



# UN CAS GRAVE DE MAT

Claire PICHEREAU

Service de réanimation médicale

(Pr Guidet)

Service d'hématologie clinique (Pr

# NOVEMBRE 2008: DIAGNOSTIC PTT

Troubles visuels  
céphalées  
hémiparésie à bascule  
état de mal épileptique  
-> réanimation Point à  
Pitre puis Fort De France

Plq 9 000/mm<sup>3</sup>  
Hb 8,2 g/dL  
Schizocytes +  
FAN + 1/160  
anti ADN natif, anti ECT < 0  
Coombs direct < 0  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 29UI

IRM SNC: hypersignaux  
corticaux diffus à droite

Echanges plasmatiques x3  
+ transfusion PFC

-> Exacerbation à J6  
-> rituximab x3  
+ corticoïdes  
+ EP x8  
-> Réponse complète

Choc septique sur  
bactériémie à SDMS sur  
infection de cathéter  
central

# AVRIL 2010: RECHUTE

Asthénie  
Accident ischémique  
transitoire  
(paresthésie MSD  
+ paralysie faciale G  
+ troubles phasiques)  
-> réanimation Saint  
Antoine

Plq 8 000/mm<sup>3</sup>  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 28UI

IRM SNC : hypersignaux  
non spécifiques substance  
blanche périventriculaire

EP x7  
+ corticoïdes  
-> Exacerbation à J8 :  
rituximab x 4  
+ EP x 8  
-> Exacerbation le 01/06:  
endoxan 750mg/m<sup>2</sup> x6  
+ EP x 7  
-> Réponse complète

Bactériémie à SDMS sur  
infection de cathéter  
central

# AVRIL 2011

Absence de signes  
cliniques de rechute

NFS normale  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 27UI

Splénectomie  
prophylactique

Anatomopathologie:  
pulpe blanche parfois  
hyperplasique, pulpe  
rouge congestive, absence  
d'infiltration  
lymphomateuse

# MAI 2011: 2EME RECHUTE

Absence de signes  
cliniques de rechute  
ECG normal

Plq 94 000/mm<sup>3</sup>  
haptoglobine <0  
troponine 0,33 ng/L  
(N < 0,14)  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 23UI

Transfusion 44 PFC  
+ corticoïdes  
+ ciclosporine  
+ N AcétylCystéine  
-> Réponse complète

# FEVRIER 2012

Absence de signes  
cliniques de rechute

NFS normale  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 13UI

↑ ciclosporine  
-> ADAMTS13 <5%

# JUILLET 2012: 3EME RECHUTE

Asthénie  
-> réanimation Point à  
Pitre

Plq 50 000/mm<sup>3</sup>  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 13UI

Transfusion 50 PFC  
+ corticoïdes  
+ mycophénolate Mofétil

-> Exacerbation J14:  
Transfusion 8 PFC  
+ EPx1  
-> réanimation Saint  
Antoine :  
arrêt MMF  
+ EP x7  
+ corticoïdes

# JUILLET 2012: 3EME RECHUTE (2)

-> Réanimation Saint Antoine  
Ischémie myocardique  
Accidents ischémiques transitoires x3  
- paralysie faciale G  
- déficit brachiofacial D  
- troubles phasiques

Plq 14 000/mm<sup>3</sup>  
troponine 0,89 ng/L  
(N < 0,14)  
IRM SNC: multiples accidents ischémiques sylviens G punctiformes

EP x2/j (21 au total)  
+ endoxan 800mg/m<sup>2</sup>  
+ campath 10mg x4  
  
-> Exacerbation:  
EP x18  
+ campath x9  
+ ciclosporine  
-> Réponse clinique et NFS  
ADAMTS13 <5%  
ADAMTS13 30% (12/12)

# AVRIL 2013

Absence de signes  
cliniques de rechute

NFS normale  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 12UI

Rituximab x4  
-> ADAMTS13 33% (05/13)

# NOVEMBRE 2013

Absence de signes  
cliniques de rechute

NFS normale  
ADAMTS13 < 5%  
IgG anti ADAMTS13 + 36UI

Velcade x4  
-> ADAMTS13 <5%

# DECEMBRE 2013: 4EME RECHUTE

Asthénie

-> Réanimation Saint  
Antoine

Plq 13 000/mm<sup>3</sup>

ADAMTS13 < 5%

IgG anti ADAMTS13 + 41UI

EP x5

+ corticoïdes

+ rituximab

-> Exacerbation J5

+ accident ischémique  
transitoire

-> EPx2/j pendant 48h  
puis quotidien (total 15)

+ Rituximab x3

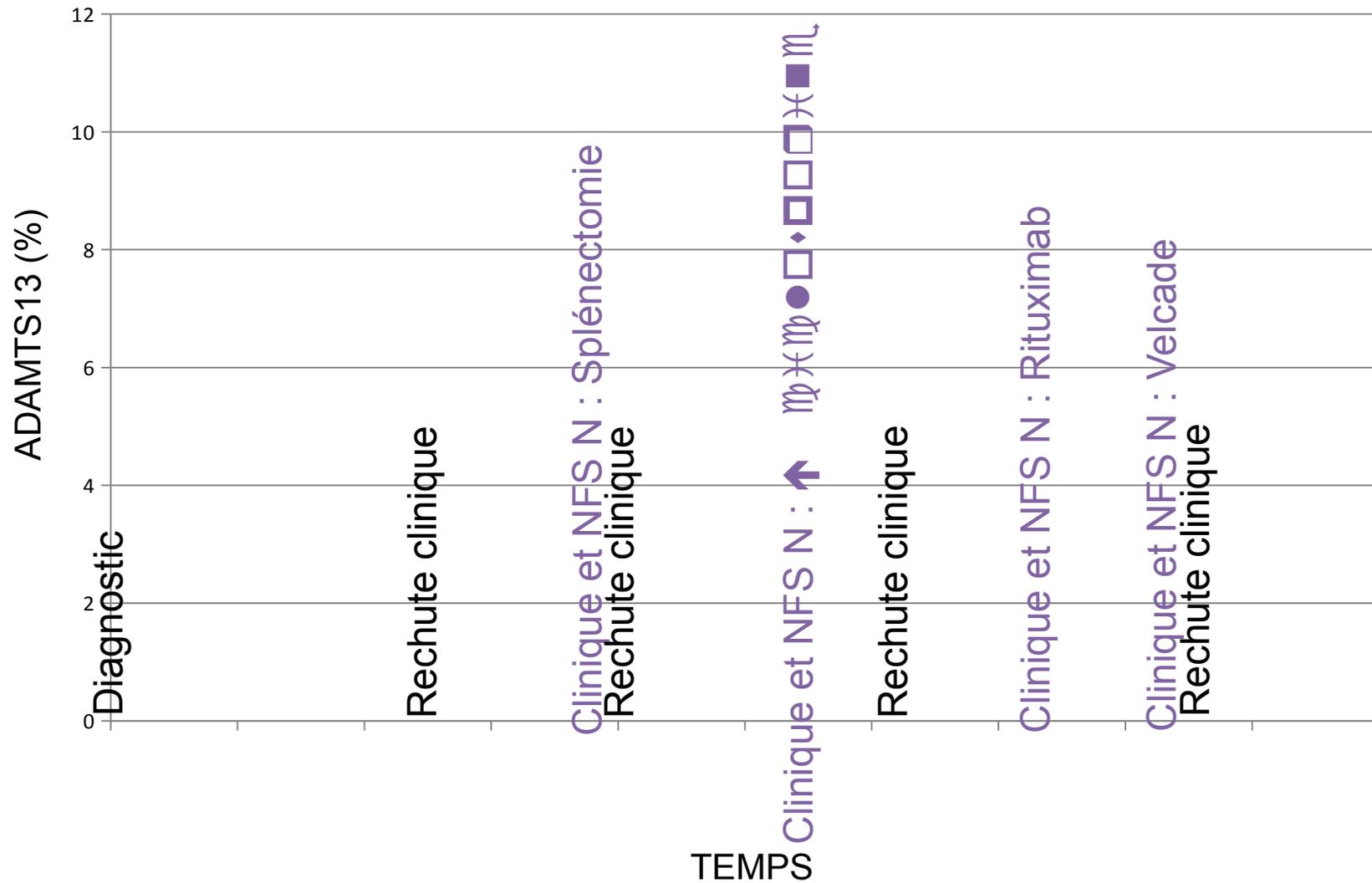
-> réponse complète

-> Rituximab en entretien  
(04/14)

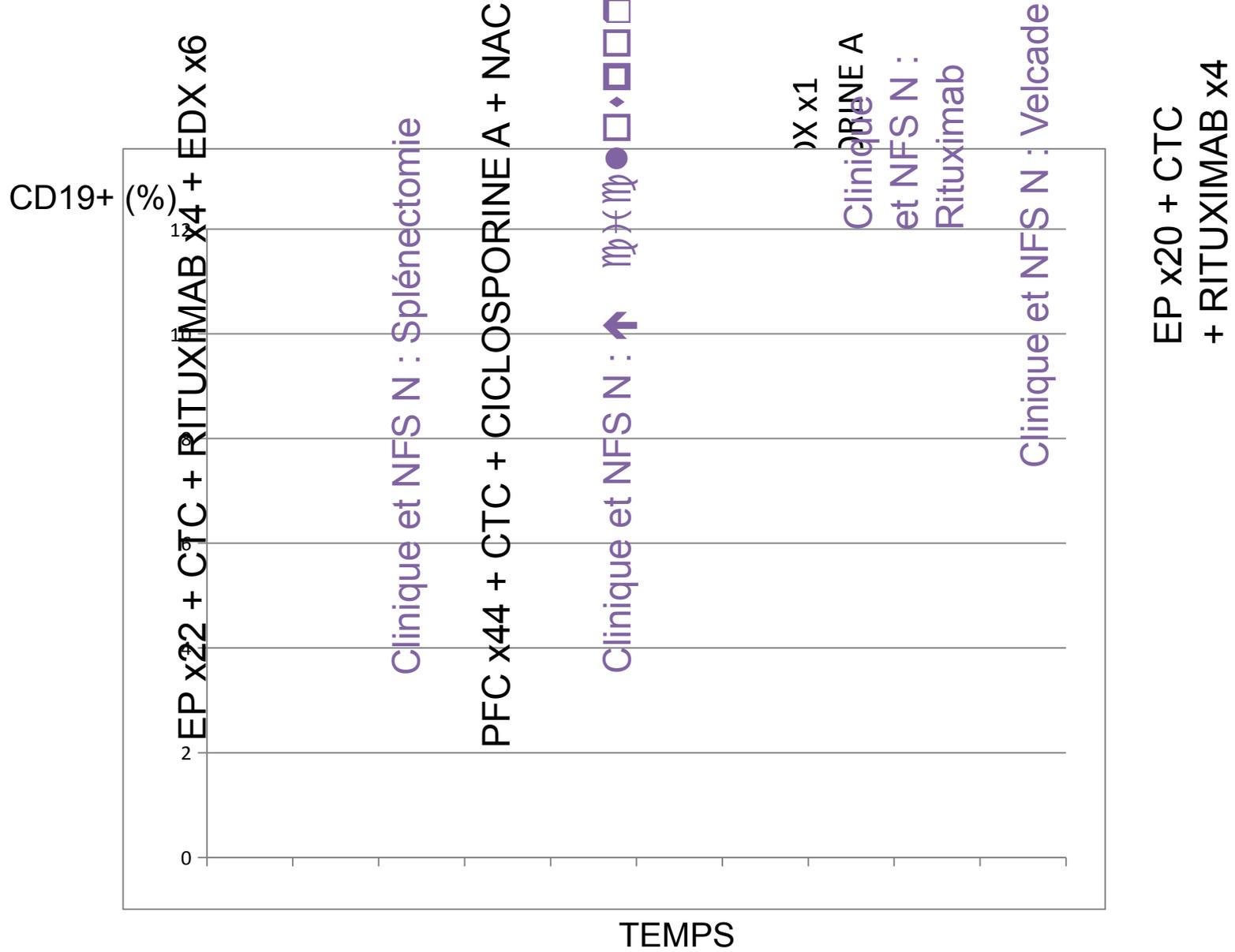
# DERNIERES NOUVELLES: OCTOBRE 2014

- Aout 2014: Hyperthyroïdie sur maladie de Basedow:
  - évolution spontanément favorable sans ATS, décrite sous Rituximab!
- Rituximab d'entretien le 01/10/14
- Consultation d'hématologie le 17/11/14:
  - clinique et NFS normales
  - ADAMTS 13 115%

# ADAMTS 13 ET POUSSEES



# LYMPHOCYTES B ET POUSSEES



# 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

Antoine Froissart, MD;

Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 1

Etude prospective (n=22 R+), échanges + rituximab  
 Réponse suboptimale = PTT réfractaire ou exacerbation  
 vs cohorte historique (n=53 R-), échanges + Vincristine  
 Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> J1-J4-J7-J15 inclusion

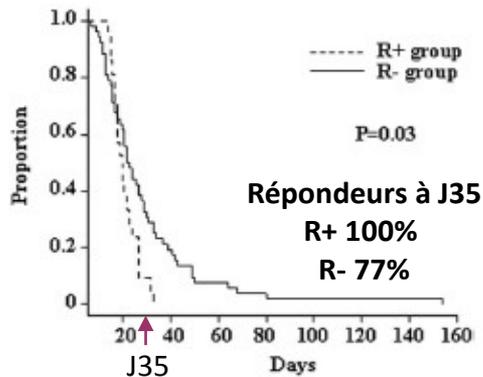
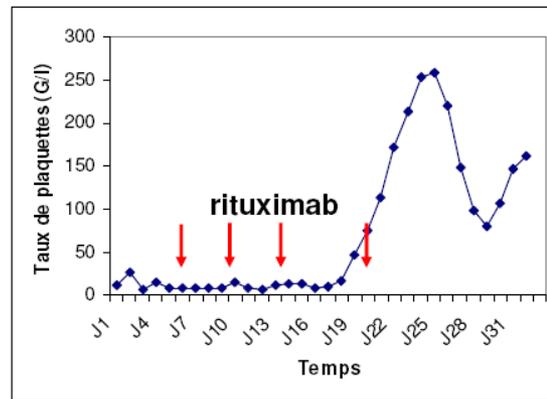


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of time to platelet count recovery in rituximab-treated (*R+*) survivors and in controls (*R-*). The curves were compared using the log-rank test.



Délai moyen de normalisation des plaquettes après 1<sup>er</sup> rituximab : 12±6,7 jours

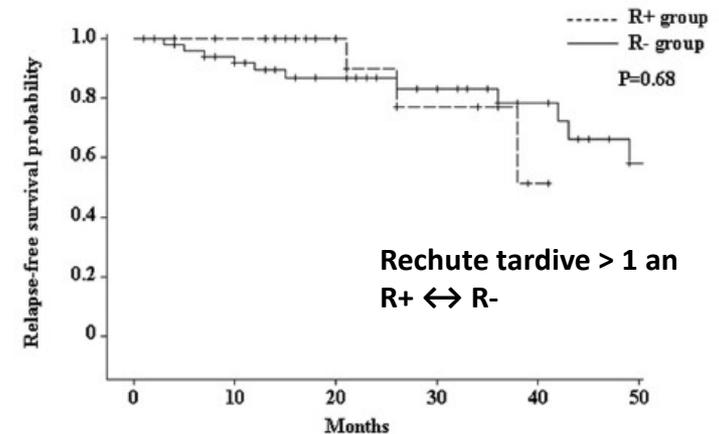
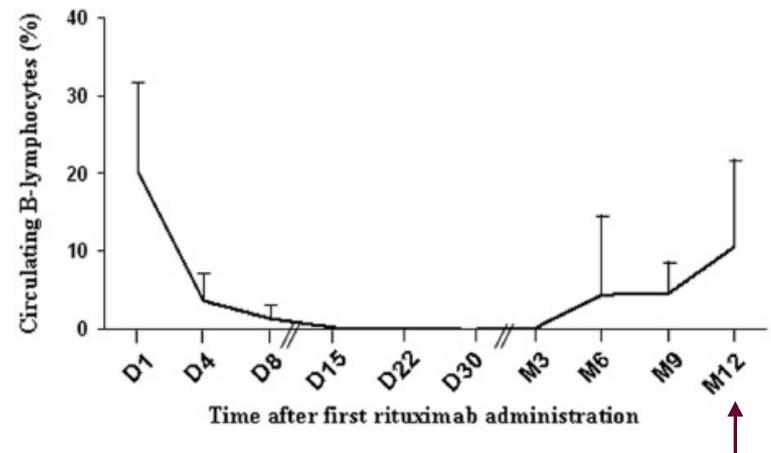


Figure 3. Kaplan-Meier estimates of relapse-free survival in rituximab-treated (*R+*) survivors and in controls (*R-*). The curves were compared using the log-rank test.

# 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

Antoine Froissart, MD;

Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 1



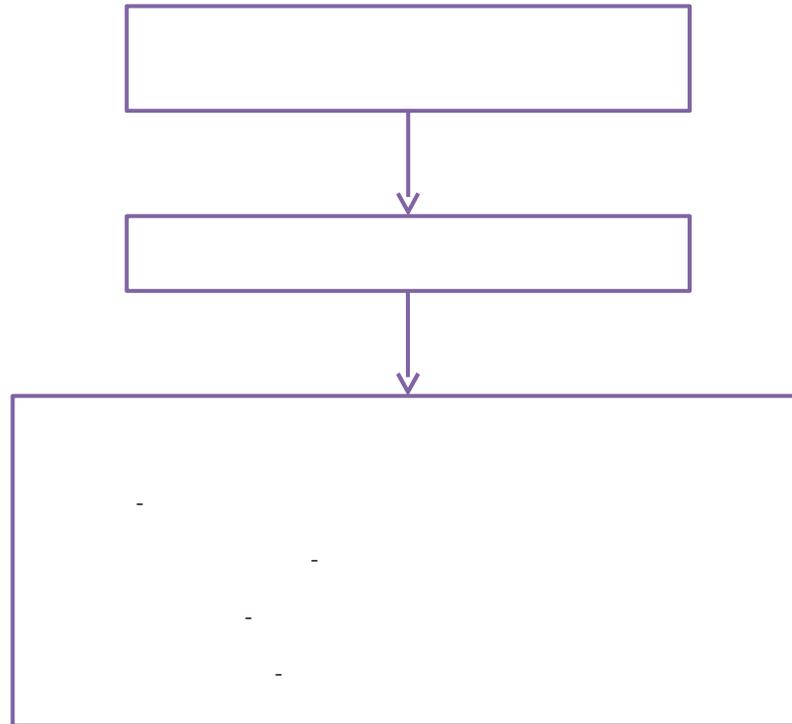
R+ Rechute > 1 an

↔ reconstitution immunitaire

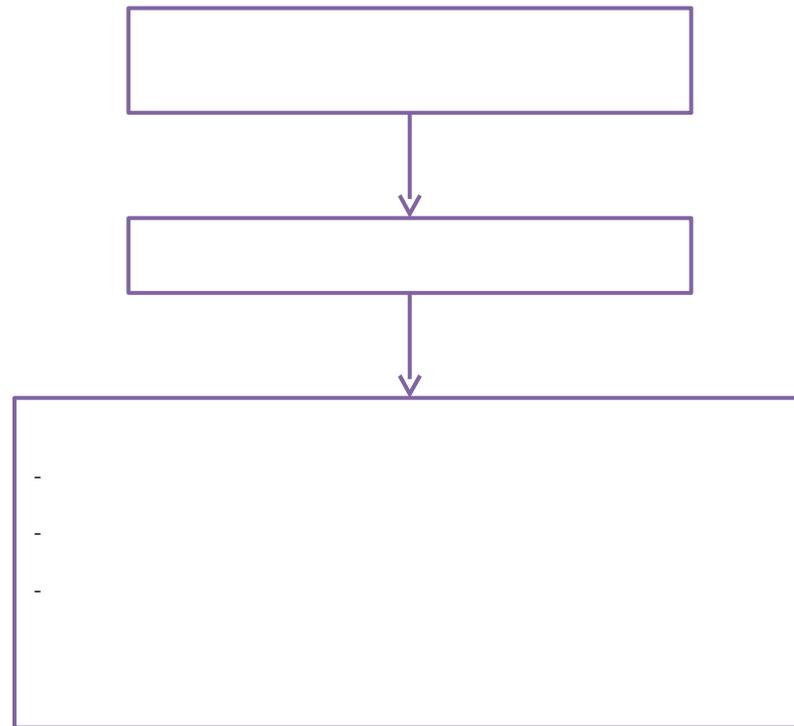
Facteur prédictif rechute (40% à 1 an)

ADAMTS13 < 10% malgré rémission

# FRANCE: RECOMMANDATIONS D'EXPERTS



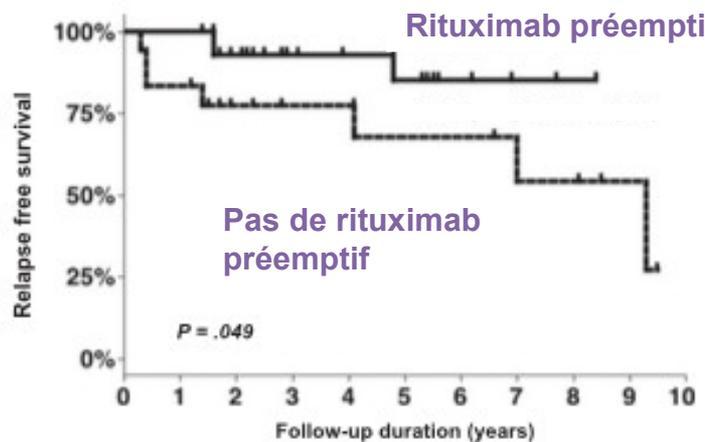
# FRANCE: RECOMMANDATIONS D'EXPERTS



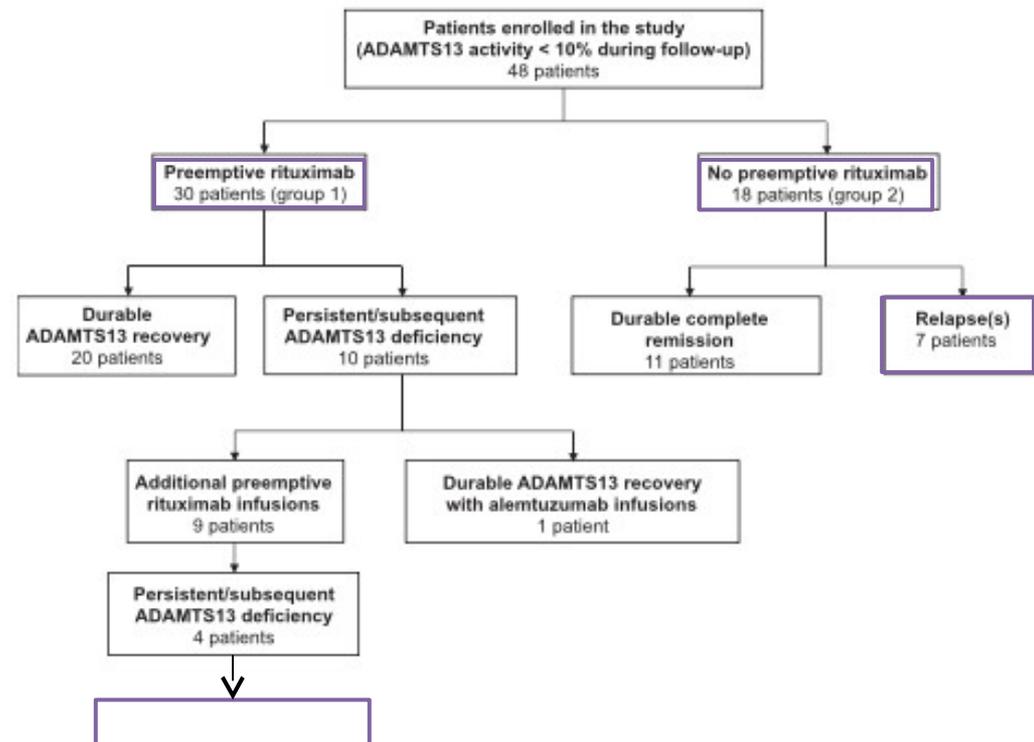
# Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Miguel Hie,<sup>1,2</sup> Julie Gay,<sup>2,3</sup> Lionel Galicier

BLOOD, 10 JULY 2014 • VOLUME 124, NUMBER 2



Numbers at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rituximab	30	30	24	15	13	12	7	3	2	1	
No rituximab	18	17	11	9	9	8	8	5	5	3	



Intérêt monitoring ADAMTS13 +++

Schéma d'administration optimal?

# Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies

*British Journal of Haematology*, 2012, **158**, 323–335

## Réponse suboptimale

### *Recommendation*

- 1 In acute idiopathic TTP with neurological/cardiac pathology, which are associated with a high mortality, rituximab should be considered on admission, in conjunction with PEX and steroids (1B).
- 2 Patients with refractory or relapsing immune-mediated TTP should be offered rituximab (1B).

Increased frequency of PEX and addition of rituximab can be considered in refractory TTP (1B).

## Rechute

### *Recommendation*

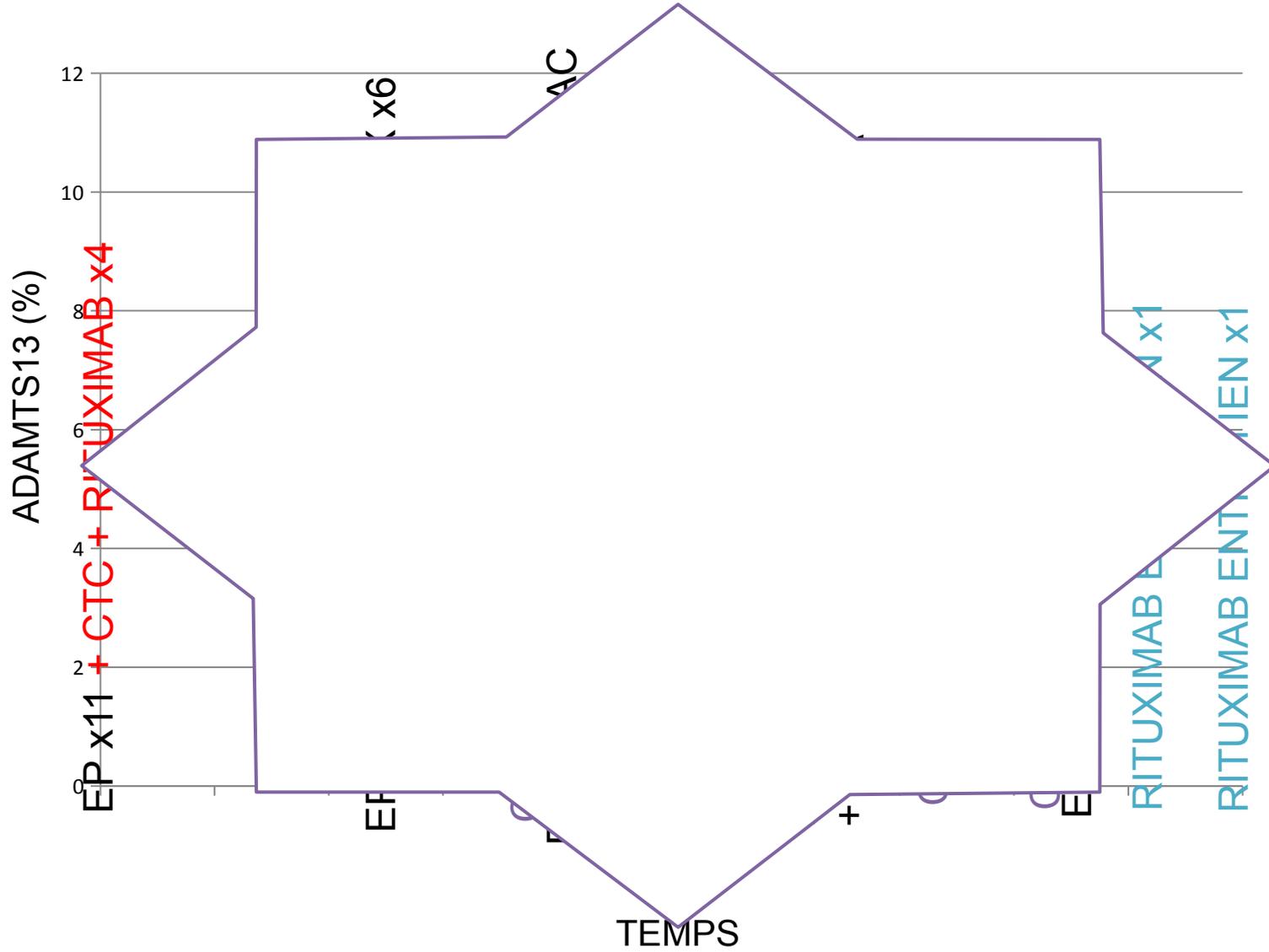
Increased PEX and/or rituximab therapy are the agents of choice in relapsing disease (1B).

In patients with a documented reduction of ADAMTS 13 activity to <5%, elective therapy with rituximab can be considered (1B).

CSA may be considered as second line therapy in patients with acute or chronic relapsing acquired TTP (1C).

Splenectomy may rarely be considered in the non-acute period of immune-mediated TTP but has limited proven benefit (2C).

# TRAITEMENTS REÇUS



# PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES



# PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- ADAMTS13 recombinant
- Nanobody anti-vWf
  - inhibition interaction domaines A1 vWf -  
plaquettes *in vitro*
- N Acétylcystéine
  - ↓ taille multimère vWf
  - inhibition agrégation plaquettaire
- Nouveaux immunosuppresseurs
  - nouveaux anti-CD20