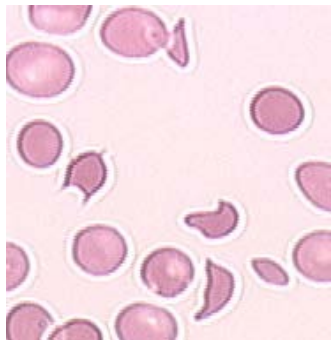


Purpura thrombotique thrombocytopénique: De la physiopathologie aux thérapeutiques ciblées



Paul Coppo

paul.coppo@sat.aphp.fr

*Service d'Hématologie - Hôpital Saint-Antoine
AP-HP et Université Pierre & Marie Curie*



Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques



SMHP – 13 janvier 2012



PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE

- **Anémie hémolytique mécanique** (< 12 à 13 g/dL)
- **Thrombopénie périphérique sévère** ($< 30 \times 10^9/L$)
- **Défaillances d'organe de sévérité variable**
- **Déficit sévère en ADAMTS13**



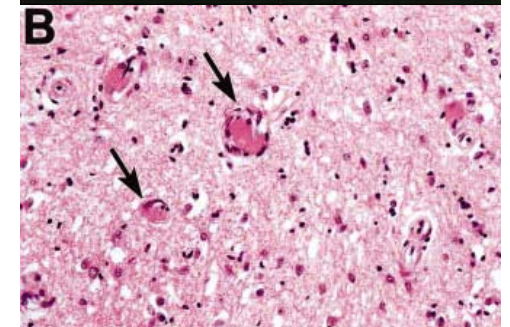
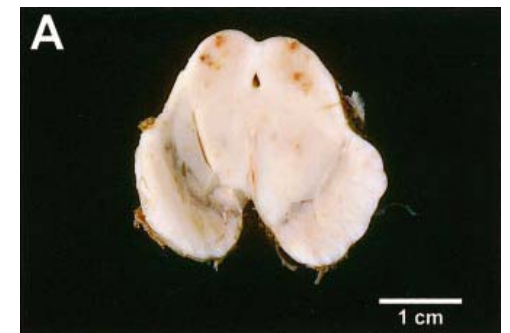
Héréditaires

Syndrome d'Upshaw-Schulman
~ 30 cas en France



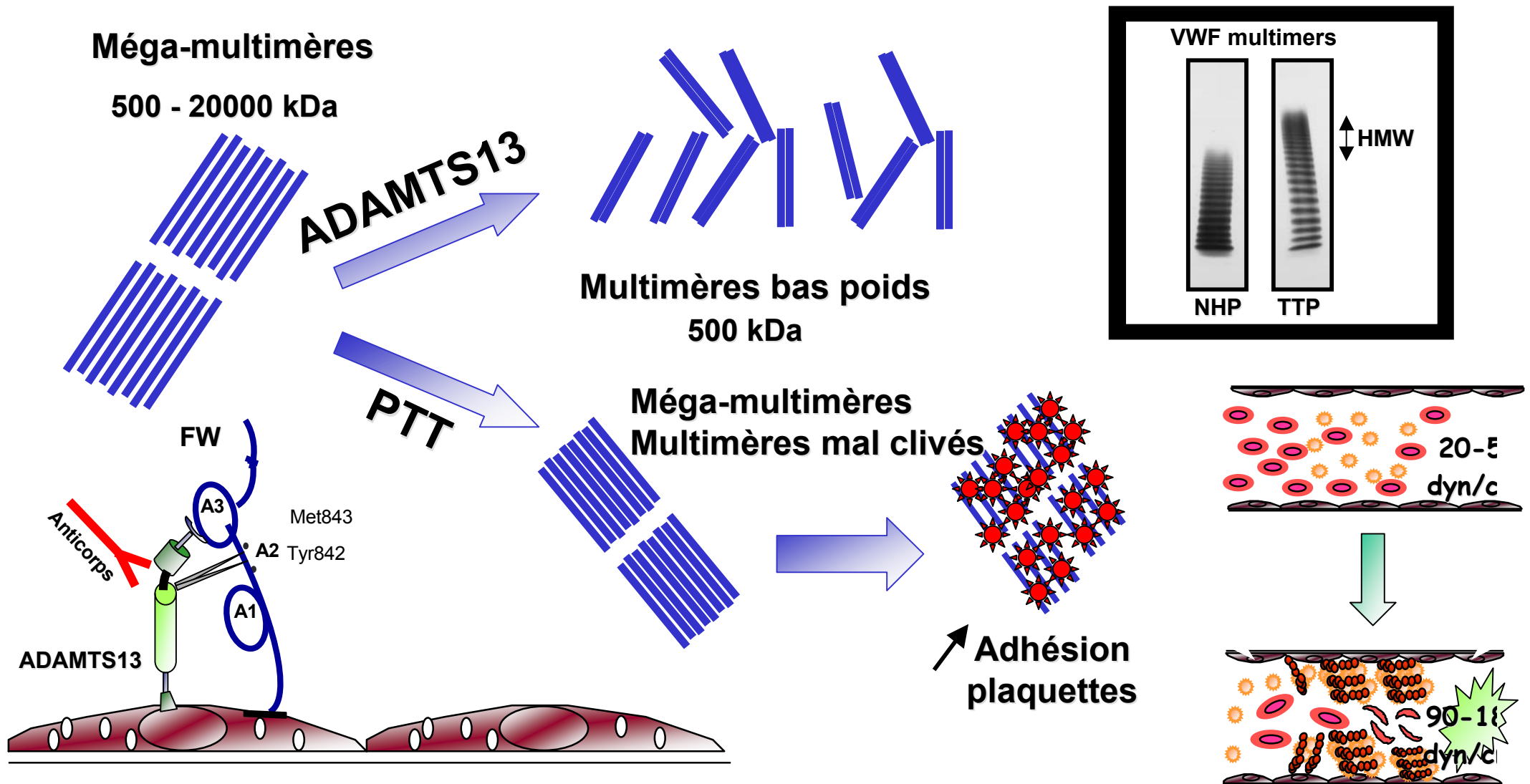
Acquis

Secondaires
Idiopathiques
4 cas / 10^6 hab / an



Physiopathologie du PTT acquis – Facteur Willebrand

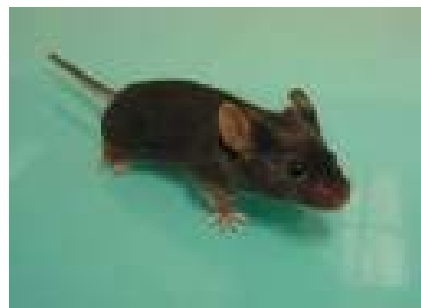
Moake et al., *N Engl J Med*, 1982 - *J Clin Invest*, 1986 - Furlan et al., *Blood*, 1996 - Tsai et al., *Blood*, 1996



APPORT des MODÈLES ANIMAUX

Feys et al., Blood 2010

Modèle de PTT acquis chez le primate non humain: rôle majeur des l'immunité humorale



Souris Balb/c

ADAMTS13

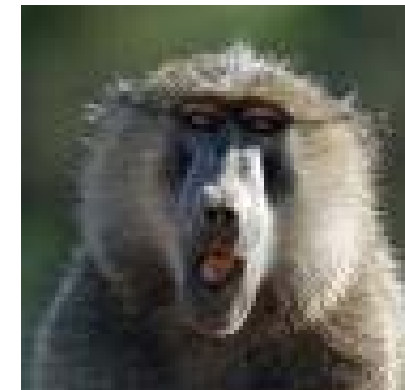


**Anticorps monoclonaux
anti-ADAMTS13 (3H9)**

(Domaine metalloprotéase)

Versus 5C11

(AcMo anti-ADAMTS13 non inhibiteurs)

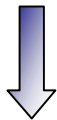


Babouin (*Papio ursinus*)

**2 injections
(600 µg/kg) / jour
2 jours**

**6 babouins (3H9)
5 babouins (5C11)**

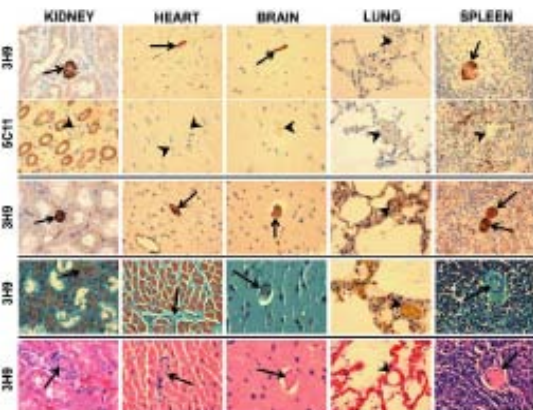
Injection prolongée (12 jours)



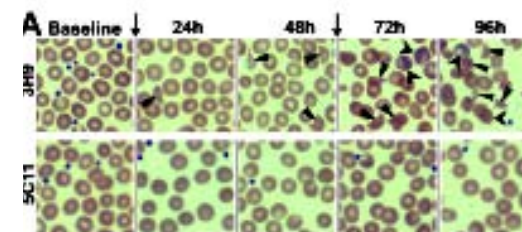
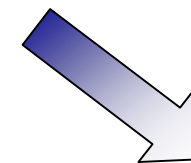
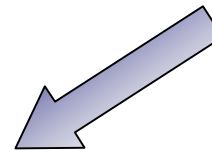
Souffrance myocardique

↗ **Troponine T à J6**

(réversible)

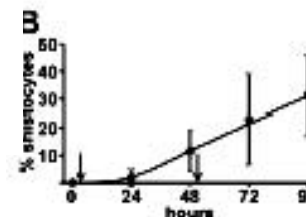


Euthanasie à 4 jours



**Thrombopénie
au cours des 24h**

**Anémie hémolytique
au bout de 24h**



Temps 1: le rôle du plasma

1924 : premier cas rapporté de PTT
 efficacité des transfusions érythrocytaires

Moschcowitz et al., 1924

1959 : efficacité des échanges de sang total.

Rubenstein et al., 1959

1977 : échanges transfusionnels sans plasma inefficaces; le
 plasma seul reste efficace

Byrnes et al., 1977



Déficit en un composant du plasma

Modalités de la plasmathérapie

Comparaison entre perfusions de plasma et échanges plasmatiques

<u>Etude</u>	<u>Nb patients</u>		<u>Vol. plasma</u>		<u>Réponse</u>		<u>p</u>	<u>Décès</u>		<u>Rechute</u>		<u>Complications</u>
	plasma	EP	plasma	EP	plasma	EP		plasma	EP	plasma	EP	
Rock <i>et coll.</i> , 1991	51	51	15	45-60	25	40	(0.002)	19	11	2	10	Mineures Saignement (8)
Novitzky <i>et coll.</i> , 1994	10	9	25.9	45-60, puis 25	5	5	(NS)	4	4	2	2	Mineures (5) Surcharge (5)
Coppo <i>et coll.</i> , 2003	19	18	27.5	32	16	16	(NS)	4	3	3	3	Surcharge (8) Protéinurie (5) Cathéter (3)

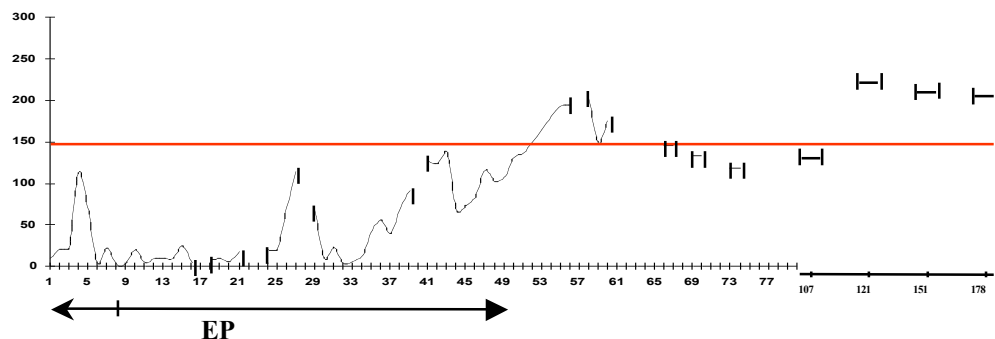
Efficacité des EP : liée à l'épuration d'une substance toxique du plasma et/ou liée à l'importance des volumes de plasma (permettent d'apporter ADAMTS13 exogène) ?

Traitement du PTT : résultats actuels

Avec le traitement standard :

- **Rémission ~ 85%** *CNR - MAT, Br J Haematol 2006*
- **Décès 10-20%**
- **Rechutes 20-30%**

Exacerbations : ~ 50% des patients :



Patients réfractaires : ~ 10% des cas :

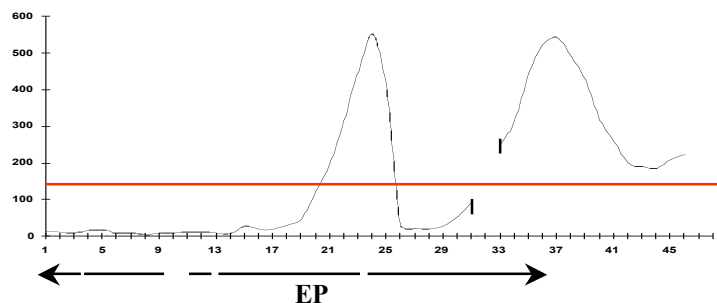


TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS*

Complications	Current study 2002-2005 (n = 57)	Total number of patients 1996-2005 (n = 206)
Catheter-related complications		
Death	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
Nonfatal complications		
Systemic infection	9	29
Documented bacteremia	8	24
Suspected bacteremia†	1	3
Fungemia	0	2
Thrombosis	4	20
Catheter obstruction‡	3	15
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	1	5
Pulmonary hemorrhage	0	2
Retroperitoneal hemorrhage	0	1
Pericardial tamponade	0	1
Pneumothorax§	0	1
Plasma-related complications (none were fatal)		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxia	1	5
Vomiting¶	0	1

Howard et al., Transfusion 2006

Temps 2: les traitements immunomodulateurs

Scully et al., Br J Haematol 2006

PTT réfractaire: 14 cas

- thrombopénie > 7 jours d'EP
- ou aggravation clinique malgré TTT standard

PTT récidivant: 11 cas

- > 1 épisode à > 6mois

Atteinte neurologique/Cardiaque	12/2
Hémoglobine (g/dl)	6,8 (5,1-9,6)
Plaquettes (x10⁹/L)	13 (5-33)
LDH (UI/L)	1750 (679-2832)
Activité d'ADAMTS13	< 5% (12/14) 12% (1/14)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	13/14
ADAMTS13 > 4 Rituximab	90% (29-109%)
Inhibiteur/Ac > 4 Rituximab	0/↓ significative

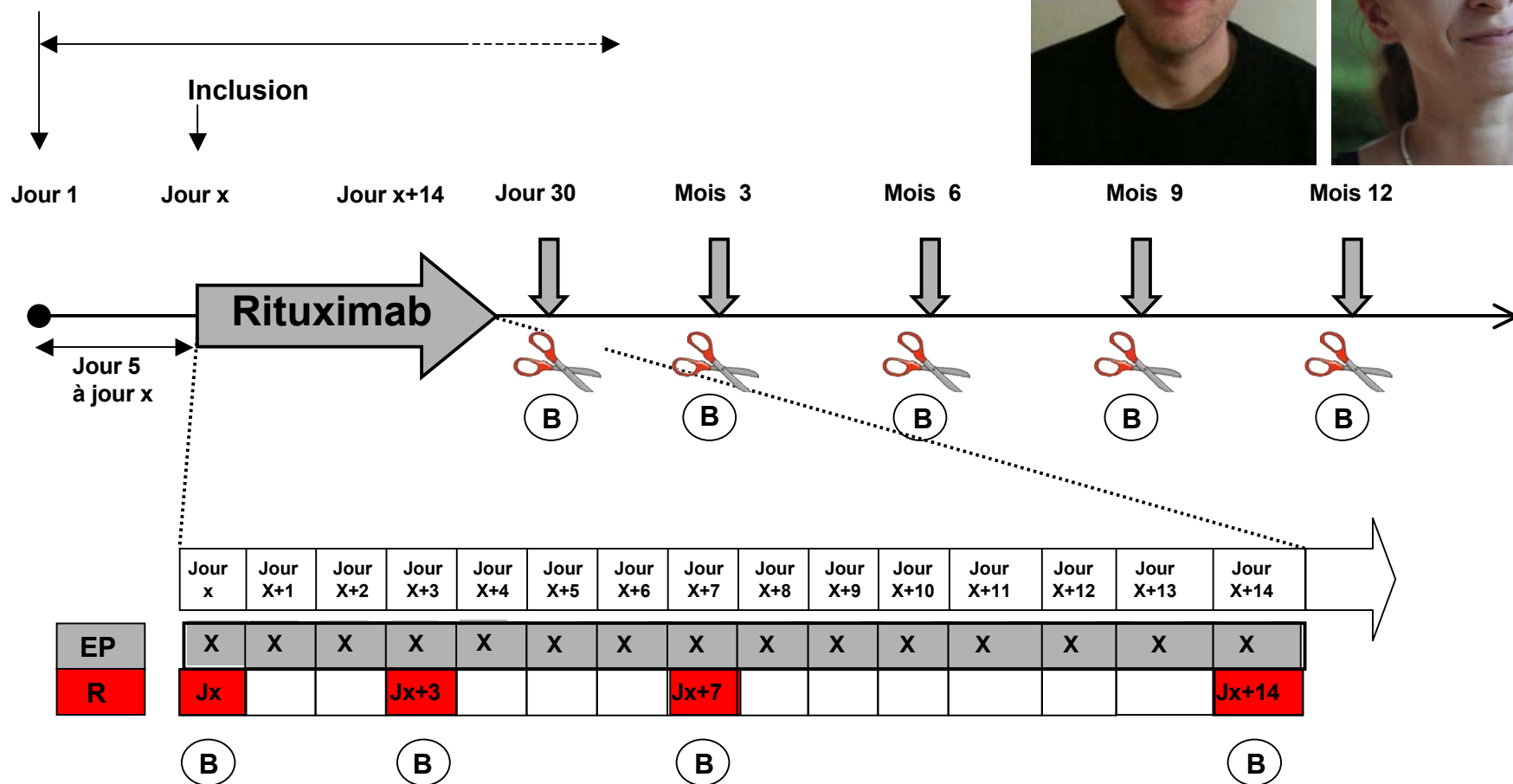
Atteinte neurologique/Cardiaque	7/2
Hémoglobine (g/dl)	10,1 (7-14,1)
Plaquettes (x10⁹/L)	17 (3-70)
LDH (UI/L)	1255 (411-2316)
Activité d'ADAMTS13	< 5% (9/11) 11 et 23% (2/11)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	11/11
ADAMTS13 > 4 Rituximab	75% (68-94%) (8) < 50% (3)
Inhibiteur/Ac > 4 Rituximab	0/↓ significative

Intérêt du rituximab dans le PTT en réponse non optimale

Début du traitement standard

Traitement standard

Poursuite du traitement

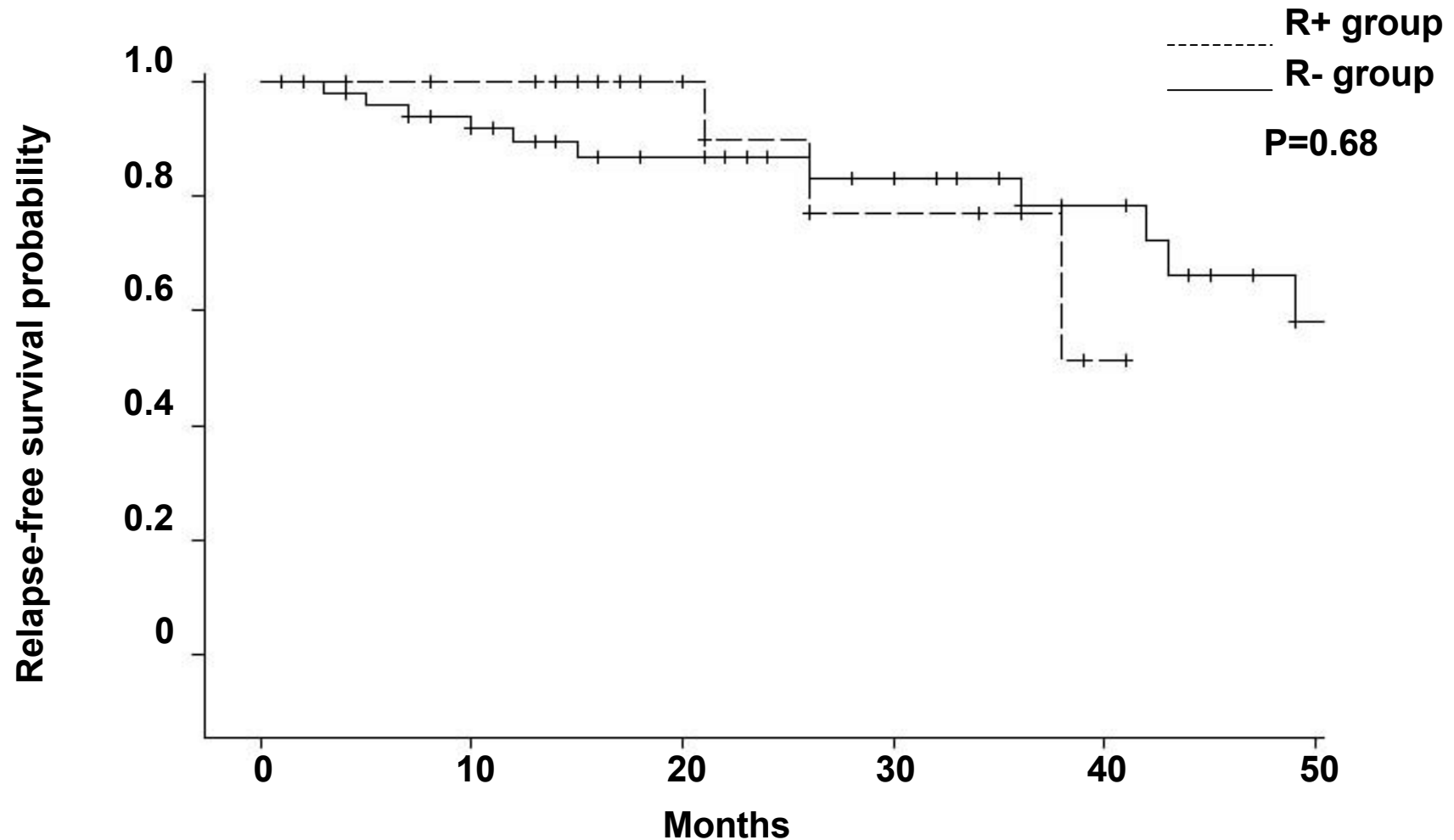


Dosage ADAMTS13 et Ac

Mesure des lymphocytes B périphériques



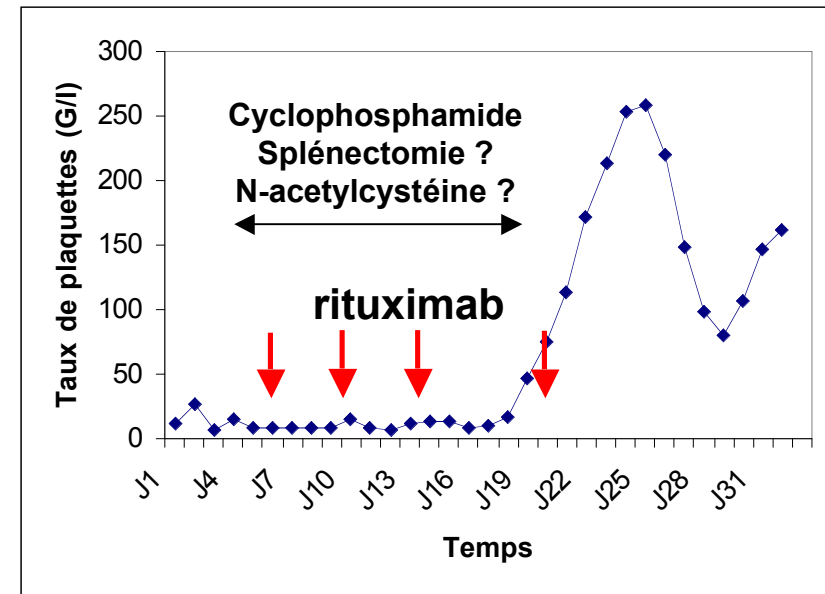
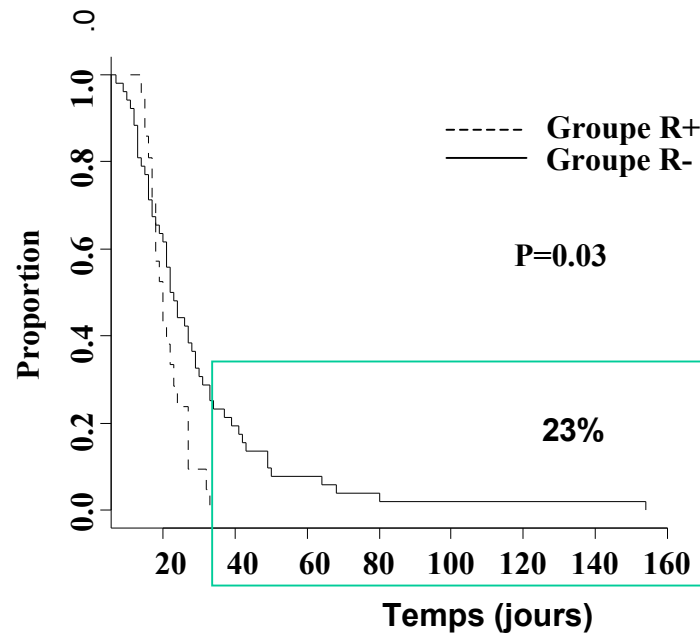
Réponse au traitement à long terme



Absence de rechute durant ~ 18 mois

Le rituximab ne prévient pas les rechutes à long terme (> 18 mois)

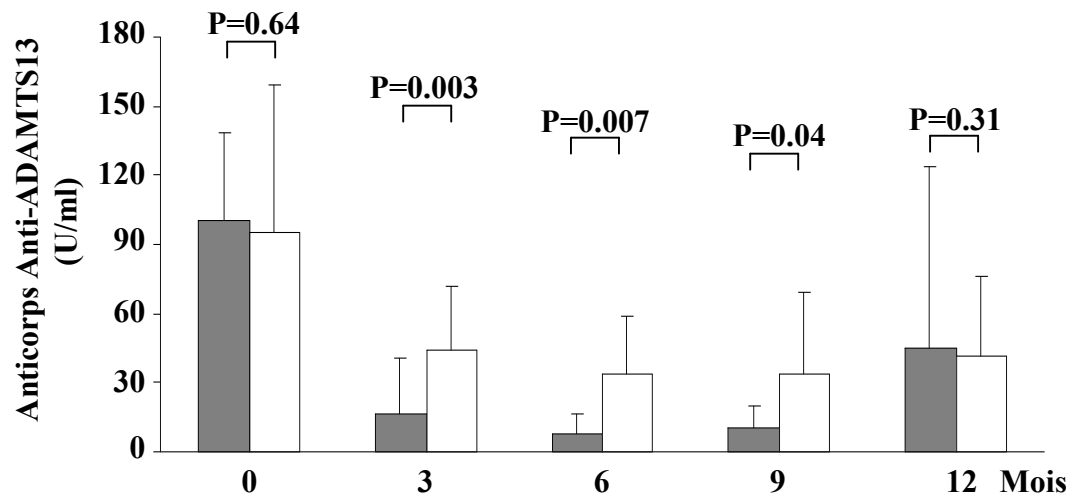
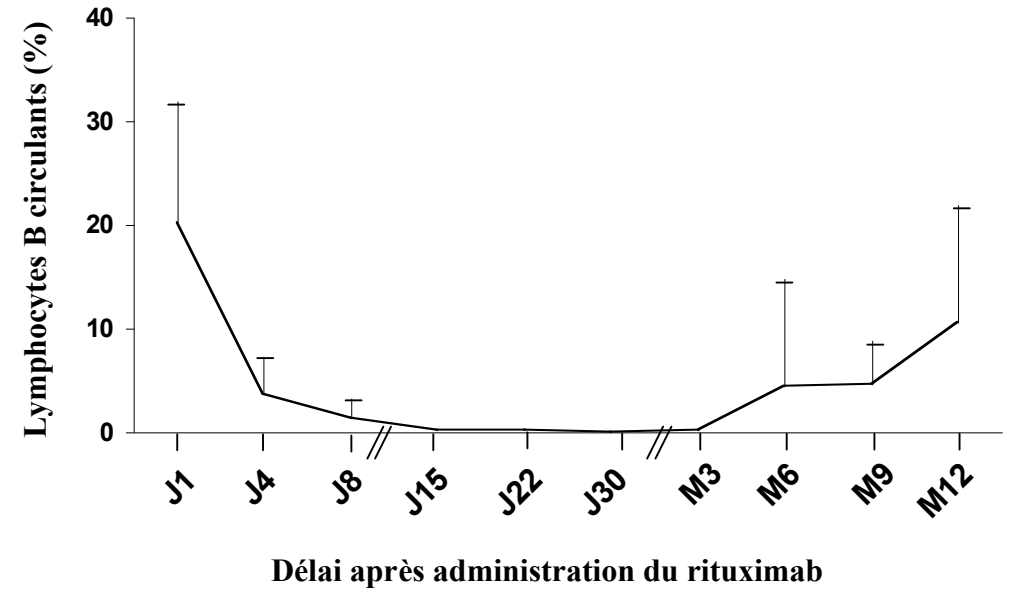
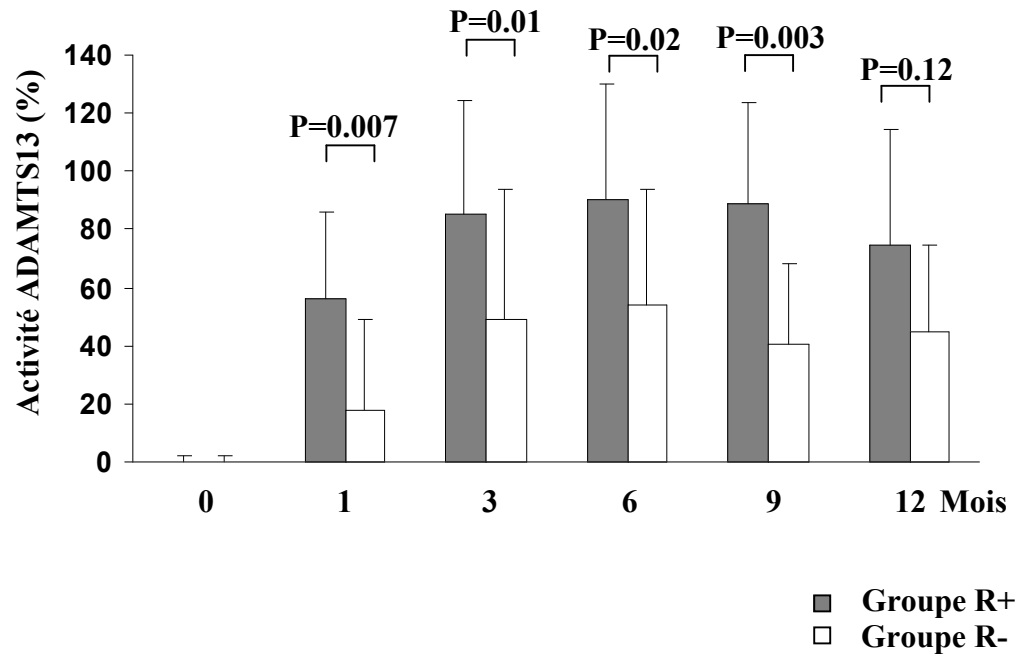
Réponse au traitement à la phase aiguë



Délai moyen de normalisation des plaquettes
après 1^{er} rituximab : 12±6,7 jours

	R+ (N=21)	R- (N=53)	P
Administration de corticoïdes	15 (71%)	42 (79%)	0.68
Normalisation des plaquettes à J35 (%)	21 (100%)	41 (77%)	<u><0.02</u>
Volume moyen de plasma (mL/kg)	891±401	999±583	0.67

Activité ADAMTS13 et déplétion lymphoïde B



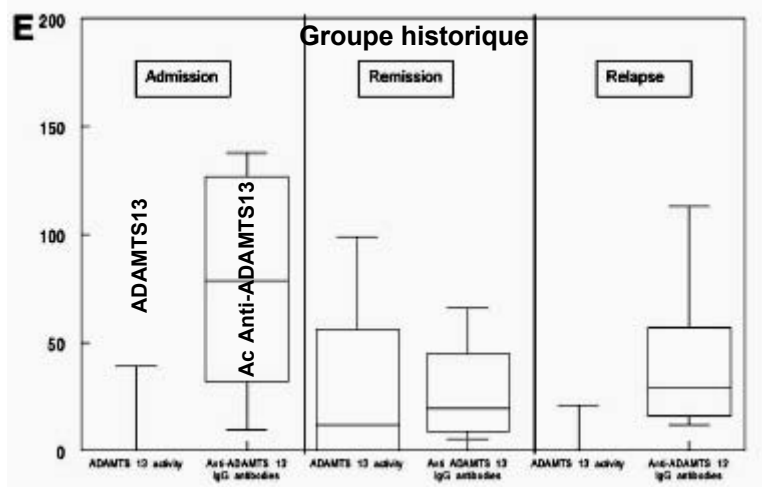
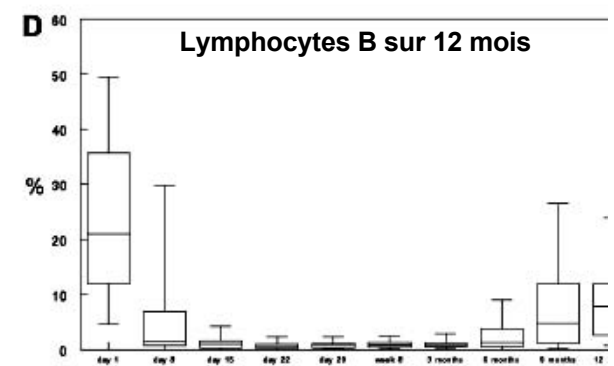
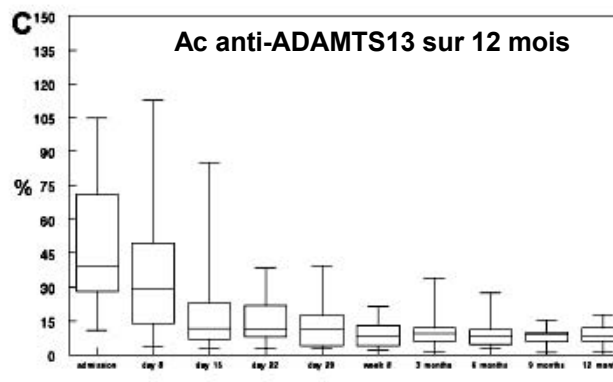
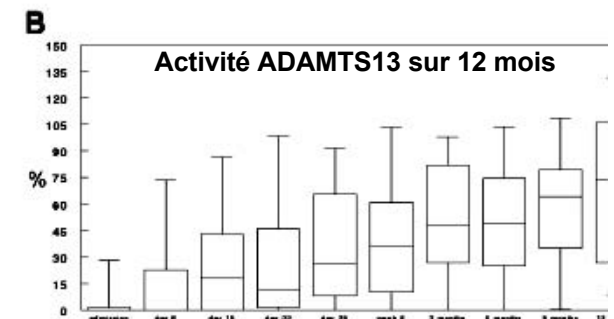
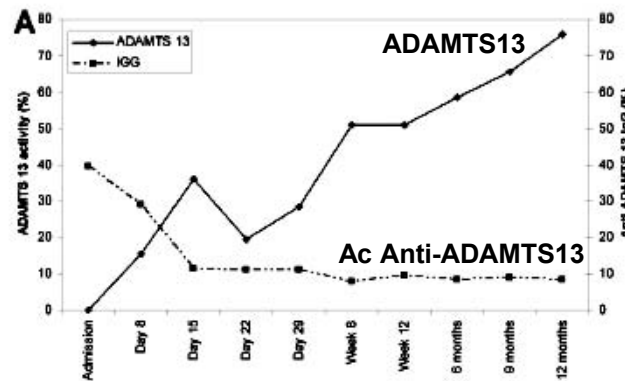
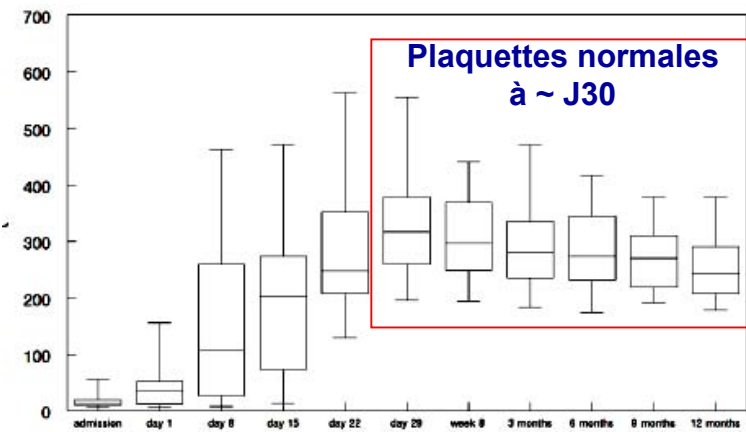
Rechute à la reconstitution immunitaire
Prévention des rechutes durant ~ 12 mois

Froissart et al., Crit Care Med 2012

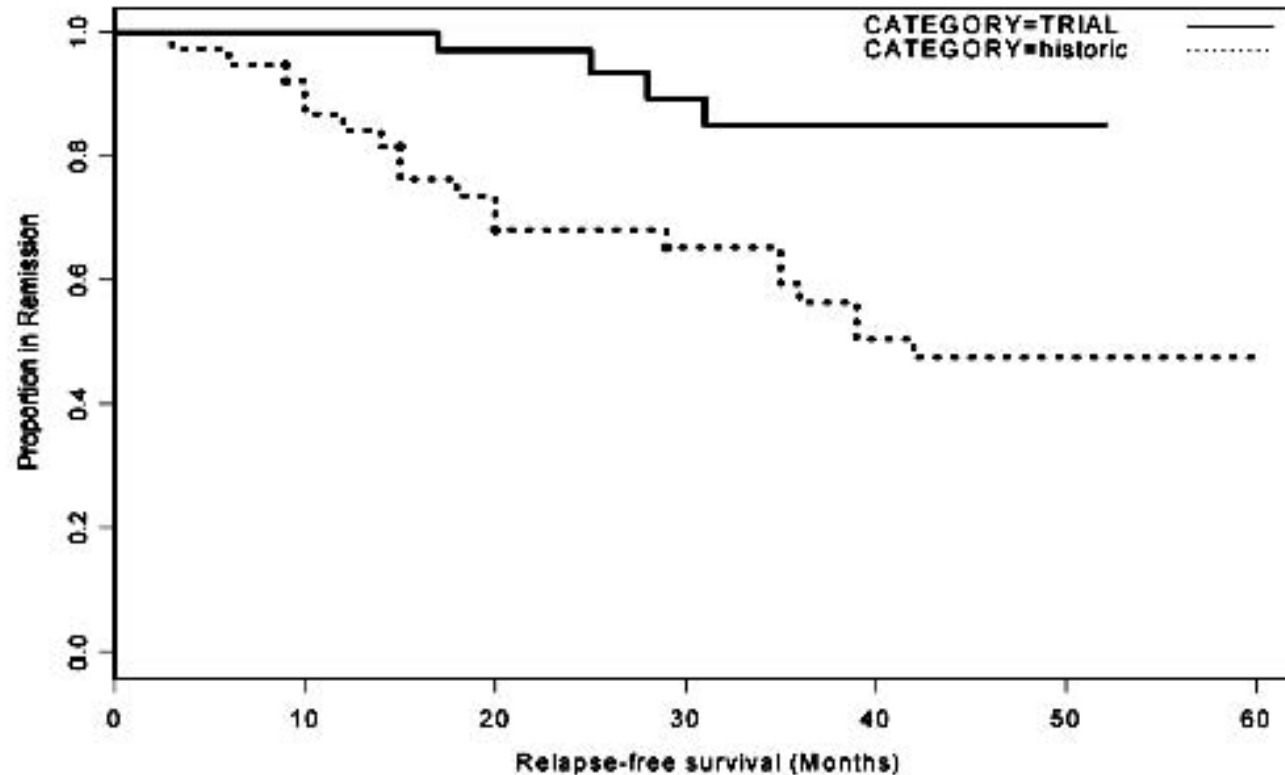
Rituximab dans le PTT acquis au diagnostic I.

Essai de phase 2 – 40 patients

Rituximab 375 mg/m²/sem x4, au cours des 3 jours suivant l'admission + EP/j + Corticoïde
vs groupe historique



Rituximab dans le PTT acquis au diagnostic II.



Absence de rechute durant ~ 18 mois

Le rituximab ne prévient pas les rechutes à long terme (> 18 mois)

Scully et al., Blood 2011

Points à retenir

Le rituximab dans le PTT :

1. Permet de prévenir les réponses lentes (> 1 mois)
2. N'est pas efficace immédiatement (délai de ~ 15 jours)
3. Ne prévient pas systématiquement les rechutes tardives (à la reconstitution lymphocytaire B) (> 1 an)

Questions en suspens

- **Dose de rituximab nécessaire et suffisante ?**

 Adaptation des injections de rituximab en fonction du taux résiduel de lymphocytes B

- **Étude de la repopulation lymphocytaire B après rituximab ?**

 Lymphocytes B CD19⁺/CD5⁺ précoces
Lymphocytes B CD27⁺ mémoires

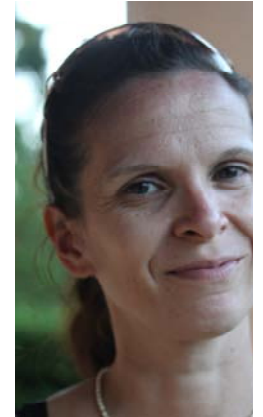
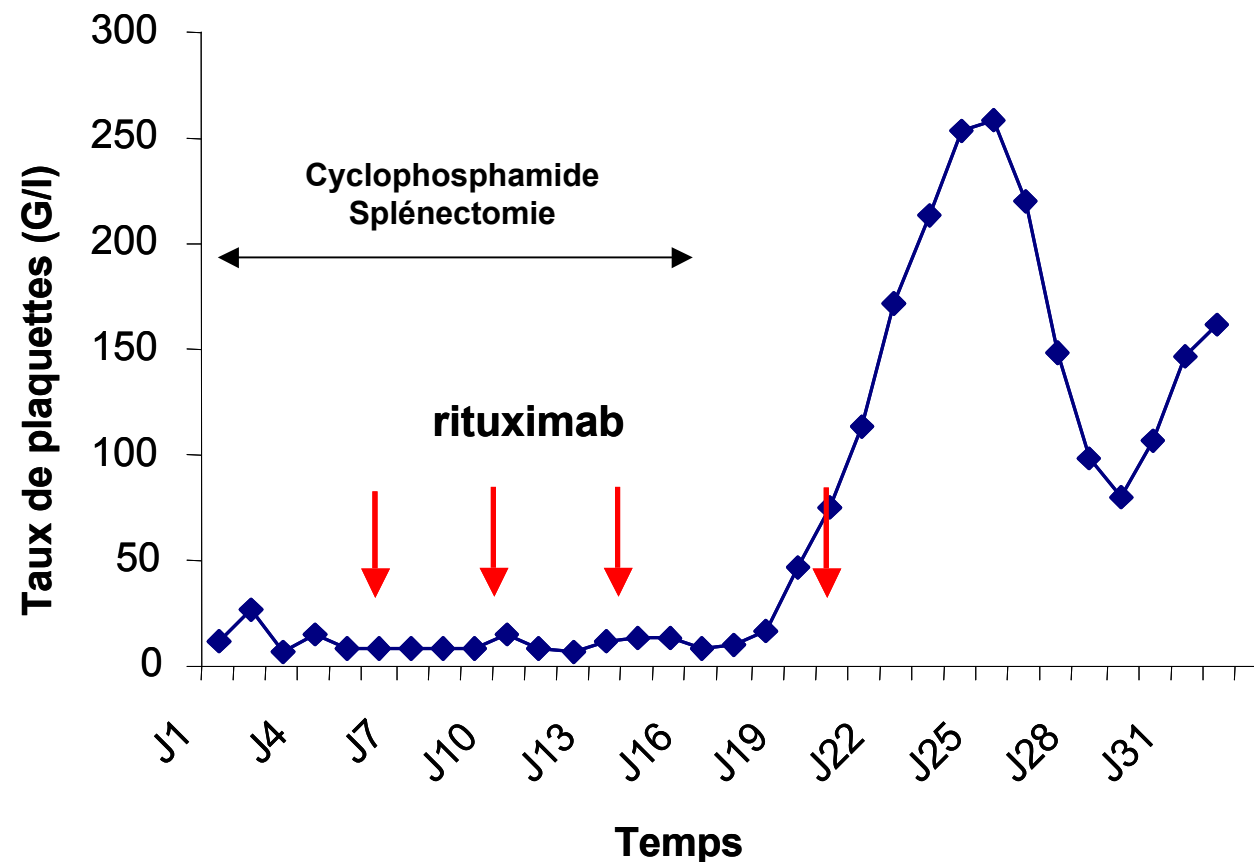


Étude PTTRITUX2

www.clinicaltrials.org

- **Intérêt d'un traitement préemptif par rituximab ?**

Quel traitement pour les patients les plus graves ?

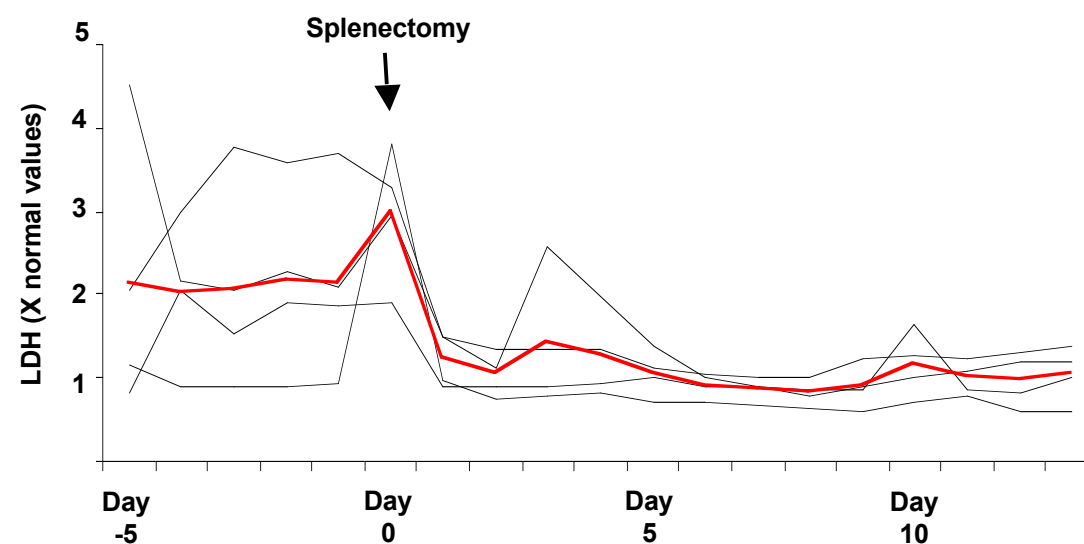
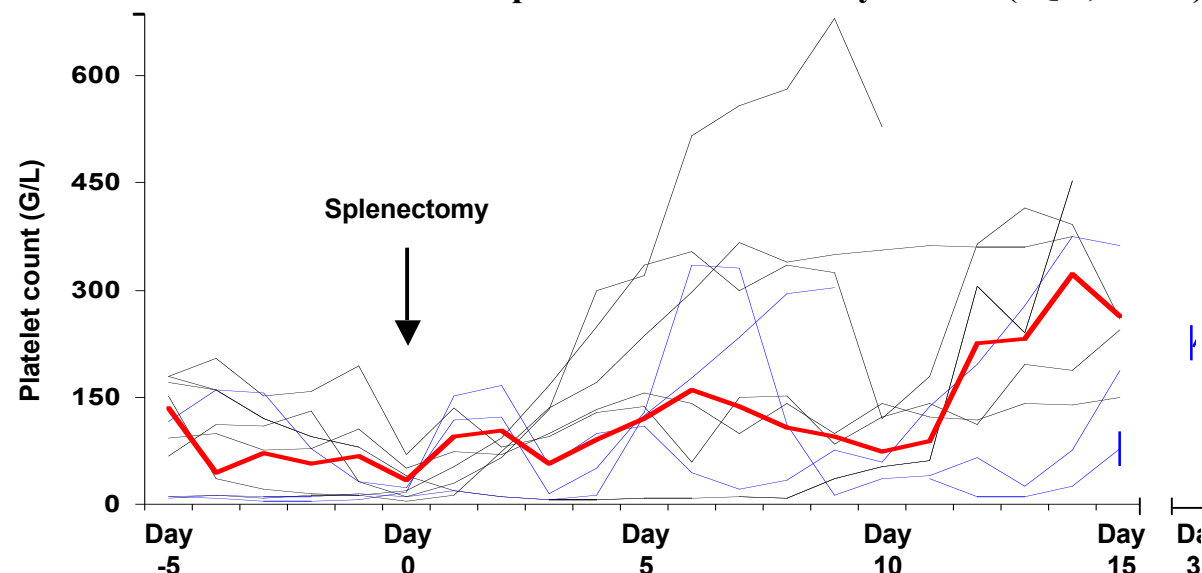


Délai moyen de normalisation des plaquettes après 1^{er} rituximab : $12 \pm 6,7$ jours

Quel traitement pour les patients les plus graves ?

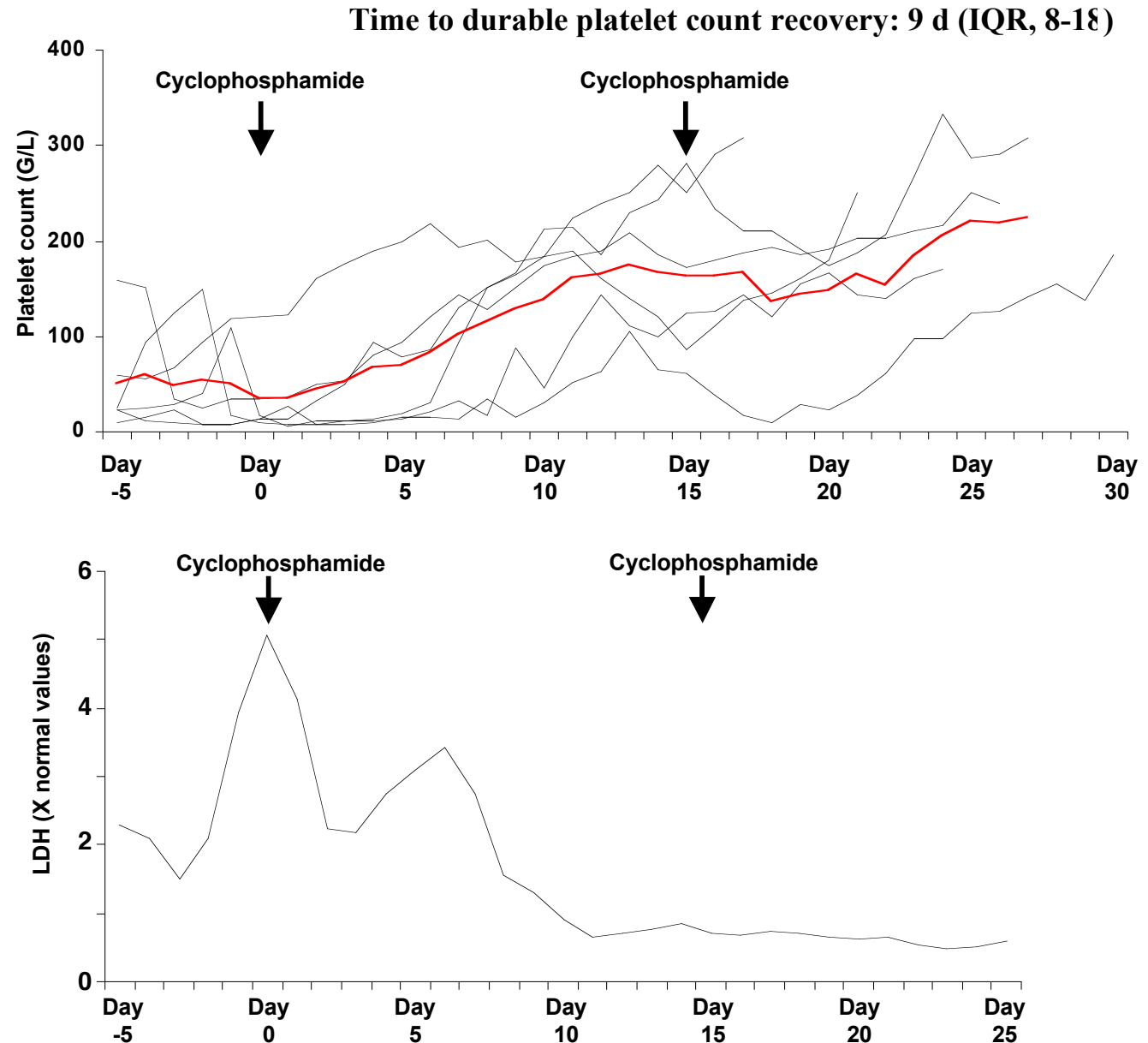
	Before splenectomy (N = 15)
Cerebral manifestations	8 (53)
Stupor	2 (13)
Focal deficiency	4 (27)
Seizure	4 (27)
Coma	2 (13)
Non-cerebral manifestations	3 (20)
Platelet count (x10⁹/L)	21 (11-54)
LDH level (x normal values)	3.35 (1.36-3.74)
Vincristine before salvage procedure	12 (80)
Rituximab before salvage procedure	5 (33)
Platelet infusion	6 (40)
Time to procedure	20 d (IQR, 11.5-54)

Time to durable platelet count recovery: 13.5 d (IQR, 11-23)

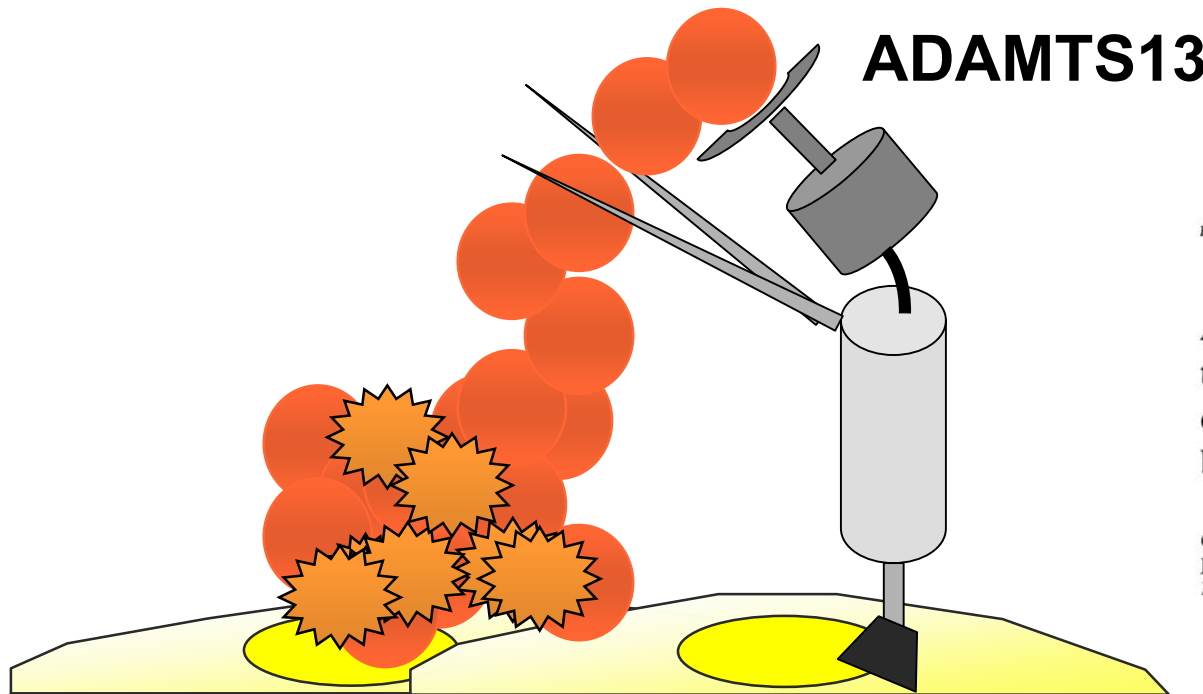


Quel traitement pour les patients les plus graves ?

	Before cyclophosphamide (N = 7)
Cerebral manifestations	3 (43)
Stupor	2 (28)
Focal deficiency	0
Seizure	0
Coma	1 (14)
Non-cerebral manifestations	1 (14)
Platelet count (x10⁹/L)	17 (13.5-87.5)
LDH level (x normal values)	2.2 (1-3.4)
vincristine before salvage procedure	1 (14)
Rituximab before salvage procedure	2 (29)
Platelet infusion	3 (43)
Time to procedure	15 d (IQR, 12-38.5)



Temps 3: l'avènement des thérapies ciblées



British Journal of Haematology, 2003, 120, 821–824

ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13

GERHARD ANTOINE,¹ KLAUS ZIMMERMANN,¹ BARBARA PLAIMAUER,¹ MONIKA GRILLOWITZER,¹ JAN-DIRK STUDT,² BERNHARD LÄMMLER² AND FRIEDRICH SCHEIFLINGER¹ ¹Baxter BioScience, Biomedical Research Centre, Austria, and ²Central Haematology Laboratory, University Hospital, Inselspital Bern, Switzerland

Traitement futur: **ADAMTS13 recombinante + rituximab** ?
± plasmaphérèses ± corticoïdes

Conclusion – Perspectives: Traitement des MAT en 2012

MAT diagnostiquée = traitement en urgence +++

EP 60 ml/kg plasma quotidiens+++

+ folates
+ Réanimation
± Steroïdes
Tsf plaquettes = 0

Réponse

Normalisation

**plaquettes
créatinine**

> 2 jours

**Décroissance progressive
des EP puis arrêt**

**Absente ou insuffisante
vers J5**

PTT:
Rituximab
SpIX - Endoxan

SHU:
Eculizumab

Centre de Référence Maladies Rares MAT

CNR-MAT.com

CNR

Coppo P.
Buffet M.
Malot S.
Vernant JP.
Galicier L.

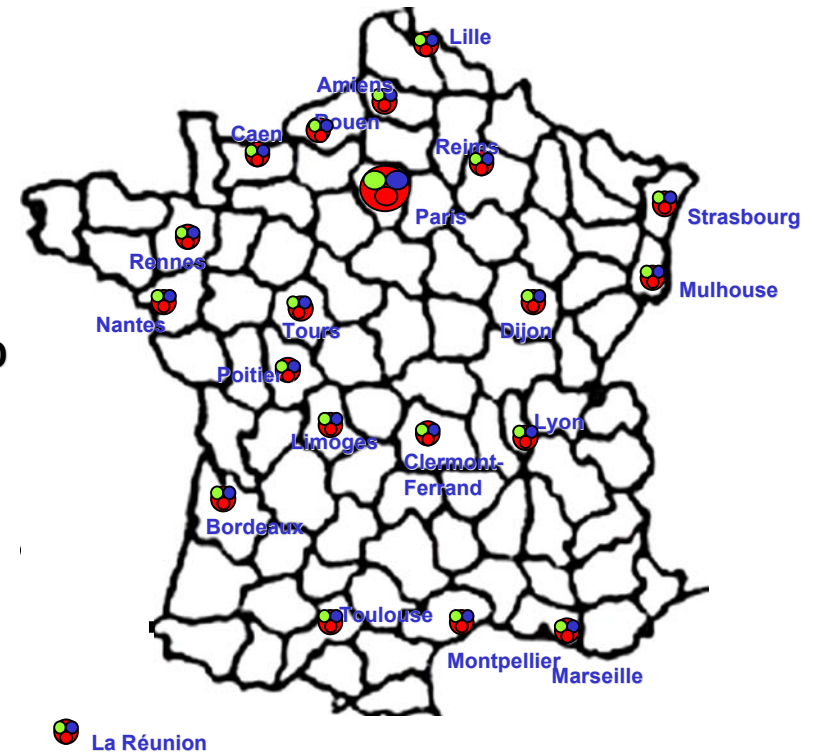
Rondeau E.
Ronco P.
Deschênes G.

Guidet B.
Mira JP.
Azoulay E.
Brivet F.
Regnier B.

Veyradier A.
Frémeaux-Bacchi V.

Strasbourg
Amiens
Bordeaux
Clerm.-Ferrand
Limoges
Caen
Lille
Rennes
Nantes
Tours
Toulouse
Reims
Marseille
Rouen
Lyon
Dijon
Montpellier
Réunion

Herbrecht R.
Choukroun G.
Gruson D.
Palcoux JB.
Bordessoule D.
Ramakers M.
Provôt F.
Vigneaux C.
Hamidou M.
Nivet H.
Pourrat J.
Wynckel A.
Poullin P.
Clabault K.
Pouteil-Noble C.
Mousson C.
Rossi JF
Zunic P.



Le CNR-MAT



Le 21 octobre 2011