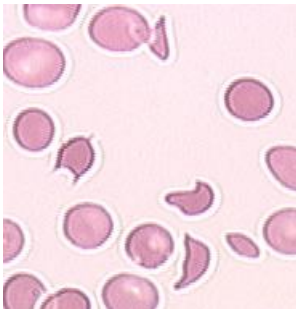


# Compte rendu de la 8<sup>e</sup> réunion du CNR-MAT



**Maison de l'Amérique Latine  
Paris - 16 octobre 2015**



## **Etaient présents:**

Amir Dahbia, Anguel Nadia, Arby Tania, Bachet Audrey, Barbet Christelle, Beaudon Didier, Benhamou Ygal, Berthe Laetitia, Bonnefoy Arnaud, Borrelly Marie-Christine, Callewaert Filip, Capdenat Sophie, Caron Claudine, Chaurang Claire, Coppo Paul, Cormier Anik, Cornillot Cécile, Corre Elise, Daguindeau Nicolas, Daviet Florence, Delmas Yahsou, De Winter Hilde, Diot Marc, Dossier Antoine, Gilardin Laurent, Girault Stéphane, Grall Maximilien, Grange Steven, Halimi Jean-Michel, Hié Miguel, Fauduer Frédérique, Jacobs Frédéric, Joly Bérangère, Jourde-Chiche Noémie, Lacoste Claire, Lautrette Alexandre, Le Besnerais Maelle, Lemiale Virginie, Loirat Chantal, Malot Sandrine, Mariotte Eric, Martin Tiffany, Meibody Fleuria, Pallanche Pierrick, Parquet Nathalie, Peltier Julie, Pène Frédéric, Poullin Pascale, Presne Claire, Reverdy Nicolas, Rondeau Eric, Ryman Anne, Savigny Sylvaine, Seguin Amélie, Stepanian Alain, Thouzeau Sandrine, Vasseur Anne-Sophie, Veyradier Agnès, Voisin Sophie.

## Sommaire

Programme .....	3
Bilan d'activité de l'année passée .....	4
Partenaires industriels de la réunion 2015 .....	6
Modèle de PTT acquis murin par transfert passif d'anticorps .....	7
PTT : épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans .....	8
Diagnostic différentiel d'un PTT au diagnostic .....	9
Bilan de l'activité de télémédecine du CNR-MAT .....	10
L'Association MAT ADAMTS13 .....	12
Rituximab préemptif dans le PTT : mise à jour .....	13
MAT associées à la Gemcitabine : étude des cas rapportés à la Pharmacovigilance en France .....	15
MAT associées à la gemcitabine. Rôle de l'eculizumab? .....	16
The phase III TITAN trial in TTP: update .....	17
PHRC MATRISK (PTT-SHU) : état des inclusions .....	19
Projets d'étude des MAT de la grossesse et du péripartum .....	21
Centres partenaires composant le CNR-MAT .....	24

## Programme

10h00 – 10h30. Accueil – Introduction (P. Coppo)

10h30 – 11h00. Modèle de PTT acquis murin par transfert passif d'anticorps (M. Le Besnerais, Rouen)

11h00 – 11h30. PTT : épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans (A. Veyradier, Paris)

11h30 – 12h00. Diagnostic différentiel d'un PTT au diagnostic (M. Grall, Rouen)

12h00 – 12h30. Bilan de l'activité de télémédecine du CNR-MAT (E. Corre, Paris)

### Déjeuner

13h45 – 14h00. L'Association MAT ADAMTS13 (Mme Bachet, présidente)

14h00 – 14h30. Rituximab préemptif dans le PTT : mise à jour (M. Hié/A. Froissart/Y. Benhamou)

14h30 – 15h00. MAT associées à la Gemcitabine : étude des cas rapportés à la Pharmacovigilance en France  
(S. Grange, Rouen/F. Daviet, Marseille)

15h00 – 15h30. The phase III TITAN trial in TTP: update (H. De Winter – P. Callewaert)

### Pause

16h00 – 16h30. PHRC MATRISK (PTT-SHU) : état des inclusions (T. Martin, Paris)

16h30 – 17h00. Projet d'étude des MAT de la grossesse et du péripartum (Etude G-MAT) (J. Peltier, Paris)

17h00 – 17h30. CAT devant une IRA sévère du post partum : projet d'étude (F. Meibody, Nancy)

## Bilan d'activité de l'année passée

### Etudes publiées en 1 an :

Ygal Benhamou, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.*

Yahsou Delmas, et al. Incidence of Obstetrical Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Retrospective study within Thrombocytopenic Pregnant Women. A Difficult Diagnosis and a Treatable Disease. *BMC Pregnancy and Childbirth.*

Toussaint-Hacquard M, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion.*

Froissart A, et al. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Eur J Intern Med.*

Benhamou Y, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.*

de Fontbrune FS, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Transplantation.*

M. Roriz, M. Landais, J. Desprez, et al. Manifestations autoimmunes au cours du suivi dans le PTT acquis : fréquence et signification *Medicine.*

### Travaux soumis :

- Etude PTTritux2 (Ygal Benhamou et al., Rouen).

- Caractéristiques cliniques et gènes de susceptibilité dans le PTT du sujet noir (Suella Martino et al., Besançon).

- The ADAMTS13 1239-1253 peptide is a dominant HLA-DR1-restricted CD4+ T-cell epitope (Laurent Gilardin et al.).

- Echanges plasmatiques doubles dans les formes les plus graves de PTT (M. Soucémarianadin et al., Chambéry).

### **Article à finaliser :**

de Fontbrune FS, et al. Absence of complement factor H antibodies in a cohort of allogeneic stem cell transplant patients with severe TMA.

Facteurs prédictifs de réponse au plasma dans le SHU atypique (M. Jamme/Q. Raimbourg/E. Rondeau, et al., Paris).

Thromboses au cours des PTT (G. Sauvetre et al, Rouen).

### **Protocoles/projets en cours ou à venir :**

- Mise à jour de la cohorte de PTT traités par rituximab en préemptif.

- Créatinine 200 et plaquettes 30 pour différencier PTT et SHU: maj et évolution des malades mal classés.

- PHRC MATRISK.

- MAT et grossesses (Etude G-MAT, IRA sévères du post-partum, J. Peltier, F. Meibody).

- Etude des erreurs diagnostiques entre PTT et cytopénies autoimmunes (M. Grall, Y. Benhamou).

- Evaluation d'un inhibiteur de l'interaction FW/gp1b dans le PTT (Laboratoire Ablynx).

- Intérêt des nouveaux anti-CD20 dans le PTT (Ofatumumab, Laboratoire Roche).

- Evaluation de l'éculizumab dans les MAT post-allogreffe (Laboratoire Alexion).

Les partenaires industriels de la réunion 2015:



## Modèle de PTT acquis murin par transfert passif d'anticorps

**Maelle le Besnerais**

Le cœur est une cible majeure dans le PTT à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Il existe une dysfonction endothéliale dans le PTT, à l'origine d'un entretien du processus pro-agrégant. Les mécanismes à l'origine de l'activation endothéliale restent mal compris. La question est de savoir si les anticorps anti-ADAMTS13 ont un rôle dans l'activation endothéliale.

La première étape de ce travail a été de développer un modèle de PTT acquis par transfert passif d'anticorps anti-ADAMTS13 chez la souris. L'injection de la fraction immunoglobulines (contenant les anticorps anti-ADAMTS13) d'un malade a permis d'obtenir un déficit sévère en ADAMTS13 chez la souris, sans qu'on puisse cependant observer un tableau de MAT. Celui-ci s'installe après administration de facteur Willebrand (FW) recombinant.

L'autopsie des souris montre au niveau du myocarde des thrombi capillaires, un infiltrat inflammatoire et une destruction des fibres myocardiques. L'étude échographique montre une dysfonction cardiaque.

Au plan fonctionnel, il existe une dysfonction endothéliale au niveau des artères mésentériques et coronaires (via en particulier un mécanisme de stress oxydatif). Ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives de thérapies qui auraient pour but de protéger l'endothélium et limiter ainsi le pouvoir pro-agrégant de l'endothélium dans cette maladie.

## **PTT : épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans**

**Agnès Veyradier**

Objectif du travail : caractérisation de la phase inaugurale de PTT chez des patients adultes (> 18 ans).

Au total, 939 des 3837 des patients de la cohorte du CNR-MAT ont un déficit sévère en ADAMTS13, en rapport avec le diagnostic de PTT. 772/939 patients ont suffisamment de données exploitables.

Le pourcentage de PTT dans la cohorte de MAT (20 à 25%) correspond aux valeurs rapportées par les autres équipes également. Ces données permettent de déterminer la prévalence du PTT en France, qui est de 13/million d'habitant, et l'incidence, qui est de 1,5/million d'habitant/an.

Il existe un contexte associé au PTT dans près de 50% des cas : 12% syndrome infectieux, 11,5% maladie autoimmune, 9% cancers, 8% grossesse, 3,5% transplantation, 3% HIV.

565 patients ont des anticorps anti-ADAMTS13 dès le diagnostic ; chez 20 autres patients, les anticorps anti-ADAMTS13 apparaissant ultérieurement. Au total, 75,5% des patients ont un déficit sévère en ADAMTS13 en rapport avec des anticorps anti-ADAMTS13. Cette forme correspond surtout à des PTT idiopathiques. 21 patients avec un déficit sévère persistant sans Ac ont une forme génétique (2,5% des cas). 166 patients (22%) ont un déficit sévère acquis (normalisation de l'activité d'ADAMTS13 à distance de l'épisode de PTT) sans anticorps. Une majorité de ces malades a un PTT secondaire (80%, surtout infections et maladies autoimmunes), plus rarement une forme idiopathique.

Toutes les formes héréditaires de l'adulte sont en rapport avec un contexte de grossesse (rôle de la mutation Arg1060Trp, spécifique aux formes à révélation tardive). En cas de PTT lors d'une première grossesse, la probabilité d'une forme héréditaire est de 45%.



## Diagnostic différentiel d'un PTT au diagnostic

**Maximilien Grall**

Objectif du travail : déterminer la fréquence et identifier les raisons pour lesquelles on confond un PTT avec une cytopénie autoimmune lors du diagnostic initial ; quelles en sont les conséquences ?

On observe 84 cas d'erreurs diagnostiques (toutes cytopénies autoimmunes confondues) sur un total de 423 PTT (entre 2000 et 2013), soit une fréquence d'erreur diagnostique de près de 20%. En d'autres termes, un PTT sera initialement considéré comme une cytopénie autoimmune dans 20% des cas.

Les patients ayant eu un diagnostic de cytopénie autoimmune erroné étaient plus souvent des femmes, avec plus souvent une pathologie autoimmune associée. Les malades du groupe erreur diagnostique avaient une anémie moins profonde, un test de Coombs plus souvent positif et moins souvent des schizocytes. Ces malades ont reçu davantage de transfusions de plaquettes et davantage de corticoïdes. Le délai de normalisation du taux de plaquettes était plus long de 4 jours dans ce groupe. Cependant, la mortalité reste comparable (rôle de la corticothérapie initiale ? Biais de recrutement en rapport avec une sous-représentation des patients les plus graves qui meurent sans le diagnostic de PTT ?).

La fréquence des erreurs diagnostiques semble baisser avec le temps. Il ne semble pas y avoir d'effet centre.

Le résultat important est que devant un tableau de cytopénie autoimmune, il est important de demander systématiquement un frottis sanguin à la recherche de schizocytes, qu'il faut répéter en cas de négativité. De même, un test de Coombs positif ne devrait pas faire écarter le diagnostic de PTT.

## Bilan de l'activité de télémédecine du CNR-MAT

Elise Corre

L'activité de télémédecine d'un centre de référence maladies rares (CNR) est un des indicateurs de son expertise et de sa capacité de recours. Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont des maladies dont la faible incidence et le niveau d'expertise requis pour leur prise en charge a justifié la mise en place d'un centre de référence, le CNR-MAT. En effet, la gravité des MAT met en jeu le pronostic vital des malades à court terme ; cependant, prises en charge de manière optimale, ces maladies peuvent être de pronostic excellent. Il est donc nécessaire de savoir les reconnaître afin d'en établir le diagnostic rapidement et d'instituer un traitement adapté en urgence.

Dans ce travail, nous décrivons l'activité de télémédecine du CNR-MAT depuis sa création. Sa particularité est que le niveau d'urgence requis par les maladies relevant de son expertise implique souvent une réponse en temps réel, ce qui a eu pour conséquence la nécessité de mettre en place une organisation spécifique fonctionnelle 24/7. Cette activité, amenée à se développer dans les années à venir, nécessite d'être évaluée, quantifiée avec précision et valorisée.

Le volume des recours a augmenté entre 2006 (date de la création du CNR-MAT) et 2014, passant d'un nombre entre 20 et 40 par an à 224 par an. Cette augmentation a été nette à partir de 2011, soit un peu plus de 4 ans après la création du CNR-MAT, avec un doublement du volume. Cette activité s'est accrue encore plus nettement en 2014 avec un triplement du volume en deux ans. Cette augmentation de volume se confirme puisque l'activité pour l'année 2015 a été estimée pour la période de janvier à septembre à 245.

L'analyse des motifs de recours au cours du temps a montré une augmentation du volume des sollicitations spécifiquement dans les domaines du PTT (discussion thérapeutique en seconde ligne, traitement préemptif), du SHU (discussion thérapeutique en seconde ligne, traitement d'entretien), des MAT associées à des contextes particuliers (grossesse, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie), des MAT (PTT et SHU) de l'enfant ainsi que pour les difficultés diagnostiques. L'augmentation de ces motifs de recours est survenue pour chacun au cours de l'année 2011, et plus nettement encore au cours de l'année 2014. A l'inverse, le

volume des recours pour les MAT associées à une infection par le VIH, pour problème technique ou surveillance sont restés modestes et stables.

Les trois circuits principaux de recours ont été en premier le recours téléphonique direct ou via le standard de l'hôpital (~ 68% du volume), puis le recours par courrier électronique qui représentait ~ 20% du volume. Dans la grande majorité des cas, un compte rendu d'hospitalisation ou de consultation a été envoyé au médecin du CNR-MAT. La consultation a représenté 2% des recours. L'orientation des malades en consultation de recours s'est fait le plus souvent par l'intermédiaire de l'association de patients « ADAMTS13 ».

Le laboratoire ADAMTS13 réalise environ 2000 actes biologiques phénotypiques dédiés aux soins courants par an. Cette activité biologique dédiée au diagnostic médical s'est accrue de 2006 à 2008. Dans près de 30% des cas (soit environ 600 bilans biologiques d'ADAMTS13 par an), le résultat d'ADAMTS13 a nécessité un avis de recours de biologie médicale (transmission en urgence d'un résultat pathologique ou inattendu, aide à l'interprétation du résultat, conseils sur le rythme de surveillance biologique, confrontation du résultat biologique au tableau clinique). Dans environ 10% de ces cas nécessitant un recours biologique, le laboratoire ADAMTS13 oriente le clinicien demandeur vers un clinicien du CNR-MAT pour une extension de recours à visée principalement thérapeutique.

## Bilan d'activité de l'Association de patients ADAMTS13

**Audrey Bachet**

Participation de l'association ADAMTS13 à la filière MARIH (Maladies rares en Immunologie-Hématologie). Cette affiliation devrait permettre une meilleure visibilité de l'Association de patients.

Le volume de sollicitations pour l'Association a été de près de 100 mails sur une période d'un an. A noter 2 nouvelles adhésions.

Il existe une importante territorialité des sollicitations par les patients (certains hôpitaux peuvent être mobilisés de manière plus dynamique). Echange d'expérience intéressant avec un patient atteint de PTT héréditaire.

Une action de vente de T-shirts et l'organisation d'une soirée ont permis une levée de fonds d'un montant de 1500 euros, reversés pour la recherche sur les MAT.

Questions les plus souvent posées par les patients sollicitant l'association ADAMTS13 :

Où en est la recherche sur la protéine ADAMTS13 recombinante ?

Les pays étrangers sont-ils plus avancés que nous ?

Peut-on espérer un traitement moins contraignant que les perfusions séquentielles de plasma ?

Peut-il y avoir un phénomène d'accoutumance de l'organisme vis-à-vis de la protéine ?

Errance du diagnostic et ses conséquences ?

RDV le 5 décembre 14 heures pour la marche maladies rares.

Coordonnées de l'association ADAMTS13:

[audreybachet@hotmail.fr](mailto:audreybachet@hotmail.fr)

<http://asso.orpha.net>

Tél. : 04.77.30.98.46 / 06.63.63.23.64

## Rituximab préemptif dans le PTT : mise à jour

Ygal Benhamou, Miguel Hié, Antoine Froissart

Problématique : près de 40% des patients en rémission complète d'un PTT acquis gardent un déficit sévère en ADAMTS13, ce qui les expose à un risque de rechute important, de l'ordre de 40% la première année (en l'absence de rituximab à la phase aiguë). Les rechutes cliniques dans le PTT ont de lourdes conséquences en termes de morbi-mortalité, de séquelles cognitives et aussi de coût. La prévention des rechutes représente donc un enjeu majeur. Dans ce contexte, des perfusions préventives de rituximab ont montré une diminution significative des rechutes avec une survie sans rechute non atteinte (Hié et al., Blood 2014).

L'intérêt d'une stratégie préemptive reste discutée par certaines équipes compte tenu de la nécessité de réaliser des perfusions régulières chez un tiers des patients pour maintenir une activité ADAMTS13 détectable, et par conséquent du risque potentiel à long terme. L'argument avancé est que l'histoire naturelle de la protéine ADAMTS13 reste mal connue et qu'elle pourrait remonter spontanément. Cependant, aucune étude ne corrobore cet argument.

L'objectif du présent travail est d'étendre et compléter les observations du travail initial afin de les confirmer avec un meilleur niveau de preuve.

L'étude actuelle a permis d'étudier 67 patients ; 44 traités par rituximab de manière préemptive et 23 non traités (observés).

Les premiers résultats confirment ceux du travail précédent avec une survie sans rechute non atteinte avec un nombre plus important de malades et un suivi plus long, et une diminution significative de la fréquence des rechutes dans le groupe traité par rituximab *versus* le groupe non traité. A noter un échec de remontée d'ADAMTS13 après rituximab chez 8% des patients.

Par la suite, l'objectif est d'inclure encore davantage de patients (19 patients ont été inclus en moins de 24 mois), et de publier une mise à jour des résultats.

Afin de favoriser la mise à jour des observations, **il est important que les cliniciens suivent des patients atteints de PTT avec un déficit sévère en ADAMTS13 (traités**

**ou non par rituximab) adressent au CNR-MAT (Service d'Hématologie, 6è étage, Hôpital Saint-Antoine) les courriers de consultation.**

## **MAT associées à la gemcitabine : étude des cas rapportés à la pharmacovigilance**

**F. Daviet**

Les MAT associées à la gemcitabine ont une incidence faible (0,015 à 0,31%).

Cependant, les indications de gemcitabine augmentent ; il est donc nécessaire de mieux comprendre et caractériser cette complication.

81 cas de MAT post-gemcitabine ont été recensés par le réseau de pharmacovigilance en France entre janvier 2000 et mai 2015 (48 hommes, 33 femmes). Les indications du traitement par gemcitabine sont :

- le cancer du pancréas (58%)
- le cancer du poumon (15%)
- le cancer du sein (8%)
- les autres indications (cancer des voies biliaires, urothélial, utérus...) sont plus rares (< 6%).

Le délai médian de survenue de la MAT est de 7 mois après le début du traitement par gemcitabine. La dose cumulée est de 21,8 g. Le taux de créatinine sérique est de 158  $\mu\text{mol/L}$ . 86% des patients avaient une insuffisance rénale aiguë, 42% un œdème pulmonaire, 86% une anémie hémolytique, 67% une thrombopénie et 51% une HTA.

Les scores d'imputabilité étaient de 12 (possible) à 14 (probable).

59 patients étaient analysables pour le suivi post-traitement (73%). 17 patients ont été traités par EP. 1 malade/3 s'est amélioré sous éculizumab. Ces deux stratégies thérapeutiques sont donc d'une efficacité encore incertaine.

Objectifs prochains :

- Compléter le recueil des cas de MAT la gemcitabine (Marseille, CNR-MAT)
- Estimer la prévalence en France
- Evaluer l'intérêt de l'éculizumab

## **MAT associées à la gemcitabine. Rôle de l'écilizumab?**

**S. Grange**

La place des échanges plasmatiques (EP) dans la prise en charge des MAT associées à la gemcitabine est discutée. Les séries publiées sont rétrospectives, à faible niveau de preuve et comportent de multiples facteurs confondants. Ainsi, les malades les plus graves sont souvent ceux qui sont traités par EP (McCaleb Gore et al. J Clin Apheresis 2009). A ce jour, la prise en charge doit au moins comporter avant tout l'arrêt total de la gemcitabine, et des mesures symptomatiques (transfusions, dialyses).

Dans la mesure où la présentation clinique des MAT associées à la gemcitabine a des similitudes avec celle des SHU atypiques (atteinte rénale parfois sévère, risque d'insuffisance rénale chronique séquellaire ; quelques cas rapportés de diminution de la fraction C3 du complément), l'hypothèse de l'efficacité des bloqueurs du complément (écilizumab) est posée.

L'objectif de ce travail est de mener une étude descriptive, rétrospective et multicentrique afin de recueillir l'expérience française des MAT toxiques (i.e., post-chimiothérapie ; allogreffe de CSH exclues) traitées par écilizumab.

Actuellement, 10 cas ont été recensés en France (7 MAT post-gemcitabine, 2 MAT post-mitomycine et une MAT post-vincristine). Pour les MAT post-gemcitabine, la dose cumulée de gemcitabine est de 18,1 g et le délai moyen entre l'administration de la chimiothérapie et la survenue du tableau de MAT est de 4 mois. Le tableau classique associe une MAT à une insuffisance rénale sévère oligo-anurique, des manifestations cérébrales, un œdème pulmonaire et une atteinte cardiaque. L'évolution a été favorable dans 70% des cas, avec une diminution significative des besoins transfusionnels.



## The phase III TITAN trial in TTP: update

H. De Winter – P. Callewaert

Dans le PTT, le déficit sévère en ADAMTS13 est responsable d'une accumulation excessive de multimères de facteur Willebrand (FW) à l'origine de l'activation des plaquettes via la glycoprotéine Ib. Ces dernières années, différentes approches ont été développées pour inhiber l'interaction entre la glycoprotéine Ib et le FW. Le laboratoire Ablynx a développé une molécule, le caplacizumab, capable d'inhiber cette interaction en se fixant au niveau du domaine A1 du FW.

Le caplacizumab est un nanobody (anticorps composé d'une chaîne lourde : pas de chaînes légères ; la partie constante CH1 [capable de lier les chaînes légères] a été supprimée). Des résultats intéressants en termes d'efficacité et de tolérance avaient été rapportés dans un modèle de PTT acquis chez le babouin (Callewaert et al., Blood 2012). Il a par la suite été évalué chez l'homme, dans le cadre d'un essai de phase II randomisé (essai Titan). 75 patients (sur les 110 prévus) ont été inclus (36 dans le groupe caplacizumab et 39 dans le groupe placebo). Le traitement a été initié avant le premier échange plasmatique (EP) ou après le premier EP, jusqu'à 30 jours après l'arrêt des EP. Un suivi pendant d'un an a été organisé pour tous les malades.

Les résultats suggèrent une normalisation du taux de plaquettes significativement plus rapide dans le groupe caplacizumab, avec un gain de 2 jours (3 jours vs 4,9 jours). Le taux de rémission complète était plus important dans le groupe caplacizumab que dans le groupe placebo (81% vs 46%), et le taux d'exacerbations était plus important dans le groupe placebo (28% vs 8%). L'atteinte cérébrale et l'insuffisance rénale se sont corrigées plus rapidement dans le bras caplacizumab. La durée du traitement a été plus courte et le nombre d'EP plus faible dans le groupe caplacizumab. Les effets secondaires relevés étaient une tendance à davantage d'événements hémorragiques dans le groupe caplacizumab, mais qui sont restés cependant mineurs et gérables.

Les limites du travail sont que le traitement n'a pas toujours été homogène (place du rituximab et des corticoïdes variable selon les équipes) ; de plus tous les malades n'avaient pas un déficit sévère en ADAMTS13.

Il est prévu de débiter prochainement une autre étude randomisée, multicentrique de phase III contre placebo: l'essai Hercule.

Il est prévu d'inclure 92 patients, de septembre 2015 à avril 2017. 78 sites participent à travers 17 pays.

Les patients recevront le caplacizumab durant la période de traitement par EP et durant les 30 jours suivant l'arrêt des EP quotidiens. Une extension du traitement de 7 à 28 jours pourra être proposée selon l'évolutivité de la maladie. En cas d'exacerbation, les patients pourront recevoir le caplacizumab en plus du traitement par EP/immunosuppresseurs.

L'objectif primaire est le temps de normalisation des plaquettes se maintenant 5 jours après l'arrêt des EP.

Les objectifs secondaires sont :

- fréquence des exacerbations et rechutes, et cinétique de normalisation de la fonction rénale et des atteintes cardiaque et cérébrale ;
- durée d'hospitalisation, effets secondaires.

## **PHRC MATRISK (PTT-SHU) : état des inclusions**

**T. Martin**

### **Rappels :**

- 30 centres participants ; 26 sont ouverts.
- 116 patients à inclure.
- Période d'inclusion : 2,5 ans.
- Durée de participation par patient : 6 mois.
- Durée totale de l'étude : 3 ans.

### **Situation actuelle :**

- 68 patients inclus, soit 59% des inclusions totales effectuées. Il reste 48 patients à inclure.
- Les patients ont été inclus par 17 centres ; 9 centres n'ont pas encore inclus de patients.

### **Critères d'inclusion :**

- MAT (PTT, SHU STEC+ ou atypique)
- Consentement écrit et affiliation du patient à un régime de sécurité sociale.

### **Critères de non inclusion :**

- Pathologie associée pouvant être responsable de cytopénies (SIDA, cancer, chimiothérapie, greffe d'organe ou de cellules souches)
- Grossesse et allaitement.

### **Procédures de la recherche :**

#### Au diagnostic :

- Explorations neurologiques :  
Clinique, score de Glasgow, score MMS et échelle NIHSS, IRM cérébrale entre J1 et J7 du traitement ;
- Exploration cardiaque :  
Clinique, ECG, échocardiographie entre J1 et J4 du traitement ;

1 tube sec J1, J2, J3 (aliquoter le sérum) ;  
1 tube EDTA en conservant le culot cellulaire ;  
1 tube sec J1 pour sérothèque.

A 6 mois :

- Score MMS, score de Rankin, questionnaire de McNair ;
- Reprise du travail
- IRM cérébrale si anomalie au diagnostic ;
- ECG ;
- Echocardiographie si anormale au diagnostic.

## Projets d'étude des MAT de la grossesse et du péripartum

J. Peltier, F. Meibody

Le HELLP syndrome complique 0,1 à 0,2% des grossesses, la prééclampsie 1 à 2%. Une MAT complique 1/25000 naissances, soit 0,004% des grossesses ; elle peut s'observer en milieu de grossesse (23%), en péri-partum (62%) et en post-partum tardif (15%).

Le HELLP syndrome s'explique en partie au moins par un défaut d'invasion des artères utérines par les cellules trophoblastiques du placenta, aboutissant à une insuffisance placentaire. Cette insuffisance placentaire s'associe à une hypersécrétion de substances antiangiogéniques comme le récepteur soluble du VEGF (sFlt1) et un récepteur soluble du TGF- $\beta$  (l'endogline). Des travaux ont rattaché ces anomalies à des désordres de la stéroïdogénèse placentaire. Dans le HELLP syndrome et la pré-éclampsie, l'activité ADAMTS13 est normale mais elle est cependant significativement plus basse que chez des patientes sans HELLP syndrome. De même, les concentrations de facteur Willebrand circulant sont plus élevées au cours du HELLP syndrome (Stépanian et al.). Enfin, des fractions du complément comme le C5a ont été retrouvées à des concentrations plus élevées au cours de la pré-éclampsie. De même, des dépôts excessifs de la fraction C4d au niveau du syncytiotrophoblaste suggèrent un rôle physiopathologique du système du complément dans la physiopathologie de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome. Les rôles respectifs de tous ces mécanismes sont encore mal connus et il n'est pas exclu qu'il puisse exister différents types de pré-éclampsie/HELLP syndromes caractérisés chacun par des mécanismes physiopathologiques particuliers.

Des travaux récents ont permis de mieux préciser l'épidémiologie du PTT en contexte obstétrical. Ainsi, sur 8908 accouchements, 80 patientes avaient une thrombopénie sévère (< 75 G/L), et 49 d'entre elles n'avaient pas d'étiologie claire. Un dosage de l'activité ADAMTS13 a retrouvé un déficit sévère dans 4 cas (8%), en faveur du diagnostic de PTT (3 cas héréditaires et un cas acquis). L'évolution a été spontanément favorable, sans plasmathérapie (Delmas et al.). Par ailleurs, chez la femme enceinte, près de 25% des cas de PTT sont héréditaires (Moatti-Cohen et al.), et si l'on considère les

PTT découverts lors d'une première grossesse, cette fréquence est de 50%, soulignant l'importance de penser à ce diagnostic dans ce contexte.

Une autre problématique dans ce contexte est de pouvoir distinguer un PTT d'un HELLP syndrome grave. La présentation clinique et la biologie standard ne semblent pas permettre de distinguer les deux pathologies. En particulier, le rapport LDH/ASAT est finalement peu discriminant (Pourrat et al.). Afin d'aborder ces problématiques et de démembrer les MAT de la grossesse et du post-partum, 2 propositions d'étude sont présentées :

**I. Une étude pilote (étude G-MAT)** dont l'objectif est d'inclure 75 patientes sur une période de 2 ans, présentant un tableau de MAT obstétricale (grossesse et J10 du post-partum). Le financement sera assuré par une ligne budgétaire issue du rapport PIRAMIG de l'hôpital Cochin-Saint-Vincent de Paul ; Dr Frédéric Pène, service de réanimation médiale). Examens à réaliser :

Au diagnostic de MAT:

Hémostase complète

Dosage marqueurs angiogéniques (flt-1, endogline, PlGF [placental growth factor])

Activité ADAMTS-13

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

Biothèque sang et urines

DNA thèque sang et placenta

Histologie placenta et relecture centralisée des lames (CHU Bordeaux)

Données cliniques et biologiques au diagnostic, à 3 mois et 1 an

TA, BMI, Bandelette urinaire

Créatinine, protéinurie/créatininurie, ECBU, EAL

NFS-Plqs, haptoglobine, LDH

ASAT-ALAT

Contrôle de l'Activité ADAMTS-13 et des protéines du complément si anomalie initiale

**II. Une étude rétrospective, observationnelle multicentrique**, impliquant 9 sites (Nancy, Metz-Thionville, Tenon et la Pitié Salpêtrière, Lille, Strasbourg, Besançon, Reims et Dijon).

Durée : 5 ans (janvier 2011 à décembre 2015). Durée de suivi : 3 mois.

Critères d'inclusion : tableau de MAT survenant durant le péri- ou le post-partum.

Objectif principal :

Proposition d'un algorithme de prise en charge devant une MAT du post-partum.

Objectifs secondaires :

- Décrire les facteurs prédictifs d'une évolution clinico-biologique favorable (orientant vers un HELLP sd) ;
- Décrire les facteurs prédictifs d'une évolution clinico-biologique défavorable (orientant vers un SHU/PTT) ;
- Évaluer le suivi et le pronostic rénal de ces patientes à 3 mois ;
- Relever les principales complications liées à la maladie et au traitement.

**Par la suite il est prévu de réaliser une étude prospective multicentrique** afin d'évaluer le bénéfice médical rendu de la mise en application des résultats issus de l'étude rétrospective.

**Les porteurs de chaque étude (J. Peltier et F. Meibody) devront discuter de la manière avec laquelle les deux études pourront s'articuler (étude I et partie prospective de l'étude II)** afin que celles-ci soient complémentaires, dans la mesure où elles ont la même méthodologie et des objectifs communs, et qu'elles seraient menées durant la même période.

## Centres partenaires composant le CNR-MAT:

- Alsace: Herbrecht Raoul (CH de Haute-pierre – Strasbourg)  
raoul.herbrecht@chru-strasbourg.fr
- Aquitaine: Yahsou Delmas (CH Pellegrin – Bordeaux)  
yahsou.delmas@chu-bordeaux.fr
- Auvergne: Alexandre Lautrette (CH Hôtel-Dieu - Clermont-Ferrand)  
alautrette@chu-clermontferrand.fr
- Basse Normandie: Seguin Amélie (CH de Caen)  
Seguin-a@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: Jean-Michel Halimi (CH Bretonneau – Tours)  
halimi@med.univ-tours.fr
- Champagne-Ardenne: Wynckel Alain (CH Maison Blanche – Reims)  
awynckel@chu-reims.fr
- Haute Normandie: Grangé Steven (CH Ch. Nicolle – Rouen)  
steven.Grange@chu-rouen.fr
- Ile-de-France: Coppo Paul (CH Saint-Antoine – Paris)  
paul.coppo@aphp.fr
- Rondeau Eric (CH Tenon – Paris)  
eric.rondeau@aphp.fr
- Vernant Jean-Paul (GH Pitié-Salpêtrière – Paris)  
jean-paul.vernant@aphp.fr



Mira Jean-Paul (GH Cochin-Saint-Vincent de Paul – Paris)

jean-paul.mira@aphp.fr

Frémeaux-Bacchi Véronique (HEGP – Paris)

veronique-fremeaux.bacchi@aphp.fr

Azoulay Elie (CH Saint-Louis – Paris)

elie.azoulay@aphp.fr

Loirat Chantal (CH Robert Debré – Paris)

chantal.loirat@aphp.fr

Deschênes Georges (CH Robert Debré – Paris)

georges.deschenes@aphp.fr

Jacobs Frédéric (CH Béclère – Clamart)

frederic.jacobs@aphp.fr

Veyradier Agnès (CH Lariboisière – Paris)

agnes.veyradier@aphp.fr

Languedoc-Roussillon: Kanouni Tarik (CH Lapeyronie – Montpellier)

Limousin: Bordessoule Dominique (CH Dupuytren – Limoges)

dominique.bordessoule@chu-limoges.fr

Midi-Pyrénées: Dominique Chauveau (CHU – Toulouse)

Chauveau.d@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

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)