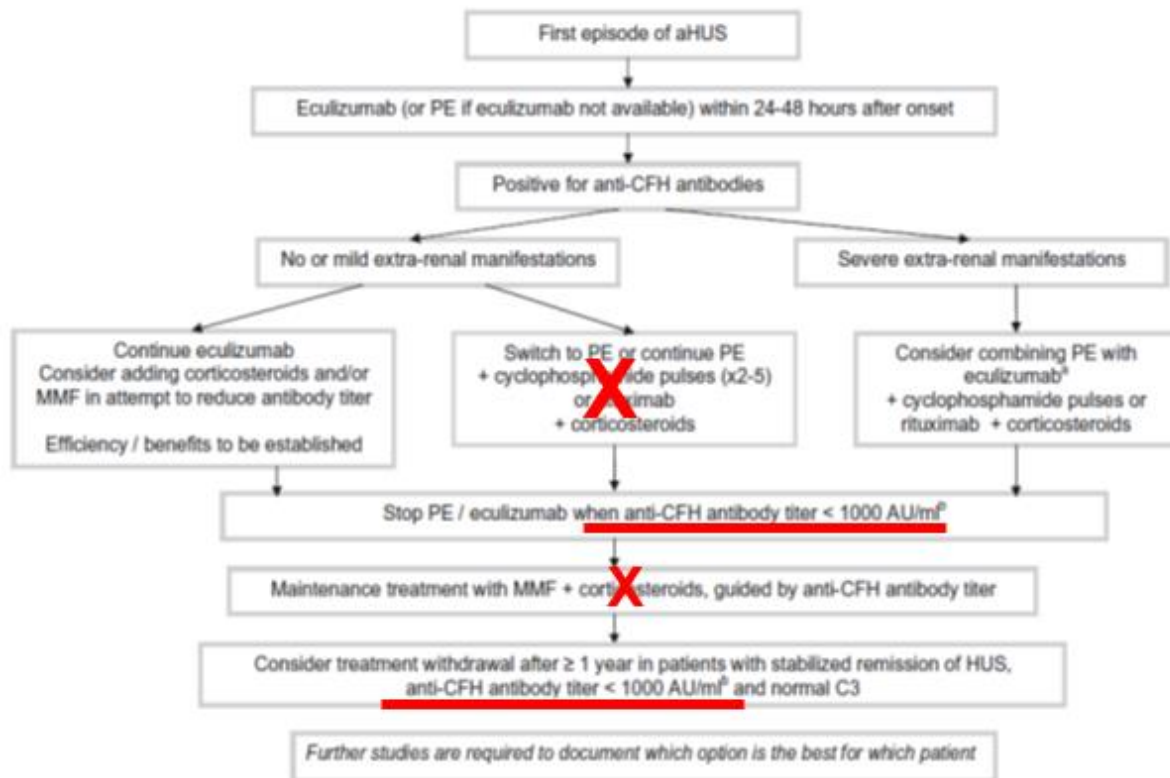
Le traitement des SHU à anti-FH n'est pas consensuel dans la littérature (Licht et al. *Ped Nephrol* 2014 ; Li et al *Renal Failure*. 2022 ; Sinha et al. *KI* 2014). Différentes stratégies ont été proposées ; elles ont pour tronc commun l'association d'échanges plasmatiques et d'immunosuppresseurs (corticoïdes associés ou non à du rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, voire MMF).

L'intérêt de proposer un traitement à base d'eculizumab (seul ou le plus souvent associé à un immunosuppresseur, typiquement du MMF) a été évalué dans un travail soumis pour publication (n=12 patients) (Ferri et al.). Sur la base de ces résultats, l'association MMF + rituximab ne semble pas diminuer significativement le titre d'anti-FH, à l'inverse des autres associations à base de MMF (ou du MMF seul).

Ainsi, un traitement rapide par **eculizumab sans échange plasmatique** semble efficace et sûr au moins dans les formes peu sévères indépendamment du taux d'anticorps anti-FH initial.

L'eculizumab pourrait être suspendu une fois le taux d'anti-FH < 1000 AU/mL.

Schéma thérapeutique (recommandations internationales) :



**Et pourquoi pas
ECZ seul??**

*Loirat et al. Ped Nephrol 2016
Bagga et al. Ped Nephrol 2019*

13. Syndromes de MAT au cours du myélome (S. Grangé) :

Un syndrome de MAT au cours des gammopathies monoclonales peut s'observer dans les circonstances suivantes :

- Tableau de SHU atypique (SHUa) associé à une gammopathie ;
- MAT de type SHUa liée aux inhibiteurs du protéasome (carfilzomib en particulier) ;
- PTTi liés à l'utilisation d'immunomodulateurs (lenalidomide).

Sont détaillés ici les SHUa liés aux gammopathies monoclonales (la communication suivante détaillera les MAT associées aux inhibiteurs du protéasome).

Une gammopathie monoclonale s'observe plus fréquemment chez les patients atteints de MAT (14% des cas). Chez les patients atteints de MAT et de plus de 50 ans, une gammopathie monoclonale s'observe dans 21% des cas, contre 4,2% dans la population générale, soit 5 fois plus). Les gammopathies monoclonales sont le plus souvent d'origine indéterminées, et plus rarement des myélomes. Des cas de POEMS syndrome et de maladie de Waldenström ont été décrits. Différents types d'immunoglobuline peuvent s'observer (IgG, mais aussi IgA ou IgM).

Les SHUa associés à une gammopathie monoclonale représentent un sous-groupe particulier de MAT, qui se caractérise par un tableau clinique sévère. Il existe une insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse dans 70% des cas, et une survie rénale de 20 mois. Les manifestations extra-rénales, en particulier neurologiques (atteinte cérébrale mais aussi neuropathie périphérique) et cutanées, sont fréquentes et associées avec un moins bon pronostic global. Une baisse des concentrations de C3 s'observe dans 33% des cas et une élévation des taux de C5b-9 dans près de 80% des cas. La présence de variants pathogènes sur la voie alterne du complément est observée moins fréquemment que dans les SHUa (moins de 20% des cas), suggérant que dans les MAT associées à une gammopathie monoclonale, ces variants génétiques ont un rôle pathophysiologique moindre que dans les SHUa. Dans ce contexte, le rôle pathogène de l'immunoglobuline monoclonale elle-même, ou l'existence d'autres facteurs génétiques de prédisposition, ne peuvent être exclus.

Dans près de 60% des cas, l'incubation de cellules endothéliales avec les IgG purifiées des patients atteints de MAT associées à une gammopathie monoclonale permet d'observer une majoration des dépôts de C3 et de C5b-9 (contre 14% chez les patients atteints de SHUa sans gammopathie monoclonale).

La biopsie rénale retrouve un aspect classique de thrombi dans les capillaires et les artérioles, des signes de mésangiolyse, et un aspect de double contours le long des parois des capillaires glomérulaires. Des lésions de néphropathie tubulaire sont également observées.

Au plan thérapeutique, les échanges plasmatiques se révèlent peu efficaces. Le rôle pathogène possible de l'immunoglobuline monoclonale incite à introduire un traitement ciblant la population plasmocytaire clonale. Un traitement par eculizumab doit également se discuter, malgré une efficacité sur la fonction rénale moins franche que dans le SHUa sans gammopathie monoclonale.

14. MAT post-Carfilzomib (A. Joseph, Paris)

Carfilzomib, a new proteasome inhibitor indicated for patients with relapsed/refractory myeloma, has been associated with cases of thrombotic microangiopathy (CFZ-TMA). The role of variants in the complement alternative pathway and therapeutic potential of complement blockade with eculizumab remain to be determined.

We report 37 cases of CFZ-TMA recorded in the French reference center for TMA. A trigger was identified in more than half of cases, including 8 influenza and 5 SARS-CoV2 cases. All patients presented with acute kidney injury (AKI) (KDIGO 3 in 31 (84%) patients) while neurological (n=13, 36%) and cardiac damage (n=7, 19%) were less frequent. ADAMTS13 and complement activity were normal (n= 28 and 18 patients tested) and no variant in the alternative complement pathway was found in 7 patients tested.

TMA resolved in most (n=34, 94%) patients but 12 (44%) still displayed stage 3 AKI at discharge. Nineteen (51%) patients were treated with therapeutic plasma exchange, 14 (38%) patients received corticosteroids and 18 (50%) were treated with eculizumab. However none of these treatments demonstrated a significant impact on outcomes.

Thus, CFZ-TMA patients present with severe AKI. Complement variants and blockade therapy do not seem to play a role in the pathophysiology and prognosis of the disease.

15. Partenaires industriels et académiques:



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



Reconnue par le Ministère de la Santé

