

# **Immunomodulateurs dans le PTT: quand et comment**

# Cas clinique

Un patient de 36 ans sans ATCD particuliers est hospitalisé pour anémie révélée par une fatigue et un essoufflement. Il se plaint également d'une douleur épigastrique.

La NFS retrouve une anémie à 7,2 g/dL, une thrombopénie à 7 G/L et une leucocytose à 11 G/L (PNN 8 G/L). Taux de LDH 2N; créatinine sérique 90  $\mu\text{mol/L}$ .

Le frottis sanguin retrouve des schizocytes.

L'ECG et le dosage de troponine sont normaux.

L'hémostase standard est normale.



## Tableau de MAT classique

Un prélèvement pour l'étude d'ADAMTS13 a été réalisé et sera disponible dans les jours suivants.



# Quelle est votre attitude immédiate ?

- 1 - Devant ce tableau clinique, vous portez le diagnostic de PTT
- 2 - Devant ce tableau clinique, vous portez le diagnostic de SHU
- 3 - Vous attendez l'activité d'ADAMTS13 pour être certain du diagnostic
- 4 - Vous débutez d'emblée les EP
- 5 - Vous débutez un traitement par eculizumab

Question 1:

# Quelle est votre attitude immédiate ?

1 - Devant ce tableau clinique, vous portez le diagnostic de PTT



2 - Devant ce tableau clinique, vous portez le diagnostic de SHU

0%

3 - Vous attendez l'activité d'ADAMTS13 pour être certain du diagnostic



4 - Vous débutez d'emblée les EP



5 - Vous débutez un traitement par eculizumab

0%

**Réponses question 1:**

**Objectif: niveau de preuve accepté pour porter le diagnostic de PTT**

**Quelle est votre attitude immédiate:**

- a. devant ce tableau clinique, vous portez le diagnostic de PTT
- b. devant ce tableau clinique, vous portez le diagnostic de SHU
- c. Vous attendez l'activité d'ADAMTS13 pour être certain du diagnostic
- d. Vous débutez d'emblée les EP
- e. Vous débutez un traitement par eculizumab

Plaquettes < 30 G/L, créatinine sérique < 200 µmol/L, pas de pathologie associée évidente






Tableau fortement évocateur de PTT



## Concernant l'indication de rituximab dans ce cas :

- 1 - elle est systématique, dès que vous avez confirmation que l'activité ADAMTS13 est  $< 10\%$
- 2 - elle est systématique, et vous n'attendez pas d'avoir le résultat d'ADAMTS13
- 3 - vous l'administrez en cas de PTT en réponse suboptimale au traitement standard
- 4 - vous adoptez le schéma J1-J4-J8-J15
- 5 - vous adoptez le schéma J1-J4  $\pm$  J15 selon les B résiduels

## Concernant l'indication de rituximab dans ce cas :

- 1 - elle est systématique, dès que vous avez confirmation que l'activité ADAMTS13 est < 10%  
 14%
- 2 - elle est systématique, et vous n'attendez pas d'avoir le résultat d'ADAMTS13  
 4%
- 3 - vous l'administrez en cas de PTT en réponse suboptimale au traitement standard  
 80%
- 4 - vous adoptez le schéma J1-J4-J8-J15  
 24%
- 5 - vous adoptez le schéma J1-J4 ± J15 selon les B résiduels  
 43%

ADAMTS13 reviendra indétectable, avec des Ac anti-A13 à 25 U/mL

**Question 3:**



50

**Le patient guérit (rémission clinique et hématologique). L'activité ADAMTS13 remonte à 38% à distance du traitement. L'activité ADAMTS13 est contrôlée tous les 3 mois.**

**Cette activité reste stable les 9 premiers mois puis elle est retrouvée à 18% à M12, et à < 10% à M15**

**Que proposez-vous:**

- 1 - une perfusion préemptive unique de rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup>
- 2 - un cycle préemptif de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (4 perfusions hebdomadaires)
- 3 - une perfusion de rituximab 1 g J1 et J15
- 4 - une perfusion unique de rituximab 1 g
- 5 - pas de traitement préemptif mais une surveillance de la NFS



### Question 3:

Le patient guérit (rémission clinique et hématologique). L'activité ADAMTS13 remonte à 38% à distance du traitement. L'activité ADAMTS13 est contrôlée tous les 3 mois.

Cette activité reste stable les 9 premiers mois puis elle est retrouvée à 18% à M12, et à < 10% à M15

Que proposez-vous:

1 - une perfusion préemptive unique de rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup>



2 - un cycle préemptif de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (4 perfusions hebdomadaires)



3 - une perfusion de rituximab 1 g J1 et J15



4 - une perfusion unique de rituximab 1 g



5 - pas de traitement préemptif mais une surveillance de la NFS





Le contrôle de l'activité ADAMTS13 à M1 et M2 reste < 10%,  
Que décidez-vous de faire ?

- 1 - des injections de bortezomib (velcade) (J1-J4-J8-J11, deux cycles)
- 2 - de la cyclosporine A
- 3 - 4 à 6 perfusions supplémentaires de rituximab puis un entretien (1 perfusion tous les 2 mois durant 2 ans)
- 4 - une splénectomie
- 5 - rien

Question 4:    **Objectif: CAT devant un PTT en échec du TTT préemptif ligne 1 (~ 15% des cas)\***

Le contrôle de l'activité ADAMTS13 à M1 et M2 reste < 10%,  
Que décidez-vous de faire ?

1 - des injections de bortezomib (velcade) (J1-J4-J8-J11, deux cycles)



2 - de la cyclosporine A



3 - 4 à 6 perfusions supplémentaires de rituximab puis un entretien  
(1 perfusion tous les 2 mois durant 2 ans)



4 - une splénectomie



5 - rien



Question 5:

**Objectif: CAT devant un PTT en échec du TTT préemptif ligne 2**



40

Un traitement par cyclosporine A est transitoirement efficace. Un traitement par bortezomib (4 injections) se révèle inefficace. Finalement, le patient est surveillé sans autre traitement préemptif\*. Un an plus tard, il rechute avec le même tableau initial (douleurs abdominales). Le traitement comporte des EP et du rituximab.

Que faites-vous:

- 1 - une splénectomie
- 2 - des immunosuppresseurs (azathioprine ou MMF)
- 3 - un traitement par rituximab durant 2 ans
- 4 - poursuite d'une hématologique surveillance
- 5 - des bolus de cyclophosphamide

Question 5:

**Objectif: CAT devant un PTT en échec du TTT préemptif ligne 2**

Un traitement par cyclosporine A est transitoirement efficace. Un traitement par bortezomib (4 injections) se révèle inefficace. Finalement, le patient est surveillé sans autre traitement préemptif\*. Un an plus tard, il rechute avec le même tableau initial (douleurs abdominales). Le traitement comporte des EP et du rituximab.

Que faites-vous:

1 - une splénectomie



2 - des immunosuppresseurs (azathioprine ou MMF)



3 - un traitement par rituximab durant 2 ans



4 - poursuite d'une hématologique surveillance



5 - des bolus de cyclophosphamide



**Traitement préemptif du PTT autoimmun**

**Patients rituximab-dépendants  
A13 > 20% à 2 mois**



**Perfusions tous les 12 à 24 mois**

**Patients non-répondeurs au rituximab  
A13 < 10% à 2 mois**



**Evaluation du bortezomib  
(plasmocytes anti-A13)**

**Echec**



**Splénectomie**