

# Compte rendu de la réunion du CNR-MAT

**Hôpital Tenon, Paris - 21 octobre 2008**

## **Etaient présents:**

Bengoufa Djaouida, Bernimoulin Mickaël, Boffa Jean-Jacques, Brivet François, Brouk Françoise, Buffet Marc, Bussel Annette, Charasse Christophe, Choukroun Gabriel, Clabault Karine, Coindre Jean-Philippe, Coppo Paul, Corset Solange, Darmon Mickaël, de la Gastine Geoffroy, Deschênes Georges, Desconclois Céline, Devidas Alain, Frémeaux-Bacchi Véronique, Galicier Lionel, Girault Stéphane, Gruson Didier, Guidet Bertrand, Hamidou Mohamed, Hauchard Inès, Hourmant Maryvonne, Kanouni Tarik, Lautrette Alexandre, Loirat Chantal, Malot Sandrine, Mousson Christiane, Nivet Hubert, Ouali Nacéra, Ouchenir Abdelkader, Palcoux Jean-Bernard, Peltier Julie, Philippon Cécile, Poullin Pascale, Pourrat Jacques, Pouteil-Noble Claire, Provôt François, Ramakers Michel, Ridel Christophe, Rondeau Eric, Savigny Sylvaine, Thierry Antoine, Thouzeau Sandrine, Varoqueaux Nathalie, Vernant Jean-Paul, Veyradier Agnès, Vigneau Cécile, Vrigneau Laurence, Wynckel Alain

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>Communications .....</b>	<b>4</b>
<b>I. SHU atypique :.....</b>	<b>4</b>
<i>A/ Véronique Frémeaux-Bacchi :.....</i>	<i>4</i>
<i>B/ Chantal Loirat : .....</i>	<i>6</i>
<i>C/ Nathalie Varoquaux : .....</i>	<i>7</i>
<b>II. PTT :.....</b>	<b>8</b>
<i>A/ Agnès Veyradier : .....</i>	<i>8</i>
<i>B/ Paul Coppo :.....</i>	<i>8</i>
<i>C/ Jonathan Gilbert.....</i>	<i>9</i>
<i>D/ Pascale Poullin : .....</i>	<i>10</i>
<b>Association de malades.....</b>	<b>11</b>
<b>Questions diverses abordées et débuts de réponses.....</b>	<b>12</b>
1. Attitude vis-à-vis du plasma inactivé par bleu de méthylène.....	12
2. Inclusion de patients au sein de différentes études et dans le registre. ....	13
3. Financement adapté de la prise en charge générale des malades atteints de MAT.....	13
4. Commentaire du questionnaire (21 réponses recueillies) : .....	14
<b>Centres partenaires composant le CNR-MAT: .....</b>	<b>16</b>

## **Introduction**

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

1. De faire le point des connaissances actuelles dans les domaines de la physiopathologie et du traitement du SHU et du PTT, et de présenter l'état actuel de certains de nos travaux en cours,
2. De préciser les objectifs et les missions de notre centre, et les moyens dont nous disposons pour les mener à bien, et définir les problèmes auxquels nous devons nous consacrer rapidement,
3. De présenter l'association de patients ouverte à tout patient atteint de microangiopathie thrombotique,
4. De commencer à faire connaissance entre nous tous, afin de favoriser au maximum les échanges de connaissances et d'expérience.

## Communications

A/ 3 communications ont eu pour thème les SHU atypiques (Véronique Frémeaux-Bacchi, Chantal Loirat, Nathalie Varoqueaux),

B/ 3 communications ont été plus axées sur les PTT acquis et congénitaux (Agnès Veyradier, Paul Coppo, Jonathan Gilbert),

Certains diaporamas sont joints en dossier attaché. **Ces communications ont permis de faire le point sur les travaux collaboratifs en cours, leur état d'avancement, les résultats déjà obtenus, et les perspectives qui en découlent.** Les intervenants ont également eu l'occasion de faire le point sur les dernières nouveautés dans le domaine de la physiopathologie et de la thérapeutique.

### **Résumé des communications :**

#### **I. SHU atypique :**

*A/ Véronique Frémeaux-Bacchi :*

##### **Rappel sur la physiopathologie des SHU atypiques.**

Rôle des mutations du facteur H, du facteur I, de CD46/MCP, du facteur B et du C3. 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. 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). 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. Mutation de mauvais pronostic. Classiquement, les patients rechutent après transplantation rénale.

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.

Mutations de CD46/MCP: 10% des SHU atypiques. Mutations de pronostic beaucoup plus favorable que celles du facteur H.

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.

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.

A noter des cas rares d'association entre des mutations des gènes du complément et du gène d'ADAMTS13. Deux cas de déficit acquis en ADAMTS13 associés à une mutation d'un gène du complément.

### **Exploration biologique d'un SHU atypique:**

1. Dosage de l'activité d'ADAMTS13. Recherche d'une shigatoxine.
2. Dosage C3-C4-CH50, facteur B.
3. Dosage du facteur H, facteur I, étude de l'expression membranaire de CD46 et étude des gènes du FH, FI, CD46, C3 (mutations, polymorphismes, étude fonctionnelle).
4. Recherche d'anticorps anti-FH et de gènes hybrides (entre celui du FH et celui de CFHR1)

*B/ Chantal Loirat :*

**Données du registre français pédiatrique:** 90 enfants, 82 pedigrees. 68 cas sporadiques, 14 cas familiaux. Mutation du FH: 19%; mutation de MCP: 14%; mutations du FI: 9%; mutations du C3: 7%; mutations du facteur B: 1%; anticorps anti-facteur H: 11%; mutations combinées: 8%.

69% des enfants ont des mutations retrouvées; 31% ont un SHU atypique "inexpliqué" au plan génétique.

Première poussée: 0-4 ans (FH, FI), 3 mois-10 ans (MCP, C3, anticorps anti-FH), 0-3 ans (mutations combinées). SHU inexpliqués: à tout age mais surtout 3 mois-1 an.

Risque de rechute: FH: 60-75%; MCP: 77%; FI: 12%; C3: 17%; mutations combinées: 71%; anticorps anti-FH: 50%; SHU inexpliqués: 25%.

Pronostic rénal/vital à long terme: MCP > FI > C3 > FH et mutations combinées. Pronostic anticorps anti-FH >> mutations FH.

### **Traitement:**

1. Intérêt d'une plasmathérapie par échanges plasmatiques chez les enfants ayant une mutation du facteur H. La plasmathérapie ne modifie pas le pronostic des SHU atypiques avec mutations de MCP ou des SHU inexpliqués.

2. Modalités: plasmathérapie par EP (1,5 masse de plasma) à débiter dès que possible, même si la créatininémie est peu augmentée. Tous les jours 5 jours puis 5/semaine 2 semaines puis 3/semaine 3 semaines, puis EP d'entretien selon l'évolution de la maladie.

3. Traitement symptomatique (contrôle de l'HTA, dialyses, transfusions érythrocytaires).

4. Immunomodulateurs si anticorps anti-FH.

5. Patients rechutant après transplantation: FH: 76% (donc plus de transplantation rénale chez l'enfant si FH muté); FI: 88%; MCP: 20%; SHU inexpliqués: 30%.

Transplantation rénale: principales indications: mutation MCP, SHU inexplicés, mutations FH, FI, C3 de "faible risque".

6. Greffes combinées foie-rein: intérêt d'une plasmathérapie avant et pendant la greffe, améliore le pronostic. Principales indications: mutations FH, FI reconnue comme associée à une perte du greffon, ou ATCD de perte de greffon (chez le patient ou un membre de la famille).

7. Perspectives: concentrés de facteur H, inhibiteurs du complément (éculizumab, autres...).

*C/Nathalie Varoqueaux :*

Présentation de l'éculizumab (Soliris\*), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la fraction C5 du complément. Il a été développé par le laboratoire Alexion; la première indication a été l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

L'HPN est une pathologie caractérisée par une sensibilité accrue des cellules sanguines et hématopoïétiques à l'activité lytique du complément. Cette lyse accrue des cellules sanguines par le complément a pour principales conséquences une anémie hémolytique et des thromboses. L'éculizumab, en inhibant la cascade du complément, permet de réduire de manière significative et considérable l'hémolyse et les événements thrombotiques (de 92% pour ces derniers) (étude randomisée contre placebo).

L'efficacité de l'éculizumab dans le SHU atypique fera prochainement l'objet d'une étude en cours de préparation.

Au moins deux patients atteints de SHU atypique ont été traités par éculizumab. Ces patients présentaient une mutation du FH et une mutation du C3 respectivement. Transplantés 2 fois, récurrence traitée par EP, inefficaces. Eculizumab administré selon le schéma de l'HPN, ou une perfusion seule: obtention d'une rémission durable avec un recul de quelques mois.

Risque de déficit immunitaire secondaire: nécessité d'une vaccination anti-méningococcique et d'une antibioprophylaxie par pénicilline V.

## **II. PTT :**

*A/ Agnès Veyradier :*

Le PHRC ADAMTS13 a pour objectifs d'étudier, chez les patients atteints de PTT idiopathique :

**1. La valeur pronostique des anticorps anti-ADAMTS13 selon leurs caractéristiques** (inhibiteurs ou non-inhibiteurs, titre des anticorps, évolution au cours du temps),

**2. Les mutations du gène d'ADAMTS13 dans les formes congénitales**, ainsi que la corrélation possible entre le génotype et le tableau clinique.

PTT héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman): 80 mutations décrites; patients le plus souvent doubles hétérozygotes. Premier épisode de PTT à la naissance ou à l'adolescence. Le deuxième épisode survient dans un délai de temps très variable, de quelques mois à plusieurs années. Traitement: plasmathérapie curative, ou en prévention d'une rechute; le rythme des perfusions de plasma est adapté à l'évolutivité de la maladie. Quatorze patients dans la cohorte française.

PTT acquis de l'enfant : maladie autoimmune, le déficit sévère en ADAMTS13 est associé à des anticorps anti-ADAMTS13 inhibiteurs ou non. Première poussée souvent après 7 ans. Association à d'autres manifestations autoimmunes dans près d'un tiers des cas. Traitement: échanges plasmatiques et immunomodulateurs. Treize cas dans la cohorte française, la prévalence des PTT héréditaires et acquis chez l'enfant semble donc comparable.

Du 1<sup>er</sup> février 2007 au 31 août 2008 : 98 adultes et 12 enfants inclus. Fin des inclusions prévue le 31 janvier 2009. Monitoring des patients inclus à partir de fin 2008.

*B/ Paul Coppo :*

**Finalisation du travail ayant pour objectif de préciser les caractéristiques des patients atteints de MAT idiopathique et ayant un déficit sévère acquis en ADAMTS13.**

214 patients étudiés entre octobre 2000 et juin 2008. Les patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13 (< 5%) sont caractérisés par une origine afro-antillaise plus fréquente, une thrombopénie plus sévère, une insuffisance rénale absente ou modérée, et des anticorps antinucléaires dans près de la moitié des cas. En analyse multivariée, le taux de plaquettes, la

créatininémie et la présence d'anticorps antinucléaires permet d'établir un score prédictif d'un déficit en ADAMTS13 avec une VPP de près de 99%.

L'origine ethnique préférentielle, le terrain propice à l'autoimmunité et la description de 2 sœurs jumelles ayant développé un PTT acquis à quelques années d'intervalle (Studt et al, Blood 2004) suggère fortement l'existence de gènes de susceptibilité à l'origine de la rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'ADAMTS13. L'étude des allèles du système HLA a ainsi permis de mettre en évidence la sur-représentation de l'allèle DR-B1\*11 (59%) chez les patients atteints de PTT acquis (RR=5,31) suggérant que cet allèle constitue un facteur de prédisposition.

#### **Perspectives:**

1. Des études ultérieures de type **genome wide scan** auront pour objectif de préciser d'autres gènes de susceptibilité.
2. Etude de la réponse des lymphocytes T DRB1\*11+ à des peptides recombinants d'ADAMTS13.
3. Etude phénotypique et fonctionnelle des lymphocytes T régulateurs dans le PTT acquis.

*C/ Jonathan Gilbert*

**Présentation de l'ARC1779 (laboratoire Archemix, Cambridge, MA, USA).** Ce laboratoire, représenté par le Dr J. Gilbert, nous propose de participer à une étude de phase IIb internationale ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de cette molécule, qui est un aptamère, inhibant l'interaction entre la GpIb et le site A1 du FW. Cette équipe a publié il y a un an des données pharmacologiques de la molécule chez les volontaires sains. La demi-vie du produit est de 2 heures, l'élimination rénale est de 10 à 21% seulement, l'inhibition de l'interaction FW-GpIb survient à des concentrations de 2.0 µg/ml, et celle des « fonctions plaquettaires » à 2.6 µg/ml.

Il n'y a pas d'effets secondaires majeurs rapportés, en particulier pas de saignements.

Principales remarques :

On souligne le risque potentiel de ce type d'agent thérapeutique chez des patients ayant une thrombopénie souvent inférieure à 20.000/mm<sup>3</sup>

La molécule inhibe-elle plus spécifiquement les multimères du FW de haut poids moléculaire ? Quelle est la cible exacte de la molécule ?

A priori, tout syndrome de MAT (formes idiopathiques mais aussi survenant dans un contexte de pathologie associée : VIH, greffe de moelle, SHU atypiques, patients recevant du rituximab) peut être inclus. Il sera difficile d'évaluer l'efficacité de cette molécule à partir d'une population de malades aussi hétérogène.

On confirme donc notre position consistant à ne pas inclure de patients atteints de PTT au moins dans un premier temps. On pourra discuter d'une éventuelle inclusion des patients pour lesquels les traitements classiques restent décevants : MAT du sujet VIH+ avec pathologies opportunistes multiples (à ADAMTS13 détectable), MAT et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, MAT et cancer.

*D/ Pascale Poullin :*

**Présentation du PHRC national 2007 « Etude de la dysfonction endothéliale dans le PTT autoimmuns de l'adulte » (Marseille).** Ce travail se propose d'étudier les biomarqueurs de lésion endothéliale (cellules endothéliales circulantes et microparticules) et les biomarqueurs de régénération (progéniteurs endothéliaux) chez des patients atteints de PTT acquis idiopathiques à différents moments de leur maladie (étude au diagnostic, à J7, à la sortie, à 3 mois et 6 mois). Ce travail est réalisé avec l'unité INSERM UMR 608 de Françoise Dignat-Georges. Objectifs secondaires: corréler ces biomarqueurs endothéliaux aux explorations d'ADAMTS13 et à l'évolution des malades, et étudier la valeur pronostique de ces paramètres. Le protocole prévoit d'inclure 46 patients sur 2 ans. Dix centres ont accepté de participer à cette étude (2 patients/centre/an).

Problème posé : les prélèvements doivent arriver dans les 24 heures à Marseille. Or, le coursier ne peut assurer le transport des échantillons le vendredi et les week-ends.

Par ailleurs, un amendement au PHRC ADAMTS13 a été demandé afin que les patients puissent être inclus dans ces 2 études non interventionnelles. L'incidence du PTT en tant que maladie rare devrait être un argument permettant d'obtenir cet amendement de la part des DRCD et des CPP.

## Association de malades

Madame Solange Corset est présidente de l'association de malades « ADAMTS13 » ([Solangecorset@yahoo.fr](mailto:Solangecorset@yahoo.fr)). Cette association est **ouverte malades atteints de tout type de microangiopathie thrombotique**, ainsi qu'aux proches des malades. L'association compte une trésorière ayant également eu de multiples épisodes de PTT. Quinze malades ont pris contact avec l'association. Madame Corset tient à la disposition des cliniciens des cartes présentant l'association, et les coordonnées permettant de la contacter.

Les membres de l'association "ADAMTS13" seront présents lors de la marche des maladies rares le 6 décembre prochain.

# Questions diverses abordées et débuts de réponses

## 1. Attitude vis-à-vis du plasma inactivé par bleu de méthylène.

Le plasma viro-inactivé (PVI) par bleu de méthylène (PVI-BM) est de plus en plus utilisé, en remplacement du plasma viro-inactivé par solvant-détergent (PVI-SD) ou du plasma sécurisé (PFC) ([http://www.transfusion.be/documents/feuillelet\\_bm\\_v.041014\\_v2.1.pdf](http://www.transfusion.be/documents/feuillelet_bm_v.041014_v2.1.pdf)).

Les données précliniques et cliniques ont rapporté le PVI-BM comme étant comparable au PVI-SD, le processus d'inactivation par BM ayant en plus l'avantage de détruire des agents non conventionnels et le parvovirus B19, bien que pour ce dernier les conclusions soient parfois contradictoires. L'activité d'ADAMTS13 dans le PVI-BM a par ailleurs été rapportée comme normale ([http://www.transfusion.be/documents/feuillelet\\_bm\\_v.041014\\_v2.1.pdf](http://www.transfusion.be/documents/feuillelet_bm_v.041014_v2.1.pdf)) (page 6).

L'expérience de l'utilisation du PVI-BM dans le PTT n'a été rapportée jusqu'alors que par des équipes espagnoles. Un travail récent (del Rio-Garma J, et al., Br J Haematol 2008; 143 : 39-45) (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/120775439/PDFSTART>) rapporte que les patients traités par PVI-BM nécessitent deux fois plus de plasma (et donc deux fois plus d'échanges plasmatiques) que les patients traités par PFC. Cette augmentation des volumes de PVI-BM semble liée à des épisodes de réévolutivité précoce. L'hypothèse soulevée par les auteurs est le processus d'inactivation virale pourrait entraîner des altérations modérées de l'activité d'ADAMTS13 non détectables par les techniques habituelles mais suffisantes pour entraîner une réponse moins bonne au traitement.

La limite de cette étude est qu'elle n'est pas randomisée, et le choix de traiter les malades par PVI-BM ou PFC est fonction des établissements de chaque région du pays. Dans la mesure où la présentation du PTT et son pronostic ne changent pas d'une région à une autre, les conclusions sont recevables.

Il est cependant possible que les modalités de préparation du PVI-BM puissent changer d'un pays à l'autre et que la technique de collection du plasma (à partir d'un don de sang total ou d'un don d'aphérèse par exemple) puisse intervenir. Un contact est en cours avec les auteurs espagnols afin d'éclaircir de point.

En attendant que le PVI-BM ait été évalué rigoureusement chez les patients atteints de PTT, il est plus sûr vis-à-vis des malades de prescrire du PVI-SD ou du PFC spécifiquement. Le

plasma prescrit pour MAT en France représentant moins de 13% de la consommation nationale, cette prescription spécifique ne devrait pas poser de souci.

## **2. Inclusion de patients au sein de différentes études et dans le registre.**

Après avis auprès de la DRCD de l'Hôpital Saint-Louis et de l'URC de l'Hôpital Saint-Antoine, il apparaît que **les patients peuvent être inclus dans plusieurs études simultanément si ces études sont reconnues comme non interventionnelles**. Les études de registre ou de cohorte sont typiquement des études non interventionnelles. Il est donc possible **d'inclure un patient dans toute étude (interventionnelle ou non) et simultanément au sein du registre** (<http://www.droit.univ-paris5.fr/cddm/modules.php?name=News&file=article&sid=52>). Le plus simple est de préciser dans le formulaire d'information au patient pour toute étude que les données du patient seront incluses au sein du registre. Pour pouvoir inclure un même patient au sein de deux études non thérapeutiques (comme en l'occurrence l'étude ADAMTS13 et l'étude vasculocompétence), il faut déclarer ces études comme étant **non interventionnelles** (car ne modifiant pas la prise en charge du malade) **avec collection biologique**. La discussion avec les CPP (et la sensibilisation de ceux-ci à la problématique des études concernant des maladies rares) paraît importante pour pouvoir obtenir l'autorisation (voir Art. L. 1121-12 du code de la santé publique <http://www.droit.univ-paris5.fr/cddm/modules.php?name=Encyclopedia&op=content&tid=258>).

Donc, seules les études thérapeutiques (et de manière générale les études modifiant en temps réel la prise en charge des malades) sont exclusives, et les patients participant à ce type d'étude ne peuvent participer à d'autres études simultanément (non interventionnelles avec collection biologique) (mais ils peuvent être inclus dans une étude purement interventionnelle de type registre).

## **3. Financement adapté de la prise en charge générale des malades atteints de MAT.**

Le financement des séances d'échange plasmatique se fait actuellement le plus souvent sur la base de la déclaration MIGAC. Les MAT sont classées au sein d'un GHM dont la valorisation n'est pas adaptée à la dépense réelle.

Il est donc important de valoriser au mieux les ressources employées dans le cadre de la mise en place de nos recommandations afin que le GHM correspondant aux MAT soit adapté. A

noter que l'AP-HP a mené il y a quelques semaines une enquête d'évaluation du coût de la prise en charge des pathologies insuffisamment remboursées (incluant donc les MAT) (Enquête relative aux activités de recours exceptionnel). Nous avons donc pu préciser le coût de la prise en charge des MAT grâce aux données du registre (nombre moyen d'EP, volume moyen de plasma utilisé, fréquence et modalités de l'utilisation du rituximab, nombre de MAT prises en charge par an –estimé pour cette enquête à partir des centres d'Ile-de-France-). Ce type de donnée devrait permettre d'aboutir à un financement plus conforme à celui de la T2A (dans des délais qu'il faut espérer raisonnables), ce qui est un des objectifs du Plan Maladies rares.

Notre rôle consiste donc à insister auprès des autorités de tutelle (ARH, Ministère) pour reclasser les MAT au sein d'un GHM plus adapté afin que le GHS correspondant permette un financement optimal.

#### **4. Commentaire du questionnaire (21 réponses recueillies) :**

A/ Rythme des réunions plénières: le rythme **d'une à deux réunions par an** est la fréquence la plus sollicitée, avec une demie-journée consacrée à la présentation de travaux scientifiques et/ou de cas cliniques et une demi-journée dédiée au fonctionnement du centre. Ce rythme sera fonction de l'état d'avancée des travaux.

B/ Chantiers urgents :

- Evaluation de l'efficacité du plasma inactivé par bleu de méthylène
- Rédaction des recommandations thérapeutiques, pour les formes idiopathiques et les formes associées à une pathologie aggravant le pronostic
- Remboursement de la prise en charge des MAT avec une tarification adaptée, prise en charge des explorations biologiques et de leur envoi

C/ Questions à partir du registre:

- PTT et rituximab - Risque et délai de rechute après traitement par rituximab (en cours)
- Fréquence des MAT associées au pneumocoque
- Incidence des thromboses veineuses sur cathéter
- Etude des facteurs déclenchants d'un épisode de MAT
- SHU révélant un cancer (en cours)
- MAT au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques
- Fréquence des anticorps anti-SSA/SSB

- Atteinte rénale des malades ayant un déficit en ADAMTS13

**Important: ces travaux peuvent faire l'objet de sujets de thèse, mémoire ou autres: ils peuvent être organisés à votre demande**, en fonction du nombre de patients dans le registre: contactez-nous.

D/ Toutes les personnes ayant répondu au questionnaire sont favorables à une étude multicentrique évaluant l'intérêt du rituximab ou d'un autre anticorps monoclonal anti-CD20 (ocrelizumab) dans le PTT acquis. Un protocole sera donc prochainement rédigé.

E/ Etudes à mettre en place:

- Protection néphronique des SHU (typiques ou atypiques)
- Rituximab dans le SHU atypique avec anticorps anti-Facteur H
- Complément et polymorphismes dans le PTT, PTT et grossesse. Polymorphismes d'ADAMTS13 dans les SHU typiques et atypiques
- Eculizumab et SHU atypique
- Recherche de gènes de susceptibilité (genome wide scan) et étude des lymphocytes T régulateurs dans le PTT acquis

F/ Remarques diverses:

- Constitution d'un registre des différents types de MAT et de recommandations à l'échelle européenne
- Etablissement de fiches standards décrivant le bilan clinico-biologique à réaliser avant traitement et durant la prise en charge, traitements standards, afin d'homogénéiser la prise en charge
- Rédaction d'un livret d'information
- Rapprochement des patients des associations "ADAMTS13" (au moins pour les malades ayant un déficit congénital en ADAMTS13) et "AIRG" (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques"

## 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)

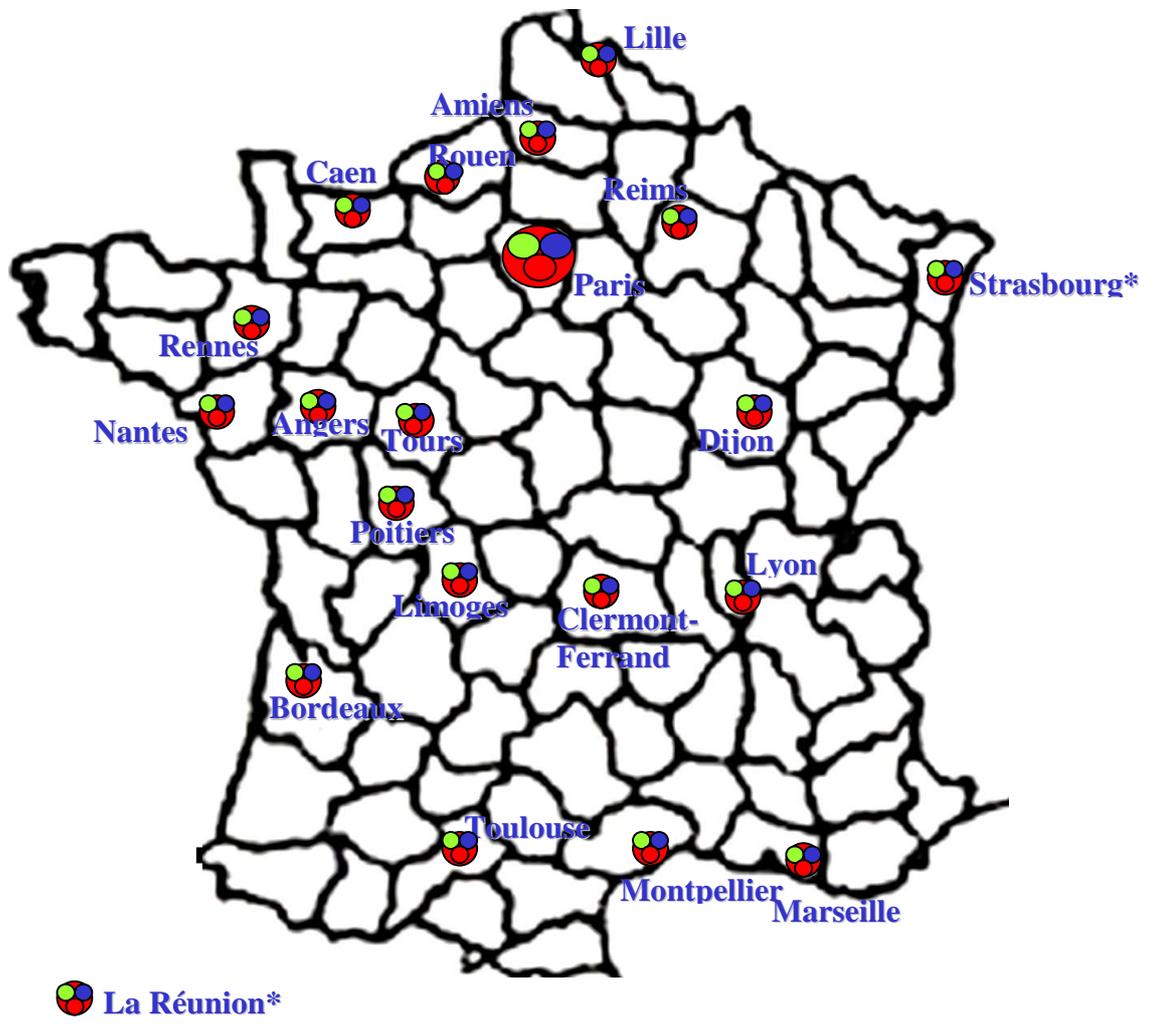
choukroun.gabriel@chu-amiens.fr

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



\* : Dossier de labellisation en révision