

7èmes Journées des Jeunes Hématologues Francophones
9-11 Septembre 2005, Avignon

Microangiopathies thrombotiques

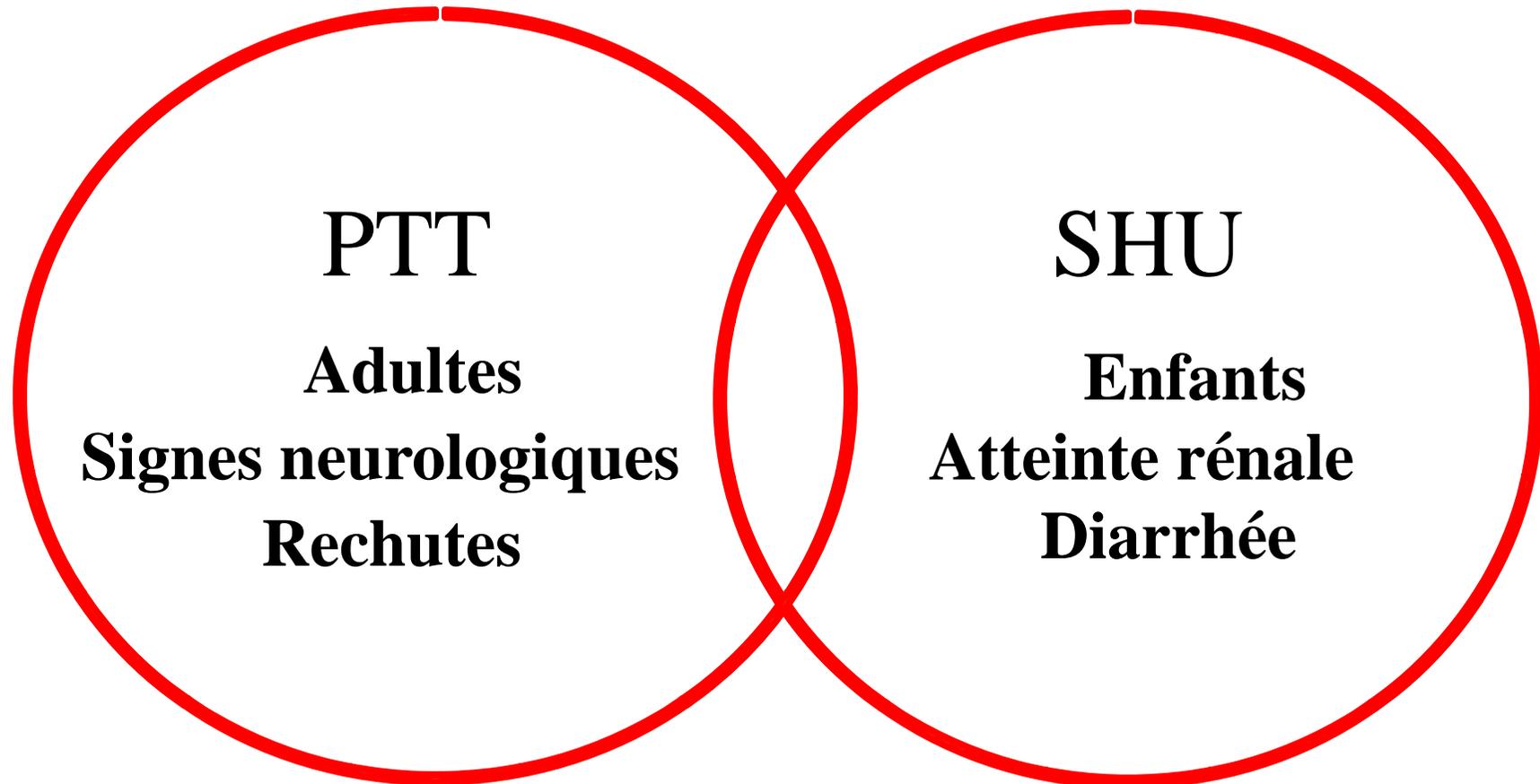
Prise en charge thérapeutique

Alexandre HERTIG

Urgences néphrologiques & Transplantation Rénale

Hôpital Tenon, Paris

**Prise en charge thérapeutique des M.A.T.
Faut-il distinguer PTT et SHU ?**



PLAN

- **Un peu d'histoire**
- **Plasma et Echanges plasmatiques**
- **Mesures associées**
- **Anticorps monoclonal anti-CD20**
- **Spécificités de l'atteinte rénale**
- **Perspectives de traitement**
- **Conclusions : l'ordonnance en 2005**

Amorosi EL. Medicine 1966; 45: 139-159

271 cas de PTT ; pas de traitement efficace

Mortalité sans traitement 90%

Traitements du PTT : Historique

- **1925 Description** Arch Int Med 1925; 36:89-93 (Moschcowitz)
- **1957 Splenectomie** N Engl J Med. 1957
- **1959 Prednisone** Arch Intern Med. 1959, NEJM 1991
- **1959 Ex-sanguinotransfusion** Ann Intern Med. 1959
- **1977 Plasma** N Engl J Med 1977
- **1982 Vincristine** JAMA, 1982
- **1991 Echanges plasmatiques** N Engl J Med 1991; 325: 393-7
- **2001 Rituximab** Blood 2001, 2005

Mortalité du PTT en 2000 < 20%

PLAN

- Un peu d'histoire
- **Plasma et Echanges plasmatiques**
- Mesures associées
- Anticorps monoclonal anti-CD20
- Spécificités de l'atteinte rénale
- Perspectives de traitement
- Conclusions : l'ordonnance en 2005

Echange plasmatique

Gail Rock and the Canadian Apheresis Study Group
N Engl J Med 1991; 325: 393-397

Etude randomisée sur 102 patients TTP

EP versus Plasma

EP : au moins 7 sur 9 jours

Plasma : 30 ml/kg à J1 puis 15 ml/kg jusqu'à J7

Traitement poursuivi jusqu'à J21 (5 procédures supplém.)

Plasma Exchange

51p

Plasma Infusion

51p

Vol Plasma à J7

21.5 ± 7.8 litres

6.7 ± 3.3 litres

Response

(Plq > 150.10⁹/l et pas de nouvel évènement neuro)

Success *

24 (47%)

13 (25%)

Failure *

27 (53%)

38 (75%)

* p=0.025

Survival

Survived

49 (96%)

43 (84%)

Died

2 (4%)

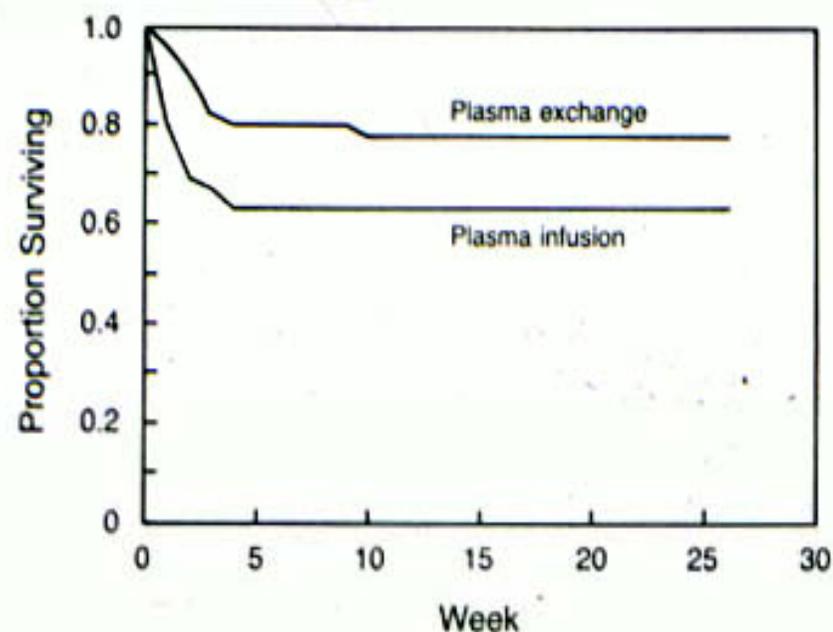
8 (16%)

31 patients « Plasma » ont été balancés vers le groupe EP

Car Plq < 150.10⁹/l à J7 et/ou nouvel évènement neuro

Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Plasma Exchange vs. Plasma Infusion



Canadian Apheresis Study Group
N. Engl. J. Med. 325: 393 (1991)

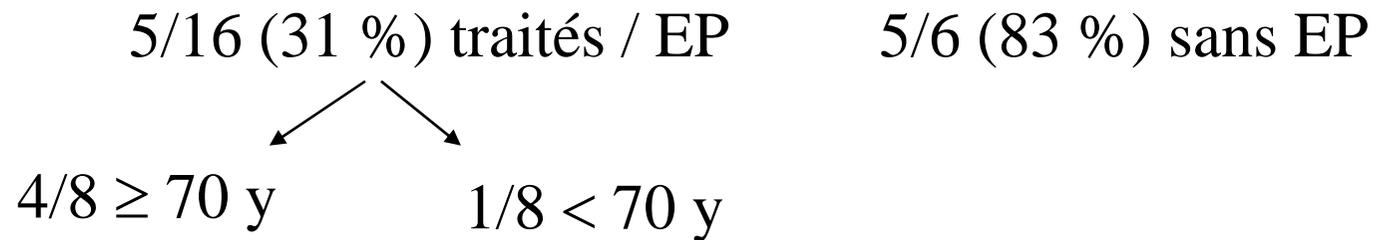
- Randomized controlled study - 51 patients in each arm
- All patients received antiplatelet agents
- Patients failing plasma infusion received plasma exchange transfusion

Faut-il prescrire des EP au cours du S.H.U. ?

Dundas, S, et al, Lancet, 2000, 354 : 1327-30)

22 cas de SHU à E coli ; âge moyen : 71 ans

Resultats : 10 décès sur 22 (45 %)



Conclusion :

1. Mortalité élevée du S.H.U. chez l'adulte
2. L'EP semble efficace au cours du S.H.U. à E coli

L'échange plasmatique est indiqué :

dans toutes les formes de micro-angiopathie thrombotique

**Sauf : S.H.U. typique de l'enfant
 HTA maligne**

En théorie :

PTT : il normalise l'activité efficace d'ADAMTS-13 en

- apportant la protéase (plasma témoin)**
- enlevant les anticorps qui neutralisent la protéase**

SHU : il apporte facteur H, I, MCP...

1) En apportant ADAMTS-13 ?

**Demi-vie ADAMTS-13 = 2 jours...
mais plasma efficace trois semaines**

EP efficace même en l'absence de déficit sévère

Dundas S, Lancet 2000 (SHU Adulte)

Vesely SK, Blood 2003 (PTT/SHU)

EP parfois efficace sans correction du déficit

Böhm M, Br J Haem 2005

EP parfois inefficace

2) En otant les auto-anticorps IgG anti-ADAMTS-13 ?

- **Formes inauguales :**

le taux d'Ac s'effondre après EP

- **Récidives PTT :**

le taux d'Ac augmente chez 20 % des patients

(réponse « anamnétique » au plasma)

mais les EP restent efficaces

Böhm M, Br J Haem 2005

L'échange plasmatique en pratique

- **En urgence**
- **Sur une voie veineuse centrale**
Veine fémorale
- **En réanimation**



Quel soluté ?

Plasma isogroupe, déleucocyté, viro-inactivé

<10³/L

SD

Contamination faible en plaquettes (< 1G.L⁻¹)

Plasma « cryo-déplété » (Fg/F VIII/ ULvWF) ?

Indisponible en France

Zeigler ZR. J Clin Apher. 2001;16(1):19-22

13 patients Plasma versus 14 p Plasma cryo-déplété

Réponse au traitement & mortalité équivalentes

Quel volume ?

1 volume plasmatique / j

sang total = 7% du poids corporel

plasma = 55% du sang total

= 3.85% du poids (≈ 38 ml/kg)

en pratique : 30 ml/kg/j ; adulte de 70 kgs : 2.7 l/j

forme gravissime ou réfractaire : 60 ml/kg/j

Quelle durée ?

Séances quotidiennes jusqu'à rémission :

Rémission = Plaquettes $> 150.000 /\text{mm}^3$; LDH $< 1.5 \text{ N}$

Au moins 7 séances

Poursuite du traitement sur 2 semaines supplémentaires

(Une séance tous les 2 à 3 jours)

Perfusion « relais » de plasma au décours

Complications

Oklahoma Blood Institute (1996-2002)

149 patients avec PTT et traités par EP

42 patients (28%) avec complications majeures :

septicémie > thrombose cathéter > hémoptie ou pneumothorax

3 morts + 2 arrêts cardiaques d'évolution favorable

Transfusion, 2000 et 2003

PLAN

- Un peu d'histoire
- Plasma et Echanges plasmatiques
- **Mesures associées**
- Anticorps monoclonal anti-CD20
- Spécificités de l'atteinte rénale
- Perspectives de traitement
- Conclusions : l'ordonnance en 2005

Traitements associés aux EP

Glucocorticoïdes :

Prednisone 1 mg/kg/j
jusqu'à rémission (30 jours sans rechute)
puis diminués progressivement.

Bell WR

N Engl J Med 1991; 325: 398-403

108 patients TTP / HUS : prednisone ± EP (78 p)

Prednisone seule efficace chez 30 patients / 108

91% de survie (Etude de Gail Rock – sans prednisone : 80%)

Traitements associés aux EP

Aspirine ? pas de preuve formelle de son efficacité

Traitement « symptomatique » du PTT

- Pression artérielle cible < 125/75 mm Hg
 - » **ANTAGONISTES DU SYST RENINE ANGIOTENSINE**
diminution de la production angio II dépendante de PAI-1
- Folates
- Concentrés erythrocytaires
- Pas de plaquettes sauf saignement menaçant

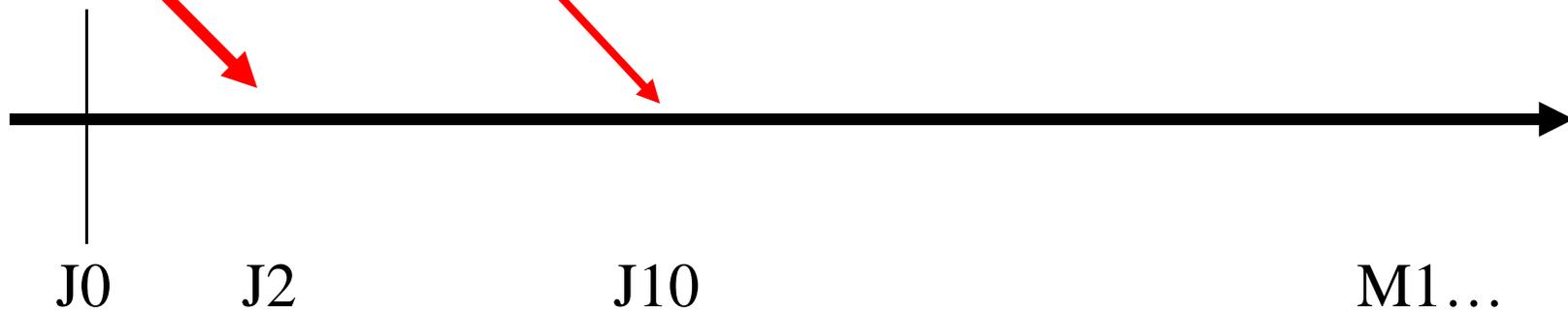
Réponse au Traitement

Anémie

Fonction rénale

Hémolyse
& Thrombopénie

Signes
Neurologiques



Forme réfractaire de PTT

- **Augmentation du volume plasmatique échangé**
- **Rituximab**
- **Vincristine**
- **Splenectomie**

PLAN

- Un peu d'histoire
- Plasma et Echanges plasmatiques
- Mesures associées
- **Anticorps monoclonal anti-CD20**
- Spécificités de l'atteinte rénale
- Perspectives de traitement
- Conclusions : l'ordonnance en 2005

Rituximab et PTT

Fakhouri F, Blood 2005; 106: 1932-1937

Etude ouverte portant sur 11 patients

PTT / Activité ADAMTS-13 indétectable (Ac)

6 à la phase aiguë de PTT, en échec (> 3 sem de EP)

5 en dehors de poussée de PTT multi-récidivant

Rituximab 375 mg/m²/semaine, 4 semaines

+ Plasma 15 ml/kg si phase aiguë de PTT

Fakhouri F, Blood 2005

Efficacité curative :

Rémission complète : 100%

Délai de réponse : 5 à 14 jours après R4

Activité ADAMTS-13 recouvrée en 8 semaines
durablement (> 6mois)

Efficacité préventive :

Absence de rémission à 6 mois : 100%

Activité ADAMTS-13 efficace 7 à 24 semaines après R4

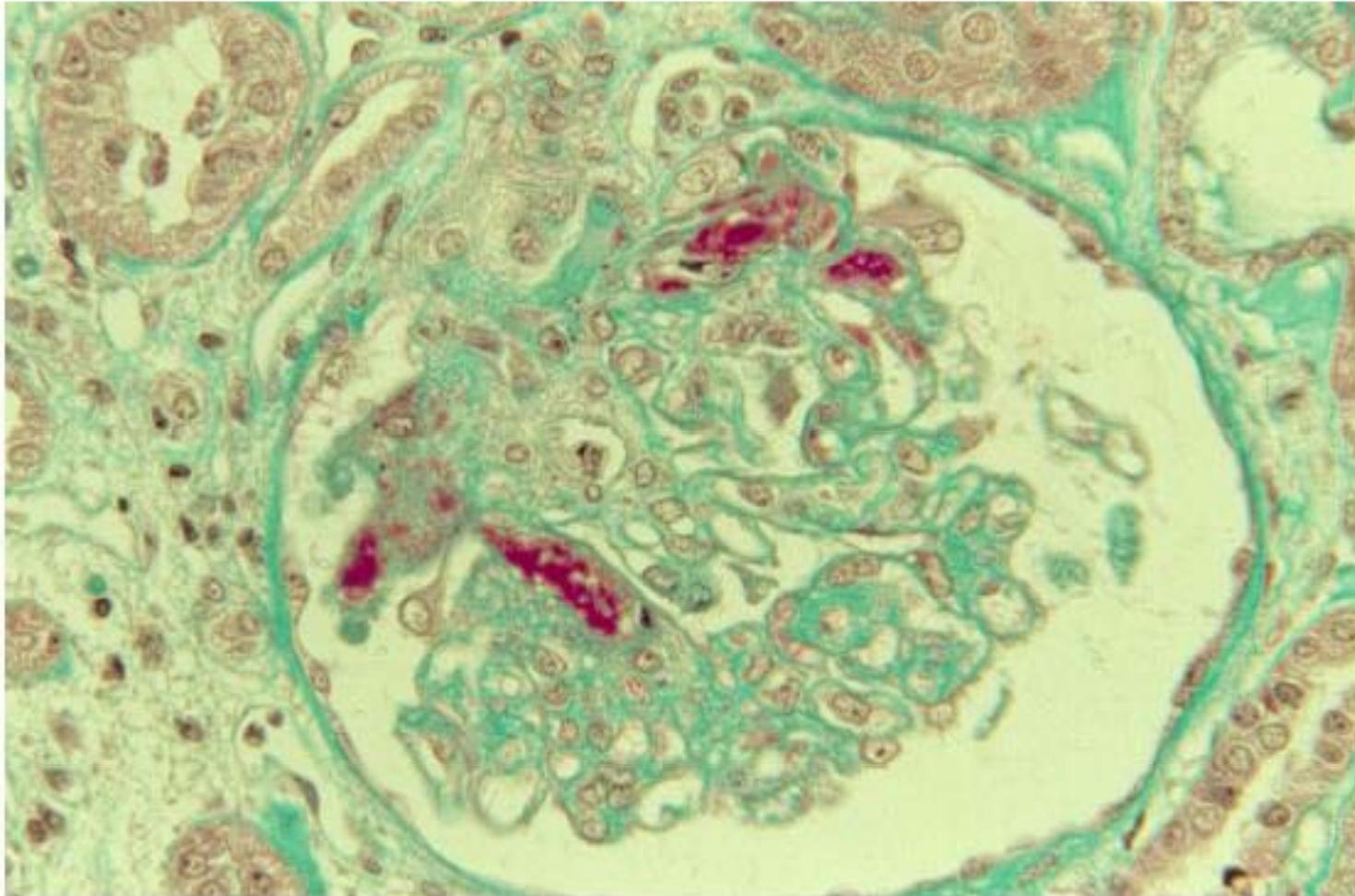
PLAN

- Un peu d'histoire
- Plasma et Echanges plasmatiques
- Mesures associées
- Anticorps monoclonal anti-CD20
- **Spécificités de l'atteinte rénale**
- Perspectives de traitement
- Conclusions : l'ordonnance en 2005

Les S.H.U. se distinguent du P.T.T. par :

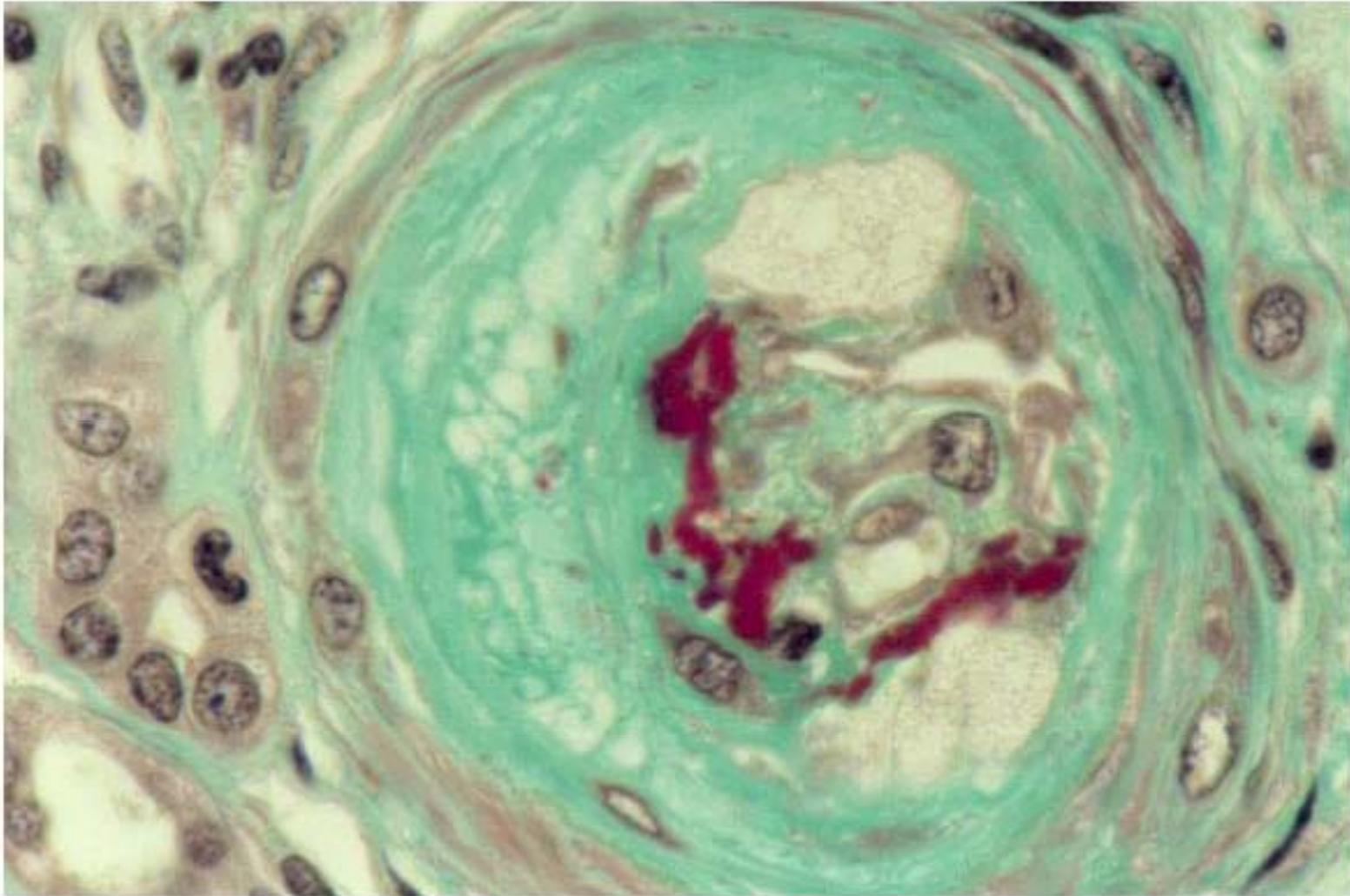
- **L'atteinte rénale souvent au premier plan**
- **Une activité ADAMTS-13 normale**
- **Une lésion endothéliale**
 - Toxique (shigatoxine, médicaments)
 - Immuno-allergique (quinine, ticlodipine)
 - Immunologique (voie alterne du complément)
 - Mécanique (HTA maligne)
- **La formation de fibrine dans le capillaire glomérulaire**

Atteinte rénale des microangiopathies thrombotiques



Thrombose glomérulaire au cours du S.H.U.

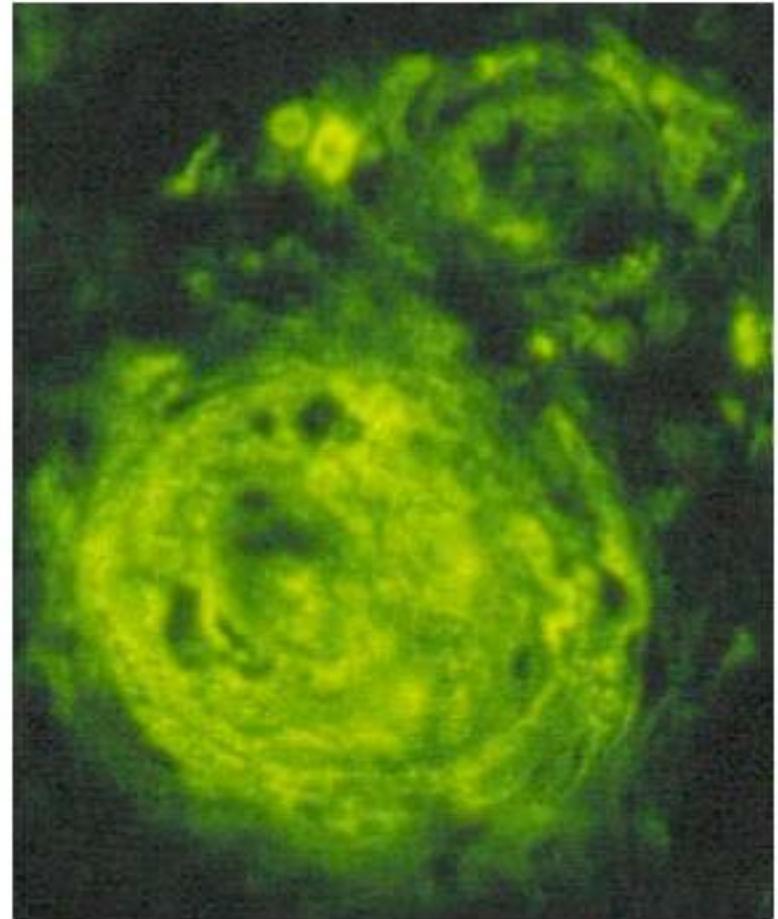
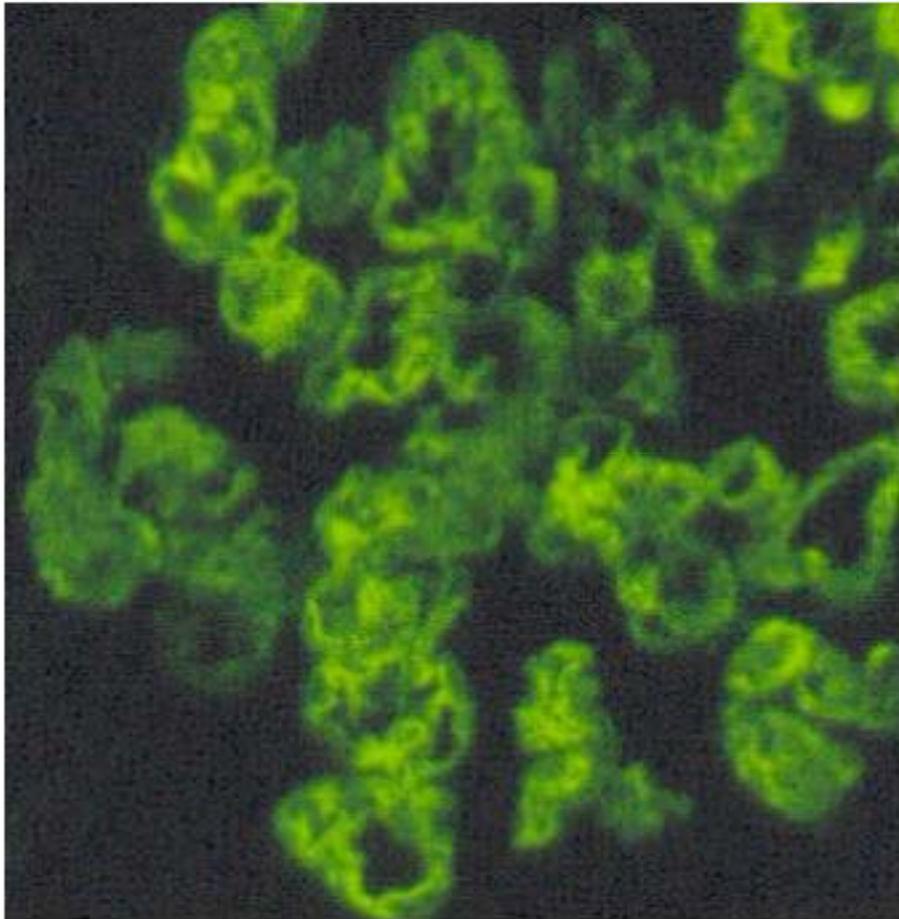
Atteinte rénale des microangiopathies thrombotiques



Thrombose artériolaire

Atteinte rénale des microangiopathies thrombotiques

Dépôts de fibrine (IF)



La présence de fibrine est caractéristique du S.H.U.
et n'est pas observée au cours des P.T.T.

Spécificités de l'atteinte rénale des MAT

- Grave : 26% de décès (12.5% sur rein antérieurement sain et HIV < 0)

- Pronostic rénal réservé :

32% d'insuffisance rénale chronique chez les survivants

64% si néphropathie sous-jacente

Tostivint I, Nephrol Dial Transplant 2002

- Récurrence fréquente (64%) et souvent précoce (< 1 mois)
après **transplantation rénale** :

Survie à 1 an : 49% (90% en l'absence de récurrence)

Survie à 5 ans : <10% (56%

Lahlou A, Medicine 2000

- Pas de récurrence si S.H.U. typique de l'enfant

Niaudet P, Pediatr Nephrol 2003

PLAN

- Un peu d'histoire
- Plasma et Echanges plasmatiques
- Mesures associées
- Anticorps monoclonal anti-CD20
- Spécificités de l'atteinte rénale
- **Perspectives de traitement**
- Conclusions : l'ordonnance en 2005

Deux Perspectives

- Rituximab d'emblée ?
 - Etude canadienne randomisée en cours
- Protéine recombinante ADAMTS-13

Conclusions : l'ordonnance en 2005

- Hospitalisation en milieu « adapté »
- Echange plasmatique quotidien (30 ml/kg)
jusqu'à la rémission
- Prednisone 1 mg/kg/j
- Traitement anti-hypertenseur si PA > 125/75 mm Hg
- Folates
- Forme réfractaire : Augmentation du volume échangé
Anticorps anti-CD20