



# Splénectomie et Cyclophosphamide dans les PTT

François Beloncle

DES Néphrologie/DESC Réanimation Médicale

CHU d'Angers

Réunion CNR MAT 21 octobre 2011

# Splénectomie et Cyclophosphamide dans les PTT

- Traitement standard du PTT
- Traitement du PTT réfractaire
  - Rituximab
  - Splénectomie?
  - Cyclophosphamide?

 Etude rétrospective à partir du registre du CNR MAT

# Définitions

- **Réponse complète:** pas de signe neurologique + plaquettes > 150 G/L pendant 2 j.
- **Rémission durable:** 30 j.
- **PTT réfractaire:** pas de doublement des plaquettes + LDH ↑ à J4.
- **Réévolutivité précoce:** - aggravation neurologique et/ou thrombopénie (<100×10<sup>9</sup>/L pendant 2 j et/ou chute des plaquettes de plus d'1/3 du chiffre maximum)  
- < 30 j.
- **Rechute:** - réapparition de signe neurologique et/ou thrombopénie (<100×10<sup>9</sup>/L pendant au moins deux jours)  
- après 30 j.



**Réponse suboptimale = PTT réfractaire ou réévolutivité précoce**

# Traitement des PTT

- Traitement standard:

- **Echanges plasmatiques (EP):** 80-85% de rémissions complètes

Rock, *N Engl J Med*, 1991

- **Corticothérapie:** aucune étude contrôlée

Bell, *N Engl J Med*, 1991

- PTT réfractaires:

- Avant 2004: **Vincristine** : aucune étude contrôlée

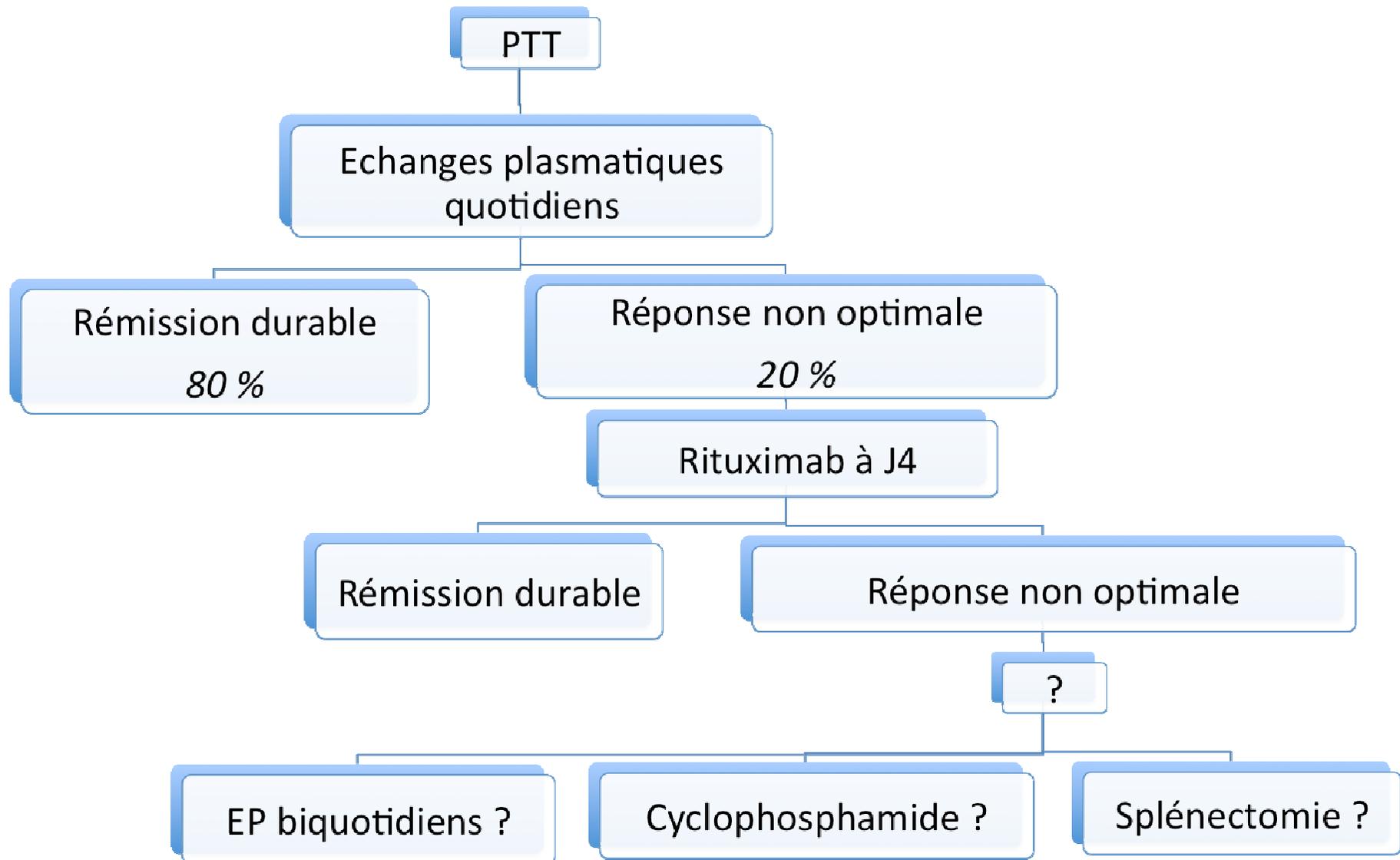
Ziman, *Transf*, 2005

- Après 2004: **Rituximab** à J5 (375 mg/m<sup>2</sup> J1-J4-J8-J15):  
mais délai d'action d'environ 12 jours

Froissart, *Crit Care Med*, 2011

Scully, *Blood*, 2011

# Traitement du PTT



# Physiopathologie: splénectomie dans le PTT

- **Par analogie aux autres maladies auto-immunes:**
  - suppression des cellules phagocytaires spléniques impliquées dans la phagocytose de l'ADAMTS 13 opsonisé
  - suppression des cellules B mémoires auto-réactives
    - limite la production d'anticorps anti-ADAMTS 13

# Physiopathologie: splénectomie dans le PTT

- **Autre mécanisme ?**

augmentation rapide des plaquettes

- rate= réservoir d'environ 1/3 des plaquettes
- composée d'un réseau de sinusoides

→ pourrait favoriser la circulation d'un plus grand nombre de plaquettes.

Crary, *Blood*, 2009

↪ ne diminuerait pas l'hyperaggrégabilité et la formation de microthrombi

pourrait expliquer l'aggravation de certains patients après la splénectomie

# PTT et Splénectomie

## I Patients présentant de nombreuses rechutes

Année	Auteur	Revue	N	Evolution
1990	Lenz	Lancet	1	Rémission prolongée (3 ans de suivi).
1992	Onundarson	Arch Intern Med	6	Rémission prolongée pour les 6 patients (11 à 68 mois).
1994	Hayward	Arch Intern Med	4	Rémission prolongée pour les 4 patients (PTT et SHU).
1995	Winslow	Am J Surg	4	Rémission prolongée pour les 4 patients (suivi moyen: 21 mois).
1996	Crowther	Ann Intern Med	6	Diminution du taux de rechute de 2.3 +/- 2 à 0.1 +/- 0.1 par an.
1999	Mant	Am J Hematol	7	6/7: rémission pendant tout le suivi (18 à 37 m). Le 7 <sup>ème</sup> patient décédé 73 j après la splénectomie des complications du PTT.
2001	Schwartz	Arch Surg	8	7/8: rémission pendant tout le suivi (19 à 54 m). Le 8 <sup>ème</sup> patient (PTT familial): nombreuses rechutes.
2003	Aqui	J Clin Apher	8	4/8: rémission prolongée. Pour les 4 autres : diminution du taux de rechute de 1 à 0.3 par an.
2003	Winkler	Hamostaseologie	1	Rémission prolongée.
2005	Kappers-Klunne	Br J Haematol	24	Diminution du taux de rechute de 0,74 à 0,1 par an (suivi médian 115 m).

# PTT et Splénectomie

## I Patients présentant de nombreuses rechutes

↪ 10 études: diminution du taux de rechute

## II Patients présentant un PTT réfractaire

Année	Auteur	Revue	N	Evolution
1991	Bell	N Eng J Med	6	1 décès à J1 3 rechutes dans le premier mois
1995	Schneider	Ann Surg	6	Rémission complète dans tous les cas
2003	Aqui	J Clin Apher	6	Normalisation des plaquettes chez tous les patients entre 1 et 6 jours après la splénectomie. Pas de rechute chez 4 patients: suivi médian 147 mois (de 72 à 176 mois). 2 perdus de vue.
2005	Kappers-Klunne	Br J Haematol	9	Rémissions rapides dans les 7 à 10 jours chez 7 patients.

Kappers-Klunne, *Br J Haematol*, 2005

## 9 patients :

- 8 patients: PTT réfractaire  
1 patient: échec de sevrage des EP
- 7 patients: prednisone (1–1,5 mg/kg/j)
- Splénectomie réalisée après une médiane de 24 j (extrêmes 14–84 j) après le diagnostic.

Kappers-Klunne, *Br J Haematol*, 2005

## Résultats

- Rémissions rapides: 7 à 10 jours chez 7 patients
- Un décès dans les 24 h après la splénectomie (attribué à l'évolution de la maladie)
- Une patiente: rémission à 3 mois (prednisone et ciclosporine A 3–5 mg/kg/j)
- Une patiente: embolie pulmonaire

# PTT et Splénectomie

- Au total:
  - 69 patients pour des rechutes répétées
  - 27 patients pour un PTT réfractaire

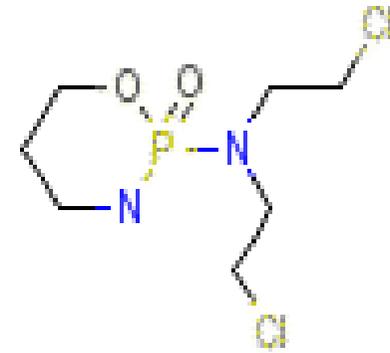
➔ Rémission rapide

Diminue l'incidence des rechutes

Mais exacerbations et complications

# Cyclophosphamide et PTT

- Agent alkylant
- Action immunosuppressive (lymphoablative) et immunomodulatrice
- Suppression des cellules B auto-réactives limitant la production d'anticorps anti-ADAMTS



# PTT et Cyclophosphamide

Très peu de cas rapportés

Année	Auteur	Revue	N	Evolution
1995	Zieschang	Nephron	1	PTT rechutant: rémission
1999	Zappasodi	Eur J Haematol	1	PTT réfractaire aux EP. Rémission complète à J23 du diagnostic (7 perfusions de 200 mg de cyclophosphamide de J15 à J23).
2003	Zheng	Ann Intern Med	1	PTT rechutant malgré EP, splénectomie, vincristine, prednisone et cyclosporine. Rémission après rituximab et cyclophosphamide: suivi de 13 mois.

**“Splenectomy and cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience”**

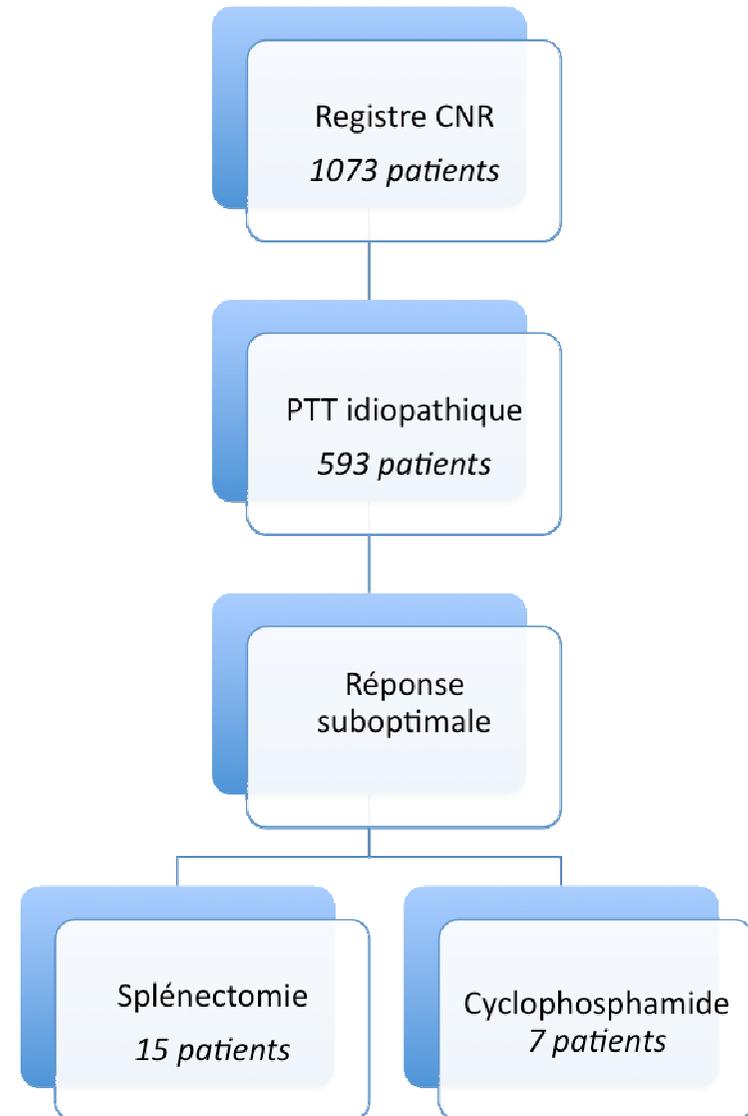
# Patients et Méthodes

- Registre du CNR MAT
- 39 centres français
- octobre 2000 à juillet 2010
  
- PTT (âge > 18 ans)
  
- Exclusion des MAT secondaires
  
- Patients initialement considérés comme un PTT avec ADAMTS13 rétrospectivement retrouvée détectable également inclus

# Résultats

→ 2 groupes selon traitement réalisé en premier:

- **groupe splénectomie:** 15 patients (dont 2 cyclophosphamide après la splénectomie)
- **Groupe cyclophosphamide:** 7 patients



# Traitement

- Première ligne du traitement de rattrapage:
  - de 2000 à 2004: Vincristine
  - à partir de 2005: Rituximab
- Cyclophosphamide: 6 bolus de 600 mg/m<sup>2</sup>:
  - 2 bolus dans les 15 premiers jours
  - puis tous les mois
- Splénectomie: coelioscopie ou laparotomie

# Résultats

## Antécédents

- 2 patients: PTT
- 2 patients: connectivite en rémission (Lupus et spondylarthrite ankylosante)

## Activité ADAMTS 13

- 18 patients: ADAMTS 13 < 5%
- 4 patients : ADAMTS13 : 25% - 44%

## Traitement

- EP : tous les patients + corticothérapie: 19 patients
- 1er traitement de rattrapage:
  - Vincristine: n = 13 ; début à J 10 (IQR 5-13.2)  
2.5 doses (IQR, 2-3)
  - Rituximab: n=7; début à J6 (IQR, 5-19.5)

# Caractéristiques des patients au diagnostic

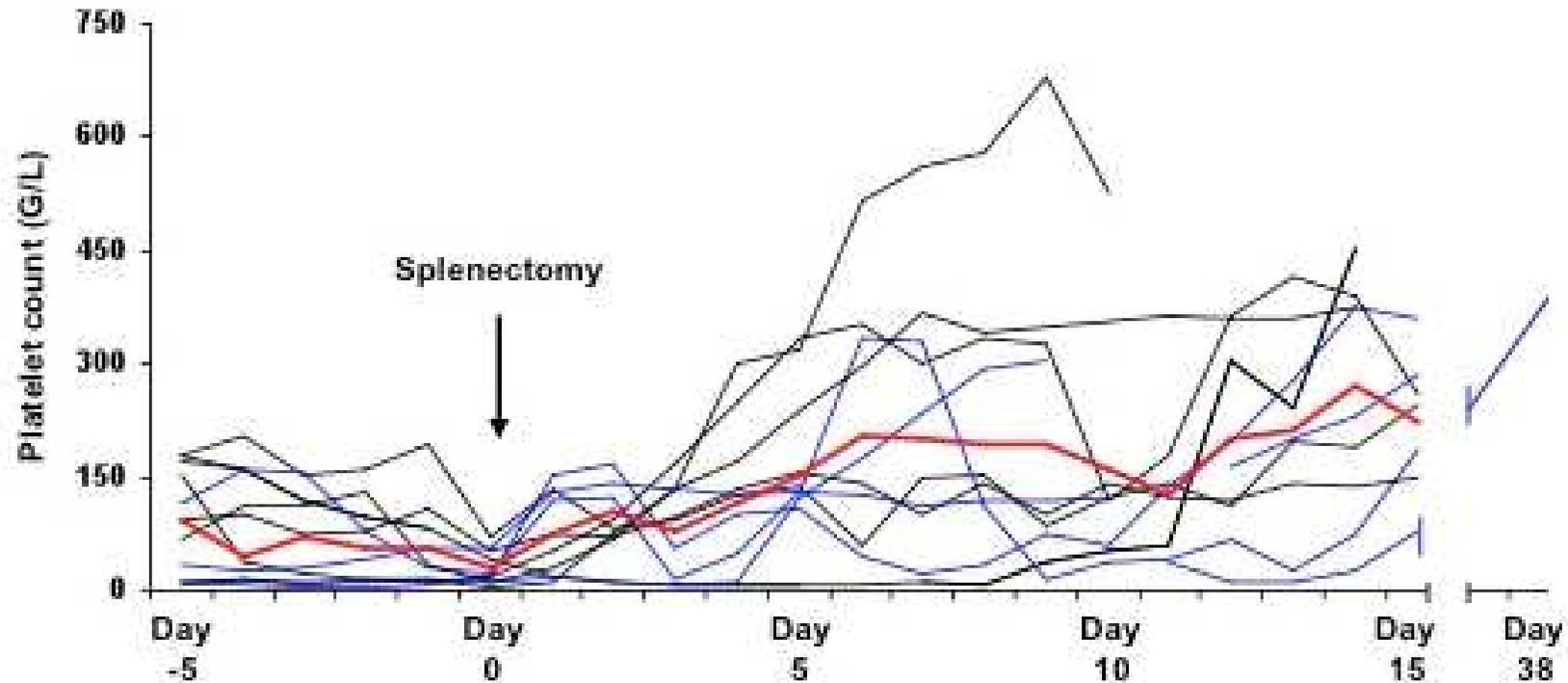
	All patients (N=22)	Splenectomy group (N = 15)	cyclophosphamide group (N = 7)
Age	39 (27-46)	43 (27-49)	39 (33-40)
Sex (F/M)	20/2	14/1	6/1
Cerebral manifestations	16 (73)	13 (87)	3 (43)
Headache	7 (32)	6 (40)	1 (14)
Confusion	2 (9)	1 (7)	1 (14)
Focal deficiency	8 (36)	8 (53)	0
Seizure	3 (14)	3 (20)	0
Coma	7 (32)	4 (27)	3 (43)
Fever	3 (14)	3 (20)	0
Hemoglobin (g/dL)	8.1 (6.6-9)	8 (6.6-8.8)	8.4 (6.9-9.9)
Reticulocyte count (x10 <sup>9</sup> /L)	169 (117-272)	203 (143-276)	159 (96-226)
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L)	10 (6-22)	9 (6-25)	19 (9-20)
LDH level (x normal values)	4.3 (2.5-4.9)	4.2 (2.6-4.9)	4.6 (2.2-6.7)
Serum creatinine level			
μmol/L	83 ( 71-120)	95 (72-117)	80 (68.5-101)
mg/L	9.4 (8-13.6)	10.7 (8.1-13.1)	9 (7.7-11.5)
Severe ADAMTS13 deficiency	17/21 (81)	12/14 (86)	5 (71)
Anti-ADAMTS13 inhibitor	8 (67)	2 (67)	6 (67)
Anti-ADAMTS13 Abs (U/mL)	90 (30-100)	100 (87-100)	31 (26-49)

# Résultats: splénectomie

- 15 patients:
  - 7 pour un PTT réfractaire
  - 8 pour une exacerbation
- Délai médian de 20 jours (IQR, 11.5-54) après le diagnostic de PTT
- Coelioscopie: 10 cas  
Laparotomie: 5 cas

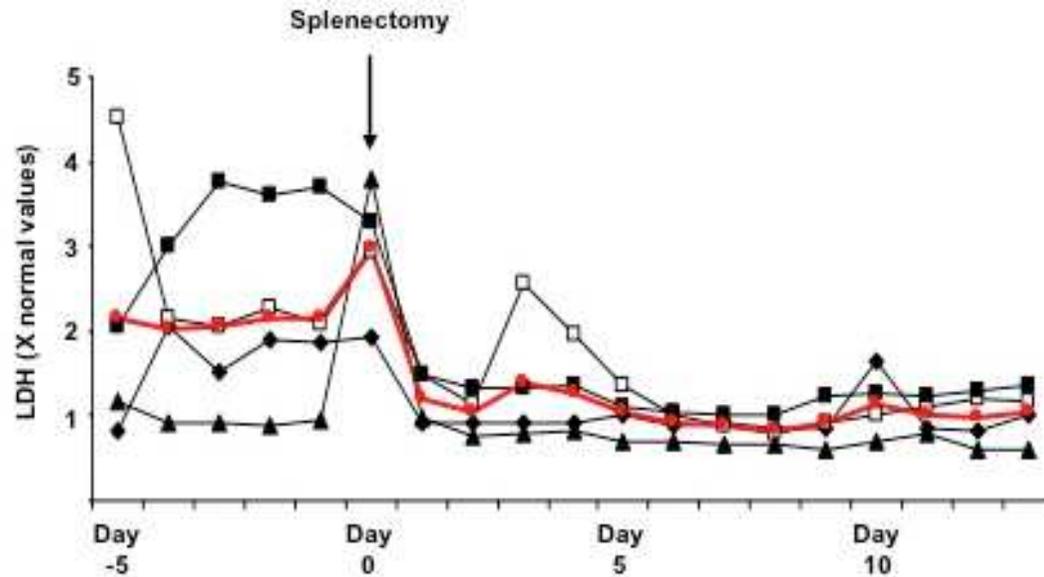
	Before splenectomy (N = 15)
Cerebral manifestations	8 (53)
Stupor	2 (13)
Focal deficiency	4 (27)
Seizure	4 (27)
Coma	2 (13)
Non-cerebral manifestations	3 (20) <sup>1</sup>
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L)	21 (11-54)
LDH level (x normal values)	3.35 (1.36-3.74)
Administration of vincristine before salvage procedure	12 (80)
Administration of rituximab before salvage procedure	5 (33)
Platelet infusion	6 (40)

# Résultats: splénectomie



- Un patient décédé à J0
- Normalisation des plaquettes chez tous les autres patients (dont 2 ayant une activité ADAMTS13 détectable)
  - ↳ délai médian de 5 jours (IQR, 3.5-7)

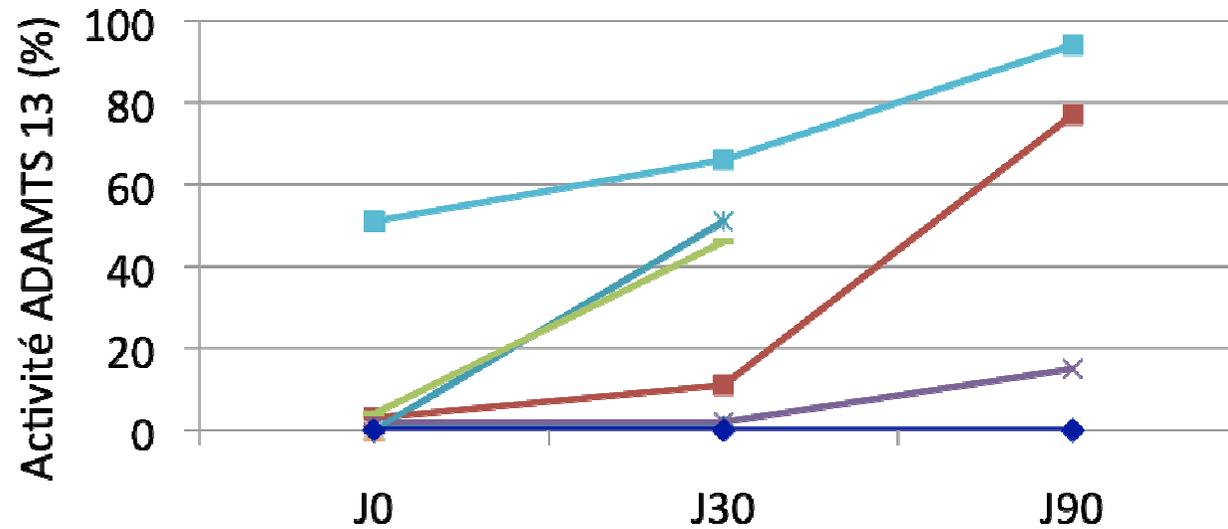
# Résultats: splénectomie



- **Diminution LDH** parallèle à la diminution rapide des plaquettes

- **Amélioration neurologique**  
Sur les 8 patients qui présentaient des signes neurologiques:
  - amélioration neurologique chez 7 patients
  - le 8ème patient est décédé.
- **Echanges plasmatiques** :- arrêt immédiatement après la splénectomie dans 2 cas
  - de 5 à 18 jours après pour les 12 autres.

# Splénectomie: activité ADAMTS 13



**ADAMTS13 reste indétectable chez 3 patients:**

- anticorps anti-ADAMTS13 (2 cas)
- inhibiteur plasmatique (1 cas)

- 1 patient ADAMTS13 indétectable
- 1 patient ADAMTS13 = 15%
- 1 patient perdu de vue.

**ADAMTS13 de 11% à 66% chez 4 patients**

- sans anticorps anti-ADAMTS 13

# Complications: splénectomie

- Un décès à J1  
Troubles neurologiques la veille de la splénectomie:  
hémorragie cérébrale
- Complications post-opératoires:
  - 1 patient: embolie pulmonaire bilatérale 4 jours après la splénectomie
  - 1 patient: thromboses veineuses bilatérales des 2 membres inférieurs 7 jours après la splénectomie (pas de transfusion plaquettaire dans les 2 cas)
- Six patients: bactériémies en post-opératoire  
évolution favorable dans tous les cas.

# Résultats: splénectomie

Exacerbation chez 2 patients:

- 10 et 25 jours après la splénectomie
- cyclophosphamide dans les 2 cas
- associé au Rituximab dans un cas

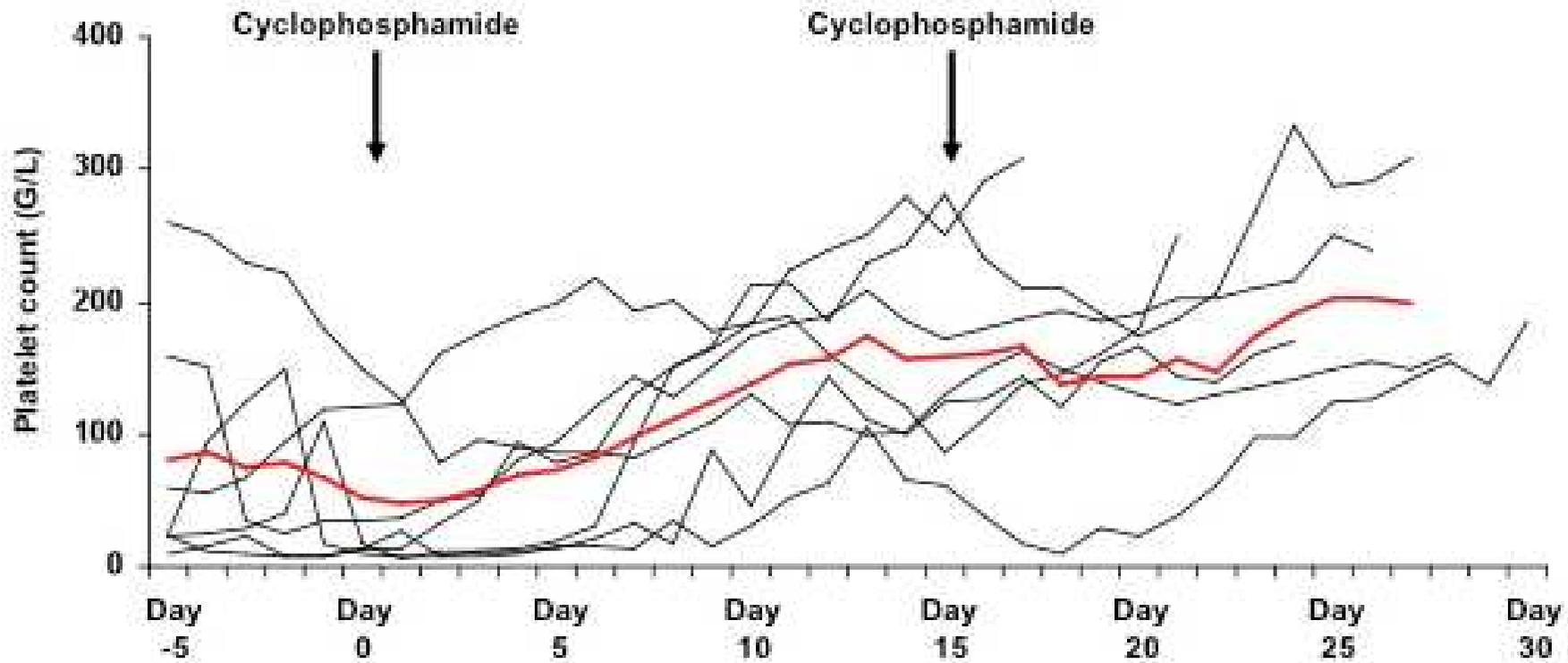
 rémission durable en 5 et 20 jours après le 1er bolus de cyclophosphamide.

# Résultats: cyclophosphamide

- 7 patients:
  - 2 pour PTT réfractaire
  - 5 pour exacerbation de la maladie
- Délai médian de 15 jours (IQR, 12-38.5) après le diagnostic de PTT
- Cyclophosphamide:
  - 600 mg/m<sup>2</sup>/bolus (IQR, 500-750)
  - 6 bolus (5 patients) ou 3 bolus (2 patients)
  - les 2 premiers bolus réalisés dans les 15 premiers jours puis tous les mois

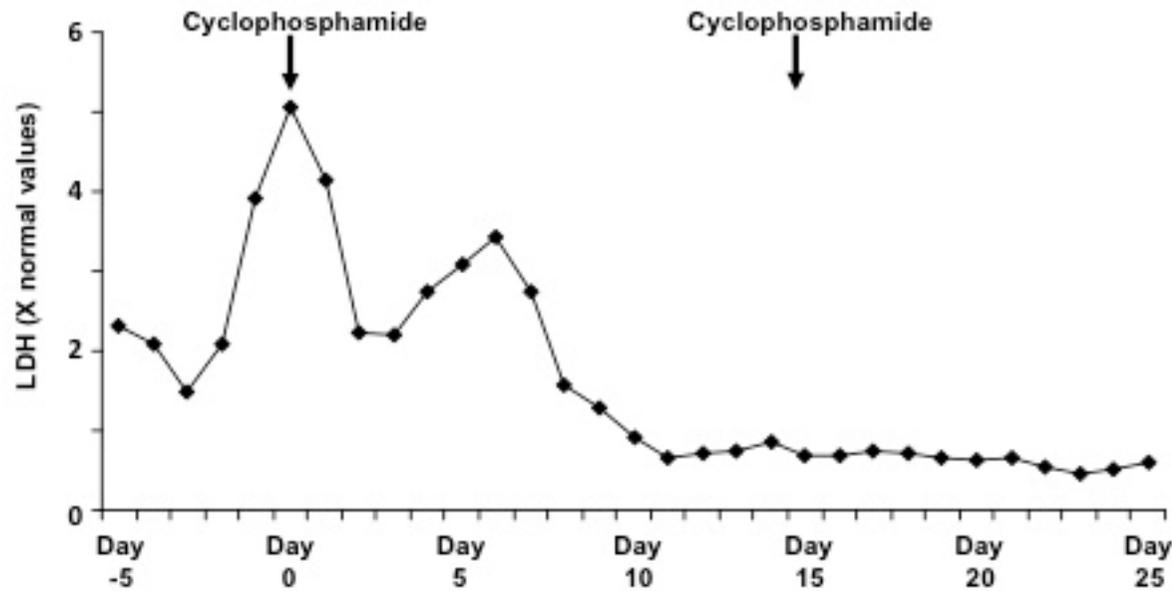
	Before cyclophosphamide (N = 7)
Cerebral manifestations	3 (43)
Stupor	2 (28)
Focal deficiency	0
Seizure	0
Coma	1 (14)
Non-cerebral manifestations	1 (14) <sup>2</sup>
Platelet count (x10 <sup>9</sup> /L)	17 (13.5-87.5)
LDH level (x normal values)	2.2 (1-3.4)
Administration of vincristine before salvage procedure	1 (14)
Administration of rituximab before salvage procedure	2 (29)
Platelet infusion	3 (43)

# Résultats: cyclophosphamide



Normalisation des plaquettes chez tous les patients  
↩ délai médian de 9 jours après le 1er bolus  
(IQR 8-18)

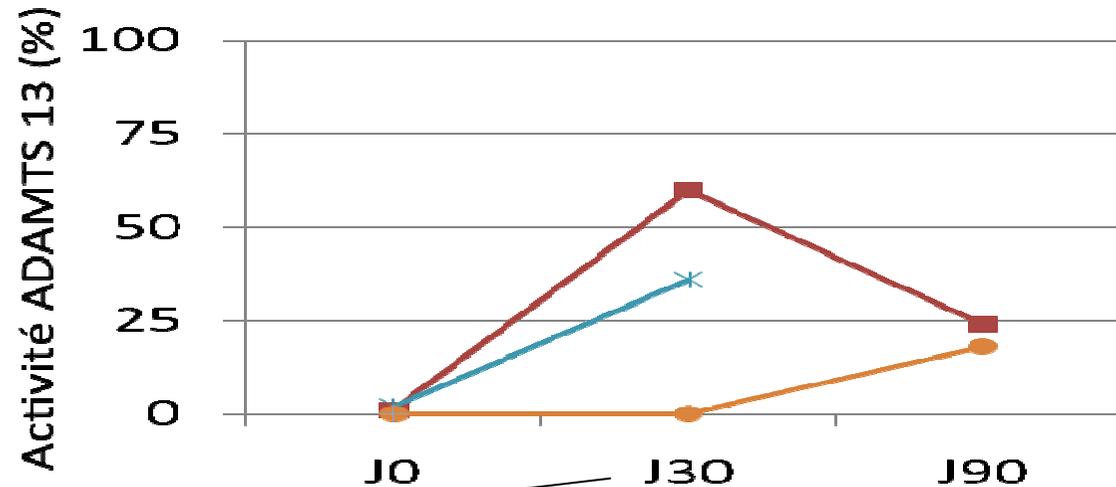
# Résultats: cyclophosphamide



- Chute rapide des LDH après le 1er bolus

- EP: arrêt ou diminution progressive de 7 à 28 jours après le 1er bolus chez tous les patients

# Cyclophosphamide: ADAMTS 13



## ADAMTS13:

- indétectable chez 1 patient
- moyennement diminuée: 1 patient
- normale chez 1 patient

ADAMTS13: détectable chez 2 patients  
(Rituximab 32 j avant Cyclophosphamide  
dans 1 cas)

## Anticorps anti-ADAMTS13:

- diminution de 32 U/mL à 16 U/mL  
chez le patient avec un déficit sévère  
en ADAMTS13
- indétectables dans les 2 autres cas

# Résultats: cyclophosphamide

- Complications infectieuses:
  - cholecystite gangréneuse
  - bactériémie à *Staphylococcus aureus*
  - diarrhée à *Clostridium difficile*
  - pneumonie non documentée



Evolution favorable dans tous les cas.

# Résultats: suivi

- **Suivi médian:** 3.5 ans (IQR, 1- 6 ans)
- **Taux de survie:** 91%
- **4 patients ont rechuté :**
  - Splénectomie: 3 rechutes à 5 mois, 2.5 et 4.5 ans  
évolution favorable après les EP (2 cas) ou associés au cyclophosphamide (1 cas)
  - Cyclophosphamide: 1 rechute à 3.5 ans  
ADAMTS13 augmentée à 36% à 5 mois  
évolution favorable après EP et Rituximab

# Résultats: suivi

- Un décès à 80 ans alors qu'il était en rémission
- Un patient traité par rituximab et cyclophosphamide:
  - augmentation de l'activité ADAMTS13.
  - 6 mois après le début du cyclophosphamide ADAMTS13 indétectable sans signe de PTT.
  - splénectomie sans efficacité sur l'ADAMTS13.
  - traitement par cyclosporine A: ADAMTS 13 à 105% à deux mois.

# Résultats

- Evolution favorable dans les 2 stratégies
- Complications acceptables
- Splénectomie : rémission rapide, rechute ?
- Cyclophosphamide: rémission plus lente
- Echec splénectomie (n=3) → succès cyclophosphamide

# Limites

- Vincristine ou rituximab avant cyclophosphamide (n=3)
  - ➔ Rôle de ces traitements ?
  - ➔ Amélioration biologique seulement quelques jours après le premier bolus en faveur de l'action du cyclophosphamide.
  - ➔ 4 patients ni rituximab ni vincristine: évolution favorable après le cyclophosphamide.
- Nombre limité de patients

# Activité ADAMTS 13

- Activité ADAMTS13 effondrée chez 4 patients après splénectomie ou cyclophosphamide malgré une amélioration clinique et biologique.
- Egalement constatée chez les patients traités par des EP

➔ Augmentation de l'ADAMTS13 - suffisante pour améliorer la symptomatologie  
- mais pas assez importante pour être mesurée ?

# Transfusion plaquettaire

- Dans notre étude:
  - 9 patients ont reçu une transfusion plaquettaire avant splénectomie ou cyclophosphamide
  - pas de complication apparente immédiate.
- Revue de la littérature et analyse de 54 dossiers: pas de preuve du risque de transfusion plaquettaire

Swisher, *Transfusion*, 2009

→ la réalisation concomitante d'EP pourrait réduire le risque d'effet secondaire.

# Conclusion

- Efficacité du Cyclophosphamide et splénectomie
- Complications acceptables
- A considérer rapidement si échec EP + Rituximab
- Quand ????
  - Décès observés avant J10
  - J5 ?
- Nécessité d'une identification précoce de ces patients

Benhamou, *soumis*