

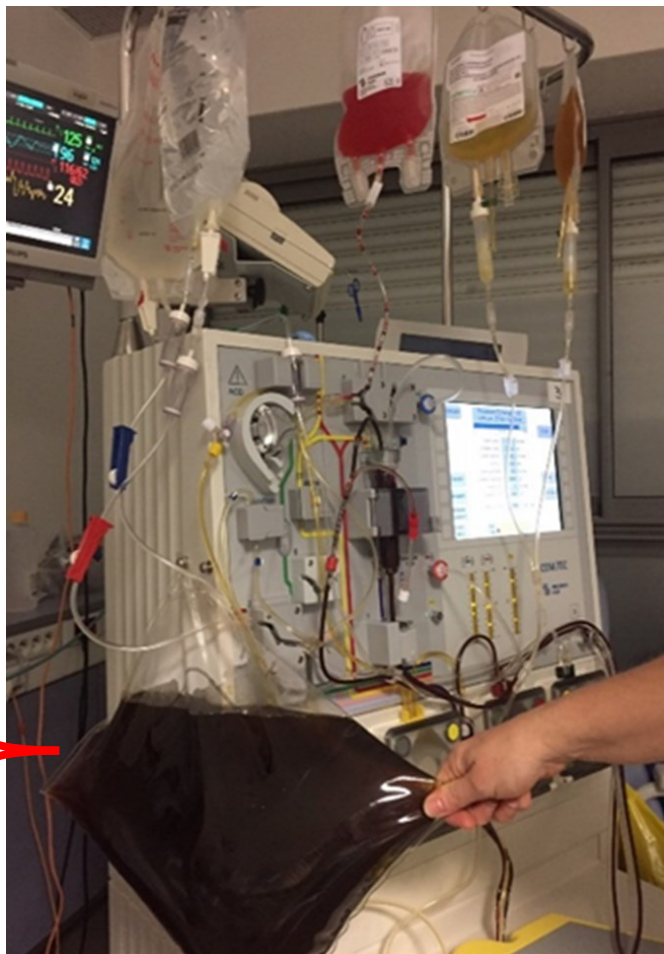
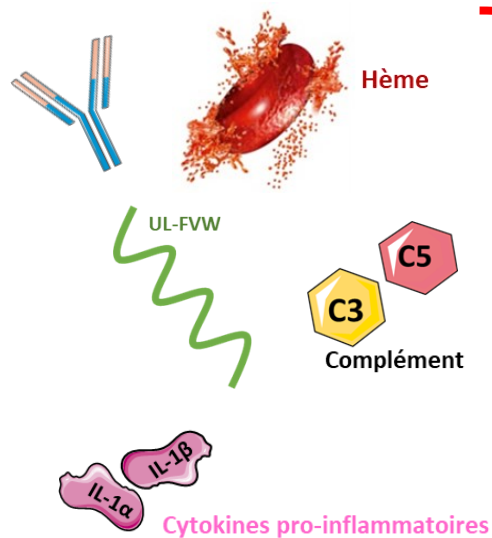


En 2026, quelle place pour les échanges plasmatiques dans le traitement du PTT auto- immun à la phase aigüe?

Docteur Pascale Poullin
Service d'Hémaphérèse, CRMR MAT Marseille
CHU La Conception, Marseille



Les patients avec défaillance d'organe sévère



EP 1



EP 3



Les patients avec défaillance d'organe sévère

Patients exclus de l'étude MAYARI : «Those presenting with severe neurological (ie, coma, seizures) or severe cardiac disease (cTnl > 5 × ULN)»

Critères ?

- Coma glasgow < 8
- Etat de mal epileptique, déficit neurologique
- Choc cardiogénique
- Atteinte cardiaque (seuil Troponine ?)



Triplette : cortisone-échanges-caplacizumab-rituximab
2 ou 3 échanges suffisants ?



Les patients à risque hémorragique

Exclus de TITAN, HERCULES, MAYARI, les patients avec :

- Hémorragie active cliniquement significative ou à risque hémorragique élevé
- Traitement chronique connu par un anticoagulant qui ne peut pas être arrêté en toute sécurité (antivitamines K, HBPN, AINS et autre que l'aspirine)

Concerne essentiellement les sujets âgés

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project)

	Number of patients with adverse events (%)	Description ^b
Major bleeding	24 (2.4) ^a	- Massive digestive bleeding (N = 10); - Abundant menorrhagia with a decrease in hemoglobin level of at least 2 g/dL (N = 3); - Massive bleeding at the catheter site insertion (N = 2); - Hemoptysis with underlying pneumopathy (including one SARS-COV-2 infection) (N = 2); - Intracerebral hemorrhage (N = 3), including one hemorrhagic transformation of stroke; - Severe epistaxis requiring hemostatic surgery (N = 1); - Periorbital hemorrhage with blurred vision (N = 1);



Les patients à risque hémorragique



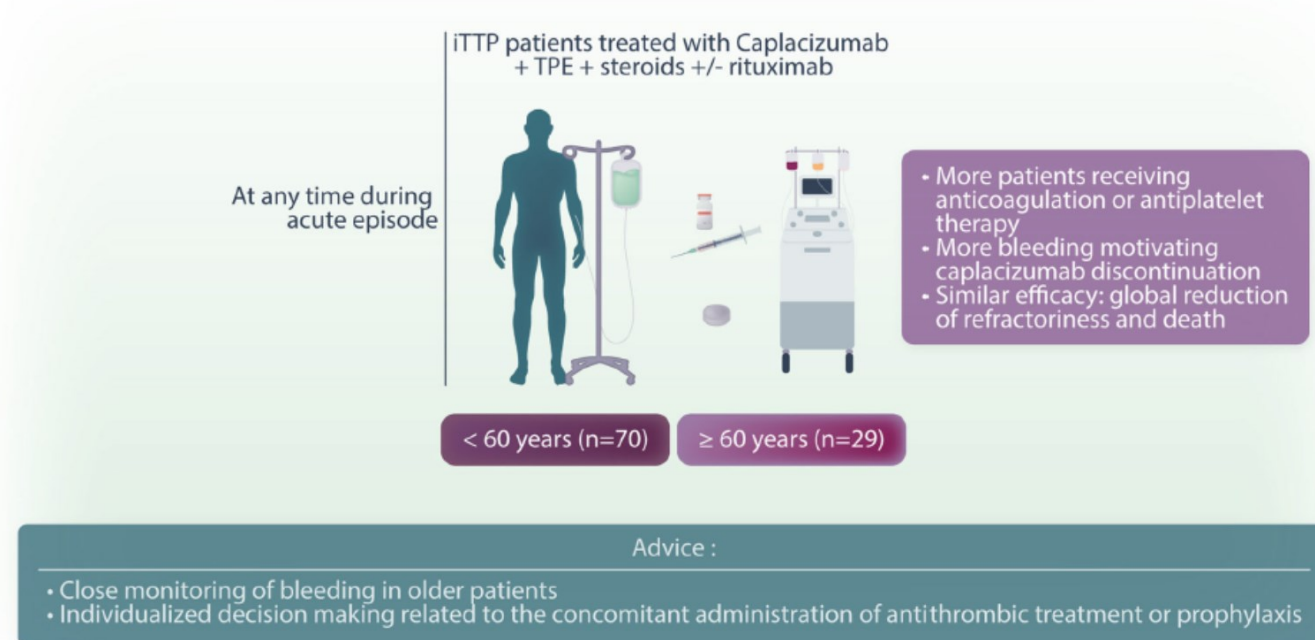
Caplacizumab treatment in elderly patients with iTTP: Experience from the Spanish TTP Registry

TABLE 3 Bleeding events and anticoagulation or antiplatelet therapy during caplacizumab treatment.

Caplacizumab bleeding risk and occurrence	Age <60 n (%)	Age ≥60 n (%)	p
Patients under anticoagulation/antiplatelet therapy at diagnosis	1 (1.4)	3 (10.3)	0.074
Bleeding that motivates caplacizumab delay	0 (0)	1 (3.4)	0.293
Bleeding that does not motivate caplacizumab delay ^a	25 (35.7)	12 (41.4)	0.823
Bleeding while on caplacizumab that motivates treatment cessation	1 (1.4)	5 (17.2)	0.008

Note: Bold value indicates statistically significant p value.

^aAt the time of caplacizumab initiation.





Les patients à risque hémorragique



Caplacizumab treatment in elderly patients with iTTP: Experience from the Spanish TTP Registry

TABLE 3 Bleeding events and anticoagulation or antiplatelet therapy during caplacizumab treatment

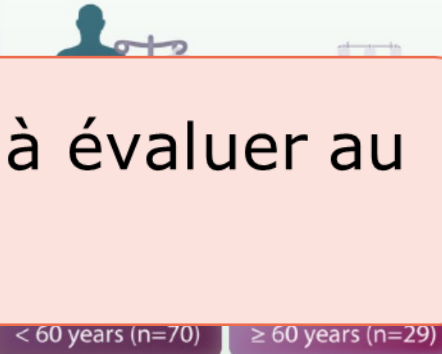
Caplacizumab bleeding risk			
Patients under anticoagulation or antiplatelet therapy at diagnosis			
Bleeding that motivates caplacizumab discontinuation			
Bleeding that does not motivate caplacizumab delay ^a	25 (35.7)	12 (41.4)	0.823
Bleeding while on caplacizumab that motivates treatment cessation	1 (1.4)	5 (17.2)	0.008

Note: Bold value indicates statistically significant *p* value.

^aAt the time of caplacizumab initiation.

Bénéfice/risque du caplacizumab à évaluer au cas par cas

iTTP patients treated with Caplacizumab + TPE + steroids +/- rituximab



• More patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy
• More bleeding motivating caplacizumab discontinuation
• Similar efficacy: global reduction of refractoriness and death

Advice :

- Close monitoring of bleeding in older patients
- Individualized decision making related to the concomitant administration of antithrombotic treatment or prophylaxis



Grossesse et caplacizumab ?

Très peu de données : 4 cas publiés (+ 1 expérience personnelle)

Caplacizumab expose à un risque d'hémorragies maternelles et fœtales (passage transplacentaire): contre-indication

Auteurs	Age patiente	Grossesse (SA)	Traitement Initial PTT	Evolution phase initiale	Introduction Capla	Evolution PTT sous capla	Evolution grossesse	Hémorragies
Kühne <i>BJH 2022</i>	36 ans	17 +1	17 EP CS Imurel	Réfractaire	Tardive 27 SA + ciclo Ritux	Favorable Plaquettes normales J3	ITG 21 SA Mort fœtale (ischémie placentaire)	0
Odetola <i>BJH 2023</i>	30 ans	28	2 EP + CS	Exacerbation	30 SA + 5	Favorable Plaquettes normales J4	Césarienne 33 SA Nné en BS	0
Jacob <i>Cureus 2023</i>	32 ans	6 gémellaire	3 EP + CS	Exacerbation	Tardive 7 SA + 10 EP + ritux	Favorable Plaquettes normales JX	Mort fœtale Curetage 8 SA	0
Schimmer <i>BJH 2024</i>	27 ans	25 + 6	2 EP + CS	Exacerbations	32 SA + 5	Favorable Plaquettes normales J4	Césarienne 38 SA Nné en BS	0
Cas personnel 2024 (non publié)	30 ans	20 SA	4 EP + CS + capla + Ritux J8	Favorable	Frontline dés J2 20 SA + ritux	Favorable Plaquettes normales J5 Stop J15	Jusqu'au terme 39 SA AVB Nné en BS	0

First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy

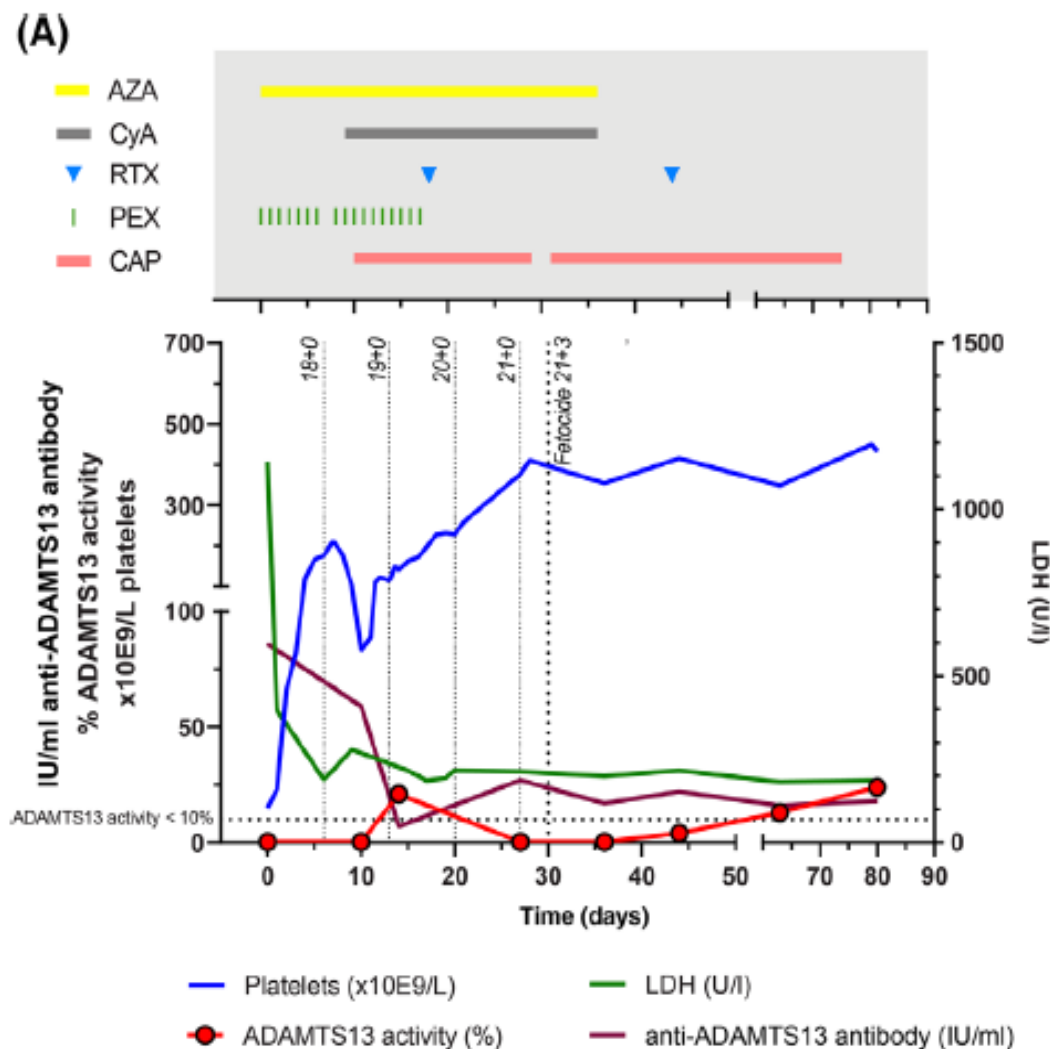
Kühne et al, Br J Haematol, 2022, 196, e27-e45



Table I. Basic clinical features.

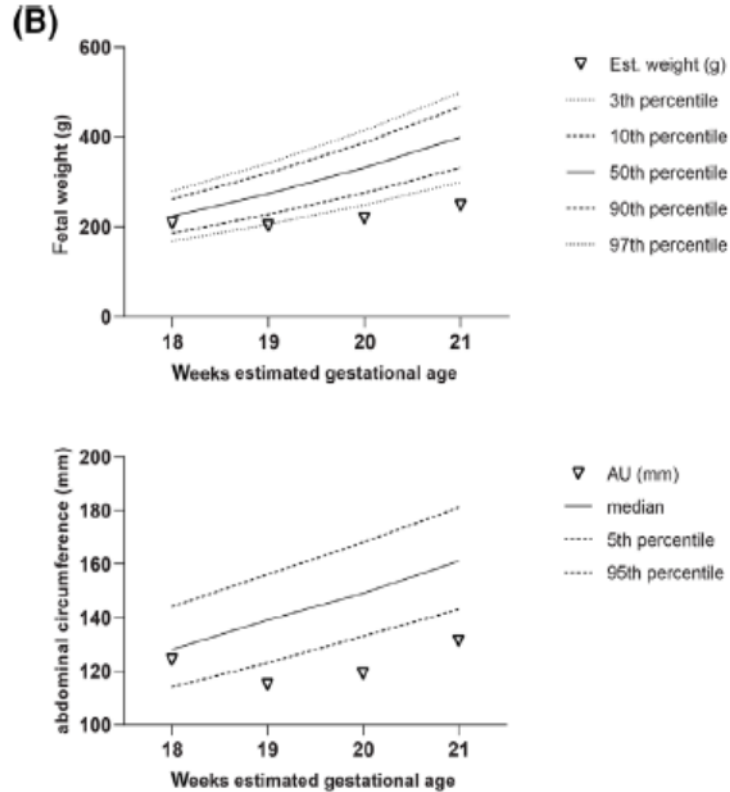
Age, years	36
Weeks of gestation at initial presentation	17 + 1
Weeks of gestation at fetocide	21 + 3
Initial symptoms	Nausea, emesis
Total number of acute iTTP episodes	7
Years since last acute iTTP episode	3
Initial platelet count, $\times 10^9/l$ (< 150)	15
Initial white blood cell count, $\times 10^9/l$ (4,4–11,3)	10,2
Initial LDH, U/l (< 250)	1143
Initial CRP, mg/l (< 5 mg/l)	39,1
Initial schistocytes on peripheral blood smear, /1000 erythrocytes	2
Initial haptoglobin, g/l (0,30–2,00)	$< 0,2$
Plasmic score	7
Initial ADAMTS13 activity, % (> 10)	0,3
Initial anti-ADAMTS13 antibody, U/ml (< 16)	86
Initial treatment	PEX, steroids, azathioprine
Time to platelet count normalisation after initial start of PEX, days	5
Days until start of caplacizumab after initial presentation	10
Time to platelet count normalization after start of caplacizumab, days	3
Additional immunosuppressive treatment	RTX, CyA
Total number of PEX sessions	17

PEX, plasma exchange; RTX, rituximab; CyA, cyclosporine.



First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy

Kühne et al, Br J Haematol, 2022, 196, e27-e45



Retard de croissance fœtale sévère
Développement d'un oligohydramnios et d'une anasarque placentaire

Interruption de la grossesse à 21 SA

Analyse du placenta : thromboses, pas d'hématome rétroplacentaire.

Etude du transfert transplacentaire de caplacizumab de la mère au fœtus :

- Le caplacizumab est retrouvé dans le liquide amniotique et le sang fœtal au-dessus de la limite de détection du test à une concentration de 50 ng/ml, ce qui correspond à une concentration cinq à dix fois inférieure à celle du sang maternel

Le scénario le plus plausible est la formation de microthrombi placentaires avant l'utilisation du caplacizumab

Les auteurs plaident en faveur d'une introduction précoce du caplacizumab



Grossesse et caplacizumab ?

- 4 observations hétérogènes, limitées à des PTT réfractaires aux EP et cortisone
- Dans 1 cas (Kühne et al), introduction caplacizumab jugée trop tardive avec évolution défavorable, conduisant à une interruption de grossesse
- Passage transplacentaire du caplacizumab semble limité (Kühne et al)
- Pas de complications hémorragiques néonatales, ni dans le post-partum



Grossesse et caplacizumab ?

- 4 observations hétérogènes, limitées à des PTT réfractaires aux EP et cortisone
- Dans l'évolution  Recul trop limité pour se passer des échanges
Place pour recombinant ADAMTS 13* ?
- Passage A discuter en RCP MAT et grossesse
- Pas de complications hémorragiques néonatales, ni dans le post-partum



Exacerbations sous caplacizumab

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project)

	Caplacizumab group (N = 1015)	Control group (N = 510)	P-value
Clinical response	99%	94%	<0.0001
Refractoriness	1%	10.1%	<0.0001
Time to death from first TPE (days)	11 (9–33)	7 (4–9)	0.01
Time to clinical response (days)	5 (4–8)	6 (4–12)	<0.0001
Number of TPE to achieve clinical response	5 (4–8)	7 (4–16)	<0.0001
Exacerbation rate	4% ^a	32%	<0.0001
	(N = 867)	(N = 320)	
Time to ADAMTS13 activity $\geq 20\%$ from first TPE (days)	29 (17–50)	31 (17–65)	0.07
Within 28 days (n)	430 (49.6%)	150 (47%)	0.47
Within 29–56 days (n)	260 (30%)	73 (23%)	<0.05
>56 days (n)	177 (20.4%)	97 (30%)	<0.001

Abbreviations: TPE, therapeutic plasma exchange; ADAMTS13, A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs; member 13. ^aWhile on caplacizumab treatment. Continuous variables are provided as median (Q1–Q3); qualitative variables are provided as percentage of patients in the respective treatment group with valid data. P-value was considered significant when <0.05.

Table 2: Key secondary outcomes according to therapeutic groups.



Exacerbations sous caplacizumab

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (The Capla 1000+ project)

	Caplacizumab group (N = 1015)	Control group (N = 510)	P-value
Clinical response	99%	94%	<0.0001
Refractoriness	1%	10.1%	<0.0001
Time to death from first TPE (days)	11 (9–33)	7 (4–9)	0.01



Reprise des échanges

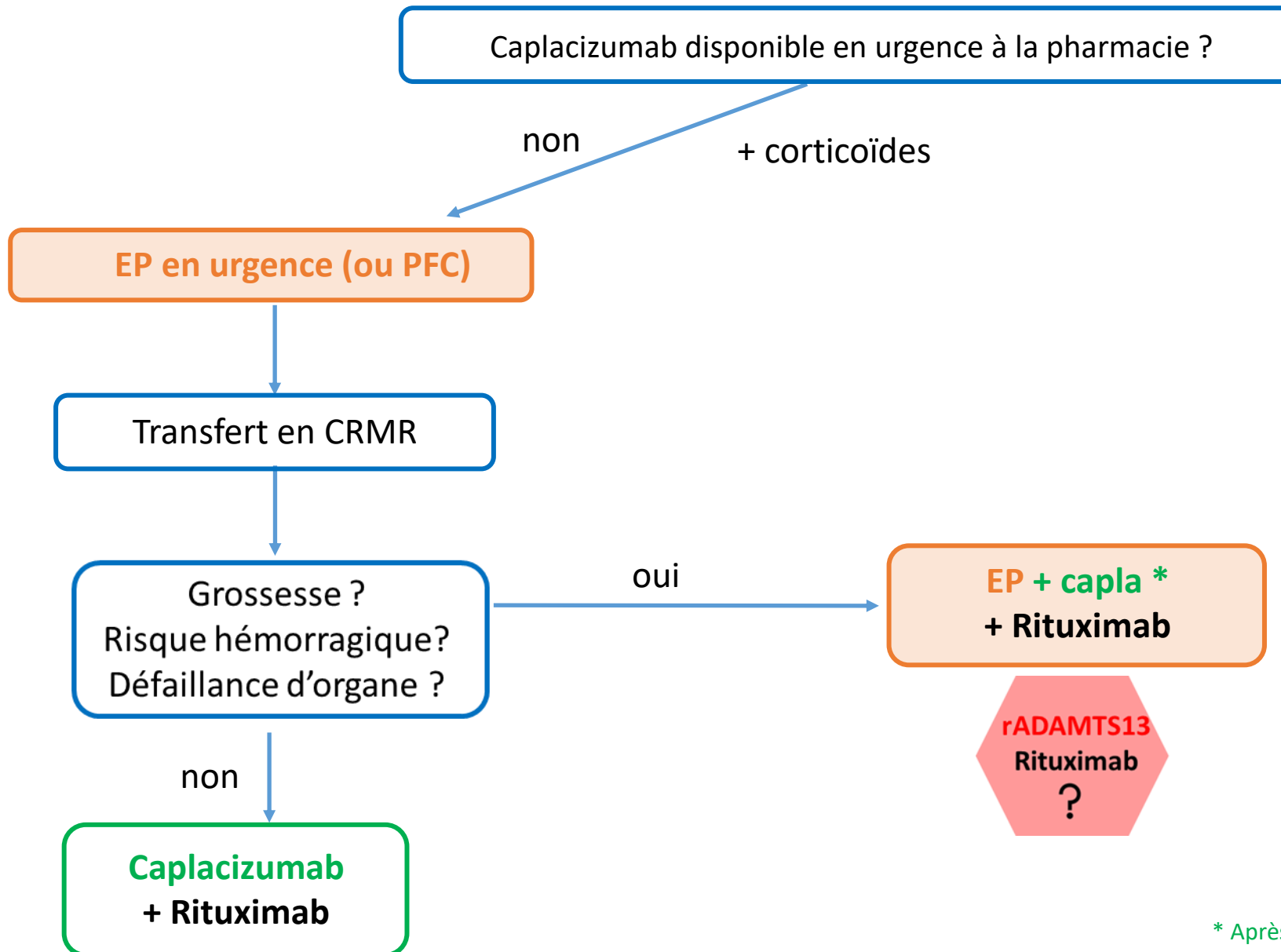
>56 days (n)	177 (20.4%)	97 (30%)	<0.001
Abbreviations: TPE, therapeutic plasma exchange; ADAMTS13, A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin-1 motifs; member 13. ^a While on caplacizumab treatment. Continuous variables are provided as median (Q1–Q3); qualitative variables are provided as percentage of patients in the respective treatment group with valid data. P-value was considered significant when <0.05.			
Table 2: Key secondary outcomes according to therapeutic groups.			



?

Proposition de prise en charge d'un PTTi
à la phase aiguë en 2026-2027

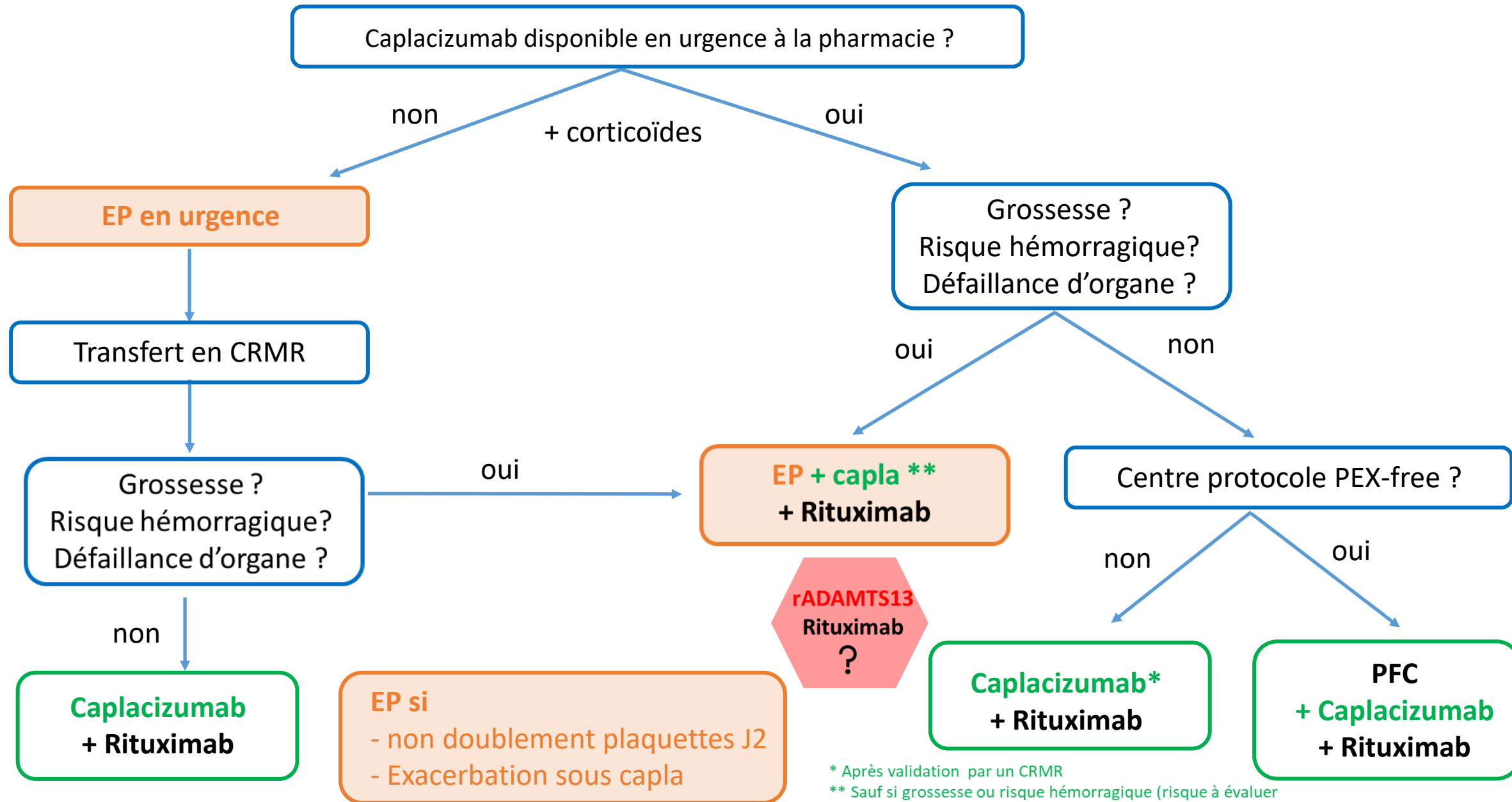
PTTi



* Après validation par un CRM

** Sauf si grossesse ou risque hémorragique (risque à évaluer au cas par cas)

PTTi



* Après validation par un CRMR

** Sauf si grossesse ou risque hémorragique (risque à évaluer au cas par cas)

Caplacizumab est disponible dans 30 pays à date

