

Microangiopathies thrombotiques

Lara Zafrani

Hôpital Saint-Louis

Conflits d'intérêts

SANOFI, MSD : symposiums (2022)

Mlle L, 25 ans

- Photosensibilité
- Troubles sensitifs rapidement réversibles
- Purpura
- Adressée par son médecin traitant pour « thrombopénie »

- **Examen clinique au SAU :**

37,1°C, FC 102/min, PA 135/85mmHg, FR 20/min, SaO₂ 99% en AA

Examen neurologique normal en dehors d'une hyperréflexie

Purpura prédominant aux membres inférieurs

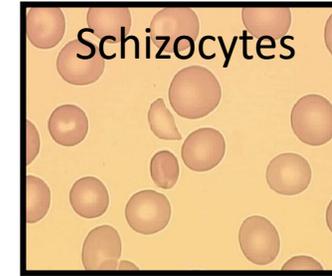
NFS : GB : 10 000/mm³, Hb 8,5g/dl, VGM 85fl, plaquettes 15 000/mm³

Réticulocytes : 80 000/mm³

LDH 635 UI/l, haptoglobine < 0,02g/l, Bib 28 µmol/l

Microangiopathie thrombotique

Anémie hémolytique mécanique

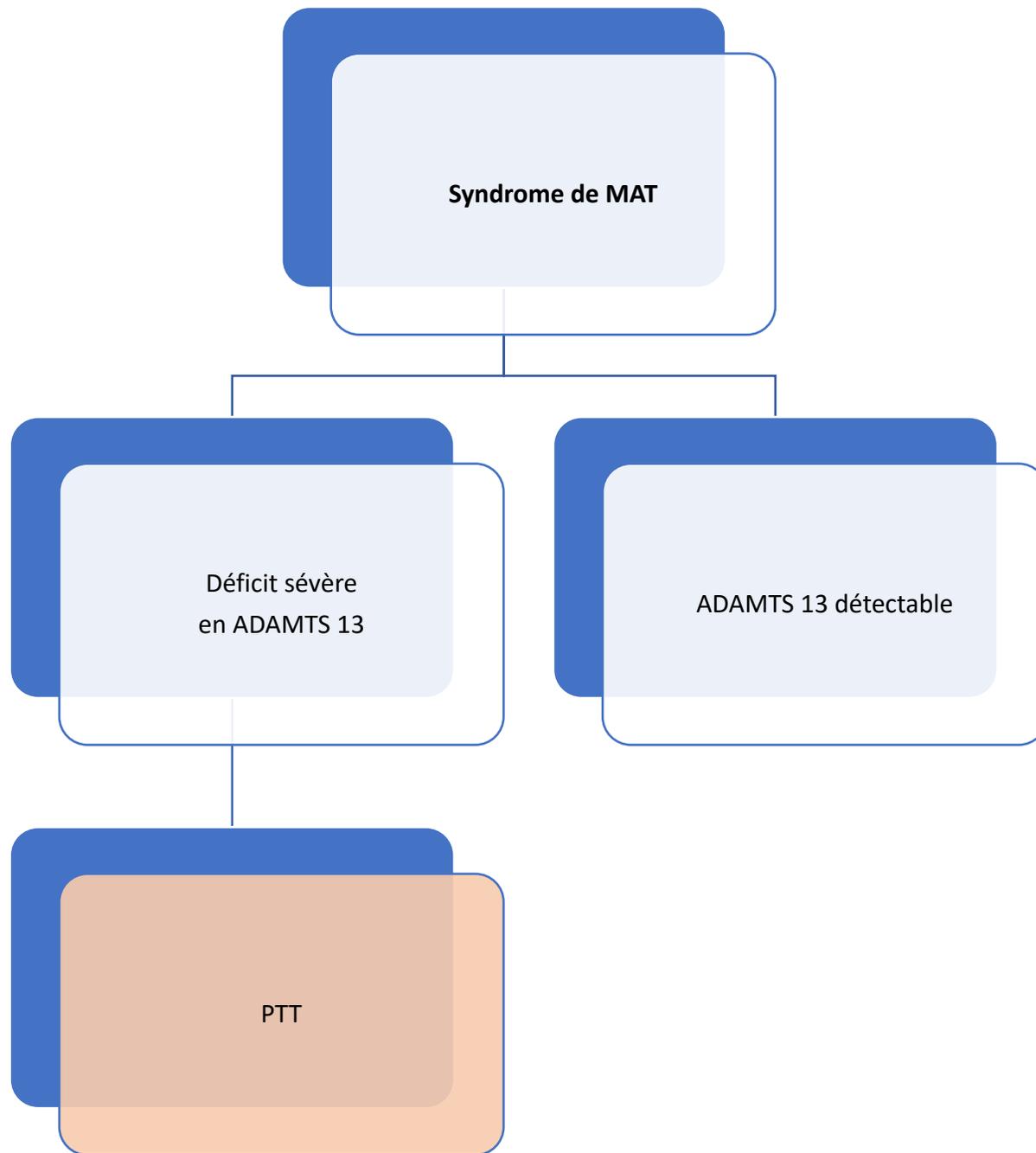


Thrombopénie périphérique



+/- Défaillances d'organes





Syndrome de MAT

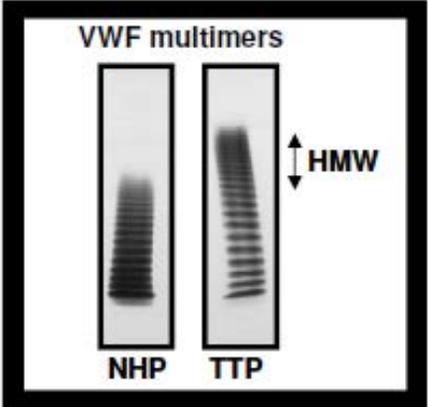
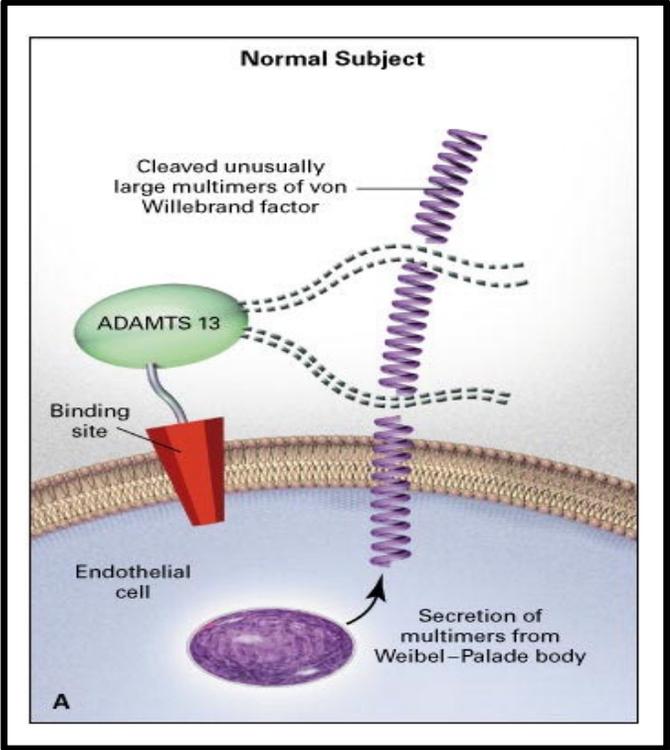
Déficit sévère
en ADAMTS 13

ADAMTS 13 détectable

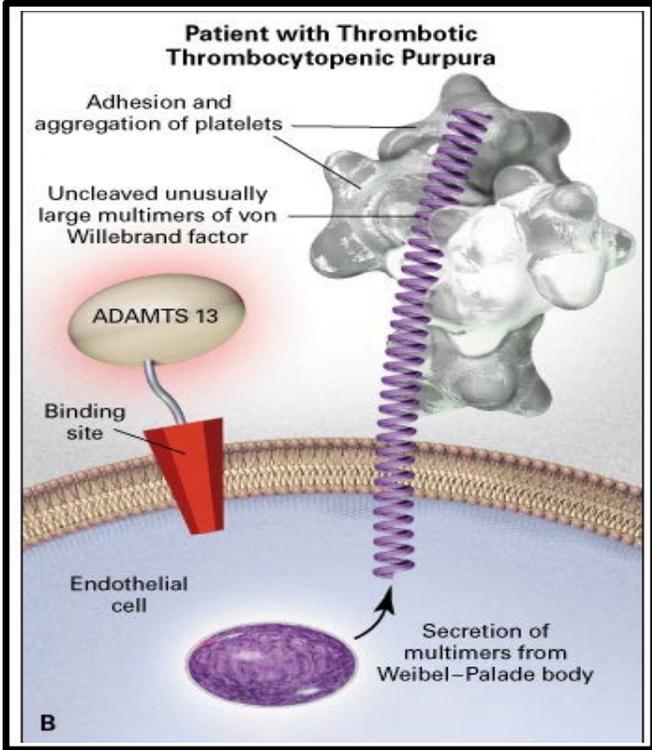
PTT

Physiopathologie

Normale



PTT



Augmentation
adhésion plaquettaire
Microthrombis

Moake et al. NEJM 2002, JCI 1986 ; Furlan, et al. Blood 1996

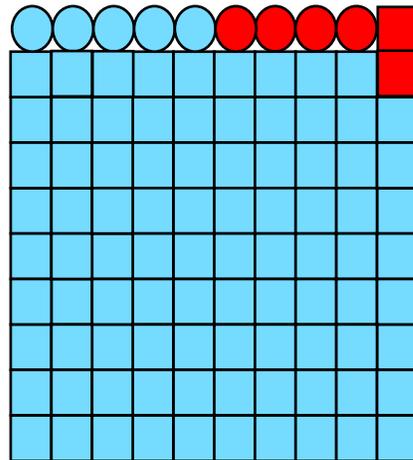
Epidémiologie

PTT acquis PTT congénital (USS)

PTT adulte et enfant

(n = 852)

(representation of 100 patients)



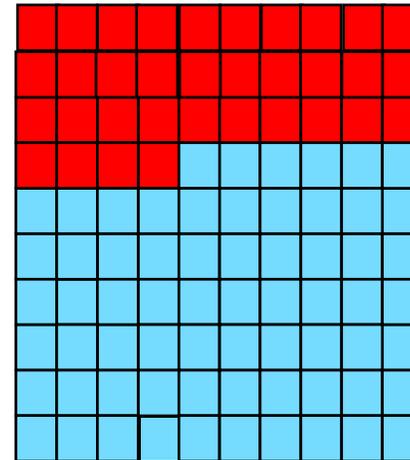
□ Adult-onset TTP USS = 2,5%

○ Child-onset TTP USS = 43%

Grossesse

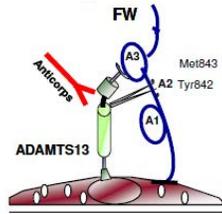
(n = 62)

(representation of 100 patients)



USS = 34%

PTT de l'adulte



N=772
MAT avec déficit sévère en ADAMTS-13

Autoanticorps
Anti ADAMTS-13

Mutations
Gène ADAMTS-13

Mécanisme non retrouvé

PTT autoimmun
75,5%

PTT congénital
Syndrome d'Upshaw-Schulman
2,5%

PTT acquis
22%

Idiopathique
(60%)

Maladie autoimmunes
Infections
Médicaments
Cancers
Grossesse
VIH
Transplantation

Grossesse +++

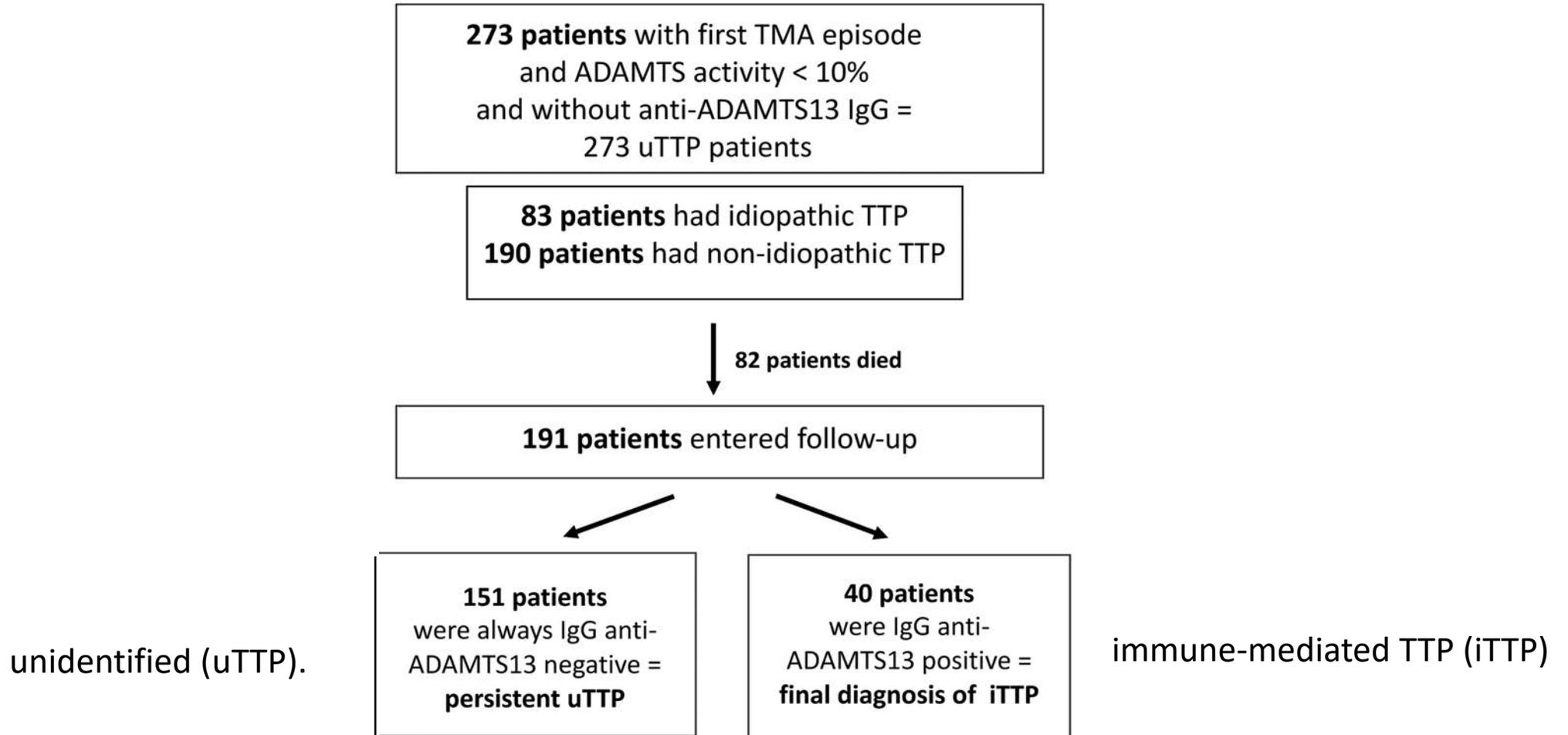
Idiopathique
(20%)

Cancers
Maladie autoimmunes
Infections
Médicaments
Grossesse
VIH
Transplantation

FAN, AC anti DNA
C3, C4, CH50
HIV
BHCG

Mariotte E, Lancet Hematol 2016

PTT de l'adulte



Conformation de l'ADAMTS-13

Acquired TTP
ADAMTS13 activity < 10 IU/dL

Most frequent characteristics

Immune-mediated TTP : iTTP
Positive anti-ADAMTS13 IgGs

TTP of unidentified mechanism : uTTP
Negative anti-ADAMTS13 IgG

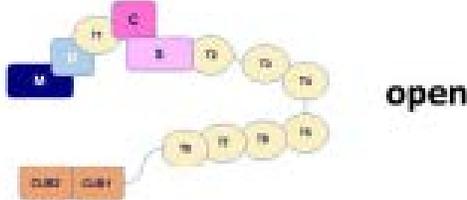
Inaugural presentation

Idiopathic

Non-idiopathic

- Clinical contexts:
- autoimmune disease
 - infection
 - cancer
 - transplantation
 - liver insufficiency
 - drug
 - pregnancy

ADAMTS13 conformation



Mechanisms for ADAMTS13 deficiency



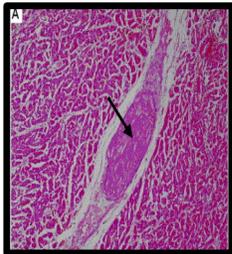
- Synthesis/secretion defect**
- Proteolytic degradation**
(elastase, thrombin, plasmin)
- Catalytic inhibition**
(free hemoglobin, interleukines)

Défaillances d'organes

Troponine
ECG

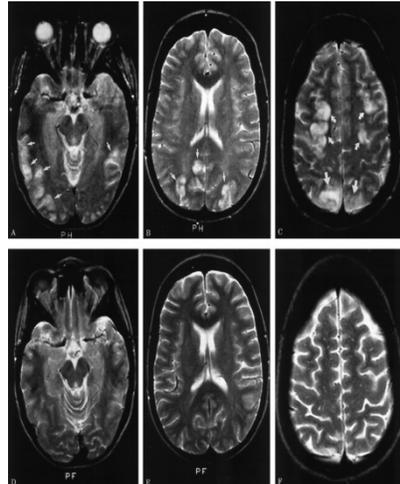
+/-ETT

Mortalité ++



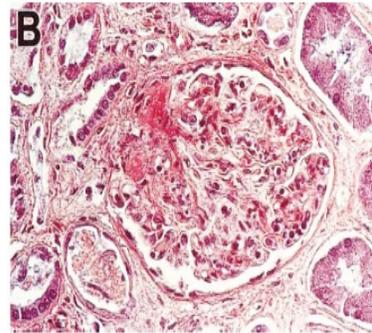
Examen neuro

+/-IRM



Urée,Créatininémie

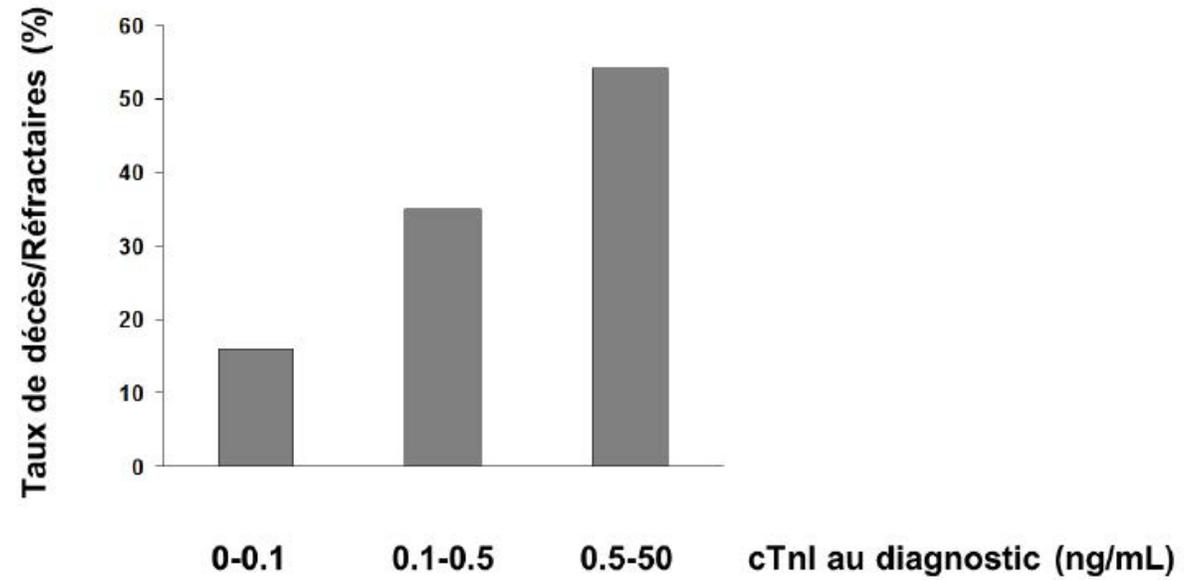
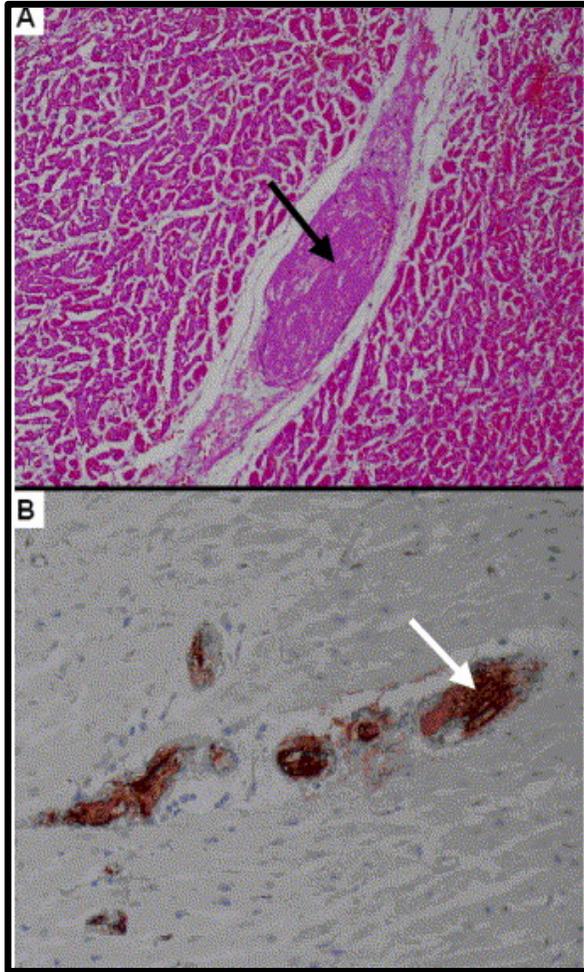
Protéinurie



Examen abdominal

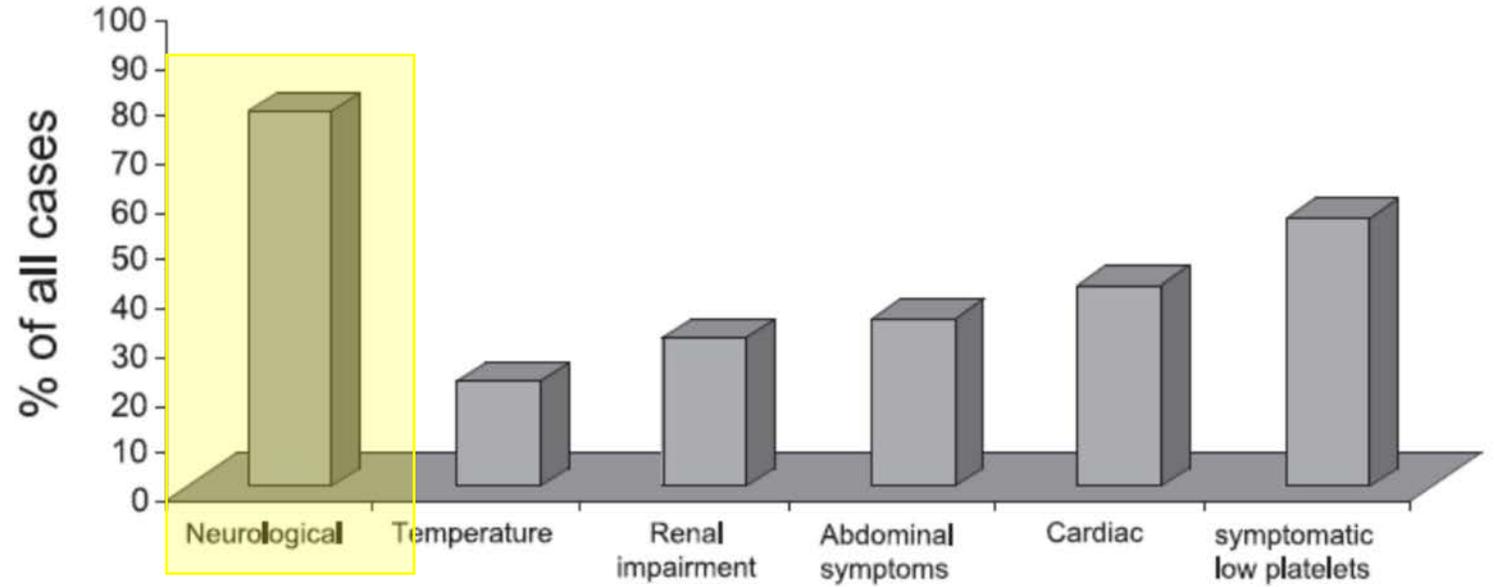
Lipasémie

Défaillance cardiaque et morbidimortalité



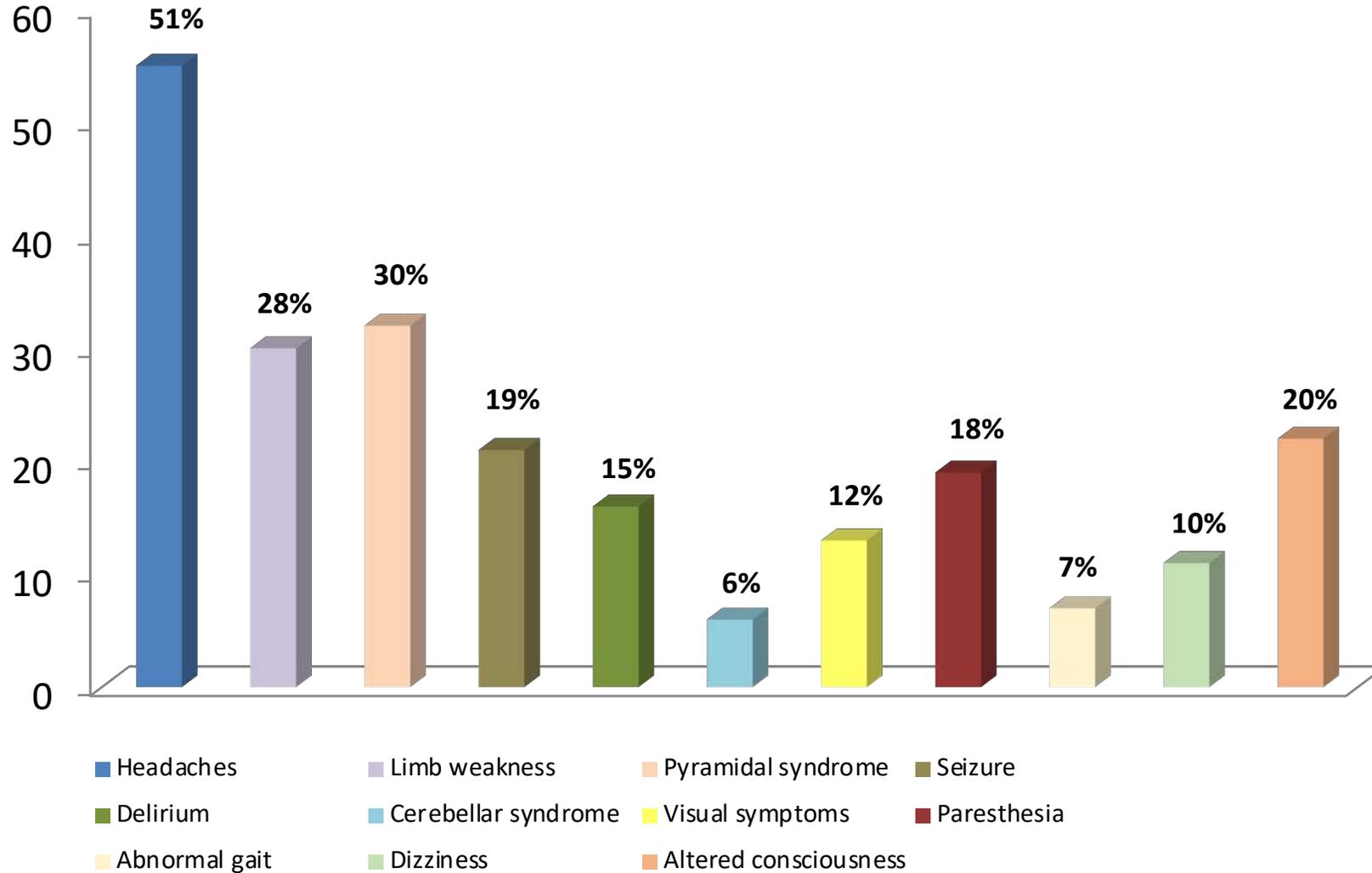
Atteinte neurologique

	Idiopathic TTP (%)
Seizure	7
Confusion/Encephalopathy	21
Transient ischaemic attack	15
Stroke	8
Coma	10



	Total (n=772)	Idiopathic TTP (n=378)	Non idiopathic TTP (n=394)	P value
Neurological disorders	471 (61%)	249 (66%)	221 (56%)	0.011

Atteinte neurologique



N=85

25% mechanical ventilation

100% neurological reason

Atteinte neurologique

Table I. Presenting symptoms necessitating MRI scanning and the frequency of abnormal scans by indication.

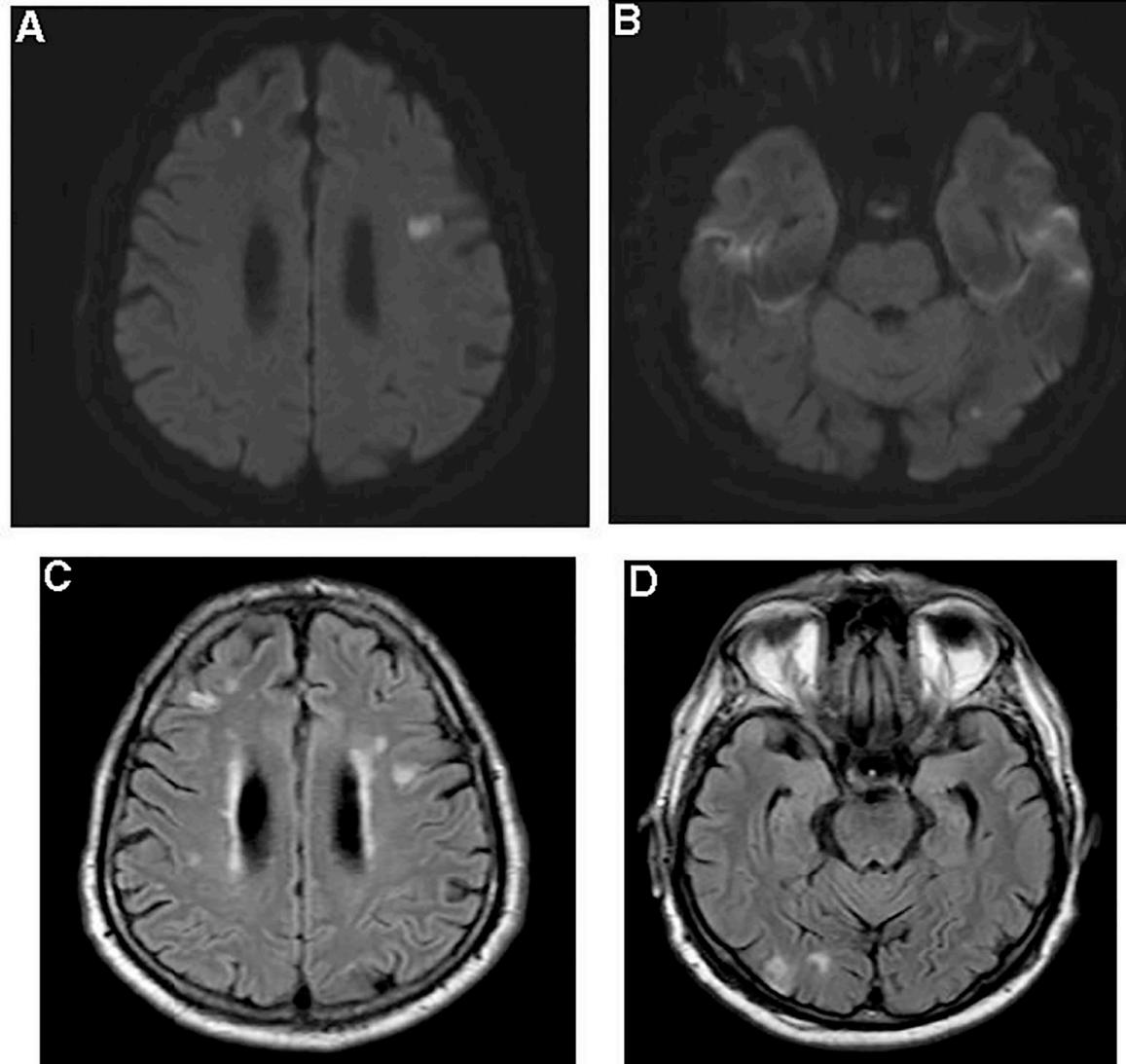
Symptom	Frequency	% Abnormal MRI
Aphasia	3 (2%)	100%
Confusion and agitation	12 (9%)	83%
Headaches only	50 (38%)	18%
Expressive dysphasia	8 (6%)	63%
Reduced GCS beyond confusion	4 (3%)	50%
Seizures	9 (7%)	89%
TIA/Stroke	39 (30%)	85%
Vacant episodes	1 (1%)	100%
Visual disturbance (loss or diplopia)	5 (4%)	60%

IRM >>> CT-scan

Lésions souvent multifocales

Atteinte neurologique

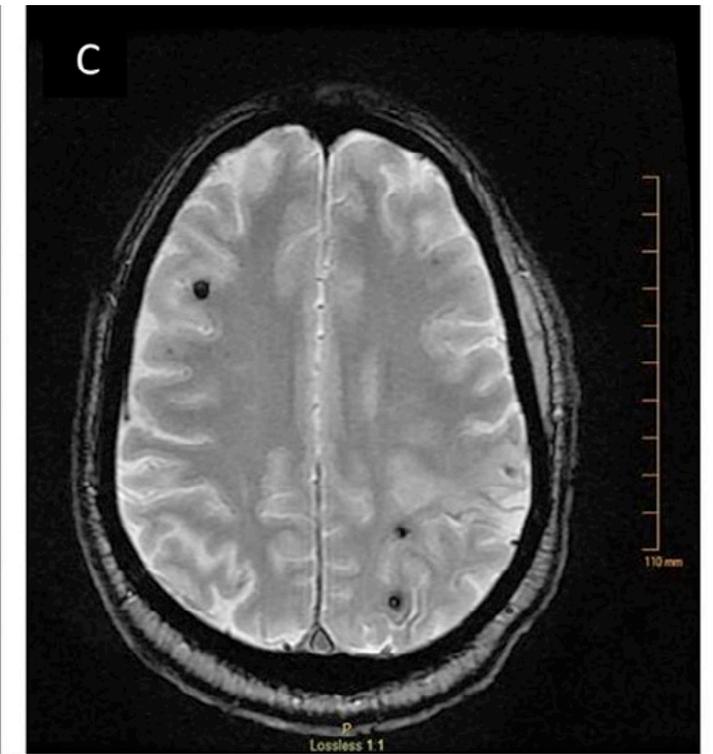
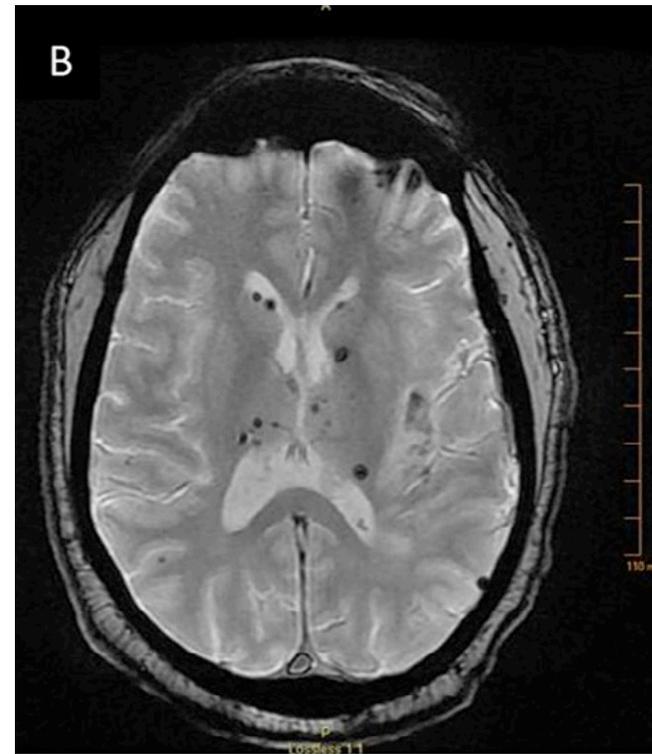
1. Ischiémie +++



Atteinte neurologique

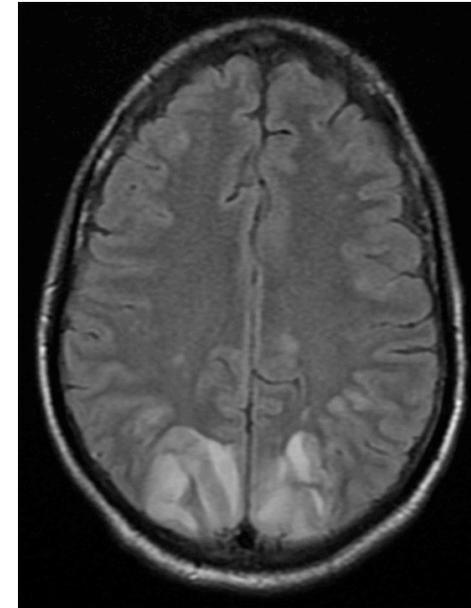
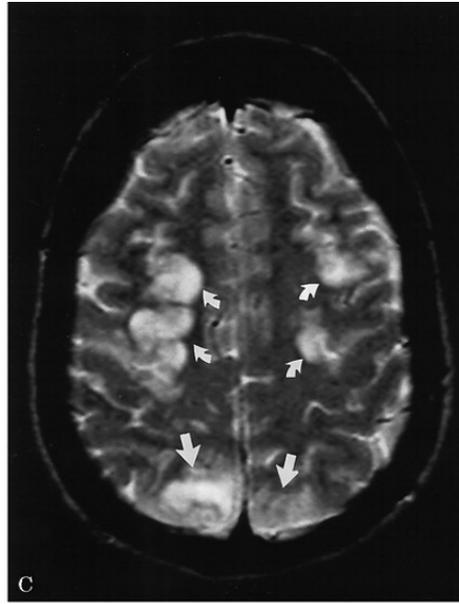
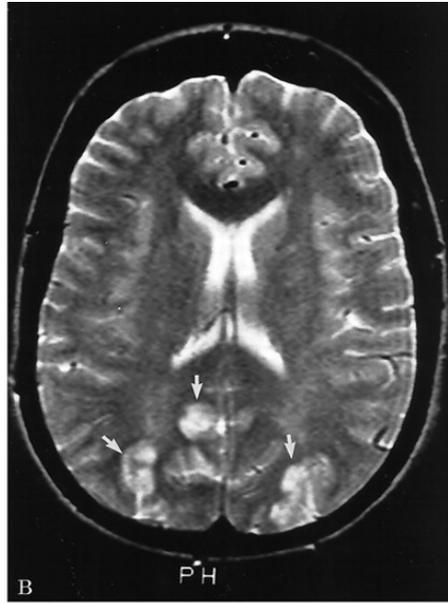
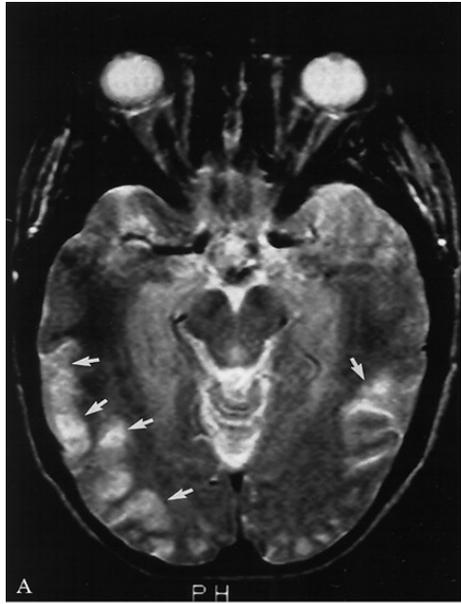
2. Lésions hémorragiques

Microbleeds



Atteinte neurologique

3. PRES



Meloni et al. Haematologica 2001

Bakshi et al, Neurology 1999

Bhat, Annals of Ind Acad of Neurology 2020

Prédire un déficit sévère en ADAMTS-13

FRENCH score Plos one 2010

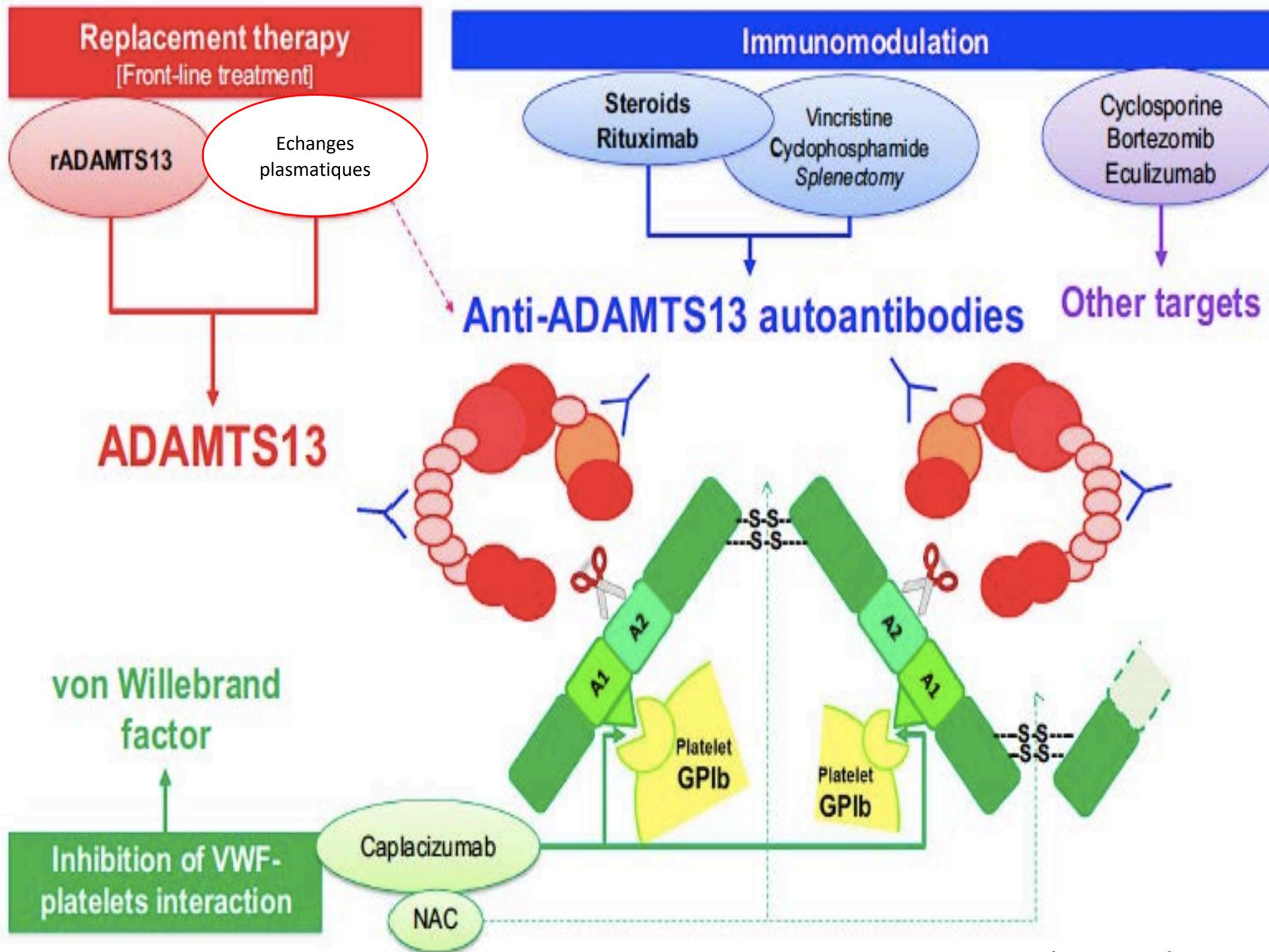
	Points
Creatininémie < 200 μmol/l	1
Plaquettes < 30 G/l	1

VPP: 85%
VPN : 93,3%

PLASMIC score Lancet Hematol 2017

	Points*
Platelet count < 30 × 10 ⁹ per L	1
Haemolysis variable†	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV < 90 fL‡	1
INR < 1.5	1
Creatinine < 2.0 mg/dL	1

VPP 72%
VPN 98%



Echanges plasmatiques

Perfusion de facteur « déficitaire »

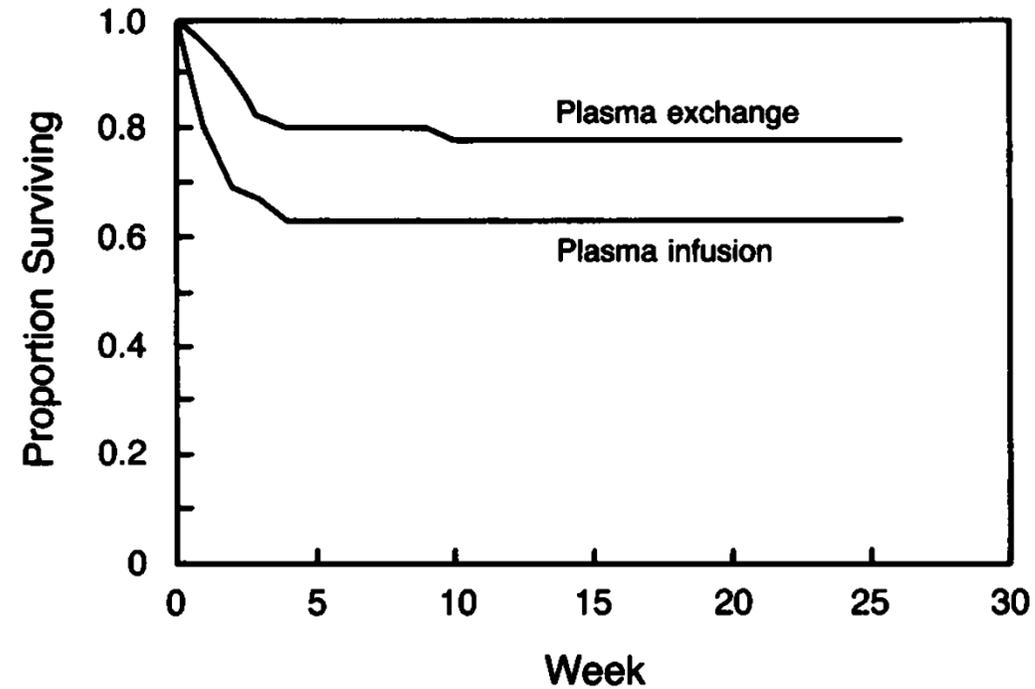
ADAMTS-13

Ac anti ADAMTS 13

Soustraire un facteur « inhibiteur »

URGENCE THERAPEUTIQUE ++++

Echanges plasmatiques



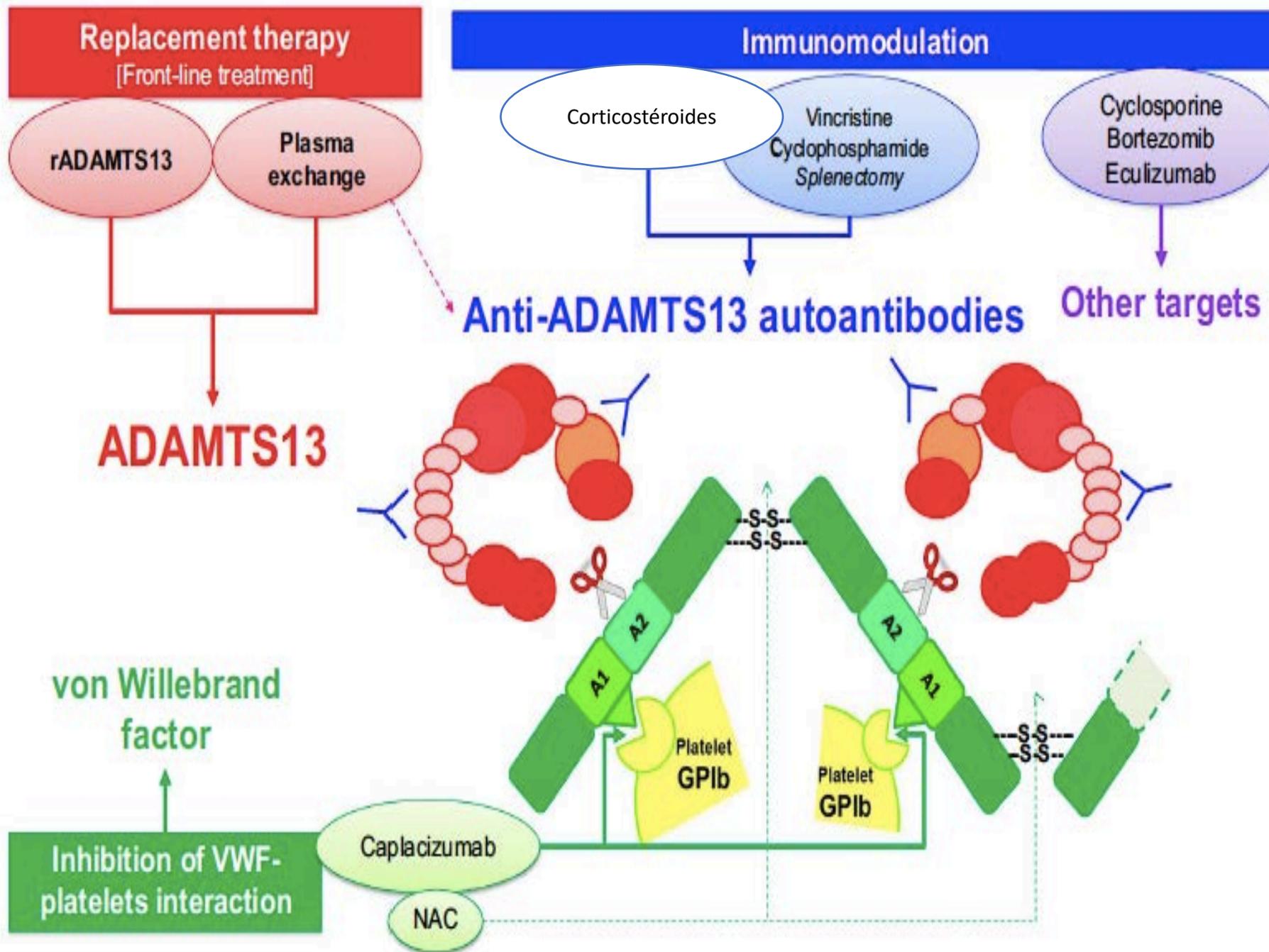
EP: 21.5 +/- 7.8 l de plasma à J9

PVI: 6.7 +/- 3.3 l de plasma à J9

Effet dose+++

Meilleure tolérance

Elimination de l'Ac anti ADAMTS 13



Corticostéroïdes

Administration après EP

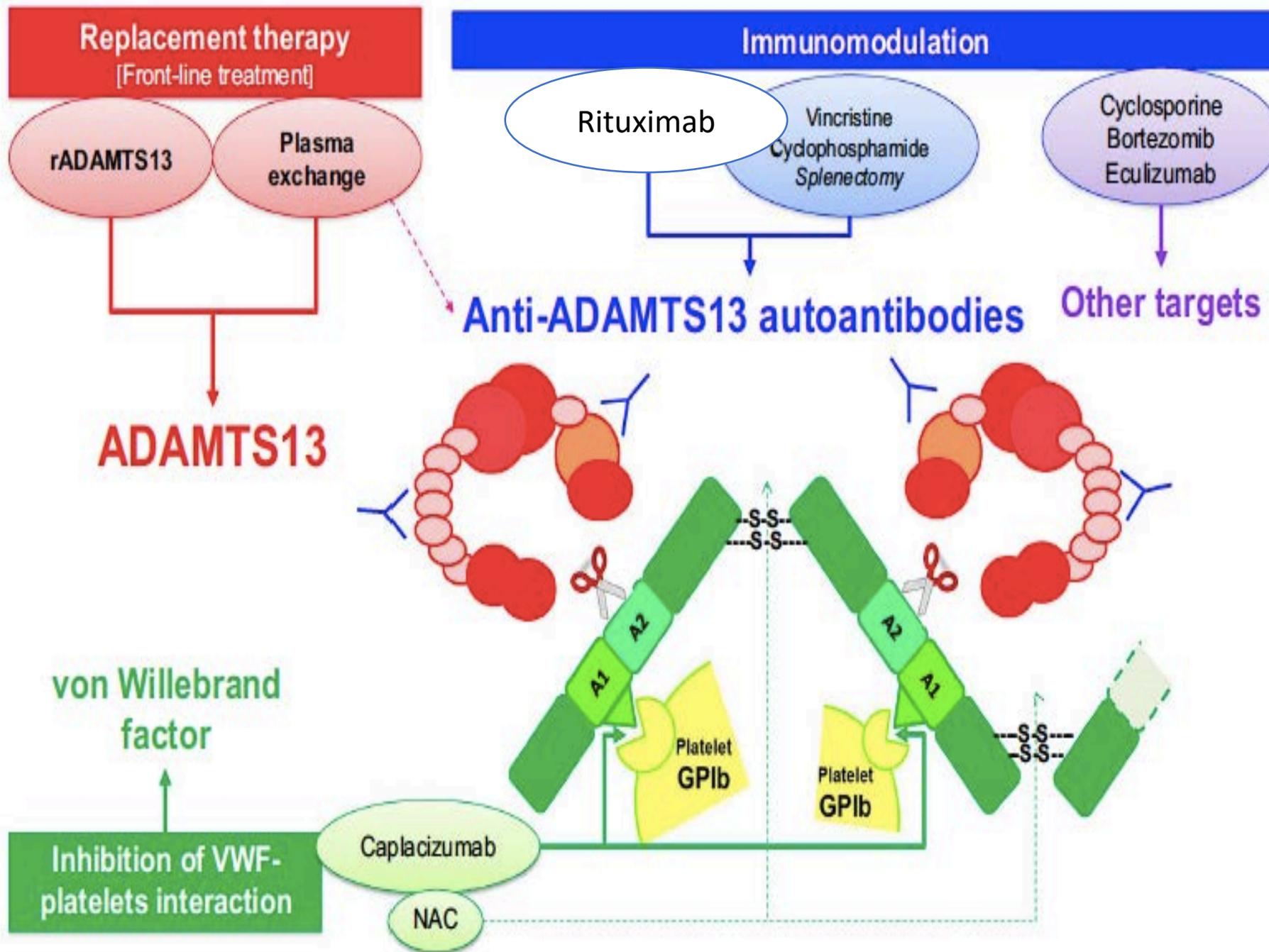
Equivalent prednisone 1mg/kg/j
Bolus initial ? Durée de traitement ?

Niveau de preuve faible

Diminution mortalité ?

Bell WR et al. NEJM 1991

Benhamou, Y et al. Haematological 2012



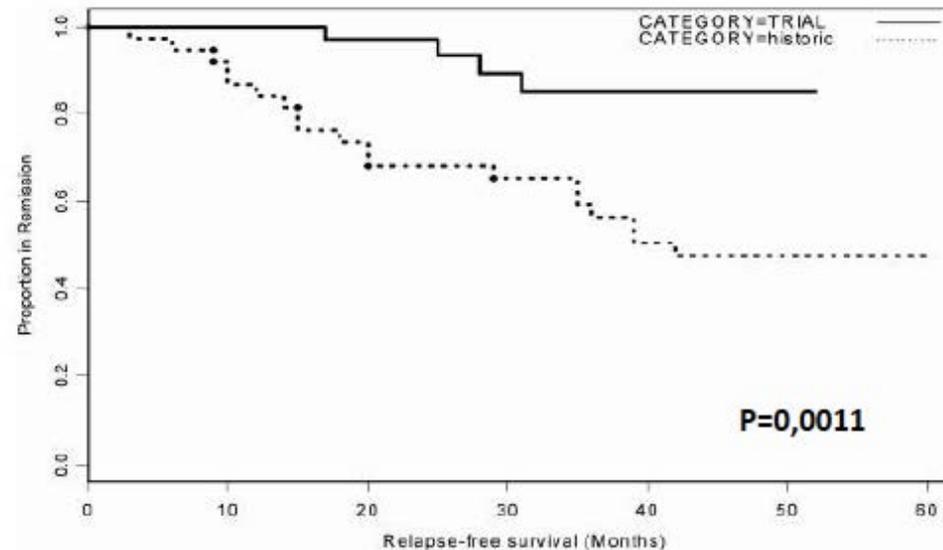
Rituximab

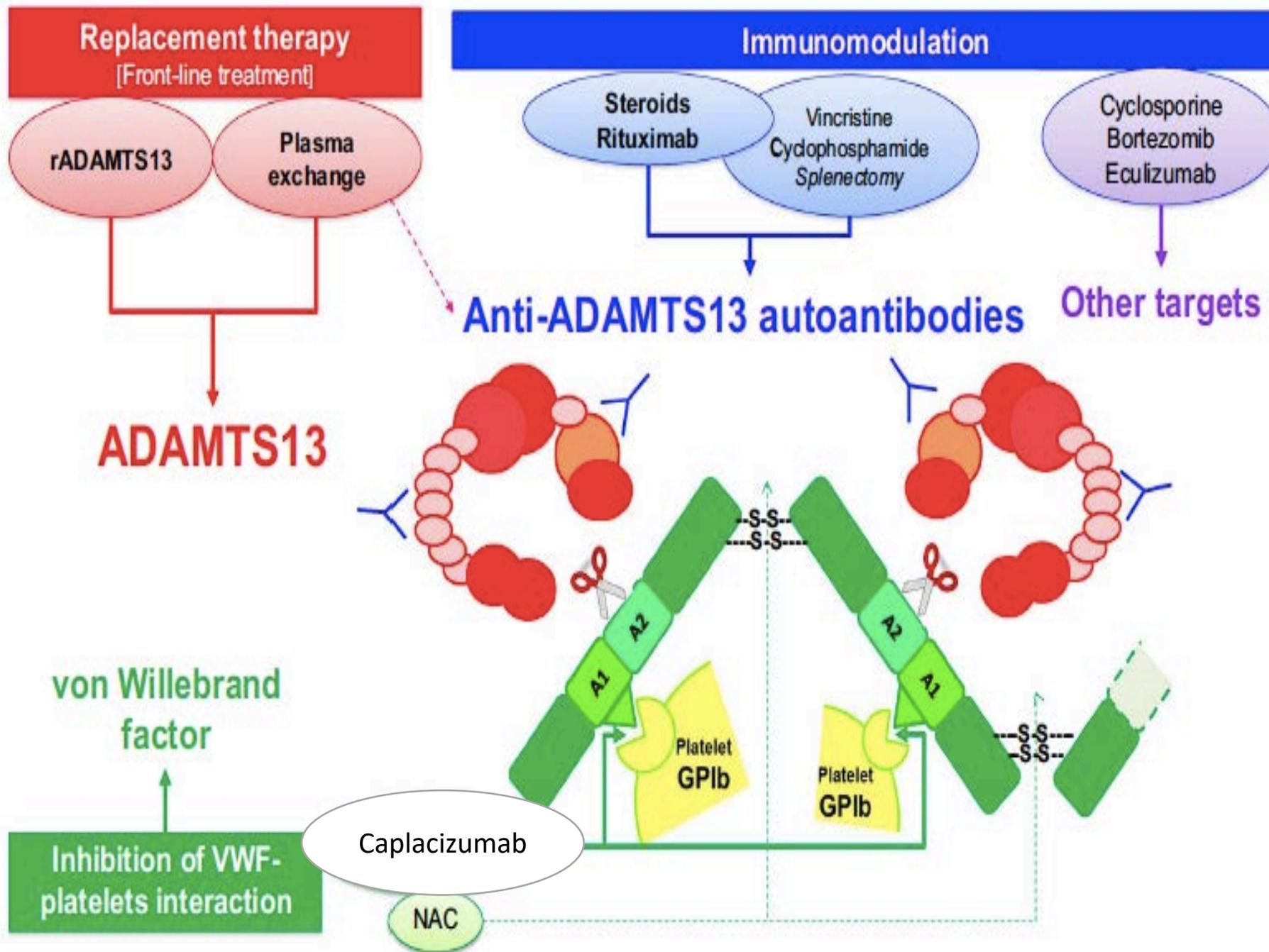
- **PTT réfractaire ou en rechute**
Froissart et al. CCM 2012
- **Administration préemptive si rémission clinique avec activité ADAMTS-13 basse**
- **D'emblée en 1^{ère} ligne ++**
 - *Scully et al. Blood 2011*

Prévention des rechutes et réponses lentes

Délai d'action +++

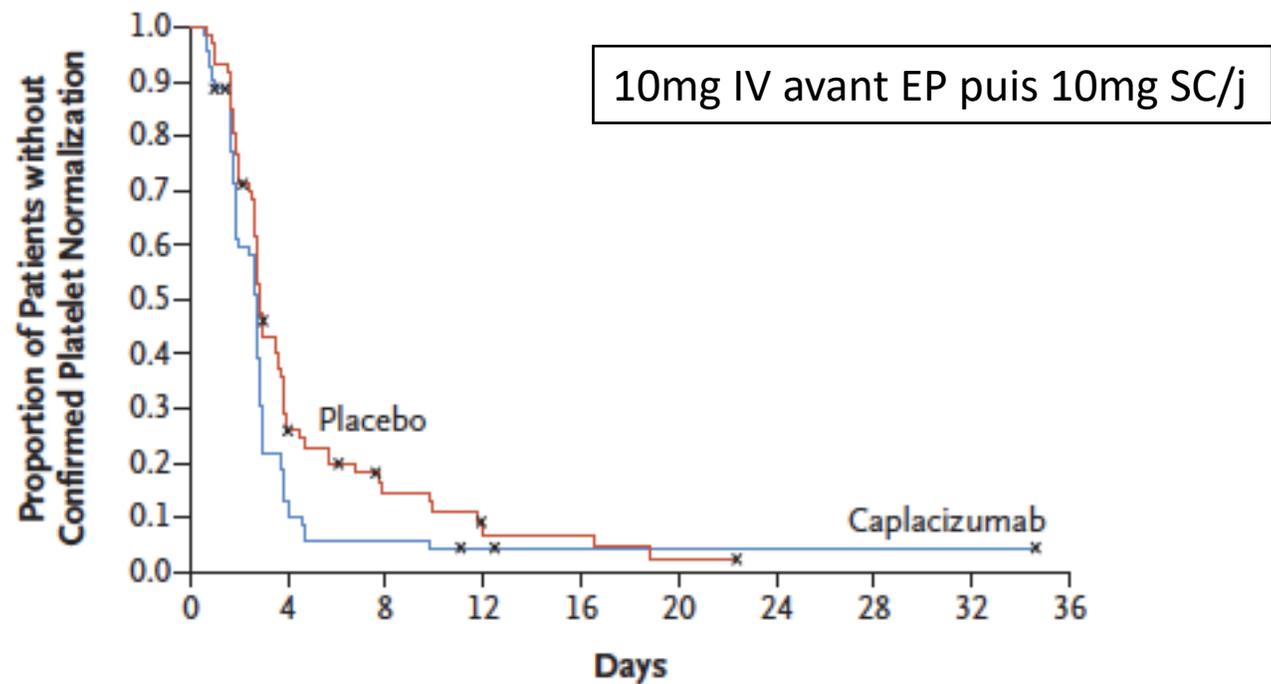
375mg/m²
J1-J4-J15 ou J1-J4 +/- J15
selon le taux de LB





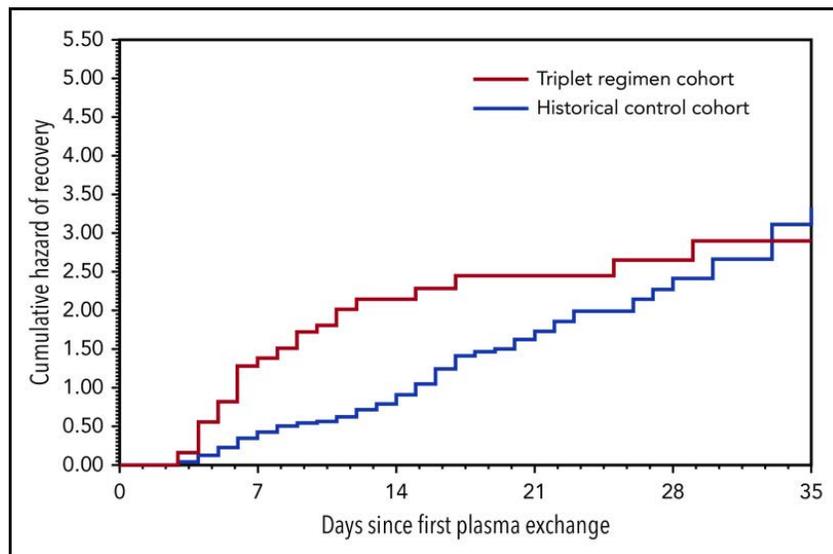
Caplacizumab

Etudes TITAN et HERCULES



Diminution du taux d'exacerbation des PTT
Diminution des récurrences de PTT
Saignements muqueux et cutanés sous caplacizumab

Caplacizumab



Outcome	Triplet regimen (N = 90)	Historical cohort (N = 180)	P
Primary outcome			
Composite of death and refractoriness			
All patients	2 (2.2%)	22 (12.2%)*	.01
According to French Severity score			
0-2	2 (2.8%)	15 (8.3%)	<.01
3-4	0	7 (33%)	

Rationnel – Objectif de l'étude PEX-FREE

PEX-FREE

Aborder l'efficacité et la sécurité du traitement sans EP combinant :

- ✓ Remplacer les EP (60ml/kg/jour) par des PP (15ml/kg/jour)
- ✓ + corticostéroïdes
- ✓ + rituximab
- ✓ + caplacizumab



MAISON de la
RECHERCHE CLINIQUE

« Efficacité et innocuité d'une association d'immunosuppresseur, de caplacizumab et de perfusion de plasma sans échange de plasma thérapeutique dans le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis immunologique de l'adulte (PTTa): étude de non infériorité, multicentrique à un seul bras. »
PHRCN 2021

N°promoteur : 2021/0374/HP

CHU
ROUEN NORMANDIE

Version 1 du 06/02/2024

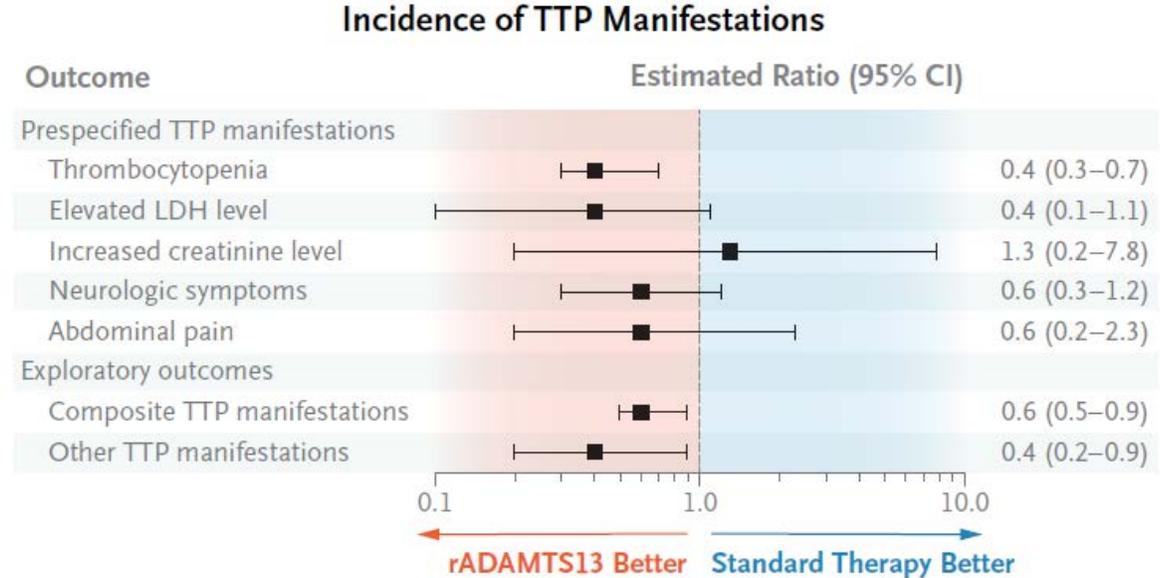
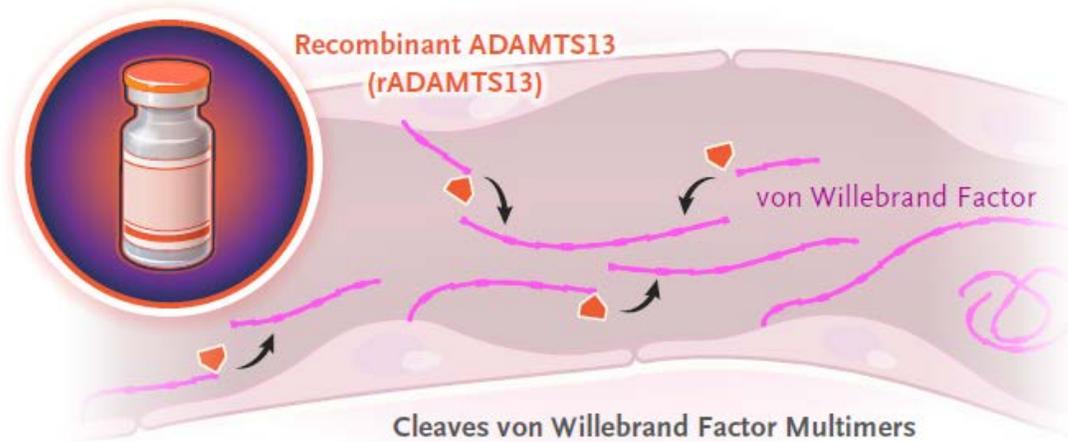
Caplacizumab seul ??



- Évaluer l'efficacité du caplacizumab en association avec un traitement immunosuppresseur (IST) sans échange plasmatique thérapeutique (TPE) chez des adultes atteints PTTi

Exclusion : Maladie neurologique sévère (coma, convulsion...) ou une maladie cardiaque sévère (Tnlc > 2,5 × ULN).

rADAMTS-13 et PTT congénital



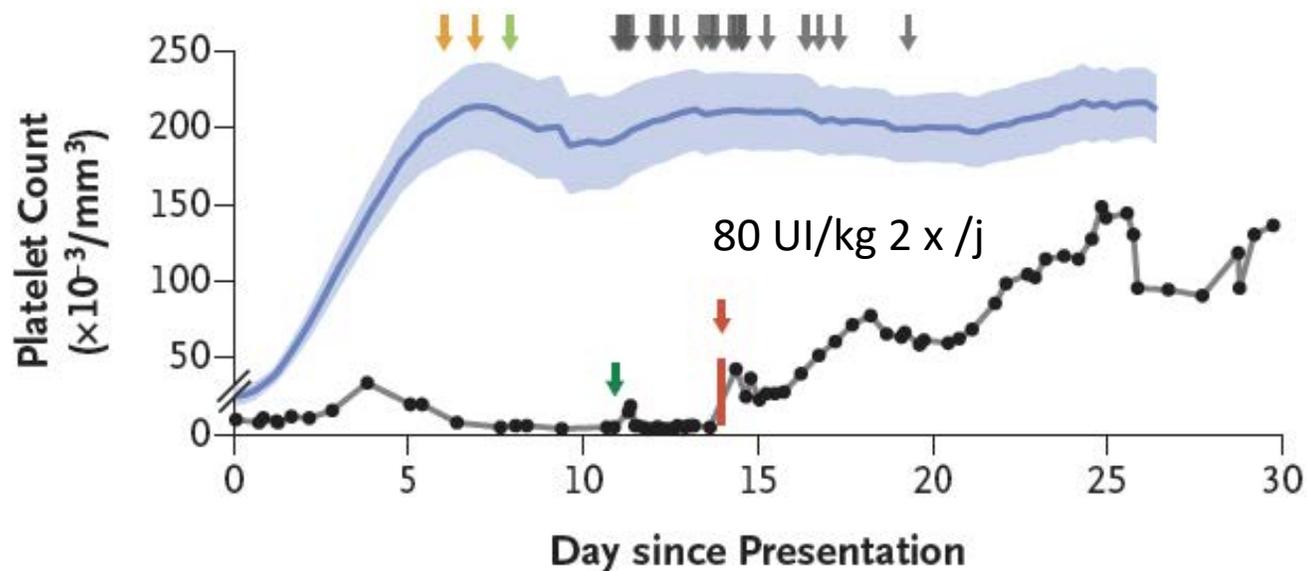
CONCLUSIONS

Among patients with congenital TTP, rADAMTS13 was an effective prophylactic therapeutic approach with an acceptable side-effect profile.

BRIEF REPORT

Recombinant ADAMTS13 for Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

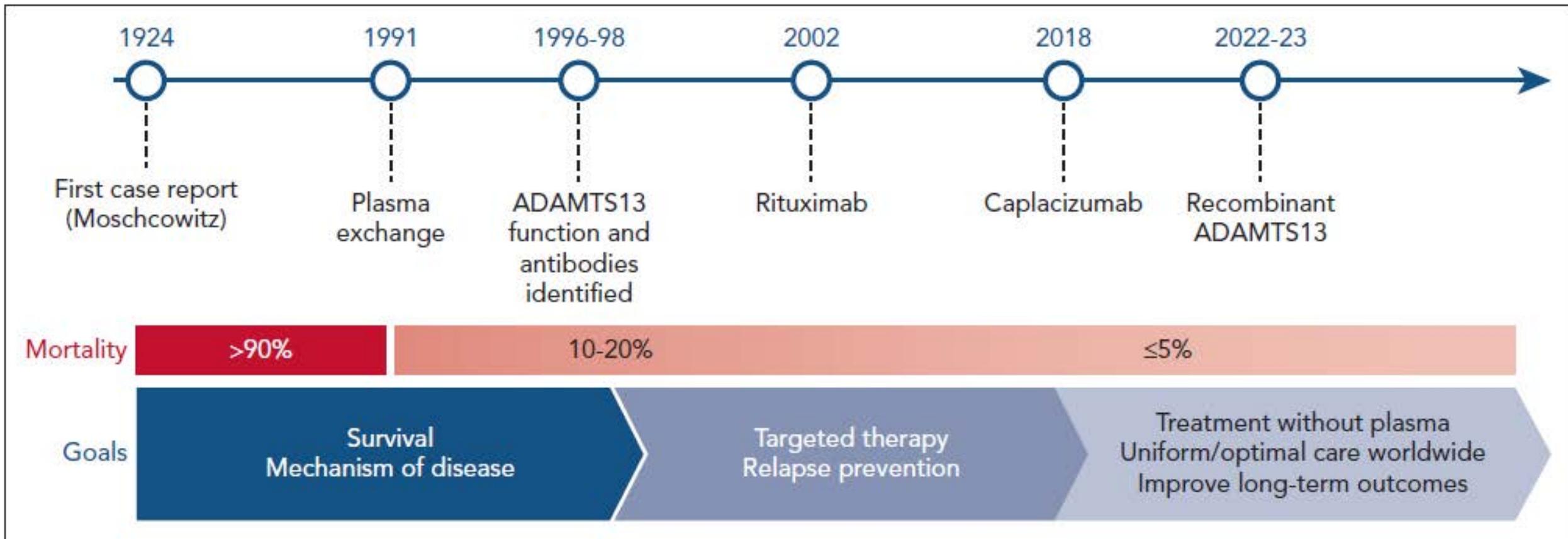
↓ Rituximab ↓ Bortezomib ↓ Caplacizumab ↓ rADAMTS13 initiated ↓ Red-cell transfusion

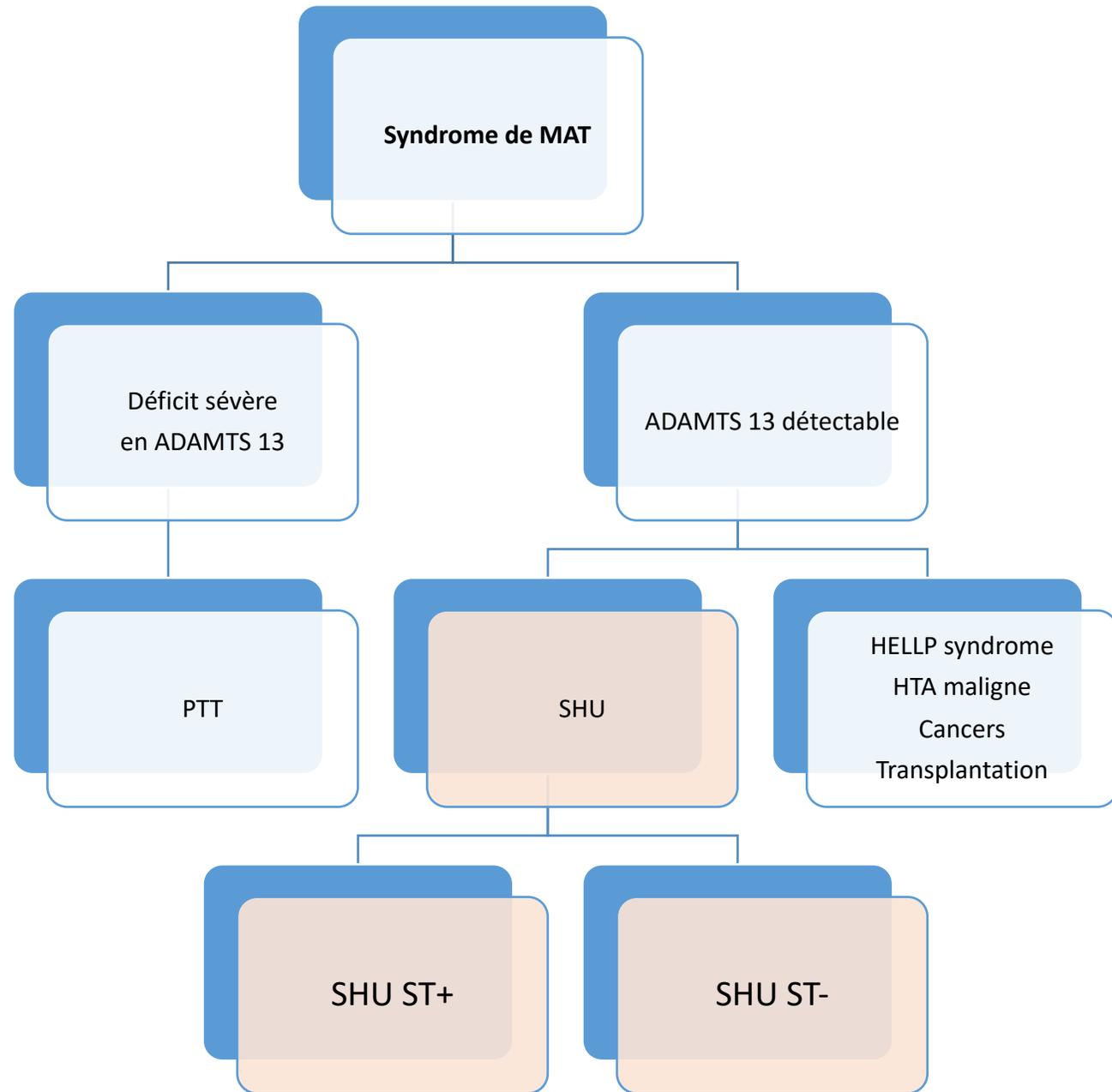


Bon pronostic mais séquelles possibles +++

- Séquelles cardiovasculaires: risque accru d'HTA
- Séquelles rénales: rares
- Séquelles neurologiques: risque accru de céphalées invalidantes et d'AVC ischémiques
- Séquelles neuropsychologiques: performances cognitive « infra-cliniques » parfois durablement altérées, éléments dépressifs

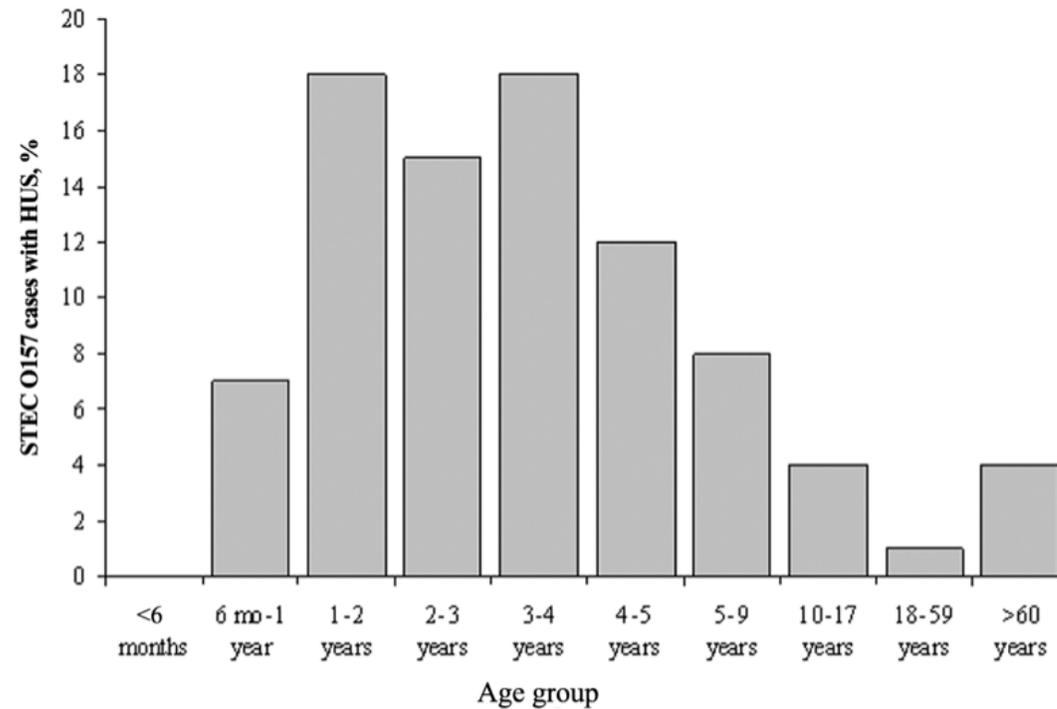
=> Qualité de vie altérée



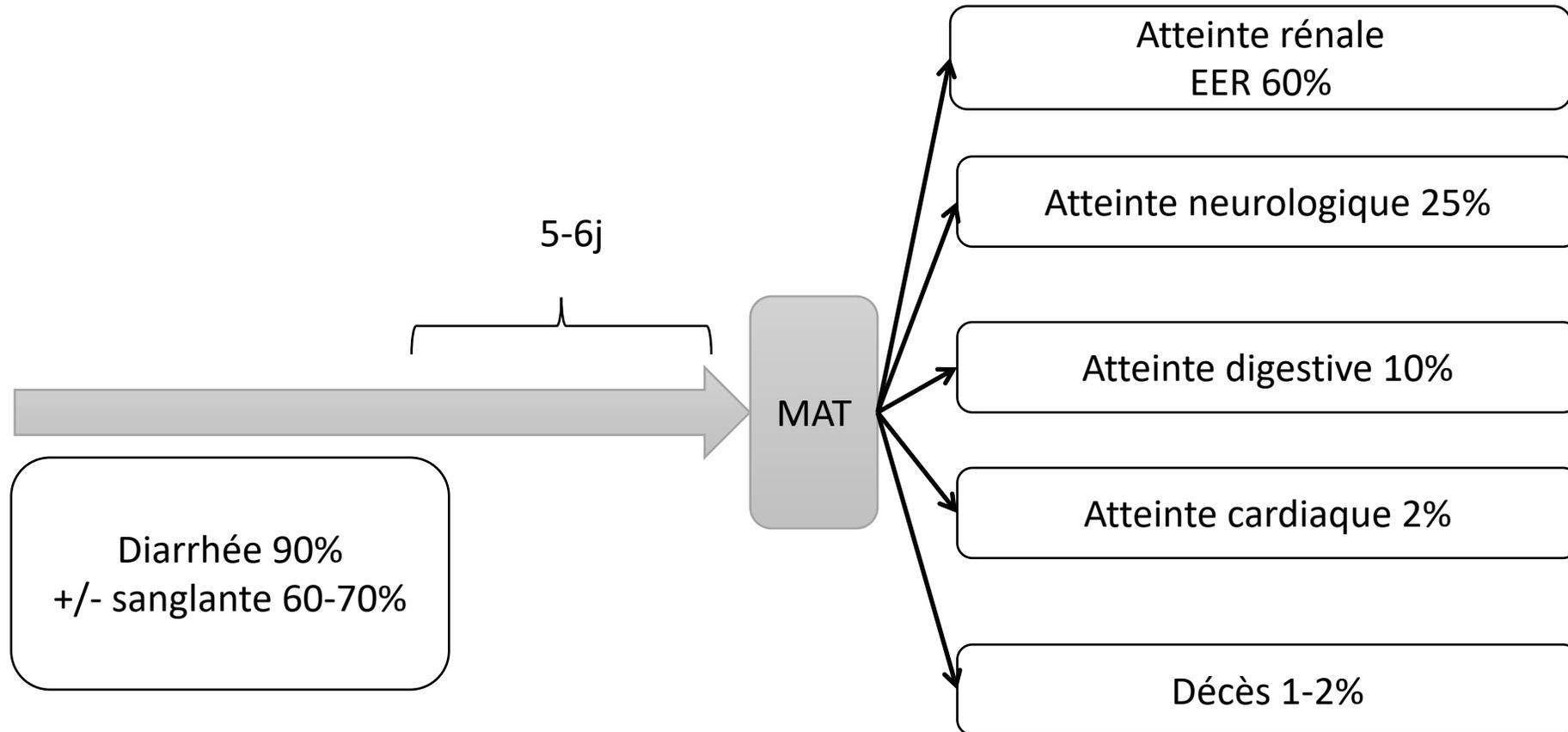


SHU ST +

- Souches d'Escherichia Coli productrices de Shigatoxines (STx1 et 2)
- Différents sérotypes : O157 H7+++, O103, O26, O104 H4
- SHU à Shigella dans les pays en voie de développement



SHU ST +



SHU ST + : prise en charge

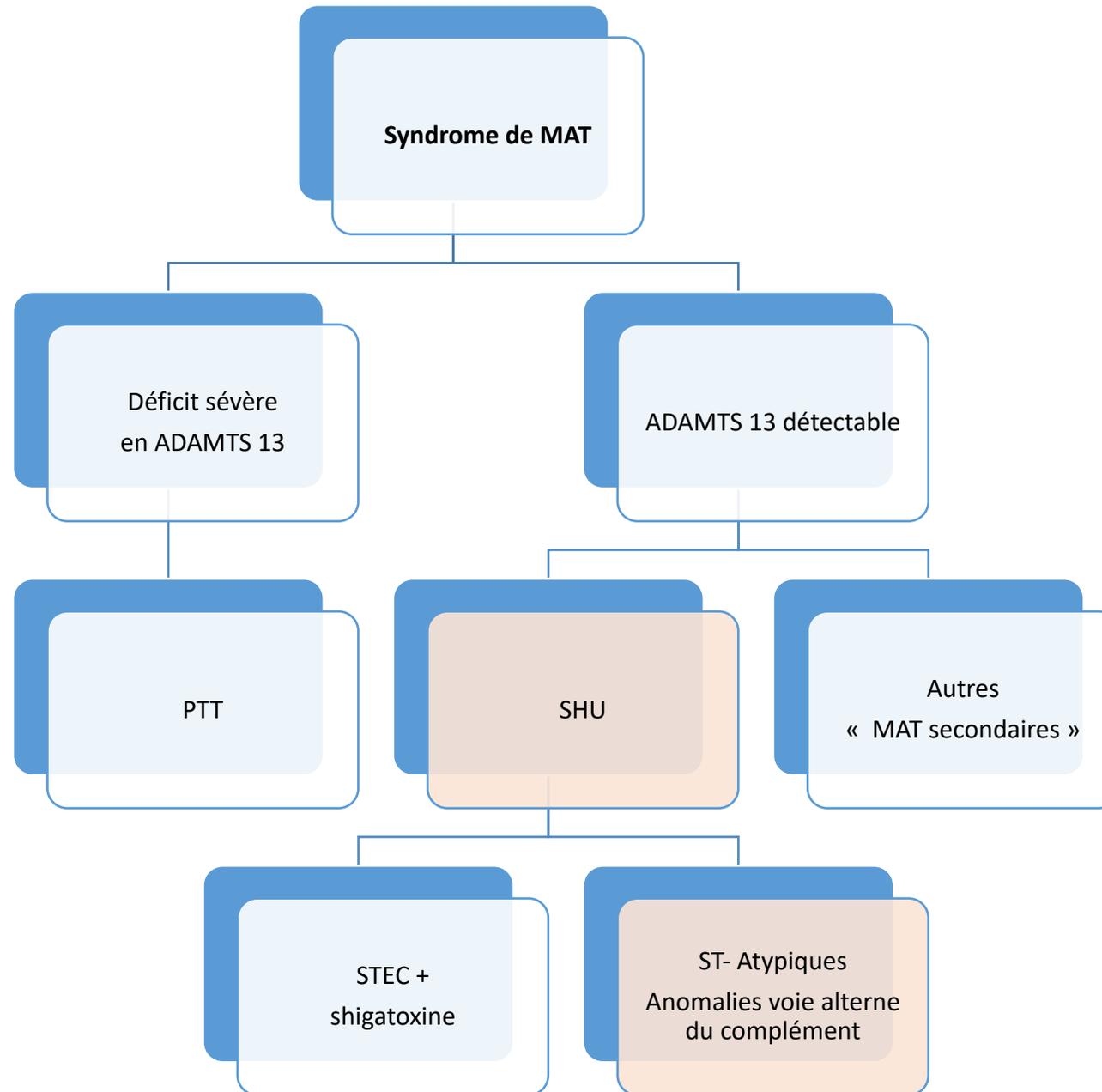
Traitement symptomatique ++++

Pas d'intérêt démontré des EP

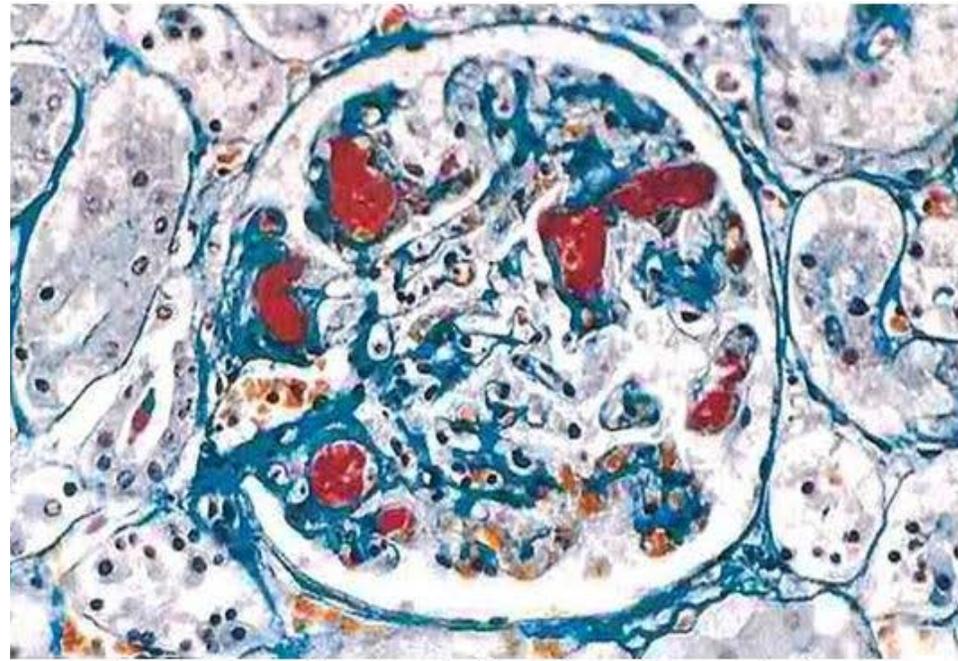
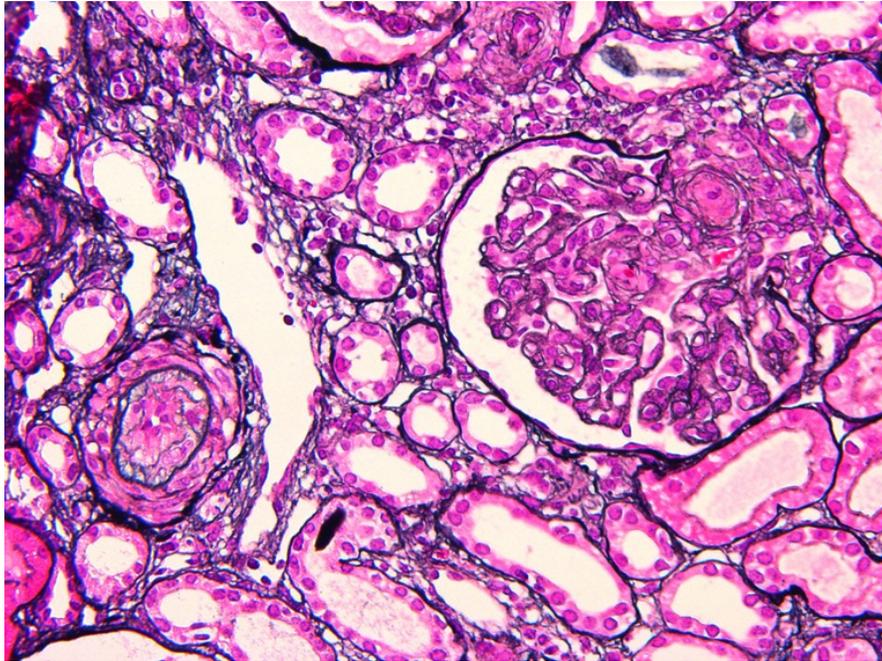
Pas d'intérêt démontré des corticoïdes

Pas d'intérêt démontré de l'eculizumab (ECULISHU)

Macrolides : diminution de la durée de portage de la souche toxigène ? À confirmer....
ZITHROSHU



SHU médié par le complément



SHU médié par le complément

VOIE CLASSIQUE

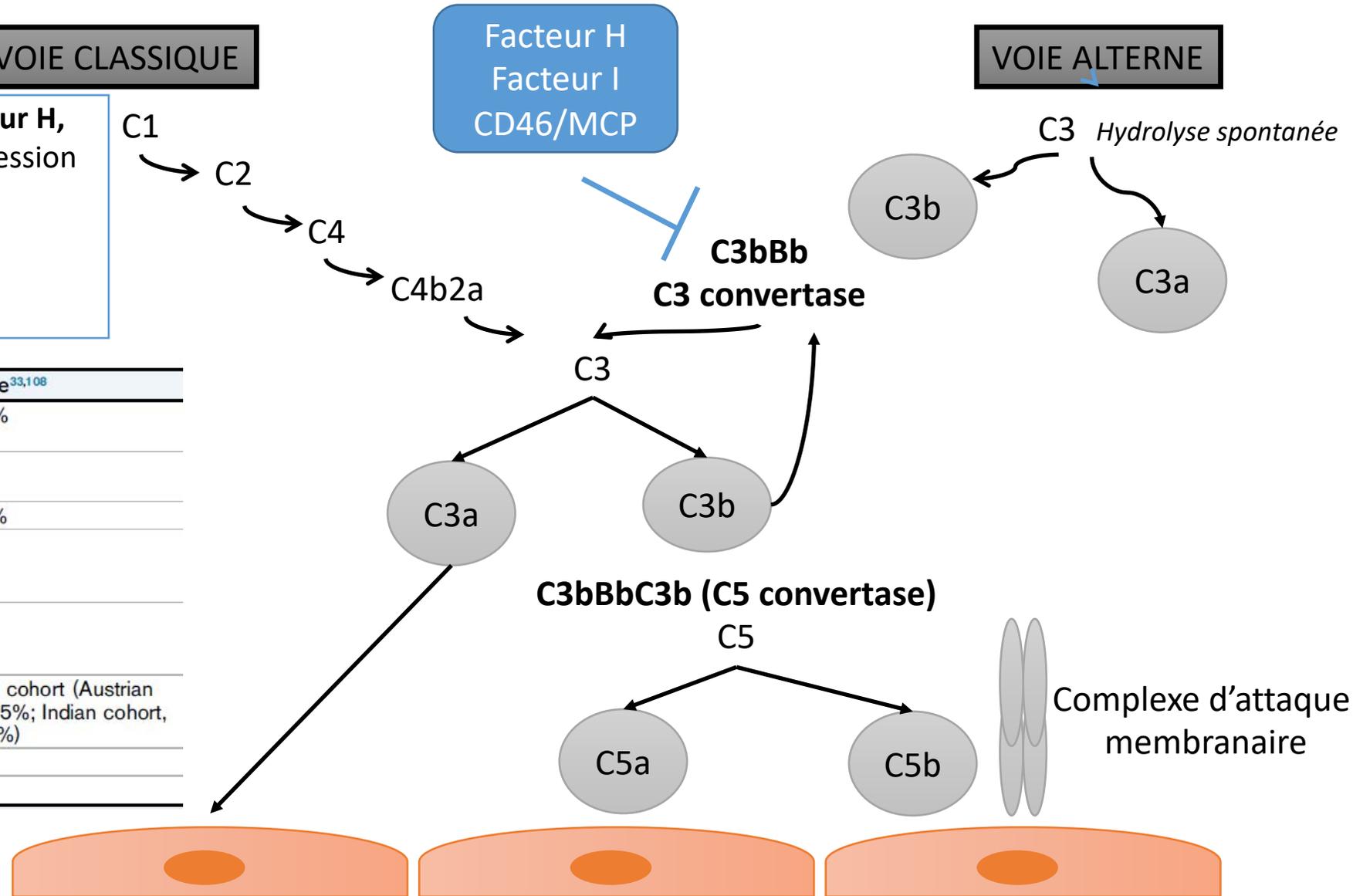
Dosages + analyse génétique **C3**, **Facteur H**, **Facteur I**, **Facteur B** plasmatiques, expression **MCP** à la surface des leucocytes
AC anti facteur H
 2 tubes EDTA 4°C
 2 tubes EDTA température ambiante
 Ne pas centrifuger

Gene	Variant	Incidence ^{33,108}
CFH	Inactivating	20%-30%
CFI	Inactivating	4%-8%
MCP/CD46	Inactivating	10%-15%
C3	Activating; increased activity or resistance to CFI regulation	2%-10%
CFB	Activating; increased activity or resistance to CFH regulation	1%-2%
CFH-CFHR	Rearrangements resulting in CNVs, including deletions ^a	Varies by cohort (Austrian cohort, 25%; Indian cohort, up to 50%)
THBD	Inactivating	Rare
DGKE	Inactivating	Rare

Genest et al. AJKD 2023

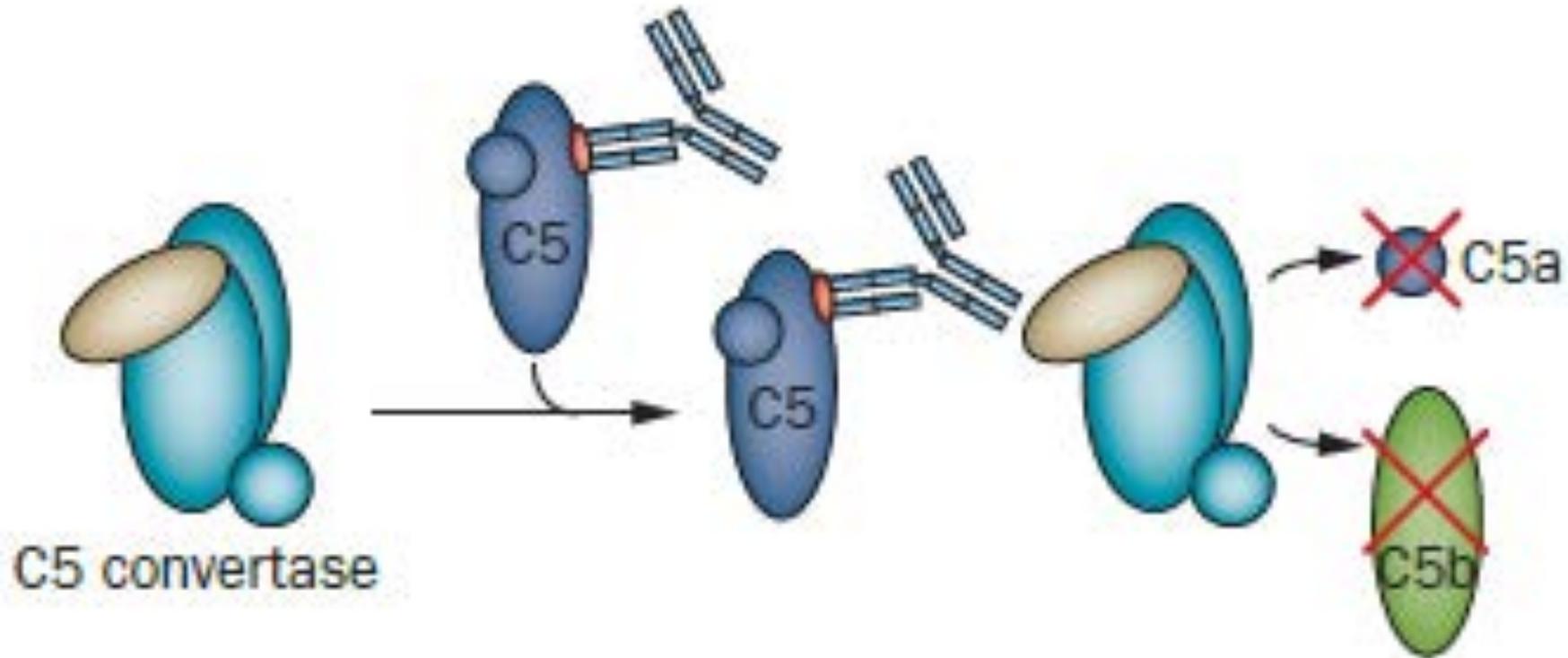
Facteur H
Facteur I
CD46/MCP

VOIE ALTERNE

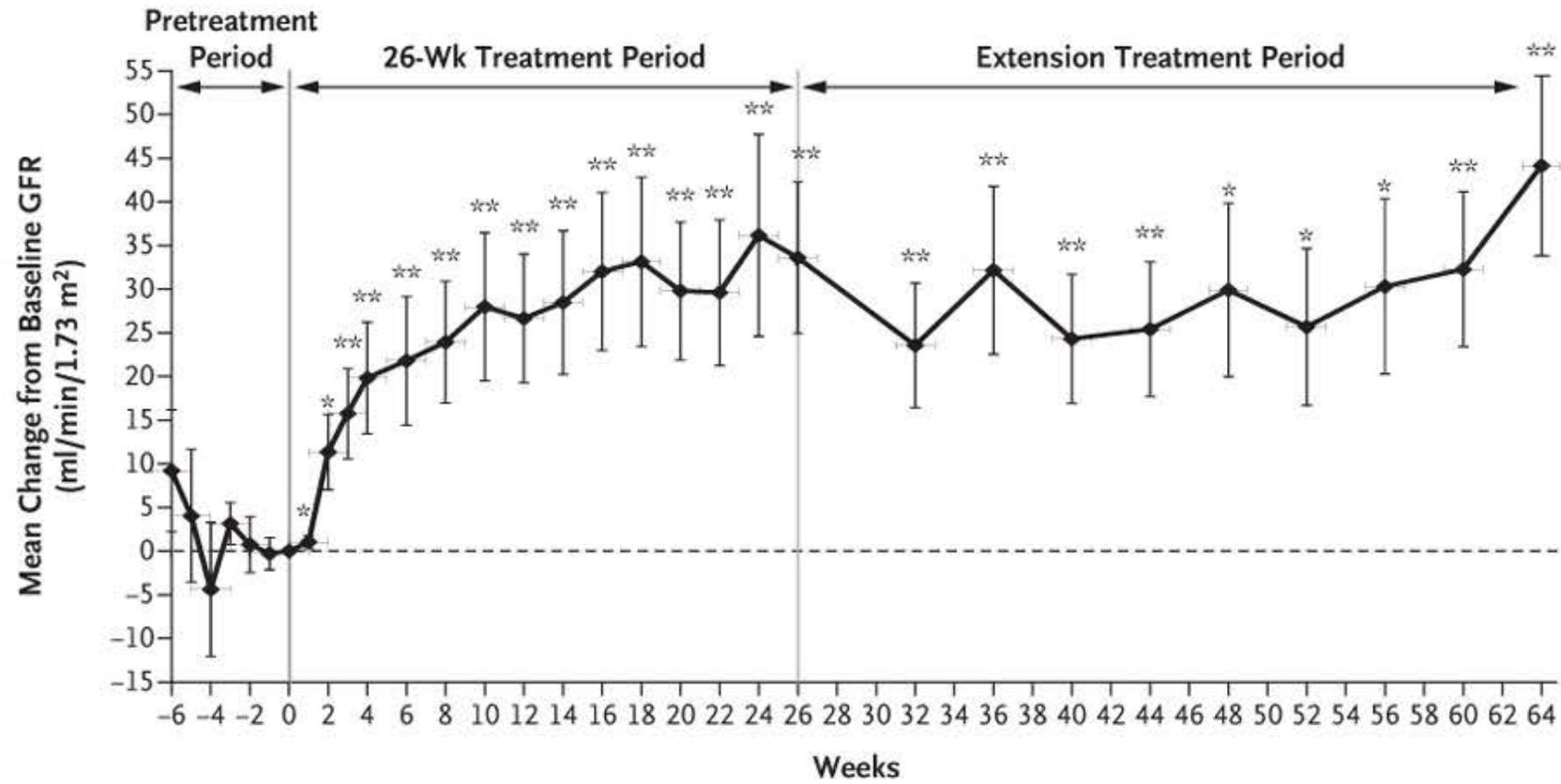


Noris, M et al. JASN 2005 ; Fremeaux-Bacchi, V et al. CJASN 2013

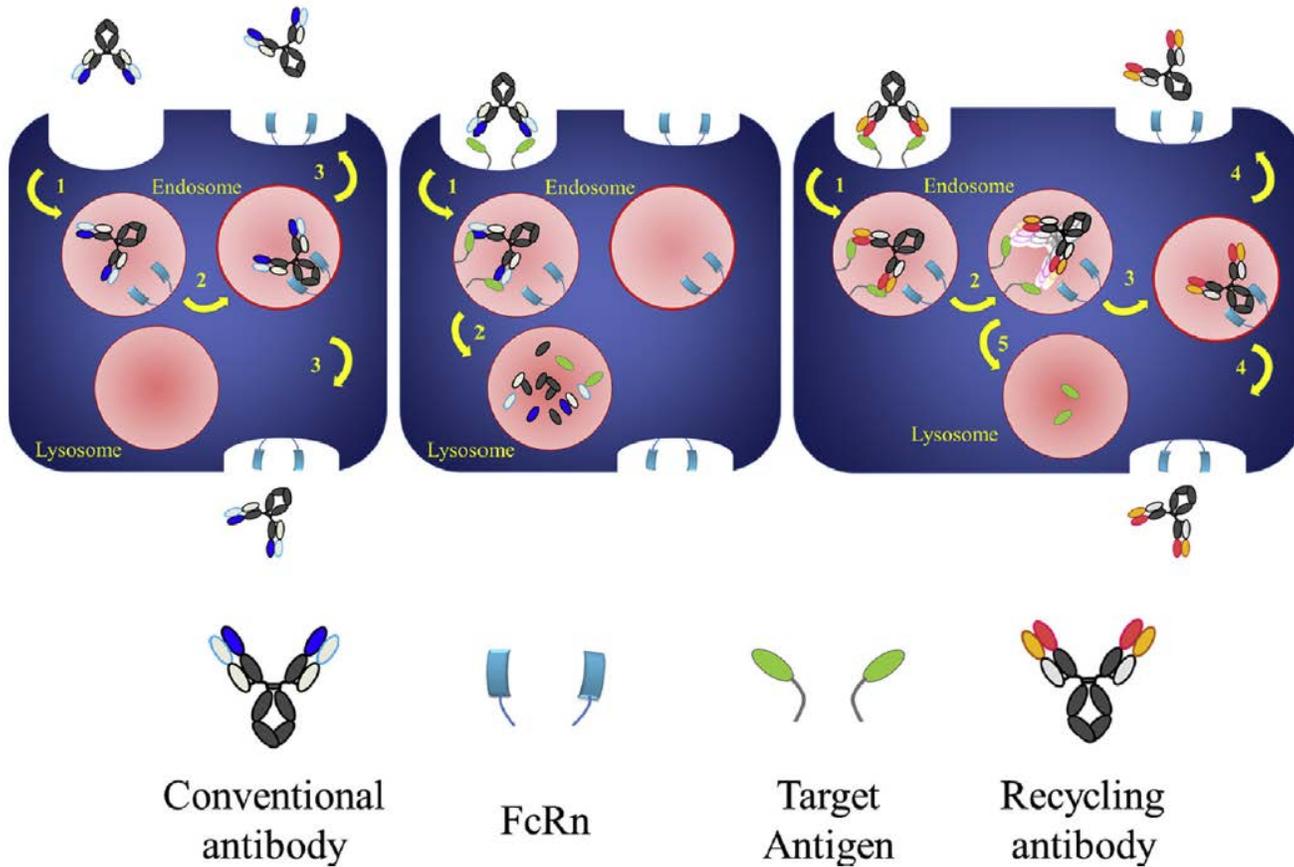
SHU ST-: eculizumab



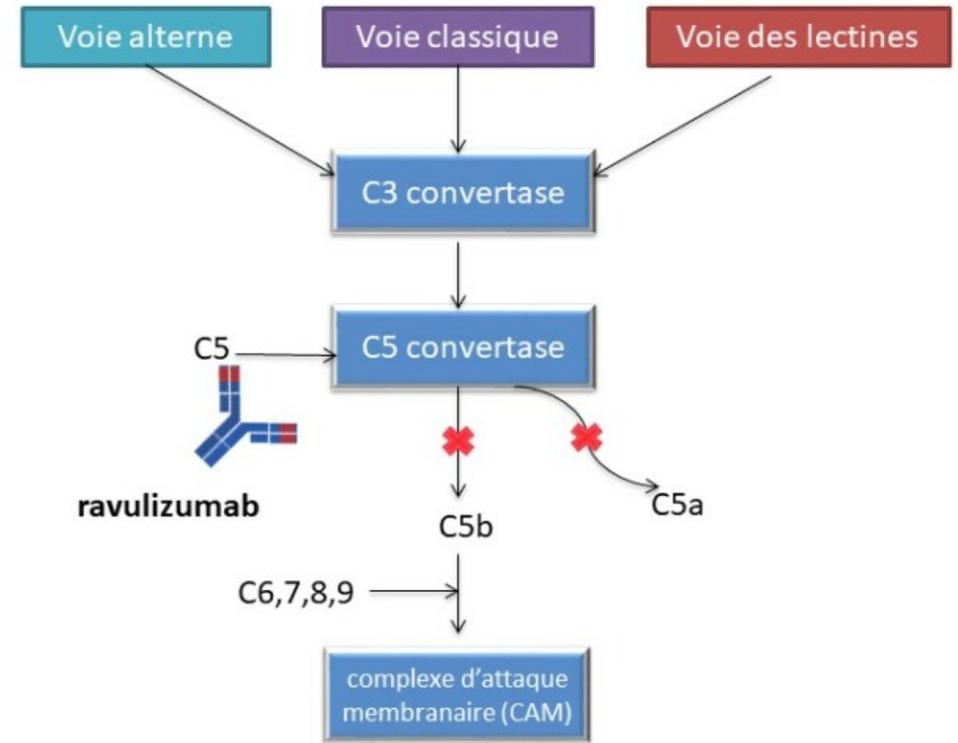
SHU ST- : eculizumab



Ravulizumab : anti-C5

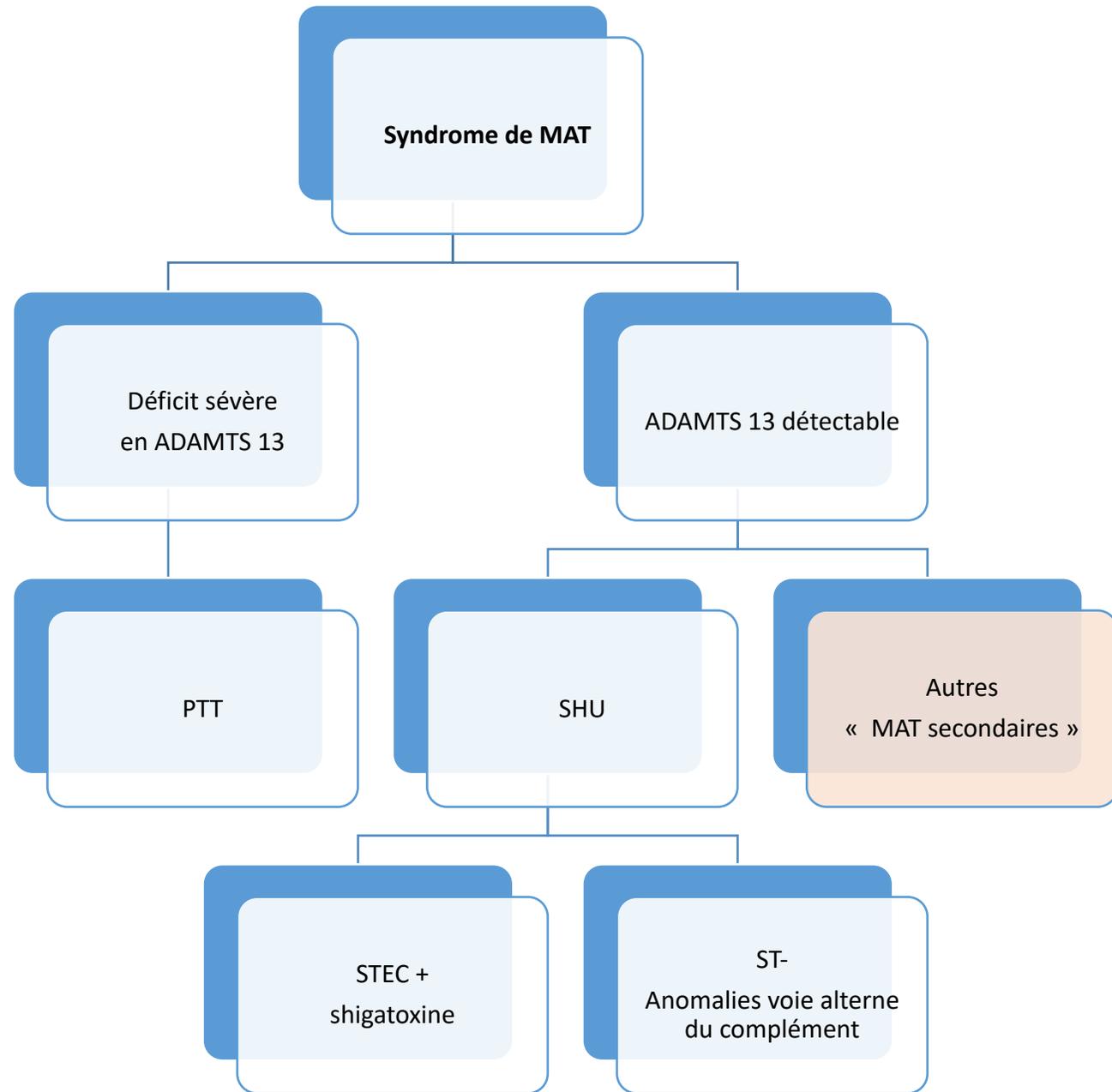


K Haraya et al. / Drug Metabolism and Pharmacokinetics



Equivalence eculizumab dans HPN (1perf/8semaines vs 1perf/2semaines)

Kulasekararaj, Blood 2018

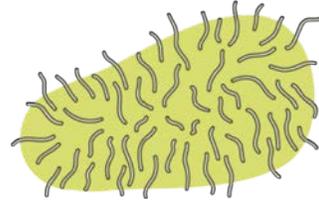


Les MAT secondaires

MAT médicamenteuses



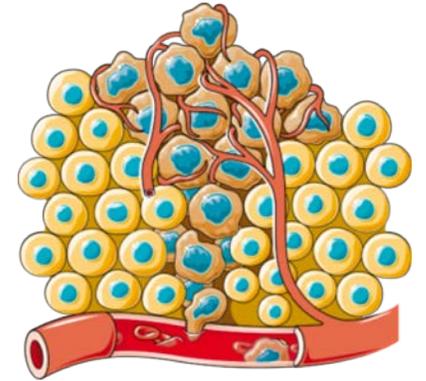
Infections



Grossesse



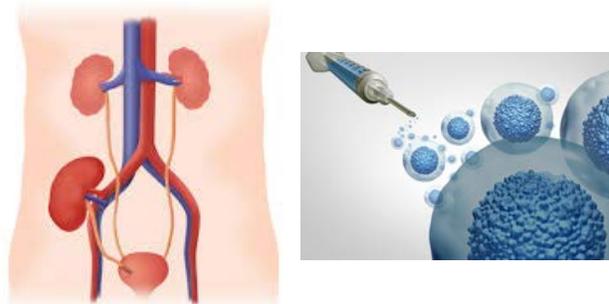
Cancer



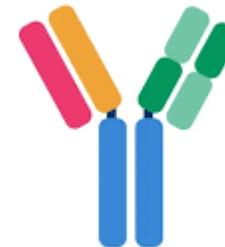
HTA maligne



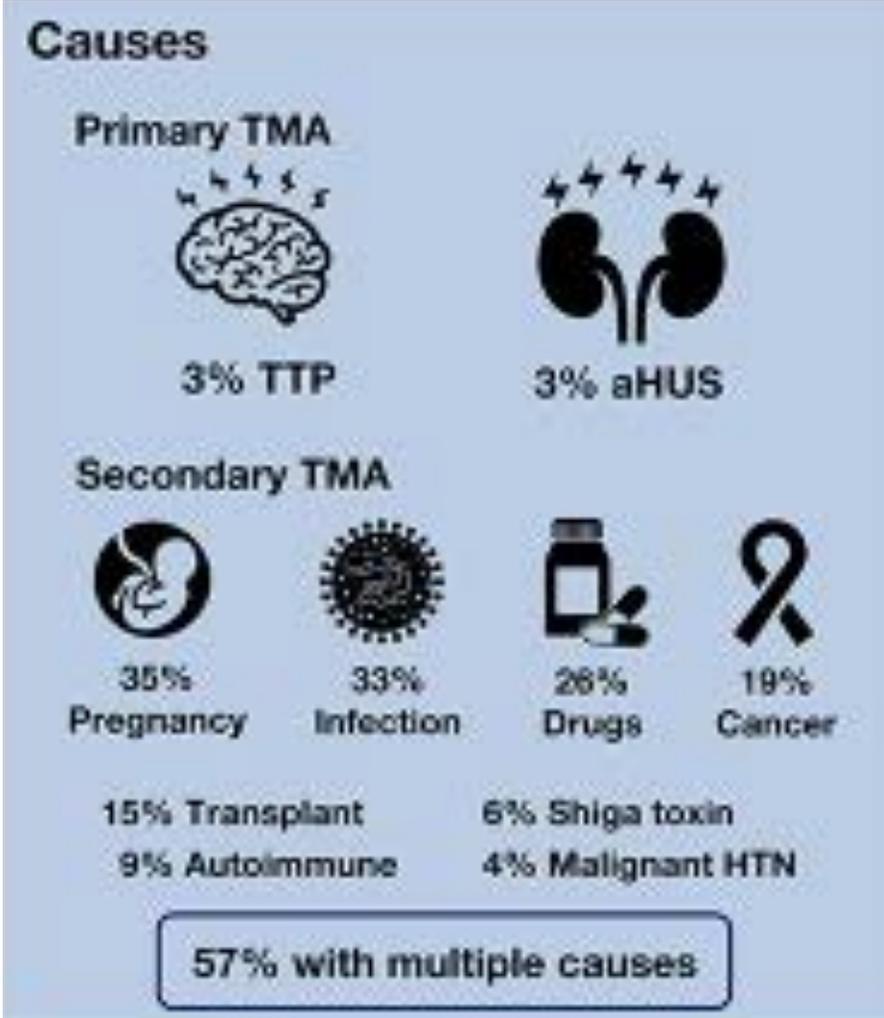
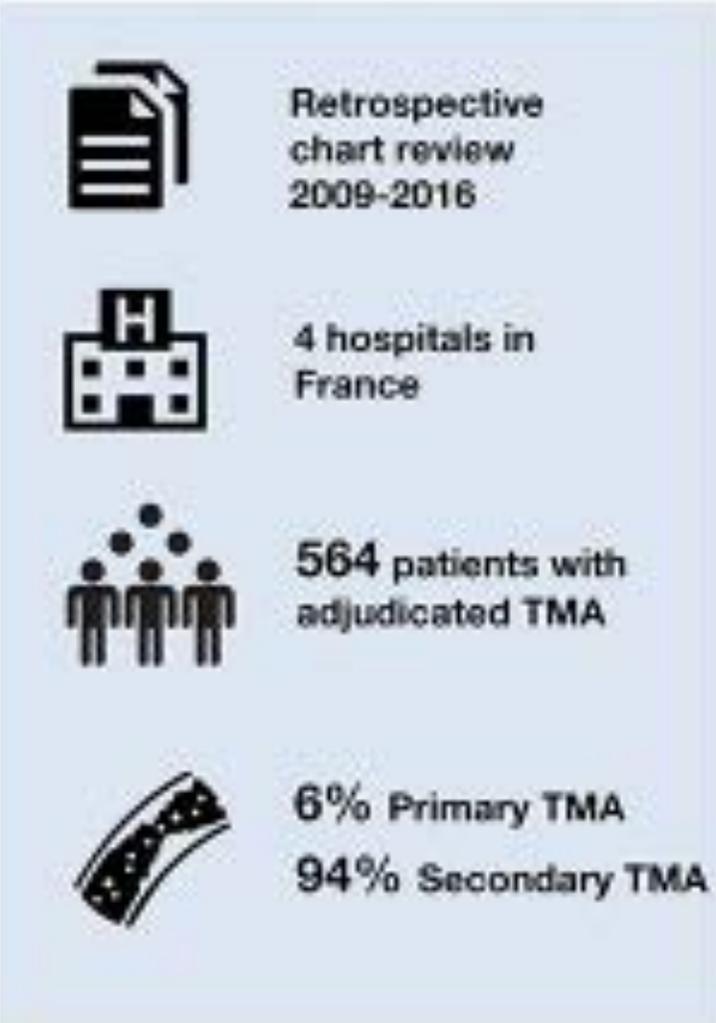
Transplantation



Maladies auto-immunes



MAT secondaires



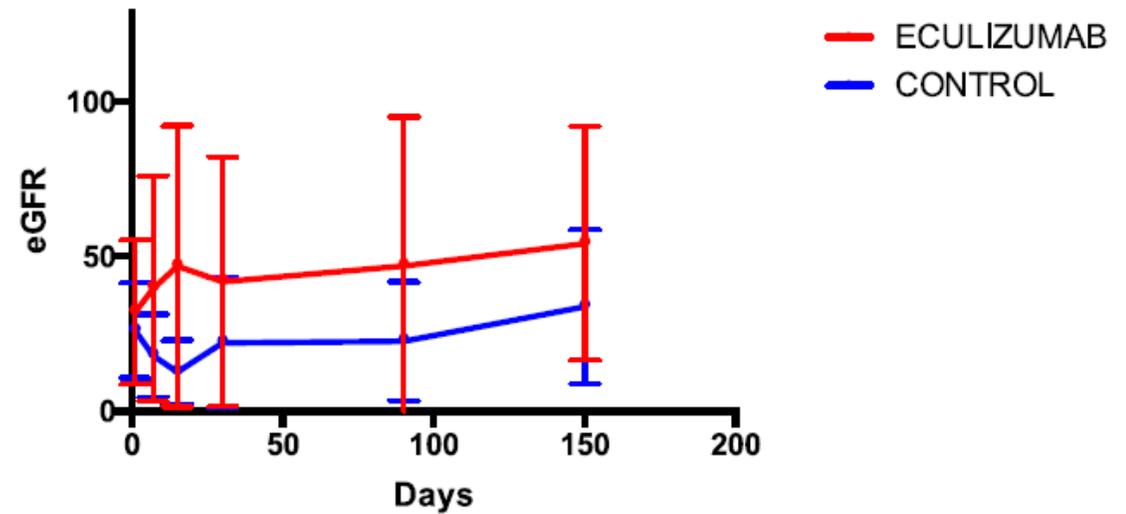
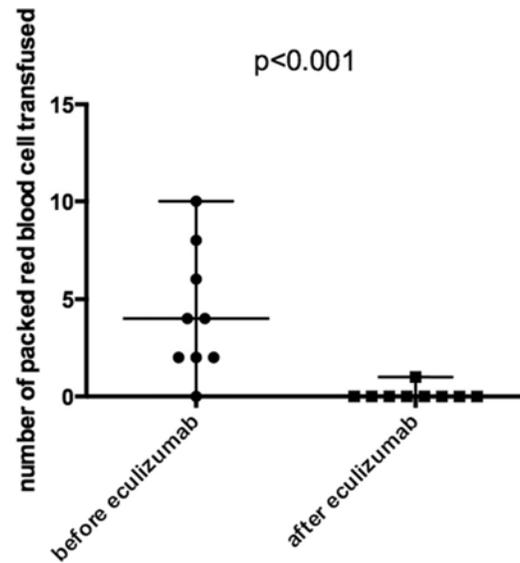
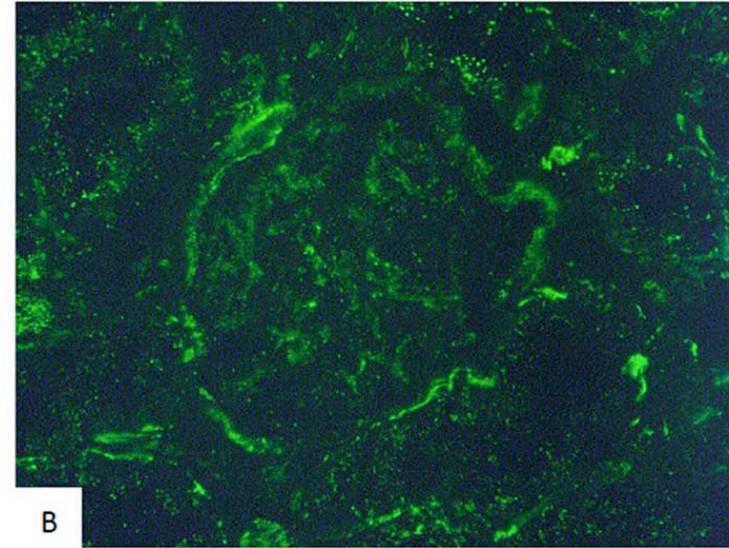
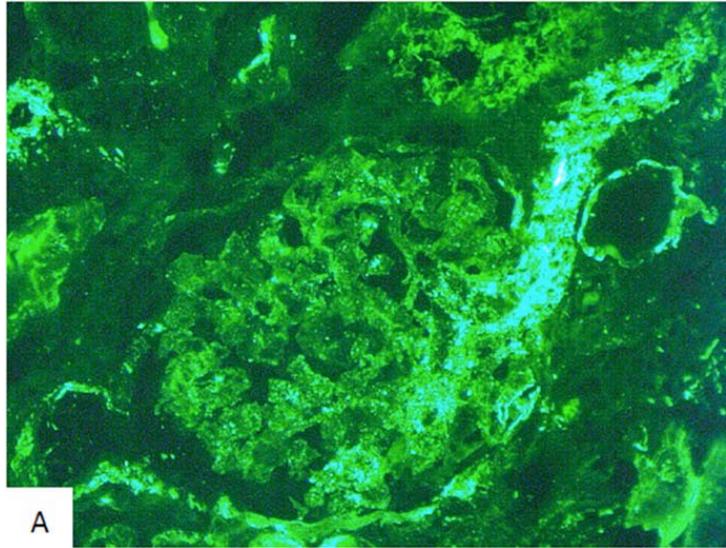
94%

MAT médicamenteuses

Quinine
Interferon
Inhibiteurs calcineurines
Clopidogrel

Gemcitabin
Mitomycin
Sels de platine
Anti-VEGF
Carfilzomib

Eculizumab et MAT à la gemcitabine ?

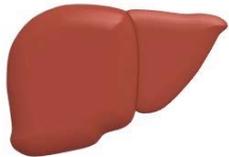


Prééclampsie, HELLP

β -HCG

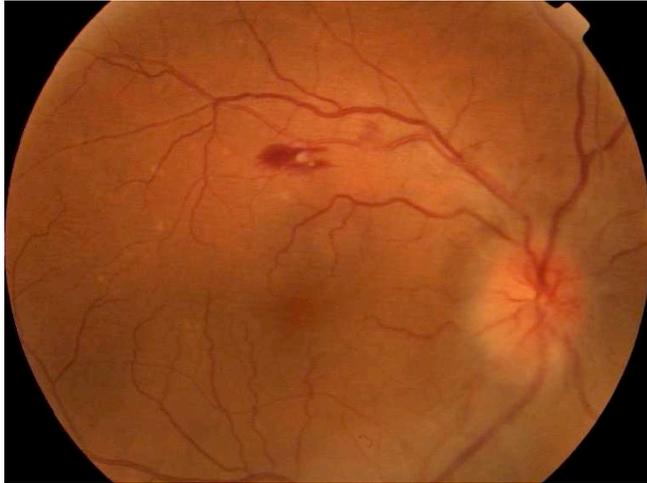


HTA gravidique (PAS \geq 140 et/ou PAD \geq 90 mmHg) à partir de 20 SA
+ Pu > 0,3 g/j



HELLP : cytolyse hépatique +++

HTA maligne



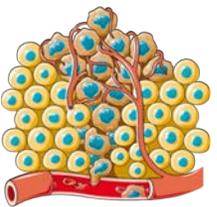
PA $>$ 200mmHg
PAd $>$ 120mmHg
FO

Syndrome polyuropolydipsique

ESSAI HYPERSHU (Pr El Karoui)



Eculizumab dans le syndrome hémolytique et urémique associé à l'urgence hypertensive: essai contrôlé multicentrique randomisé

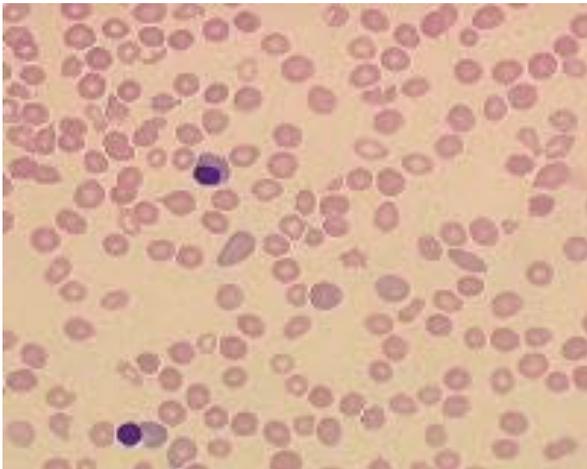


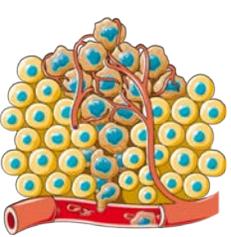
MAT et cancers

Clinical and biological features, treatment and outcome	Idiopathic TTP (n = 20)	Cancer-related TMA (n = 17)	p-value
<i>Clinical features</i>			
Age (years)	44	58	0.007
Respiratory Involvement (n)	1	12	<0.0001
Bone pain (n)	0	7	0.002
Fever (n)	0	3	0.08
Anorexia/weight loss	0	13	<0.0001
Cardiac involvement/shock	9	6	0.74
Neurological symptoms (n)	18	10	0.05
<i>Biological findings</i>			
Hemoglobin level, g/dl (IQR)	7.8 (6.4–9.9)	8.6 (6.8–11.4)	0.51
Platelet count, G/l (IQR)	18.5 (11–32)	55 (14–75)	0.02
LDH, UI/l (IQR)	2014 (1462–3202)	3069 (1049–4402)	0.38
Prothrombin ratio, % (IQR)	78.5 (65–97)	54.5 (43–81)	0.01
Partial thromboplastin time ratio (IQR)	1.05 (0.90–1.15)	1.34 (1.10–1.54)	0.01
Fibrinogen, g/l (IQR)	3.1 (2.4–4.4)	2.8 (1.7–4.5)	0.94
Creatinine, mg/dl (IQR)	1.27 (0.91–2.40)	1.25 (0.75–2.44)	0.65
Myelemia (n)	0	6	0.002

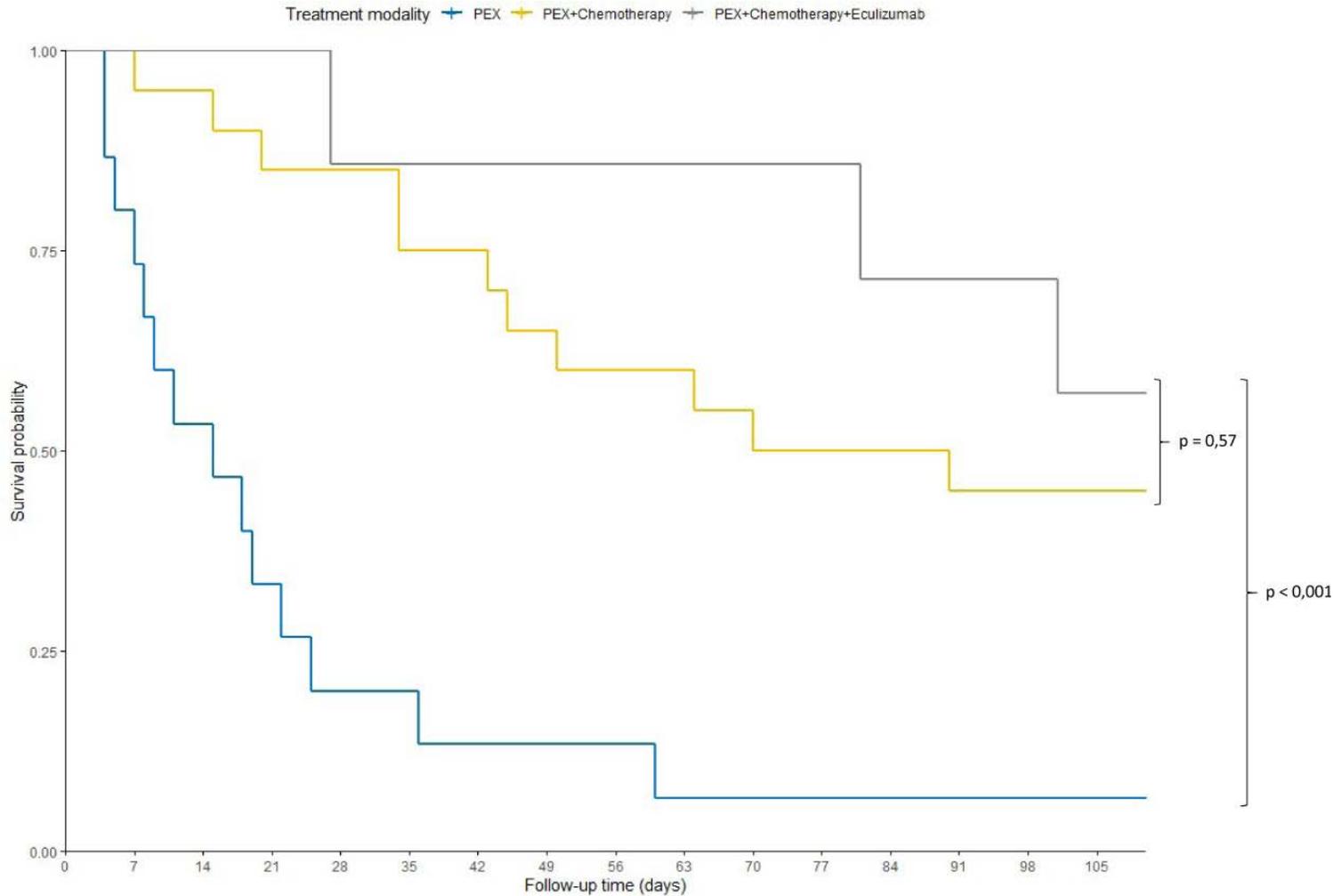
Myélogramme
+/- imagerie

CIVD





MAT et cancers



Cancers métastatiques dans 90% des cas
Envahissement médullaire (myélo) : 20%

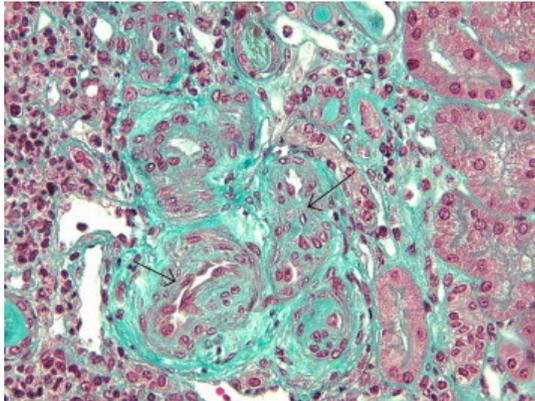
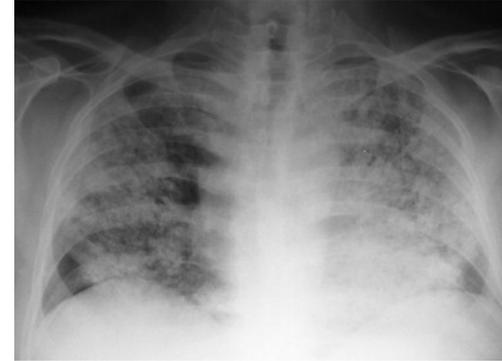
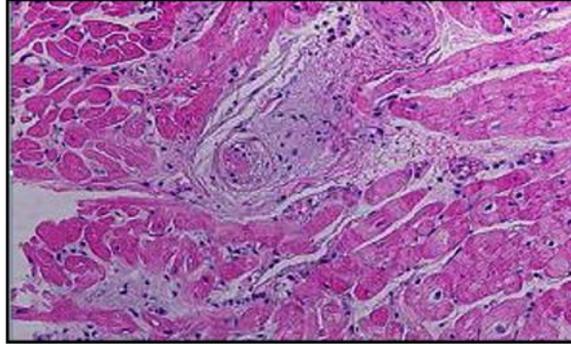
Pas d'anomalies de la voie alterne du complément (16 patients testés)

Chimiothérapie urgente : amélioration du pronostic

Médiane de survie 27 mois

N = 59

CAPS



Thromboses (artérielle, veineuse ou microvasculaire)/morbidity gravidique

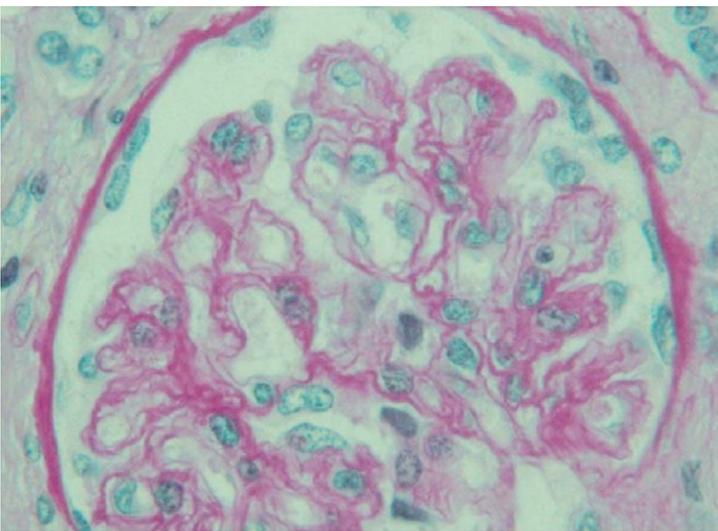
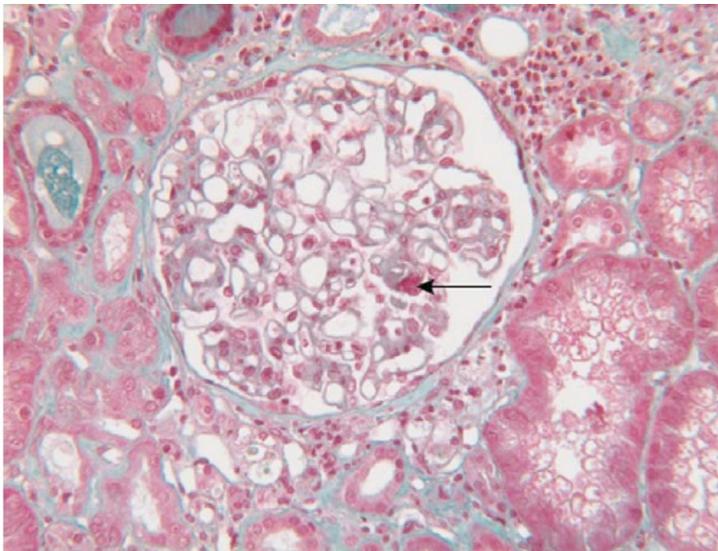
Atteinte ≥ 3 organes

Symptômes simultanés ou sur < 1 semaine

Histologie: Occlusion microcirculatoire dans ≥ 1 organe ou tissu

Biologie : présence d'un APL

Crise rénale sclérodermique



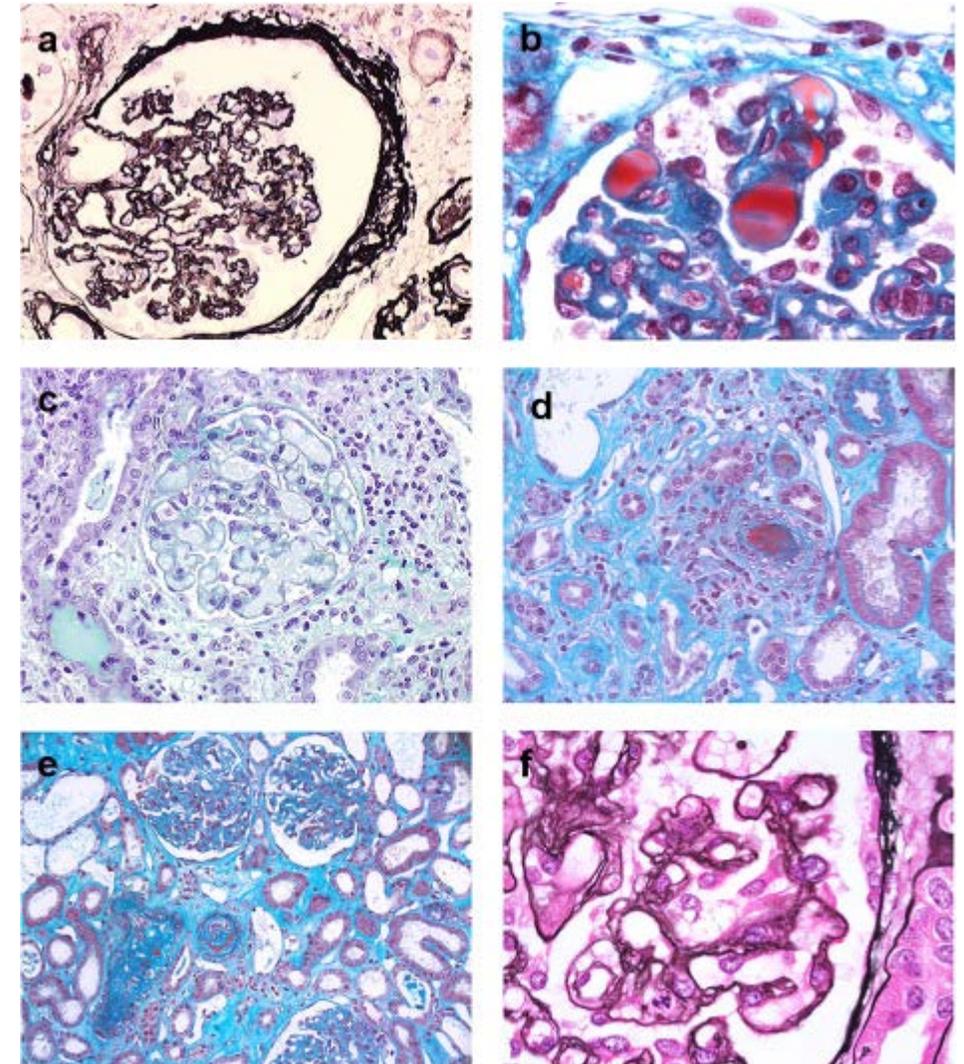
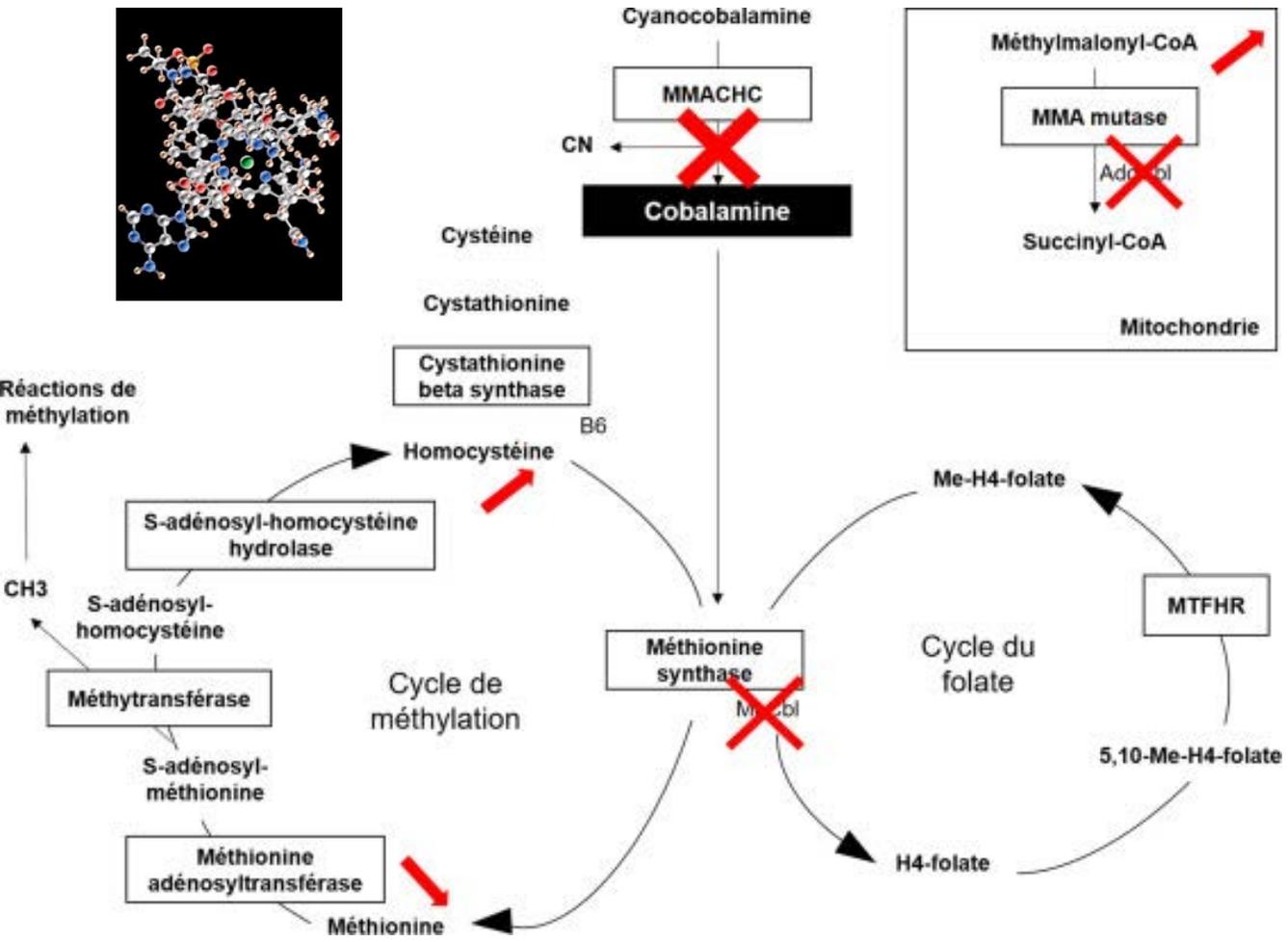
HTA > 140/90 mmHg ou augmentation rapide de la PAS de 30mmHg ou de la PAD de 20mmHg

Et au moins 1 critère parmi :

- Insuffisance rénale aiguë (KDIGO)
 - MAT
- Dysfonction d'organe cible (rétinopathie hypertensive, OAP, péricardite, encéphalopathie hypertensive)
- Anomalie évocatrice à la biopsie rénale

Traitement par IEC (ramipril/captopril)

Déficit en cobalamine C



Grangé, S et al. Lancet 2015
Lemoine, M et al. Nephrol Therap 2019

Ça ressemble à une MAT mais ce n'en est pas une...

Pseudo-MAT : carence vitaminique

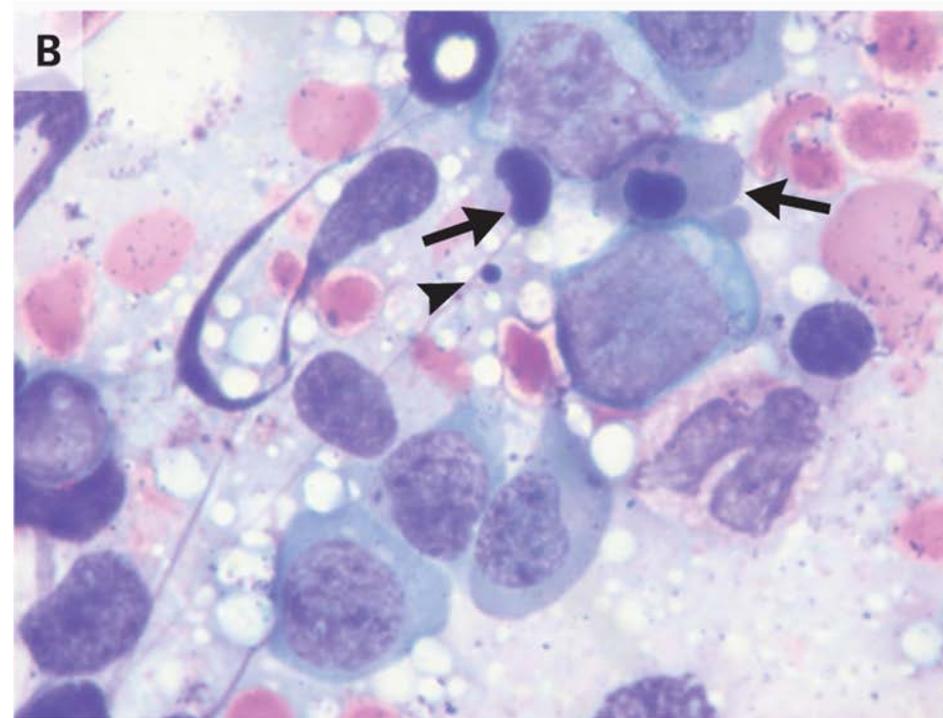
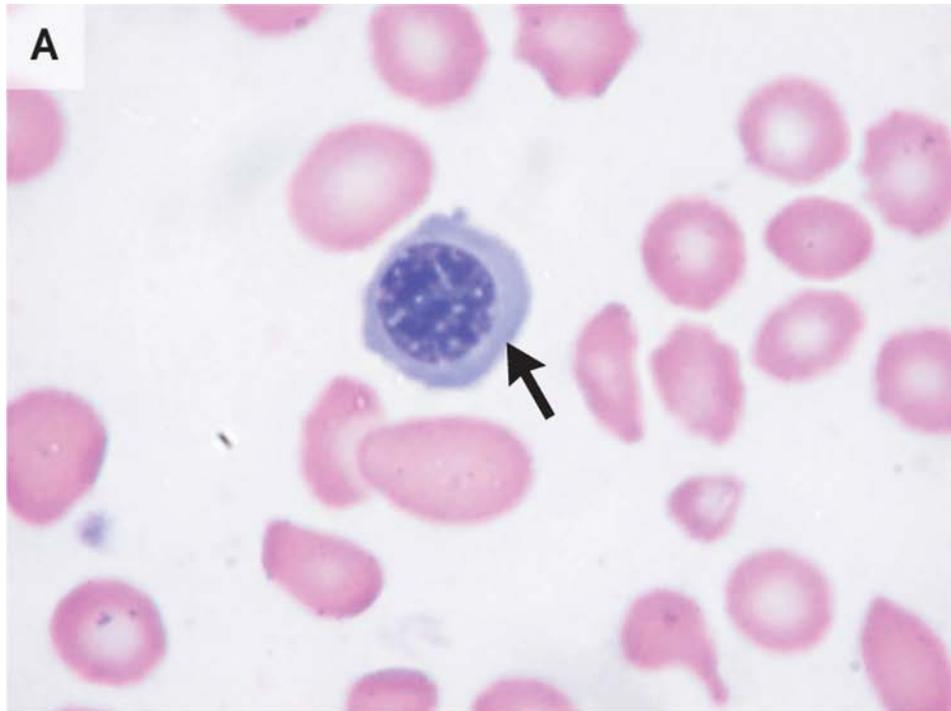
Hémolyse par avortement intramédullaire +++

LDH ++++

Macrocytose

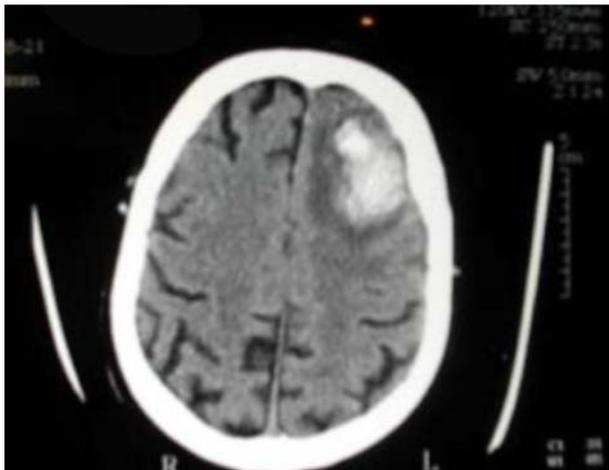
Réticulocytes bas

Dosage vitaminiques en urgence

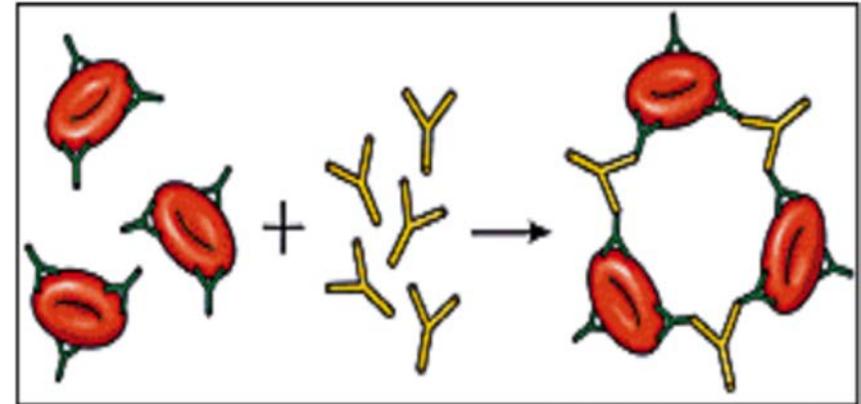


Syndrôme d'Evans

PTI



AHAI



Pièges +++

- Hémoglobine peut être normale mais en diminution avec stigmates d'hémolyse
- Les réticulocytes peuvent augmenter secondairement : si ils n'augmentent pas avec atypies → discuter un myélogramme
 - Répéter les schizocytes ++
 - L'hémostase doit être normale
- Les mêmes maladies peuvent donner des AHAI et PTI et des MAT

Traitements symptomatiques

Contrôle tensionnel strict +++
PAS < 125mmHg

Supplémentation folates

Transfusion de CG

Ne pas transfuser en plaquettes !!!

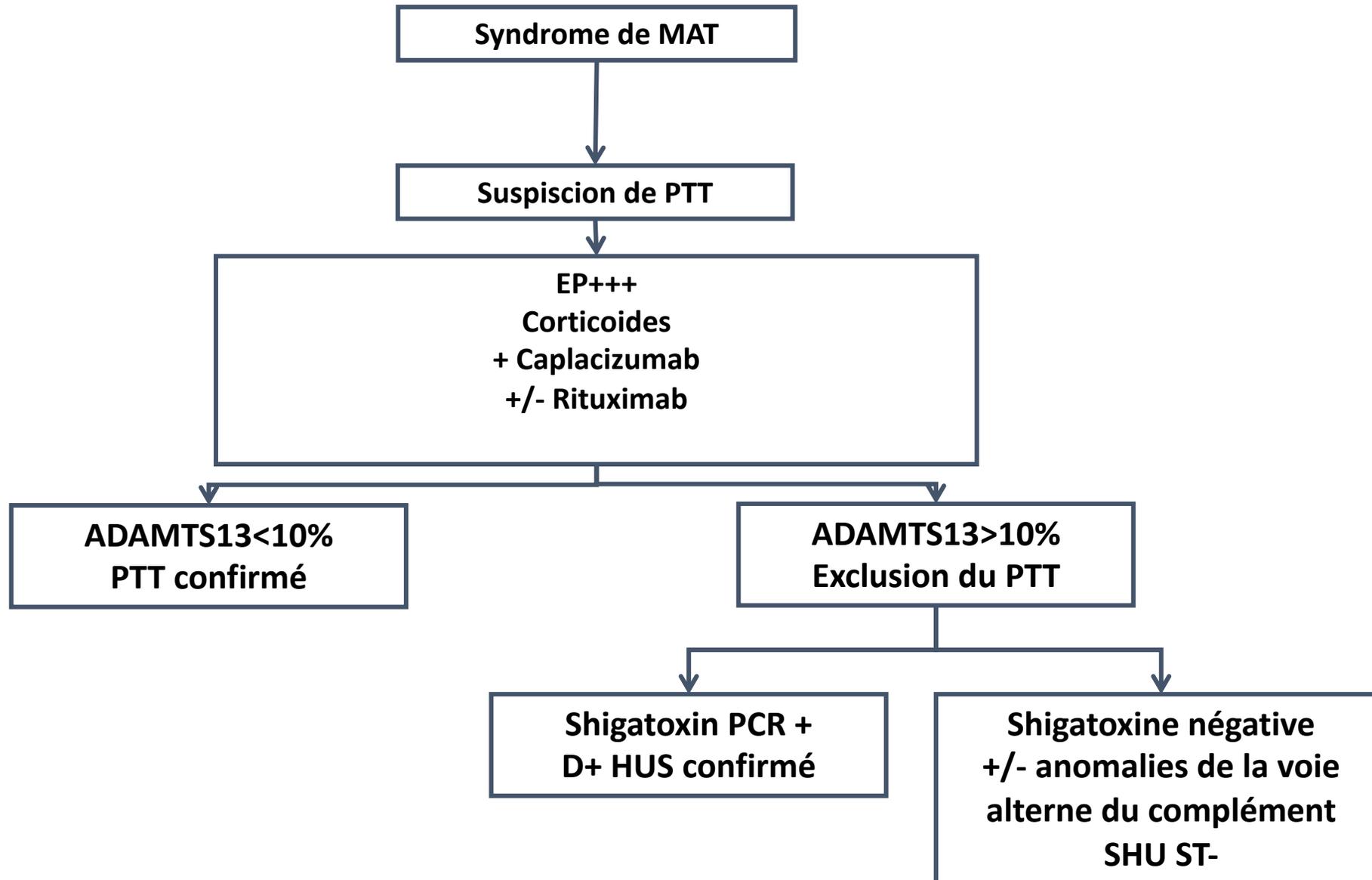
Gaumi, AS et al. Am J Med 2005

Coppo, P et al. Am J Hematol 2001

**Attention aux thromboses sur
cathéters !!!**

Yarranton, BJH 2003

Scully, M et al. BJH 2012



ADAMTS13 > 10%
Exclusion du PTT

Shigatoxin PCR +
D+ HUS confirmé

Arrêt des EP
Arrêt des corticoïdes
Eviter les antibiotiques
(sauf macrolides ?)

Shigatoxine négative
+/- anomalies de la voie
alterne du complément
SHU ST-

Discuter Eculizumab