

**PTT acquis réfractaire:  
Traitement de sauvetage par  
échanges plasmatiques biquotidiens**

***Expérience du CNR-MAT***

Le 12/12/2014

Dr Myriam Soucémarianadin

Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Grenoble

# INTRODUCTION

# Traitement du PTT

---

- **Échanges plasmatiques (EP) avec du plasma**
  - Apport d'ADAMTS13 exogène
  - Épuration des anticorps ? (Anticorps anti-ADAMTS13)
- **Corticoïdes (CTC)**
- **Rituximab (RTX) en cas de réponse insuffisante aux EP**
  - Diminution du taux de rechute
  - Peu d'infections (risque de LEMP, réactivation VHB)

# Traitement du PTT réfractaire

---

- **L'attitude n'est pas consensuelle :**
  - **Bolus de cyclophosphamide**
  - **Splénectomie**
  - **Vincristine**
  - **Intensification des EP : doubles EP quotidiens**

**Recommandés en cas de PTT réfractaires**

# Rationnel des doubles EP

---

- **Apport de grandes quantités d'ADAMTS13 par le plasma et élimination des Ac anti-ADAMTS13 et des multimères de vWF**
- **Existence d'un effet dose du plasma : apport de plus grandes quantités d'ADAMTS13 associé à une meilleure réponse**
- **Les patients avec des Ac anti-ADAMTS13 nécessitent de plus grands volumes de plasma**
- **Une seule étude sur les doubles EP en cas de PTT réfractaire : mise en évidence de rémission complète chez 3 patients (10,7%)**

**Intérêt des double EP chez les patients les plus graves ?**

Patients, matériels et méthodes

- **289 patients atteints d'un PTT inclus dans le registre du CNR-MAT entre Janvier 2008 et Février 2014**
  - Exclusion des patients ayant une activité ADAMTS13 détectable/normale (mécanisme physiopathologique différent)
  - 19 traités par doubles EP quotidiens
  - 16 hôpitaux français
- **Traitement selon les recommandations internationales**
  - EP quotidiens avec du plasma
  - 1,5 x volume plasmatique (VP) prédit (60mL/kg) jusqu'à ce que le taux de plaquettes > 150G/L
  - CTC (1 mg/kg/j) en l'absence de contre-indication

- **En cas d'exacerbation ou rechute :**
  - **RTX (Mabthera<sup>®</sup>) : 4 injections, 375 mg/m<sup>2</sup> (J1, J4, J8, J15)**
  - **Dégradation clinique : doubles EP quotidiens**
  - **Absence d'amélioration : cyclophosphamide (6 injections à 600 mg/m<sup>2</sup>), splénectomie**
- **Arrêt des doubles EP quand le taux de plaquettes > 150G/L pendant 2 jours consécutifs**

résultats

# Patients

---

- **Âge médian : 41 ans (10-61 ans)**
- **57% étaient des femmes**
- **79% (n=15) ont eu des signes neurologiques :**
  - **Céphalées : n=8, 42%**
  - **Confusion : n=6, 31%**
  - **Convulsions : n=3, 16%**
  - **Troubles de conscience, coma : n=5, 26%**
  - **Trouble du comportement : n=5, 26%**
  - **Déficit focal : n=9, 47%**
- **Hb médiane : 8,1 g/dL (4,7-11 g/dL)**
- **taux de plaquettes médian : 12 G/L (6-34 G/L)**
- **taux de LDH médian : 3,85 x la limite supérieure (1-15,34)**
- **Insuffisance rénale : n=6**

# Traitements reçus avant les double EP

---

- **84% des patients ont eu des CTC (n=16)**
- **RTX (n=16) :**
  - Réponse non optimale : exacerbation : n=8 ; maladie réfractaire : n=8
  - délai médian = 5j (1-17j) après le 1er EP
- **Pas de RTX (n=3) :**
  - 1 patient traité par alemtuzumab et CTC (ATCD de PTT)
  - 1 décès à J+7 du diagnostic (pas de TTT complémentaire)
  - n=1 : PTT réfractaire aux EP => bolus de cyclophosphamide puis doubles EP => rémission

- **Indications des doubles EP :**

---

Aggravation de la thrombopénie	8/19 (42.1%)
Thrombopénie réfractaire	11/19 (57.9%)
Troubles neurologiques	11/19 (57.9%)
Augmentation des LDH	8/19 (42.1%)
Augmentation de la troponine	3/19 (15.8%)

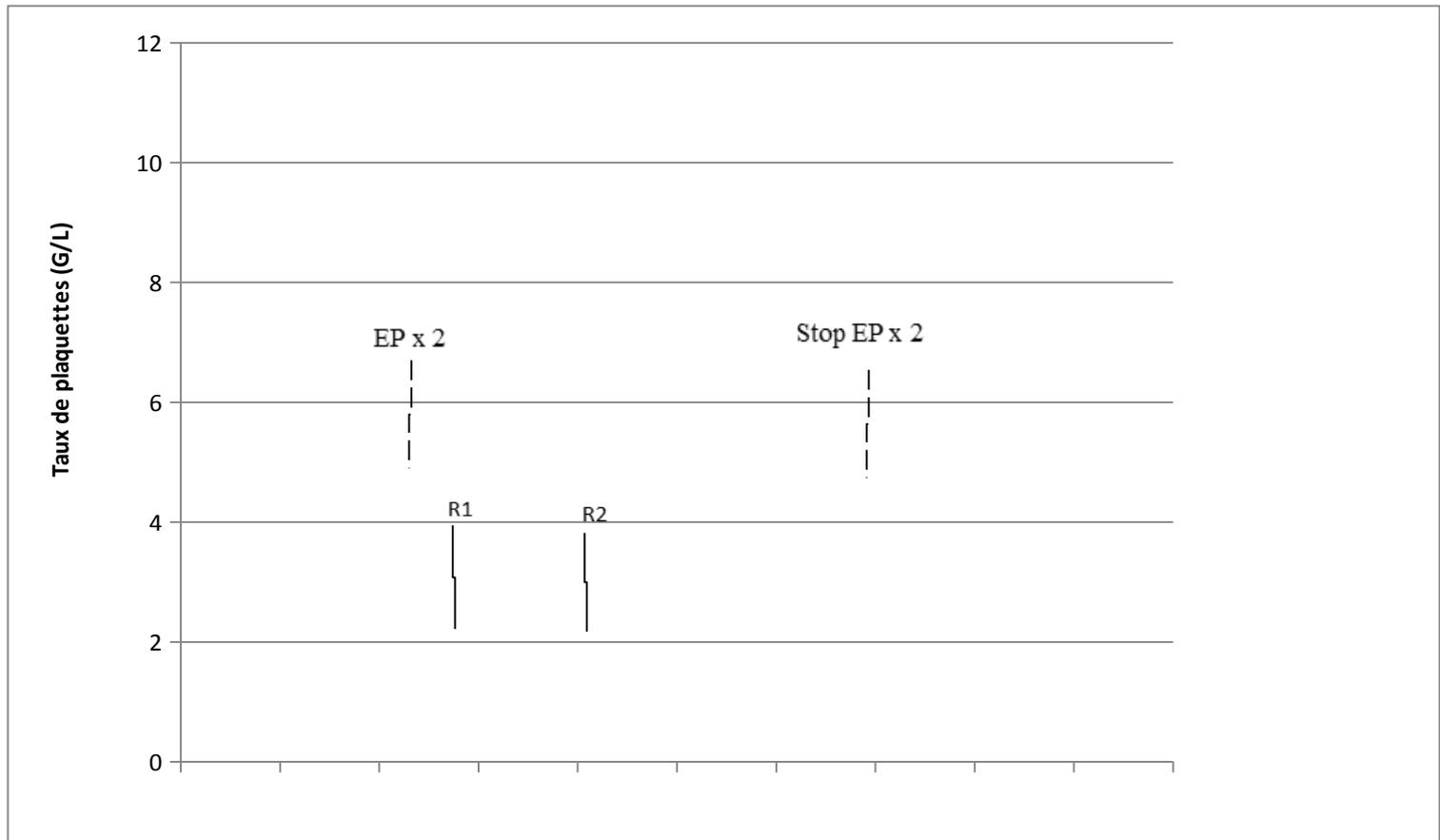
---

- **Délai médian entre 1er EP et doubles EP : 7j (0-17j)**
  - 1 patient traité d'emblée par doubles EP devant un tableau neurologique sévère (troubles du comportement et déficit focal) associée à une forte augmentation de la troponine et des LDH
- **Durée médiane de traitement par doubles EP : 3j (2-22j)**

- **7 patients ont eu un traitement additionnel:**
  - **Exacerbation : n=5 ; PTT réfractaire : n=2**
    - n=4, 10,5j (2-13j) après le début des doubles EP
    - n=2, la veille des doubles EP
    - n=1, le même jour que le début des doubles EP
  - **Cyclophosphamide : n=6; 4,5 injections (1-6)**
  - **Vincristine : n=1; 2 injections**
  - **Alemtuzumab : n=1; 13 injections**
  - **Splénectomie : n=2**

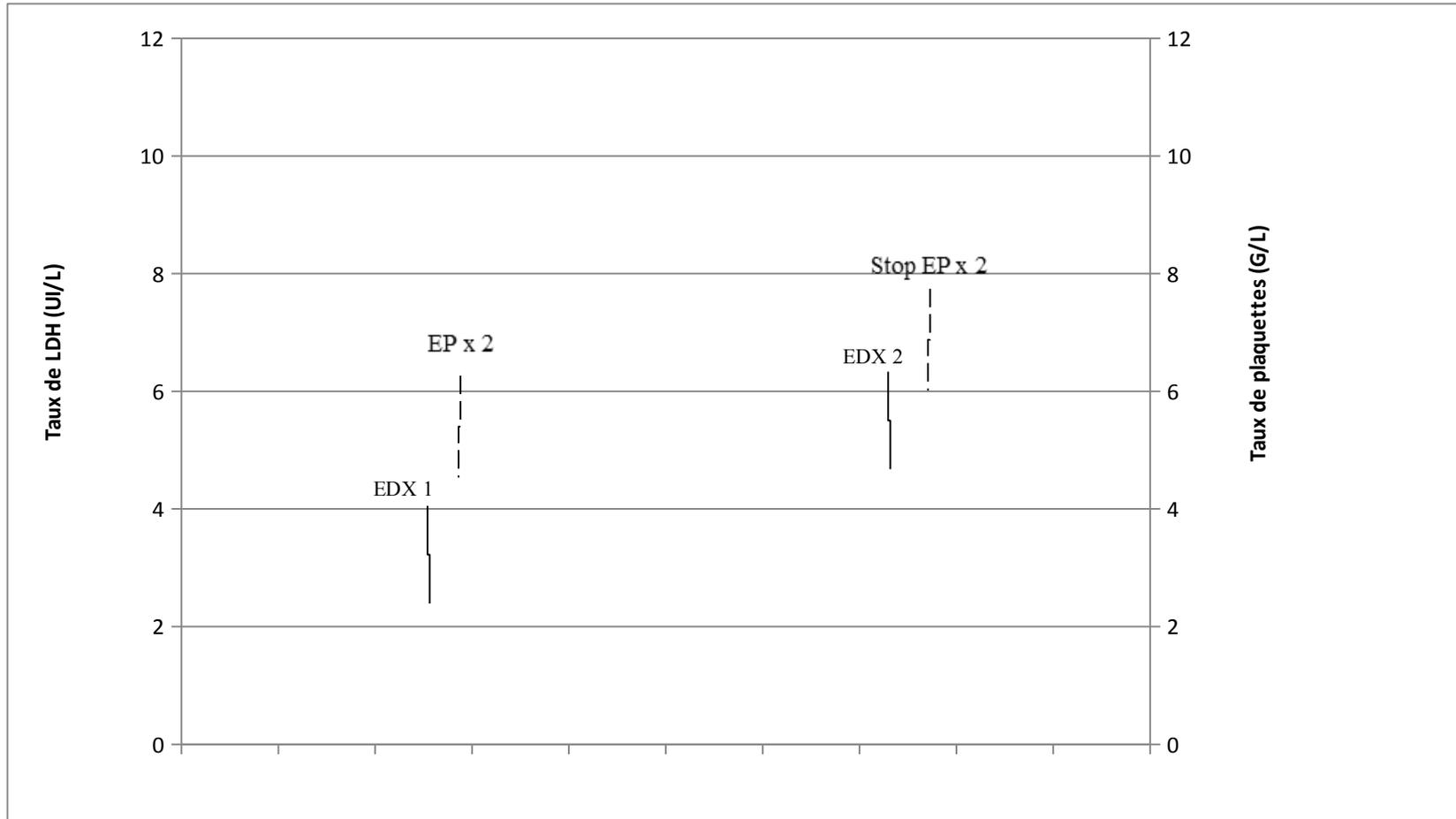
# 1. Réponse aux doubles EP

- Patient n°3



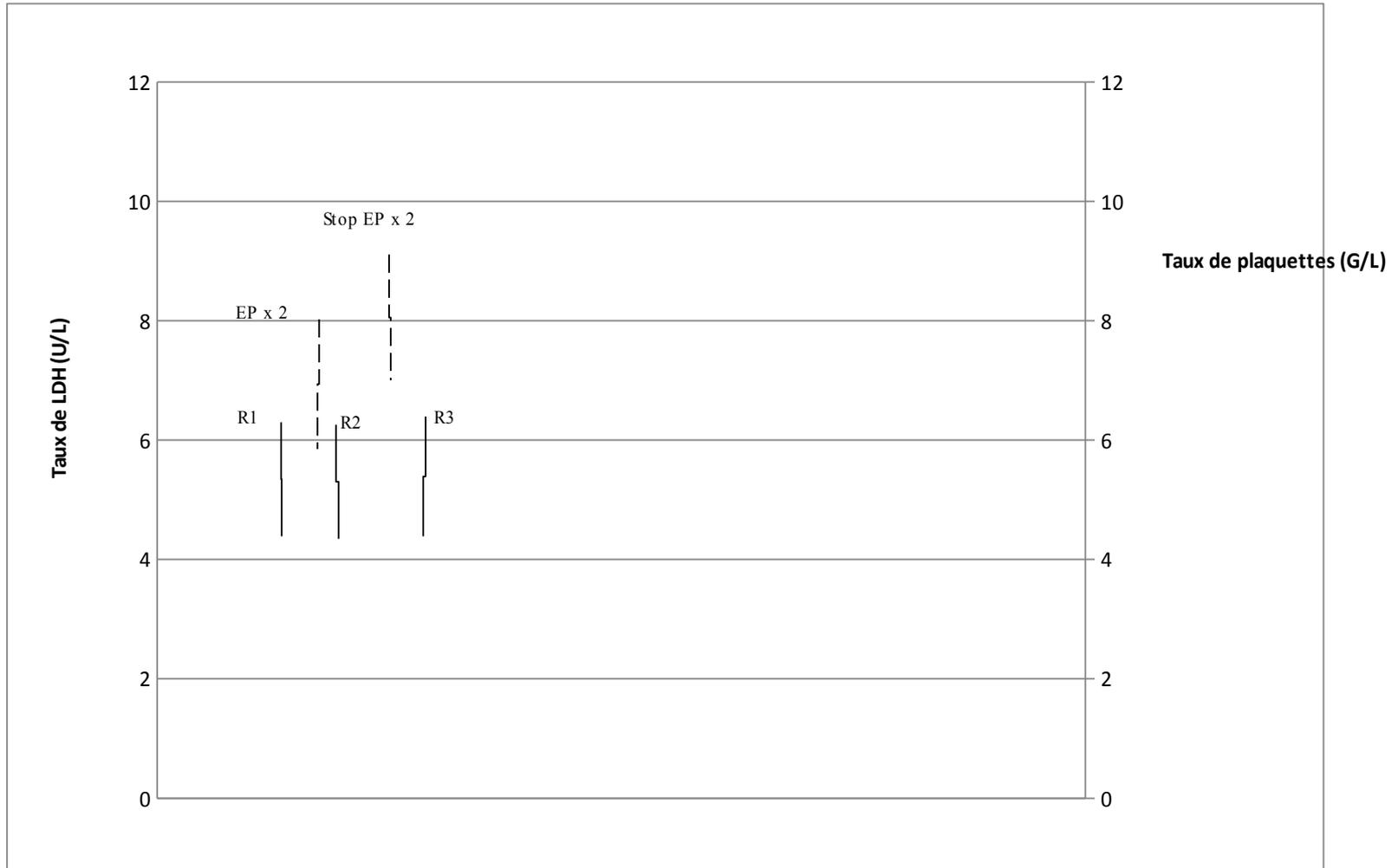
Abréviations : R1 : 1ère cure de RTX ; R2 : 2ème cure de RTX ; EP x 2 : échanges plasmatiques biquotidiens ; Stop EP x 2 : arrêt des doubles échanges plasmatiques

# • Patient n°4



Abréviations : EDX1 : 1ère cure de cyclophosphamide ; EDX2 : 2ème cure de cyclophosphamide ; EP x 2 : échanges plasmatiques biquotidiens ; Stop EP x 2 : arrêt des doubles échanges plasmatiques

# • Patient n°7



Abréviations : R1 : 1ère cure de RTX ; R2 : 2ème cure de RTX ; R3 : 3ème cure de RTX ; EP x 2 : échanges plasmatiques biquotidiens ; Stop EP x 2 : arrêt des doubles échanges plasmatiques

## 2. Réponse aux doubles EP

---

- **1 patient est décédé (5,2%), 2j après le début des doubles EP ; pas de traitement complémentaire**
- **10,5% des patients (n=2) ont rechuté**
- **84,3% des patients (n=16) ont eu une rémission complète**
  - **25,5j (13-68j) après le 1er EP**
  - **17,5j (6-53j) après le début des doubles EP**
  - **volume de plasma médian : 710 mL/kg (405-1280 mL/kg)**
  - **durée médiane de suivi : 439 jours (7-1380 jours)**
- **Après rémission (n=18) :**
  - **16 patients : activité ADAMTS13 médiane : 98% (45- >150%)**
  - **2 patients : activité < 10%**

## **Caractéristiques thérapeutiques des patients décédés**

---

- **Entre Janvier 2008 et Février 2014, 28 patients (9,7%) sont décédés de leur PTT dans notre registre :**
  - **n=17 : défaillance cardiaque**
  - **n=8 : cause neurologique**
  - **n=2 : défaillance multi-viscérale**
  - **n=1 : hémorragie cataclysmique**
- **Âge médian des patients : 53,5 ans (29-93 ans)**
- **42,8% de femmes**
- **Délai médian avant de décès : 8 jours (2-95 jours)**

# Caractéristiques thérapeutiques des patients décédés

---

- **Traitements de ces 28 patients :**
  - **n=4 : pas de plasma (transfusions ou EP)**
  - **n=5 : transfusion de PFC**
  - **n=4 : EP seuls**
  - **n=2 : EP + cyclophosphamide**
  - **n=8 : EP + RTX**
  - **n=2 : EP + RTX + cyclophosphamide**
  - **n=2 : EP + RTX + vincristine**
  - **n=1 : doubles EP**

**=> Traitement peu lourd**

# DISCUSSION

- **Stratégie des doubles EP : résultat favorable dans 95% des cas, chez cette population de patients graves**
- **Taux de survie de notre cohorte comparable à celui des patients atteints d'un PTT « standard »**
- **Âge élevé, atteinte neurologique ou cardiaque : facteurs de mauvais pronostic**  
**=> doubles EP à proposer dès la prise en charge de ces patients**

- **Majorité des patients : RTX et doubles EP => limite des conclusions**
  - **RTX : effet sur la réponse des patients aux doubles EP ?**
  - **Mais : amélioration rapide des patients avec les doubles EP alors que l'efficacité du RTX est habituellement retardée (~ J15 de la première perfusion)**

conclusion

**Les doubles échanges plasmatiques quotidiens peuvent constituer une thérapeutique de sauvetage en cas de PTT sévère et réfractaire avec mise en jeu du pronostic vital.**

**Doubles EP = thérapeutique de sauvetage en attendant la pleine efficacité du RTX**