

Le dosage de la troponine-I au diagnostic est prédictif de la survenue de décès et d'une forme réfractaire dans le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis de l'adulte.
Expérience du Centre National des Microangiopathies

Ygal Benhamou, Pierre-Yves Boelle, Bruno Baudin, Stéphane Ederhy, Julien Gras, Lionel Galicier, Elie Azoulay, François Provôt, Eric Maury, Frédéric Pène, Jean-Paul Mira, Alain Wynckel, Claire Presne, Pascale Poullin, Jean-Michel Halimi, Yahsou Delmas, Tarik Kanouni, Amélie Seguin, Christiane Mousson, Aude Servais, Dominique Bordessoule, Pierre Perez, Mohamed Hamidou, Ariel Cohen, Agnès Veyradier and Paul Coppo

Conflits d'intérêt

- ✓ Léo Pharma
- ✓ Bayer
- ✓ Baxter
- ✓ BMS
- ✓ Pfizer

Microangiopathies thrombotiques

- **Anémie hémolytique mécanique** (< 12 à 13 g/dL)
- **Thrombopénie périphérique** (< 150x10⁹/L)
- **Défaillances d'organe de sévérité variable**



PTT

- Héréditaires
- Acquis

4-6 cas / million hab /an

SHU

- STEC+
- Atypique

2-4 cas / million hab /an

Autres entités

- HELLP Sd
- CAPS
- HTA maligne
- Cancers
- Greffes

Traitement du PTT : Pas ou peu d'amélioration de la survie depuis 20 ans

Taux de mortalité en absence de prise en charge adaptée > 90%

Depuis l'utilisation des échanges plasmatiques : survie > 80%

- Rémission ~ 90%
- Réévolutivité ~ 50%
- Rechutes ~ 20%
- Décès ~ 10%-15%

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		
<u>Death</u>	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
Nonfatal complications		
<u>Systemic infection</u>	9	29
Documented bacteremia	8	24
Suspected bacteremia†	1	3
Fungemia	0	2
<u>Thrombosis</u>	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
<u>Plasma-related complications (none were fatal)</u>		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxia	1	5
Vomiting¶	0	1

Et pourtant

Diagnostic plus précoce Coppo et al., Medicine 2004

- Taux de plaquettes
- Niveau d'insuffisance rénale
- Présence d'anticorps antinucléaire

Meilleure stratification des patients à haut risque

Benhamou et al., Haematologica 2012

	Odds Ratio	95% CI	P	Score
Cerebral involvement	2.6	[1.0, 6.9]	0.05	+1
Age			8.10 ⁻⁶	
≤40	1	-		+0
41-60	3.4	[1.2, 9.7]		+1
> 60	10.6	[2.0, 32.0]		+2
LDH level ≥ 10N	3.0	[1.3, 11.6]	0.014	+1

Efficacité du Rit

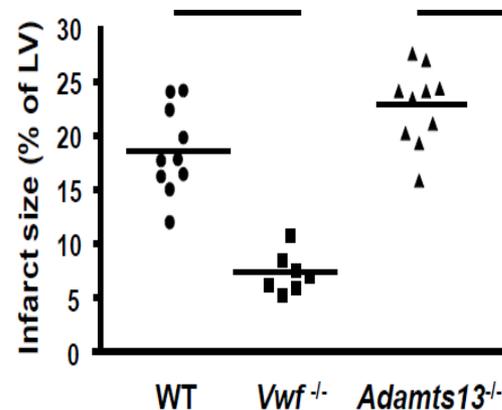
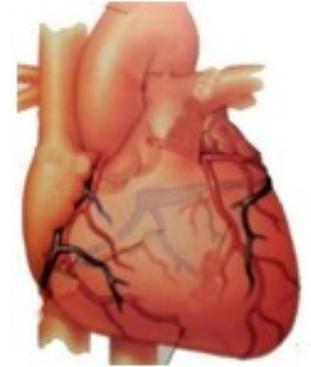
Froissart et al., Crit Care Med 2012

	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%)	<0.02
Volume moyen de plasma (mL/kg)	891±401	999±583	0.67

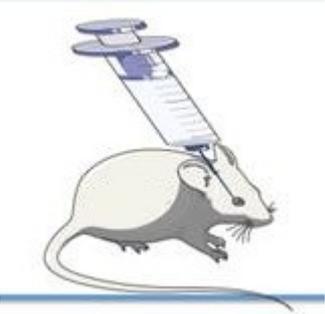
**ET si l'évaluation initiale était
imparfaite ????**

PTT et atteinte cardiaque

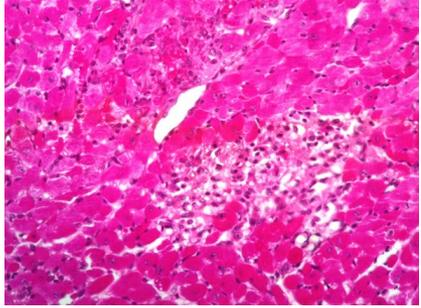
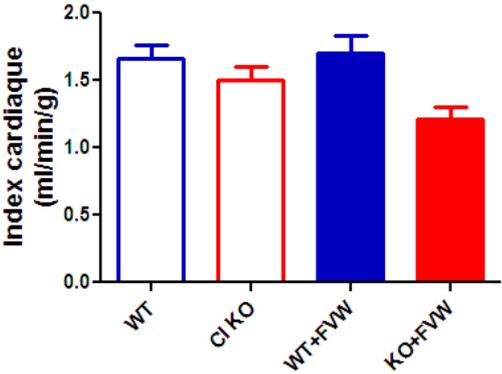
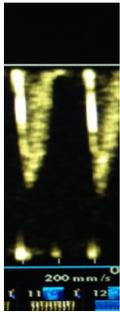
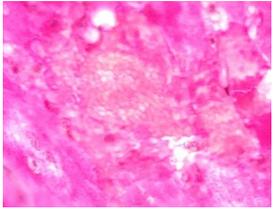
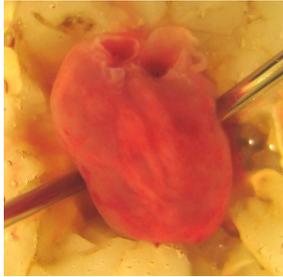
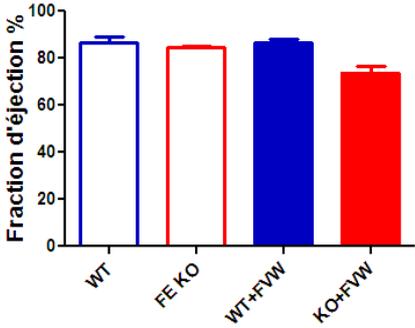
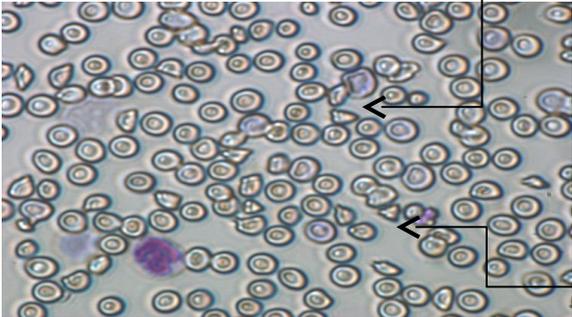
- Sous-estimation : 15 à 60% des cas de PTT
- Caractéristiques mal connues :
 - Infra clinique
 - Autopsies
- Rôle pronostique : décès 20 à 50%
- Le déficit en ADAMTS 13 exacerbe l'ischémie-reperfusion



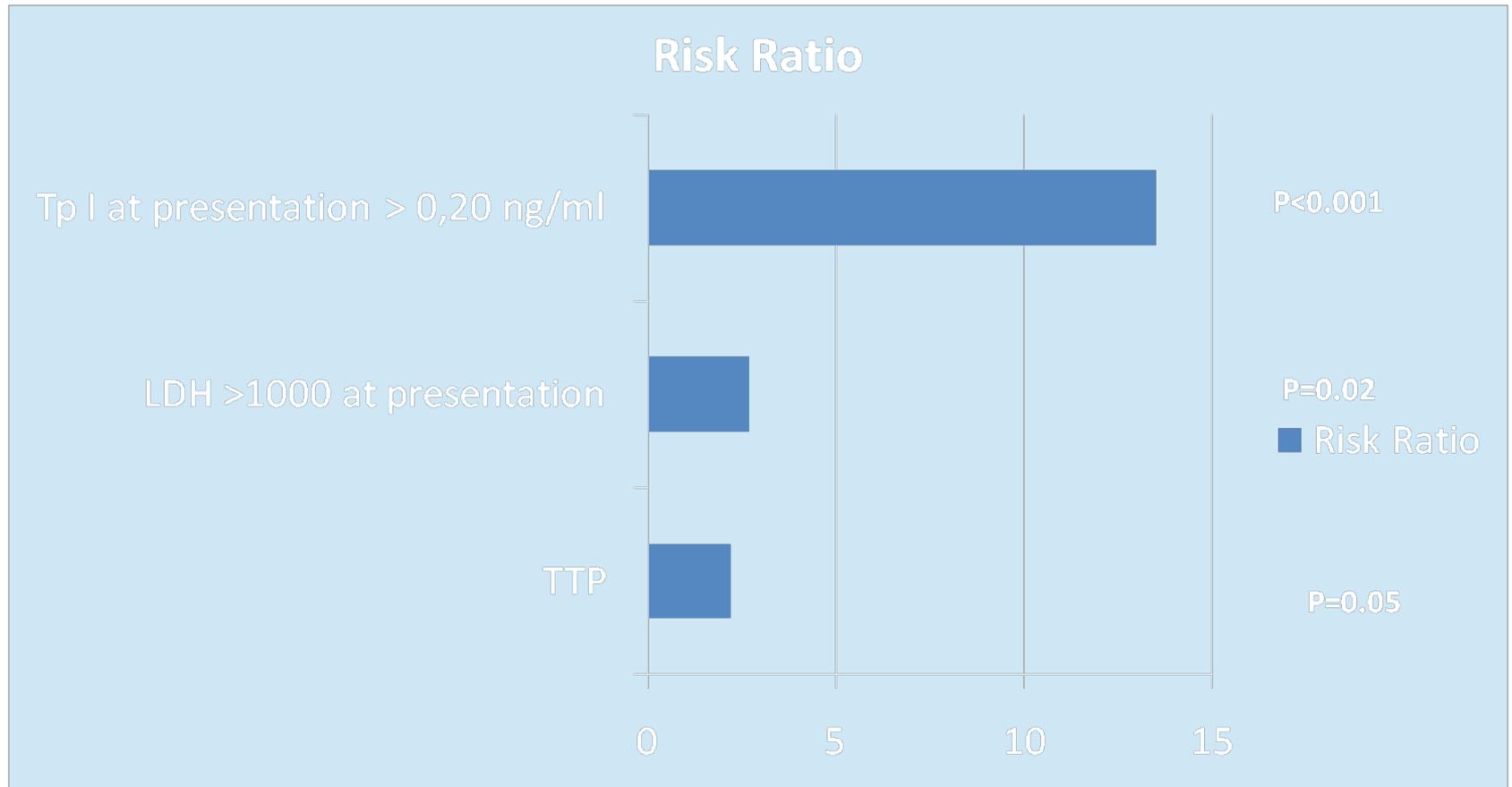
Données expérimentales: atteintes cardiaques



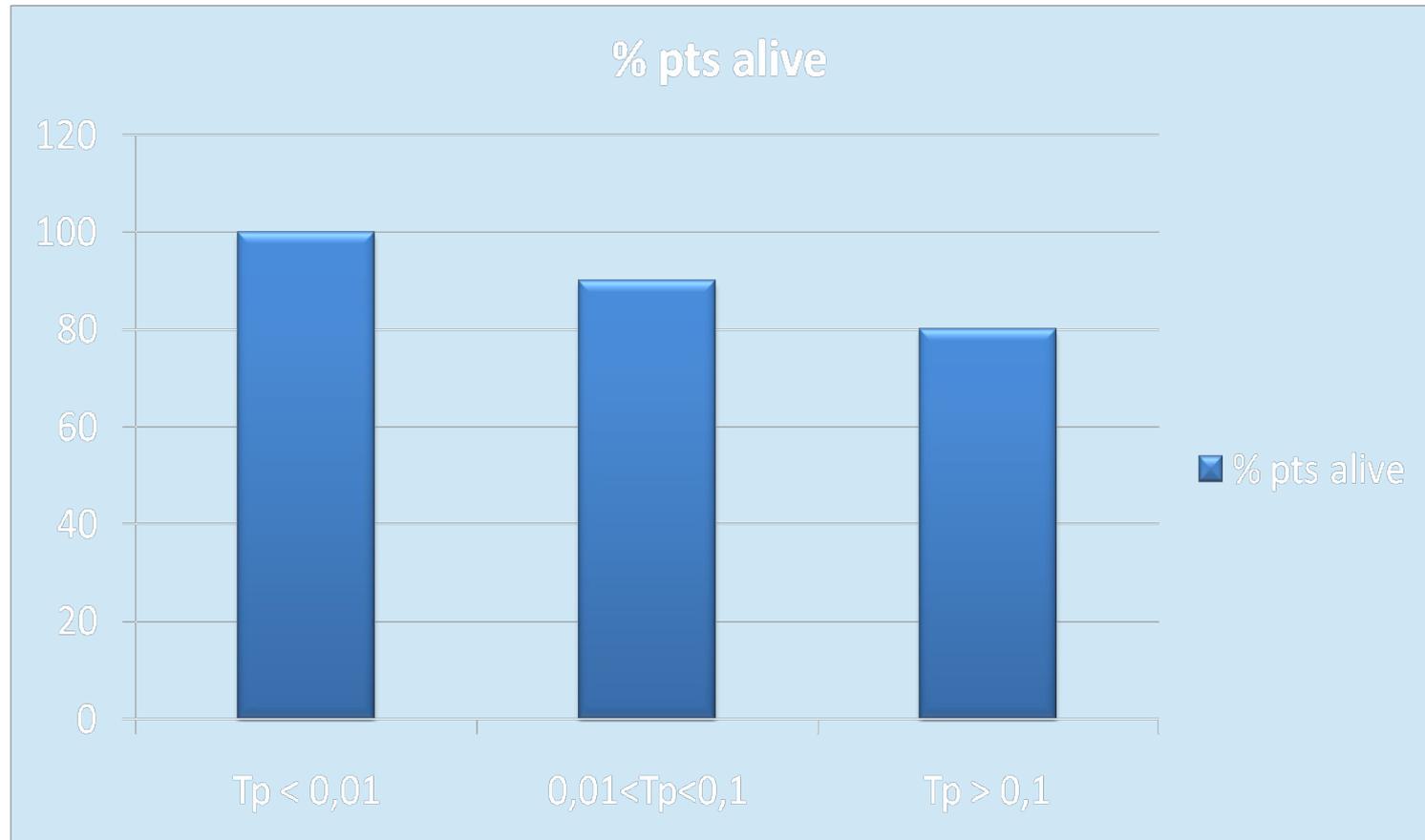
J2



facteurs associés à un IDM au cours des MAT



Valeur pronostique de la troponine T dans le PTT



Atteinte cardiaque: Facteur de non-réponse au traitement

	Responsive TTP, N = 49	Unresponsive TTP, N = 37	P value
Clinical features			
Neurological signs	36 (73.5 %)	32 (86.5 %)	0.11
Headaches	6 (12.2 %)	6 (16.2 %)	
Severe symptoms ^a	30 (61.3 %)	26 (70.3 %)	
Fever (>38.2 °C)	16 (32.7 %)	10 (27.8 %)	0.63
Renal dysfunction	31 (63.3 %)	24 (64.9 %)	0.88
Digestive signs ^a	20 (40.9 %)	13 (32.4 %)	0.42
Cardiological signs ^b	12 (24.5 %)	19 (51.4 %)	0.01
Macrovascular thrombosis (artery or vein)	5 (10.2 %)	5 (13.5 %)	0.64
Macroscopic hemorrhage	13 (26.5 %)	8 (21.6 %)	0.60
Shock	1 (2 %)	3 (8.1 %)	0.19
Biological features			
Hemoglobin (g/dl)	7.5 (6.4–8.5)	7.9 (6.3–8.9)	0.77
Reticulocytes (G/l)	125 (79.5–228.3)	141 (96–228)	0.49
Schistocytes positive	48 (98 %)	37 (100 %)	0.38
Leukocytes (cells/ml)	9,000 (6,125–11,300)	10,250 (7,550–12,200)	0.17
Platelets (G/l)	13 (9–34.5)	11 (5.8–20)	0.12
Urea (mmol/l)	8.3 (5.8–14.6)	10.2 (5.8–22.5)	0.33
Creatinin (µmol/l)	98 (80.1–150.8)	103 (87–184.8)	0.42
LDH (U/l)	1,925.5 (1,421.5–2,747)	2,200 (1,443–3,331.3)	0.22
Haptoglobin undetectable	46 (93.9 %)	35 (100 %)	0.14
Total bilirubin (µmol/l)	37.9 (24.5–68.5)	55.5 (35.5–76.5)	0.12
Troponin positive (>0.01 ng/ml)	15 (41.7 %)	16 (57.1 %)	0.22
Abnormal ECG ^{b,c}	9 (18.8 %)	15 (40.5 %)	0.03
PT (%)	86 (74.8–97)	85 (71.5–92.5)	0.36
Fibrinogen (g/l)	3.54 (2.9–4.5)	3.1 (2.5–4.1)	0.14
Etiology of TTP			
Idiopathic TTP	20 (40.9 %)	18 (48.6 %)	0.47
Autoantibodies positive ^{e,d}	18 (40 %)	13 (39.4 %)	0.96
ADAMTS13 activity undetectable	34 (82.9 %)	28 (84.8 %)	0.82
Anti-ADAMTS13 autoantibodies detectable	26 (74.3 %)	24 (85.7 %)	0.27
Anti-ADAMTS13 IgG titer (U/ml) ^e	53 (37–79.3)	101 (89–101.8)	<0.01

Table 4 Factors associated with unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura on multivariate logistic regression in 86 ICU patients

	Odds ratio	Confidence interval 95 %	P value
Age >60 years old	7.90	1.06–78.34	0.04
Neurological signs at presentation			
Headaches	8.04	1.27–51.03	0.02
Severe symptoms	1.71	0.42–7.09	0.45
Cardiac signs at presentation ^a	3.44	1.63–16.39	<0.01
Platelet rate <15,000/µl at day 2	3.88	1.30–11.62	0.01

Objectif de l'étude:

évaluer la valeur pronostique de la troponine-I
mesurée à l'admission d'un patient PTT

Objectif de l'étude:

évaluer la valeur pronostique de la troponine-I
mesurée à l'admission d'un patient PTT

Critères de jugement:

Mortalité précoce

Apparition d'une forme
réfractaire

Matériels et méthodes

Patients:

- Patients inclus prospectivement dans le registre du CNR-MAT de Janvier 2003 à Décembre 2011
- Actualisation des données régulières (Sandrine Malot)

Design:

- Etude de registre rétrospective, multicentrique

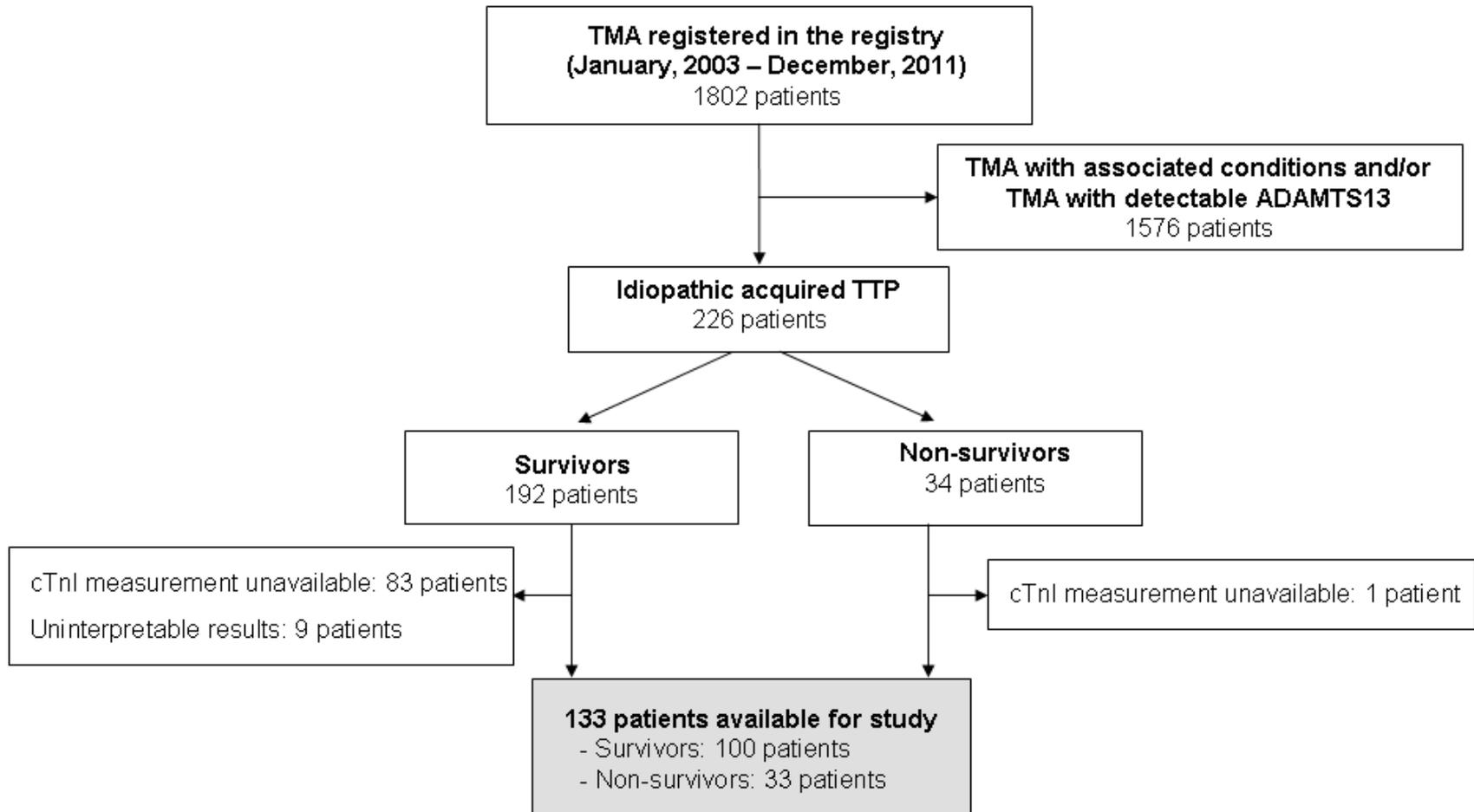
Critères d'inclusion:

- PTT idiopathique, acquis de l'adulte
- Activité ADAMTS-13 < 10%
- Sérum conservé pour une mesure centralisée de la troponine-I (Hôpital Saint-Antoine) avant le 1er EP

Valeurs retenues de la Troponine:

- Troponine-I : 0–0.04 µg/L: normale
- Troponine-I : 0.05–0.09 µg/L: possible SCA
- Troponine-I : >0.1 µg/L: probable SCA.

Flow-chart de l'étude



Caractéristiques démographiques / survie

Parameters	Non-survivors (N=33)	Survivors (N=100)	Overall population (N=133)	P-value
Age	54+/-18	46+/-17	48+/-17	0.02
Female	70% (23)	66% (66)	67% (89)	0.7
Cardiovascular risk factor and pre-existing comorbidities	52% (17)	55% (55)	54% (72)	0.73
Arterial hypertension	24% (8)	20% (20)	21% (28)	0.6
Diabetes	9% (3)	8% (8)	8% (11)	0.84
Past history of ischemic stroke	3% (1)	6% (6)	5% (7)	0.51
Past history of ischemic heart disease	9% (3)	7% (7)	8% (10)	0.69
Clinical cardiac symptoms	12% (4)	15% (15)	14% (19)	0.85
Electrocardiogram findings (N=104)	7.7% (2)	14.1% (11)	12.5% (13)	0.51
Neurological involvement	82% (27)	64% (64)	68% (91)	0.056
Headache	18% (6)	27% (27)	25% (33)	0.31
Confusion	27% (9)	12% (12)	16% (21)	0.04
Seizure	24% (8)	8% (8)	12% (16)	0.01
Coma	30% (10)	14% (14)	18% (24)	0.035
Focal deficiency	33% (11)	37% (37)	36% (48)	0.7
Hemoglobin level (g/dL)	7.8+/-2.1	8.1+/-1.9	8.0+/-2.0	0.49
Reticulocyte count (N=90)	188+/-106	191+/-106	191+/-106	1
LDH level (xN) (N=124)	7.5+/-5.9	5.4+/-3.0	5.9+/-3.9	0.11
Platelet count (10 ⁹ /L) (N=132)	18+/-23	20+/-21	20+/-22	0.13
Serum creatinine (µmol/L)	158+/-100	115+/-84	125+/-89	0.02
Estimated glomerular filtration rate (mL/min)	59+/-34	78+/-33	74+/-34	0.013
Serum cardiac troponin-I (µg/mL)	2.2+/-0.8	0.7+/-0.2	1.1+/-0.3	0.002
Flare-up	100% (3)	63% (63)	64% (66)	0.19
Refractory TTP (N=112)	50% (8)	12% (11)	17% (19)	0.0009
ADAMTS13 inhibitor (N=104)	96% (24)	92% (73)	93% (97)	0.86
Anti-ADAMTS13 Abs (N=124)	99+/-53	88+/-49	90+/-50	0.22

24%
atteinte
cardiaque

59% des
patients
troponine
>0.1ug/mL

Détermination d'une valeur cible de la troponine

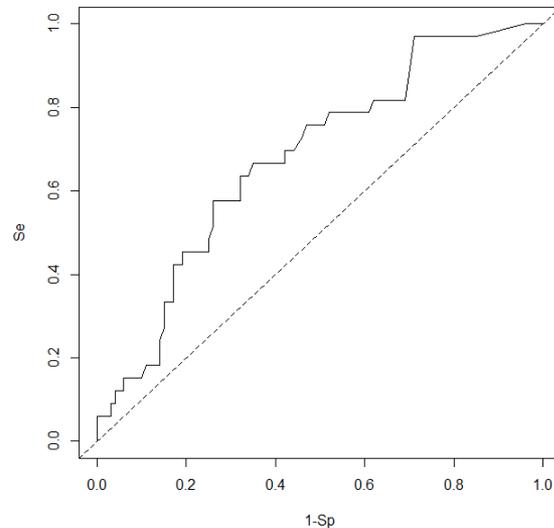


Figure 1 : Courbe ROC Troponine / décès

AUC = 0.68, différent de 0,5 (P=0.001).

La Troponine a un intérêt diagnostique / pronostic sur le décès.

Le meilleur cut-off est à 0.25 (Youden index maximum $Y = Se+Sp-1 = 0.32$)

VPP à 49% mais une VPN à 85%

Caractéristiques démographiques / troponine cible

Parameters	Troponin-I <0.25 µg/L (N=78)	Troponin-I >0.25 µg/L (N=55)	P-value
Age	45+/-17	52+/-17	0.01
Cardiovascular risk factor and pre-existing comorbidities	49% (38)	62% (34)	0.14
Ischemic stroke	1% (1)	11% (6)	0.01
Ischemic heart disease	3% (2)	15% (8)	0.01
Clinical cardiac symptoms	8% (6)	24% (13)	0.001
Electrocardiogram findings (N=104)	8.2% (5)	18.6% (8)	0.82
Neurological involvement	62% (48)	78% (43)	0.04
Headache	28% (22)	20% (11)	0.28
Confusion	10% (8)	24% (13)	0.037
Seizure	8% (6)	18% (10)	0.07
Coma	8% (6)	33% (18)	< 0.001
Focal deficiency	32% (25)	42% (23)	0.25
Hemoglobin level (g/dL)	8.1+/-2.1	7.9+/-1.7	0.71
Reticulocyte count (n=90)	199+/-109	178+/-100	0.43
LDH level (xN) (n=124)	4.8+/-2.6	7.3+/-4.8	< 0.001
Platelet count (10 ⁹ /L) (n=132)	22+/-25	17+/-15	0.26
Serum creatinine (µmol/L)	107+/-89	153+/-83	< 0.001
Estimated glomerular filtration rate (mL/min)	83+/-31	60+/-33	< 0.001
Flare-up	65% (43)	62% (23)	0.76
Refractory TTP (n=112)	9% (6)	30% (13)	0.008
Death	15% (12)	38% (21)	0.004
ADAMTS13 inhibitor (n=104)	93% (57)	93% (40)	0.93
Anti-ADAMTS13 Abs (n=124)	83+/-43	100+/-58	0.1

Analyse Multivariée/ Décès

	Odds ratio	95%CI	P-value
Troponin-I >0.25 µg/L	2.86	[1.13,7.22]	0.024
Age (y) ≤40	1		0.7
[41,60]	1.54	[0.49,4.87]	
>60	1.76	[0.48,6.54]	
Neurological involvement	1.66	[0.58,4.78]	0.4
eGFR	0.61	[0.23,1.63]	0.32

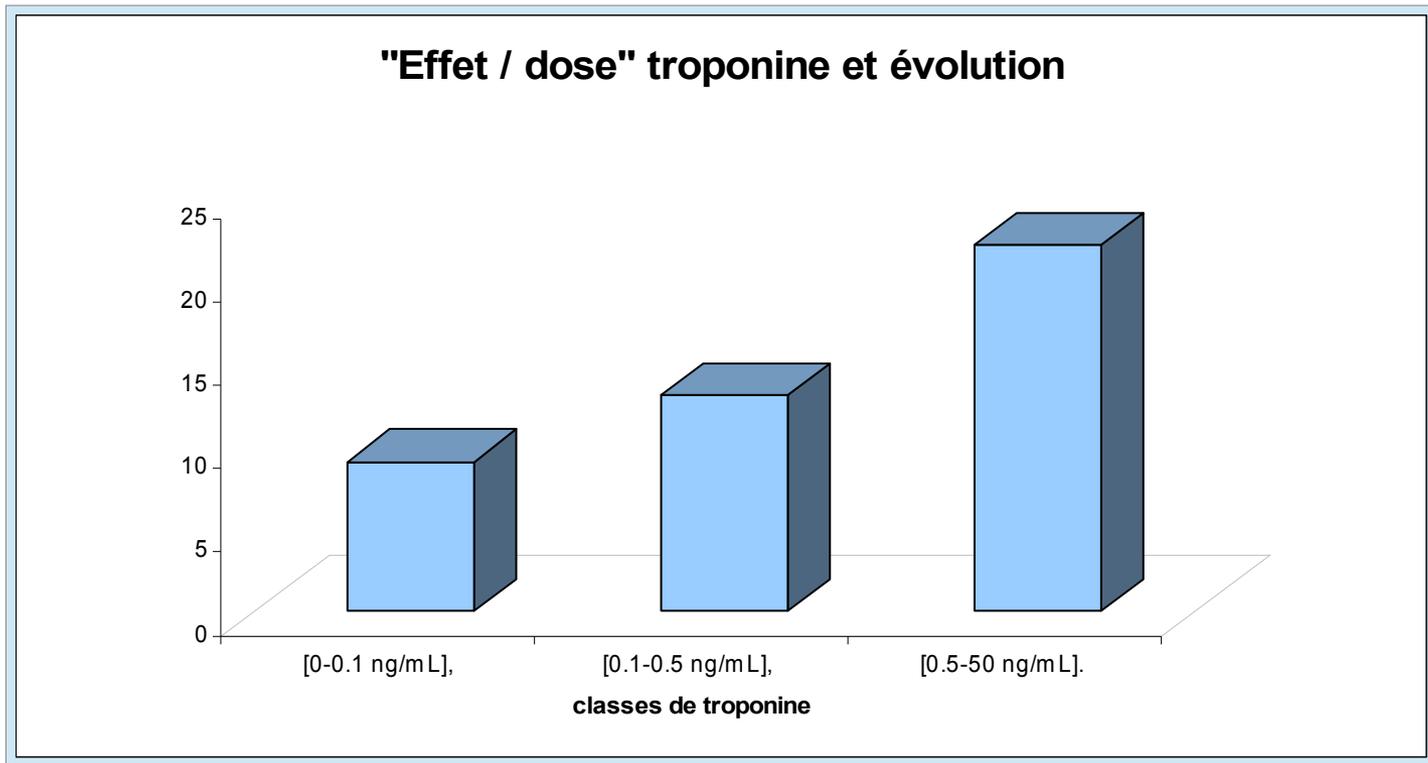
La troponine-I >0.25ug/L est le seul paramètre indépendant associé à la mortalité

Analyse Multivariée/ Réfractaire

	Odds ratio	95%CI	P-value
Troponin-I >0.25 µg/L	3.03	[1.26, 7.27]	0.01
Age (per year)	1.02	[0.99, 1.05]	0.17
Neurological involvement	1.39	[0.53, 3.68]	0.50
eGFR	0.98	[0.97, 1.05]	0.18

La troponine-I >0.25ug/L est le seul paramètre indépendant associé à la survenue d'une forme réfractaire

Y-a-t-il un « effet-dose » entre la troponine et une évolution défavorable (décès et/ou réfractaire ??)



Plus la valeur de la troponine mesurée à l'admission est élevée, et plus une évolution défavorable survient. ($P < 0.001$)

Y a-t-il un intérêt à inclure la troponine dans notre score pronostique ??

1ère étape: validation du score pronostique score dans la cohorte

	crude OR(95%CI)	adj. OR(95%CI)	P(LR-test)
Score pronostique	1.76 (1.17,2.65)	1.58 (1.03,2.41)	0.031
TROPONINE > 0.25ug/L	3.4 (1.49,7.72)	2.74 (1.17,6.41)	0.019

Le score pronostique est associé au risque de mortalité dans cette cohorte.

Y a-t-il un intérêt à inclure la troponine dans notre score pronostique ??

2ème étape: validation d'un nouveau score intégrant la troponine cible

Score initial	0	1	2	3	4
%Décès	8%	18%	31%	37%	50%

Score modifié	0	1	2	3	4	5	6
%Décès	5%	4%	29%	39%	30%	41%	100%

Nouveau score atteint 6 points contre 4 pour l'ancien

Y a-t-il un intérêt à inclure la troponine dans notre score pronostique ??

	Low	High
Score pronostique	62	71
Score + Trponine	44	89

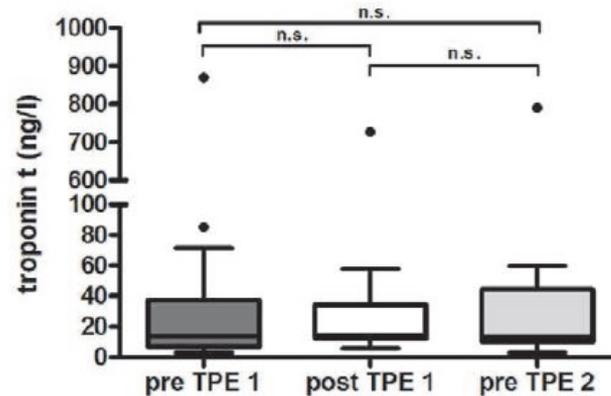
18 patients ont changé de classe de risque avec le nouveau score.

	Low	High
Score pronostique	15% [8%, 25%]	34% [24%, 45%]
Score + Trponine	5% [1%, 15%]	34% [25%, 44%]

Pas d'amélioration significative de la performance du nouveau score (AUC=0.71 vs. 0.66; $P=0.17$).

Discussion

Quand doser la troponine ?



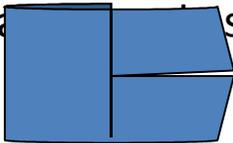
Tendance non significative à la baisse de la troponine (-14%)/ aux EP

Tutarel et al., PLoSOne 2012

Troponine: marqueur d'atteinte cardiaque mais pas seulement :

- >60% des patients avaient une troponine élevée $>0.1 \mu\text{g/L}$
- 24% d'atteintes cardiaques (clinique ou électrique)

Ma... sévérité et de diffusion de la maladie



What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? Anders et al. Cerebrovasc Dis 2013

Conclusions

- La Troponine-I $> 0.25 \mu\text{g/L}$ mesurée à l'admission des patients est un facteur prédictif indépendant de :
 - Mortalité : **OR à 2.8**
 - Survenue de forme réfractaire : **OR à 3**
- Son intégration dans notre score pronostique publiée n'apporte pas d'information supplémentaire

Mais à réévaluer sur une cohorte plus conséquente ($P=0.17$)
- stratification des patients à haut et bas risque de mortalité:
 - Outil d'orientation des patients dans les services de soins
 - Outil d'initiation des thérapeutiques plus « agressives » = **prise en charge personnalisée**
- Confirmation d'une atteinte cardiaque infra-clinique fréquente nécessitant des explorations plus approfondies :



Centre de Référence Maladies Rares MAT

CNR-MAT.com

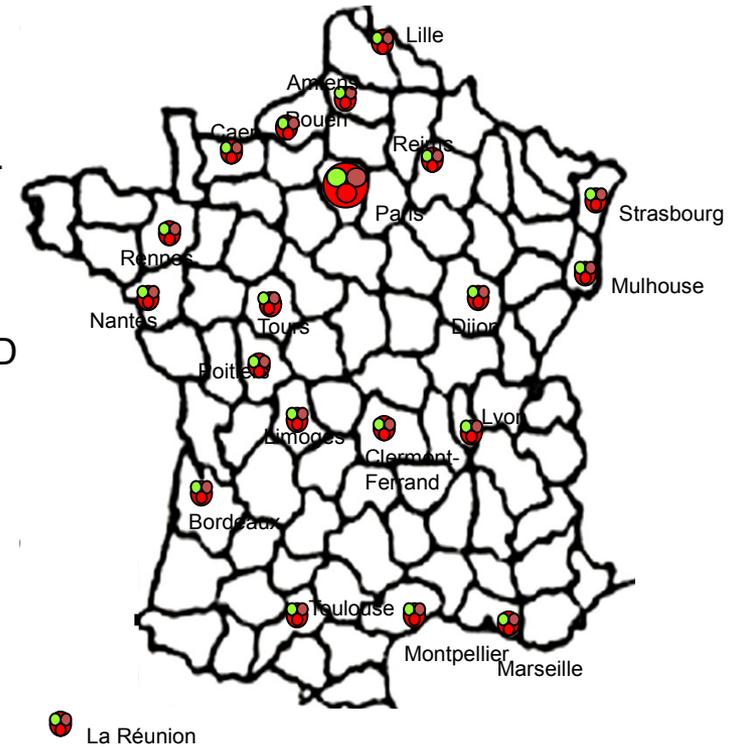
CNR Coppo P.
Buffet M.
Malot S.
Vernant JP.
Galicier L.

Rondeau E.
Ronco P.
Deschênes G.

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

Veyradier A.
Frémeaux-Bacchi V.

Strasbourg Herbrecht R.
Amiens Choukroun G.
Bordeaux Gruson D.
Clerm.-Ferrand Palcoux JB.
Limoges Bordessoule D
Caen Ramakers M.
Lille Provôt F.
Rennes Vigneaux C.
Nantes Hamidou M.
Tours Nivet H.
Toulouse Pourrat J.
Reims Wynckel A
Marseille Poullin P.
Rouen Bonmarchand G.
Lyon Pouteil-Noble C.
Dijon Mousson C.
Montpellier Rossi JF
Réunion Zunic P.



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GIS Institut des
maladies
rares