

LORRAINE-CHAMPAGNE



Type de plasma utilisé et évolution des patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique

Cohorte multicentrique nationale du Centre National de Référence des
MicroAngiopathies Thrombotiques (**CNR-MAT**) de 2005 à 2010

Etude collaborative EFS/ Centre National de Référence des MAT

EFS Lorraine Champagne (EFS LC)

Investigateurs Coordonnateurs :

Dr Sylvie GROSS, Directrice EFS Lorraine Champagne;
Dr Thierry SCHNEIDER, Directeur EFS Pays de la Loire

Co-Investigateur Coordonnateur:

Dr Suzanne MATHIEU-NAFISSI, Unité d'hémaphérese thérapeutique

Responsables scientifiques:

Pr Thomas LECOMPTE Adresse actuelle : Service d'Hématologie, HUG Genève, Suisse

Dr Marie TOUSSAINT-HACQUARD, EFS LC / Service d'Hématologie Biologique CHU Nancy

Chargée d'étude et de recherche

Lysiane CHEVREUX, EFS LC

CNR-MAT



Coordonnateur : Professeur Paul COPPO

Hôpital Saint Antoine - Assistance publique - Hôpitaux de Paris
Service d'hématologie clinique

Professeur Agnès VEYRADIER

Hôpital Antoine Bécclère - Assistance publique - Hôpitaux de Paris
Service d'hématologie biologique, INSERM U770

Technicienne de recherche clinique : Sandrine MALOT

Ensemble des centres de soins

Ensemble des centres de compétence

CIC-EC INSERM - CIC 1433

Méthodologie, analyse statistique

Pr Francis GUILLEMIN,
Marc SOUDANT

Centre d'Epidémiologie Clinique, CIC-EC Inserm,
Service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique, CHU de Nancy



Traitement de référence du **PTT = échanges plasmatiques**



Efficacité démontrée avec du **plasma frais congelé (sécurisé)**

(Rock et al.1991 ; Henon P.1992 ; Coppo et al. 2003)

En France, plusieurs types de plasma sont délivrés :

- PFC se

☞ PVA SD

☞ PVA IA

☞ (PVA BM)

Plasmas traités (inactivation de pathogènes) en vue d'une atténuation du risque de transmission d'agents infectieux



Existe-t-il des différences entre les préparations disponibles en France en terme d'efficacité dans le traitement du PTT ?

Données disponibles: au total 390 patients étudiés (Yang et al, Transfusion 2012)

- **Petites séries** de patients avec des **critères d'efficacité variables** selon les études et **puissance statistique insuffisante** pour conclure (Brunskill et al. 2007)
- **PFC vs PDC (plasma dépourvu de cryoprécipité)**
 - Rothele et al 2000 (n=35)
 - Zeigler et al 2001 (n=29) **PFC= PDC**
 - Rock et al, 2005 (n=52)
- **PVA SD vs PFC**
 - Horowitz et al.1998, n=18 **PVA SD (US) = PFC**
- **PVA IA vs PFC**
 - Mintz et al. 2006, (n= 35) **PVA IA = PFC**
- **PVA BM vs PFC**
 - De la Rubia et al. 2001, (n=20)
 - Alvarez-Larran et al. 2004, (n=56)
 - Del Rio Garma et al. 2008, (n=102)

PFC > PVA BM

Transfusion de plasma thérapeutique :

Produits, indications

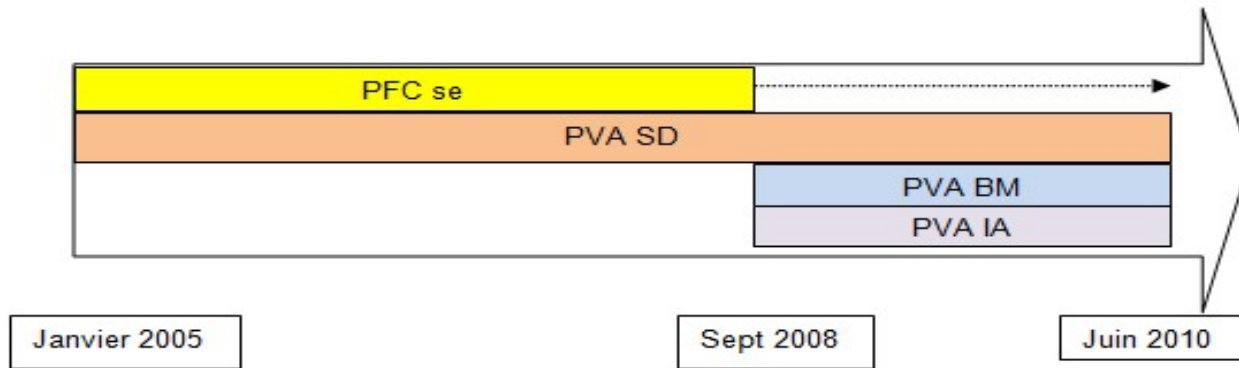
Argumentaire

Juin 2012

Conclusion

« Les études comparant les différentes présentations de plasma autorisées en France n'ont montré **aucune différence significative avec le PFC-Se**. Cependant, **il s'agit d'études de faible effectif et ne permettant pas des conclusions robustes statistiquement**. Les 2 seules études sont l'une des trois études consacrée au plasma dépourvu de cryoprécipité et celle consacrée au PFC-IA. **Aucune de ces études n'a été dimensionnée pour rechercher une équivalence entre les différents plasmas.** »

- Il s'agit d'une **étude observationnelle de cohorte, rétrospective**:
- entre le **1er janvier 2005** et le **30 juin 2010**:



Distribution du plasma par l'EFS selon les régions en fonction des centres de production et de l'autosuffisance ⇒ **Pas de choix du plasma par le prescripteur** sauf contexte spécifique

- Recueil des **données cliniques et biologiques** sur la base du registre du CNR-MAT complété par les données EFS

Inclusion

- Homme ou femme d'âge ≥ 18 ans
- **Episode INITIAL de PTT acquis idiopathique** survenu entre le 1er janvier 2005 et le 30 juin 2010

Le diagnostic repose sur les signes suivants : anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie, présence d'auto-Ac anti-ADAMTS 13 et présence ou non de fièvre, d'une atteinte neurologique, d'une atteinte rénale

Objectif principal :

Déterminer si le **type de plasma** utilisé lors des échanges plasmatiques est un **facteur prédictif de l'évolution clinique du patient** sur la base des critères de jugement suivants :

- le **délai de réponse au traitement**, en considérant comme critère principal la normalisation de la numération plaquettaire
($> 150 \times 10^9/L$ pendant au moins 48H)
- le **nombre total d'échanges plasmatiques**
- le **volume total de plasma**
- les **taux d'états réfractaires**, de **ré-évolutivité précoce** (< 30 jours) et de **rechutes** (≥ 30 jours) du PTT

La cohorte étudiée

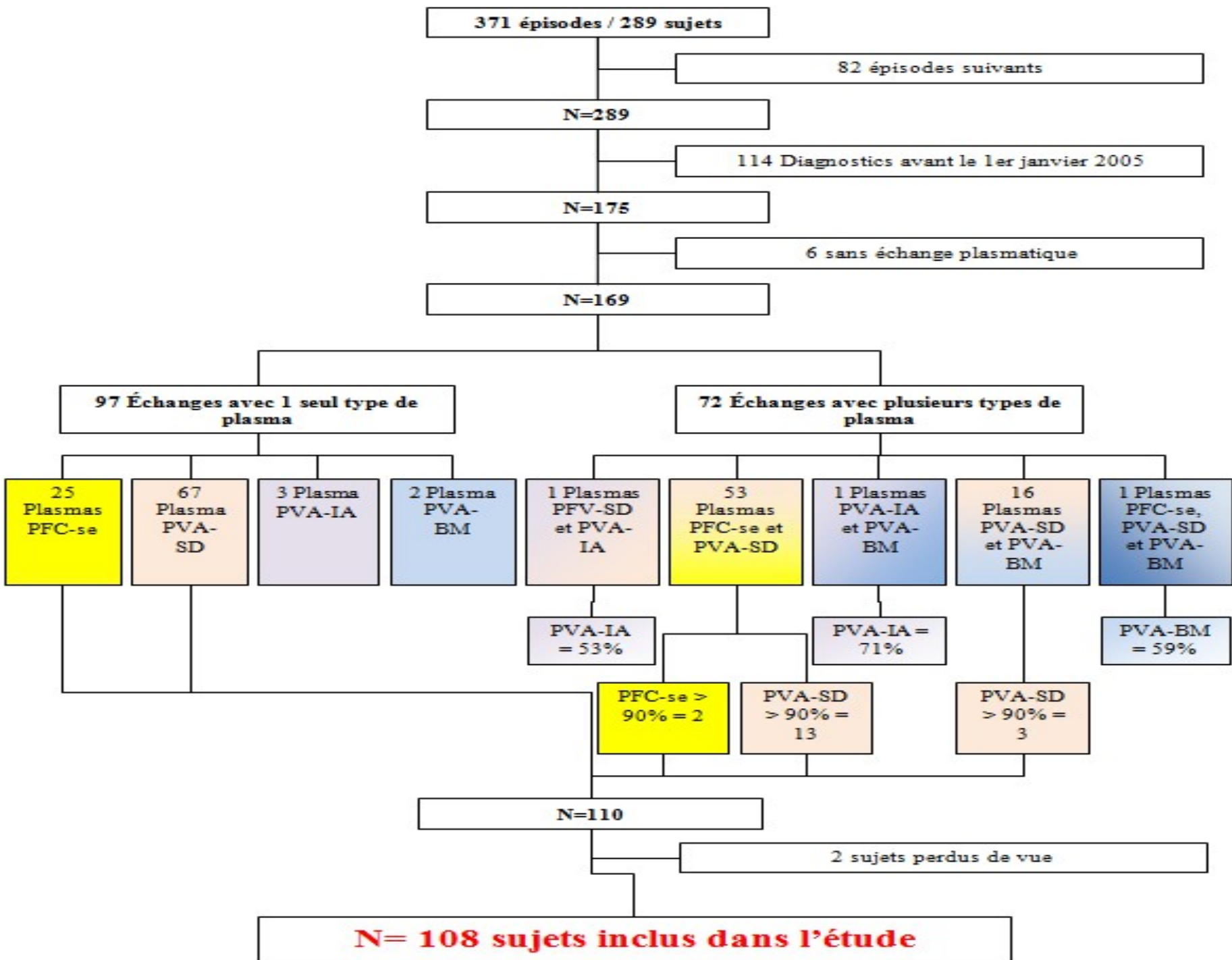
1- stratégie d'analyse

Méthodologie retenue

Choix d'une analyse restreinte aux **épisodes initiaux**

Stratégie de prise en charge pouvant être différente lors des épisodes ultérieurs (ré-évolutivité ou rechute) :

- délai de prise en charge plus court
- association à d'autres stratégies médicamenteuses
- possibilités d'EP intensifs...



Faible nombre d'épisodes avec :

- **plasma PVA IA** : 3 échanges avec 100% PVA-IA et 2 échanges avec PVA-IA mais mélangé à d'autres plasmas en proportion < 90%
- **plasma PVA BM** : 2 échanges avec 100% PVA-BM et 18 échanges avec PVA-BM mais mélangé à d'autres plasmas en proportion < 90%

⇒ Non-inclusion de ces épisodes dans l'analyse



**Analyse PVA-SD (n=81) versus PFC-se (n=27)
pour 108 patients**

Résumé de la STRATEGIE D'ANALYSE

- Traitement par épisodes initiaux
- Plasma unique ou ratio 90/10
- Analyse PVA-SD versus PFC-se
- Étude sur 108 épisodes

La cohorte étudiée

2- descriptif univarié

Données démographiques

	<u>N</u>	<u>%/moyenne</u>	<u>ET</u>	<u>médiane</u>	<u>min</u>	<u>max</u>
Sexe						
Masculin	31	28.7%				
Féminin	77	71.3%				
Age	108	39.7	16.1	37.0	18.0	83.0
< 40 ans	59	54.6%				
Plus de 40 ans	49	45.4%				
Poids	108	71.4	16.6	70.6	41.5	118.0

Année du diagnostic – répartition sur la période d'étude



Données cliniques

	<u>N</u>	<u>%</u>
Manifestations neurologiques ou sur d'autres organes		
Aucune	29	26.9
Non neurologique uniquement	5	4.6
Neurologique uniquement	64	59.3
Neurologique et non neurologique	10	9.3

Données biologiques

	N	%/moyenne	ET	médiane	min	max
Numération plaquettaire (G/L)	108	18	17	14	2	141
Hémoglobine (g/dL)	108	8.1	2.0	7.9	2.7	12.5
Numération de réticulocytes (G/L)	77	188	121	169	1	667
Schizocytes						
Manquant	5					
0	1	1%				
+	37	35.9%				
++	65	63.1%				
Créatininémie (µM)	104	106	65	88	42	515
LDH (UI/L)	100	2 406	1 697	2 040	341	9 360
Présence d'Auto-AC anti ADAMTS13 neutralisants						
Manquant	8					
Non	13	13%				
	87	87%				

La prise en charge

	<u>N</u>	<u>moyenne</u>	<u>ET</u>	<u>médiane</u>	<u>min</u>	<u>max</u>
Délai (en jours) entre l'admission et le diagnostic	108	4.1	9.1	1.0	0.0	63.0
Délai (en jours) entre l'admission et le premier échange plasmatique	108	4.7	9.3	2.0	0.0	66.0

Traitement par EP: PVA SD n= 81/ PFCse n= 27

	<u>N</u>	<u>moyenne</u>	<u>ET</u>
Durée totale d'échanges (j)	94	15.2	11.1
Nombre total d'échanges	93	15.5	11.1
Volume de plasma échangé (L)	108	58.7	47.6
Volume total de plasma échangé/poids(ml/kg)	108	836	652

Formes de description des traitements utilisés au début épisode

	<u>N</u>	<u>%/moyenne</u>	<u>médiane</u>	<u>min</u>	<u>max</u>
Corticoïdes	82/108	75.9%			
Dose initiale (mg/kg/j)	53	2.2	1.0	1.0	18.2
Rituximab	3/108	2.8%			
cnr-mat	8/108	7.4%			

Réponse au traitement

	N	%/moyenne	ET	Médiane	Min	Max
Délai en jour pour obtenir NP >150G/L (j)	98	17.8	14.4	15	2	72
<i>Délai en jour pour obtenir normalisation LDH (j)</i>	36	12.7	8.9	11	1	39
<i>Délai en jour pour obtenir la disparition des signes neurologiques</i>	5 (/98)	4.4	4.0	3.0	1	11
Décès avant normalisation plaquettaire	10/108	9.3%				
Délai en jour de survenue du décès (j)	10 (à noter: 1 patient décédé après normalisation à 130 j)	9	7.4	6	1	22

Evolution favorable à 12 mois: 35/108 patients soit 32%

Réponse au traitement absente ou insuffisante

	N	Pourcentage
PTT réfractaire	17 /108 Manquant n=1	15.9%
Réévolutivité précoce < 30j	56/108 Manquant n=1	52.3 %
Rechute	14/108 Manquant n=11	14.4%

Traitements additionnels

	N	Pourcentage
Rituximab	50 /108	46.3%
Vincristine	7/108	6.5 %
Splenectomie	3/108	2.8%

Descriptif bivarié selon le type de plasma

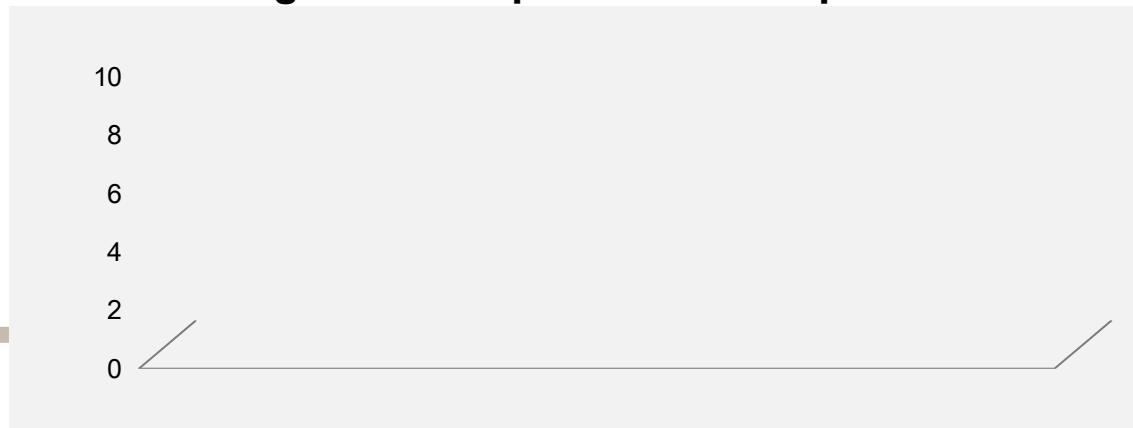
Données démographiques

PFC Se

PVA SD

	<u>N</u>	<u>%/moyenne</u>	<u>ET</u>	<u>N</u>	<u>%/moyenne</u>	<u>ET</u>
Sexe						
Masculin	9	33.3%		22	27.2%	
Féminin	18	66.7%		59	72.8%	
Age						
Classe d'âge	27	40.7	17.7	81	39.4	15.7
< 40 ans	16	59.3%		43	53.1%	
Plus de 40 ans	11	40.7%		38	46.9%	
Poids						
	27	69	14.8	81	72.2	17.2

Année du diagnostic – répartition sur la période d'étude



Données biologiques

	PFC Se			PVA SD			p**
	N	%/moyenne	ET	N	%/moyenne	ET	
Total							
Numération plaquettaire (G/L)	27	20	27	81	17	13	0.4919
Hémoglobine (g/dL)	27	8.6	2.2	81	7.9	1.9	0.1043
Numération de réticulocytes (G/L)	18	181	128	59	190	120	0.7941
Schizocytes							0.3211
Manquant				4			
0	1			0	0%		
+							
++	10	3.8%		27	35.1%		0.6417
Créatininémie (µmol/L)	10	38.5%		50	64.9%		0.8302
LDH (ui/L)	15	57.7%		79	108	71	0.3139
Ac anti ADAMTS13 neutralisants	25	101	46.2	78	2 387	1 742	
Manquant							
Non	22	2 476	1 561	7			
Oui	1			8	10.8%		0.6691
Activité sérique de l'ADAMTS13 (%)	5	19%		66	89.2%		
	21	81%		80	0.7	2.4	

** Test du Chi2 pour les variables qualitatives et test issu d'une analyse de variance pour le

Descriptif traitement

	PFC se (n=27)			PVA SD (n=81)			p**
	N	moyenne	ET	N	moyenne	ET	
Durée totale d'échanges (j)	26	18.1	12.1	68	14.1	10.5	0.1205
Nombre total d'échanges	26	18.1	12.1	67	14.5	10.6	0.1655
Nombre d'unités de plasma	27	267	198	81	291	223	0.6223
Volume de plasma échangé (L)	27	53.5	39.5	81	60.4	50.1	0.5142
Volume total de plasma échangé/poids(ml/kg)	27	795	613	81	849	668	0.7084

** Test du Chi2 pour les variables qualitatives et test issu d'une analyse de variance pour les variables quantitatives

Caractéristiques des EP selon le type de plasma utilisé

Traitement instauré au diagnostic	N	moyenne	ET	Médiane	Min	Max
PFC Se	27					
Durée totale d'échanges (j)	26	18.1	12.1	15.5	1	44
Nombre total d'échanges	26	18.5	17.7	15.5	1	44
Nombre d'unités de plasma	27	267	198	211	9	758
Volume de plasma échangé (L)	27	53.5	39.5	42.2	1.8	151.6
Volume total de plasma échangé/poids(ml/kg)	27	795	613	660	26	2527
PVA SD	81					
Durée totale d'échanges (j)	68	14.1	10.5	12	1	63
Nombre total d'échanges	67	14.5	10.6	12	1	63
Nombre d'unités de plasma	81	291	223	217	15	955
Volume de plasma échangé (L)	81	60.4	50.1	43.4	3	240
Volume total de plasma échangé/poids(ml/kg)	81	850	668	637	32	3333

Tolérance - Effets indésirables

Effets indésirables survenus au cours de l'échange plasmatique	N		%		PFC se (n= 27)		PVA SD (n= 81)		p**
	N	%	N	Pourcentage	N	Pourcentage			
Non	93	86.1	19	70.4	74	91.4	<ul style="list-style-type: none"> · réaction allergique/malaise vagal, · toxidermie, · chocs anaphylactiques, · vomissements, · convulsions, · Suspicion de TRALI, · OAP 	0.0063	
Oui	15	13.9	8	29.6	7	8.6			

** Test du Chi2 pour les variables qualitatives et test issu d'une analyse de variance pour les variables quantitatives.

Réponse au traitement

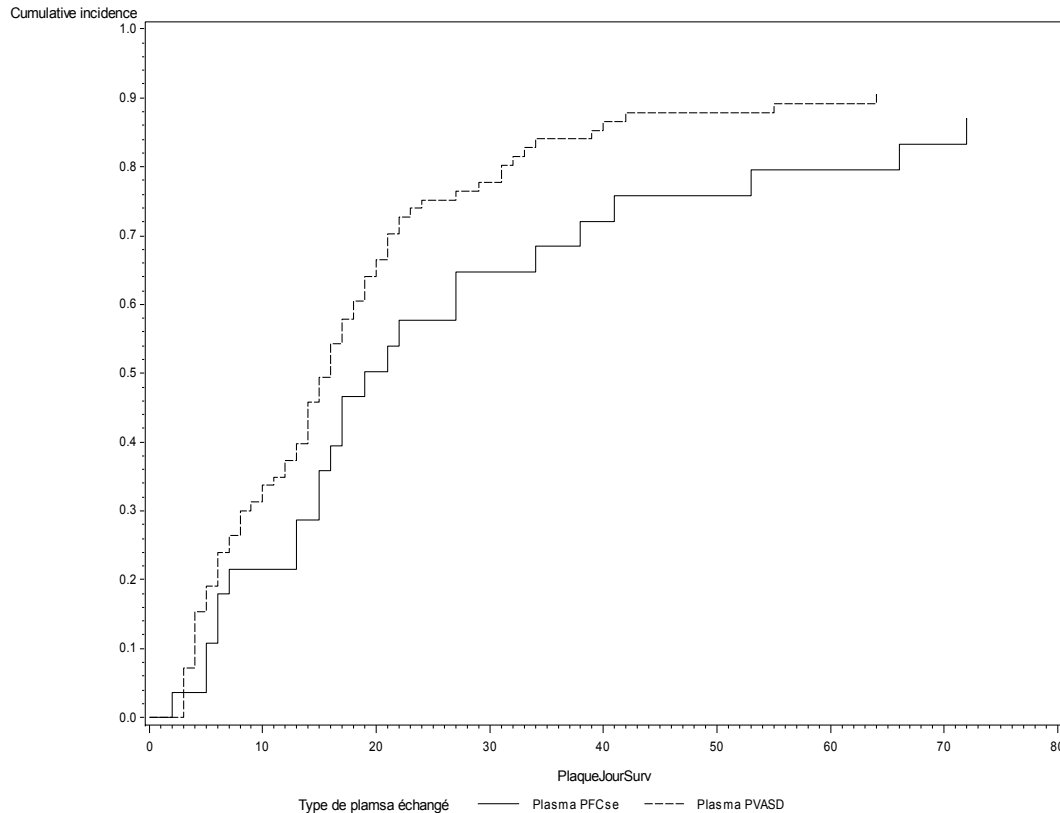
	PFC se (n=27)		PVA SD (n=81)		p*
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	
Favorable à 12 mois	7	25.9	28	34.6	0.4060
PTT réfractaire	6/27 Manquant n=1	23.1	11/81	13.6	0.3535
Réévolutivité précoce < 30j	16/27 Manquant n=1	61.5	40/81	49.4	0.2803
Rechute	5/27 Manquant n=3	20.8	9/81 Manquant n=8	12.3	0.3037
Décès avant normalisation plaquettaire	3	11.1%	7	8.6%	0.7084
Délai en jour de survenue du décès (j)	3	12	7	7.7	0.4333

* Test du Chi2 pour les variables qualitatives et test issu d'une analyse de variance pour les variables quantitatives.

Analyse

- Méthode à risques compétitifs (courbe d'incidence cumulée + test de Gray)
- Analyse multivariée à risques compétitifs Fine Gray

Résultat analyse de survie multivariée à risques compétitifs (Fine Gray) sur le délai de normalisation plaquettaire



Avec $p =$ (test de Gray) 0.126

médianes :

- 15 [13 – 18] pour le PVASD
- 19 [15 – 38] pour le PFCse

Facteur	β	Risque relatif	
		(Intervalle de confiance à 95%)	p
Echange plasmatique : Plasma PVASD vs. PFC-se	-0.319	-	0.300
Classe d'âge : < 40 ans vs. plus de 40 ans	-0.366	-	0.323
Traitements additionnels : Non vs. Oui	0.723	2.06 (1.39-3.05)	<.001
Interaction Classe d'âge x échange plasmatique : < 40 ans et Plasma PVASD	1.202	-	0.004



Tous les plasmas SD ne sont pas identiques

Méthodes de préparation différentes qui peuvent conduire à des compositions différentes (Benjamin *et al.* 2012)

- ⇒ Plasmaphérèse/ sang total
- ⇒ Délai congélation
- ⇒ Process

Altération possible des protéines de la coagulation (FVIII, protéine S, alpha-2 antitrypsine...)

Impact sur ADAMTS-13?

**SD US retiré du marché (Protéine S très basse) ≠ Plasma
els *et al.* Transf Med 2007)**

**Résultats obtenus dans cette étude avec plasma SD (EFS)
non extrapolables à d'autres plasmas non évalués +++++**

- **étude qui suggère une sécurité d'utilisation du PFC Se et du PVA SD dans les EP lors du traitement du PTT idiopathique**
- **pas de différence en terme de mortalité**
- **tolérance des EP semble améliorée avec PVA SD, en accord avec les données d'hémovigilance récentes (Vost *et al.* 2013)**
- **impact de l'âge sur la réponse au traitement?**
⇒ **études complémentaires nécessaires pour confirmer et comprendre cet aspect.**

Etude rétrospective non contrôlée avec disparités possibles de prise en charge selon les centres

Recueil des EI sans saisie systématisée des données, validation sur dossier...

Mais

Existence d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins avec recommandations concernant les modalités de prise en charge

Perspectives

- Prolongation de l'étude sur la période 2010 - 2014
- Etude prospective de suivi à venir permettant de tenir compte des évolutions des plasmas disponibles en France +++