

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Synthèse à l'intention des médecins généralistes

Ce PNDS a été coordonné par le Pr Paul COPPO du Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) de l'hôpital Saint-Antoine, en collaboration avec le Pr Agnès VEYRADIER de l'hôpital Lariboisière, et le Pr Ygal BENHAMOU de l'hôpital de Rouen sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

Ce document est soutenu par la Société Française d'Hématologie (SFH), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et le Groupe d'Etude Hémostase et Thrombose (GEHT).



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques Reconnue par le Ministère de la Santé

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
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
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SHUa	Syndrome Hémolytique et Urémique atypique
STEC	Shigatoxin-producing Escherichia coli
Stx	Shigatoxine
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VWF	Facteur Willebrand

1. Introduction

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont des pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique de consommation, et des souffrance d'organe de sévérité variable pouvant atteindre en particulier le cerveau, le rein ou le cœur. Les manifestations cliniques des syndromes de MAT sont liées à la formation de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artéioles de la microcirculation. Ceci aboutit à une hypoxie tissulaire responsable d'une souffrance d'organe. Dans tous les cas, le diagnostic doit être porté rapidement afin d'organiser une prise en charge spécialisée en urgence.

Les différents types de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU), ainsi que d'autres situations au cours desquelles une MAT peut survenir, telles que le HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) chez la femme enceinte, les MAT du post-partum, les MAT liées au cancer ou à certaines chimiothérapies, les MAT associées à des médicaments comme en particulier les anti-calciuriques, à des maladies autoimmunes systémiques, à des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques, et à certaines infections, en particulier l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce PNDS a pour objectif de décrire la prise en charge des différentes formes de PTT:

- Le PTT autoimmun (PTTi) ;
- Le PTT congénital (PTTc) ;
- Le PTT au cours de la grossesse.

Le PTT est donc une forme particulière de MAT qui se caractérise par une **thrombopénie profonde**, et par une **souffrance d'un ou plusieurs organes, en particulier le cerveau et le cœur**. Le PTT est une maladie rare, dont l'incidence est comprise entre un et deux cas/million d'habitants et par an ; sa prévalence est de 13 cas par million d'habitants. Cette maladie résulte d'un **déficit sévère en ADAMTS13**, qui est l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (VWF). Ce déficit peut être **constitutionnel** (en rapport avec des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13) ou **autoimmun** (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Dans la forme autoimmune, le PTT survient préférentiellement chez la femme (3 femmes pour 1 homme), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord sont davantage exposés. Les anticorps anti-ADAMTS13 surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement, ou peuvent persister en rémission et inhiber alors ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à un risque de rechute d'environ 40% au cours de la première année et de 74% à 7 ans, si des mesures préemptives ne sont pas proposées. Cela permet de comprendre **l'importance d'un suivi à long terme chez les patients ayant guéri d'un PTTi, afin de surveiller l'activité**

ADAMTS13 et identifier la récurrence d'un déficit sévère (activité ADAMTS13 <20%) précédant la rechute clinique, qui doit justifier un traitement préemptif pour corriger l'activité ADAMTS13. Ce traitement consiste à administrer un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B, typiquement le rituximab. Au cours du suivi à long terme, **les patients atteints de PTTi ont un risque accru de développer des comorbidités responsables d'un raccourcissement de leur espérance de vie** : pathologies cardiovasculaires, maladies autoimmunes systémiques survenant chez environ 10% des patients à 10 ans de suivi (typiquement lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren, plus rarement maladie de Still et sclérodémie systémique), et pathologies malignes. Un retentissement sur les fonctions cognitives et la thymie des patients est fréquent.

Dans la forme congénitale, la première poussée peut se voir dès la naissance (rechercher typiquement dans le carnet de santé une exsanguino-transfusion à la naissance pour ictère) ou dans l'enfance ; plus rarement le diagnostic se fait à l'âge adulte lors de complications viscérales. **La forme congénitale peut se manifester pour la première fois chez la femme enceinte** (50% des PTT survenant chez la femme enceinte lors d'une première grossesse sont d'origine congénitale).

Le PTT est une maladie grave et spontanément mortelle, mais son pronostic peut être excellent à condition d'assurer une prise en charge rapide et adaptée. Ainsi, les stratégies thérapeutiques actuelles permettent d'obtenir des taux de rémission de plus de 95%. **Jusqu'à l'initiation du traitement. Cependant, les patients sont à risque de mort subite, et la grande majorité des décès liés à un PTT survient à l'heure actuelle chez des patients n'ayant pas pu bénéficier d'un traitement à temps.** Il est donc important que tout praticien pouvant être confronté à cette pathologie, médecin généraliste ou spécialiste, soit sensibilisé à ce diagnostic malgré sa rareté, et connaisse le traitement de première intention.

2. Évaluation initiale

Elle est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- le médecin traitant qui peut le premier suspecter le diagnostic de PTT ou de MAT en général devant le tableau clinique et les anomalies biologiques;
- les services accueillant le patient, où le diagnostic est suspecté puis confirmé, et les diagnostics différentiels éliminés. Le pronostic (à partir de l'âge et les atteintes d'organe) sera évalué ;
- le centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) et/ou les centres constitutifs et de compétence, où il sera évalué sur l'anamnèse, la clinique et la biologie standard s'il s'agit plutôt d'une forme autoimmune ou congénitale de la maladie ;
- les spécialistes impliqués selon le type d'atteinte d'organe.

Le tableau clinique peut comprendre un **syndrome hémorragique** (du purpura/ecchymoses liés à la thrombopénie), des **signes d'anémie** (dyspnée, pâleur), et des signes de **souffrance viscérale** ; certains sont non spécifiques (céphalées, douleurs abdominales), d'autres traduisent une atteinte du système nerveux central (confusion, convulsions, déficit moteur focal pouvant être variable dans le temps et toucher successivement différentes régions du cerveau), ou rénale (insuffisance rénale, rarement oligurie ou anurie avec hypertension artérielle). Une atteinte cardiaque, se traduisant par des troubles du rythme, est possible. Une **phase prodromique** associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT.

La **thrombopénie**, typiquement profonde dans le PTT (< 30 Giga/L), contraste avec un taux de leucocytes normal ou élevé en rapport avec une polynucléose neutrophile. Il peut exister une **insuffisance rénale**, typiquement modérée dans le PTT (créatinine sérique < 200 $\mu\text{mol/L}$) alors qu'elle est sévère dans le SHU (créatinine sérique ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$).

L'**anémie** est normocytaire et régénérative (réticulocytes typiquement > 100 Giga/L), et associée à des **signes d'hémolyse** (bilirubine libre élevée, haptoglobine basse ou indétectable, taux de LDH élevé). L'hémolyse est **mécanique**, c'est-à-dire associée à la présence de schizocytes (ou fragments de globules rouges) sur le frottis sanguin. Le **test direct à l'antiglobuline** (anciennement appelé test de Coombs direct) est classiquement négatif.

Aspects diagnostiques importants :

La place du médecin traitant dans la démarche diagnostique est essentielle, car **il peut être amené à voir le patient en première intention si celui-ci ne présente qu'un tableau hématologique seul, ou associé à des signes cliniques encore discrets. Dans ce contexte, il est important pour le médecin traitant de ne pas conclure à l'origine autoimmune des cytopénies, et d'adresser en urgence le patient en milieu hospitalier pour débiter un traitement en attendant de pouvoir établir le diagnostic de PTT grâce au dosage de l'activité ADAMTS13.**

Le diagnostic de certitude peut nécessiter le recours au CNR-MAT et/ou à un de ses centres de compétence ou constitutifs (liste des centres disponible sur le site de la DGOS – www.sante.gouv.fr – ou du CNR-MAT – www.cnr-mat.fr).

3. Prise en charge du PTT à la phase aigüe

La prise en charge initiale d'un PTT, congénital ou autoimmun, ne s'envisage qu'en milieu hospitalier, le plus souvent en unité de soins intensifs. Elle nécessite une étroite collaboration entre le médecin spécialiste des MAT (réanimateur, hématologue, interniste, néphrologue, pédiatre) et le médecin hospitalier non spécialiste. Dans les cas difficiles, ces

praticiens devront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence des microangiopathies thrombotiques.

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique pour le médecin traitant sont de contribuer à la mise en route en urgence du traitement adéquat grâce à un diagnostic rapide et à l'organisation d'une hospitalisation en urgence dans la structure la plus proche, afin d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard diagnostique et thérapeutique. Dans la forme autoimmune de la maladie, le traitement consiste en l'association d'échanges plasmatiques (EP) (permettant d'apporter de la protéine ADAMTS13), de caplacizumab (neutralisant l'activité proagrégante du VWF) et d'immunosuppresseurs (corticoïdes et rituximab, permettant d'inhiber la formation d'anticorps anti-ADAMTS13). Dans la forme congénitale, il s'agit d'apporter de la protéine ADAMTS13 grâce à des perfusions de plasma régulières afin d'éviter la présence de cytopénies et d'hémolyse, et de prévenir les lésions d'organe à long terme liées à la formation de microthrombi.

4. Suivi spécifique du PTT par le médecin généraliste au décours de l'épisode aigu

Si la prise en charge de la maladie à la phase aigüe est essentiellement hospitalière (détaillé dans le chapitre « Synthèse à l'intention des spécialistes »), **le médecin traitant a un rôle crucial dans le suivi du patient au long cours :**

1) Pour les deux formes de la maladie (autoimmune et congénitale) :

- Le médecin traitant fait les **démarches de prise charge dans le cadre de l'ALD** ;
- Il favorise une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de PTT ;
- Il assure en partie le **soutien psychologique** et doit limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socio-professionnelles, et ainsi maintenir la meilleure qualité de vie possible ;
- Il doit **connaître les éventuels facteurs déclenchants d'un épisode** (vaccins, infections, geste chirurgical...) surtout en contexte de déficit sévère en ADAMTS13 connu, et demander en urgence une NFS plaquettes en cas de suspicion de rechute. Une thrombopénie ou des cytopénies justifient **d'adresser le patient en milieu hospitalier en urgence**;
- Concernant la vaccination, **le médecin traitant doit discuter avec le médecin spécialiste tout projet de vaccination selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique**. Les vaccins constituant un facteur déclenchant de rechute chez des patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13, il est important de ne pas réaliser ceux-ci chez des patients en l'absence de mesure visant à corriger au moins partiellement l'activité ADAMTS13 (idéalement à des taux $>20\%$). Dans le PTTc, les vaccins devront être administrés au décours immédiat d'une perfusion de plasma. Dans le PTTi, le vaccin doit être préférentiellement administré quand le patient a une activité ADAMTS13 $\geq 20\%$, et si possible à distance suffisante

d'un traitement par rituximab pour permettre une réponse vaccinale optimale. La vaccination anti-pneumococcique est recommandée dans la mesure où environ la moitié des patients peut nécessiter un traitement par rituximab de manière répétée au cours du suivi, voire pour certains une splénectomie. Cette vaccination repose sur le vaccin Prévenar13[®] suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumovax[®] ; il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est fortement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de traitement répété par rituximab. **Le PTT ne représente pas une contre-indication à la vaccination contre le SARS-COV-2 tout en nécessitant les précautions inhérentes aux autres vaccins.** Chez l'enfant ayant un PTTc, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste afin de couvrir les injections vaccinales avec une perfusion de plasma.

- Le médecin traitant doit **surveiller et prendre en charge précocement les facteurs de risque cardiovasculaires au cours de la vie.** Dans ce sens, des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement au cours du suivi :

Glycémie à jeun,

Bilan lipidique (cholestérol total, HDL- et LDL-cholestérol ; triglycérides),

Electrocardiogramme,

Selon le terrain et après avis cardiologique : échographie cardiaque, test d'effort, coronarographie, etc...

Le rythme de cette surveillance est à adapter selon le risque sous-jacent et le terrain.

- Enfin, dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin traitant traite les maladies intercurrentes en relation avec la pathologie et le terrain, en collaboration avec le médecin spécialiste ou le médecin du centre de référence et/ou de compétence.

2) Dans le PTTi :

- Le médecin traitant insiste auprès du patient sur la nécessité **d'adhérer au programme de surveillance régulière de l'activité ADAMTS13**, organisée en milieu hospitalier, et qui permet de prévenir les rechutes ;

- Il doit également dépister, prévenir et prendre en charge précocement les infections pouvant compliquer le traitement par rituximab, ainsi que les autres comorbidités pouvant survenir au cours du suivi : **maladies autoimmunes systémiques et pathologies malignes** ;

- Après avis gynécologique, il propose une **contraception en évitant par précaution ceux contenant des œstrogènes**, dont le rôle dans la survenue d'un PTTi est suspecté.

5) Dans le PTTc :

- Le médecin traitant doit rechercher et prévenir la survenue des atteintes progressives d'organe, secondaires aux lésions ischémiques chroniques témoignant d'apports insuffisants en plasma thérapeutique (troubles neuro-cognitifs et syndrome dépressif, insuffisance rénale, cardiopathie, rétinopathie ischémique...) ;

Il est important pour le médecin traitant de rechercher l'ensemble des comorbidités dans le cadre du suivi au long cours, puisqu'elles participent à une réduction de l'espérance de vie des patients ayant survécu à un épisode de PTT quelle qu'en soit sa forme.

Ce suivi est multidisciplinaire et coordonné par un médecin spécialiste des MAT, en lien avec le médecin généraliste, le médecin hospitalier de proximité, et le réseau régional de centres de compétence ou le centre national de référence pour les cas les plus difficiles, les correspondants hospitaliers de différentes spécialités, et avec l'aide de différentes professions paramédicales et médico-sociales. L'information des patients et de leur entourage sur la maladie, le risque de rechutes et les manifestations qui doivent constituer des signes d'alerte fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

5. Informations utiles

Tous les professionnels de santé et les patients peuvent être informés de l'existence des associations de patients.

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé: www.has-sante.fr/, rubrique ALD ;

- Centre de Référence pour la prise en charge des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) : www.cnr-mat.fr

- Informations générales : www.orphanet.net/ (rubrique microangiopathies thrombotiques [terme générique])

- Société Française d'Hématologie (SFH): <https://sfh.hematologie.net/>

- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) : <https://www.snfmi.org/>

- Association de patients : assocadamts13@hotmail.com

- Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :

Email: contact@marih.fr - Site internet: www.marih.fr

Facebook: [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH) - Twitter: [@Filiere_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)

- Association canadienne des patients atteints de PTT : answering TTP : <https://www.answeringttp.org/>