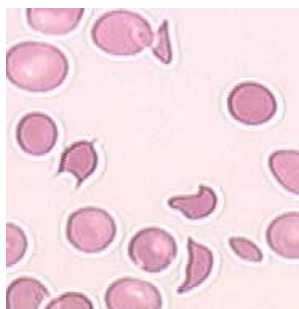


Compte rendu de la réunion du CNR-MAT



**Maison de l'Amérique Latine
Paris - 16 octobre 2009**



Etaient présents:

Assié Cyrielle, Barbay Virginie, Bengoufa Djaouida, Benhamou Ygal, Bijou Fontanet, Boffa Jean-Jacques, Brivet François, Buffet Marc, Bussel Annette, Charasse Christophe, Clabault Karine, Coindre Jean-Philippe, Coppo Paul, Corset Solange, Daubin Cédric, Devaud Edouard, Frémeaux-Bacchi Véronique, Froissart Antoine, Galicier Lionel, Girault Stéphane, Goldstein Alain, Hauchard Inès, Herbrecht Raoul, Hervé Dominique, Huart Antoine, Kanouni Tarik, Laskri Djamila, Lazreg Fatima, Le Guern Véronique, Loirat Chantal, Malot Sandrine, Mariotte Eric, Mira Jean-Paul, Mousson Christiane, Palcoux Jean-Bernard, Peltier Julie, Poullin Pascale, Presne Claire, Provôt François, Ridet Christophe, Saheb Samir, Salanoubat Célia, Savigny Sylvaine, Subra Jean-François, Vernant Jean-Paul, Veyradier Agnès, Vigneau Cécile, Wilzius Stéphane, Wynckel Alain, Zunic Patricia

Excusés :

Hamidou Mohamed, Pouteil-Noble Claire, Vrtovsnik François

Sommaire

Introduction	3
PTT du sujet âgé : C. Assié et Y. Benhamou, Rouen	4
Résultats du protocole PTTRITUX1: intérêt de l'introduction du rituximab chez les patients en réponse non optimale : A. Froissart, Pitié-Salpêtrière	5
Présentation du protocole PTTRITUX2 : M. Buffet, Saint-Antoine.....	7
L'Association MAT ADAMTS13 : le mot de la présidente, S. Corset.....	9
SHU atypique et éculizumab : D. Laskri, S. Wilzius et C. Loirat.....	10
PHRC ADAMTS13 – Etat des lieux : Agnès Veyradier, A. Béclère	13
Atteinte cérébrale au cours des MAT et méthodes d'exploration : D. Hervé, Lariboisière	15
Premier travail commun sur le PNDS: évaluation des pratiques à travers un cas clinique de PTT acquis	17
Centres partenaires composant le CNR-MAT	20

Introduction

Cette deuxième réunion du CNR-MAT a eu pour principaux objectifs :

1. De présenter les travaux en cours de finalisation, pour certains issus des données de registre ; ces travaux ont pour objectif de mieux préciser des sous-groupes cliniques et pronostiques de MAT
2. De présenter les résultats de l'étude pilote ayant eu pour objectif d'évaluer l'intérêt du rituximab chez les patients atteints de PTT en réponse non optimale au traitement standard, ainsi que de présenter et discuter l'étude suivante
3. De présenter et faire l'état des lieux des protocoles cherchant à évaluer l'éculizumab (Laboratoire Alexion) dans le SHU atypique, permettant de faire le point sur la thérapeutique sur ce thème
4. De faire l'état des lieux sur le PHRC ADAMTS13 et les études associées
5. De discuter des perspectives d'exploration de certains organes souffrant au cours des MAT comme le système nerveux central
6. D'évaluer et discuter les pratiques dans la prise en charge du PTT acquis

PTT du sujet âgé : C. Assié et Y. Benhamou, Rouen

Le travail a porté sur 35 patients âgés de 60 ans ou plus atteints de PTT authentifié par un déficit en ADAMTS13 acquis. Ces patients ont été comparés à 213 patients < 60 ans.

Rationnel : il est apparu sur des résultats préliminaires (issus du travail ayant cherché à proposer des facteurs prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS13) que les patients ≥ 60 ans avec déficit sévère en ADAMTS13 avaient une atteinte rénale plus sévère que ceux < 60 ans et un pronostic moins bon.

Schéma de l'étude : étude de registre ayant porté sur 248 patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13 (< 5% d'activité ADAMTS13) acquis. 35 patients ont ≥ 60 ans. Les caractéristiques de ces patients sont les suivantes :

1. Sex-ratio, poids, taux d'Ac anti-ADAMTS13 IgG (ELISA), fréquence des manifestations cliniques et biologiques d'autoimmunité, fièvre, plaquettes, hémoglobine et LDH : comparables aux patients < 60 ans.
2. L'atteinte cérébrale est plus fréquente chez les ≥ 60 ans ($p=0.01$) (en particulier, confusion, convulsion, troubles de la conscience et du comportement, AIT ; céphalées plus souvent notées chez les < 60 ans). Les réticulocytes sont un peu plus bas chez les ≥ 60 ans ($p=0.04$). Créatinine sérique plus élevée chez les ≥ 60 ans ($p=0.002$), avec une fréquence accrue des dialyses ($p<0.0001$). Décès plus fréquents ($p<0.0001$). Délai de normalisation des plaquettes chez les survivants plus long chez les ≥ 60 ans mais NS. Moins de rechutes également (NS) ; en rapport avec le nombre de décès accru ?
De plus, les ATCD de diabète, HTA, cardiopathie ischémique (traitement anti-hypertenseur, antiagrégant) sont plus fréquents chez les sujets ≥ 60 ans.
3. Les patients ≥ 60 ans décédés ont les caractéristiques suivantes par rapport aux ≥ 60 ans survivants : réticulocytes un peu plus bas ($p=0.08$), créatinine sérique un peu plus élevée ($p=0.08$).

Deux pistes physiopathologiques :

1. Les contraintes hémodynamiques liées aux microthrombi au sein de la microcirculation pourraient être accrues chez les patients ≥ 60 ans compte tenu des ATCD de pathologies cardiovasculaires et des caractéristiques du vieillissement artériel. Parmi les multiples phénomènes caractérisant le vieillissement artériel, on note l'appauvrissement des parois artérielles et artériolaires en fibres d'élastine. Ce processus aboutit à une perte de la capacité du système artériel à transformer le flux sanguin pulsatile au niveau de l'aorte en flux sanguin continu au niveau artériolo-capillaire. Ce flux sanguin pulsatile au niveau artériolo-capillaire accroît les contraintes au niveau de la paroi et possiblement les souffrances viscérales. Les autres mécanismes impliqués peuvent être : défaut de sécrétion de NO, défaut d'expression de la prostaglandine I₂, et perte des propriétés antiagrégantes de l'endothélium par accroissement de la sénescence endothéliale ;
2. La réponse immunitaire chez le sujet ≥ 60 ans serait différente et caractérisée par une fréquence accrue des anticorps anti-ADAMTS13 de type IgA dont la pathogénie pourrait être particulière.

Résultats du protocole PTTRITUX1: intérêt de l'introduction du rituximab chez les patients en réponse non optimale : A. Froissart, Pitié-Salpêtrière

Objectifs: L'efficacité et la tolérance du rituximab a été évaluée chez des patients adultes atteints de PTT acquis idiopathique ayant une réponse non optimale aux échanges plasmatiques quotidiens, définie par une absence de réponse au traitement standard au 5^e jour ou par une rechute précoce dans les 15 premiers jours du traitement standard.

Patients et méthodes: Une étude prospective multicentrique ouverte de phase 2 a été menée (Eudract 2006-005897-28). Les patients ayant une réponse non optimale au traitement ont reçu 4 injections de rituximab à J1, J4, J8 et J15 en association aux échanges plasmatiques quotidiens (groupe R+). L'évolution, évaluée à partir du premier échange plasmatique, a été comparée à celle de 57 patients historiques (groupe R-) traités par échanges plasmatiques seuls (36 patients) ou associés à de la vincristine (21 patients) pour les mêmes indications.

Résultats: Les 2 groupes étaient comparables à l'admission. 22 patients ont reçu du rituximab. Une patiente est décédée d'une maladie réfractaire après 2 perfusions de rituximab. Les 21 autres patients ont reçu 4 injections de rituximab. Tous ont normalisé leur taux de plaquettes, avec un délai médian de 20 jours (extrêmes: 14-33), nécessitant un volume médian de plasma de 950 mL/kg (extrêmes: 310-1940). Le délai médian entre la première injection de rituximab et la normalisation des plaquettes a été de 10 jours (extrêmes: 5-27). Tous les patients ont normalisé leur taux de plaquettes avant le 35^e jour. Aucune rechute n'est survenue durant la première année, mais 3 patients ont rechuté à 1,5 ou 3 ans. Dans le groupe R-, 4 patients sont décédés après le 5^e jour. Le délai de normalisation des plaquettes et le volume de plasma étaient comparables entre les survivants des 2 groupes ($p=0,28$ et $p=0,67$ respectivement). Cependant, 13 (21,6%) patients du groupe R- étaient encore thrombopéniques au 35^e jour ($p=0,01$). Le rituximab a induit une lymphopénie B profonde dès le 4^e jour, qui s'est corrigée à partir du 12^e mois. L'activité d'ADAMTS13 était significativement plus élevée à 3, 6 et 9 mois dans le groupe R+ ($p=0,01$; $p=0,05$ et $p=0,001$ respectivement), avec à l'inverse des taux d'anticorps anti-ADAMTS13 plus bas ($p=0,003$; 0,007 et 0,04 respectivement). Toutefois, ces différences n'étaient plus significatives au 12^e mois. Le rituximab a été bien toléré chez tous les malades.

Conclusion: Chez les patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique, le rituximab permet de raccourcir la durée du traitement chez les répondeurs lents et de prévenir les rechutes durant la première année. Toutefois, le rituximab ne prévient pas les rechutes à long terme.

Intérêts : Ces résultats soulignent 3 points importants : d'abord, le rituximab permet d'obtenir une déplétion lymphoïde B rapide (en quelques jours) malgré la réalisation d'EP quotidiens, avec des doses de rituximab qui sont bien tolérées. Ensuite, l'efficacité du rituximab n'est pas immédiate, et requiert en moyenne 12 jours. Ainsi, la thrombopénie peut persister quelques jours (et peut même encore s'aggraver) après que le traitement par rituximab ait été introduit. Enfin, ce travail montre de manière assez convaincante que l'activité

ADAMTS13 remonte plus vite après un traitement par rituximab, ce qui explique probablement qu'il prévient les rechutes durant 18 à 24 mois.

Limites : Les résultats des patients traités par rituximab est comparée à une série historique, limitant un peu le niveau de preuve par rapport à une étude randomisée. De plus, le nombre de malades (22) est malgré tout limité, et il est probable qu'un effectif de patients plus important permettrait d'observer des différences significatives au niveau des volumes de plasma et de la durée de thrombopénie. Il est à noter par ailleurs que les malades n'ont pas été inclus dans cette études mais traités selon le schéma proposé compte tenu du retard à la mise en place du protocole. La nécessité (habituellement urgente) de proposer chez ces malades des thérapeutiques supplémentaires dans les situations de réponse non optimale a conduit à proposer ce schéma afin d'assurer une prise en charge consensuelle.

Présentation du protocole PTTRITUX2 : M. Buffet, Saint-Antoine

Utilisation du rituximab en association aux échanges plasmatiques dans le PTT autoimmun chez les patients en réponse non optimale au traitement standard – Etude PTTRITUX2

Objectif principal et critère principal

Montrer que le schéma d'administration du rituximab **375 mg/m²/jour à J1 et J4 puis à J15 selon le taux de lymphocytes B résiduels à J14** est comparable au schéma rituximab 375 mg/m²/jour à J1, J4, J8 et J15.

Objectifs et critères de jugements secondaires

- Evaluer la cinétique de la déplétion en lymphocytes B (naïfs et mémoires) et la cinétique de remontée de l'activité d'ADAMTS13. Evaluer la tolérance du Rituximab, la rapidité de la décroissance des EP au décours du rituximab. Déterminer la circulation des anticorps monoclonaux anti-CD20.
- Evaluer la fréquence des déficits sévères persistants en ADAMTS13 après obtention de la rémission, et la fréquence des rechutes.

Critères d'inclusion

- Anémie (hémoglobine < 12 g/dL) hémolytique mécanique avec thrombopénie < 50.000 plaquettes/mm³,
- Insuffisance rénale absente ou modérée (Créatininémie < 200 µmol/L),
- PTT réfractaire au traitement standard après 4 jours de traitement ou associé à une réévolutivité dans les 15 premiers jours de traitement standard,
- Bêta HCG négatif et mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et au cours des douze mois suivant son arrêt, âge ≥ 18 ans, consentement écrit signé par le patient, affiliation ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale.

Critères de non inclusion

- Tableau évocateur de syndrome hémolytique et urémique (plaquettes ≥ 50.000/mm³ et créatinémie ≥ 200 micromol/L),
- Pathologie associée au PTT pouvant expliquer en partie les cytopénies : infection par le VIH, pathologie maligne, chimiothérapie pour pathologie tumorale, traitement par vincristine ou cyclophosphamide, greffe,
- Traitement immunosuppresseur (hors corticoïdes) durant les 2 mois ayant précédé l'inclusion dans l'étude, grossesse en cours ou souhaitée, allaitement.

Type d'étude

Etude pilote de phase II ouverte multicentrique (20 centres) non randomisée.

Durée de l'étude

2 ans d'inclusion et 2 année de participation pour le patient ; soit 4 ans au total.

Plan expérimental

Les patients remplissant les critères d'inclusion de l'étude seront traités selon les recommandations rédigées par le CNR-MAT. En l'absence de réponse optimale à J5 ou avant J15 (soit à Jx), les patients recevront en

plus du traitement standard des perfusions de Rituximab (375 mg/m²) au décours immédiat des EP de Jx et Jx+3, puis à Jx+14 si le taux de lymphocytes B résiduel à Jx+13 est ≥ 1%.

Au diagnostic, durant le traitement et au décours du traitement, l'activité d'ADAMTS13 et la recherche d'un inhibiteur, un phénotypage lymphocytaire B, une électrophorèse des protides sériques, et un dosage des anticorps monoclonaux anti-CD20 seront réalisés (schéma).

Justification du nombre de patients

Le potentiel de recrutement par centre est de 1/an.

Avec 20 centres participant à l'étude et une période d'inclusion de 2 ans, 20 patients pourront être inclus et analysables.

Actes réalisés au cours de l'étude

Perfusions de Rituximab à la dose de 375 mg/m² au décours immédiat des EP à Jx et Jx+3, puis Jx+14 selon le taux de lymphocytes B résiduels réalisés à Jx+13.

Prélèvements sanguins à Jx, Jx+3, Jx+7 et Jx+13 puis à la sortie, à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois (biologie standard + phénotypage des lymphocytes B naïfs [CD19⁺/CD5⁺] et mémoires [CD19⁺/CD27⁺] + dosage du rituximab).

Exploration d'ADAMTS13 à la sortie, à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois.

Résultats attendus et implications potentielles

1. Limitation du nombre de perfusions de rituximab ; limitation possible des effets secondaires et simplification du schéma d'administration si les 2 schémas s'avèrent comparables en terme d'efficacité.
2. La diminution du délai de normalisation du taux de plaquettes, en particulier chez les répondeurs lents, permettra de réduire la durée du traitement par EP et les risques de morbidité liés à cette procédure.
3. Cette étude visant à optimiser la posologie de rituximab permettra de finaliser le schéma d'administration de rituximab à la phase aiguë du PTT acquis.

Perspectives ultérieures :

1. Plusieurs personnes ont suggéré la **mise en place d'une étude randomisée** qui aurait pour objectif d'évaluer l'intérêt du rituximab au diagnostic. Cette étude comparerait ainsi un bras où les patients reçoivent le rituximab au diagnostic et un bras où les patients le recevront en cas de réponse non optimale. Cette étude pourra être montée et mise en place pendant la réalisation de l'étude PTTRITUX2.
2. Egalement, a été soulevé l'intérêt d'évaluer d'autres anticorps anti-CD20 (comme l'ocrélizumab).

L'Association MAT ADAMTS13 : le mot de la présidente, S. Corset

Solange Corset, la présidente de l'association de patients MAT ADAMTS13, a fait le bilan son activité à 2 ans :

- Adhérents : 20
- Appels téléphoniques : 50
- Echanges de mails : 300
- Visites du site orphanet (du 25/08/09 au 8/10/09) : 426

Elle rapporte les principaux souhaits formulés par les patients :

- Davantage de dialogue avec les médecins, car ces maladies sont difficiles à comprendre
- Discours médical plus consensuel
- Diffusion plus large de l'association
- Prise en charge des proches dont le membre de la famille est décédé : en effet, le décès survient le plus souvent de façon brutale et inattendue, alors que la famille (et même le personnel soignant) n'était pas préparé. La demande est donc importante.

Solange Corset a présenté monsieur **Jean-Claude Dreyfus, parrain de l'association.**

SHU atypique et éculizumab : D. Laskri, S. Wilzius et C. Loirat

Rappels:

Mutations du facteur H, du facteur I, de CD46/MCP, du facteur B, du C3 et de la thrombomoduline. Ces mutations sont des facteurs de risque, leur pénétrance est variable; ils s'associent à d'autres facteurs de risque et des facteurs déclenchants (infections et grossesses entre autres).

Facteur H: plus de 100 mutations; retrouvées dans 20 à 30% des SHU atypiques. Le plus souvent hétérozygotes, souvent localisées au niveau de la partie C-terminale (SCR 16 à 20). Essentiellement retrouvées chez le petit enfant (< 3 mois), très rare après 4-5 ans. 1 cas chez un patient de 87 ans. Souvent, les mesures de l'activité ou de l'antigène sont normales, d'où l'importance de l'étude génétique. Ces mutations ont pour conséquences un défaut de liaison au C3 ou à l'héparine. Mutations de mauvais pronostic (70% insuffisance rénale terminale). Classiquement, les patients rechutent après transplantation rénale. Si réponse aux échanges plasmatiques intensifs: évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans ~ 30% des cas. Si absence de réponse aux EP intensifs: décès ou insuffisance rénale terminale dans 90% des cas.

Anticorps anti-facteur H: pas de mutations associées du facteur H mais associés à des mutations de gènes ayant des homologies avec le gène du facteur H: CFHR1. DéTECTÉS par ELISA. De type IgG. Pronostic rénal variable, mais meilleur que les mutations du facteur H. 10-12% des SHU atypiques.

Mutations de CD46/MCP: 10% des SHU atypiques. Mutations de pronostic beaucoup plus favorable que celles du facteur H, surtout chez l'enfant: insuffisance rénale terminale dans 20-30% des cas (enfant) (~ jamais la première fois) contre 70% des cas chez l'adulte.

Mutations du facteur I: 5 à 13% des SHU atypiques. Mutation de pronostic intermédiaire entre celle du facteur H et celle de CD46/MCP. Conséquence: défaut de protéolyse du C3b. Dans près de 30% des cas, cette mutation s'associe à d'autres facteurs de susceptibilité (mutations du FH, de MCP, du facteur B, du C3, anticorps anti-facteur H).

Mutations du facteur B: elles aboutissent à un gain de fonction de la protéine, avec le plus souvent une liaison plus efficace au C3b. Deux cas publiés ; leur fréquence est inconnue.

Mutations du C3: elles aboutissent le plus souvent à un défaut de liaison aux protéines inhibitrices de la voie alterne (FH et MCP) et donc à une formation excessive de C3b. Mauvais pronostic (70% d'insuffisance rénale terminale)

Mutations de la thrombomoduline (Delvaeye et al., 2009): retrouvées chez près de 5% des patients atteints de SHU atypique (7 cas/152). Mutations hétérozygotes, non sens, au niveau de la région sérine-thréonine (4 cas) ou du domaine lectine-like (3 cas) de la protéine. Pas d'autre mutation retrouvée; activité ADAMTS13 normale. Début de la maladie dans l'enfance. Déclenchement par un processus infectieux (2/7 cas). Un patient a développé la maladie à 15 ans; 4 membres de la fratrie (asymptomatiques) étaient porteurs de la mutation: c'est un facteur de risque. Rôle de la thrombomoduline: accélère l'inactivation de C3b par le FH et le FI ; diminue la génération de TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor).

Trente à 40% des SHU atypiques n'ont à ce jour pas d'anomalie retrouvée. Le pronostic de ce groupe de malades est un peu moins bon que celui des patients ayant une mutation de MCP.

Présentation des protocoles évaluant l'efficacité de l'éculizumab dans le SHU atypique :

1. SHU atypiques résistants à la plasmathérapie : protocole adultes (≥ 18 ans) (C08-002A) et adolescents (12 à 17 ans) (C08-002B) :

Définition : plaquettes basses malgré 4 plasmathérapies (dans la semaine avant screening)

Objectif primaire : évaluer **l'efficacité de l'éculizumab à prévenir la récurrence du syndrome de MAT** (évaluée sur une récurrence/aggravation de la thrombopénie, et nécessité d'une plasmathérapie et de séances de dialyse)

2. SHU atypiques sensibles à la plasmathérapie : protocole adultes (≥ 18 ans) (C08-003A) et adolescents (12 à 17 ans) (C08-003B)

Définition : 1 plasmathérapie/2 sem à 3 plasmathérapies/sem

Objectif primaire : évaluer **l'efficacité de l'éculizumab à faire remonter le taux de plaquettes**

3. Objectifs secondaires (communs aux 2 protocoles) :

- Evaluer le nombre d'EP avant et après le début du traitement par éculizumab
- Evaluer l'efficacité sur le contrôle de l'hémolyse et sur l'insuffisance rénale
- Evaluer la qualité de vie
- Evaluer la capacité de l'éculizumab à induire une rémission du syndrome de MAT
- Evaluer la tolérance de l'éculizumab
- Evaluer l'effet de l'éculizumab sur l'inflammation, la tension artérielle, les événements vasculaires graves

4. Critères d'inclusion (communs aux 2 protocoles) :

- SHU atypique (avec une anomalie génétique identifiée ou pas) sans pathologie/contexte associé, et sous plasmathérapie
- Immunosuppresseurs dans un contexte de transplantation rénale autorisés ; rituximab interdit

5. Schéma thérapeutique :

Plasma-résistant :

- **Première injection** après le dernier EP ou avant la dernière perfusion de plasma ; traitement pendant **26 semaines** (1 fois par semaine 4 semaines puis entretien); et suivi pendant 8 semaines après

Plasma-sensible :

- **Première injection** après le dernier EP ou avant la dernière perfusion de plasma ; observation 8 semaines avant ; traitement pendant **26 semaines** (1 fois par semaine 4 semaines puis entretien) ; et suivi pendant 8 semaines après

6. Statut des inclusions :

En France : 11 centres ouverts sur les 14 contactés ; les 3 autres seront prochainement ouverts

5 patients inclus (1 dans le protocole « plasma-résistants », 4 dans le protocole « plasma-sensibles »)

Il est prévu de faire une demande à l'AFSSAPS afin d'obtenir la possibilité de traiter les adolescents. Les inclusions des patients devrait se faire d'ici la fin de l'année

Dans le monde : 60 centres ouverts sur les 92 contactés

8 patients inclus dans le protocole « plasma-résistants » (sur les 15 prévus), et 10 dans le protocole « plasma-sensibles » (sur les 30 prévus)

7. Résultats préliminaires :

Un traitement rapidement institué et une remontée rapide des plaquettes sont des facteurs prédictifs de bonne réponse;

Il existe des mutations du complément associées à des rechutes en cas d'espacement des perfusions d'éculizumab;

L'éculizumab permet de prévenir le rejet humoral dans la greffe de rein (diminution du traitement immunosuppresseur) : double intérêt chez les malades greffés rénaux pour SHU atypique;

L'administration d'éculizumab en post-greffe semble pouvoir prévenir les rechutes;

Il existe des cas pédiatriques traités par éculizumab au long cours et restant en rémission complète.

PHRC ADAMTS13 – Etat des lieux : Agnès Veyradier, A. Béclère

140 patients inclus

Au 30 septembre 2009 : 103 suivis terminés ; 37 suivis en cours

Etudes ancillaires :

Cohorte adultes autoimmunité (Eric Mariotte)

Cohorte grossesse (Emmanuelle Bonelli)

Cohorte pédiatrique (Céline Desconclois)

Etude du tableau clinico-biologique et caractérisation des auto-anticorps anti-ADAMTS13 chez 193 patients adultes atteints de PTT: Eric Mariotte

Le PTT idiopathique associé à un déficit sévère acquis en ADAMTS13 est caractérisé par un âge plus jeune, une thrombopénie plus profonde, une insuffisance rénale modérée, des rechutes plus fréquentes, et un antigène ADAMTS13 bas.

Les anticorps anti-ADAMTS13 inhibiteurs s'associent à une thrombopénie plus profonde, une fréquence accrue de rechutes, et un caractère "idiopathique" plus fréquent.

PTT en contexte obstétrical

20 patientes; 4 cas héréditaires, 16 cas de déficit acquis. Etude rétrospective.

6% des PTT de la femme sont déclenchés par une grossesse. Difficulté du diagnostic différentiel avec d'autres formes de MAT comme en particulier le HELLP syndrome. Eléments d'orientation:

Taux de LDH plus élevé par rapport aux ASAT dans le PTT

Le HELLP est une pathologie liée au placenta: classiquement, le tableau de HELLP syndrome s'amende après la délivrance; la persistance du tableau au-delà doit faire suspecter un PTT.

Dans sa forme typique, le HELLP syndrome s'associe à une activité ADAMTS13 normale ou détectable.

Cohorte pédiatrique

1. PTT héréditaires:

- Age de révélation: à la naissance dans tous les cas. Evolution: rechutes variables dans le temps spontanées ou favorisées par des infections.

-Mutations d'ADAMTS13: 26 mutations différentes; 7 nouvelles mutations. Tous les domaines de la protéase peuvent être concernés.

2. PTT acquis:

- Révélation plus tardive (jeunes adolescents)

- Idiopathiques: 7; pathologie systémique associée: 5; diarrhée STX+: 1 cas; greffe rénale: 1 cas.

- ~ 35% des cas: poussées récurrentes

- Réponse aux immunomodulateurs.

Atteinte cérébrale au cours des MAT et méthodes d'exploration : D. Hervé, Lariboisière

Les principales lésions décrites au cours du PTT sont les **lésions d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)** (50%), les **infarctus cérébraux** (25%), et les **hémorragies cérébrales** (le plus souvent pétéchiiales, plus rarement hématomes de grande taille) (7%). L'IRM est beaucoup plus sensible que le scanner.

Le PRES résulte d'une **perte de l'autorégulation de la vasomotricité cérébrale**, aboutissant à un oedème vasogénique réversible. La perte de l'autorégulation se traduit également par des vasospasmes et des vasodilatations des artères de moyen calibre (**séquence ARM 3DTOF**). Le PRES est de bon pronostic quand il est isolé. Les capacités d'autorégulation de la vasomotricité cérébrale sont plus importantes dans la partie antérieure du cerveau, expliquant la prédominance postérieure des lésions. Les anomalies les plus classiques sont des hypersignaux au niveau de la substance blanche pariéto-occipitale.

Les séquences pondérées en diffusion permettent de distinguer les oedèmes vasogéniques (mesure de mouvements de molécules d'eau) et les oedèmes cytotoxiques (blocage des pompes membranaires, avec gonflement cellulaire).

Les séquences écho de gradient T2 permettent de mettre en évidence des hématomes **avec une grande sensibilité**.

Les séquences T2 / Flair permettent d'évaluer la réversibilité des lésions cérébrales.

A ce jour, il n'y a pas eu d'étude systématique du cerveau des patients atteints de MAT. Il serait ainsi intéressant de proposer une étude prospective multicentrique évaluant l'atteinte cérébrale chez des patients atteints de MAT (PTT ou SHU) au diagnostic, puis en rémission et au cours du suivi. Parallèlement, une étude des fonctions cognitives serait menée (score MMS, échelle NIHSS, score de Rankin).

Les données IRM devraient être comparables et homogènes (séquences identiques, épaisseur des coupes), et l'analyse des images réalisée par un comité de lecture (avec évaluation du degré de concordance inter- et intra-observateur).

L'exploration initiale pourrait comporter les séquences IRM suivantes:

- FLAIR
- Imagerie de diffusion
- T1 coupes fines
- T1 + gadolinium
- Echo de gradient T2
- ARM 3D TOF (polygone de Willis)

Au cours du suivi, une exploration pourrait être réalisée à 6 mois, 1 an ou plus, avec des séquences identiques, avec évaluation de la réversibilité des lésions et des séquelles (lésions chroniques de MAT cérébrale)

Premier travail commun sur le PNDS: évaluation des pratiques à travers un cas clinique de PTT acquis

Le cas clinique concernait une patiente présentant un syndrome de MAT très évocateur de PTT.

22 à 28 personnes (soit ~ 50%) ont participé au vote (cette session était la dernière, et à commencé à 17h45)

Résultats du vote et commentaires : voir le diaporama

Commentaires :

1. Il faut bien noter que pour certaines situations en particulier (Q6, Q7, Q9, Q13), il n'y a **pas systématiquement de réponse juste ou fausse** mais différentes façons de faire compte tenu du manque d'évaluation des pratiques ; le but des questions est d'évaluer les différentes pratiques.

2. Les investigations à réaliser au diagnostic sont globalement consensuelles :

Si bicytopenie d'allure périphérique (anémie régénérative, ou anémie+thrombopénie profondes avec leucocytes normaux ou discrète polynucléose neutrophile), recherche en urgence de schizocytes ; le contexte est d'autant plus évocateur qu'il existe une souffrance d'organe associée ;

Une fois le diagnostic de MAT certain (anémie mécanique, càd associée à la présence de schizocytes, test de Coombs direct négatif), les **examens complémentaires** proposés sont (en plus de la biologie standard) :

Proposition :

- Une **sérologie VIH**
- Un **bilan autoimmun** à la recherche d'une pathologie autoimmune associée : anticorps antinucléaires (dépistage par immunofluorescence indirecte), anticorps antiphospholipides (anticardiolipides, anti-bêta2 GP1) ; **protéinurie** sur échantillon
- Une **exploration d'ADAMTS13** (activité + anticorps)
- Discuter de manière systématique un dosage de la **troponine**, associée (en cas d'élévation) à une morbi-mortalité accrue (voir diaporama)
- Un dosage de **bêta-HCG** chez la femme susceptible d'être enceinte
- Des **explorations radiologiques neurologiques** (IRM) si signes de localisation

Le traitement standard est également consensuel :

- **Echanges plasmatiques quotidiens** (jusqu'à normalisation du taux de plaquettes au moins 2 jours) puis décroissance progressive
- **Echange plasmatique d'une masse et demie** ; la **compensation par du plasma volume à volume** semble être l'attitude la plus suivie.

- **Corticothérapie à 1,5 mg/kg/jour** en l'absence de contre-indication évidente (infection évolutive...). Les modalités concernant la durée sont moins consensuelles : 3 semaines puis décroissance sur 7 jours, ou plus lente : 3 à 6 mois. L'inconvénient d'une corticothérapie prolongée est d'induire un déficit immunitaire plus important, **d'autant que l'utilisation de rituximab est de plus en plus large.**

Proposition : corticothérapie 1 mg/kg/j 3 semaines puis décroissance sur 7 jours si absence de maladie systémique associée ; si lupus (en particulier) : corticothérapie prolongée.

Les antiagrégants plaquettaires : ils accroissent le risque hémorragique (voir diaporama) et n'agissent pas sur la voie GpIb-Willebrand.

Proposition : A discuter seulement en cas d'augmentation très rapide des plaquettes (des aggravations paradoxales ont été décrites dans ce contexte).

Supplémentation en folates systématique

Transfusions en plaquettes proscrites (voir diaporama) ; transfusion érythrocytaire si Hb < 8 g/dL (sans retarder la mise en route des EP).

La date consensuelle pour évaluer l'efficacité du traitement standard est **celle de J5**, càd après 4-5 jours de traitement plein. En cas de non réponse au traitement standard à cette date, et en l'absence de signes de souffrance d'organe, des perfusions de rituximab peuvent être proposées.

De même, si le taux de plaquettes diminue après une augmentation initiale sous traitement standard, des perfusions de rituximab peuvent également être proposées.

Proposition :

Si absence de **doublement** du taux de plaquettes à J5 ou si **décroissance du taux de plaquettes (de ~ 25%)** après remontée initiale à **Jx** :

Rituximab 375 mg/m² IVL au décours immédiat des échanges plasmatiques à Jx, Jx+3, Jx+7 et Jx+14.

Le principe (empirique) est de rapprocher les 3 premières perfusions compte tenu de la possibilité de soustraire du rituximab avec la plasmaphérèse.

Sur l'expérience de l'étude pilote PTTRITUX1, **le délai d'efficacité du rituximab est d'environ 12 jours (après la première administration).**

Proposition :

Au-delà de ce délai, si la thrombopénie n'a pas augmenté, des injections de **vincristine peuvent être proposées.**

En cas de **souffrance d'organe** (signes neurologiques, élévation de la troponine, douleurs abdominales), l'habitude de plusieurs centres/sites est de faire des bolus de **cyclophosphamide**. On peut introduire la **vincristine** en **supplément** (si non introduite jusqu'alors), ou discuter également une **splénectomie** par coelioscopie.

Il faut vraiment **se poser la question de la pertinence de ne réaliser que de la vincristine** dans une situation aussi grave, et ça mérite une **étude, même rétrospective, à partir des données du registre+++** afin de se faire une idée (les études rapportant l'intérêt du cyclophosphamide ne sont que des cas reports).

Le suivi des patients une fois la rémission obtenue est également consensuel :

Proposition :

- NFS plaquettes, réticulocytes, créatininémie, LDH, bilirubinémie libre \pm haptoglobine rapprochées puis espacées ;
- Surveillance d'ADAMTS13 selon le schéma du PHRC ADAMTS13 : à la sortie, puis de manière trimestrielle 1 an puis surveillance annuelle ou si rechute ou suspicion. Ce schéma sera possiblement réadapté aux données fournies par le PHRC ADAMTS13.
- Annuellement, FAN \pm antiphospholipides \pm anticorps anti-ADN natif (si FAN + ou ATCD de positivité), protéinurie sur échantillon.

Proposition d'attitude chez une patiente qui souhaite une grossesse et qui a des ATCD de PTT :

- Vérifier la normalité de l'activité d'ADAMTS13 avant la conception ;
- Surveillance de l'activité d'ADAMTS13 mensuelle durant la grossesse ;
- Si un déficit sévère s'installe durant la grossesse, des échanges plasmatiques sont à préconiser ;

La **proposition** chez un patient présentant un déficit sévère acquis isolé en ADAMTS13 au cours du suivi peut être la réalisation d'une perfusion unique de rituximab à la dose de 375 mg/m².

Si récurrence du déficit dans le temps, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être discutées, en particulier : ciclosporine A ou splénectomie

Centres partenaires composant le CNR-MAT:

- Alsace: Herbrecht Raoul (CH de Hautepierre – Strasbourg)
raoul.herbrecht@chru-strasbourg.fr
- Aquitaine: Gruson Didier (CH Pellegrin – Bordeaux)
didier.gruson@chu-bordeaux.fr
- Auvergne: Palcoux Jean-Bernard (CH Hôtel-Dieu - Clermont-Ferrand)
jbpalcoux@chu-clermontferrand.fr
- Basse Normandie: Ramakers Michel (CH de Caen)
ramakers-m@chu-caen.fr
- Bourgogne: Mousson Christiane (CH de Dijon)
christiane.mousson@chu-dijon.fr
- Bretagne: Vigneau Cécile (CH Pontchaillou – Rennes)
cecile.vigneau@chu-rennes.fr
- Centre: Nivet Hubert (CH Bretonneau – Tours)
nivet@med.univ-tours.fr
Bridoux Franck (CH Jean Bernard- Poitiers)
f.bridoux@chu-poitiers.fr
- Champagne-Ardenne: Wynckel Alain (CH Maison Blanche – Reims)
awynckel@chu-reims.fr
- Haute Normandie: Clabault Karine (CH Ch. Nicolle – Rouen)
Karine.Clabault@chu-rouen.fr
- Ile-de-France: Coppo Paul (CH Saint-Antoine – Paris)
paul.coppo@sat.aphp.fr
Rondeau Eric (CH Tenon – Paris)
eric.rondeau@tnn.aphp.fr
Vernant Jean-Paul (GH Pitié-Salpêtrière – Paris)
jean-paul.vernant@psl.aphp.fr
Mira Jean-Paul (GH Cochin-Saint-Vincent de Paul – Paris)
jean-paul.mira@cch.aphp.fr
Ribeil Jean-Antoine (CH Necker – Paris)
jean-antoine.ribeil@nck.aphp.fr
Frémeaux-Bacchi Véronique (HEGP – Paris)
veronique-fremeaux.bacchi@egp.aphp.fr
Azoulay Elie (CH Saint-Louis – Paris)

elie.azoulay@sls.aphp.fr

Loirat Chantal (CH Robert Debré – Paris)

chantal.loirat@rdb.aphp.fr

Deschênes Georges (CH Robert Debré – Paris)

georges.deschenes@rdb.aphp.fr

Regnier Bernard (CH Bichat – Paris)

bernard.regnier@bch.aphp.fr

Brivet François (CH Béclère – Clamart)

francois.brivet@abc.aphp.fr

Veyradier Agnès (CH Béclère – Clamart)

agnes.veyradier@abc.aphp.fr

Languedoc-Roussillon: Rossi Jean-François (CH Lapeyronie – Montpellier)

jf.rossi2@wanadoo.fr

Limousin: Bordessoule Dominique (CH Dupuytren – Limoges)

dominique.bordessoule@chu-limoges.fr

Midi-Pyrénées: Pourrat Jacques (CH Rangueil – Toulouse)

pourrat.j@chu-toulouse.fr

Nord-Pas-de-Calais: Provôt François (CH Albert Calmette – Lille)

f-provot@chru-lille.fr

Pays de Loire: Hamidou Mohamed (CH Hôtel-Dieu – Nantes)

mohamed.hamidou@chu-nantes.fr

Ifrah Norbert (CH Larrey – Angers)

NoIfrah@chu-angers.fr

PACA: Poullin Pascale (CH Conception – Marseille)

pascale.poullin@mail.ap-hm.fr

Picardie: Choukroun Gabriel (CH Sud – Amiens)

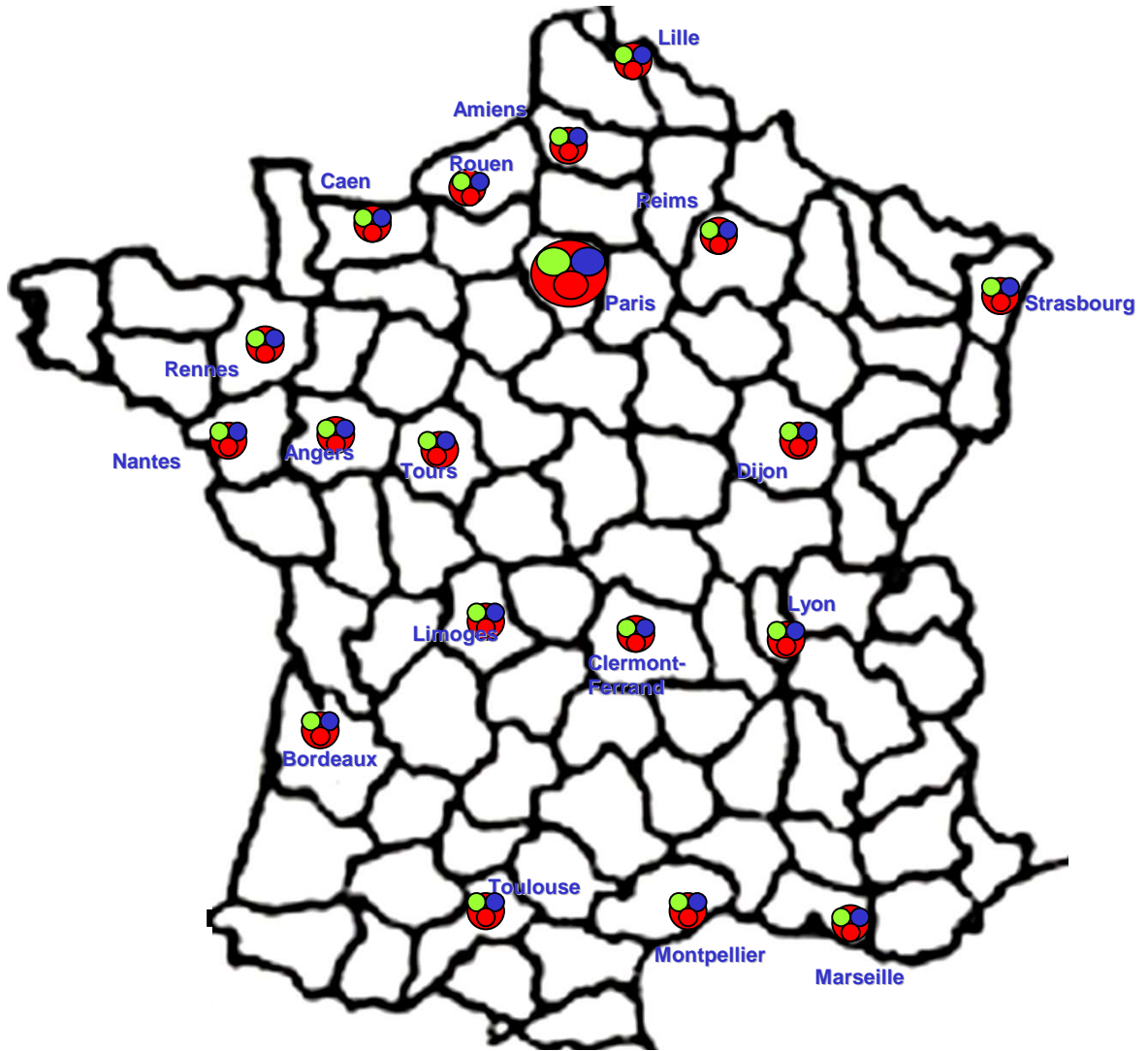
choukroun.gabriel@chu-amiens.fr

Rhône-Alpes: Pouteil-Noble claire (CH Lyon-Sud – Lyon)

claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr

Réunion: Zunic Patricia (GH Sud-Réunion - la Réunion)

p.zunic@ch-sudreunion.fr



 La Réunion