

MAT et échanges plasmatiques



17^{ème}
**CONGRÈS
DE LA SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
D'HÉMAPHÉRÈSE**

**PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMAPHÉRÈSE :
FARHAD HESHMATI**

**PRÉSIDENT DU CONGRÈS :
TARIK KANOUNI**

**MONTPELLIER
CORUM**

DU MERCREDI 7 AU VENDREDI 9 NOVEMBRE 2018

Symposium OCTAPHARMA 8 Novembre 2018
Dr Steven Grangé, Site constitutif - CNR MAT
Service de Réanimation Médicale CHU Rouen
steven.grange@chu-rouen.fr

Déclaration de liens d'intérêt

S Grangé déclare les liens suivants:

- Alexion (congrès, symposiums)
- Ablynx (Advisory board)
- Octapharma (congrès, symposiums)

MAT et échanges plasmatiques

- 1) Indications...**ou non?**
- 2) Naviguer **rapidement** vers le diagnostic pour **adapter les thérapeutiques et améliorer le pronostic**
- 3) **Comment faire avec les traitements adjuvants?**





**PTT ou SHU
French Score**

Table 4. Association Between Patient Characteristics and ADAMTS13 Deficiency Using Multivariate Analysis.

Patient Characteristics	Adjusted Odds Ratio	95% CI	P Value
Creatinine level ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$ (2.26 mg/dL)	23.4	8.8–62.5	<.001
Platelet count $\leq 30 \times 10^9/\text{L}$	9.1	3.4–24.2	<.001
Positive ANA	2.8	1.0–8.0	<.05

Table 5. Internal Validation to Predict Severe ADAMTS13 Deficiency at Clinical Presentation.

	At Least 1 Positive Criterion	All 3 Criteria Positive
Sensitivity	98.8 (96.9–100)	46.9 (41.3–53.1)
Specificity	48.1 (38.9–59.3)	98.1 (94.4–100)
Positive predictive value	85.0 (82.6–87.7)	98.7 (96.4–100)
Negative predictive value	93.3 (85.2–100)	38.6 (35.8–41.9)

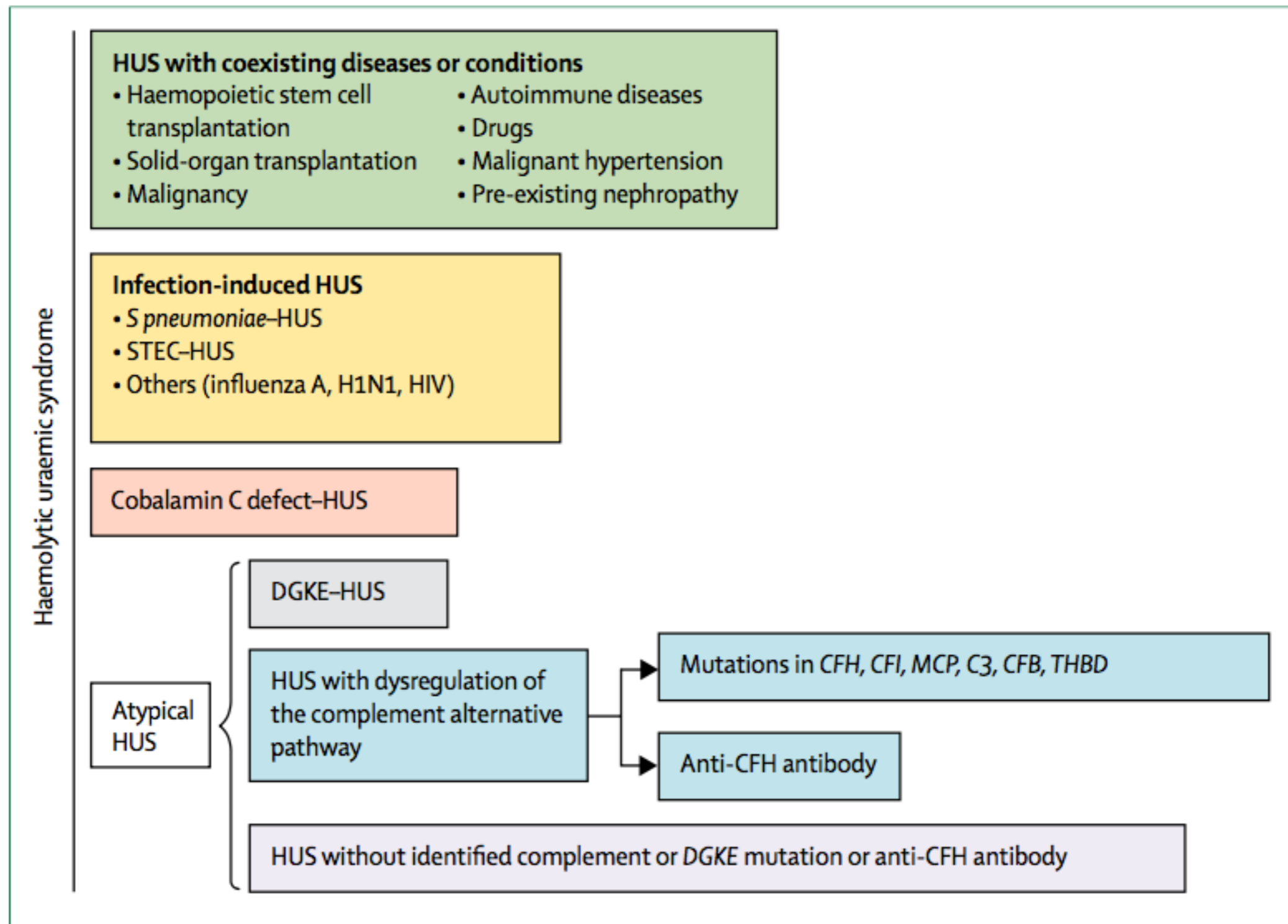


Figure 1: Classification of various forms of haemolytic uraemic syndrome

2016 International Haemolytic Uraemic Syndrome group classification. Adapted from Loirat and colleagues,¹ by permission of SpringerNature. HUS=haemolytic uraemic syndrome. STEC=shiga toxin-producing *Escherichia coli*. DGKE=diacylglycerol kinase ϵ . CFH=complement factor H. CFI=complement factor I. MCP=membrane-cofactor protein. C3=component 3. CFB=complement factor B. THBD=thrombomodulin.

Mme Dia Coline est admise aux urgences, adressée par son médecin traitant.

En effet, elle l'a vu il y a une **semaine maintenant pour des douleurs abdominales suivies de diarrhées glairo-sanglantes**. Ce jour, la symptomatologie abdominale a disparu mais le médecin l'a adressée aux urgences devant les résultats de la prise de sang réalisée quelques jours après le début des douleurs: Hb = 9.8 g/dl, réticulocytes = 180 g/l, **plaquettes = 86 giga/l, Urée = 15 mmol/l, Créatininémie = 237 µmol/l, LDH = 843 UI/l, Haptoglobine effondrée, présence de schizocytes sur le frottis**. Reste du bilan biologique sans particularités.

Cliniquement, la patiente est très **confuse** et l'interrogatoire difficile. Néanmoins, son entourage vous apprend qu'elle a **mangé du chevreuil** il y a une dizaine de jours à un banquet lors d'un baptême. Il n'y a pas eu d'autre cas chez les autres invités. La pression artérielle est normale.

Vous réalisez un « bilan de MAT ». Lequel?

Débutez vous des échanges plasmatiques?

Bilan initial

Examen biologique	Laboratoires	Enfant	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> Selles ou écouvillonnage rectal: <ul style="list-style-type: none"> Culture pour STEC (Mac Conkay pour 0157:H7) PCR (standard ou temps réel : \leq 4-6h) pour Stx (techniques rapides par immunochromatographie: bcp de faux positifs) Sérum: AC anti-LPS (8 sérotypes : 026, 055, 091, 0103, 0111, 0128, 0145, 0157) <p>Autres inconvénients: Sensibilité, lecture parfois difficile, existence de réactions croisées</p>	<ul style="list-style-type: none"> ~ tous les CHU Labo associé au CNR (P. Mariani, Microbiologie, R.Debré, Paris) CNR <i>E coli-Shigella</i> (Pasteur) 	+	+
Plasma (avant plasmathérapie) pour ADAMTS13: activité (technique de référence) ou Elisa (FRETS-VWF73 ou autres) si urgence (< 24h) \pm inhibiteur	<ul style="list-style-type: none"> ~10 labo en France (Elisa) Labo Hémato A. Béclère agnes.veyradier@abc.aphp.fr 	+	+
<ul style="list-style-type: none"> Plasma : homocystéine \uparrow, méthionine \downarrow, AMM \uparrow Urine: AMM \uparrow 	<ul style="list-style-type: none"> ~ tous les CHU 	+	-
ACAN, APL, HIV		-	+

Echanges plasmatiques: pas de bénéfice dans le SHU typique

Loirat et al. Pediatrics Nephrology 1988

Vous êtes médecin en Réanimation et êtes appelés par une interne de médecine interne pour une patiente de 72 ans hospitalisée pour bilan d'une AEG (perte de poids de 4 kgs en 2 mois). Elle n'a pas d'ATCD jusqu'ici en dehors d'un tabagisme actif à 80 PA. L'examen physique est sans particularités. Aires gg libres. Palpation mammaire normale. PA = 124/68 mm Hg.

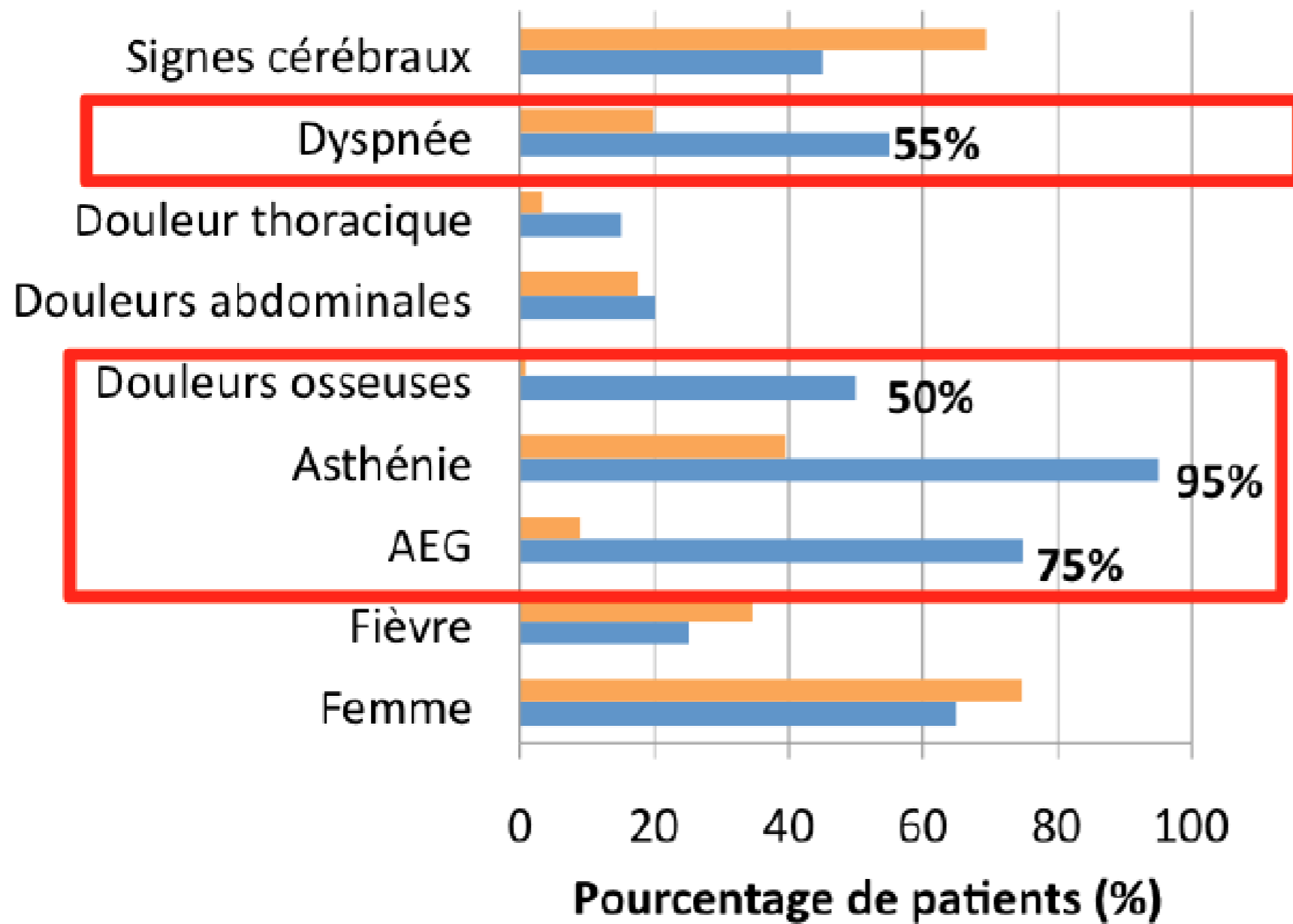
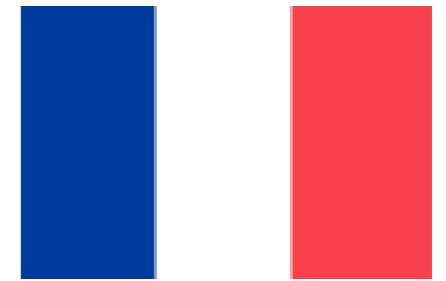
L'interne vous appelle car elle vient de diagnostiquer une MAT. En effet, l'Hb est à 9.3 g/dl, réticulocytes à 54 giga/l, plaquettes à 18 giga/l, haptoglobine effondrée, LDH 2458 UI/l, présence de schizocytes, créatinine = 72 μ mol/l.

Elle vous appelle pour réaliser des échanges plasmatiques en toute urgence.

Que faites-vous?
Des échanges plasmatiques?

Au dessus de 60-65 ans, se méfier
de la MAT paranéoplasique avant
de débiter des soins coûteux

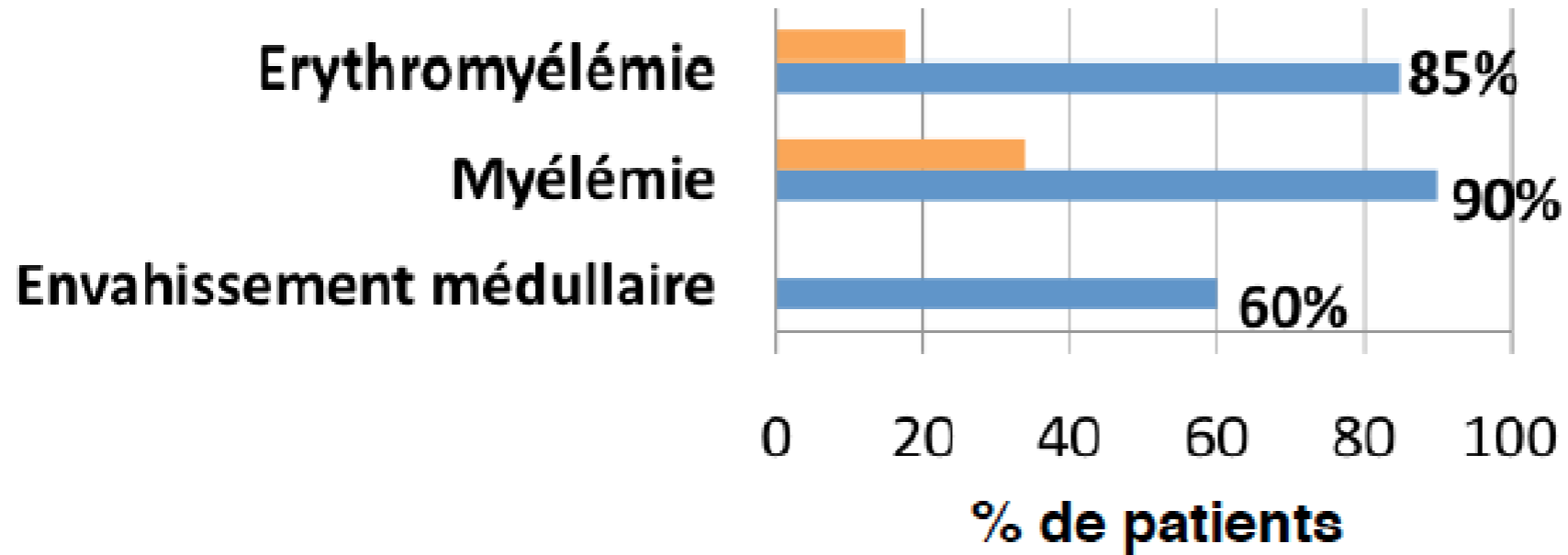
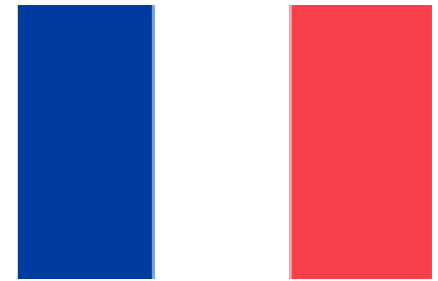
MAT paranéoplasiques



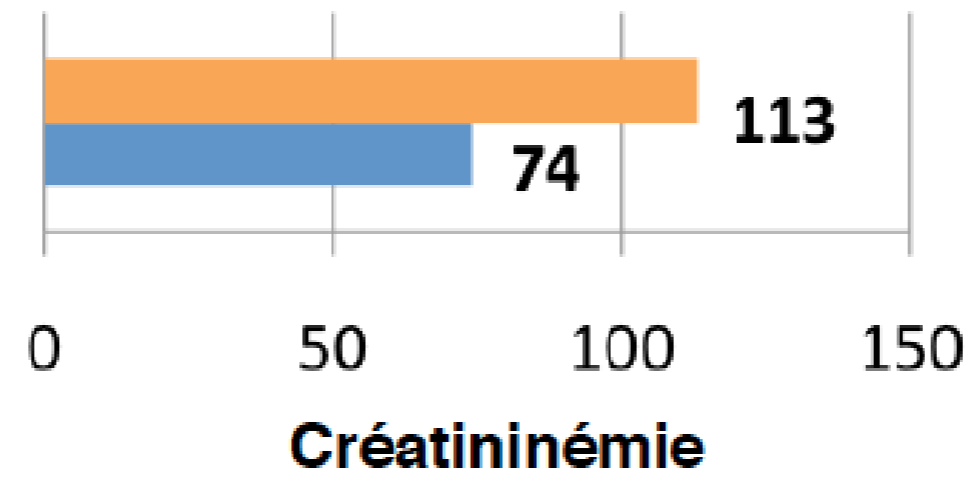
MAT idiopathique
MAT-C

Etude rétrospective
01/09/2000 ← → 01/07/2007
20 MAT-C
134 MAT-idiopathique

MAT paranéoplasiques



- MAT idiopathique
- MAT-C



Quelle néoplasie rechercher?

TABLE 1. Malignancies Associated With MAHA

Cancer Site	No.
Gastric	44
Breast	36
Prostate	23
Lung	16
CUP	12
Abdominal	10
Genitourinary	3
Endocrine tumor	6
Other tumor	4
Lymphoma	14

Revue de la littérature depuis 1979
168 cas de MAT associées à un cancer



MAT révélatrice d'une rechute dans
20% des cas

Pronostic

	Francis (n = 10)	Oberic (n = 20)	Ducos (n = 17)
Survie à J30	10 %	50 %	
Survie à 2 ans		5 %	
Survie à J3			29 %

Oberic et al. The oncologist 2009
Francis et al. The oncologist 2007
Ducos et al. Future Oncology 2014

MAT induites par la mitomycine et la gemcitabine

	MITOMYCINE	GEMCITABINE
Délai d'apparition	Durée de traitement > 1 an	5 à 8 mois après début ttt
Incidence	2-15% Toxicité dose dépendante (+++ si dose cumulée > 50-60mg/m ²)	0,25-0,4% Toxicité dose dépendante (20 g/m ² ; Nombre de cycles > 18)
Clinique	MAT VASCULAIRE IRA, anémie hémolytique et thrombopénie HTA et OAP	MAT « INTRARENALE » IRA, Protéinurie, HTA, parfois pas de schizo (12.5%)
Histologie	Mésangiolyse+++ Atteinte artériolaire constante Lésions chroniques	
Pronostic	Mortalité 75% à M4 (IRA)	Mortalité 60% (++ K)

Giroux et al. AJKD 1985

Desrame et al. Rev Med Interne 2005

Ntukidem et al. Cancer chemoter pharmacol 2010

Blake-haskins et al. Clin Cancer Res 2011

Données actuelles les moins fragiles

Is Therapeutic Plasma Exchange Indicated for Patients with Gemcitabine-Induced Hemolytic Uremic Syndrome?

Ethan McCaleb Gore,¹ Benjamin Scott Jones,¹ and Marisa B. Marques^{2*}

¹University of South Alabama College of Medicine, Mobile, Alabama

²Department of Pathology, Division of Laboratory Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

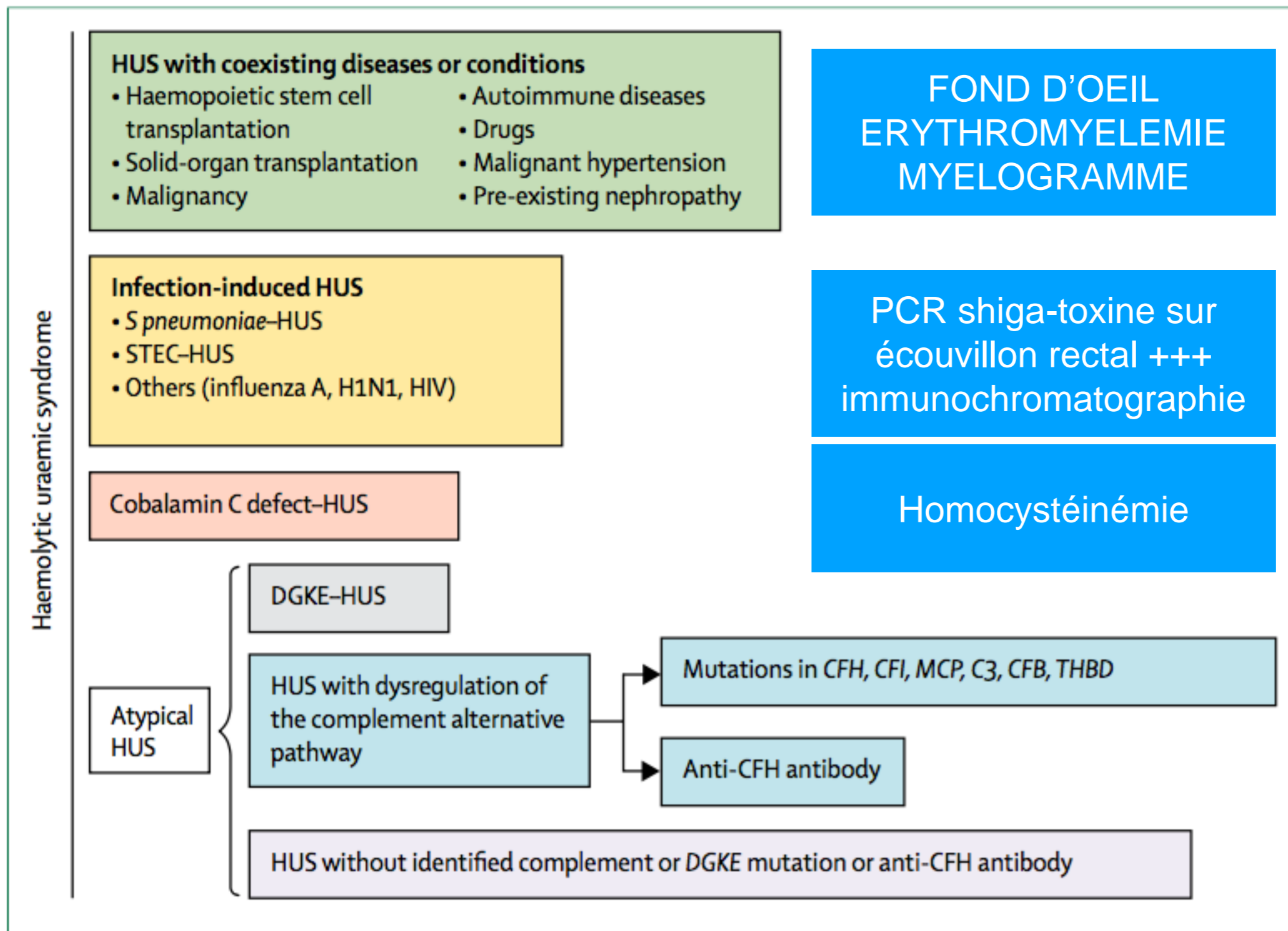
Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) has been described as an uncommon complication of gemcitabine. In this review, we discuss the diagnosis of gemcitabine-induced aHUS (GiHUS) and the published experience with therapeutic plasma exchange (TPE). To illustrate GiHUS, we present a patient who developed hypertension and peripheral edema while receiving gemcitabine and subsequently was found to have thrombocytopenia, hemolytic anemia, renal failure, and normal ADAMTS-13 activity. Although laboratory parameters improved on suspending gemcitabine, they worsened after reinstatement of the drug. Thrombocytopenia and hemolysis ceased once the drug was permanently discontinued without therapeutic plasma exchange (TPE). The pathological characteristics of GiHUS suggest damage of the glomeruli endothelial lining, leading to occlusion by fibrin-rich thrombi. Among 26 patients described in the literature not treated with TPE, 56% recovered from GiHUS, whereas only 30% of 18 patients treated with TPE did. The difference in recovery rate may have been confounded by the severity of GiHUS as suggested by the rate of dialysis in each group: 10/26 (38%) patients who did not receive TPE were dialyzed compared with 11/18 (61%) of those who had plasma exchange. Thus, although the currently available evidence is not decisive for use or non use of TPE, we suggest that the most important therapeutic intervention in GiHUS is discontinuation of the drug. Apheresis medicine specialists should be aware of this specific type of aHUS and provide treatment advice based on the currently available evidence. *J. Clin. Apheresis* 24:209–214, 2009. ©2009 Wiley-Liss, Inc.

McCaleb Gore et al. Journal of Clinical Apheresis 2009

« Among 26 patients described in the literature not treated with Plasma Exchange, 56% recovered from HUS whereas only 30% of 18 patients treated with TPE did. »

17 (39%) patients en rémission complète (hématologique et rénale) après l'arrêt du gemzar

15 patients ont développé une insuffisance rénale chronique



Heures
ouvrables

24-48h

Figure 1: Classification of various forms of haemolytic uraemic syndrome

2016 International Haemolytic Uraemic Syndrome group classification. Adapted from Loirat and colleagues,¹ by permission of SpringerNature. HUS=haemolytic uraemic syndrome. STEC=shiga toxin-producing *Escherichia coli*. DGKE=diacylglycerol kinase ε. CFH=complement factor H. CFI=complement factor I. MCP=membrane-cofactor protein. C3=component 3. CFB=complement factor B. THBD=thrombomodulin.

Plasmathérapie et SHUa

- Traitement de première intention chez l'adulte
- Eculizumab en première intention chez l'enfant (sauf si Ac anti-facteur H = urgent), complications des cathéters veineux centraux avec EP +++
- PFC riches en CFH, CFI, CFB, C3 (mais pas de MCP ni de THBM = protéines transmembranaires non circulantes)
- Avantage théorique des échanges VS perfusion simple de PFC = soustraction des CFH, CFI, CFB, C3 mutés, des Ac anti CFH +/- autres facteurs pro-agrégants/cytokines contribuant aux lésions microvasculaires
- Essais thérapeutiques anciens (pas de RCT): pas de bénéfice de la plasmathérapie mais mélange SHU-STECC, SHUa, PTT + délais d'initiation des EP différents
- EP quotidiens 60 ml/kg x 5 jours puis espacement. Soluté de remplacement = plasma

Loirat et al. *Pediatr Nephrol* 2015

Rafat et al. *Revue de médecine interne* 2017

Plasmathérapie = ttt de première intention mais...

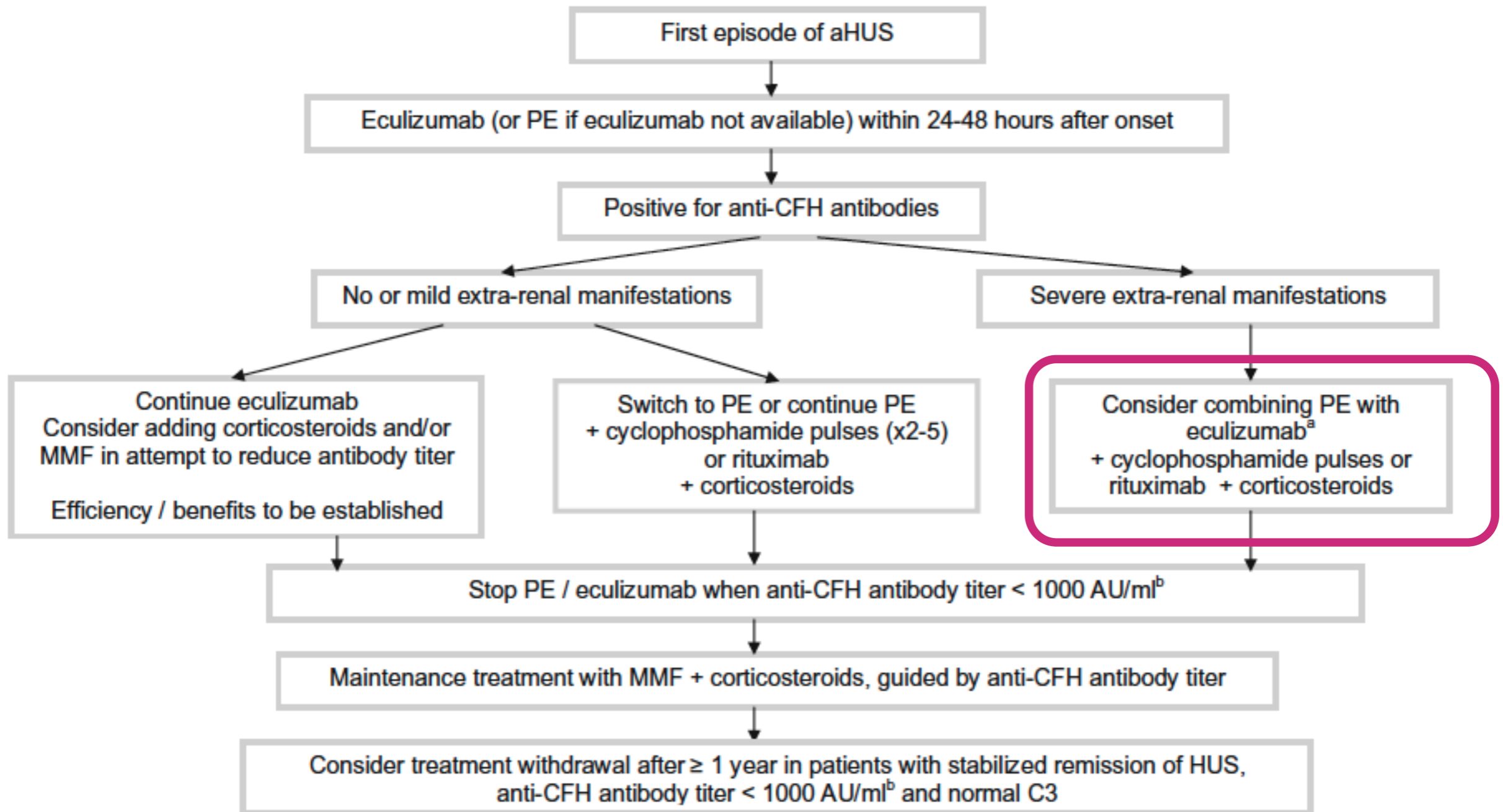
	Children			Adults				
	Pre-eculizumab era		Ecuzumab	Pre-eculizumab era		Ecuzumab		
	French cohort ² (n=89)	Italian cohort ³ (n=149)	Trial 3 ^{139,140} (n=22)	French Cohort ² (n=89)	Italian cohort ³ (n=149)	Trial 1 ^{141,142} (n=17)	Trial 2 ^{143,142} (n=20)	Trial 4 ^{143,144} (n=41)
First episode	16%	46%
6-month follow-up	9%	6%	10%	15%
1-year follow-up	29%	..	9%	56%	..	6%	10%	15%
2-year follow-up	12%	10%	..
3-year follow-up	..	48%	67%
5-year follow-up	36%	64%

For a detailed table legend see the appendix (pp 27,28). HUS=haemolytic uraemic syndrome.

Table 2: Percentage of patients with atypical HUS who progressed to end-stage renal disease or who died in four prospective trials of eculizumab compared with the Italian and French registries of the pre-eculizumab era

Echanges plasmatiques et traitements médicamenteux des MAT

- Rituximab
- Caplacizumab
- Eculizumab



Loirat et al. *Pediatr Nephrol* 2015

An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children

1 échange plasmatique d'1h réduit d'environ 50% les concentrations d'eculizumab

2.5 Dose Adjustment in Case of Plasmapheresis, Plasma Exchange, or Fresh Frozen Plasma Infusion

For adult and pediatric patients with aHUS and adult patients with gMG, supplemental dosing of Soliris is required in the setting of concomitant plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion (PE/PI) (Table 2).

Table 2: Supplemental Dose of Soliris after PE/PI

Type of Plasma Intervention	Most Recent Soliris Dose	Supplemental Soliris Dose With Each Plasma Intervention	Timing of Supplemental Soliris Dose
Plasmapheresis or plasma exchange	300 mg	300 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	Within 60 minutes after each plasmapheresis or plasma exchange
	≥600 mg	600 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	
Fresh frozen plasma infusion	≥300 mg	300 mg per infusion of fresh frozen plasma	60 minutes prior to each infusion of fresh frozen plasma

Mme Syl

- ATCD: RGO, tabagisme actif
- ATCD obstétricaux: G4P2, 2 IVG, 2 césariennes sous AG
- MDV: vit avec son époux, 2 enfants, animatrice dans un foyer pour personnes âgées
- Cs° à 32 SA + 3j pour flou visuel + paresthésies -> pré-éclampsie sévère -> césarienne (2 CGR, 1 PFC, 1 CPA) -> petit garçon de 1,8 kgs
- En Réanimation: PA = 180/110 mmHg, oedèmes des lombes, céphalées, ROT normaux

	EXAMENS	20/02/16 18:20	20/02/16 19:50	20/02/16 20:25	20/02/16 23:00	21/02/16 00:45	21/02/16 02:35	21/02/16 08:45	21/02/16 16:00	22/02/16 07:00
1	VS									
2	Hématies	3,08			2,67	2,57	2,45	1,89	3,24	3,07
3	Hémoglobine g/dL	8,9			7,8	7,6	7,2	5,5	9,7	9,0
4	Hématocrite	0,25			0,22	0,22	0,21	0,16	0,28	0,26
5	V.G.M.	81,8			# 83,1	84,0	84,5	# 83,6	# 85,2	83,7
6	Leucocytes	11,8			11,3	9,8	13,4	13,4	13,1	17,6
7	PN.Neutro	8,66			9,70	# Annulé	# Annulé			
8	PN.Eosino	0,09			0,03					
9	PN. Baso.	0,04			0,02					
10	Lymphocytes	2,18			1,03					
11	Monocytes	0,83			0,52					
12	Autres	#				#	#			
13	Plaquettes	10	9		31	20	13	25	9	9
14	T.P	# 94			# 86			# 78		# 86
15	T.C.A mal./tém.	# 1,23			# 1,13			# 0,92		# 1,32
16	Complexes sol.									
17	P.D.F. plasmatiques									
18	Fibrinogène		5,68		4,12			4,16		5,24

13 séances d'échanges plasmatiques

PTT : Traitement

- **Echanges plasmatiques** > perfusions de PFC dans les PTT, à privilégier dans les formes sévères

Rock et al. NEJM 1991

Coppo et al. Medicine 2003

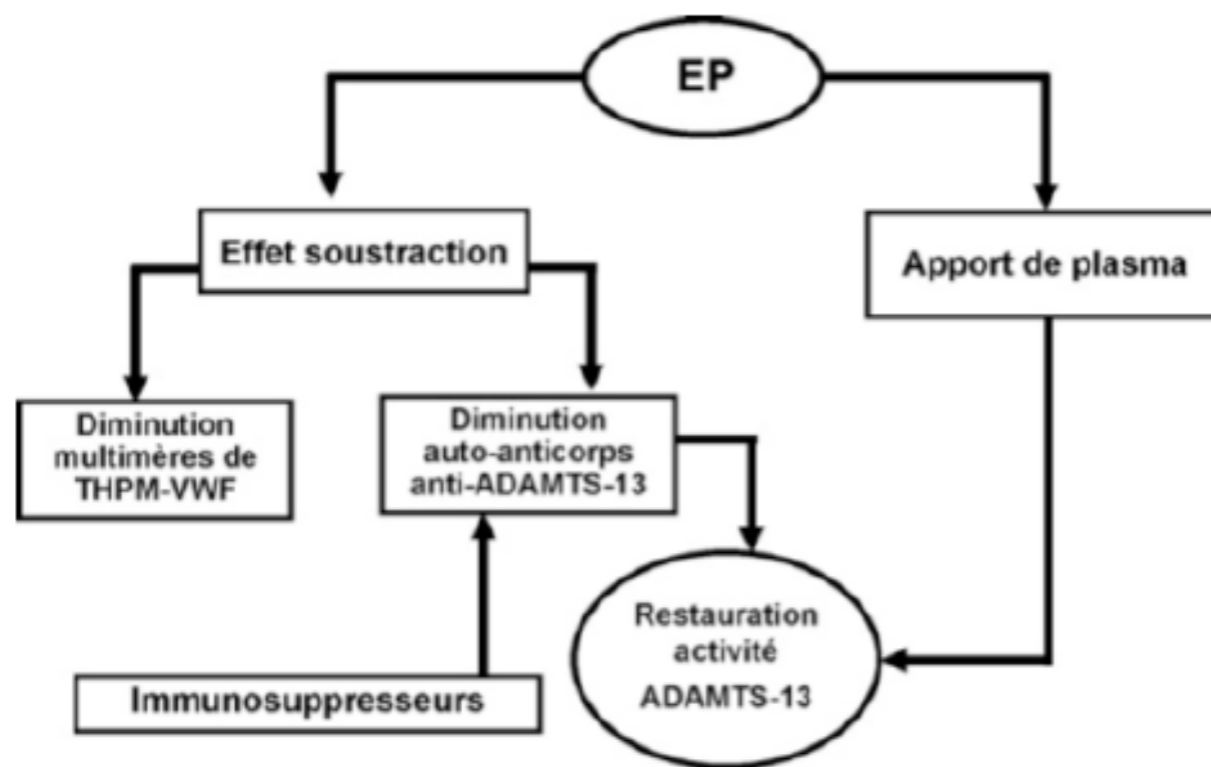


Fig. 3. Effets des échanges plasmatiques (EP). ADAMTS-13 : *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-1 motifs* ; THPM-VWF : multimères de facteur Willebrand de très haut poids moléculaire.

Echanges quotidiens 60 ml/kg jusqu'à normalisation des plaquettes > 150000, puis espacement des EP/48H

Place du rituximab et du caplacizumab dans le traitement d'attaque en cours de discussion

Activité adams 13 < 5%

PTT réfractaire aux EP avec atteinte neurologique (AVC ischémique sylvien superficiel droit), myocardique (élévation des troponines) et oculaire (soulèvement choroidien minime au niveau maculaire en faveur d'un syndrome d'effusion uvéale)

Chez cette patiente présentant un PTT particulièrement réfractaire avec atteinte multiviscérale, les échanges plasmatiques ont été « intensifiés ».

Comment?



ORIGINAL ARTICLE

Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience

Myriam Soucemarianadin^{1,2}, Ygal Benhamou^{1,3,4}, Yahsou Delmas^{1,5}, Claire Pichereau^{6,7},
Eric Maury^{1,6,7}, Frédéric Pène^{1,8,9}, Jean-Michel Halimi^{1,10,11}, Claire Presne^{1,12}, Jean-Marc Thouret²,
Agnès Veyradier^{1,13,14}, Paul Coppo^{1,6,15,16}

Patients PTT du registre MAT

19 patients ont bénéficié de 2 EP/jour entre 2008 et 2014

Double-échanges associés au rituximab dans 16/19 cas

Durée médiane pour les double-EP = 3 jours (2-22)

Chez 6 patients, maladie réfractaire (n= 4) ou exacerbation (n = 2) malgré les double-échange

1 seul décès, 18 rémissions au bout de 25 jours (13-68)

-> Stratégie efficace chez les patients les + réfractaires

Echanges plasmatiques et traitements médicamenteux des MAT

- Rituximab

- Caplacizumab

- Eculizumab

Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center

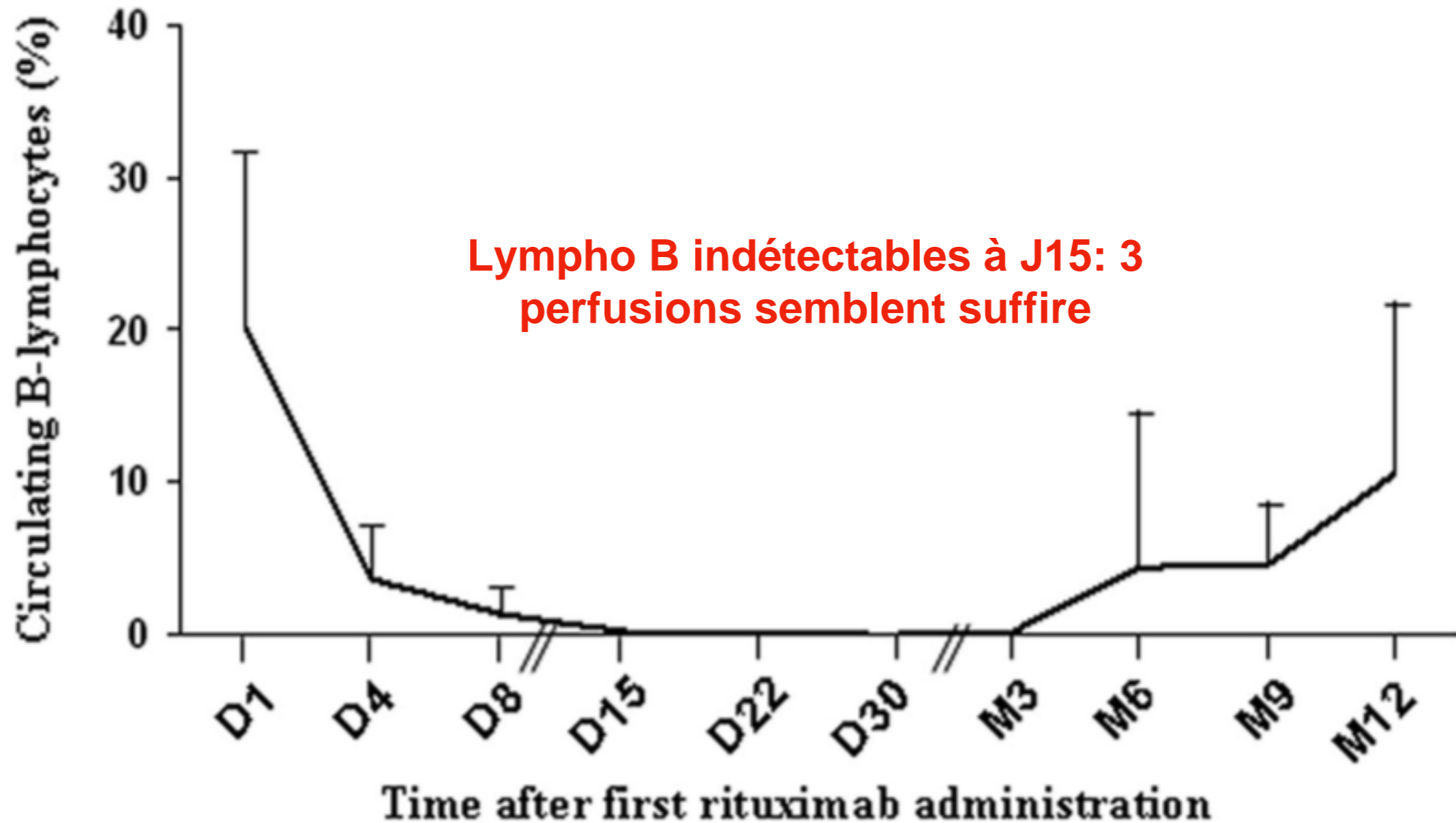
Etude prospective CNR-MAT

22 patients avec réponse sub-optimale aux EP (Plq pas multipliées par 2 et persistance élévation LDH à J4)

4 injections de Rituximab à J1, J4, J8 et J15 à 375 mg/m²

Comparaison à une cohorte historique n'ayant pas reçu de rituximab

Diminution de la durée médiane pour atteindre une rémission durable



J4: Diminution LB circulants de 80% vs baseline

J8: Diminution de 99% vs baseline

LB indétectables après M3

Rituximab J1, J4, J8, J15 efficace malgré les échanges plasmatiques quotidiens

Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study

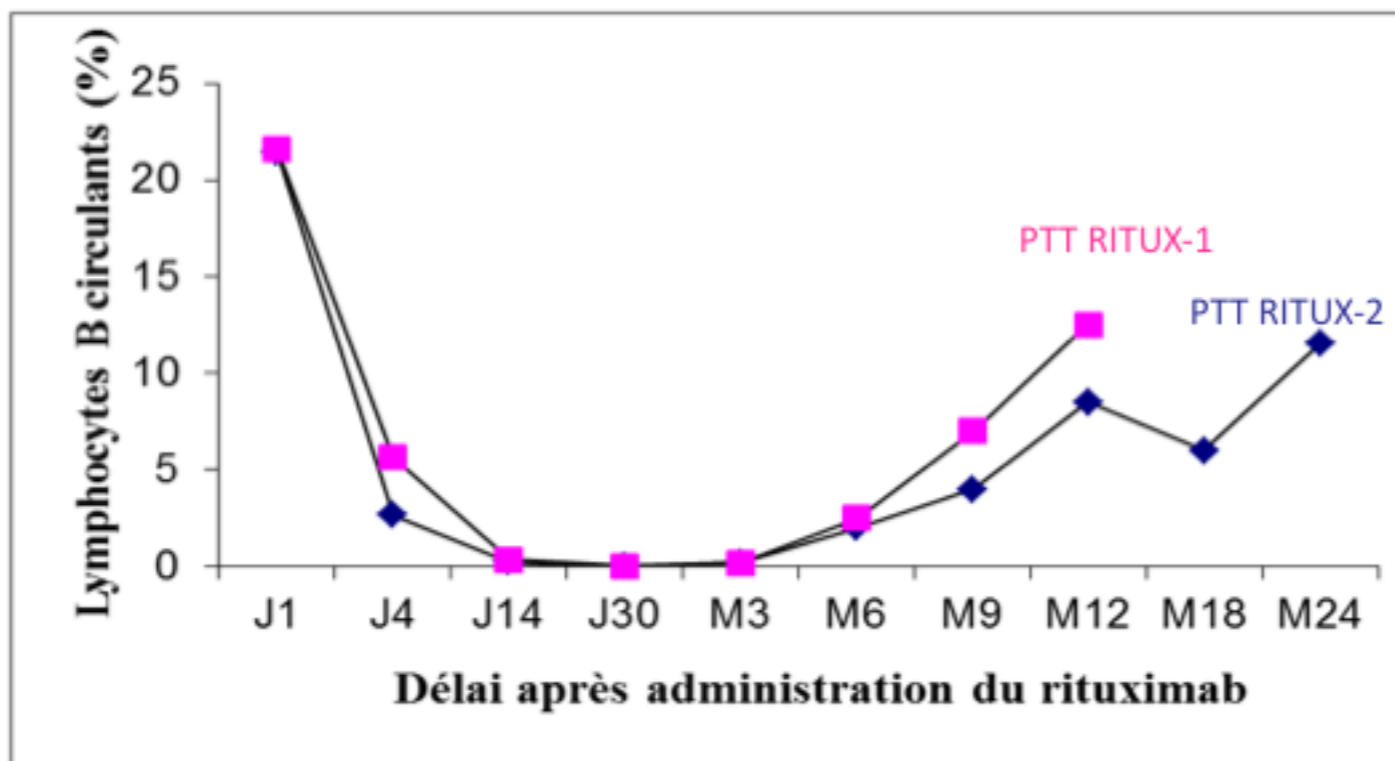


Résultats

14 patients ont eu un J1-J4 (CD19 < 1% à J14)

10 patients ont eu un J1-J4-J15 en raison de lympho B tjs détectables à J14
(> 1% des lymphocytes totaux)

Pas de différence non plus sur les rechutes tardives



2 +/- 1 perfusions de rituximab sont suffisantes

Echanges plasmatiques et traitements médicamenteux des MAT

- Rituximab

- **Caplacizumab**

- Eculizumab

Caplacizumab et échanges plasmatiques

- Caplacizumab = Anticorps monoclonal de type nanobody qui se fixe sur le domaine A1 du vWF
- Première dose de 10 mg IV avant le 1er échange (entre 6h et 15 min dans les essais), puis 10 mg/j SC à la fin de chaque échange
- Si schéma à 2 échanges par jour: 1 injection de 10 mg par jour après les 2 échanges
- Schéma d'administration non influencé par les échanges (Diminution du capla de environ 500 à 300 ng/ml entre le début et la fin de l'EP)
- Mais schéma des échanges possiblement influencé à l'avenir par le caplacizumab avec un arrêt des échanges plasmatiques sans décroissance quand plq > 150 giga/l (moins d'EP dans les études Titan et Hercule)

Conclusion

- Echanges plasmatiques en urgence devant une MAT d'étiologie indéterminée
- MAIS il existe des moyens rapides de faire un diagnostic différentiel pour adapter les thérapeutiques et pour améliorer le pronostic des patients présentant un PTT ou un SHUa
- S'entourer des experts, centres de compétences, CNR-MAT: c'est une maladie rare, mais grave