



# 11<sup>e</sup> réunion du CNR MAT



**Vendredi 19 octobre 2018**

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

10h00 – 10h30. Accueil

10h30 – 11h00. Etude des séquelles neuro-psychologiques d'un PTT ; conséquences sur la qualité de vie (E. Mariotte, Paris)

11h00 – 11h30. Traitement du PTT à l'ère des thérapies ciblées : cas clinique interactif

11h30 – 12h00. Le caplacizumab : description et mode d'action (A. Veyradier, Paris)

12h00 – 12h30. Place du caplacizumab dans le traitement du PTT (Y. Benhamou, Rouen)

12h30 – 13h00. Activation endothéliale et PTT : actualité (équipe G. Kaplanski, Marseille)

## **Déjeuner**

14h00 – 14h30. Analyse de la PA au cours des MAT et relation avec les anomalies de la voie alterne du complément (JM Halimi, Tours)

14h30 – 15h00. Protocole pédiatrique EculiSHU (T. Kwon, Paris)

15h00 – 15h30. Protocole ZithroSHU (M. Fila, Paris)

15h30 – 16h00. Les nouveaux anti-complément (J. Zuber, Paris)

## **Pause**

16h30 – 17h00. Cohorte française pédiatrique de SHU atypique depuis l'AMM de l'eculizumab (O. Boyer, Paris)

17h00 – 17h30. Plasma intercept : efficacité et tolérance (O. Garraud, Paris)

Partenaires industriels et académiques:



GILEAD



ALEXION



**SANDOZ**  
Biopharmaceuticals

Janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF *Johnson & Johnson*



octapharma®

AMGEN

CERUS



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



Reconnue par le Ministère de la Santé

## **Participants :**

BENHAMOU Ygal, HALIMI Jean-Michel, COPPO Paul, VEYRADIER Agnès, BAUTERS Anne, ZAWADZKI Christophe, WYNCKEL Alain, REBIBOU Jean-Michel, DELMAS Yahsou, PRESNE Claire, CHAURANG Claire, LACOSTE Claire, GRANGE Steven, MARTIS Nihal, PIGNORA Corinne, SAVIGNY Sylvaine, BENGHEZAL Sandrine, DARCEL Margaux, RODRIGUEZ Laurence, MARIOTTE Eric, DOSSIER Antoine, GALICIER Lionel, HIE Miguel, ZUBER Julien, SEGUIN Amélie, BUSSEL Annette, JACOBS Frédéric, PALLANCHE Pierrick, TINCANI (BACHET) Audrey, BACHET Loris, LAUTRETTE Alexandre, PEREZ Pierre, DA SILVA Sandra, MASSON Christophe, DUVIVIER Aymeric, BALLY Stéphane, SERVAIS Aude, SOUSA Rui, BEHIER Camille, SCHNEIDER Véronique, CHALANDON Anne-Sophie, FILA Marc, KWON Thereza, MOUSSON Christiane, PAYRAT Jean Marc, BARBAY Virginie, PARA Adrien, COMPARON Céline, VOISIN Sophie, DELRUE Maxime, BERANGER Nicolas, GARRAUD Olivier, PARQUET Nathalie, HAECK Marie, LECLERC Anne-Laure, POUTEIL-NOBLE Claire, TELLIER Edwige, POUILLIN Pascale, ZUNIC Patricia, RONDEAU Eric, PROVOT François, MALOT Sandrine, BOYER Olivia.

## Sommaire :

<b>Bilan d'activité :</b> .....	<b>5</b>
Etudes publiées/soumises en 1 an : .....	5
Article en cours/à finaliser : .....	5
Projets en cours/à envisager : .....	6
Enseignement/communication .....	7
Equipes de recherche.....	7
<b>Etude des séquelles neuro-psychologiques d'un PTT ; conséquences sur la qualité de vie (E. Mariotte, Paris).....</b>	<b>8</b>
<b>Traitement du PTT à l'ère des thérapies ciblées : cas clinique interactif.....</b>	<b>9</b>
<b>Le caplacizumab : description et mode d'action (A. Veyradier, Paris) .....</b>	<b>11</b>
<b>Place du caplacizumab dans le traitement du PTT (Y. Benhamou, Rouen).....</b>	<b>13</b>
<b>Activation endothéliale et PTT : actualité (E. Tellier, Marseille).....</b>	<b>15</b>
<b>Analyse de la PA au cours des MAT et relation avec les anomalies de la voie alterne du complément (JM Halimi, Tours).....</b>	<b>16</b>
<b>Protocole pédiatrique EculiSHU (T. Kwon, Paris) .....</b>	<b>17</b>
<b>Protocole ZithroSHU (M. Fila, Paris) .....</b>	<b>19</b>
<b>Les nouveaux anti-complément (J. Zuber, Paris) .....</b>	<b>20</b>
<b>Cohorte française pédiatrique de SHU atypique depuis l'AMM de l'eculizumab (O. Boyer, Paris).....</b>	<b>21</b>
<b>Plasma intercept : efficacité et tolérance (O. Garraud, Paris).....</b>	<b>22</b>

## Bilan d'activité :

### Etudes publiées/soumises en 1 an :

- BS. Joly, P. Boisseau, E. Roose. [ADAMTS13 gene mutations influence ADAMTS13 conformation but not clinical presentation in the French cohort of Upschaw-Schulman syndrome](#). Thrombosis Haemostasis (sous presse)
- Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. [Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura](#). Blood. 2018 Sep 10. pii: blood-2018-04-840090
- Hrdinová J, D'Angelo S, Graça NAG, et al. [Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers](#). Haematologica. 2018 Jul;103(7):1099-1109.
- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. [Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura](#). Eur J Haematol. 2018;101(4):425.
- Joly BS, Zheng XL, Veyradier A. [Understanding thrombotic microangiopathies in children](#). Intensive Care Med. 2018;44(9):1536.
- P. Coppo, A. Cuker, JN. George. [TTP: toward targeted therapy and precision medicine](#). RPTH (sous presse)
- M. Scully, SR. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo et al. [Treatment of acquired TTP with caplacizumab](#). sous presse.
- O. Garraud, S. Malot, R. Herbrecht, et al. [Amotosalen-Inactivated FFP is comparable to SD-plasma to Treat TTP](#) (soumis).
- Roose E, Schelpe AS, Joly BS, et al. [An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired TTP](#). J Thromb Haemost. 2018;16:378.
- Freist M, Garrouste C, Szlavik N, Coppo P, Lautrette A, Heng AE. [Efficacy of eculizumab in an adult patient with HIV-associated hemolytic uremic syndrome: A case report](#). Medicine (Baltimore). 2017;96:e9358.
- Daviet F, et al. [Thrombotic microangiopathy associated with Gemcitabine use: presentation and outcome in a national French retrospective cohort](#). Br J Clin Pharmacol 2018 (sous presse).

### Article en cours/à finaliser :

- [Activation endothéliale au cours du PTT](#) (A. Widemann/E. Tellier et al.)
- [PTT acquis pédiatrique et HLA classe 2](#) (Joly et al.)

- SHU à shigatoxine chez l'adulte (Dossier et al.)
- SHU post-gemcitabine et eculizumab (Grall et al.)
- PTT du sujet âgé (Prevel / Roubaud et al.)
- Cyclosporine A préemptif chez les patients non-répondeurs au rituximab (équipe Y. Benhamou)
- Rituximab intensif chez les patients non-répondeurs au rituximab classique (C. Barba et al.)
- MAT et grossesse: revue de la littérature (F. Fakhouri et al.)
- Facteurs prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS13 dans le PTT autoimmun (Martino / Jamme et al.)

### **Projets en cours/à envisager :**

#### **1. PTT :**

- Evaluation de ce que comprennent les patients de leur maladie: pour que le malade soit acteur de sa maladie
- Evaluation d'une protéine ADAMTS13 recombinante dans le PTT congénital (Shire, étude de phase 3)
- Evaluation sur le terrain du caplacizumab (laboratoire Ablynx): schéma d'utilisation avec le rituximab et le traitement standard
- Rituximab S/C dans le PTT immun
- Intérêt et place des nouveaux anti-CD20 dans le PTT (Ofatumumab)

#### **2. SHU +/- PTT:**

- PHRC MATRISK (Académique; inclusions terminées; recueil de données)
- Valeur de la biopsie rénale pour orienter le diagnostic vers une néphroangiosclérose ou vers un SHU atypique. Hypothèse: l'atteinte de l'HTA donne des lésions artériolaires ischémiques, alors que le SHUa va donner en plus des atteintes glomérulaires avec microthromboses (Equipe E. Rondeau)
- PA au cours des MAT et relation avec les anomalies de la voie alterne du complément (Equipe JM Halimi)
- MAT et grossesses (Etude G-MAT, J. Peltier / M. Jamme)

#### **3. Autres MAT :**

- Evaluation de l'eculizumab dans les MAT secondaires (programme SHU Advances; laboratoire Alexion)

- Caractéristiques des SHU avec maladies systémiques (F. Fakhouri; Nantes; Dr Nihal Néphrologie, Nice)

### **Enseignement/communication**

Débat pour/contre un traitement préemptif par rituximab dans le PTT autoimmun (congrès ASH 2017) : rituximab préemptif : une stratégie qui devrait se généraliser... (France, US, UK)

Thématique importante+++: suite :

- CAT chez les mauvais répondeurs: traitement intensif, cyclosporine A, surveillance ?
- CAT chez les intolérants (voire mauvais répondeurs): ofatumumab ?
- Intérêt de la forme S/C (surtout si TTT intensif)
- Risque-t-on de sélectionner des plasmocytes à longue durée de vie ?

Bande dessinée « Comprendre avec Aline le PTT »

Fiches pathologie PTT, SHU

Le PTT expliqué aux patients ... par une patiente (collaboration PROFILE)

Plaquette « Numéros d'urgence MAT en Ile-de-France »

Site internet

### **Equipes de recherche**

- Equipe Marseille (Endothélium et PTT)
- Equipe Rouen (Cœur et PTT)
- Equipe K. Vanhoorelbeke (PROFILE) (Conformation d'ADAMTS13 – Epitope mapping / immunoprofilage D'ADAMTS13)

## **Etude des séquelles neuro-psychologiques d'un PTT ; conséquences sur la qualité de vie (E. Mariotte, Paris)**

Les séquelles au décours d'un PTT autoimmun (PTTi) sont encore peu décrites de manière systématique et homogène. Les séquelles cardiovasculaires comprennent en particulier une HTA, plus fréquente dans la population de patients ayant un ATCD de PTTi (36% à 40% des patients, vs 23% à 39.8% attendus). Les séquelles neuropsychologiques semblent fréquentes et comprennent en particulier des troubles neurocognitifs (troubles mnésiques, troubles de l'attention, difficultés de concentration, céphalées chroniques, dépression). Ces troubles, typiquement infracliniques, sont souvent sans anomalies objectives radiologiques et ne sont objectivés qu'avec des tests cognitifs (le score MMS est typiquement normal). Le syndrome dépressif n'a également pas de corrélation avec les performances mentales. Ces manifestations ne semblent pas se majorer lors des rechutes (et semblent liées à la survenue du premier épisode).

Par ailleurs, les patients ayant un ATCD de PTTi développent au cours du suivi davantage de maladies systémiques et une mortalité plus précoce qu'attendu dans une population appariée sans ATCD de PTTi.

En termes de qualité de vie (évaluation par l'échelle SF-36), celle-ci est altérée durablement au décours d'un PTTi, davantage que pour d'autres maladies chroniques comme le cancer, les situations d'anémie chronique ou le syndrome dépressif.

Afin d'étudier plus en détail ces manifestations, une lettre d'intention a été déposée pour l'appel à projet maladies rares du 12 avril (PI = Elie Azoulay). L'objectif de l'étude est de reconnaître les séquelles cognitives, psychosociales et mentales au cours des MAT en général en étudiant la part respective de la maladie, de la prise en charge et l'expérience des patients.

Approches qualitative et quantitative patient/proches/soignants :

- Entretiens semi-directifs
- HADS: symptômes d'anxiété/dépression
- IES-R: symptômes de stress post-traumatique
- SF-36: qualité de vie



# Traitement du PTT à l'ère des thérapies ciblées : cas clinique interactif

Une patiente de 24 ans, sans antécédents particuliers, consulte son médecin traitant pour douleurs abdominales, céphalées et fatigue.

L'abdomen est souple et il n'y a pas de troubles du transit. Pas de fièvre.

Une NFS réalisée rapidement retrouve une anémie à 9,4 g/dL et une thrombopénie à 5 G/L. Les leucocytes sont à 8.5 G/L (formule normale).

Réticulocytes 90 G/L.

Le frottis sanguin retrouve 2% de schizocytes, une poikilocytose, une polychromasie.

Le diagnostic de MAT est posé et la patiente est adressée au SAU puis en USI

La bilirubine libre est à 2N. L'haptoglobine est indosable. Le taux de LDH est à 4N. La créatinine est à 60 µmol/L. La troponine cardiaque et les enzymes pancréatiques sont normales.

Un scanner cérébral et corps entier ne retrouve pas d'anomalie (cerveau, pancréas).

Un prélèvement pour l'étude d'ADAMTS13 est réalisé.

## 1. Comment débutez-vous le traitement de première intention:

- 26% A. EP quotidiens + corticoïdes 1,5 mg/kg/j
- 16% B. EP quotidiens + corticoïdes 1,5 mg/kg/j + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/jx4
- 30% C. EP quotidiens + corticoïdes 1,5 mg/kg/j + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/jx4 + caplacizumab
- 14% D. Vous introduisez le rituximab et le caplacizumab en cas de réponse suboptimale (maladie réfractaire ou épisode d'exacerbation)
- 14% E. Vous attendez d'avoir le résultat d'ADAMTS13 vers J5 pour introduire le caplacizumab et le rituximab

La patiente évolue favorablement et normalise son taux de plaquettes > 48 heures, et les LDH. Les signes cliniques disparaissent. L'activité ADAMTS13 prélevée au diagnostic est bien < 10% et associée à des anti-ADAMTS13. Vous surveillez par la suite ADAMTS13 toutes les semaines.

## 2. Que proposez-vous:

- 19% a. Un arrêt progressif des EP sur 3 semaines pour éviter les exacerbations
- 35% b. Un arrêt des EP sans entretien, compte tenu de l'utilisation du caplacizumab et du rituximab
- 44% c. La poursuite du caplacizumab jusqu'à ce qu'ADAMTS13 devienne détectable (> 20%) : stratégie exploratoire à l'heure actuelle (non recommandée à ce jour)
- 28% d. La poursuite du caplacizumab 30 jours après l'arrêt des EP même si ADAMTS13 devient détectable (libellé de l'AMM)
- 33% e. Une surveillance d'ADAMTS13 toutes les semaines puis tous les 3 mois

Les EP sont arrêtés sans entretien. Le caplacizumab est poursuivi et le cycle complet de rituximab réalisé. A J7 de l'arrêt des EP, les plaquettes restent normales, le taux de LDH entre 1,5 et 2N et les réticulocytes entre 150 et 250 G/L. L'activité ADAMTS13 est à 17%. Le caplacizumab est poursuivi une semaine supplémentaire.

Au décours de cette période l'activité ADAMTS13 est à 27%, et les injections de caplacizumab sont suspendues.

L'évolution est favorable, le taux de LDH se normalise rapidement et les réticulocytes diminuent à moins de 80 G/L.

Un suivi à long terme est organisé.

**Conclusion:**

- Normalisation rapide et durable des plaquettes, sans exacerbation;
- Arrêt du caplacizumab une fois ADAMTS13 détectable;
- Le caplacizumab « stabilise » les plaquettes;
- Le rituximab « stabilise » ADAMTS13.

**Scénario 2:**

Malgré le traitement de première intention (EP/corticoïdes, rituximab, caplacizumab), l'évolution est défavorable, avec une persistance de la thrombopénie et de l'élévation des LDH. La troponine cardiaque devient supérieure à la normale.

**3. Quel(s) traitement(s) de sauvetage proposez-vous, en plus de la poursuite du traitement de première intention:**

- 85% a. Intensification du traitement par 2 EP/jour
- 46% b. Bolus de cyclophosphamide
- 18% c. Vincristine
- 15% d. Bolus de corticoïdes
- 15% e. Cyclosporine A

**Vous organisez le suivi de la patiente à long terme.**

Quelle proposition suivante adoptez-vous:

- 11% a. Un suivi de l'activité ADAMTS13 tous les 3 mois pendant des années;
- 55% b. Un suivi de l'activité ADAMTS13 tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ensuite;
- 5% c. Un suivi de l'activité ADAMTS13 tous les 6 mois pendant des années;
- 21% d. Un suivi de l'activité ADAMTS13 selon a, b ou c, durant 5 ans
- 32% e. Un suivi de l'activité ADAMTS13 selon a, b ou c, durant 5 à 8 ans puis tous les 6 mois à vie

Les réponses en rouge correspondent à ce qui a été réalisé chez la patiente au cours de sa prise en charge.

## **Le caplacizumab : description et mode d'action (A. Veyradier, Paris)**

Le caplacizumab est un nanocorps dirigé contre le domaine A1 du facteur Willebrand (FW) (celui qui se lie à la glycoprotéine Ib plaquettaire). Il permet ainsi de prévenir la néoformation de microthrombi plaquettaires dans le PTTi, qui se forment dans la microcirculation sous l'effet des forces de cisaillement qui déplient les multimères de FW.

Ces multimères, de haut poids moléculaire, se lient aux plaquettes en formant un pont avec le sous-endothélium. Ils forment également un pont entre les plaquettes, via le récepteur gp2b3a. De façon importante, le domaine A1 du FW est celui impliqué dans la liaison aux plaquettes lors de la formation d'un pont Willebrand entre le sous-endothélium et la gp1b plaquettaire, alors que le pont Willebrand entre les plaquettes impliquant la gp2b3a implique un autre domaine que A1 (cette liaison n'est donc pas inhibée par le caplacizumab). Ceci pourrait expliquer en partie l'absence de saignement majeur chez les patients sous caplacizumab. L'inhibition de l'interaction du domaine A1 avec la gp1b plaquettaire par le caplacizumab induit ainsi l'équivalent d'une maladie de Willebrand de type 2M.

Enfin, point important, la liaison du caplacizumab au FW forme des complexes immuns, qui sont éliminés de la circulation. En effet, le caplacizumab réduit non seulement l'activité cofacteur de la ristocétine (traduisant une inhibition fonctionnelle du FW), mais aussi une diminution quantitative de la protéine.

Ainsi :

- Le caplacizumab inhibe l'adhésion plaquettaire médiée par le VWF (Le caplacizumab neutralise la fonction adhésive du VWF notamment des UL multimères présents dans le PTT) ;
- Le caplacizumab accélère la clairance du VWF (Le caplacizumab diminue le taux antigénique circulant de VWF) ;
- Le caplacizumab prévient donc la phase initiale de formation du thrombus constitué de plaquettes-VWF dans le PTT ;
- Le caplacizumab n'inhibe pas *stricto sensu* l'agrégation plaquettaire médiée par le VWF puisqu'il ne bloque pas la liaison du VWF à la GPIIb/IIIa ;

- Le caplacizumab ne clive pas les UL multimères circulants du VWF, contrairement à ADAMTS13 plasmatique et recombinante. Le caplacizumab ne désagrège donc pas un thrombus plaquettes-VWF déjà formé (= ne « rompt » pas la liaison VWF-A1 / Plaquette-GPIb déjà faite) ;
- Le caplacizumab n'inhibe pas la formation des auto-Ac anti-ADAMTS13, contrairement au rituximab.

## **Place du caplacizumab dans le traitement du PTT (Y. Benhamou, Rouen)**

Messages clé des essais TITAN et HERCULES :

- Le caplacizumab permet une récupération plus rapide et stable des plaquettes (moins d'exacerbations, pas de maladie réfractaire) ;
- Il permet de réduire la mortalité de la maladie à la phase aiguë ;
- Le caplacizumab protège des exacerbations et des rechutes en attendant que l'activité ADAMTS13 devienne détectable ;
- Le caplacizumab permet de réduire substantiellement la charge de soin (nombre d'échanges plasmatiques et volume de plasma, durée d'hospitalisation, en particulier en réanimation) ;
- Le profil de tolérance est acceptable (davantage d'épistaxis et de gingivorragies, gérables).
- Le score diagnostique français (basé sur le taux de plaquettes et la créatinine sérique à l'admission), permet bien d'anticiper un déficit sévère en ADAMTS13 avec une valeur prédictive positive de 81 à 90%.

Ces résultats encourageants incitent à introduire le caplacizumab dès le diagnostic de PTTi, quand un déficit sévère en ADAMTS13 est fortement suspecté. Le caplacizumab protégeant les patients des complications de la maladie (exacerbations, non-réponse au traitement, décès, rechutes) jusqu'à ce que l'activité ADAMTS13 soit détectable, il est cohérent de proposer une association complémentaire de caplacizumab et de rituximab, qui permet d'agir sur deux mécanismes distincts de la maladie (inhibition de l'hyperadhésivité du FW vis-à-vis des plaquettes et inhibition du processus autoimmun anti-ADAMTS13, respectivement).

Dans ce sens, l'idée est de proposer une étude de type soin courant (étude CAPLAVIE), qui permettrait de traiter de manière homogène les patients atteints de PTTi au diagnostic, et d'accroître notre expérience dans l'utilisation de la molécule. L'objectif est ainsi de traiter les patients avec une « triplette », associant systématiquement le traitement standard (échanges plasmatiques quotidiens + corticoïdes), rituximab et caplacizumab.

Dans un premier temps, et pour rester dans une perspective d'étude de type soin courant, le caplacizumab devrait être utilisé selon le libellé de l'AMM (au diagnostic, quotidiennement, durant toute la période d'échanges plasmatiques, puis 30 jours supplémentaires ; et poursuite si l'activité ADAMTS13 reste indétectable). Dans le futur, il faudra évaluer la possibilité d'interrompre le traitement par caplacizumab selon l'activité ADAMTS13, une fois que celle-ci devient détectable (> 20%).

## **Activation endothéliale et PTT : actualité (E. Tellier, Marseille)**

La physiopathologie du PTT nécessite la survenue de deux événements (hits) : un déficit (héréditaire ou autoimmun) sévère en ADAMTS13 et une libération de quantités suffisantes de FW par l'endothélium. Le FW est libéré par les cellules endothéliales, qui dégranulent le contenu des corps de Weibel-Palade dans le milieu extracellulaire. Cette activation endothéliale, qui représente le facteur déclenchant de la maladie, est importante à connaître et à maîtriser pour éviter l'entretien du processus de libération de FW. Elle peut être déclenchée par des infections multiples, par l'hème, les nucléosomes, et les IgG.

Les mécanismes de la dégranulation des corps de Weibel-Palade est calcium-dépendante, ce qui ouvre des perspectives de thérapies ciblées visant à inhiber la libération de FW dans cette maladie.

Par ailleurs, les cellules endothéliales circulantes sont augmentées à la phase aiguë du PTTi, et leur nombre a été corrélé à la sévérité de la pathologie. Les mécanismes impliqués dans le décollement des cellules endothéliales pourraient permettre de cibler ce phénomène et peut-être d'améliorer le pronostic de la maladie.

## **Analyse de la PA au cours des MAT et relation avec les anomalies de la voie alterne du complément (JM Halimi, Tours)**

Un tableau d'HTA maligne (= urgence hypertensive) peut mimer celui d'un SHU. La distinction entre ces 2 pathologies peut donc être difficile, alors que le traitement de chacune est très différent. Dans ce sens, un travail a rapporté que des variants sur des gènes codant pour des protéines régulatrices de la voie alterne du complément pouvaient s'observer chez des patients avec un diagnostic d'HTA maligne (Timmermans et al., *Kidney Int* 2017).

Il est donc important de pouvoir distinguer rapidement les 2 diagnostics. Le fond d'œil ne semble pas être discriminant. L'intérêt de la biopsie rénale est en cours d'évaluation dans une étude rétrospective. L'évolution sous traitement spécifique (traitement anti-hypertenseur, ou traitement par bloqueurs du complément/EP) est également utile.

Une étude monocentrique (CHU Bretonneau, Tours) a étudié les données de la tension artérielle chez 563 patients, pris en charge dans le centre. Les résultats montrent qu'une augmentation de la TA au diagnostic s'associe à davantage de signes neurologiques, alors que les cytopénies sont moins profondes, par rapport aux patients ayant une TA normale ou peu augmentée. Les patients avec un diagnostic de PTT n'ont en règle pas d'HTA. Dans plus de la moitié des cas, les patients avec HTA maligne ou SHUa (avant l'ère de l'eculizumab) évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. Ce risque est d'autant plus important que la TA est élevée au diagnostic. La TA initiale constitue donc un facteur prédictif d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.



## Protocole pédiatrique EculiSHU (T. Kwon, Paris)

Le SHU-STE<sup>C</sup>+ représente 90 à 95% des SHU de l'enfant. L'incidence est de 6 cas /100 000 enfants < 5 ans et 2 cas /100 000 dans la population générale. L'incidence annuelle en France est de 100 à 150 cas déclarés. C'est la principale cause d'IRA organique du jeune enfant. A la phase aigüe, > 50% des enfants nécessitent une EER ; 20% présentent une atteinte neurologique ; et 5% ont une atteinte cardiologique. La mortalité peut aller jusqu'à 5% dans des séries pédiatriques, et des séquelles à long terme sont rapportées chez >30% des survivants.

Il n'y a aucun traitement spécifique efficace. L'antibiothérapie par voie générale n'est pas recommandée. Les échanges plasmatiques sont largement utilisés dans les formes sévères mais n'ont pas d'efficacité clairement démontrée (étude rétrospective 600 enfants).

Le développement de la maladie inclue les étapes suivantes:

- translocation des toxines Stx1 et 2 des souches d'E. coli
- liaison aux cellules endothéliales (rénales et cérébrales) par le biais du récepteur glycolipidique (Gb3) présent à la surface des cellules endothéliales.
- apoptose des cellules endothéliales (blocage de la synthèse protéique) et mort cellulaire.
- recrutement de cellules inflammatoires, MAT.

L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-Gb3 visant à prévenir la fixation des Stx à la cellule endothéliale n'a pas abouti à des résultats concluants.

Arguments pour suggérer le rôle du complément dans le SHU STE<sup>C</sup>+ :

- Implication suspectée dès les années 1970 : patients atteints SHU-STE<sup>C</sup> avec taux plasmatiques C3  $\uparrow$  (*Monnens L, Clin. Nephrol. 1980*)
- En 2009, 17 enfants SHU-STE<sup>C</sup> : taux plasmatiques élevés de C5b-9 et de facteur Bb à la phase initiale (*Thurman JM, et al. Clin JASN. 2009*)
- En 2009, adjonction de Stx2 au plasma : activation complémentaire préférentiellement par le biais de la voie alterne (*Orth D, et al. J. Immunol. 2009*)
- En 2011, présence de C3 et C9 à la surface des plaq. et des mono. de patients SHU-STE<sup>C</sup>, majoré par adjonction Stx1 ou 2.  $\Rightarrow$  Rôle d'une activation complt dans formation des thrombi et le recrutement de cell.inflammatoires dans la microcirculation (*Stahl A. Blood. 2011*)
- En 2011, modèle murin de SHU-STE<sup>C</sup> : liaison de Stx2 à Gb3  $\Rightarrow$  augmentation fixation C3 (via la P-selectin). Utilisation antagoniste spécifique C3 réduisait les lésions rénales de MAT (*Morigi M, et al. J. Immunol. 2011*)

- En 2011, possible efficacité chez 3 enfants atteints de forme sévère de SHU-STECC  
(*Lapeyraque et al. N. Engl. J. Med. 2011*)

### **Etude EculiSHU:**

Objectif : évaluer l'intérêt de l'eculizumab (ECZ) dans le SHU STEC+ de l'enfant.

- Nombre total de patients : 100
- Nombre de centres : 19

Méthodologie :

- Simple aveugle ECZ vs placebo ;
- 3 à 5 injections en fonction du poids ;
- Les patients traités placebo développant des atteintes extrarénales sévères sortent de l'étude ;
- Vaccin antiméningococcique tétravalent + vaccin méningo B avant 1ère injection
- Antibioprophylaxie orale jusque 60 jours après la dernière injection d'ECZ ou de placebo.

Objectif principal :

- Evaluer l'impact d'un traitement précoce par ECZ sur l'évolution de l'IRA

Objectifs secondaires :

- tolérance et innocuité d'un traitement par ECZ
- durée de l'IRA
- séquelles rénales à court et moyen terme
- durée des anomalies hématologiques
- paramètres biologiques d'activation de la voie alterne du complément
- inhibition du complexe d'attaque membranaire
- incidence des manifestations extra rénales
- mortalité

92 patients inclus ; dernier patient inclus en juin 2018. Premiers résultats début 2019. Dernière visite dernier patient en juillet 2019.

## Protocole ZithroSHU (M. Fila, Paris)

L'antibiothérapie dans le SHU STEC+ a été associée à une aggravation du tableau de SHU et une augmentation du risque de SHU en cas de diarrhée STEC+. Cette aggravation est liée à la libération massive de toxine lors de la lyse bactérienne et à la production de toxine par certains antibiotiques comme les quinolones. Des antibiotiques bactériostatiques comme l'azithromycine pourraient cependant éviter ces phénomènes et se révéler ainsi efficaces, en diminuant l'effet pro-inflammatoire de la STX (diminution des cytokines pro-inflammatoires). Dans des modèles animaux (murin ou porc) d'infection à STEC, l'utilisation d'azithromycine permet ainsi une meilleure survie qu'en l'absence d'antibiotique ou qu'en présence de quinolone (ciprofloxacine). L'azithromycine permet également une protection cérébrale.

Chez l'homme, au cours de l'épidémie allemande de STEC O104 :H4 en 2011, les patients traités par azithromycine ont eu un portage moins long de la bactérie que les patients non traités par azithromycine.

L'étude ZITHROSHU (PHRC national, 26 centres) a pour but de comparer un traitement de 3 jours par azithromycine versus placebo en double aveugle chez des patients atteints de SHU STEC+. L'objectif principal est l'évaluation de la fonction rénale (DFG) à 1 mois de l'épisode. Les critères secondaires sont :

- ◇ Portage STX
- ◇ Complications neurologiques
- ◇ Complications digestives
- ◇ Sévérité de l'atteinte rénale (durée EER, anurie...)
- ◇ Durée hémolyse
- ◇ Atteinte rénale à 1 an: DFG, Pu, HTA

48 patients sur les 148 ont été inclus.

## Les nouveaux anti-complément (J. Zuber, Paris)

L'utilisation systématique de l'eculizumab a considérablement amélioré le pronostic du greffon rénal chez les patients atteints de SHUa transplantés. Davantage de patients SHUa en IRT bénéficient ainsi d'une transplantation rénale. Par ailleurs, le pronostic rénal du SHUa s'étant considérablement amélioré avec l'eculizumab, le nombre de patients dialysés a ainsi considérablement diminué.

Les anti-complément en cours de développement ciblent des voies d'activation (classique et voie des lectines), la boucle d'amplification de la voie alterne, la voie terminale et les anaphylatoxines. Sur la base de quelques travaux suggérant l'implication de la voie des lectines dans la physiopathologie du SHUa et des MAT post-allogreffe, un anticorps monoclonal anti-MASP2 (OMS721) a été évalué dans ces MAT dans une étude de phase 2. Les résultats encourageants ont justifié la mise en place d'une étude de phase 3 dans le SHUa. Dans les MAT post-allogreffe, l'OMS721 semble améliorer la survie globale.

Les anti-C5 autres que l'eculizumab sont des anticorps monoclonaux (ravulizumab, SKY59/RG6107, LFG316, Mubodina), des petits inhibiteurs peptidiques (coversine, zilucoplan), des affibodies (SOBI002) et des ARN interférents (ARC1905).

Le ravulizumab (ALX1210) est un anti-C5 dont 4 acides aminés ont été modifiés pour en augmenter la demi-vie (3 fois plus importante) (à pH acide dans les lysosomes, ALX1210 se dissocie mieux du C5 et son affinité pour le FcGR augmente, améliorant son recyclage). Evaluation dans le SHUa (adulte + adolescents) ; dose adaptée au poids : dose de charge puis à J15 traitement d'entretien (une injection toutes les 8 semaines).

La coversine prévient le clivage du C5 en se liant à la molécule sur un site différent de celui de l'eculizumab (efficace chez les patients résistants à l'eculizumab). Evalué dans l'HPN et les MAT post-allogreffe. Une forme retard est également en développement.

Ces nouveaux agents devraient ainsi être plus simples en termes d'administration (demi-vie plus longue, auto-administration...), être aussi efficaces que l'eculizumab. Quid de leur coût...

## **Cohorte française pédiatrique de SHU atypique depuis l'AMM de l'eculizumab (O. Boyer, Paris)**

L'expérience française rapporte avant l'obtention de l'AMM de l'eculizumab dans le SHUa un taux de décès de 0,8% chez l'adulte et 6,8% chez l'enfant. Le risque de rechute est de 57-82% dans l'année suivant le diagnostic (puis 25% ensuite). Chez l'enfant, ce risque est de 92% quand il existe une mutation de MCP. Au décours de l'obtention de l'AMM (et après traitement par eculizumab), les patients ont une amélioration de la fonction rénale et moins d'anémie. La survie rénale sans épuration extra-rénale avec l'eculizumab, ainsi que la survie, sont meilleures qu'avant le traitement systématique par eculizumab.

Les essais d'arrêt d'eculizumab ont montré un risque de rechute de 31%, variable en fonction du type de mutation. Une réintroduction du traitement semble permettre l'obtention d'une nouvelle réponse hématologique et rénale rapide.

Dans les formes de SHUa autoimmunes (associées à des anticorps anti-facteur H), le traitement comporte une association de corticoïdes avec d'autres immunosuppresseurs (rituximab, cyclophosphamide, MMF) et d'eculizumab avec parfois des échanges plasmatiques selon la sévérité des atteintes extra-rénales.

# Plasma intercept : efficacité et tolérance (O. Garraud, Paris)

## Amotosalen-Inactivated Fresh Frozen Plasma Is Comparable to Solvent-Detergent Inactivated Plasma to Treat Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Olivier GARRAUD<sup>1,2,3</sup>, Sandrine MALOT<sup>1</sup>, Raoul HERBRECHT<sup>1,4,5</sup>, Mario OJEDA-URIBE<sup>1,6</sup>, Jin-Syng LIN<sup>7</sup>, Agnès VEYRADIER<sup>1,8</sup>, Jean-Marc PAYRAT<sup>9</sup>, Laurence CORASH<sup>7</sup>, Paul COPPO<sup>1,10,11</sup>

<sup>1</sup>Reference Center for Thrombotic Microangiopathies, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>2</sup>Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France

<sup>3</sup>Faculty of Medicine of Saint-Etienne, University of Lyon, Saint-Etienne, France

<sup>4</sup>University Hospitals of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>5</sup>Université de Strasbourg, INSERM U\_S1113/IRFaC, Strasbourg, France

<sup>6</sup>Centre Hospitalier Emile-Muller, Mulhouse, France

<sup>7</sup>Cerus Corporation, Concord, CA, United States

<sup>8</sup>Service d'Hématologie biologique, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>9</sup>Cerus Europe, Amersfoort, The Netherlands

<sup>10</sup>Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>11</sup>Sorbonne Universités, Paris, France.

### Abstract

**Background:** Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is the primary therapy of immune-mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP). TPE can be intensified by additional therapy (steroids and rituximab). Efficacy and safety data for TPE of iTTP have been assessed with Quarantine (unmanipulated) individual plasma, and Solvent-Detergent inactivated (SD) plasma pooled from a large number of donations. Here, amotosalen-UVA pathogen inactivated (INTERCEPT™, Cerus Corporation, Concord, CA) (AI) plasma, also in routine use, was evaluated in iTTP.

**Methods:** We conducted a retrospective review of iTTP cases prospectively reported to the French national registry (2010-2016). Cases reviewed underwent TPE with  $\geq 70\%$  of either AI or SD plasma. Primary endpoint was time to platelet count recovery; secondary endpoints were related to follow-up (sustained remission, relapses, flare-ups and refractoriness). Group comparisons were performed using Student's t, log-rank, or Fisher exact test as appropriate.

**Results:** 48 Test patients were identified in the AI group and 40 Control patients in the SD group. The groups were comparable for clinical presentation except for a lower platelet count in the SD plasma group. Major findings were: (i) iTTP patients were exposed to less plasma in the AI group than in the SD group ( $p=.043$ ); (ii) Recovery rates were comparable between the groups ( $p=.558$ ). Median time to platelet count recovery ( $>150 \times 10^9/L$ ) was shorter in the AI group ( $p=.025$ ; Log-Rank test). Tolerance of AI vs SD plasma demonstrated that adverse reactions attributable to plasma were infrequent in either group; and were of comparable frequency and severity in either group.

**Conclusion:** TPE with Amotosalen-inactivated plasma demonstrated therapeutic efficacy and tolerability for iTTP patients with less plasma exposure, shorter time to platelet count recovery, and comparable tolerance with SD plasma. In view of the retrospective design, confirmation of the superiority of AI to SD FFP is required in larger prospective studies.