

Echanges plasmatiques et rituximab dans le PTT



Paul Coppo

paul.coppo@aphp.fr

*Service d'Hématologie - Hôpital Saint-Antoine
AP-HP et Université Pierre & Marie Curie*



**Hôpitaux
Universitaires
Paris Est**

**Saint-Antoine • Rothschild
Trousseau La Roche-Guyon • Tenon**

Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques



Congrès de la SFTS - Septembre 2017

Traitement du PTT: bases physiopathologiques

1. Restaurer les niveaux d'ADAMTS13:

- Saturer les Ac anti-A13
- Cliver les hauts multimères de FW

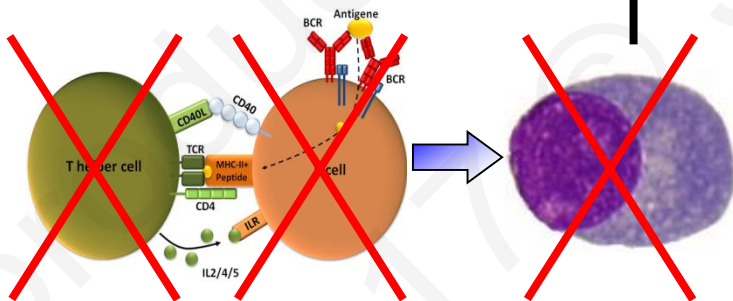
Grands volumes de plasma (EP)
(A13 exogène)

ADAMTS13 <10%

3. Inhibition de l'interaction plaquettes-FW

- Inhibiteurs de la polymérisation du FW (NAC)
- Inhibiteurs de l'axe FW-gp1b

2. Immunomodulation



- Cibler les lymphocytes B (rituximab)
- Cibler les lymphocytes T (ciclosporine A)
- Cibler les plasmocytes (bortezomib)
- Autres immunosuppresseurs non spécifiques: stéroïdes, CPM, VCR..., splX

Immunomodulation par rituximab: la seconde révolution

Scully et al., Br J Haematol 2006

PTT réfractaires/exacerbation: 14 cas

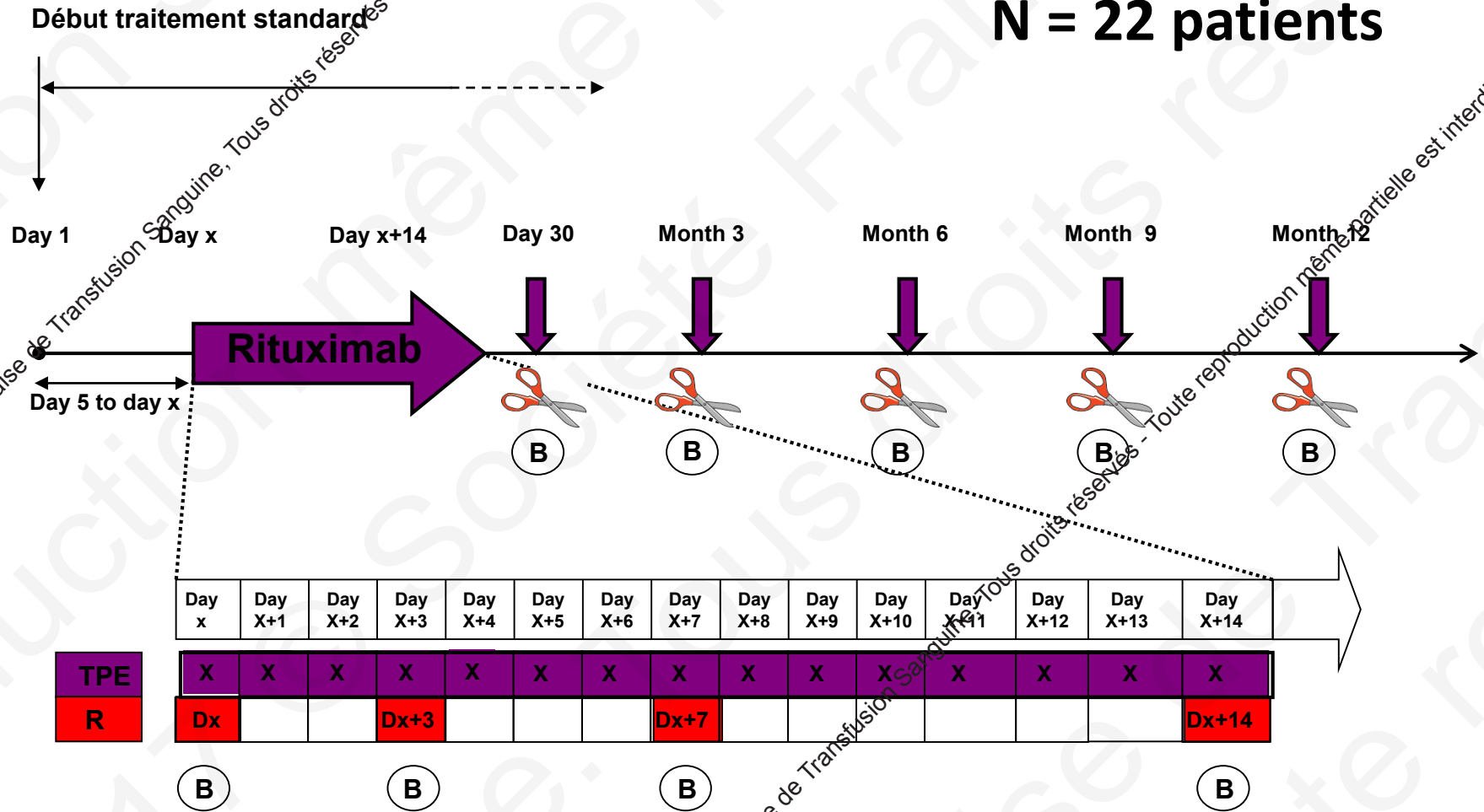
Rechutes chroniques: 11 cas

Atteinte cérébrale/cardiaque	12/2
Hémoglobine (g/dl)	6.8 (5.1-9.6)
Plaquettes (x10 ⁹ /L)	13 (5-33)
LDH (UI/L)	1750 (679-2832)
Activité ADAMTS13	< 5% (12/14) 12% (1/14)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	13/14
ADAMTS13 > 4 rituximab	90% (29-109%)
Inhibiteur/Ac > 4 rituximab	0/↓ significative

Atteinte cérébrale/cardiaque	7/2
Hémoglobine (g/dl)	10.1 (7-14.1)
Plaquettes (x10 ⁹ /L)	17 (3-70)
LDH (UI/L)	1255 (411-2316)
Activité ADAMTS13	< 5% (9/11) 11 and 23% (2/11)
Inhibiteur ou Ac anti-ADAMTS13	11/11
ADAMTS13 > 4 rituximab	75% (68-94%) (8) < 50% (3)
Inhibiteur/Ac > 4 rituximab	0/↓ significative

Rituximab dans le PTT aigu en réponse suboptimale

N = 22 patients

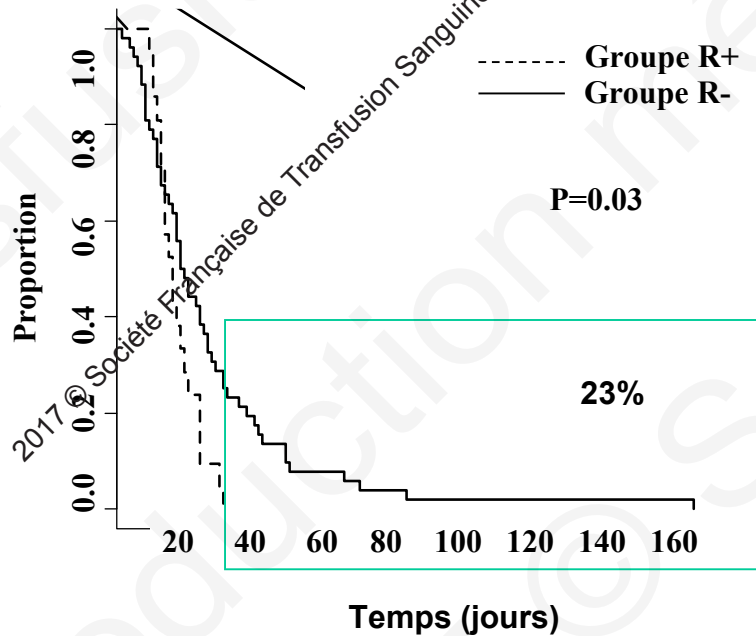


ADAMTS13 & Ac

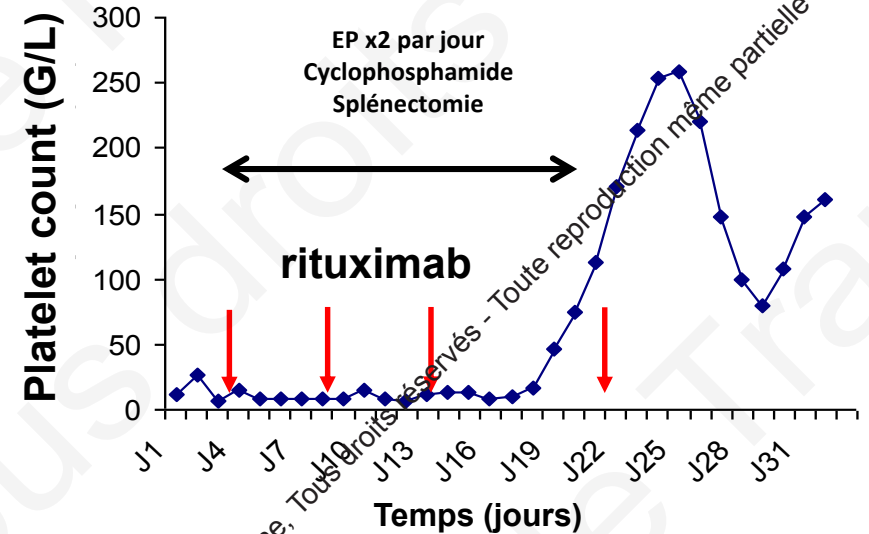
Lymphocytes B périphériques

Rituximab dans le PTT aigu en réponse suboptimale

Le rituximab évite les réponses tardives aux EP

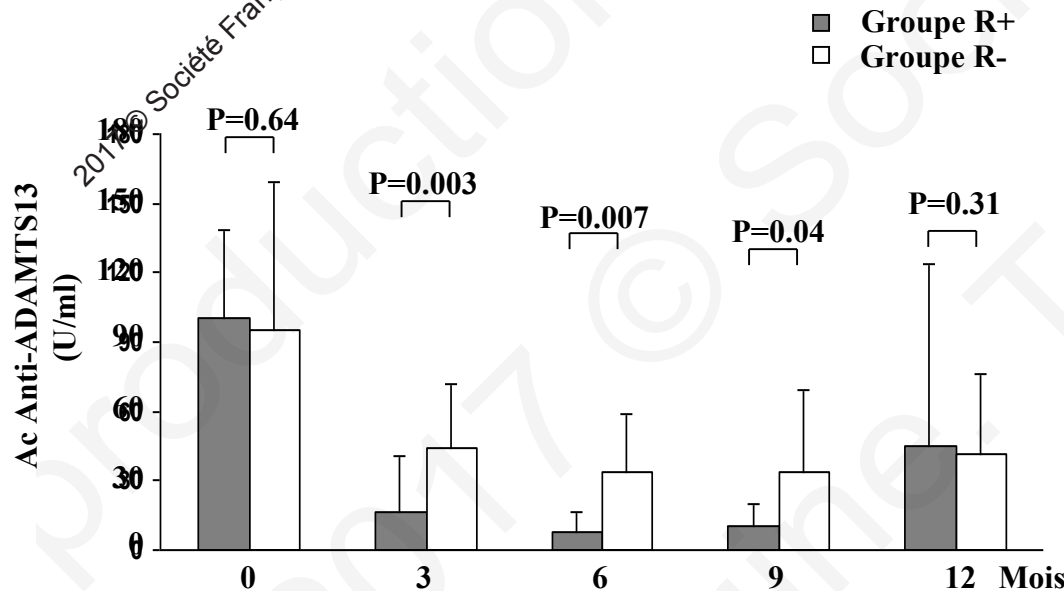
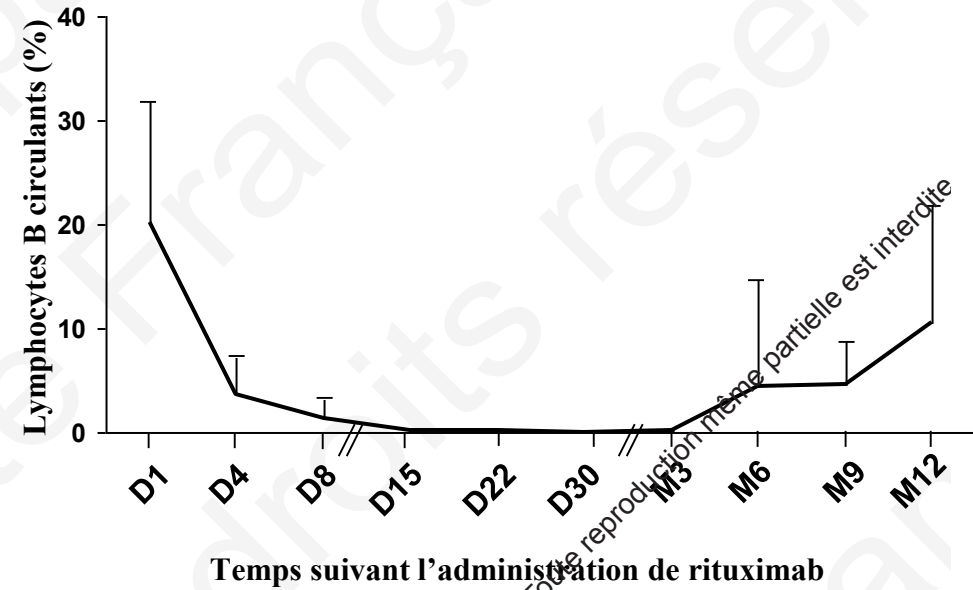
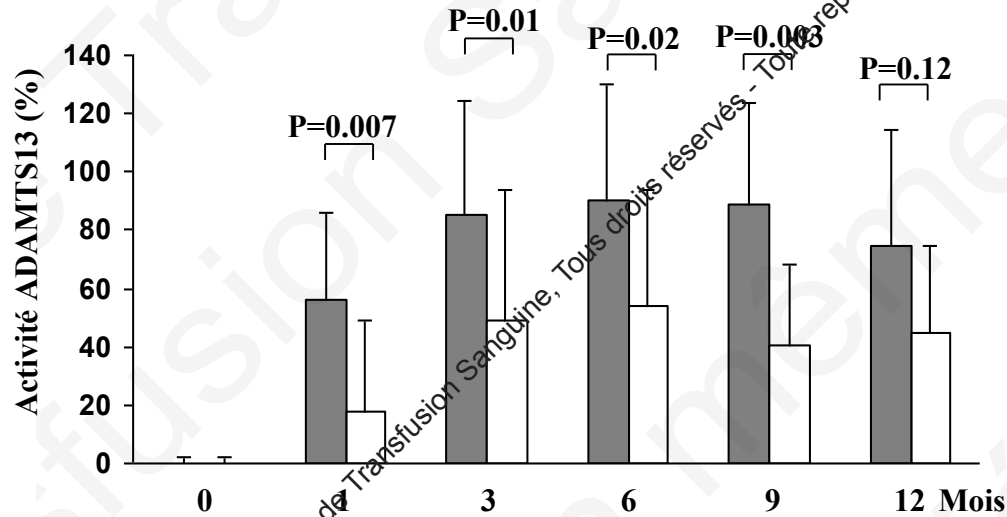


Le rituximab n'est pas efficace immédiatement



Délai de normalisation des plaquettes après la première perfusion: $12 \pm 6,7$ jours

Activité ADAMTS13 et déplétion B périphérique

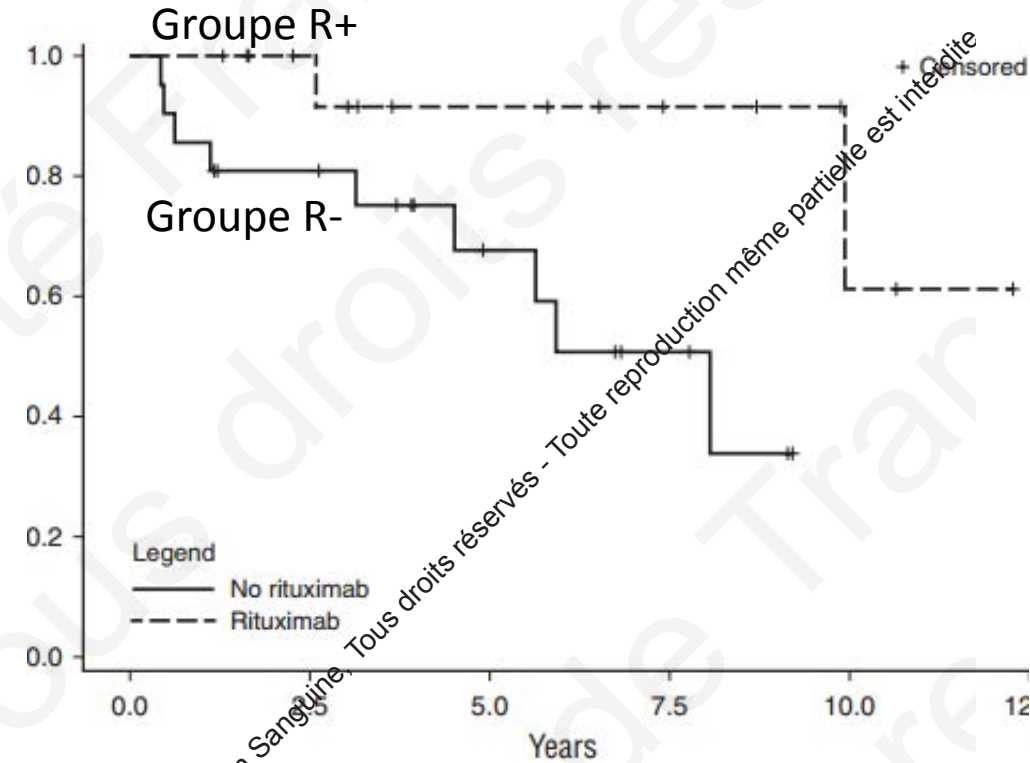
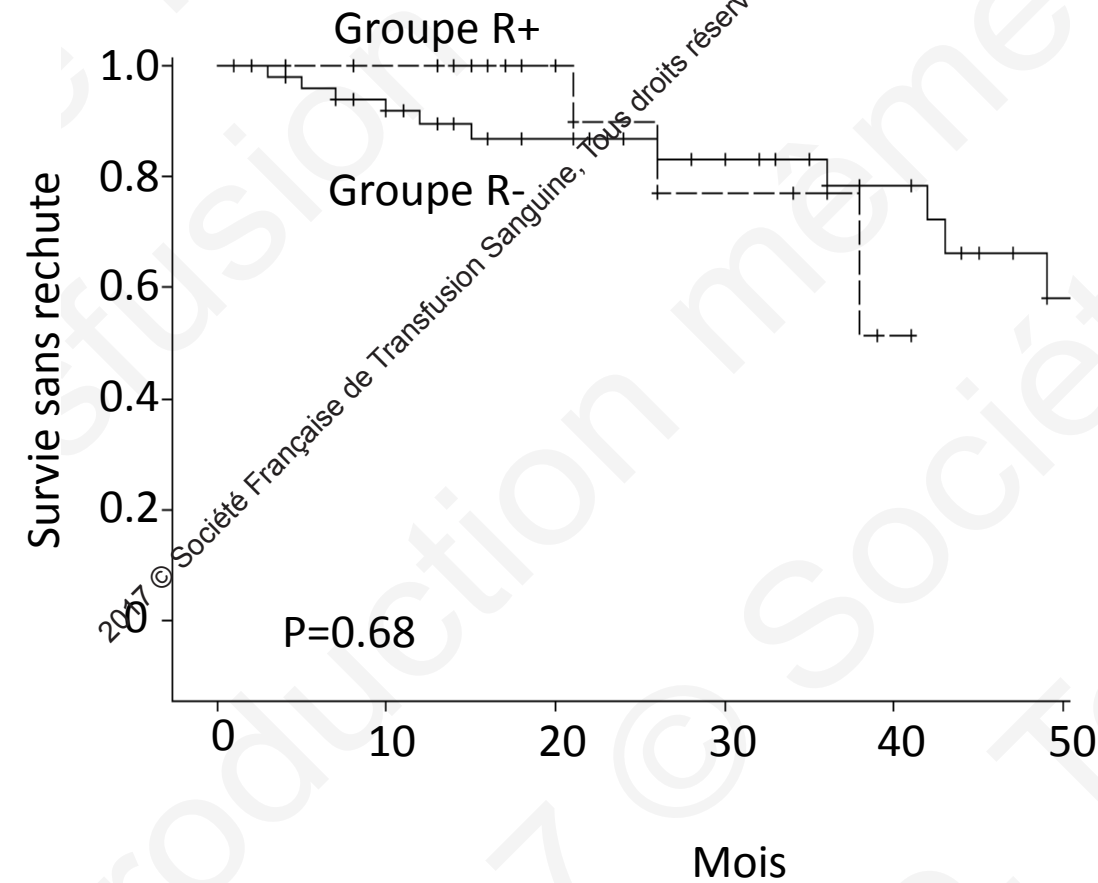


Rechute à la reconstitution B périphérique

Les rechutes sont prévenues durant 12 à 18 mois

Le rituximab ne prévient pas les rechutes tardives

Le rituximab à la phase aiguë réduit les rechutes à 18 mois



Rituximab en association aux EP en première ligne dans le PTT

A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

Marie Scully,¹ Vickie McDonald,² Jamie Cavenagh,³ Beverley J. Hunt,⁴ Ian Longair,¹ Hannah Cohen,¹ and Samuel J. Machin⁴

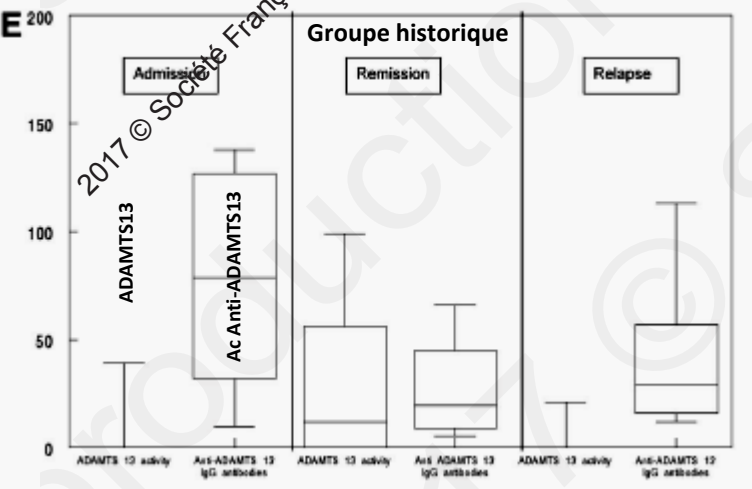
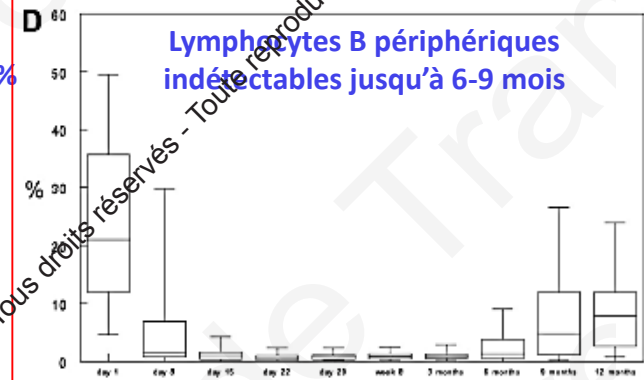
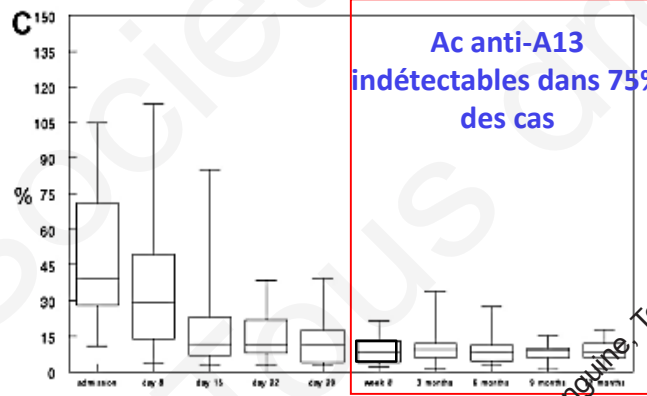
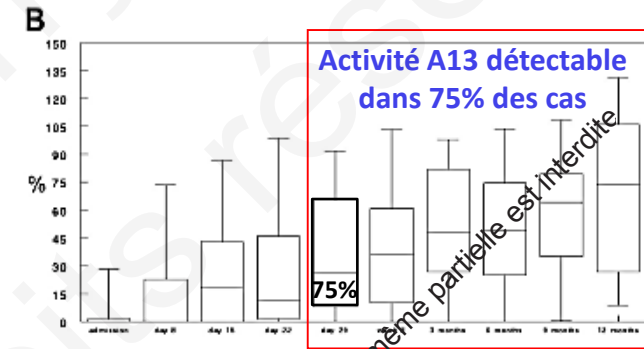
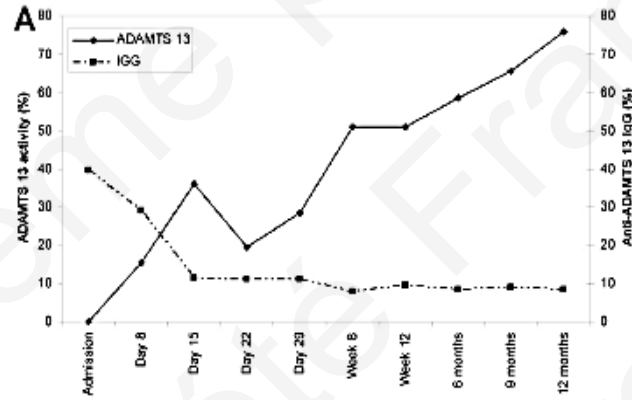
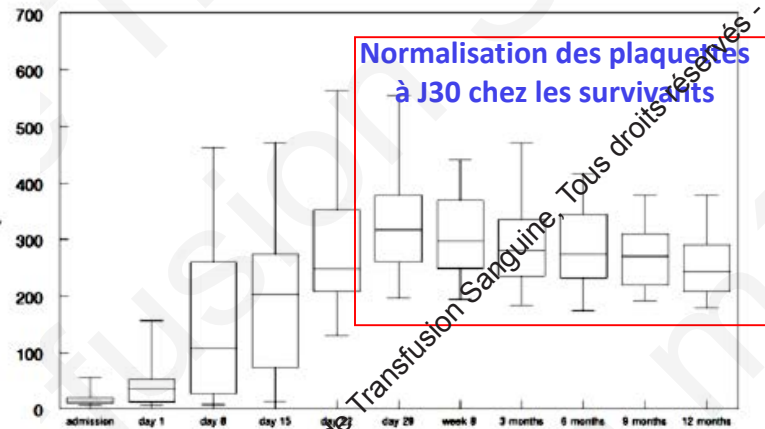
¹Department of Haematology, University College London Hospital, London, United Kingdom; ²Haemostasis Research Unit, University College London, London, United Kingdom; ³Department of Haematology, St Bartholomew's and the London Hospital, London, United Kingdom; and ⁴Department of Haematology, Guys and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom

Etude de phase 2– 40 patients consecutifs avec un PTT acquis

Tous les patients ont reçu du rituximab 375 mg/m²/sem x4, les trois premiers jours suivant l'admission

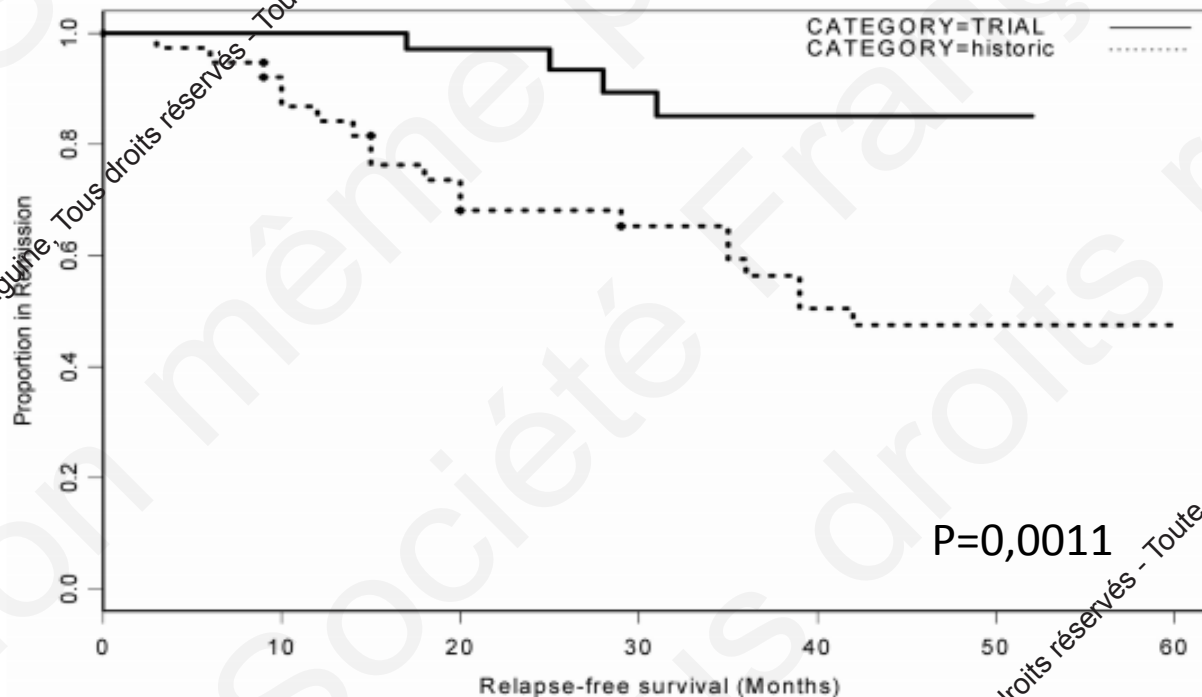
Le rituximab a été associé au traitement standard (EP quotidiens + stéroïdes)

Rituximab en association aux EP en première ligne dans le PTT



Décali de normalisation des plaquettes après la première perfusion: 12 jours

Rituximab en association aux EP en première ligne dans le PTT

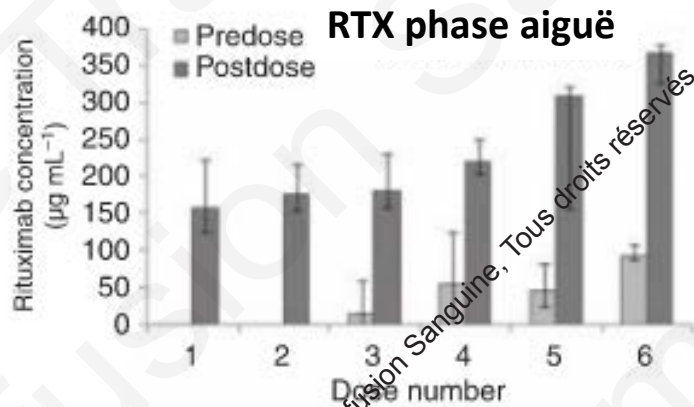


Le rituximab prévient les rechutes durant ~ 18 mois; mais pas les rechutes à long terme (> 18 mois)

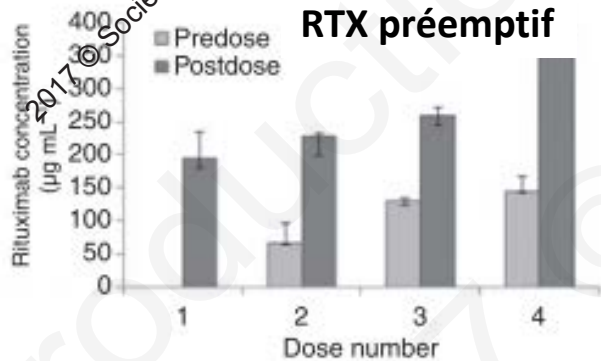
Le rituximab devrait-il être prescrit en première ligne? Risque de surtraitement pour certains patients?

Indication (très) raisonnable dans la perspective de prévention de rechutes

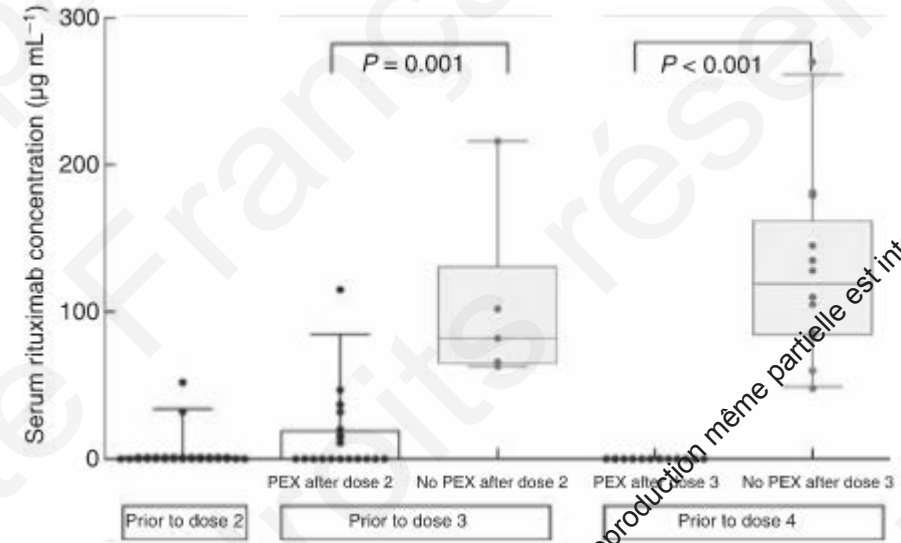
Pharmacocinétique du rituximab



Pas d'incrémation du pic de RTX avant la 4^e dose; résiduelle plus basse si EP > dernier RTX



Incrémation du pic de RTX après chaque dose; résiduelle détectable chez tous les malades



Les résiduelles de RTX avant les doses 2, 3 et 4 sont indétectables après EP

La diminution médiane des concentrations de RTX par EP est de 65% (1,0 ou 1,5 vol. échangés) ($\Delta 24h$)

Mais le RTX disponible est suffisant pour obtenir une dépletion B périphérique complète et une efficacité

Echanges plasmatiques doubles

Etude de registre à partir de 19 patients / 289 (janvier 2008 – Février 2014)

Indications des EP doubles (discutées avec le CNR-MAT):

PTT réfractaire : 10 cas

Aggravation de la thrombopénie: 8 cas

+ atteinte SNC : 11 cas et/ou
élévation de la cTnl: 3 cas

16 patients avaient reçu du rituximab, en association aux EP quotidiens

Temps médian de mise en place des EP doubles: 7 jours (0-17 j)

Durée médiane de traitement par EP doubles: 3 jours (2-22 j)

Echanges plasmatiques doubles

Amélioration souvent rapide des plaquettes et des LDH en quelques jours

6/19 patients ont nécessité des traitements supplémentaires :

- non-réponse: 4 cas; exacerbation: 2 cas
- cyclophosphamide: 6 cas; splénectomie: 2 cas; alemtuzumab: 1 cas; vincristine: 1 cas

1 seul décès à J7 du début du traitement, et à J2 des EP doubles

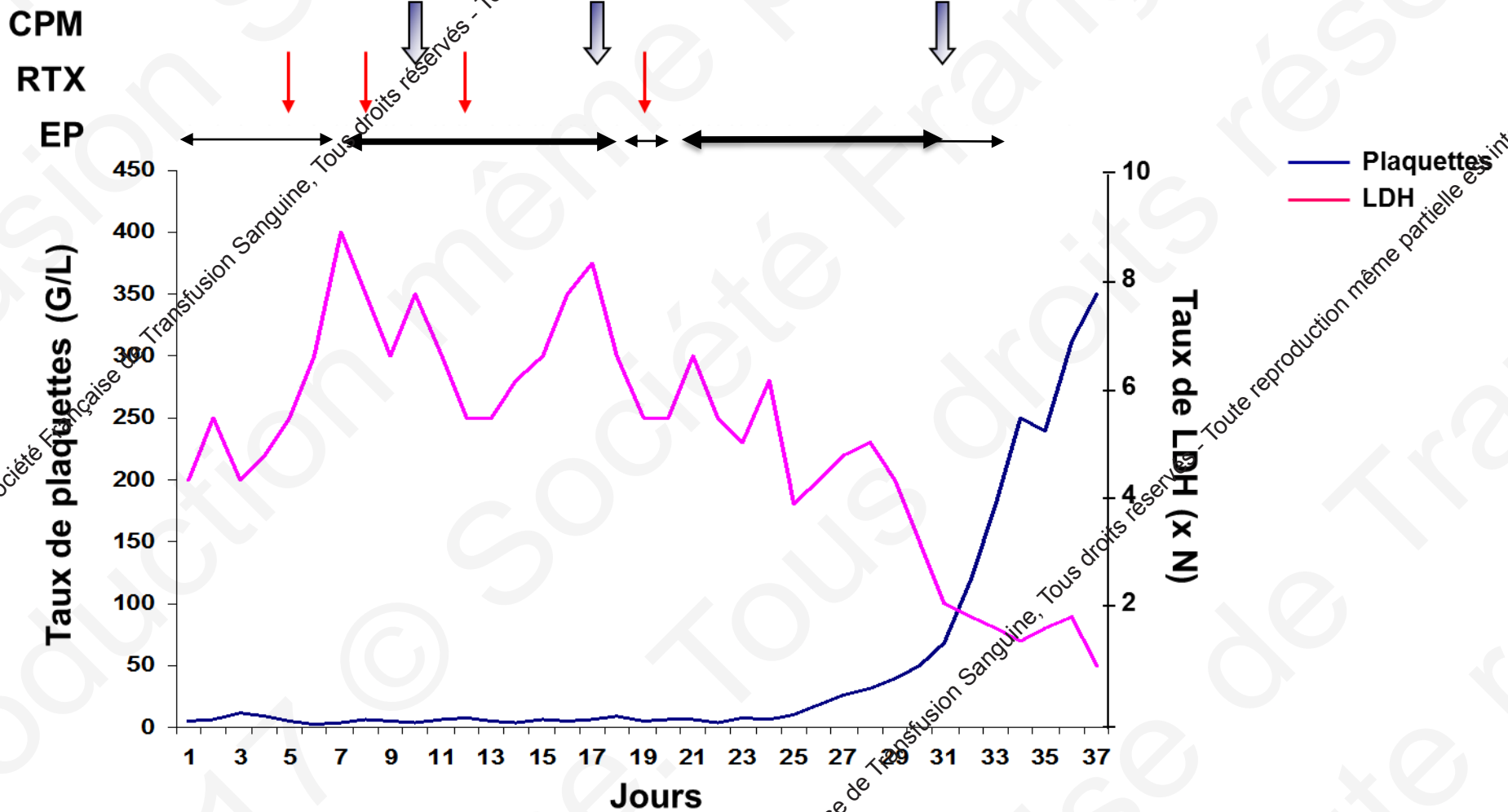
Les 18 autres patients ont guéri en médiane en 25,5 jours (13-68 j)

Le traitement intensif semble avoir gommé le mauvais pronostic lié à la non-réponse

Intérêt des EP doubles comme « pont » en attendant l'effet du rituximab ?

L'intérêt de cette stratégie est à confirmer sur un nombre plus important de patients+++

Schéma d'escalade thérapeutique séquentielle rapide



EP/jour → Rituximab → EPx2/jour → Cyclophosphamide

Traitement du PTT (et autres MAT) en 2017

MAT diagnostiquée = traitement en urgence +++

Identifier un contexte associé:

- HIV
- Cancer
- Grossesse
- Greffe, médicament
- Shigatoxine

EP 60 ml/kg plasma quotidiens+++

- + folates
- + Réanimation
- + Steroïdes si PTT
- Tsf plaquettes = 0**

**Normalisation plaquettes
et créatinine > 2 jours**

**Absente ou insuffisante
vers J5: quel « profil » ?**

Caractéristiques	Adjusted OR	95% CI	P-value
Créatinine <200 µmol/L	23.4	8.8-62.5	<0.0001
Plaquettes <30x10 ⁹ /L	9.1	3.4-24.8	<0.0001

Valeur prédictive positive: 85%
Valeur prédictive négative: 93.3%

CNR-MAT, Plos One 2010

**Décroissance progressive
des EP puis arrêt**

PTT:
Rituximab
EPx2, SplX - Endoxan

SHU:
Eculizumab



Messages à « ramener à la maison »

Le rituximab représente la stratégie thérapeutique de rattrapage de première intention dans les réponses suboptimales au traitement standard

La plasmaphérèse intensive dans le PTT soustrait une quantité importante de RTX (pic et résiduelle diminués), malgré un temps d'action de 24 h (> 50% soustrait)

Cependant, ce schéma défini empiriquement permet une déplétion B périphérique complète et une efficacité clinique; il peut donc être recommandé

Les EP doubles dans les formes les plus graves semblent permettre de créer un « pont » en attendant l'efficacité du RTX; la pharmacocinétique du RTX dans cette situation reste à étudier

The CNR-MAT team



2017 © Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

© Société Française de Transfusion Sanguine - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite