

Résultats du protocole PTTRITUX1

Etude de l'intérêt du rituximab chez les patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopénique acquis en réponse non optimale au traitement standard

Antoine Froissart

16 octobre 2009

***Pour le Centre de Référence des
Microangiopathies thrombotiques
(CNR-MAT)***

- **Introduction**
- Patients et méthodes
- Résultats
- Discussion - Perspectives

Le PTT : une maladie auto-immune

➤ Présence d'anticorps anti-ADAMTS13

Furlan et al., N Engl J Med 1998
Tsai et al., N Engl J Med 1998
Veyradier et al., Blood 2001

➤ Association à des manifestations cliniques et biologiques d'auto-immunité

CNR-MAT, Medicine 2004
Ridolfi et al., Medicine 1981

➤ Maladie répondant aux traitements immunomodulateurs

Bell et al., N Engl J Med 1991
Nosari et al., Am J Hematol 2009
Cataland et al., Br J Haematol 2007

Bon niveau de preuve pour considérer le PTT acquis comme une maladie auto-immune

Traitement du PTT : résultats

Taux de mortalité en absence de prise en charge adaptée > 90%

Depuis l'utilisation des échanges plasmatiques : survie > 80%

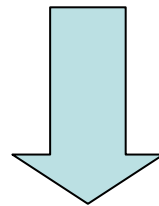
- Rémission ~ 90%
- Réévolutivité ~ 50%
- Rechutes ~ 20%
- Décès ~ 10%

TABLE 2. Major complications of PE treatment in patients with clinically suspected TTP-HUS*

Complications	Current study 2002-2005 (n = 57)	Total number of patients 1996-2005 (n = 206)
Catheter-related complications		
<u>Death</u>	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
Nonfatal complications		
<u>Systemic infection</u>	9	29
Documented bacteremia	8	24
Suspected bacteremia†	1	3
Fungemia	0	2
<u>Thrombosis</u>	4	20
Catheter obstruction‡	3	15
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	1	5
Pulmonary hemorrhage	0	2
Retroperitoneal hemorrhage	0	1
Pericardial tamponade	0	1
Pneumothorax§	0	1
<u>Plasma-related complications (none were fatal)</u>		
Hypotension requiring dopamine	3	7
Anaphylaxis with cardiac arrest	0	1
Serum sickness	0	2
Hypoxia	1	5
Vomiting¶	0	1

Problématique

- **Améliorer encore la survie**
- **Limiter la fréquence des rechutes précoces et tardives**
- **Limiter le nombre d'échanges plasmatiques (EP) :**
 - **complications**
 - **coût élevé**
 - **hospitalisation prolongée**



Intérêt des traitements immunomodulateurs

Objectifs du travail

- 1 – Évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab chez les patients présentant un PTT acquis « idiopathique » en réponse non optimale au traitement standard**
- 2 – Étudier l'évolution de l'activité ADAMTS13**
- 3 – Étudier la cinétique de la déplétion lymphocytaire B**

Chez des patients traités simultanément par échanges plasmatiques et rituximab

- Introduction
- **Patients et méthodes**
- Résultats
- Discussion - Perspectives

Critères d'inclusion

Patients adultes (≥ 18 ans)

Syndrome de MAT :

Anémie hémolytique mécanique + thrombopénie périphérique

Tableau de PTT acquis idiopathique :

- absence de contexte/pathologie associés
- atteinte rénale modérée (créatininémie $< 300 \mu\text{mol/l}$)
- déficit sévère acquis en ADAMTS13 ($<5\%$), confirmé a posteriori

Réponse non optimale au traitement standard :

Maladie réfractaire à J5 du traitement standard

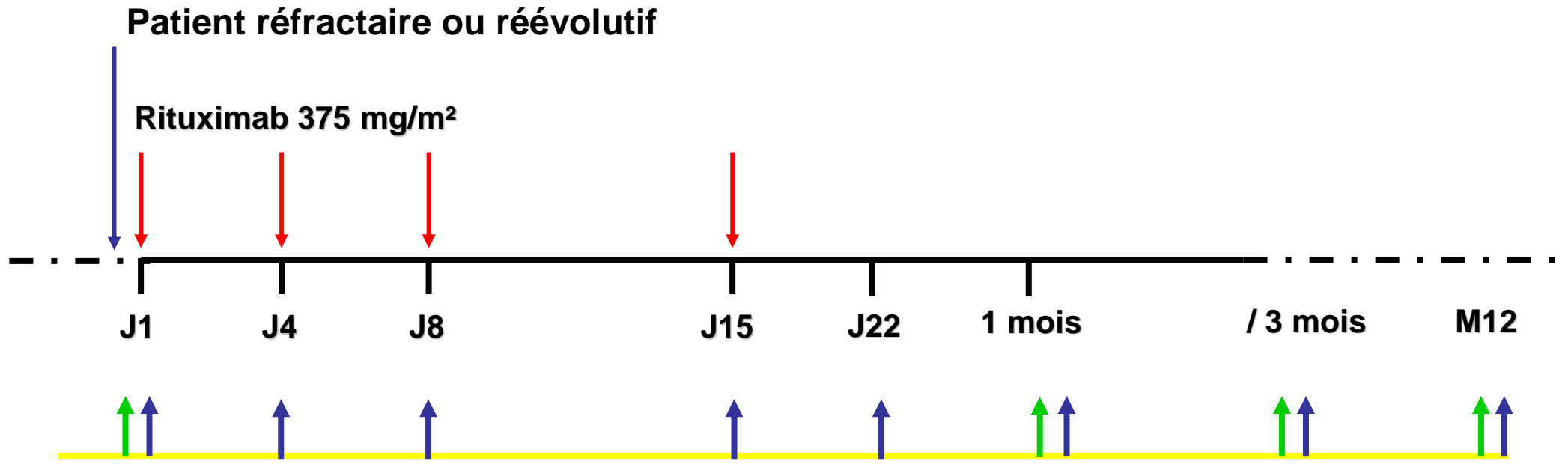
Rechute précoce (=réévolutivité) dans les 15 premiers jours du traitement standard

Caractéristiques de l'étude

- Réalisation de 4 perfusions de rituximab, avec poursuite des échanges plasmatiques quotidiens (groupe R+)
- Inclusion d'octobre 2005 à mai 2008
- Étude de l'évolution sous traitement :
 - **Réévolutivité** aggravation des signes cliniques et/ou de la thrombopénie durant le traitement ou au cours des 30 jours suivant la réponse complète
 - **Rémission durable** rémission persistante pendant plus de 30 jours consécutifs
 - **Rechutes** réapparition des signes cliniques et/ou de la thrombopénie après une rémission durable
 - **Activité ADAMTS13 et concentration des anticorps anti-ADAMTS13**
 - **Lymphocytes B circulants**

Schéma de l'étude (PTTRITUX1)

Étude ouverte prospective de phase 2 multicentrique



Phénotypage lymphocytaire B – Dosage ADAMTS13

↑ Dosage lymphocytes B
circulants

↑ Dosage activité ADAMTS13 et
taux d'anticorps anti-
ADAMTS13

Caractéristiques de l'étude

Comparaison à un groupe de patients historiques du CNR-MAT inclus consécutivement entre 2000 et 2005 (groupe R-)

Répondant aux mêmes critères d'inclusion

**Traités selon des recommandations consensuelles
Avec différentes stratégies thérapeutiques :**

- **EP quotidiens seuls**
- **EP quotidiens + vincristine \pm cyclophosphamide**

CNR-MAT, Br J Haematol 2006

- **Etude validée par le CPP de l'Hôpital Saint-Antoine et la DRCD (janvier 2009)**
- **Accord de l'URC-Est**
- **Inscription sur le fichier des protocoles www.clinicaltrial.gov**

- Introduction
- Patients et méthodes
- **Résultats**
- Discussion - Perspectives

Groupe R+

22 patients présentant un PTT en réponse non optimale et traités par rituximab (sans autre immunomodulateur en dehors des corticoïdes) en association aux EP quotidiens

- 6 patients avec PTT réfractaire
- 16 patients avec réévolutivité

1 décès à J15 du diagnostic

21 patients survivants : groupe R+

Temps médian de suivi : 21,2 mois

1 cas d'évolution fatale

- **Une patiente présentant un PTT réfractaire a reçu 2 injections de rituximab et 2 injections de vincristine et est décédée au 15ème jour de la prise en charge**
- **Au moment du décès :**
 - **activité ADAMTS13 < 5%**
 - **taux d'anticorps anti-ADAMTS13 élevé (263 U/ml)**
 - **déplétion lymphocytaire B profonde**

Groupe R-

57 patients présentant un PTT en réponse non optimale et traités par EP quotidiens seuls ou avec vincristine +/- cyclophosphamide

VCR : 1,5mg/m²/sem x1 à 4
EDX : 800mg/m²/mois X4 à 6

- 8 patients avec PTT réfractaire
- 47 patients avec réévolutivité

4 décès entre J7 et J11 du diagnostic

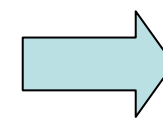
53 patients survivants : groupe R-

Temps médian de suivi : 35,3 mois

Caractéristiques des patients à l'admission

Clinique	R+ N=21	R- N=53	p
Age (ans)	36,8±11	41,7±16	0,14
Sexe			
Femme	14 (66,7%)	37 (69,8%)	0,79
Groupe ethnique			
Caucasiens	16 (76,2%)	39 (76,4%)	0.46
Maghrébins	2 (9,5%)	8 (15,7%)	-
Africains / Antillais	1 (4,8%)	3 (5,9%)	-
Autres	2 (9,5%)	1 (1,96%)	-
Fièvre	5 (23,8%)	21 (40,4%)	0,28
Signes neurologiques	12 (57,1%)	26 (49,1%)	0,61
Céphalées	5 (23,8%)	15 (28,3%)	-
Confusion	3 (14,3%)	9 (17,0%)	-
Comitialité	1 (4,8%)	1 (1,9%)	-
Déficit focal	7 (33,3%)	14 (26,4%)	-
Troubles de conscience	1 (4,8%)	3 (5,7%)	-

Biologie	R+ N=21	R- N=53	p
Hémoglobine (g/dl)	8,5±2,2	8,0±2,2	0,40
LDH (X N)	5,6±3,8	6,7±5,3	0,33
Plaquettes (x10⁹/l)	13,4 ±8,3	14,4 ±6,4	0,62
Créatininémie (µmol/l)	90±46	103±48	0,44
Ac anti-ADAMTS13 inhibiteur	11 (85%)	35 (71%)	0,54
Anticorps anti-ADAMTS13 (U/ml)	100,4 ±38,4	111,1 ±77,9	0,64



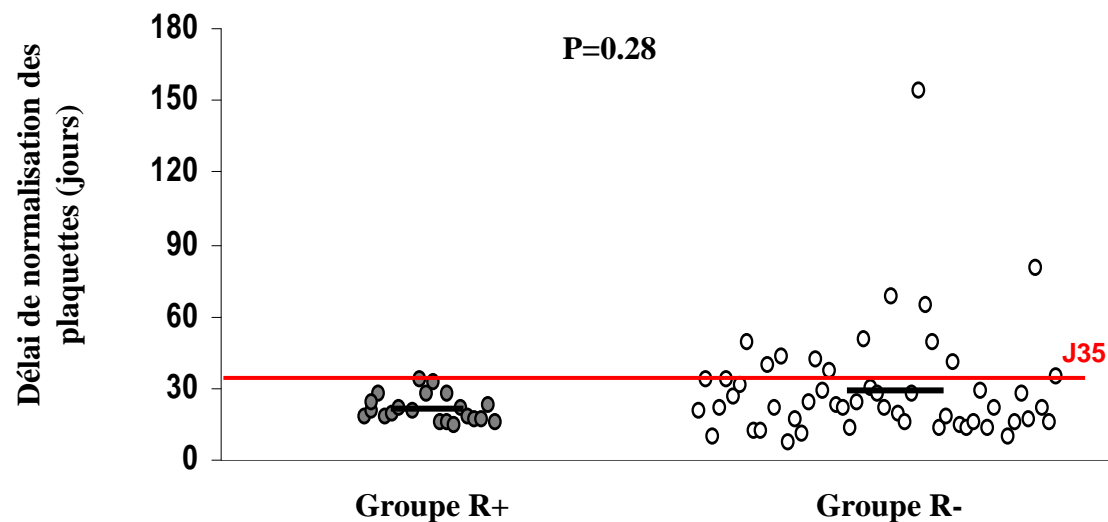
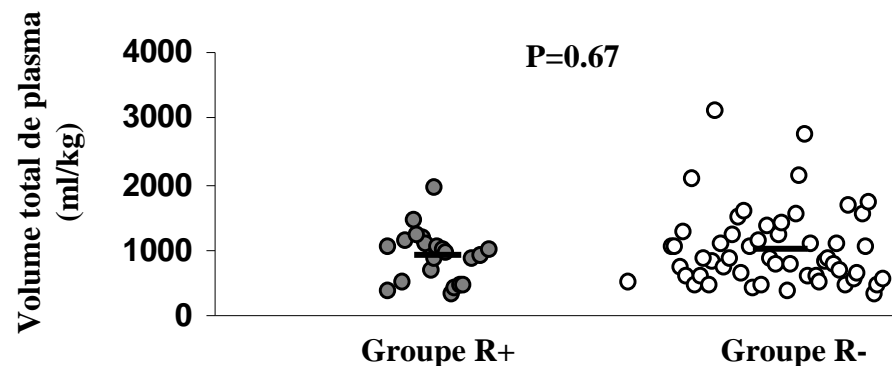
Les 2 groupes
sont comparables

Volume plasma et délai de normalisation des plaquettes

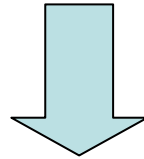
	R+ (N=21)	R- (N=53)	p
Volume moyen de plasma (ml/kg)	891±401	1109±580	0.20
Délai d'obtention de la réponse complète (jours)			
Normalisation des plaquettes à J35 (%)			

Délai moyen de normalisation des plaquettes après 1^{er} rituximab : 12±6,7 jours

● Groupe R+
○ Groupe R-



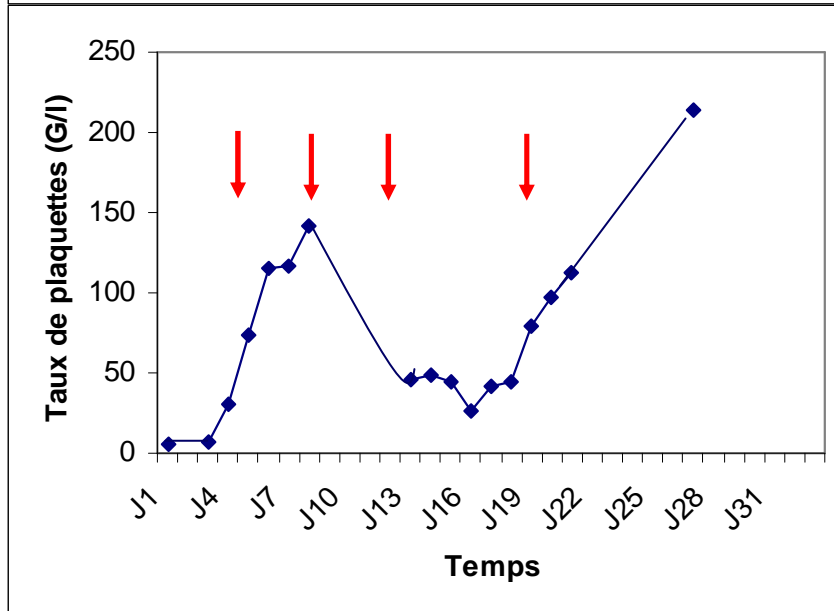
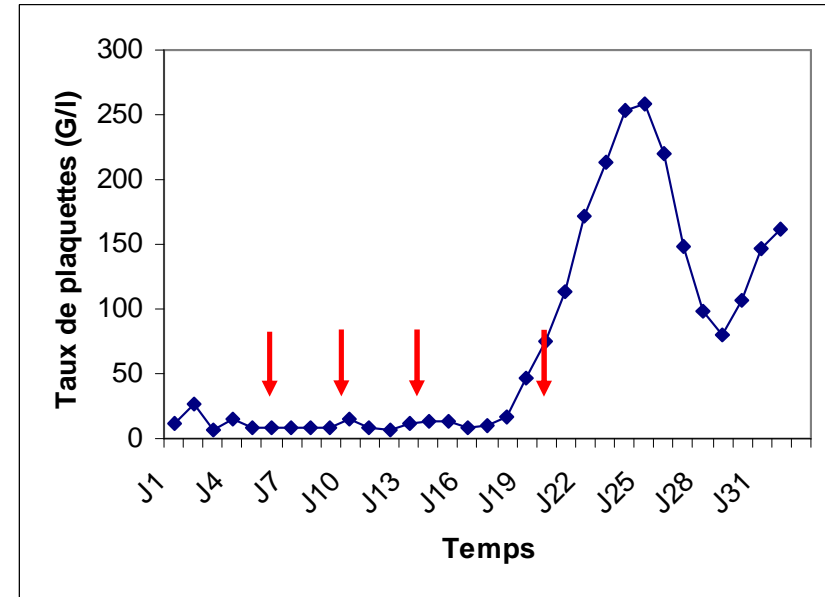
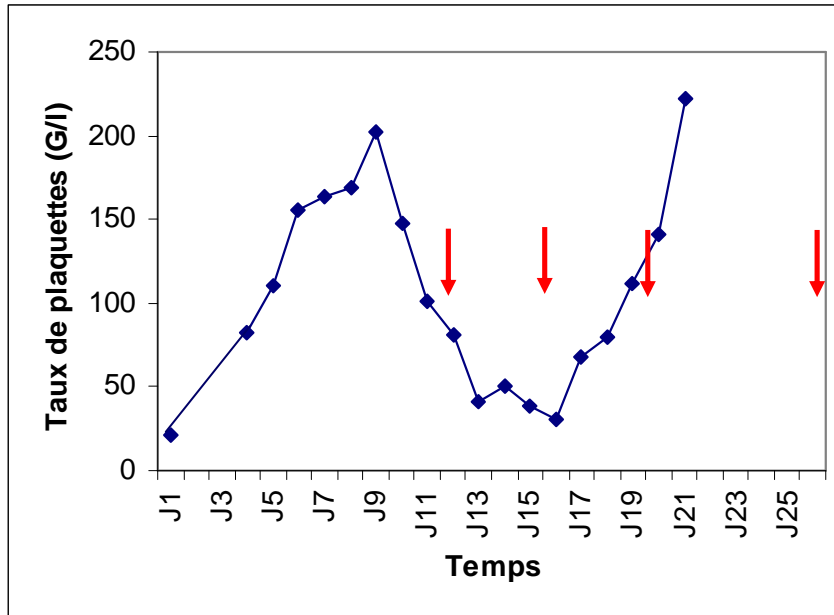
Volume plasma et délai de normalisation des plaquettes



- **Groupe R+ : délai maximum de normalisation des plaquettes < 35 jours**
- **Groupe R- : 12/53 (22,6%) malades normalisent les plaquettes > 35 jours (35-150 jours)**

• Le rituximab permet une réponse plus rapide chez les répondeurs lents (> J35)

Cinétique de la normalisation des plaquettes : exemples

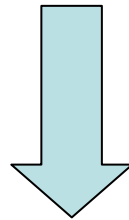


↓ Injection rituximab

Pas d'efficacité immédiate sur la thrombopénie

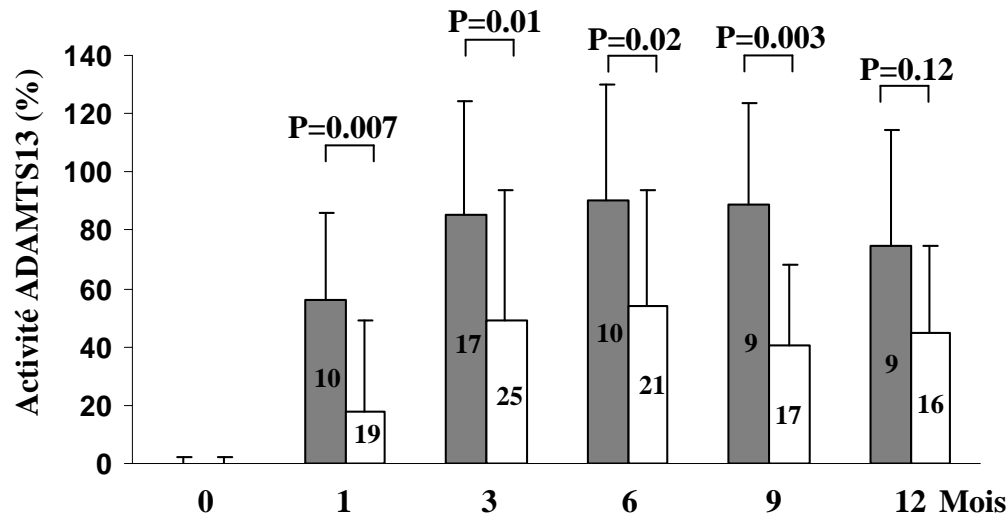
Rechutes

	R+ N=21	R- N=53	P
Rechute à 2 ans (%)	0 (0%)	5 (9.4%)	0.34
Rechutes globales (%)	3 (15%)*	11 (20.8%)	0.82

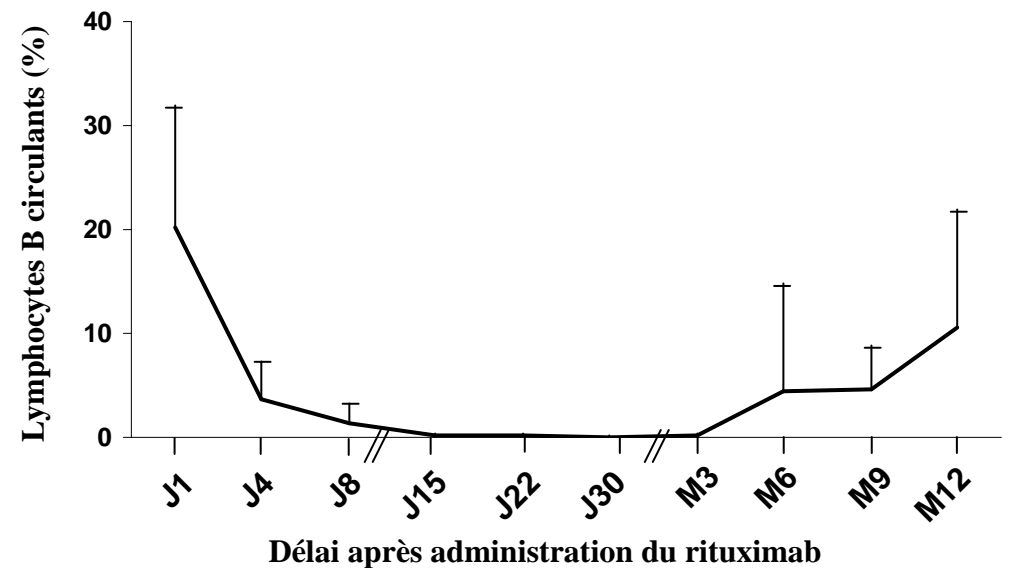
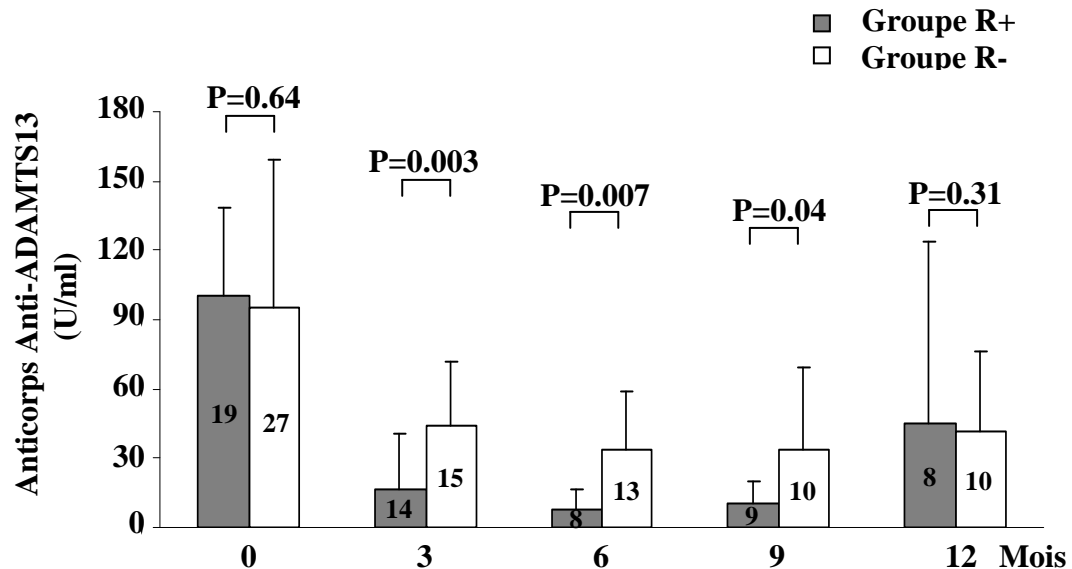


Dans le groupe R+ : pas de rechute à 2 ans mais 3 patients (/20*) ont rechuté au-delà : 2 ans (1 cas) et 3 ans (2 cas)

Activité ADAMTS13 et déplétion lymphoïde B



Normalisation activité ADAMTS13	R+ (N=21)	R- (N=53)	p
À 1 mois (%)	7/10 (70)	2/19 (10.5)	0.004
À 3 mois (%)	14/17 (82)	9/25 (36)	0.008
À 6 mois (%)	10/10 (100)	10/21 (48)	0.01
À 9 mois (%)	8/9 (89)	6/17 (35.3)	0.02
À 12 mois (%)	8/9 (89)	7/15 (47)	0.10



Activité ADAMTS13 et déplétion lymphoïde B

- Augmentation significativement plus importante de l'activité ADAMTS13 dans le groupe R+ et chez davantage de patients
- Diminution significativement plus importante des anticorps anti-ADAMTS13 dans le groupe R+
- Obtention d'une déplétion lymphocytaire B périphérique rapide, profonde et durable (malgré les EP quotidiens)
- ✓ Pas d'effet secondaire grave au cours de l'administration du rituximab
- ✓ Pas d'apparition d'hypogammaglobulinémie au cours du suivi
- ✓ Pas de complications infectieuses rapportées au cours du suivi

Bonne tolérance immédiate et après un suivi médian de 21,2 mois

- Introduction
- Patients et méthodes
- Résultats
- **Discussion - Perspectives**

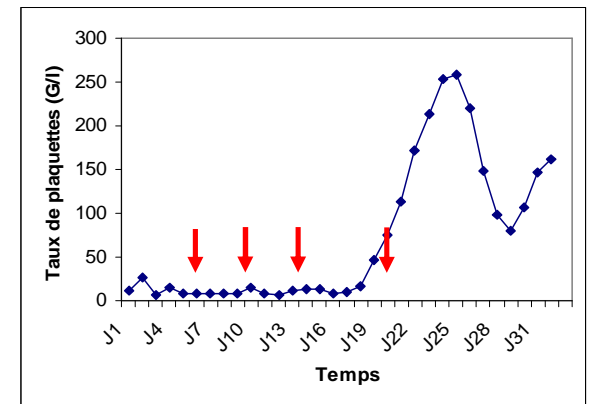
Action du rituximab

La déplétion lymphocytaire B périphérique induite par le rituximab est associée :

- à une augmentation de l'activité ADAMTS13
- à une diminution des anticorps anti-ADAMTS13
- à une absence de rechute dans les 2 premières années de suivi

Il existe un délai d'action du rituximab (~ 12 jours):

- lié à la persistance des auto-anticorps présents avant le rituximab plutôt qu'à l'élimination du rituximab par les EP ?
- explique l'absence de différence entre R+ et R-



Par contre, efficacité ~ systématique dans le PTT acquis: plaquettes normales <J35

Traitement et évolution

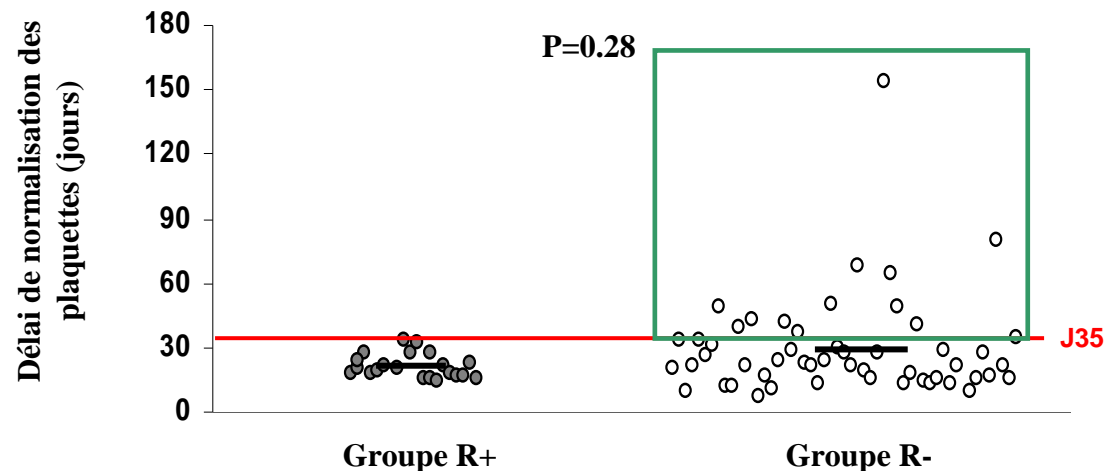
Délai maximum de normalisation des plaquettes groupe R+ = 35 jours

Fréquence des rechutes à long terme équivalente

Activité d'ADAMTS13 comparable à 12 mois

~ Peu de décès sous traitement intensif

Faut-il administrer du rituximab chez tous les malades ?



Rituximab indiqué chez les patients répondeurs lents (22%) ?

Conclusion

- Le rituximab en phase aiguë du PTT acquis « idiopathique » en réponse non optimale au traitement standard : un traitement immunomodulateur sûr et bien toléré diminuant la durée de traitement chez les patients répondeurs lents
- Le rituximab permet une augmentation de l'activité ADAMTS13 et une prévention des rechutes à 2 ans sans toutefois éviter les rechutes à plus long terme

Place du rituximab dans la stratégie thérapeutique du PTT

PTT diagnostiqué = traitement en urgence +++

EP 60 ml/kg plasma quotidiens+++

Rituximab si souffrance d'organe:
Atteinte SNC; atteinte cardiaque

+ folates
+ Réanimation
± Steroïdes
Plaquettes = 0

Réponse

Normalisation plaquettes
> 2 jours

Absente ou insuffisante
(J5 – réévaluativité)

Décroissance progressive
des EP puis arrêt

Autre
diagnostic ?

Rituximab+++
Vincristine
Cyclophosphamide
EP bi-quotidiens

Questions en suspens

- Dose de rituximab nécessaire et suffisante ?
- Quels malades traiter ?
- Possibilité d'identifier précocement les patients qui seront des répondeurs lents ?
- Autres indications dans le PTT (préemptif ?) ?
- Etude de la repopulation lymphocytaire B après rituximab ?

Lymphocytes B CD19⁺/CD5⁺ précoces

Lymphocytes B CD27⁺ mémoires



Étude PTTRITUX2

Remerciements

- Buffet M
- Veyradier A
- Poullin P
- Provôt F
- Malot S
- Schwarzingger M
- Galicier L
- Vanhille P
- Vernant JP
- Bordessoule D
- Guidet B
- Azoulay E
- Rondeau E
- Mira JP
- Wynckel A
- Clabault K
- Choukroun G
- Presne C
- Pourrat J
- Hamidou M
- Coppo P