

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Purpura thrombotique thrombocytopénique

4 octobre 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Il a servi de base à l'élaboration du PNDS PTT.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence

www.cnr-mat.fr

Sommaire

Liste des abréviations	4
1 PREAMBULE	5
2 Argumentaire	7
2.1 PTT à la phase aiguë	7
2.1.1 Plasmathérapie	7
2.1.2 Traitements associés	9
▶ 1. Corticothérapie systémique	9
▶ 2. Rituximab	9
▶ 3. Caplacizumab	10
▶ 4. Autres antiagrégants plaquettaires	14
▶ 5. Stratégie en cas d'échec du traitement standard	15
2.2 PTTi en rechute	17
2.2.1 Rituximab	17
2.2.2 Splénectomie	24
2.2.3 Ciclosporine, azathioprine et mycophénolate mofétil	24
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	26
Annexe 2. Liste des participants	27
Références bibliographiques	30

Liste des abréviations

ADAMTS13	<u>A</u> <u>D</u> isintegrin <u>A</u> nd <u>M</u> etalloproteinase with <u>T</u> hrombo <u>S</u> pondin type 1 repeats, <u>13</u> rd member (ou métalloprotéase clivant le facteur Willebrand)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CNR-MAT	Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques
COVID-19	Coronavirus disease-2019
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EP	Echange(s) plasmatique(s)
HELLP	<u>H</u> emolysis, <u>E</u> levated <u>L</u> iver enzymes, <u>L</u> ow <u>P</u> latelet count
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
IgG	Immunoglobulines G
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
LDH	Lactate déshydrogénase
MAT	Microangiopathie(s) thrombotique(s)
NFS	Numération-formule sanguine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
PTTc	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique congénital
PTTi	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique autoimmun
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

1 PREAMBULE

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2020 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été les suivantes :

- Une synthèse des principales études et données actualisées (revue non exhaustive) publiées dans la littérature (PubMed) concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement du PTT congénital et autoimmunitaire, de l'adulte et de l'enfant.
- Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence HAS 2013).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de forte puissance- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de faible puissance- études comparatives non randomisées bien menées- études de cohortes
	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">- études cas-témoins
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">- études comparatives comportant des biais importants- études rétrospectives- séries de cas- études épidémiologiques descriptives

Une évaluation des recommandations est également donnée en se basant sur une échelle de Consensus.

(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx)

Consensus d'Experts	
Catégorie 1	Haut niveau de preuve. Consensus général. Traitement recommandé
Catégorie 2A	Faible niveau de preuve. Consensus général. Traitement recommandé
Catégorie 2B	Faible niveau de preuve. Consensus non absolu. Traitement recommandé
Catégorie 3	Traitement non recommandé

- Ce document illustre l'expérience des cliniciens et biologistes français, travaillant en équipe et en réseau depuis mai 2000 sur le thème du PTT et des MAT en général. Cette expérience accumulée sur plus de 22 ans est également enrichie d'une approche multidisciplinaire de ces pathologies que notre réseau a toujours privilégiée. Ce document a ainsi été rédigé par des médecins hématologues, des internistes, des réanimateurs et des néphrologues.
- Les recommandations issues de cette synthèse de la littérature se basent pour la grande majorité sur des études non contrôlées et non randomisées, comportant peu de patients. Les niveaux de preuve sont donc pour la plupart modérés (quand les études sont de bonne qualité), faibles ou très faibles (quand le nombre de patients est faible ou quand les études sont de qualité limitée). Trois études randomisées à haut niveau de preuve seulement sont disponibles dans le domaine du PTTi, et ont permis de démontrer l'importance des volumes importants de plasma, et l'efficacité du nanocorps anti-FW, le caplacizumab. Par conséquent, les recommandations de ce document ont pour objectif de guider les cliniciens ayant une expérience limitée dans la prise en charge du PTT ; elles sont donc à utiliser avec précaution, et le plus souvent possible en concertation avec un membre du centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT, www.cnr-mat.fr). Ces recommandations ont également s'inspirent également de recommandations internationales récemment publiées (et auxquelles le coordonnateur de ce travail a participé) (Cuker, Cataland, et al. 2021 ; Zheng, Vesely, et al. 2020).

2 Argumentaire

2.1 PTT à la phase aiguë

2.1.1 Plasmathérapie

Chez l'adulte, les échanges plasmatiques sont le seul traitement clairement reconnu comme efficace (Rock, Shumak et al. 1991; Michael, Elliott et al. 2009). Ceux-ci permettent l'apport de volumes importants de plasma. C'est au début des années 1980 que différentes équipes ont rapporté que l'administration de plasma permettait d'améliorer considérablement le pronostic des MAT jusqu'alors presque constamment fatal. Une étude randomisée portant sur 102 patients a comparé l'efficacité des échanges plasmatiques (échange d'1,5 masse de plasma les 3 premiers jours puis échange d'un volume plasmatique par jour par la suite) à des perfusions de plasma seul (30 ml/kg le premier jour, puis 15 ml/kg/j par la suite) (Rock, Shumak et al. 1991). Tous les patients recevaient de l'aspirine et du dipyridamole. La survie à 6 mois était significativement plus élevée dans le groupe EP que dans le groupe perfusion de plasma (78% versus 63% ; $p=0,04$). Par ailleurs, 12 patients sur 51 dans le groupe perfusion de plasma ont bénéficié d'EP en raison d'une évolution défavorable. De plus, la réponse au traitement évaluée au septième jour après la randomisation était plus rapide dans le groupe EP.

Une autre étude contrôlée, randomisée, portant sur 40 patients retrouve une mortalité de 15 p. cent dans le groupe EP (15 ml/kg/j de plasma et 45 ml/kg/j d'albumine 5 p. cent) et de 43 p. cent dans le groupe PP (15 ml/kg/j), sans différence significative (Henon 1991).

L'apport de grands volumes de plasma (30 ml/kg/j) est possible si les EP ne peuvent être réalisés en urgence (Rock and Buskard 1996; Coppo, Bussel et al. 2003). Mais l'apport de telles doses est rapidement responsable de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité. L'augmentation de la pression oncotique plasmatique peut elle-même aggraver une insuffisance rénale. En cas d'impossibilité de réaliser les EP, il est possible de débiter le traitement par des perfusions de plasma frais thérapeutique à forte dose jusqu'à ce que les EP soient disponibles.

Une méta-analyse de la Cochrane collaboration en 2009 (Michael, Elliott et al. 2009) avance que la réalisation d'EP avec apport de plasma est le traitement de référence à la phase aiguë de la prise en charge des PTT.

- Sur la base de ces études, le traitement repose donc sur la réalisation **d'EP** qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13). Le volume plasmatique échangé est 1.5 masse **plasmatique**, calculé par le séparateur de cellules, ce qui correspond à ~ 60 ml/kg. En général le liquide de substitution est uniquement du plasma.

- Si les EP ne peuvent être réalisés en urgence, **dans l'attente** de ceux-ci, des perfusions de grands volumes de plasma (30 ml/kg/jour) pourraient être débutées.

Recommandation : Les échanges plasmatiques, ou les perfusions de plasma à défaut, sont requis dans la prise en charge d'urgence d'un PTT (Grade A ; niveau I ; catégorie 1).

- Les produits les plus communément utilisés en France pour le traitement du PTT sont le **plasma viro-inactivé** et le **plasma sécurisé**. Le plasma dépourvu de sa fraction cryoprécipitée (fraction particulièrement riche en méga-multimères de FW) n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à un traitement classique (Rock, Shumak et al. 1996; Zeigler, Shadduck et al. 2001; Raife, Friedman et al. 2006; Brunskill, Tusold et al. 2007). La production de plasma viro-inactivé par bleu de méthylène a été arrêtée en France fin 2011 en raison de fréquentes manifestations allergiques. Actuellement, trois types de plasma sont principalement disponibles, le **plasma médicament viro-inactivé par solvant/détergent**, le **plasma inactivé par amotosalen**, et le **plasma sécurisé par quarantaine**.

PTT congénital

Chez les patients ayant un déficit congénital en ADAMTS13, la perfusion de 10 à 15 ml/kg de plasma seul est efficace lors des poussées (Loirat, Girma et al. 2009). La prévention des rechutes est obtenue par la perfusion de 10 à 15 ml/kg de plasma toutes les 2 à 3 semaines dans la plupart des cas. L'intervalle de temps entre 2 perfusions est déterminé de manière individuelle pour chaque patient, en fonction du taux de plaquettes, le but étant de le maintenir un taux ≥ 150 G/L et de prévenir les souffrances d'organes à long terme.

Chez la femme enceinte ayant un PTTc, une prophylaxie par plasma doit être proposée puisque celle-ci permet de prévenir les complications materno-fœtales qui sont quasi-systématiques (Moatti-Cohen, Garrec et al. 2012).

Recommandation : Les perfusions de plasma sont requises dans la prise en charge du PTTc, à la phase aiguë et en prophylaxie des rechutes, y compris chez la femme enceinte (Grade A ; niveau I ; catégorie 1).

2.1.2 Traitements associés

Différents traitements ont été proposés en association aux EP :

► 1. Corticothérapie systémique

La place de la corticothérapie par voie générale est discutée. Il n'existe aucune étude contrôlée étudiant leur efficacité propre. L'efficacité des corticoïdes à forte dose est de 56% dans les PTT purement hématologique (Bell, Braine et al. 1991). L'origine souvent autoimmune du PTT de l'adulte incite également à proposer une corticothérapie, en l'absence de contre indication comme un sepsis non contrôlé: méthylprednisolone par voie IV en bolus à la dose de 1 à 2 mg/kg/j, ou prednisone 1 à 2 mg/kg/j per os, avec une décroissance rapide (Allford, Hunt et al. 2003). Certains auteurs n'utilisent la corticothérapie qu'en cas d'échec des EP seuls (George 2006). Une étude randomisée comparant de fortes doses de méthylprednisolone (3 bolus de 10mg/kg/j puis 2.5 mg/kg/j pendant 14 j puis demi-dose une semaine avant arrêt) à des doses standards (1 mg/kg/j 16 jours puis 0.5 mg/kg/j 7 jours avant arrêt), associées aux EP et aux antiagrégants plaquettaires a montré un bénéfice en terme d'amélioration précoce à J9, et un taux significativement plus élevé de réponses complètes à J23 dans le groupe recevant de fortes doses (Balduini, Gugliotta et al. 2010).

Recommandation : une corticothérapie par méthylprednisolone puis prednisone (1 à 1,5 mg/kg/jour, 3 semaines avec décroissance progressive est proposée en l'absence de contre-indication (Niveau 2, Grade B ; catégorie 2A). La durée optimale de traitement reste à déterminer. Les bolus intraveineux initiaux suivis de 2.5 mg/kg/j 15 jours puis décroissance sur une semaine) peuvent aussi être discutés ; cependant une corticothérapie standard est recommandée en première intention.

► 2. Rituximab

L'association de rituximab aux échanges plasmatiques (poursuivis quotidiennement) permet d'obtenir une réponse clinique et hématologique dans la grande majorité des cas, avec une correction partielle ou complète du déficit en ADAMTS13, une disparition de l'effet inhibiteur du plasma, et une décroissance du titre d'anticorps anti-ADAMTS13 par ELISA en quelques semaines (Scully, Cohen et al. 2007). Une étude portant sur 22 patients ayant un PTT en réponse suboptimale traités par rituximab montre que chez les 21 patients survivants le temps d'obtention d'une rémission durable était significativement plus court par rapport à une cohorte historique ($p < 0.03$). Le taux de plaquettes

était normal à J35 chez tous les patients versus 78% des contrôles historiques ($p < 0.02$). De plus, le rituximab a permis de prévenir des épisodes de rechute durant une période de 12 mois (Froissart, Buffet et al. 2012). Ces résultats très encourageants incitent actuellement à utiliser de plus en plus systématiquement le rituximab en première intention dans le PTT réfractaire. Une étude pilote ayant porté sur 40 patients atteints de PTT acquis inclus au diagnostic pour recevoir systématiquement 4 perfusions de rituximab a rapporté une normalisation du taux de plaquettes avant J30 chez tous les malades, et une absence de rechutes durant une période de 18 mois (Scully, McDonald et al. 2011).

Par ailleurs, certains patients présentent d'authentiques PTT acquis à protéase indétectable sans que l'on puisse mettre en évidence avec les techniques actuelles un effet inhibiteur ou des anticorps anti-ADAMTS13. Dans ces cas la normalisation de l'activité ADAMTS13 en rémission permet de redresser le diagnostic. Il est donc envisageable d'utiliser un traitement par rituximab chez ce type de patients avec un profil clinico-biologique de PTT acquis en cas de ré-évolutivité précoce ou de PTT réfractaire.

Recommandation : l'utilisation de rituximab à la phase aiguë du PTTi est recommandée avec un schéma de 4 perfusions de 375 mg/m² à J1-J4-J8-J15 en association avec les EP et une corticothérapie (Niveau 2 ; Grade B ; catégorie 2A).

► 3. Caplacizumab

Le caplacizumab a été évalué jusqu'alors à travers deux essais thérapeutiques internationaux, l'un de phase 2 (TITAN) et l'autre de phase 3 (HERCULES). Dans l'essai TITAN, 75 patients ont été randomisés pour recevoir le caplacizumab 10 mg ou du placebo quotidiennement dès le début du traitement standard (EP + corticoïdes ± rituximab) et jusqu'à 30 jours après le dernier échange plasmatique. L'objectif primaire était le délai de normalisation des plaquettes, qui était significativement plus court avec le caplacizumab par rapport au placebo (réduction de 39%). De plus, les patients sous caplacizumab ont présenté plus souvent une réponse complète à 1 mois, avec moins d'exacerbations. Cependant, après l'arrêt du médicament, les patients qui ont conservé un déficit sévère en ADAMTS13 à ce moment ont présenté davantage de rechutes, le caplacizumab ne modifiant pas l'activité ADAMTS13 (Peyvandi, Scully et al. 2016). L'essai HERCULES a confirmé ces résultats à travers une cohorte plus importante. Le caplacizumab, en comparaison au placebo, a permis une réduction significative de l'incidence d'un objectif composite incluant le décès lié au PTT, les exacerbations et la survenue d'événements macrothrombotiques (12,7% vs 49,3%). Le caplacizumab a aussi permis une réduction importante de la durée de traitement par échanges plasmatiques (5,8 jours en moyenne vs 9,4 jours, respectivement), ainsi qu'une diminution de la durée de séjour en réanimation (3,4 jours vs 9,7 jours, respectivement) et de la durée d'hospitalisation totale (9,9 jours vs 14,4 jours, respectivement). Ainsi, par son action immédiate permettant de prévenir la formation de néothrombi, le caplacizumab semble pouvoir protéger les patients des effets délétères

des microthrombi à la phase aiguë en stabilisant les plaquettes, jusqu'à ce que l'immunomodulation par rituximab fasse remonter l'activité ADAMTS13 à des seuils protégeant le patient (Scully, Cataland et al. 2019).

Une étude de vraie vie française a confirmé les données des deux essais randomisés en montrant qu'un traitement associant systématiquement dès le diagnostic EP, immunosuppression et caplacizumab permettait de prévenir significativement la prévalence des évolutions défavorables (décès, maladie réfractaire, exacerbations), en réduisant la charge de soin (durée d'hospitalisation, nombre de séances d'EP et volume de plasma pour obtenir une réponse durable) de 50% (Coppo, Bubenheim et al., 2021). Une étude comparable espagnole a également retrouvé des résultats comparables (Pascual Izquierdo, Mingot et al., 2022).

Le tableau ci-dessous résume les études ayant évalué l'intérêt de l'ajout de caplacizumab au traitement standard dès le diagnostic. Les études ayant rapporté l'utilisation du caplacizumab selon d'autres modes de prescription (traitement de sauvetage, introduction tardive dans la prise en charge) n'ont pas été considérées ici.

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Peyvandi 2016	Etude randomisée contrôlée en aveugle ; cross over si évolution défavorable N=36 patients PTTi randomisés dans le bras caplacizumab (en association aux EP et à un traitement immunosuppresseur) Comparés à un bras contrôle de 39 patients	Caplacizumab : 10 mg x2 J1 puis 10 mg/j pendant la durée des EP puis durant les 30 jours suivants.	12 mois	Objectif principal: Déla i de normalisation des plaquettes Objectifs secondaires : -Exacerbations -Rechutes -Décès	Réduction du délai médian de normalisation des plaquettes de 39% avec le caplacizumab (p=0,005). 3 exacerbations sous caplacizumab, versus 11 dans le groupe placebo. 8 rechutes alors que le caplacizumab avait été suspendu ; rechutes en rapport avec un déficit sévère persistant en ADAMTS13 chez 7 patients. 2 décès dans le bras placebo.
Scully 2019	Etude randomisée contrôlée en aveugle ; cross over si évolution défavorable N=72 patients PTTi randomisés dans le bras caplacizumab (en association aux EP et à un traitement immunosuppresseur) Comparés à un bras contrôle de 73 patients	Caplacizumab : 10 mg x2 J1 puis 10 mg/j pendant la durée des EP puis durant les 30 jours suivants, avec possibilité de poursuivre le traitement jusqu'à 4 semaines supplémentaires en cas de déficit sévère persistant en ADAMTS13.	28 jours après la fin du traitement.	Objectif principal: Déla i de normalisation des plaquettes Objectifs secondaires : Critère composite associant décès, récurrences et thromboses	Normalisation du taux de plaquettes plus rapide chez les patients dans le bras caplacizumab (p=0,01) (probabilité 1,55 fois supérieure). Critère composite atteint chez 12% des patients du bras caplacizumab versus 38% des patients du bras placebo (différence de 74%) (p<0,001). 3 patients réfractaires dans le bras placebo vs 0 dans le bras caplacizumab.

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					3 exacerbations (bras caplacizumab) vs 28 (bras placebo). 3 décès (bras placebo) vs 0 (bras caplacizumab).
Coppo 2021	Etude prospective contrôlée ; groupe contrôle composé de patients historiques	<p>Caplacizumab : 10 mg x2 J1 puis 10 mg/j pendant la durée des EP puis durant les 30 jours suivants, avec possibilité de poursuivre le traitement en cas de déficit sévère persistant en ADAMTS13, jusqu'à obtention d'une activité ADAMTS13 \geq20%.</p> <p>En association systématique aux EP et à un traitement immunosuppresseur par corticoïdes et rituximab, dès le diagnostic ou au maximum dans les 4 jours.</p> <p>Ce traitement (EP + caplacizumab + immunosuppression dès le diagnostic) a été appelé régime triple.</p>		<p>Objectif principal : Critère composite associant décès et maladie réfractaire.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Décès -Maladie réfractaire -Exacerbations -Délai de normalisation des plaquettes -Nombre d'EP, volume de plasma jusqu'à rémission, durée d'hospitalisation -Délai à l'obtention d'une activité ADAMTS13 \geq20%. 	<p>2,2% (groupe régime triple) vs 12,2% (groupe historique) (p=0,01)</p> <p>Décès : 1,1% (régime triple) vs 6,7% (groupe historique) (p=0,06)</p> <p>Maladie réfractaire : 1,1% (régime triple) vs 18% (groupe historique) (p=0,01)</p> <p>Exacerbations : 3,4% (régime triple) vs 44% (groupe historique) (p<0,01)</p> <p>Délai de normalisation des plaquettes : 5 (4-6) (régime triple) vs 12 jours (6-17) (groupe historique) (p<0,01)</p> <p>Nombre d'EP : 5 (4-7) (régime triple) vs 10 (6-16) (groupe historique) (p<0,01)</p> <p>Volume de plasma jusqu'à rémission : 24,2 (18,3-30,2) (régime triple) vs 44,4 (26,3-74,3) litres (groupe historique) (p<0,01)</p> <p>Durée d'hospitalisation : 13 (9-19) (régime triple) vs 22 (15-30) (groupe historique) jours (p=0,01).</p> <p>Délai à l'obtention d'une activité ADAMTS13 \geq20% : 28 (14-42) (régime triple) vs 48 (24-83) (groupe historique) jours (p<0,01).</p>
Pascual Izquierdo	Etude rétrospective contrôlée 44 patients traités par			Rémission clinique	<p>42/44 (95,5%) (capla+) vs 73/78 (93,6%) (capla-) (p=0,65)</p> <p>2/44 (4,5%) (capla+) vs 6/78</p>

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
2022	caplacizumab dès le diagnostic (capla+) vs 78 patients contrôles (capla-).			Décès	(7,7%) (capla-) (p=0,567)
				Maladie réfractaire	2/44 (4,5%) (capla+) vs 11/78 (14,1%) (capla-) (p=0,042)*
				Exacerbations	2/44 (4,5%) (capla+) vs 16/78 (20,5%) (capla-) (p=0,023)

Les valeurs qualitatives sont exprimées en %. Les valeurs continues sont exprimées en médiane (25^e-75^e interquartiles). * Les deux patients réfractaires sont ceux qui sont décédés ; les patients ayant présenté une exacerbation étaient distincts.

Des effets secondaires ont été rapportés chez plus de 50% des patients traités par caplacizumab. Ils sont essentiellement en rapport avec le mécanisme d'action du médicament, qui est responsable d'un équivalent de maladie de Willebrand de type 2M. Les effets secondaires les plus fréquents sont ainsi des saignements (33% des patients), dont le risque de survenue n'est pas lié à la durée de traitement: gingivorragies, épistaxis, ecchymoses et hématomes en particulier au point d'injection, et métrorragies, et plus rarement des saignements digestifs. Dans de rares cas des saignements plus sévères ont pu être responsables de chocs hémorragiques ou nécessiter des transfusions érythrocytaires. Un cas d'hémorragie cérébro-méningée a été rapporté dans la littérature. Dans ces cas, des perfusions de concentrés de facteur Willebrand peuvent s'envisager en concertation avec l'équipe du centre de référence en plus de l'arrêt du caplacizumab. Dans moins de 10% des cas, une réaction inflammatoire de type urticarienne, parfois importante, peut survenir au point d'injection. Cette manifestation survient typiquement en fin de traitement. Enfin, des thrombocytoses pouvant atteindre plus d'un million de plaquettes ont été rapportées chez 20 à 25% des patients ; elles ne semblent pas s'associer à un sur-risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

Recommandation : l'utilisation de caplacizumab à la phase aiguë du PTTi est recommandée en association avec les EP et un traitement immunosuppresseur par corticoïdes et rituximab ; le caplacizumab est à poursuivre jusqu'à l'obtention d'une activité ADAMTS13 $\geq 20\%$ (Niveau 1 ; Grade A ; catégorie 1).

Le caplacizumab ne prévient pas la survenue d'événements thrombo-emboliques, qui peuvent s'observer chez près de 12% des patients en l'absence de prophylaxie. Par conséquent, dès que les patients atteignent 50 000 plaquettes/mm³, il est recommandé de débiter un traitement anticoagulant

prophylactique par héparine de bas poids moléculaire (en poursuivant le caplacizumab), jusqu'à la sortie d'hospitalisation (et jusqu'à ce que le patient recouvre une mobilité normale).

Recommandation : une anticoagulation prophylactique par héparine de bas poids moléculaire est à proposer chez tout patients à la phase aiguë du PTTi dès que le taux de plaquettes franchit le seuil de 50 Giga/L (Niveau 3 ; grade B ; catégorie 2A).

► 4. Autres antiagrégants plaquettaires

Une étude randomisée de l'Italian Cooperative Group for TTP portant sur 72 patients recevant des EP associés aux corticoïdes avec ou sans l'association aspirine – ticlopidine, retrouve une tendance à un meilleur pronostic à 15 jours dans le groupe avec antiagrégant et significativement moins de récurrence à un an sous ticlopidine au long cours (Bobbio-Pallavicini, Gugliotta et al. 1997; Bennett, Weinberg et al. 1998). Cependant, lors des publications de ces résultats, le suivi était incomplet. De plus, la ticlopidine et le clopidogrel ont été associés à un risque accru de PTT (Bennett, Weinberg et al. 1998; Bennett, Connors et al. 2000).

Dans une étude ouverte portant sur 12 patients consécutifs, les patients recevaient une perfusion intraveineuse continue de 100 mg de dipyridamole associée aux EP et aux corticoïdes. Une réponse complète a été observée dans 87,5% des cas, sans effets secondaires significatifs (Quintini, Barbera et al. 2003).

Recommandation : le niveau de preuve de l'efficacité des antiagrégants plaquettaires est faible. De plus, ils augmentent le risque de saignement. Leur mécanisme d'action antiagrégant particulier et distinct du mécanisme de l'hyperagrégation plaquettaire impliquée dans le PTT justifie qu'ils ne soient pas introduits dans le cadre du traitement du PTT (Niveau 4, faible niveau de preuve ; catégorie 3).

Les autres traitements comme les perfusions d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline, ou de vitamine E sont inutiles et pour certains dangereux. Certaines études ont rapporté l'efficacité des colonnes de protéine A staphylococcique, en particulier chez des patients présentant un PTT dans un contexte de cancer. L'efficacité de ces colonnes chez les patients ayant un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS13 n'a pas été évaluée à ce jour.

Recommandation : l'héparine, les fibrinolytiques, la prostacycline, ou la vitamine E sont inutiles pour le traitement du PTT (Niveau 4, niveau de preuve insuffisant) ; les études ayant évalué l'intérêt des échanges plasmatique utilisant des colonnes de protéine A staphylococcique sont insuffisantes (Niveau 4, niveau de preuve insuffisant ; catégorie 3).

► 5. Stratégie en cas d'échec du traitement standard

Echanges plasmatiques intensifs

Chez les patients en échec du traitement standard, des équipes ont proposé la réalisation d'échanges plasmatiques à un rythme de deux fois par jour. A partir de données issues de registre, l'équipe de l'Oklahoma a rapporté 3 réponses certaines, 27 réponses possibles et une absence de réponse sur 31 épisodes de ré-évolutivité. Cependant, ce traitement intensif a été associé à d'autres thérapeutiques ; il est donc difficile d'évaluer l'efficacité précise de la procédure (Nguyen, Li et al. 2008). Une étude française rapportant 19 patients traités par EP biquotidiens pour un tableau de PTTi réfractaire (en association avec d'autres thérapies de sauvetage dans 6 cas) a permis une réponse complète chez 18 patients (un seul patient étant décédé) (Soucemarianadin, Benhamou et al. 2016).

Recommandation : des échanges plasmatiques au rythme de deux par jour peuvent être proposés chez les patients en échec du traitement standard (Niveau 4, faible niveau de preuve ; catégorie 2B). Dans ce cas, l'association de cyclophosphamide (voire de vincristine) doit être discutée.

Vincristine

Seuls des cas cliniques ou des études rétrospectives rapportent l'efficacité de la vincristine (Welborn, Emrick et al. 1990; O'Connor, Bruce-Jones et al. 1992; Bobbio-Pallavicini, Porta et al. 1994). Néanmoins, ces rapports suggèrent que l'adjonction de vincristine peut être bénéfique. De plus certains auteurs ont utilisé la vincristine en association aux EP dès le début de la prise en charge (Mazzei, Pepkowitz et al. 1998; Mazzei, Pepkowitz et al. 1998), avec dans une étude portant sur 12 patients une rémission durable chez tous le patients (Ziman, Mitri et al. 2005). Cependant, une telle utilisation peut induire un risque de neuropathie toxique, sans qu'un bénéfice ne soit réellement prouvé. En l'absence de grandes études contrôlées prouvant un bénéfice, la vincristine doit être réservée aux formes réfractaires. Le schéma thérapeutique n'est pas standardisé.

Recommandation : chez les patients en échec du traitement standard et en échec d'un traitement de sauvetage par EP biquotidiens, des injections hebdomadaires de vincristine (1,5 mg/m²/semaine, maximum 2 mg dose totale, pendant 3 à 4 semaines) peuvent être proposées (Niveau 3, grade C ; catégorie 2B).

Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

Les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (0,5 g/kg/jour, 4 jours) ont été rapportées comme étant efficaces par certains auteurs (Anderson, Ali et al. 2007). Cependant, la réalisation simultanée d'échanges plasmatiques rend leur utilisation et l'évaluation de leur efficacité difficile, ce qui a rendu leur indication de plus en plus rare.

Recommandation : le niveau de preuve est insuffisant pour prescrire les immunoglobulines polyvalentes dans le PTTi, d'autant que de multiples autres traitements immunomodulateurs sont actuellement disponibles (catégorie 3).

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide seul a également été employé dans le traitement du PTT, particulièrement chez les patients ayant des rechutes récurrentes (Bird, Cummins et al. 1990; Strutz, Wieneke et al. 1998). Sur un nombre très faible de cas, il a été efficace en prise quotidienne ou en bolus. L'administration de bolus de cyclophosphamide chez des patients ayant reçu au préalable du rituximab peut s'envisager en cas d'aggravation du tableau clinique ou hématologique (Beloncle, Buffet et al. 2012). Dans le PTT, le cyclophosphamide agit à travers son action immunosuppressive puissante.

Recommandation : chez les patients en échec d'un traitement standard, et après des EP bi-quotidiens (en particulier s'il existe des signes de souffrance viscérale), un traitement par cyclophosphamide peut être proposé (Niveau 4 ; catégorie 2B).

Splénectomie

La splénectomie dans le PTT est fréquemment citée dans la littérature, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été réalisée. Une petite série rétrospective de 6 patients consécutifs montre des résultats encourageant avec un taux de rechutes passant de 2,3 +/- 2,0 à 0,1 +/- 0,1 évènements par an après qu'une splénectomie en période de rémission ait été pratiquée (Crowther, Heddle et al. 1996). Néanmoins, des exacerbations aiguës de PTT sont survenues en période post-opératoire chez certains patients. Chez 3 patients (un cas de PTT réfractaire et 2 cas de rechute), la splénectomie a permis la normalisation de l'activité d'ADAMTS13 ; chez 2 patients, elle a permis la disparition rapide des inhibiteurs (Kremer Hovinga, Studt et al. 2004). Sur une série rétrospective de 33 patients splénectomisés, le taux de rechute passe de 0.74 rechute par patient et par an à 0.10 après splénectomie (Kappers-Klunne, Wijermans et al. 2005). Un travail rétrospectif a pu rapporter qu'une splénectomie (réalisée par laparotomie ou coelioscopie) chez des patients réfractaires permet une remontée du taux de plaquettes et une diminution du taux de LDH en quelques jours. Bien que cette efficacité soit souvent transitoire, elle s'est associée à une survie chez la majorité des patients (Beloncle, Buffet et al. 2012).

Recommandation : Chez les patients présentant un PTT réfractaire à tout autre traitement, une splénectomie peut être proposée (Niveau 2, grade B ; catégorie 2B).

2.2 PTTi en rechute

2.2.1 Rituximab

Deux études prospectives, l'une portant sur 11 patients (Fakhouri, Vernant et al. 2005) et l'autre portant sur 11 patients en rechute ayant eu un épisode de PTT plus de 6 mois avant l'inclusion, retrouvent une efficacité clinique et biologique du traitement avec une rémission rapide (médiane de 11 jours). L'activité d'ADAMTS13 a augmenté et s'est corrigée chez la plupart des malades (médiane de suivi 10 mois) (Scully, Cohen et al. 2007); l'effet inhibiteur a disparu et une réduction significative de la concentration des anticorps anti-ADAMTS13 par ELISA a été observée (Scully, Cohen et al. 2007). Le schéma thérapeutique était de 4 perfusions de rituximab à la dose de 375 mg/m² à une semaine d'intervalle, en association avec les EP et une corticothérapie par voie générale. Les EP étaient réalisés au moins 24 heures après la perfusion de rituximab ; la tolérance était bonne.

Cependant, un traitement par rituximab ne semble pas prévenir les rechutes au delà d'un an, délai à partir duquel il n'existe plus d'anticorps anti-CD20 circulants. Deux études françaises et une étude anglaise ont ainsi montré que le risque de rechute clinique était significativement diminué chez les patients qui recevaient des injections préemptives de rituximab en cas de rechute isolée de la protéine ADAMTS13 (récidive ou persistance d'un déficit sévère en ADAMTS13 <10%) (Hié, Gay et al. 2014 ; Jestin, Benhamou et al. 2018). Une administration de rituximab par voie sous-cutanée, surtout chez

les patients devant en recevoir de manière répétée, semble aussi efficace que l'administration IV (Delrue, Baylatry et al. 2021).

L'ensemble des études au cours desquelles le rituximab a été utilisé dans le PTTi sont résumées ci-dessous.

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Froissart 2012	Etude ouverte N=21 patients PTT en réponse sub-optimal au traitement standard (réévolutifs précocément ou réfractaires aux PEX) Comparé à cohorte historique de 53 patients	Rituximab : 375 mg/m ² J1-J4-J8-J14	Supérieur à 12 mois	Réponse: Normalisation des plaquettes pendant 48heures Rechutes: Valeurs anormales du bilan biologique ou des symptômes de PTT plus de 30j post-réponse complète Suivi activité ADAMTS13 et taux de lymphocyte CD19+	Dans le groupe traité par RTX : Délais de réponse de 12 +/-6.7 jours. Tous patients ont normalisés le taux de plaquette avant J35 (p<0.02) Déplétion lymphocytaire B prolongée durant 9 mois, corrélée avec augmentation d'activité ADAMTS13 et diminution des anticorps anti-ADAMTS13. Pas de rechutes pendant la première année de suivi.
Scully 2011	Phase 2 N = 40 patients PTT (34 de novo et 6 rechutes) traités systématiquement par rituximab dans les 3 jours après le diagnostic Comparé à cohorte historique de 40 patients	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem Associé aux PEX	Supérieur à 12 mois	Réponse: Normalisation des plaquettes pendant 48heures Rechutes: Valeurs anormales du bilan biologique ou des symptômes de PTT plus de 30j post-réponse complète	Normalisation du taux de plaquettes chez tous les patients avant J30 Rechutes plus tardives dans le groupe traité par rituximab Réduction du nombre de PEX et jours d'hospitalisations chez les caucasiens traités par RTX, non retrouvé chez les patients Afro-carabéens.
Bresin 2009	Ouverte : N = 5 patients PTT ayant un déficit persistant acquis en ADAMTS13 avec une	Rituximab introduit en rémission, sans association à des PEX		Fréquence et délai de survenue de la rechute ; augmentation de l'activité	Augmentation de l'activité d'ADAMTS13 de 0% à 15-75% ; disparition des inhibiteurs à 3 mois chez tous les patients. Deux rechutes, à 13 mois et 51

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
	concentration élevée d'anticorps			d'ADAMTS13	mois
Jasti 2008	Rétrospective : N = 12 patients PTT réfractaires aux échanges plasmatiques dont 1 en rechute récurrente	PEX (nbre moyen = 19) puis Rituximab 375 mg/m ² pdt 3 à 7 j (nbre de dose varie de 1 à 13): 3 sem après si patient réfractaire 1 patient a reçu du rituximab à 100 mg/m ² (12 doses)	57 mois en moyenne	Réponse : - complète : Disparition totale de tous les symptômes, normalisation des plq et des taux de LDH pdt 2 j consécutifs - non-réponse : ↓ des plq dans les 30j post-réponse - rechute : valeurs anormales du bilan biologique ou des symptômes de PTT plus de 30j post-réponse complète	10/12 ont répondu (réponse complète) après 1 dose de rituximab pdt en moyenne 10j 11/12 patients ont reçu rituximab après échec des PEX + 1/12 a reçu rituximab après la 2 ^{ème} , 3 ^{ème} et 4 ^{ème} rechute. Rituximab : 2-19j post-prise en charge du patient 9/10 : pas de rechute pdt 57 mois en moyenne
Scully 2007	Ouverte : N = 25 patients PTT réfractaires (à d'autres traitements : plq Normales après 7j de PEX ou détérioration des symptômes cliniques malgré un traitement standard lors d'un 1 ^{er} épisode de PTT) et en rechute (au moins 1 épisode (> 6 mois avant rechute))	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem si présence d'anticorps anti ADAMTS-13 + PEX tous les jours	10 mois en moyenne	Réponse : rémission si plq normales et maintenues normales Et absence de symptômes cliniques et arrêt des PEX Inhibiteurs ADAMTS-13 Nombre de PEX Nombre de cellules B Taux des CD19	Rémission : 25/25 en 11 jours en moyenne 21/25 : 85% : normalisation de l'activité de l'ADAMTS-13 23/25 : présence d'inhibiteurs à l'ADAMTS-13 chez les patients sous rituximab ↓ des AC anti ADAMTS-13 et ↑ de l'activité de l'ADAMTS-13 Dans les cas réfractaires, le nombre de PEX pré-rituximab = 13 et de PEX-post-rituximab = 9 5/25 : nombre de cellules B est retourné s'est normalisé Puis 2/25 à 12 mois, 2/25 à 15 mois et 1/25 à 18 mois

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					CD 19 bas pdt 9-15 mois mais pas de complications infectieuses
Cataland 2007	Revue				<p>PEX : efficace chez 90% des patients.</p> <p>Rituximab et ciclosporine sont efficaces pour ↓ des AC anti ADMTS-13 chez les patients PTT réfractaires et PTT en rechute ayant un taux important en AC-anti-ADMTS13.</p> <p>Une étude ouverte ciclosporine + PEX + corticostéroïdes en 1^{ère} ligne chez des patients ayant un déficit sévère en activité de la ADMTS-13 ont tous répondu au traitement.</p>
Heidel 2007	Ouverte comparative : N = 27 : N = 15 PTT N = 12 AIHA	<p>Rituximab :</p> <p>375 mg/m²/sem pdt maximum 8 sem</p> <p>Traitements standards :</p> <p>1^{ère} ligne : Corticostéroïdes et PEX</p> <p>2^{ème} ligne : IgIV :</p> <p>8 PTT 3 AHAI</p> <p>Immunosuppresseurs : vincristine, cyclophosphamide</p>			<p>Réponse totale :</p> <p>Traitements standards : 66.7% AHAI et 65.8% PTT</p> <p>Rituximab : 100 %</p> <p>Courbe de survie (jusqu'à la prochaine rechute) chez patients PTT sous rituximab : 3.8 ans versus 0.1 an dans le gpe traitement standard.</p> <p>Pour les patients AHAI sous rituximab : rémission totale sans rechute avec un suivi d'une durée moyenne de 12.5 mois versus 8.7 mois jusqu'à la rechute avec un traitement standard.</p> <p>Bonne tolérance au rituximab</p>
George 2006	Revue de 12 articles avec N = 27 patients PTT traités par rituximab	<p>Rituximab :</p> <p>375mg/m²x4</p>			<p>Réponse : 25/27 : 93%</p> <p>Dans cette revue, il est question d'une étude en cours randomisée double-aveugle</p>

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					versus placebo: PEX et glucocorticoïdes + rituximab (375mg/m ² /sem pdt 4 sem) ou placebo. Rituximab sera utilisé comme traitement de 1ère ligne chez des patients PTT en association avec PEX ou en 2 ^{ème} ligne chez des patients PTT en rechute. Les patients non inclus dans cette étude seront inclus dans un registre. Un suivi de 3 ans sera mis en place pour tous ces patients (étude + registre).
Darabi 2006	Cas rapportés : N = 2 patients PTT réfractaires aux PEX et corticoïdes	Rituximab + PEX			Réponse.
Fakhouri 2005	Ouverte, multicentrique N = 11 patients PTT (hb < 10g/dL, LDH > 460 U/L, plq < 50.10 ⁹ /L): . 6 patients en phase aiguë de PTT réfractaire (pas de réponse après 3 sem de PEX) et . 5 patients PTT en rechute avec des AC anti ADMTS-13	Rituximab : 375mg/m ² pdt 4 sem + PEX + corticostéroïdes en prémédication PEX arrêtées pour les patients en phase aiguë de PTT réfractaire avant rituximab et pas de reprise ensuite	12-18 mois	Activité de l'ADMTS-13 > 10% Plq LDH	. 6/6 patients en phase aiguë de PTT réfractaires : disparition des signes cliniques et normalisation des plq et du taux des LDH en 5-14j après la 4 ^{ème} dose de rituximab. . 11/11: réponse au rituximab avec disparition des AC anti-ADMTS-13 et activité de l'ADMTS-13 : 18-75% 8 sem post-rituximab. Pas de rechute pdt 12-18 mois Chez 3 patients, besoin de dose de maintien de rituximab. Bonne tolérance au rituximab.
Reddy 2005	Cas rapportés : N = 5 patients PTT ayant reçu des corticoïdes et PEX (nombre moyen avant rituximab : 59) Plq : 23-110 Hb : 8-11 g/dL Activité ADAMTS13 absente ou très faible	Rituximab : 375mg/m ² pdt 4 sem + PEX maintenu pdt 24h post rituximab.	15 mois en moyenne	Réponse : . complète si normalisation de l'hb , des plq et des LDH, absence de signes cliniques de PTT et arrêt des EP Activité ADAMTS13. . Patients réfractaires si pas de RC ou si échec	Réponse : 5/5 pdt 5 sem en moyenne post-rituximab. Normalisation de vWF-CP (5/ 5) et absence de l'inhibiteur de vWF-CPchez 4 / 5 patients. Normalisation des plq, LDH Réponse maintenue pdt 10 à 21 mois en moyenne post-traitement

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
				au PEX.	
Ahmad 2004	Ouverte : N = 4 patients PTT récidivant	Rituximab : 2 à 4 doses de 375mg/m ² + corticostéroïdes, vincristine, PEX		Activité ADAMTS-13	3 / 4: répondeurs 2/ 3 : maintien en rémission pdt 13 mois puis après une 2 ^{ème} dose de rituximab : 2 ^{ème} rémission pdt 6 mois ADMTS-13 : faible : n = 3 patients en rechute Inhibiteur de l'activité de l'ADMTS-13 : détectable : n = 2 Activité de l'ADMTS-13 augmente chez 1 / 2 patients avec inhibiteurs 1 patient : activité de l'ADMTS-13 normal pdt la rémission
Gutterman 2002	Cas rapportés : n = 3 PTT réfractaires et nécessitant 50-180 j de PEX.	Rituximab : 375mg/m ² 8 doses : n = 2. 3 ^{ème} patient : 4 doses.			1er : durée de rémission : 23 mois 2 ^{ème} : rémission pdt 17 mois 3 ^{ème} patient : 60 j de rémission puis décès de cause non liée au traitement
Chemnitz 2002	Cas rapportés. N = 2 PTT réfractaire aux PEX, fortes doses de stéroïdes et vincristine.	Rituximab + PEX			Réponse : 1 ^{er} cas : réponse après 4 doses de rituximab. Activité ADAMTS13 : 100% Maintien de la réponse pdt 2 mois puis perdu de vue. 2 ^{ème} cas : Réponse après 2 doses de rituximab. Valeurs biologiques se normalisent après 77 jours. Maintien de la réponse 1 an post-traitement. Bonne tolérance chez ces 2 patients.
Hié	Rétrospective contrôlée 48 patients avec un	375 mg/m ² 1 à 4 fois	17 mois	-Nombre de patients corrigeant	25/30 ont corrigé complètement ou partiellement l'activité ADAMTS13 suite à

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
2014	déficit sévère en ADAMTS13 au cours du suivi. 30 patients traités préemptivement par rituximab vs 18 patients surveillés			l'activité ADAMTS13 après administration de rituximab. -Fréquence des rechutes cliniques.	l'administration de rituximab. Diminution du risque de rechute de 0.57 épisodes/an (IQR, 0.46-0.7) à 0 épisodes/an (IQR, 0-0.81) (p<0,01). Survie sans rechute plus longue chez les patients recevant du rituximab (p=0,049).
Westwood 2017	Rétrospective 45 patients, ayant présenté 76 épisodes.	-375 mg/m2/semaine x4 -200 mg/m2/semaine x4 -500 mg/semaine x4 -100 à 1000 mg en 1 à 5 doses.	15 mois	-Nombre de patients corrigeant l'activité ADAMTS13 après administration de rituximab. -Fréquence des rechutes cliniques.	Correction totale ou partielle (activité ≥30%) de l'activité ADAMTS13 dans 92,1% des cas. 3 rechutes cliniques.
Jestin 2018	Rétrospective contrôlée 92 patients avec un déficit sévère en ADAMTS13 au cours du suivi. Vs 23 patients surveillés.	375 mg/m2 1 à 4 fois	31,5 mois (patients traités par rituximab) et 7 ans (patients surveillés).	-Nombre de patients corrigeant l'activité ADAMTS13 après administration de rituximab. -Fréquence des rechutes cliniques.	Diminution du risque de rechute de 0.33 épisodes/an (IQR, 0.23-0.66) à 0 épisodes/an (IQR, 0-1,32) (p<0,01) ; 15% des patients ont présenté une rechute clinique (contre 74% chez les patients historiques).

Recommandation :

Chez les patients conservant un déficit sévère en ADAMTS13 en période de rémission, ou présentant à nouveau un déficit sévère en ADAMTS13 faisant suite à une normalisation, un traitement préemptif par rituximab (375 mg/m2 IV ou 1400 mg par voie sous-cutanée) est indiqué pour prévenir les rechutes précoces et à moyen terme. Une surveillance de l'activité ADAMTS13 est à proposer pour une durée indéterminée (Niveau 1, grade A ; catégorie 1).

2.2.2 Splénectomie

La splénectomie est fréquemment citée dans la littérature lors de la prise en charge de ces patients, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été réalisée. Une petite série rétrospective de 6 patients consécutifs montre des résultats encourageant avec un taux de rechutes passant de 2,3 +/- 2,0 à 0,1 +/- 0,1 évènements par an après qu'une splénectomie en période de rémission ait été pratiquée (Crowther, Heddle et al. 1996). Néanmoins, des exacerbations aiguës de PTT sont survenues en période post-opératoire chez certains patients. Chez 3 patients (un cas de PTT réfractaire et 2 cas de rechute), la splénectomie a permis la normalisation de l'activité d'ADAMTS13 ; chez 2 patients, elle a permis la disparition rapide des inhibiteurs (Kremer Hovinga, Studt et al. 2004). Sur une série rétrospective de 33 patients splénectomisés, le taux de rechute passe de 0.74 rechute par patient et par an à 0.10 après splénectomie (Kappers-Klunne, Wijermans et al. 2005).

Recommandation : Chez les patients présentant un PTT récidivant (≥ 1 rechute), une splénectomie peut être proposée en période de rémission en cas d'inefficacité du rituximab (Niveau 2, grade B ; grade 2B).

2.2.3 Ciclosporine, azathioprine et mycophénolate mofétil

Bien que la ciclosporine soit associée à une augmentation du risque de survenue de MAT dans les suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, certaines publications rapportent son efficacité dans le traitement de PTT réfractaires (Hand, Lawlor et al. 1998), avec rechutes multiples (Pasquale, Vidhya et al. 1998) ou post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (van Ojik, Biesma et al. 1997). Bien que l'on ne puisse exclure une rémission spontanée, les réponses cliniques et hématologiques sont survenues dans tout les cas dans les 7 à 14 jours après l'initiation du traitement. La durée optimale du traitement n'est pas définie. En effet, des rechutes sont survenues après arrêt de la ciclosporine (Hand, Lawlor et al. 1998; Pasquale, Vidhya et al. 1998). Les taux thérapeutiques de ciclosporinémie visés sont également inconnus, dans les publications les objectifs étaient entre 200 et 300 µg/l.

Une étude comparative portant sur 12 patients atteints de PTT a évalué l'efficacité et la durée sans rechute 1 mois après l'arrêt des EP après corticothérapie ou utilisation de ciclosporine à la phase aiguë (Cataland, Jin et al. 2007), suggérant que la ciclosporine permet un taux de rechute moins important. La toxicité potentielle de ce traitement est aussi à prendre en compte. Cette même équipe a rapporté le suivi de 19 patients en rémission d'un épisode de PTT ayant reçu de la ciclosporine pendant 6 mois. Deux ont rechutés sous traitement et 7 dans le suivi (médiane de suivi de 21 mois). Les rechutes étaient corrélées dans 8 cas sur 9 à une chute de l'activité d'ADAMTS13. Ceci suggère

une efficacité de la ciclosporine dans la prévention des rechutes chez certains patients (Cataland, Jin et al. 2008).

Un cas clinique rapporte l'efficacité du mycophénolate mofétil chez une patiente ayant un PTTi sévère avec de nombreuses rechutes malgré des traitements comme le rixuximab, des EP deux fois par jour, de la vincristine et du cyclophosphamide. Néanmoins, une rémission prolongée de 18 mois a été obtenue après un traitement associant une deuxième série de rituximab associée au mycophénolate mofétil (750 mg 2 fois par jour initialement puis 500 mg 2 fois par jour) (Ahmad, Thomas-Dewing et al. 2007).

L'azathioprine a été utilisé avec succès dans un cas publié de PTT récidivant (Moake, Rudy et al. 1985).

Recommandation : Un traitement immunomodulateur par ciclosporine (en première intention), azathioprine ou mycophénolate mofétil (en deuxième intention) est indiqué dans les PTTi récurrents avec déficit persistant acquis en ADAMTS13 (≥ 1 rechute) (Ciclosporine A : Niveau 3, Grade C ; catégorie 2A ; azathioprine ou mycophénolate mofétil : niveau 4, faible niveau de preuve ; catégorie 2B), en cas d'échec d'un traitement par rituximab. La réalisation d'une splénectomie préalable peut se discuter.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Période de recherche	1990-2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	Purpura thrombotique thrombocytopénique, traitement, échanges plasmatiques, corticoïdes, rituximab, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine A, revue, recommandations.
Nombre d'études recensées	3726
Nombre d'études retenues	61

Critères de sélection des articles

Etudes randomisées, études comportant le plus de patients, études publiées dans des revues de langue anglaise à comité de lecture.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Professeur Paul Coppo, Centre de référence/compétence des Microangiopathies Thrombotiques (CNR-MAT) (www.cnr-mat.fr) (Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP – Sorbonne -Université).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- P^r Ygal Benhamou, Interniste, Rouen ;
- P^r Agnès Veyradier, Hémato-Biologiste, Paris.

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Jean-François Augusto, Néphrologue, Angers,
- Pr Elie Azoulay, Réanimateur, Paris,
- Dr Lionel Galicier, Interniste, Paris,
- Dr Jehane Fadlallah, Interniste, Paris,
- Dr Valérie Chatelet, Réanimateur, Caen,
- Pr Gabriel Choukroun, Néphrologue, Amiens,
- Dr Yahsou Delmas, Néphrologue, Bordeaux,
- Dr Antoine Dossier, Interniste, Paris,
- Dr Maximilien Grall, Réanimateur, Rouen
- Pr Bertrand Guidet, Réanimateur, Paris,
- Pr Jean-Michel Halimi, Néphrologue, Tours,
- Pr Mohamed Hamidou, Interniste, Nantes,
- Dr Tarik Kanouni, Aphéreseur, Montpellier,
- Dr Véronique Le Guern, Interniste, Paris,
- Dr Manon Marie, Interniste, Lyon,
- Pr Bruno Moulin, Néphrologue, Strasbourg,
- Pr Antoine Neel, Interniste, Nantes,

- Dr Pierre Perez, Réanimateur, Paris,
- Dr Pascale Poullin, Aphéreseur, Marseille,
- Dr Claire Presne, Néphrologue, Amiens,
- Dr François Provôt, Néphrologue, Lille,
- Pr Jean-Michel Rebibou, Néphrologue, Dijon,
- Dr David Ribes, Néphrologue, Toulouse,
- Dr Virginie Rieu, Interniste, Clermont-Ferrand,
- Dr Samir Saheb, Aphéreseur, Paris,
- Pr Simon Ville, Néphrologue, Paris,
- Dr Alain Wynckel, Néphrologue, Reims,
- Dr Anne Charvet-Rumpler, Hématologue, Besançon,
- Dr Patricia Zunic, Hématologue, Saint-Denis – La Réunion,
- Dr Marc Ulrich, Néphrologue, Valenciennes,
- Dr Bérengère Cador-Rousseau, Interniste, Rennes,
- Pr Moglie Le Quintrec, Néphrologue, Montpellier,
- Dr Benoît Suzon, Interniste, Fort-de-France,
- Pr Alexandre Hertig, Néphrologue, Suresne,
- Dr Laurent Gilardin, Interniste, Bobigny,
- Dr Nihal Martis, Interniste, Nice,
- Pr Philippe Nguyen, Hématobiologiste, Reims,
- Pr Chloé James, Hématobiologiste, Bordeaux.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt, détaillée ci-dessous (**voir HAS**).

Paul Coppo est membre du « scientific advisory board » et a reçu des fonds pour des projets de recherche des laboratoires SANOFI, ALEXION, TAKEDA et JANSSENS. Il a reçu des fonds pour des projets de recherche des laboratoires ROCHE, AMGEN, SANDOZ et ASTRA-ZENECA.

Agnès Veyradier est membre du « scientific advisory board français » pour le caplacizumab (SANOFI) et pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

Ygal Benhamou est membre du « scientific advisory board français » pour le caplacizumab (SANOFI) et pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

Jean-Michel Halimi a reçu des honoraires pour des activités de consultation ou de conférences par les laboratoires ALEXION, SANOFI, et ASTRA-ZENECA.

Alain Wynckel est membre du « scientific advisory board français » pour le caplacizumab (SANOFI) et pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

François Provôt est membre du « scientific advisory board français » pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

Yahsou Delmas est membre du « scientific advisory board français » pour le caplacizumab (SANOFI) et pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

Références bibliographiques

- Ahmad, A, Aggarwal, A, et al. (2004). "Rituximab for treatment of refractory/relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)". Am J Hematol. 77(2):171-6.
- Ahmad, H. N., R. R. Thomas-Dewing, et al. (2007). "Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura." Eur J Haematol 78(5): 449-52.
- Allford, S. L., B. J. Hunt, et al. (2003). "Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias." Br J Haematol 120(4): 556-73.
- Anderson, D., K. Ali, et al. (2007). "Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions." Transfus Med Rev 21(2 Suppl 1): S9-56.
- Balduini, C. L., L. Gugliotta, et al. (2010). "High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study." Ann Hematol 89(6): 591-6.
- Bell, W. R., H. G. Braine, et al. (1991). "Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients." N Engl J Med 325(6): 398-403.
- Beloncle, F., M. Buffet, et al. (2012). "Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience." Transfusion.
- Bennett, C. L., J. M. Connors, et al. (2000). "Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel." N Engl J Med 342(24): 1773-7.
- Bennett, C. L., P. D. Weinberg, et al. (1998). "Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases." Ann Intern Med 128(7): 541-4.
- Bird, J. M., D. Cummins, et al. (1990). "Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura." Lancet 336(8714): 565-6.
- Bobbio-Pallavicini, E., L. Gugliotta, et al. (1997). "Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP." Haematologica 82(4): 429-35.
- Bobbio-Pallavicini, E., C. Porta, et al. (1994). "Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP." Eur J Haematol 52(4): 222-6.
- Bresin, E, Gastoldi, S, et al. (2009). "Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies". Thromb Haemost. 101(2):233-8.
- Brunskill, S. J., A. Tusold, et al. (2007). "A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." Transfus Med 17(1): 17-35.

- Cataland, S. R., M. Jin, et al. (2007). "An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." Br J Haematol 136(1): 146-9.
- Cataland, S. R., M. Jin, et al. (2008). "Effect of prophylactic cyclosporine therapy on ADAMTS13 biomarkers in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura." Am J Hematol 83(12): 911-5.
- Chemnitz, J, Draube, A, et al. (2002). "Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab". Am J Hematol. 71(2):105-8.
- Coppo, P., A. Bussel, et al. (2003). "High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome." Medicine (Baltimore) 82(1): 27-38.
- Coppo, P, Bubenheim, M, et al. (2021). "A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP". Blood. 1;137(6):733-742.
- Crowther, M. A., N. Heddle, et al. (1996). "Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura." Ann Intern Med 125(4): 294-6.
- Cuker, A, Cataland, SR, et al. (2021). "Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report". Blood. 8;137(14):1855-1861.
- Darabi, K, Berg, AH. (2006). "Rituximab can be combined with daily plasma exchange to achieve effective B-cell depletion and clinical improvement in acute autoimmune TTP". Am J Clin Pathol. 125(4):592-7.
- Delrue, M, Baylatry, MT, et al. (2021). "Efficacy of subcutaneous preemptive rituximab in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: Experience from the first 12 cases". Am J Hematol. 96(1):E26-E29.
- Fakhouri, F., J. P. Vernant, et al. (2005). "Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases." Blood 106(6): 1932-7.
- Froissart, A., M. Buffet, et al. (2012). "Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center." Crit Care Med 40(1): 104-11.
- George, J. N. (2006). "Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura." N Engl J Med 354(18): 1927-35.
- Gutterman, LA, Kloster, B, Tsai HM. (2002). "Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura". Blood Cells Mol Dis. 28(3):385-91.
- Hand, J. P., E. R. Lawlor, et al. (1998). "Successful use of cyclosporine A in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura." Br J Haematol 100(3): 597-9.
- Heidel, F, Lipka, DB, et al. (2007). "Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic

thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia". Thromb Haemost. 97(2):228-33.

Henon, P. (1991). "[Treatment of thrombotic thrombopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study]." Presse Med 20(36): 1761-7.

Hie, M, Gay, J, et al. (2014). "French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura". Blood. 10;124(2):204-10.

Jasti, S, Coyle, T, et al. (2008). "Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature". J Clin Apher.23(5):151-6.

Jestin, M, Benhamou, Y, et al. French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. (2018). "Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura". Blood. 15;132(20):2143-2153.

Kappers-Klunne, M. C., P. Wijermans, et al. (2005). "Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." Br J Haematol 130(5): 768-76.

Kremer Hovinga, J. A., J. D. Studt, et al. (2004). "Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura." Haematologica 89(3): 320-4.

Loirat, C., J. P. Girma, et al. (2009). "Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children." Pediatr Nephrol 24(1): 19-29.

Mazzei, C., S. Pepkowitz, et al. (1998). "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration." J Clin Apher 13(1): 20-2.

Mazzel, C., S. Pepkowitz, et al. (1998). "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a role for early vincristine administration." J Clin Apher 13(1): 20-2.

Michael, M., E. J. Elliott, et al. (2009). "Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003595.

Moatti-Cohen, M, Garrec, C, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. (2012). "Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura". Blood. 14;119(24):5888-97.

Nguyen, L., X. Li, et al. (2008). "Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006." Transfusion 48(2): 349-57.

O'Connor, N. T., P. Bruce-Jones, et al. (1992). "Vincristine therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura." Am J Hematol 39(3): 234-6.

Pascual Izquierdo, MC, Mingot-Castellano, ME, et al. (2022). "Real-world effectiveness of caplacizumab vs standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura". Blood Adv. 5:bloodadvances.2022008028.

Pasquale, D., R. Vidhya, et al. (1998). "Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine." Am J Hematol 57(1): 57-61.

- Peyvandi F, Scully M, et al; TITAN Investigators. (2016). "Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura". N Engl J Med. 11;374(6):511-22.
- Quintini, G., V. Barbera, et al. (2003). "Continuous intravenous infusion of dipyridamole as adjunctive therapy in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." Transfus Apher Sci 29(2): 141-5.
- Raife, T. J., K. D. Friedman, et al. (2006). "The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma." Transfusion 46(1): 74-9.
- Reddy, PS, Deauna-Limayo, D, et al. (2005). "Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura". Ann Hematol. 84(4):232-5.
- Rock, G., K. H. Shumak, et al. (1996). "Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group." Br J Haematol 94(2): 383-6.
- Rock, G. A., K. H. Shumak, et al. (1991). "Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group." N Engl J Med 325(6): 393-7.
- Scully, M., H. Cohen, et al. (2007). "Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13." Br J Haematol 136(3): 451-61.
- Scully, M., V. McDonald, et al. (2011). "A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura." Blood 118(7): 1746-53.
- Scully, M, Thomas, M, et al.; collaborators of the UK TTP Registry. (2014). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes". Blood. 10;124(2):211-9.
- Scully, M, Cataland, SR, et al; HERCULES Investigators. (2019). "Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura". N Engl J Med. 24;380(4):335-346.
- Soucemarianadin, M, Benhamou, Y, et al. (2016). "Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience". Eur J Haematol. 97(2):183-91.
- Strutz, F., U. Wieneke, et al. (1998). "Treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide pulse therapy." Nephrol Dial Transplant 13(5): 1320-1.
- van Ojik, H., D. H. Biesma, et al. (1997). "Cyclosporin for thrombotic thrombocytopenic purpura after autologous bone marrow transplantation." Br J Haematol 96(3): 641-3.
- Welborn, J. L., P. Emrick, et al. (1990). "Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis." Am J Hematol 35(1): 18-21.

- Westwood, JP, Thomas, M, et al. (2017). "Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens". Blood Adv. 26;1(15):1159-1166.
- Zeigler, Z. R., R. K. Shaddock, et al. (2001). "Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)." J Clin Apher 16(1): 19-22.
- Zheng, XL, Vesely, SK, et al. (2020). "ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura". J Thromb Haemost. 18(10):2496-2502.
- Ziman, A., M. Mitri, et al. (2005). "Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature." Transfusion 45(1): 41-9.