

**Cardiac Troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness  
in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.  
Experience of the French TMA Reference Center.**

Ygal Benhamou

*Journée Nationale du CNR-MAT 2014*

# Traitement du PTT : Pas ou peu d'amélioration de la survie depuis 20 ans

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%-15%

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)
<b>Catheter-related complications</b>		
<u>Death</u>	2	5
Pulmonary hemorrhage and pneumothorax	1	3
Systemic infection	1	2
<b>Nonfatal complications</b>	12	53
<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

# Et pourtant

## Diagnostic plus précoce:

- Taux de plaquettes
- Niveau d'insuffisance rénale
- Présence d'anticorps antinucléaire

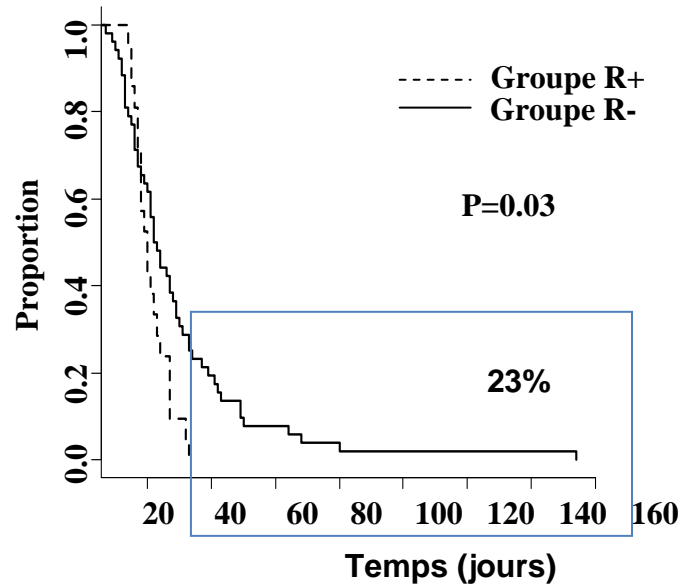
Coppo et *al.*, *Medicine* 2004

## Meilleure stratification des patients à haut risque:

	Odds Ratio	95% CI	P	Score
Cerebral involvement	2.6	[1.0, 6.9]	0.05	+1
Age			8.10 <sup>-6</sup>	
≤40	1	-		+0
41-60	3.4	[1.2, 9.7]		+1
> 60	10.6	[2.0, 32.0]		+2
LDH level ≥ 10N	3.0	[1.3, 11.6]	0.014	+1

Benhamou et *al.*, *Haematologica* 2012

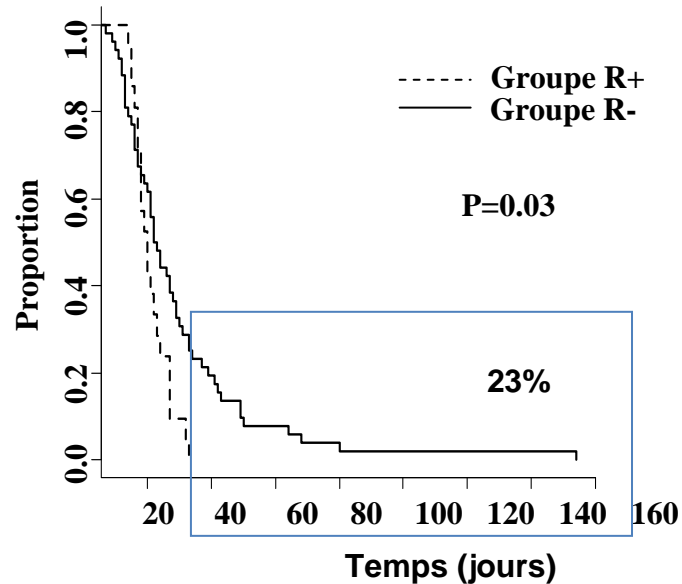
# Et pourtant: PTT et RITUX



**Délai moyen de normalisation des plaquettes  
après 1<sup>er</sup> rituximab : 12±6,7 jours**

Froissart et *al.*, Crit Care Med 2012

# Et pourtant: PTT et RITUX



**Délai moyen de normalisation des plaquettes après 1<sup>er</sup> rituximab : 12±6,7 jours**

Froissart et *al.*, Crit Care Med 2012

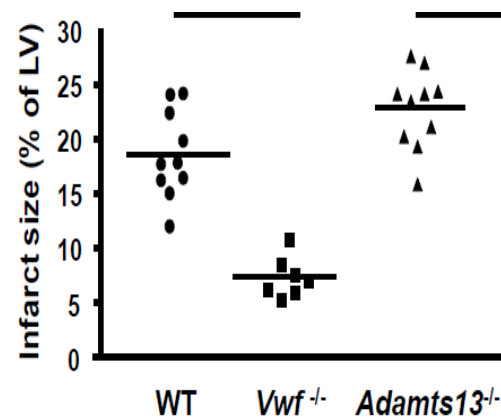
**Table 2** Comparison of early ( $\leq 3$  days from admission) vs. late ( $> 3$  days from admission) rituximab groups for four outcome measures: number of PEX, length of admission, time to remission from admission and first rituximab infusion

	Rituximab $\leq 3$ days from admission, $n = 52$	Rituximab $> 3$ days from admission, $n = 30$	$P$
Median No. of PEX to remission (range)	16 (4–36)	24 (6–40)	$P = 0.03$
Median length of admission, days (range)	16 (4–86)	23 (7–52)	$P = 0.01$
Median time to remission from admission, days (range)	12 (4–52)	20 (4–42)	$P = < 0.001$
Median time to remission from first infusion, days (range)	10 (2–50)	9 (0–30)	$P = 0.67$

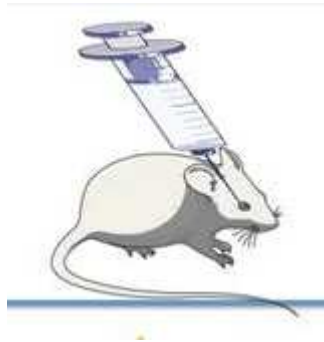
**ET si l'évaluation initiale était  
imparfaite ????**

# PTT et atteinte cardiaque

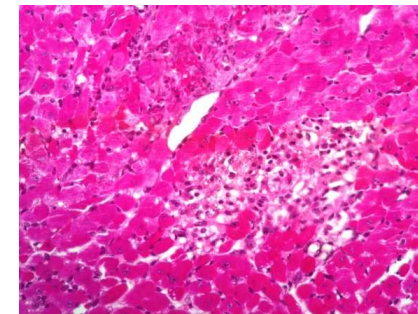
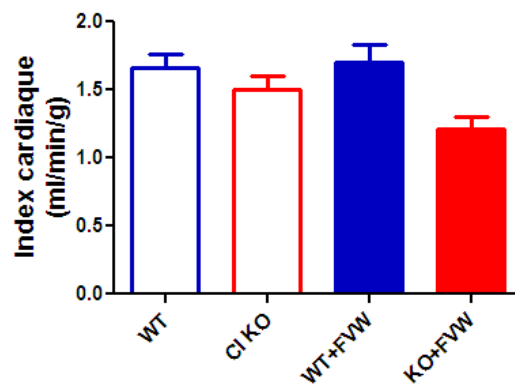
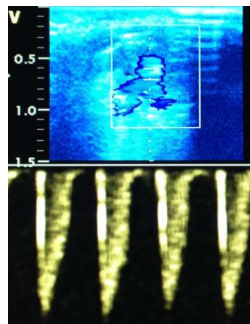
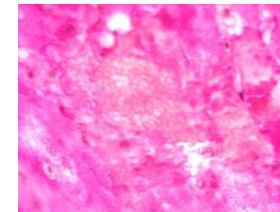
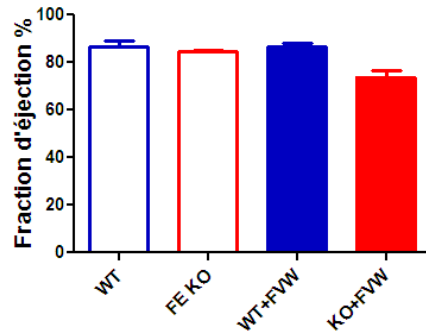
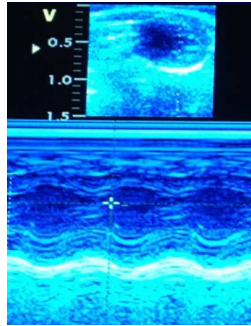
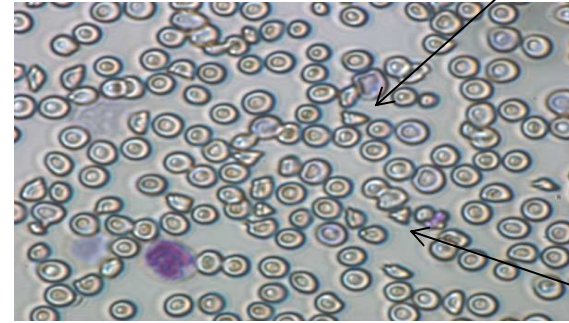
- Sous-estimation : 15 à 60% des cas de PTT
- Caractéristiques mal connues :
  - Infra clinique
  - Autopsies
- Rôle pronostique : décès 20 à 50%
- Le déficit en ADAMTS 13 exacerbe l'ischémie-reperfusion



# Données expérimentales: atteintes cardiaques



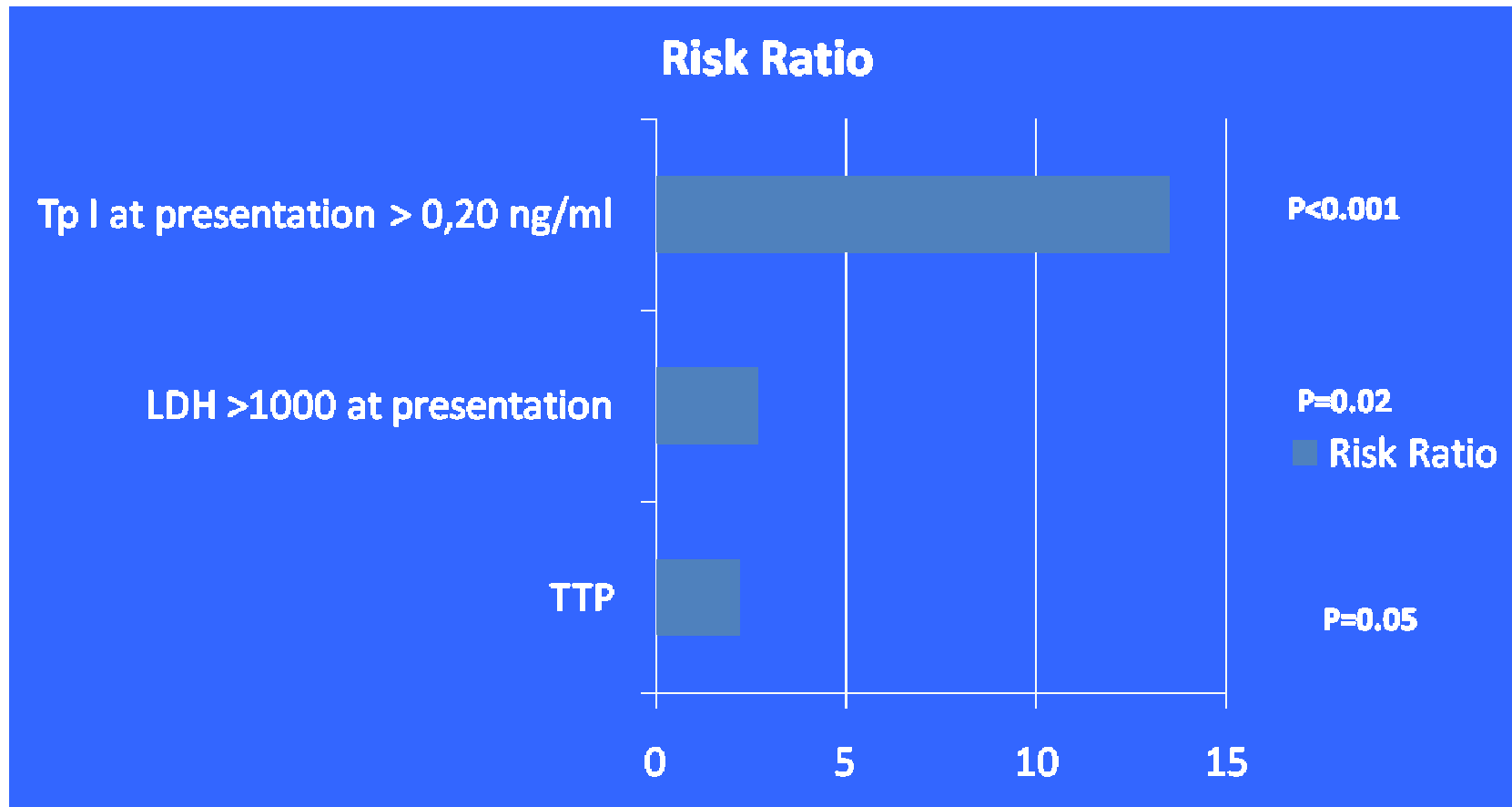
J 2



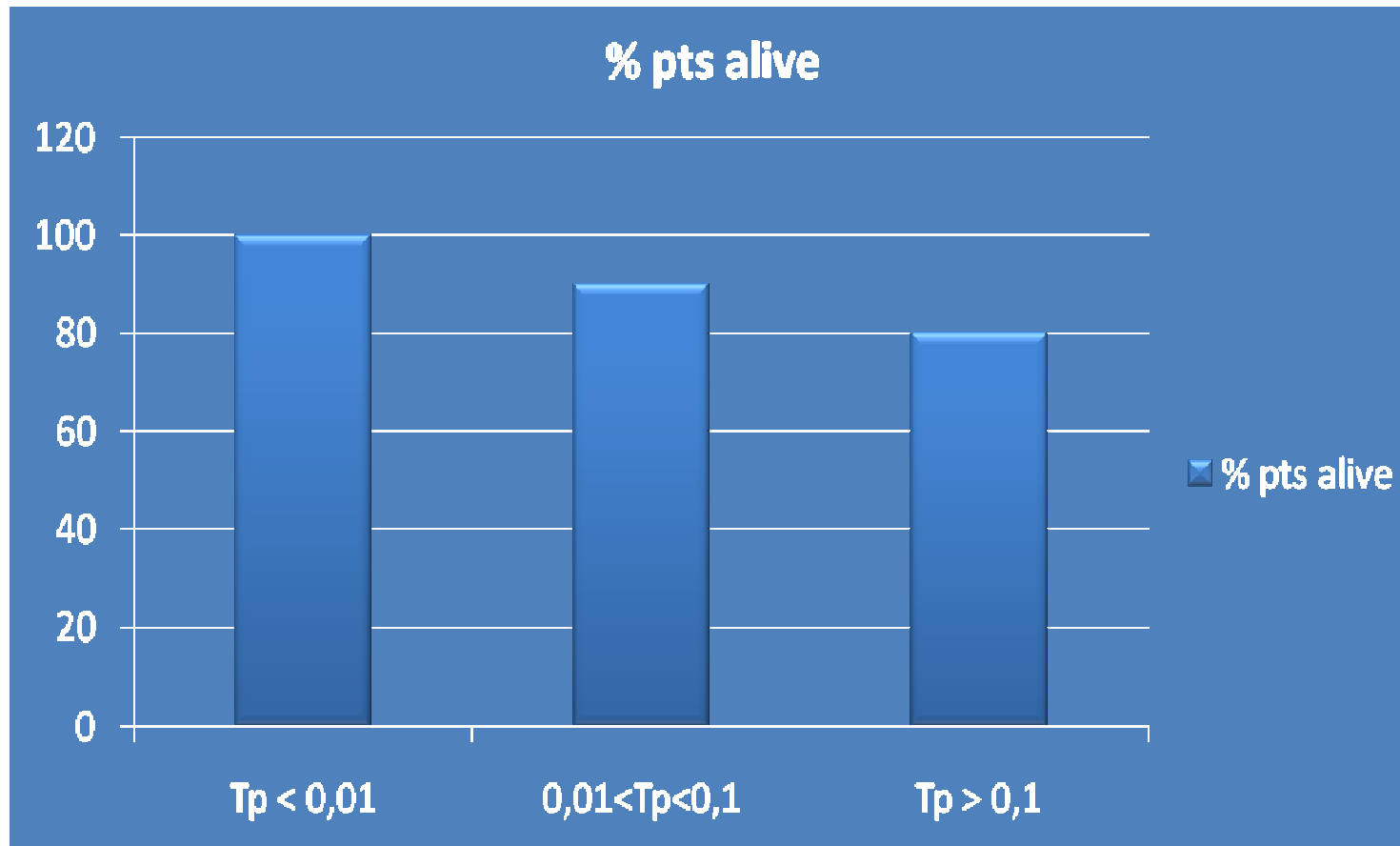
Le besnerais, ASH 2013



# facteurs associés à un IDM au cours des MAT



# Valeur pronostique de la troponine T dans le PTT



# Atteinte cardiaque: Facteur de non-réponse au traitement

	Responsive TTP, N = 49	Unresponsive TTP, N = 37	P value
Clinical features			
Neurological signs	36 (73.5 %)	32 (86.5 %)	0.11
Headaches	6 (12.2 %)	6 (16.2 %)	
Severe symptoms <sup>a</sup>	30 (61.3 %)	26 (70.3 %)	
Fever (>38.2 °C)	16 (32.7 %)	10 (27.8 %)	0.63
Renal dysfunction	31 (63.3 %)	24 (64.9 %)	0.88
Digestive signs	20 (40.9 %)	13 (32.4 %)	0.42
Cardiological signs <sup>b</sup>	12 (24.5 %)	19 (51.4 %)	<b>0.01</b>
Macrovascular thrombosis (artery or vein)	5 (10.2 %)	5 (13.5 %)	0.64
Macroscopic hemorrhage	13 (26.5 %)	8 (21.6 %)	0.60
Shock	1 (2 %)	3 (8.1 %)	0.19
Biological features			
Hemoglobin (g/dl)	7.5 (6.4–8.5)	7.9 (6.3–8.9)	0.77
Reticulocytes (G/l)	125 (79.5–228.3)	141 (96–228)	0.49
Schistocytes positive	48 (98 %)	37 (100 %)	0.38
Leukocytes (cells/ml)	9,000 (6,125–11,300)	10,250 (7,550–12,200)	0.17
Platelets (G/l)	13 (9–34.5)	11 (5.8–20)	0.12
Urea (mmol/l)	8.3 (5.8–14.6)	10.2 (5.8–22.5)	0.33
Creatinin (µmol/l)	98 (80.1–150.8)	103 (87–184.8)	0.42
LDH (U/l)	1,925.5 (1,421.5–2,747)	2,200 (1,443–3,331.3)	0.22
Haptoglobin undetectable	46 (93.9 %)	35 (100 %)	0.14
Total bilirubin (µmol/l)	37.9 (24.5–68.5)	55.5 (35.5–76.5)	0.12
Troponin positive (>0.01 ng/ml)	15 (41.7 %)	16 (57.1 %)	0.22
Abnormal ECG <sup>b,c</sup>	9 (18.8 %)	15 (40.5 %)	0.03
PT (%)	86 (74.8–97)	85 (71.5–92.5)	0.36
Fibrinogen (g/l)	3.54 (2.9–4.5)	3.1 (2.5–4.1)	0.14
Etiology of TTP			
Idiopathic TTP	20 (40.9 %)	18 (48.6 %)	0.47
Autoantibodies positive <sup>c,d</sup>	18 (40 %)	13 (39.4 %)	0.96
ADAMTS13 activity undetectable	34 (82.9 %)	28 (84.8 %)	0.82
Anti-ADAMTS13 autoantibodies detectable	26 (74.3 %)	24 (85.7 %)	0.27
Anti-ADAMTS13 IgG titer (U/ml) <sup>e</sup>	53 (37–79.3)	101 (89–101.8)	<b>&lt;0.01</b>

**Table 4** Factors associated with unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura on multivariate logistic regression in 86 ICU patients

	Odds ratio	Confidence interval 95 %	P value
Age >60 years old	7.90	1.06–78.34	0.04
Neurological signs at presentation			
Headaches	8.04	1.27–51.03	0.02
Severe symptoms	1.71	0.42–7.09	0.45
Cardiac signs at presentation <sup>a</sup>	3.44	1.63–16.39	<b>&lt;0.01</b>
Platelet rate <15,000/µl at day 2	3.88	1.30–11.62	0.01

## **Objectif de l'étude:**

évaluer la valeur pronostique de la troponine-I mesurée à l'admission d'un patient PTT

## **Objectif de l'étude:**

évaluer la valeur pronostique de la troponine-I mesurée à l'admission d'un patient PTT

## **Critères de jugement:**

Mortalité précoce

Apparition d'une forme réfractaire

# Matériels et méthodes

## **Patients:**

- Patients inclus prospectivement dans le registre du CNR-MAT de Janvier 2003 à Décembre 2011
- Actualisation des données régulières (Sandrine Malot)

## **Design:**

- Etude de registre rétrospective, multicentrique

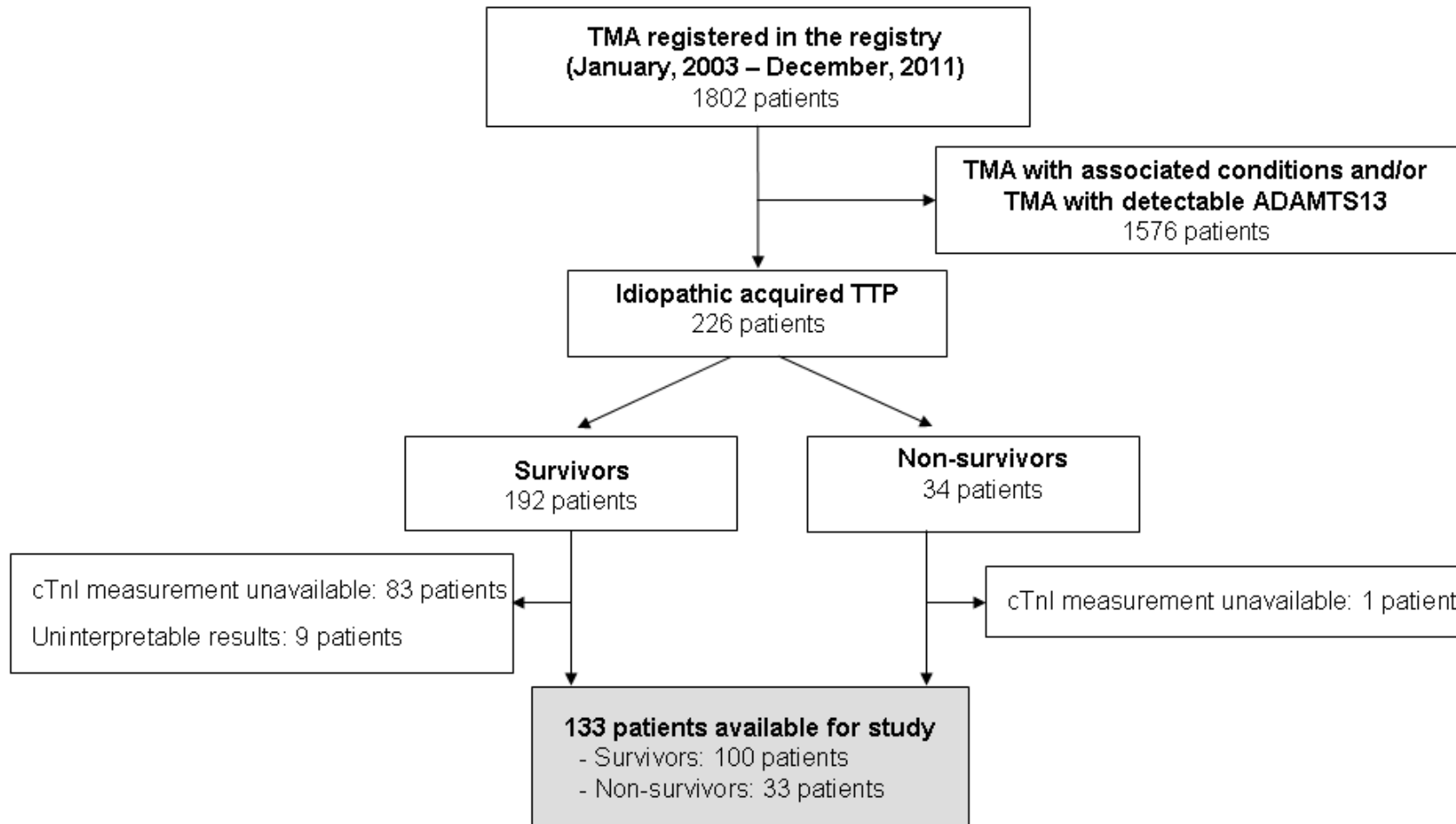
## **Critères d'inclusion:**

- PTT idiopathique, acquis de l'adulte
- Activité ADAMTS-13 < 10%
- Sérum conservé pour une mesure centralisée de la troponine-I (Hôpital Saint-Antoine) avant le 1<sup>er</sup> EP

## **Valeurs retenues de la Troponine:**

- Troponine-I : 0–0.04 µg/L: normale
- Troponine-I : 0.05–0.09 µg/L: possible SCA
- Troponine-I : >0.1 µg/L: probable SCA.

# Flow-chart de l'étude



# Caractéristiques démographiques / survie

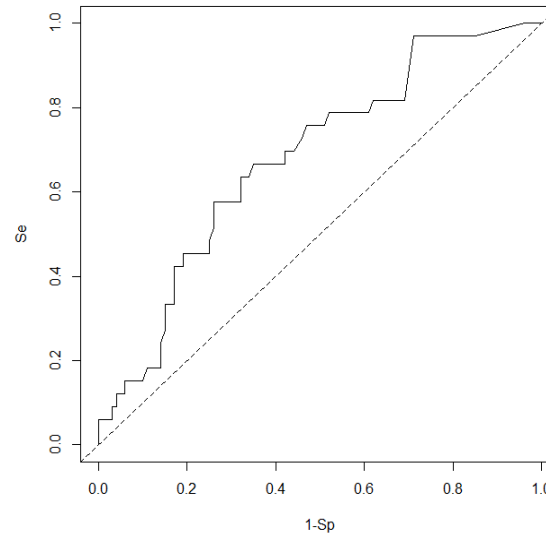
Parameters	Non-survivors (N=33)	Survivors (N=100)	Overall population (N=133)	P-value
<b>Age</b>	<b>54+/-18</b>	<b>46+/-17</b>	<b>48+/-17</b>	<b>0.02</b>
Female	70% (23)	66% (66)	67% (89)	0.7
Cardiovascular risk factor and pre-existing comorbidities	52% (17)	55% (55)	54% (72)	0.73
Arterial hypertension	24% (8)	20% (20)	21% (28)	0.6
Diabetes	9% (3)	8% (8)	8% (11)	0.84
Past history of ischemic stroke	3% (1)	6% (6)	5% (7)	0.51
Past history of ischemic heart disease	9% (3)	7% (7)	8% (10)	0.69
Clinical cardiac symptoms	12% (4)	15% (15)	14% (19)	0.85
Electrocardiogram findings (N=104)	7.7% (2)	14.1% (11)	12.5% (13)	0.51
<b>Neurological involvement</b>	<b>82% (27)</b>	<b>64% (64)</b>	<b>68% (91)</b>	<b>0.056</b>
Headache	18% (6)	27% (27)	25% (33)	0.31
<b>Confusion</b>	<b>27% (9)</b>	<b>12% (12)</b>	<b>16% (21)</b>	<b>0.04</b>
<b>Seizure</b>	<b>24% (8)</b>	<b>8% (8)</b>	<b>12% (16)</b>	<b>0.01</b>
<b>Coma</b>	<b>30% (10)</b>	<b>14% (14)</b>	<b>18% (24)</b>	<b>0.035</b>
Focal deficiency	33% (11)	37% (37)	36% (48)	0.7
Hemoglobin level (g/dL)	7.8+/-2.1	8.1+/-1.9	8.0+/-2.0	0.49
Reticulocyte count (N=90)	188+/-106	191+/-106	191+/-106	1
LDH level (xN) (N=124)	7.5+/-5.9	5.4+/-3.0	5.9+/-3.9	0.11
Platelet count (10 <sup>9</sup> /L) (N=132)	18+/-23	20+/-21	20+/-22	0.13
Serum creatinine (μmol/L)	<b>158+/-100</b>	<b>115+/-84</b>	<b>125+/-89</b>	<b>0.02</b>
<b>Estimated glomerular filtration rate (mL/min)</b>	<b>59+/-34</b>	<b>78+/-33</b>	<b>74+/-34</b>	<b>0.013</b>
<b>Serum cardiac troponin-I (μg/mL)</b>	<b>2.2+/-0.8</b>	<b>0.7+/-0.2</b>	<b>1.1+/-0.3</b>	<b>0.002</b>
Flare-up	100% (3)	63% (63)	64% (66)	0.19
<b>Refractory TTP (N=112)</b>	<b>50% (8)</b>	<b>12% (11)</b>	<b>17% (19)</b>	<b>0.0009</b>
ADAMTS13 inhibitor (N=104)	96% (24)	92% (73)	93% (97)	0.86
Anti-ADAMTS13 Abs (N=124)	99+/-53	88+/-49	90+/-50	0.22

**24%**  
**atteinte**  
**cardiaque**

**59% des**  
**patients**  
**troponine**  
**>0.1ug/mL**



# Détermination d'une valeur cible de la troponine



**Figure 1 : Courbe ROC Troponine / décès**

AUC = 0.68, différent de 0,5 (P=0.001).

La Troponine a un intérêt diagnostique / pronostic sur le décès.

**Le meilleur cut-off est à 0.25 (Youden index maximum  $Y = Se+Sp-1 = 0.32$ )**

VPP à 49% mais une VPN à 85%

# Caractéristiques démographiques / troponine cible

Parameters	Troponin-I <0.25 µg/L (N=78)	Troponin-I >0.25 µg/L (N=55)	P-value
<b>Age</b>	<b>45+/-17</b>	<b>52+/-17</b>	<b>0.01</b>
Cardiovascular risk factor and pre-existing comorbidities	49% (38)	62% (34)	0.14
<b>Ischemic stroke</b>	<b>1% (1)</b>	<b>11% (6)</b>	<b>0.01</b>
<b>Ischemic heart disease</b>	<b>3% (2)</b>	<b>15% (8)</b>	<b>0.01</b>
<b>Clinical cardiac symptoms</b>	<b>8% (6)</b>	<b>24% (13)</b>	<b>0.001</b>
Electrocardiogram findings (N=104)	8.2% (5)	18.6% (8)	0.82
<b>Neurological involvement</b>	<b>62% (48)</b>	<b>78% (43)</b>	<b>0.04</b>
Headache	28% (22)	20% (11)	0.28
<b>Confusion</b>	<b>10% (8)</b>	<b>24% (13)</b>	<b>0.037</b>
Seizure	8% (6)	18% (10)	0.07
<b>Coma</b>	<b>8% (6)</b>	<b>33% (18)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Focal deficiency	32% (25)	42% (23)	0.25
Hemoglobin level (g/dL)	8.1+/-2.1	7.9+/-1.7	0.71
Reticulocyte count (n=90)	199+/-109	178+/-100	0.43
<b>LDH level (xN) (n=124)</b>	<b>4.8+/-2.6</b>	<b>7.3+/-4.8</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Platelet count (10 <sup>9</sup> /L) (n=132)	22+/-25	17+/-15	0.26
<b>Serum creatinine (µmol/L)</b>	<b>107+/-89</b>	<b>153+/-83</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Estimated glomerular filtration rate (mL/min)</b>	<b>83+/-31</b>	<b>60+/-33</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Flare-up	65% (43)	62% (23)	0.76
<b>Refractory TTP (n=112)</b>	<b>9% (6)</b>	<b>30% (13)</b>	<b>0.008</b>
<b>Death</b>	<b>15% (12)</b>	<b>38% (21)</b>	<b>0.004</b>
ADAMTS13 inhibitor (n=104)	93% (57)	93% (40)	0.93
Anti-ADAMTS13 Abs (n=124)	83+/-43	100+/-58	0.1

## Analyse Multivariée/ Décès

	<b>Odds ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P-value</b>
<b>Troponin-I &gt;0.25 µg/L</b>	<b>2.86</b>	<b>[1.13,7.22]</b>	<b>0.024</b>
Age (y) ≤40	1		0.7
[41,60]	1.54	[0.49,4.87]	
>60	1.76	[0.48,6.54]	
Neurological involvement	1.66	[0.58,4.78]	0.4
eGFR	0.61	[0.23,1.63]	0.32

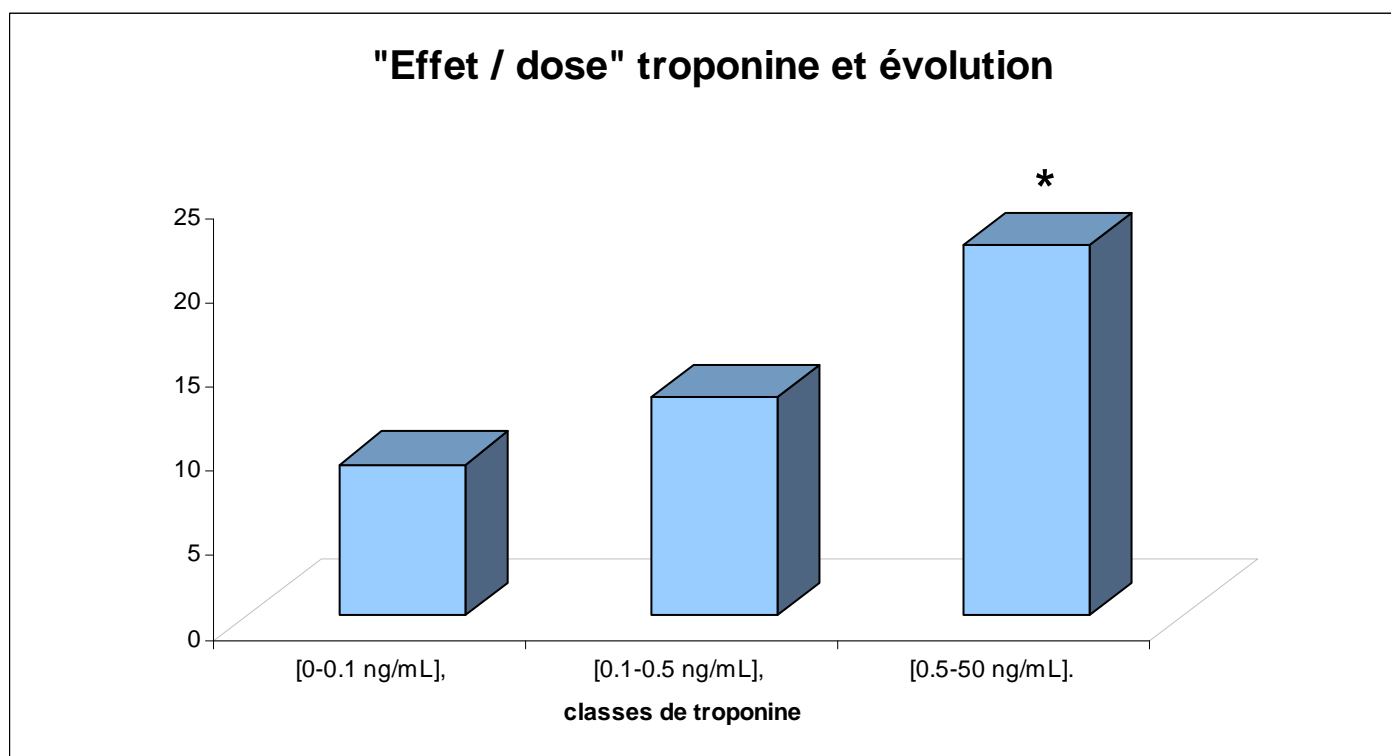
**La troponine-I >0.25ug/L est le seul paramètre indépendant associé à la mortalité**

## Analyse Multivariée/ Réfractaire

	<b>Odds ratio</b>	<b>95%CI</b>	<b>P-value</b>
<b>Troponin-I &gt;0.25 µg/L</b>	<b>3.03</b>	<b>[1.26, 7.27]</b>	<b>0.01</b>
Age (per year)	1.02	[0.99, 1.05]	0.17
Neurological involvement	1.39	[0.53, 3.68]	0.50
eGFR	0.98	[0.97, 1.05]	0.18

**La troponine-I >0.25µg/L est le seul paramètre indépendant associé à la survenue d'une forme réfractaire**

# Y-a-t-il un « effet-dose » entre la troponine et une évolution défavorable (décès et/ou réfractaire ??)



**Plus la valeur de la troponine mesurée à l'admission est élevée, et plus une évolution défavorable survient. ( $P < 0.001$ )**

# Y a-t-il un intérêt à inclure la troponine dans notre score pronostique ??

**1<sup>ère</sup> étape: validation du score pronostique score dans la cohorte**

	crude OR(95%CI)	adj. OR(95%CI)	P(LR-test)
Score pronostique	1.76 (1.17,2.65)	1.58 (1.03,2.41)	0.031
TROPONINE > 0.25ug/L	3.4 (1.49,7.72)	2.74 (1.17,6.41)	0.019

**Le score pronostique est associé au risque de mortalité dans cette cohorte.**

# Y a-t-il un intérêt à inclure la troponine dans notre score pronostique ??

**2<sup>ème</sup> étape: validation d'un nouveau score intégrant la troponine cible**

Score initial	0	1	2	3	4
%Décès	8%	18%	31%	37%	50%

Score modifié	0	1	2	3	4	5	6
%Décès	5%	4%	29%	39%	30%	41%	100%

**Nouveau score atteint 6 points contre 4 pour l'ancien**

## Y a-t-il un intérêt à inclure la troponine dans notre score pronostique ??

	Low	High
Score pronostique	62	71
Score + Trponine	44	89

**18 patients ont changé de classe de risque avec le nouveau score.**

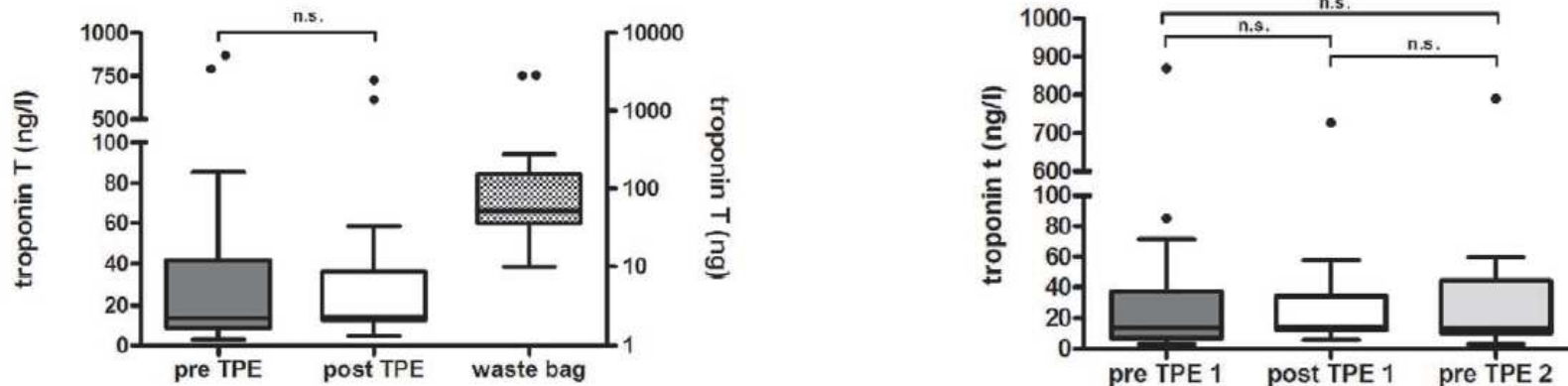
	Low	High
Score pronostique	15% [8%, 25%]	34% [24%, 45%]
Score + Trponine	5% [1%, 15%]	34% [25%, 44%]

Pas d'amélioration significative de la performance du nouveau score (AUC=0.71 vs. 0.66; P=0.17).



# Discussion

## Quand doser la troponine ?



Tendance non significative à la baisse de la troponine (-14%)/ aux EP

Tutarel et al., PLoSOne 2012

## Troponine: marqueur d'atteinte cardiaque mais pas seulement :

- >60% des patients avaient une troponine élevée  $>0.1 \mu\text{g/L}$
- 24% d'atteintes cardiaques (clinique ou électrique)



Marqueur de sévérité et de diffusion de la maladie

*What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients?* Anders et al. Cerebrovasc Dis 2013

# Conclusions

➤ La Troponine-I  $> 0.25 \mu\text{g/L}$  mesurée à l'admission des patients est un facteur prédictif indépendant de :

- Mortalité : **OR à 2.8**

- Survenue de forme réfractaire : **OR à 3**

➤ Son intégration dans notre score pronostique publiée n'apporte pas d'information supplémentaire

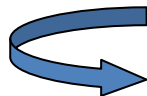
**Mais a réévaluer sur une cohorte plus conséquente ( $P=0.17$ )**

➤ stratification des patients à haut risque de mortalité:

- Outil d'orientation des patients dans les services de soins

- Outil d'initiation des thérapeutiques plus « agressives » = **prise en charge personnalisée**

➤ Confirmation d'une atteinte cardiaque infra-clinique fréquente nécessitant des explorations plus approfondies :



**MATRISK**

# Centre de Référence Maladies Rares MAT

CNR-MAT.com

CNR

Coppo P.  
Buffet M.  
Malot S.  
Vernant JP.  
Galicier L.

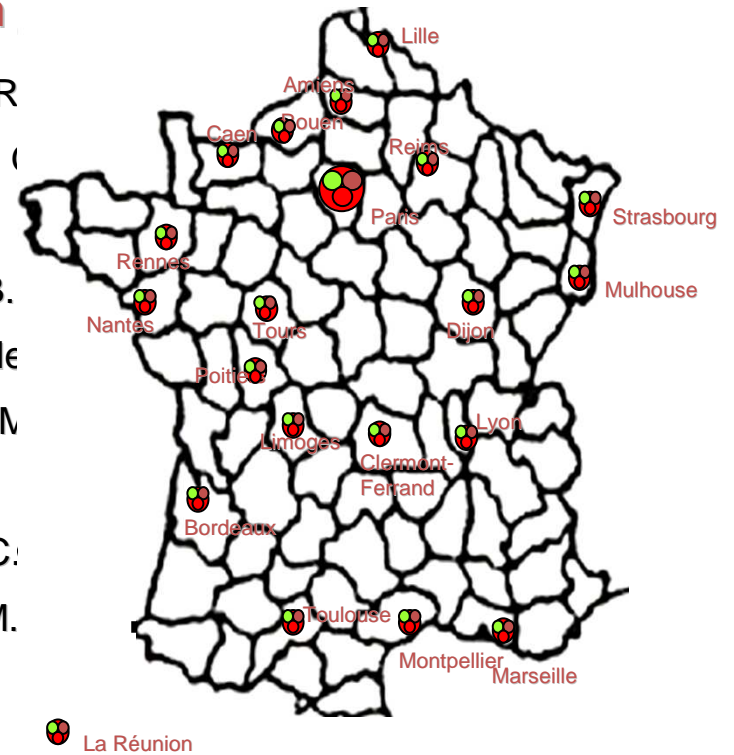
Rondeau E.  
Ronco P.  
Deschênes G.

Guidet B.  
Mira JP.  
Azoulay E.  
Brivet F.  
Regnier B.

Veyradier A.  
Frémeaux-Bacchi V.

Strasbourg  
Amiens  
Bordeaux  
Clerm.-Ferrand  
Limoges  
Caen  
Lille  
Rennes  
Nantes  
Tours  
Toulouse  
Reims  
Marseille  
Rouen  
Lyon  
Dijon  
Montpellier  
Réunion

Herbrecht R  
Choukroun C  
Gruson D.  
Palcoux JB.  
Bordessoule  
Ramakers M  
Provôt F.  
Vigneaux C.  
Hamidou M.  
Nivet H.  
Pourrat J.  
Wynckel A  
Poullin P.  
Bonmarchand G.  
Pouteil-Noble C.  
Mousson C.  
Rossi JF  
Zunic P.



# Le CNR-MAT

