Diagnostics différentiels du PTT à l'admission : étiologies et impact sur l'évolution des patients. Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques

Maximilien Grall

▶ **To cite this version:**

Maximilien Grall. Diagnostics différentiels du PTT à l'admission : étiologies et impact sur l'évolution des patients. Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01355151

HAL Id: dumas-01355151

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01355151

Submitted on 22 Aug 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2016 **N°**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

GRALL Maximilien

Né le 6 Juin 1986 à Versailles

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/06/2016

Diagnostics différentiels du PTT à l'admission : étiologies et impact sur l'évolution des patients

Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques

PRESIDENT DE JURY : Pr Hervé Levesque

DIRECTEUR DE THESE : Dr Ygal Benhamou

MEMBRES DU JURY : Pr Paul Coppo

Pr Fabrice Jardin

Dr Steven Grangé

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre jusque 01/11/15))*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie

Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie

Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie

Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mr François **HALLOUARD**	Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZ**	Biochimie
Mme Maïté **NIEPCERON**	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Lucille **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Merci au Pr LEVESQUE, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez accompagné durant toutes ces années d'internat. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre pédagogie. J'ai énormément appris à vos côtés.

Merci au Pr COPPO, qui a accepté de superviser cette étude et de nous donner son avis de référence sur le sujet. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci au Pr TAMION, pour m'avoir permis de découvrir la réanimation médicale. Je vous remercie pour votre investissement, votre disponibilité et la confiance que vous avez placée en moi. Et merci surtout de me permettre de continuer à me former à vos cotés en tant que chef de clinique dans votre service.

Merci au Pr JARDIN, pour votre simplicité et votre gentillesse. J'ai appris à aimer l'hématologie à vos cotés. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Steven de m'avoir encadré pendant mon stage de réanimation ainsi que pour mon mémoire. Je te remercie de ta disponibilité, et ta gentillesse ainsi que d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. A bientôt en réa.

Merci à Ygal, pour ton aide sur ce long travail. Mais surtout merci pour ta pédagogie, ta disponibilité, tes précieux conseils et ta bonne humeur durant toutes ces années. Tu as cru en moi et j'espère pouvoir continuer à travailler à tes côtés.

Merci au Pr AZOULAY, d'avoir accepté ma demande d'interchu. Votre expérience et votre dynamisme m'ont permis d'évoluer. J'espère me montrer digne de votre enseignement.

Merci aux professeurs CARON, CHASSAGNE, TILLY, aux docteurs BESSIN et DELASTRE ainsi qu'à leur équipe respective. Vous m'avez tellement apporté durant toutes ces années que ce soit sur le plan professionnel mais aussi humain. Merci profondément.

Merci à tous les médecins du service de médecine interne de Rouen pour votre formation. Ces années ont été riches en enseignement mais aussi en situations causasses !

Merci aux différentes équipes paramédicales, des différents services où je suis passé, qui ont supporté mon écriture durant ces 5 longues années. Et particulièrement à toute l'équipe du MIVAT dirigée par madame Brigitte pour tous ces bons moments. Merci à vous.

Merci aussi à l'ensemble des médecins du CNR MAT et de leurs équipes régionales sans le soutien desquels ce genre de travail sur des pathologies rares n'est tout simplement pas possible.

Merci à Sandrine sans laquelle ce travail et beaucoup d'autres n'auraient pas été possible.

Merci à tous mes co-internes avec qui j'ai eu plaisir de travailler tout au long de ces années. Vous remercier individuellement prendrait trop de temps mais sachez que j'ai apprécié tous ces moments avec vous. Je n'en garderai que des bons souvenirs. A très bientôt pour de nouvelles aventures.

Merci à mes amis d'enfance, Jonathan, Emmanuel, Thibault, Sébastien. Même si la distance nous sépare je pense toujours bien à vous.

Merci à l'équipe PO : Emmanuelle, Vero sans accent, Pauline, Guillaume, Clotilde, Nelly, Marie Robert pour tous ces bons moments passés durant l'externat.

Merci à l'équipe du ski : Flore, Lolo, Sophie, Rodolphe, Cécile et Adrien. Je suis très heureux de vous avoir rencontré. J'ai tellement de bons souvenirs à vos côtés. A bientôt à la crèche, n'est-ce pas Rodolphe ?

Merci à Vincent pour son amitié sans faille. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles. Plein de bonheur aux jeunes mariés !

Merci à Gilles mon siamois, que de moments passés ensemble. Tu es un ami précieux. Je suis heureux que tu aies trouvé le bonheur avec Aurore. A bientôt sur Rouen j'espère.

Merci à mes parents, j'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes.

Merci à mes grands-parents d'avoir pris soin de moi et de m'avoir permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je sais que tu aurais été fier de moi Papy. Merci infiniment.

Merci à ma nouvelle famille : Anne Saucisse et son amour des moustiques, Catherine, Alain, Clément, François, Florentin, Marion et Charles. Je vous remercie de m'avoir si bien accueilli chez vous.

Merci à Amandine d'être à mes côtés et de me soutenir jours après jours. Merci pour ton amour et ta confiance. J'espère être un bon père pour notre fille. Je t'aime.

Merci à vous tous.

Tables des matières

Introduction p20

Généralités sur le PTT p22

Classification des MAT p22

Historique du PTT p23

Physiopathologie p24

Epidémiologie p31

Présentation clinico-biologique p32

Traitement et pronostic p38

Rationnel de l'étude p53

Etude PTT du centre de référence national p54

Matériel et méthodes p54

Résultats p58

Discussion p72

Conclusion p76

Bibliographie p77

Résumé p88

Liste des Figures

Figure 1 : Classification des MAT en fonction du déficit en ADAMTS 13. .....p23
Figure 2 : Physiopathologie du PTT p31
Figure 3 : Algorithme thérapeutique du PTT.....p47
Figure 4 : Approches thérapeutiques actuelle et émergente pour le PTT et leurs cibles p50
Figure 5 : Design de l'étude p59
Figure 6 : Pathologies auto-immunes associées au PTT dans la population générale p63
Figure 7 : Délai de normalisation des plaquettes en fonction de l'erreur diagnostique initiale p69
Figure 8 : Erreurs diagnostiques au cours du temps p70
Figure 9 : Erreurs diagnostiques en fonction de l'expérience du centre référent ..p71

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques du PTT issues des registres Britannique et Français.....p34
Tableau 2 : Définitions de l'évolutivité d'un PTT sous traitement p42
Tableau 3 : Principaux facteurs prédictifs de mortalité au cours du PTT.....p51
Tableau 4 : Caractéristique de la population étudiée p60
Tableau 5 : Causes des erreurs diagnostiques. p61
Tableau 6 : Traitement initial des erreurs diagnostiques p62
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale p64
Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale. p65
Tableau 9 : Caractéristiques biologiques des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale p66
Tableau 10 : Traitements des patients selon l'erreur diagnostiques initiale p67
Tableau 11 : Evolution des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale p68

Abréviations

ADAMTS13 : A Desintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-I motifs

CAPS : Syndrome catastrophique des anti phospholipides

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée

EMP : microparticule endothéliale

EP : Echange Plasmatique

FVW : Facteur de Von Willebrand

HTA : Hypertension artérielle

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

MAT : Microangiopathie thrombotique

MVO : Maladie veino occlusive

NAC : N-acétylcystéine

PFC : Plasma Frais Congelé

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

SAPL : Syndrome des anti phospholipides

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

TDA : Test Direct à l'Antiglobuline

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

TLR : Toll Like Receptor

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique intravasculaire mécanique, d'une thrombopénie périphérique et d'une défaillance d'organes de sévérité variable. L'incidence annuelle est de 4 cas pour 1 million d'habitants et la mortalité reste élevée (environ 15%) malgré les progrès thérapeutiques récents (échanges plasmatiques et utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20) (1). Les facteurs de risques de décès ne sont pas encore parfaitement connus. Néanmoins, certaines présentations clinico-biologiques (atteinte cérébrale, atteinte rénale, thrombopénie profonde, élévation franche des LDH, âges des patients) sont pressenties comme étant de mauvais pronostic (2).

La physiopathologie de la microangiopathie s'explique par l'accumulation de multimères de facteur Von Willebrand (FVW) de très haut poids moléculaire dans les vaisseaux de la microcirculation aboutissant à une agression endothéliale et à la formation de thrombi plaquettaires responsable d'une ischémie d'aval.

La compréhension récente des mécanismes du PTT a considérablement avancé grâce à l'identification d'une métalloprotéase responsable du clivage des multimères de facteur de Willebrand, appelée ADAMTS 13 (A Desintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-I motifs). Depuis, il est établi que la plupart des patients atteints de PTT présentent un déficit sévère en ADAMTS 13, alors que le déficit est modéré voire inexistant dans les autres formes de MAT. L'étude des mécanismes de ce déficit a pu identifier deux causes principales : l'existence de mutations du gène ADAMTS13 d'une part (3) et d'autre part la présence d'auto-anticorps dirigés contre la protéase, inhibant l'activité enzymatique de celle-ci (4). La découverte de ces auto-anticorps, en général inhibiteurs, a permis

d'individualiser une forme dite auto-immune de PTT responsable de près de 75 % des PTT acquis de l'adulte (5).

Le PTT est une maladie systématiquement mortelle en l'absence de traitement spécifique et nécessite de ce fait d'être diagnostiqué précocement. Seule la mesure de l'activité ADAMTS13 permet de confirmer le diagnostic, malheureusement ce dosage n'est pas disponible en urgence et conduit à certaines errances diagnostiques. Ainsi, malgré la publication d'un score diagnostique prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS13 (6), le PTT reste à ce jour encore un diagnostic difficile surtout à la phase précoce. Enfin, certaines présentations cliniques incomplètes ou bien l'existence de cytopénies auto-immunes dont l'incidence est 3 à 8 fois plus élevée que celle du PTT (7) sont autant de situations pouvant induire une erreur diagnostique. Ainsi, nous avons mené ce travail à partir de la base de données des MAT du centre national de références des microangiopathies thrombotiques dont les objectifs étaient de décrire la population PTT initialement diagnostiquée à tort comme une cytopénie auto-immune et d'analyser leur devenir.

Généralités sur le PTT

I - Classification des microangiopathies thrombotiques :

Le terme de MAT définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, d'une thrombopénie périphérique et d'une défaillance d'organe de sévérité variable.

Les deux principales pathologies constituant le syndrome de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais d'autres pathologies répondent aux critères de MAT comme le HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) syndrome chez la femme enceinte. Un syndrome de MAT peut également survenir au cours de différentes pathologies tumorales, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides, d'une thrombopénie induite par l'héparine de type 2, d'une hypertension artérielle (HTA) maligne, ou encore d'hémangiomes géants. (Figure 1)

Des avancées importantes dans la physiopathologie des MAT à permis d'améliorer la classification et surtout de développer des traitements spécifiques et efficaces de ces différentes pathologies survenant dans de multiples contextes (post-infectieux, tumoral, génétique, auto-immun, médicamenteux...).

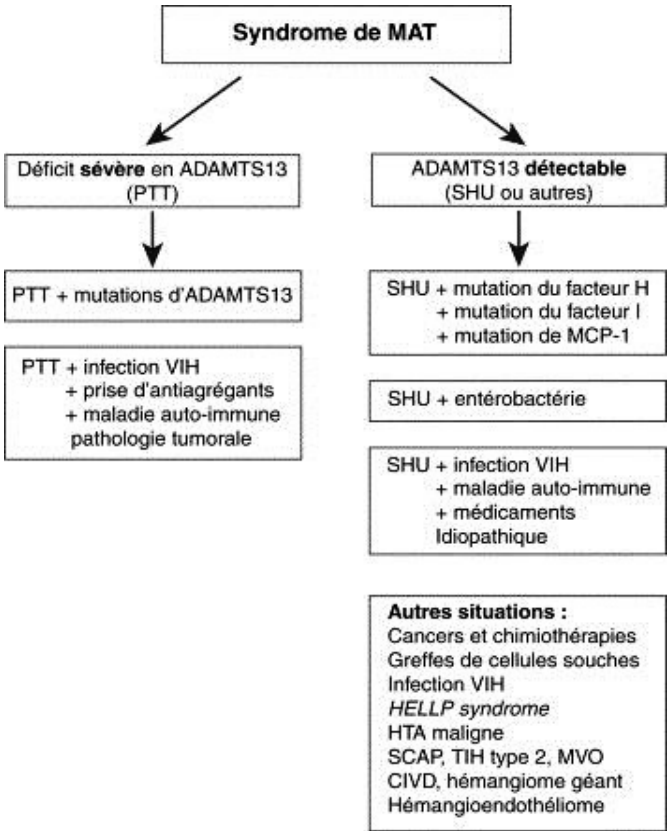

Figure 1. Classification des MAT en fonction du déficit en ADAMTS 13.

II - Historique :

La première description historique d'une MAT est faite par Moschowitz en 1924 (8) lorsqu'il décrit le cas d'une jeune fille de 16 ans présentant de la fièvre, une hématurie et des troubles neurologiques. A l'autopsie, de nombreux microthrombi vasculaires touchant différents organes avaient été retrouvés. Initialement, une cause toxique a été évoquée.

En 1936, 4 cas de thromboses plaquettaires disséminées dans les artérioles et les capillaires rapportés par Baehr et al. permettent d'établir le PTT comme une nouvelle entité clinique et d'identifier la thrombocytopénie comme l'élément central de la maladie. Une anomalie de la fonction rénale était par ailleurs mentionnée dans 2 de ces cas. Par la suite, les cas cliniques de PTT étaient presque uniformément basés sur une triade comprenant un

purpura thrombocytopénique, une anémie hémolytique et des manifestations neurologiques variées. Plus tard, en 1966, Amorosi et Ultmann ont décrit une pentade diagnostic associant une thrombocytopénie, une anémie hémolytique mécanique, des symptômes neurologiques, une dysfonction rénale et de la fièvre.

III – Physiopathologie :

La physiopathologie de la microangiopathie s'explique par un déficit sévère inné ou acquis d'une métalloprotéase appelée ADAMTS13 nécessaire au clivage des multimères de facteur de Von Willebrand (FVW). L'accumulation de ces derniers de très haut poids moléculaire dans les vaisseaux de la microcirculation aboutissant à une agression endothéliale et à la formation de thrombi plaquettaires responsable d'une ischémie d'aval (Figure 2).

1) Le facteur Willebrand

Le FVW occupe une place essentielle au sein des nombreuses protéines indispensables à l'hémostase primaire et à la formation du clou plaquettaire. Le gène du FVW se situe sur le chromosome 12 et son expression est limitée aux mégacaryocytes et principalement aux cellules endothéliales. La maturation du FVW comporte une succession complexe d'étapes aboutissant à la formation d'une glycoprotéine multimérique. Le FVW est stocké dans les granules alpha des plaquettes et dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales puis il est sécrété vers le sous-endothélium et vers le plasma.

Le FVW est constitué de multimères de différentes tailles, le plus petit étant un dimère (500 kDa) et le plus grand un multimère composé d'au moins 30 dimères (15000 KDa). Le profil multimérique du FVW varie en fonction de sa localisation : dans les compartiments

cellulaires (plaquettes et cellules endothéliales), le FVW est plus richement multimérisé que dans le plasma témoignant d'une protéolyse par un enzyme circulant, l'ADAMTS13.

Le FVW intervient de manière indirecte dans la coagulation en tant que protéine porteuse du facteur VIII en le protégeant d'une dégradation protéolytique rapide et en stabilisant son activité coagulante. Mais il joue aussi un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en servant de médiateur pour l'agrégation plaquettaire et leur adhésion au sous-endothélium activé après une lésion vasculaire quelconque.

Ces fonctions sont dépendantes d'interactions spécifiques entre les domaines fonctionnels du FVW et ses ligands (F VIII, collagènes, GPIb, GPIIb/IIIa plaquettaires). Par ailleurs, les fonctions du FVW dans l'hémostase sont aussi fortement régulées par les conditions hémodynamiques locales. En effet, les forces de cisaillement élevées (shear stress) régnant dans la microcirculation induisent des changements conformationnels du FVW, le faisant passer d'une forme globulaire ou peu de sites de liaisons plaquettaires sont exposés à une forme étendue favorisant l'exposition et l'adhésion, en particulier des plaquettes circulantes (9).

De nombreux facteurs influencent le taux plasmatique de FVW : les groupes sanguins, l'ethnie, l'âge et le statut hormonal. Le FVW est plus bas chez les sujets de groupe O Lewis sécréteurs et chez les sujets blancs. Il est sensible aux oestro-progestatifs et donc plus élevé chez la femme et pendant la grossesse.

Porteur d'une structure proche de certaines protéines de l'inflammation, il est augmenté de manière aspécifique en cas de syndrome inflammatoire. De plus, étant contenu principalement dans les cellules endothéliales, il est augmenté en cas de pathologie entrainant une souffrance chronique de l'endothélium comme au cours des maladies auto-immunes.

Dans le cas du PTT, Moake (10) est le premier en 1982 à avoir proposé un lien entre la présence dans le plasma des patients PTT de multimères de très hauts poids (THPM) et la

symptomatologie thrombotique observée. Il faudra attendre 1996 pour la découverte d'une protéase régulant la formation de ces multimères.

2) ADAMTS13

C'est en 1998 que Furlan (11) et Tsai (4) découvrent simultanément une protéase qui clive spécifiquement le FVW en un site unique localisé entre la tyrosine 1605 et la méthionine 1606 du domaine A2 du FVW. En 2001, elle est purifiée à partir de plasma humain par deux équipes indépendantes (12-13) et identifiée comme la 13ème nouvelle métalloprotéase de la famille ADAMTS. Parallèlement, son gène est identifié grâce au séquençage et à une stratégie de clonage positionnel dans les familles présentant des PTT congénitaux et est localisé sur le bras long du chromosome 9 (9q34). Il contient 29 exons et mesure environ 37kb. La synthèse est assurée par le foie, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les plaquettes. Les mutations du gène ou la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires peuvent entrainer une diminution ou une augmentation importante de la protéase.

La seule fonction connue d'ADAMTS13 est le clivage spécifique du FVW, en particulier dans sa forme multimérique. Ces multimères restent alors accrochés à la surface des cellules endothéliales, probablement grâce à la P-sélectine, avant d'être clivés par ADAMTS13 au niveau de leur domaine A2, laissant en circulation des multimères de taille plus petite (500kDa à 20000 kDa) et de moindre pouvoir adhésif. Ce clivage protéique est indispensable à la prévention de la formation spontanée d'agrégats plaquettaires dans les micro-vaisseaux, et à la limitation de la taille du clou plaquettaire formé.

3) Dysfonction endothéliale au cours du PTT

A l'état physiologique, l'endothélium possède, outre ses propriétés anti-inflammatoires, anti-adhésives et vasomotrices une capacité de thrombo-résistance. Lors de son activation, il acquiert un phénotype pro-coagulant par le biais d'expression de molécules d'adhésion. En présence d'une lésion endothéliale, le FVW participe à l'adhésion plaquettaire en formant un pont moléculaire entre la matrice sous-endothéliale et le complexe GP1b Alpha situé sur la membrane des plaquettes. En situation physiologique, ADAMTS 13 clive les FVW de haut poids moléculaire en éléments de plus petites tailles (de 176 kDa à 140 kDa) moins thrombogènes, prévenant ainsi l'agrégation plaquettaire spontanée et la formation de microthrombi. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du ratio FVW/ADAMTS13 dans le plasma des patients atteints de PTT (14). Ceci participe à la formation de thrombi dans les micro-vaisseaux, ce qui renforce les forces de cisaillement, augmentant de ce fait l'activation de la cellule endothéliale et la cascade de coagulation. Ainsi, au cours du PTT, il existe une auto-amplification des phénomènes thrombotiques du fait d'une agression endothéliale permanente. Ces éléments suggèrent que le PTT serait déclenché par l'accumulation des multimères de FVW en l'absence d'une activité suffisante de la protéase ADAMTS13 et sont en faveur d'un rôle déterminant de l'endothélium dans la genèse et l'amplification des complications vasculaires de la maladie. L'implication de l'endothélium vasculaire dans le PTT a été rapportée par de nombreuses équipes sous des aspects très différents.

Tout d'abord, des observations anatomopathologiques ont rapporté au cours du PTT une atteinte cytotoxique directe des cellules endothéliales en objectivant l'existence d'un gonflement et d'un détachement des cellules endothéliales bordant la paroi vasculaire, accompagnés de phénomènes de nécrose. Par la suite, la détection à la phase aiguë du PTT de cellules endothéliales circulantes a confirmé ce phénomène lésionnel (15). En outre, des

microparticules endothéliales (EMP) à la fois marqueurs de dysfonction endothéliale mais également acteurs de l'agrégation plaquettaire sont libérées en quantité significative dans le plasma des patients (16). La conjonction de ces explorations associées à la détection de progéniteurs endothéliaux dans le plasma a abouti au concept de vasculo-compétence selon lequel l'équilibre entre les phénomènes lésionnels et régénératifs de l'endothélium conditionnerait le maintien de l'intégrité endothéliale. Enfin, l'apoptose semble être un mécanisme précoce pouvant expliquer ces lésions endothéliales. Il a été démontré que le plasma des patients atteints de PTT induisait une apoptose sélective des cellules endothéliales, rénales et cérébrales. Cette apoptose est liée à l'expression de la molécule d'apoptose Fas (CD95) à la membrane des cellules endothéliales (95). Ainsi, l'implication d'une dysfonction endothéliale dans le PTT ne semble pas pouvoir être remise en cause.

4) Théorie du « double hit »

Des études cliniques et expérimentales dans des modèles murins de PTT ont montré qu'un simple déficit en ADAMTS13 associé à la présence des multimères de FVW ne suffisait pas à développer un PTT (17). Ainsi, certains patients porteurs d'une forme héréditaire responsable d'une activité ADAMTS13 effondrée ne développent la maladie qu'à l'adolescence ou lors d'une situation de stress (grossesse, sepsis sévère, chirurgie) (18). De même, dans les modèles murins génétiquement déficients en ADAMTS 13, une stimulation par une injection de Shigatoxine est le plus souvent nécessaire pour reproduire les symptômes de PTT (19) et ce, malgré la présence de FVW de haut poids moléculaire dans le plasma des souris (20). Enfin, un facteur déclenchant souvent de nature infectieuse, a été fréquemment retrouvé dans les jours précédant les manifestations cliniques du PTT (21). Ainsi l'influence de facteurs systémiques pouvant engendrer une activation de l'endothélium semble

l'hypothèse la plus plausible (22). Certaines cytokines inflammatoires comme le TNF alpha, l'IL8 et l'IL6 peuvent stimuler la sécrétion des FVW de haut poids moléculaire par les cellules endothéliales et ont été incriminées dans la genèse de la pathologie (23). Ces arguments ont naturellement conduit certains auteurs à impliquer les récepteurs Toll like (TLR) dans la physiopathologie du PTT. Dans une étude récente du centre national de référence (24) portant sur 280 patients PTT, ou 41% des patients ont présenté des signes infectieux, l'association avec deux haplotypes du TLR9 suggérait une susceptibilité plus grande de déclencher par la voie infectieuse un épisode de PTT (24).

Enfin, le relargage par les neutrophiles en situation infectieuse de nucléosomes, complexe composé d'ADN et d'histones et constituant les NET (Neutrophils Extracellular Traps) (25), joue un rôle important dans les défenses immunitaires en « piégeant » les bactéries. Elles peuvent également se lier aux plaquettes et aux érythrocytes, favorisant la thrombose chez la souris (26-28). Ces données ont été confirmées chez l'homme dans le cadre des thromboses associées au cancer (29) et des thromboses coronariennes (30). Dans l'étude de Fuchs (26) en 2012, l'analyse rétrospective des plasmas de patients atteints d'une MAT a démontré une corrélation entre les taux d'ADN circulants et d'histones, constituants du NET, et l'évolution clinique et biologique. Cependant, les composants du NET peuvent être aussi relargués par les tissus nécrosés plutôt que directement en post infectieux. Ainsi, malgré leur rôle in vitro et leur présence dans les situations thrombotiques, il est difficile actuellement de conclure de façon formelle à leur implication dans le phénomène thrombotique du PTT et à un éventuel lien avec la fréquente stimulation immune infectieuse initiale.

5) Prédisposition génétique

Le PTT congénital ou « syndrome d'UPSHAW-SCHULMAN » concerne moins de 5% des PTT et est de transmission autosomique récessif. Il existe plus d'une centaine de mutations décrites dans la littérature (31).

Dans le PTT acquis, le mécanisme de rupture de tolérance du système immunitaire vis à vis de la protéine ADAMTS13 reste encore mal compris. Cependant, l'incidence accrue du PTT dans les populations noires africaines et antillaises et la description d'un PTT acquis chez deux jumelles (32) a suggéré l'existence d'un terrain génétique prédisposant. En 2010, le PTT acquis a été associé à certains loci du système HLA comme en particulier le locus portant les allèles DRB1*11 et DQB1*03. À l'inverse, d'autres loci comme le DRB1*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie (33-34).

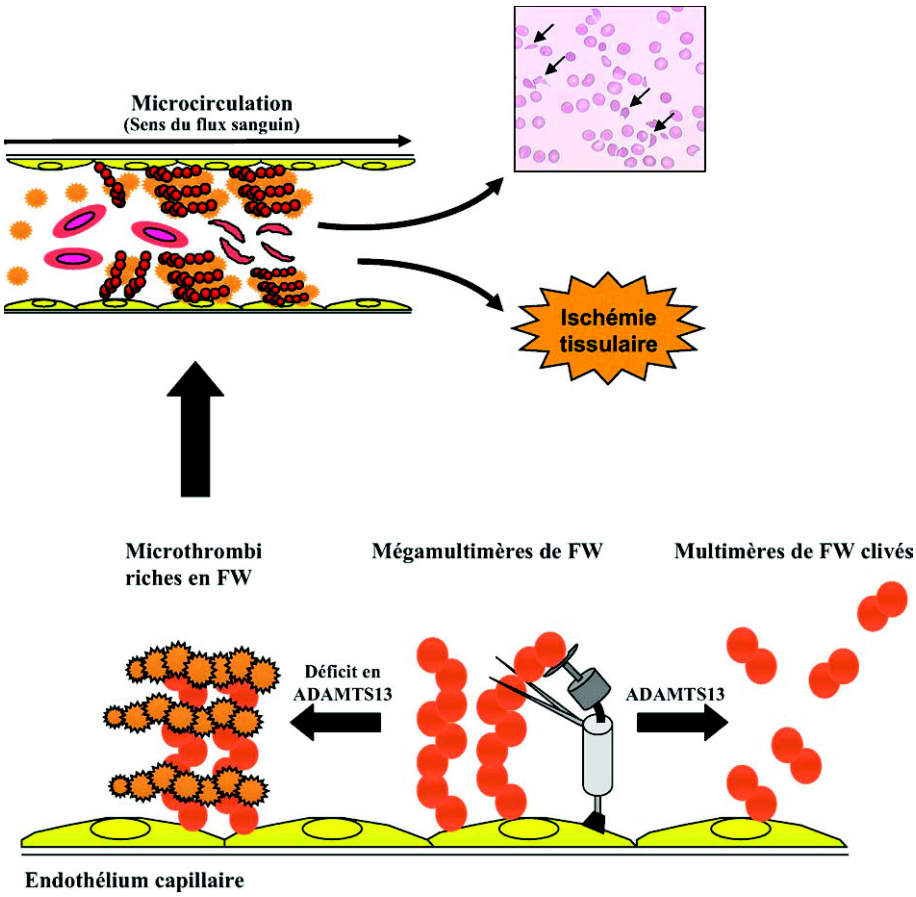

Figure 2. Physiopathologie du PTT

IV - Epidémiologie :

L'incidence du PTT est évaluée entre 4 et 13 cas par million d'habitants et par an (5), avec une prédominance féminine, et un sexe ratio estimé à 2/1. Le PTT survient généralement durant la quatrième décennie avec un pic d'incidence avant 50 ans. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord semblent davantage exposés (35).

Le PTT peut être classé en deux groupes : primaire et secondaire. Dans une étude récente du centre de référence de 772 patients (36), la moitié avait un PTT d'origine idiopathique tandis que l'autre moitié était associée à un contexte clinique particulier : principalement des infections, des pathologies auto-immunes, des cancers ou des grossesses. Il a également été décrit de rares cas de PTT secondaires à une greffe de moelle

hématopoïétique, une infection au virus du VIH ou une cause médicamenteuse comme la ticlopidine ou le clopidogrel. 75% des PTT étaient d'origine auto-immune avec présence d'anticorps anti ADAMTS13 positifs, dès le diagnostic dans 96% ou lors du suivi dans 4% des cas. Chez 21 % des PTT il n'était pas retrouvé d'auto-anticorps. Chez ces patients les mécanismes physiopathologiques restent encore mal compris.

Les formes héréditaires sont rares et représentent moins de 3% de la cohorte française. Les diagnostics de syndrome d'Upshaw-Schulman découverts à l'âge adulte se déclarent exclusivement durant les grossesses. Ces patientes présentant une mutation p.Arg1060Trp particulière différente de celles observées dans les formes à révélation précoce (5).

V - Présentation clinico-biologique :

Les manifestations cliniques du PTT doivent être bien connues des cliniciens car le diagnostic doit être posé dans des délais brefs pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée en urgence. Les cinq signes essentiels rapportés dans les descriptions historiques, associent fièvre, manifestations neurologiques, atteinte rénale, anémie hémolytique et thrombopénie périphérique. Cette association diagnostique n'est présente que chez 40% des patients (37).

De manière générale, un PTT devra être systématiquement évoqué devant une bicytopénie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organes en particulier neurologique et/ou rénale. Dans ce contexte, un antécédent de maladie auto-immune est également en faveur du diagnostic. Une étude récente du centre de référence (38) a permis de montrer une incidence de 21% de pathologies auto-immunes associées au PTT acquis. Le diagnostic de maladie auto immune précédait celui du PTT dans 43% des cas, ou était

découvert au diagnostic du PTT dans 28% des cas. L'expérience française a permis de montrer qu'il s'agissait principalement de lupus érythémateux systémique (40%), de syndrome de Gougerot Sjögren (13%), de connectivite mixte ou de thyroïdite auto-immune (10%).

1) Signes cliniques

Le début de la maladie est classiquement brutal. 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 fièvre est présente dans 59 à 98% des cas et peut égarer initialement le diagnostic vers une cause septique avec retentissement viscéral et hématologique (thrombopénie de consommation, CIVD...).

Les fréquences des principales atteintes d'organes sont résumées dans le tableau 1 et sont issues du registre national britanniques et français.

	UK Registry TTP 2008	**Registre Français PTT 2016**
Nombre	178	772
Femmes	75%	68%
Age médian	39 ans	43 ans
Atteintes SNC	81%	61%
Atteintes cardiaques	42%	31%
Atteintes rénales	30%	40%
Décès	8.5%	12%

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques du PTT issues des registres Britannique et Français

Classiquement l'atteinte neurologique est la plus fréquente (84 à 92% des cas) et regroupe une grande variété sémiologique allant du tableau de confusion avec obnubilation, céphalées, troubles de la conscience jusqu'au coma. Des déficits sensitifs ou moteurs peuvent être observés, souvent synonymes de mauvais pronostic. Enfin un tableau de crise comitiale est inaugural dans près de 20% des cas.

L'atteinte rénale est quant à elle le plus souvent modérée au cours du PTT contrairement aux tableaux de SHU. Une insuffisance rénale est présente dans 50% des cas selon les séries (6,39-41). Il s'agit le plus souvent d'une atteinte vasculaire.

Outre les 2 atteintes principales, tous les organes peuvent être concernés. Néanmoins, l'une d'entre elle, l'atteinte cardiaque est particulièrement intéressante, d'une part par la gravité qu'elle impose et d'autre part, par le fait qu'elle fut longtemps méconnue ou peu recherchée. Les séries mentionnent une atteinte cardiaque dans 15 à 60% des cas de PTT (42-46). Dans une série rétrospective de 74 patients (47), 41% (13/32) des patients ayant un PTT idiopathique et traités par EP, ont eu un infarctus du myocarde, documenté par les symptômes, les anomalies électro-cardiographiques et l'augmentation du taux de troponine. Ce dernier était diagnostiqué en moyenne 2 à 11 jours après le début des EP et 46% des patients sont décédés. L'atteinte cardiaque aurait également un rôle pronostic. Hugues et al. (45), ont montré qu'un taux de troponine supérieur à 0,1 µ/L associé à un taux d'anticorps anti-ADAMTS13 de type IgG très élevé, seraient associés à une augmentation de la morbi-mortalité. Plus encore, d'après l'étude de Benhamou et al. (44), un taux de troponine Ic supérieur à 0.25 µg/L était décrit comme seul facteur indépendant prédictif de mortalité en analyse multi variée (OR 2.87; IC95% 1.13–7.22; P= 0.024) et de rechute (OR 3.03; IC95% 1.27–7.3; P = 0.01).

2) Signes biologiques :

Les principales anomalies biologiques définissent le syndrome de MAT sont la thrombopénie et l'anémie. La thrombopénie est constante, profonde, le plus souvent inférieure à 20 g/L. Par contre le syndrome hémorragique est peu sévère voire absent à l'exception du purpura. L'anémie est par définition hémolytique, profonde et régénérative. La présence de schizocytes est la règle, cependant leur absence n'élimine pas le diagnostic.

a) Activité ADAMTS13:

L'étude de l'activité ADAMTS13 est à réaliser devant tout syndrome de MAT car elle permet de différencier les MAT « type PTT » des autres. En effet, le déficit sévère en ADAMTS13 (<5%) possède une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic de PTT, puisque que l'activité ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans la majorité des cas de SHU (11,48), mais aussi au cours des autres syndromes de MAT comme le HELLP syndrome, le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Une activité ADAMTS13 diminuée de l'ordre de 20 à 40% peut se voir au cours de différentes situations pathologiques comme la coagulation intra-vasculaire disséminée, la cirrhose hépatique, le purpura thrombopénique idiopathique et le lupus érythémateux disséminé non compliqué de MAT (37). Cette activité peut également été abaissée classiquement entre 40 et 50% chez le sujet âgé, le nouveau-né, la femme enceinte ou en période postopératoire.

Coppo et al. ont rapporté que l'association de 3 facteurs biologiques (créatininémie ≤ 200µmol/L, plaquettes ≤ 30 000/mm3 et anticorps antinucléaires présents) était prédictive d'un déficit sévère en ADAMTS13 (6). Ainsi, la reconnaissance d'un déficit sévère en ADAMTS13 est nécessaire pour faciliter le diagnostic précoce de PTT et pour identifier des sous-groupes de patients relevant probablement d'un traitement plus agressif.

b) Auto-anticorps ciblant ADAMTS13:

L'activité protéolytique d'ADAMTS13 est mesurée par la détection d'anticorps inhibiteurs, dits neutralisants à l'aide de tests fonctionnels plasmatiques réalisés in vitro (mélange de plasma témoin et du plasma d'un patient atteint de PTT). À l'heure actuelle, l'absence de standardisation et la reproductibilité limitée du test rendent difficile

l'interprétation des résultats d'une équipe à l'autre et d'une publication à l'autre. Dans environ un tiers des cas, les auto- anticorps anti-ADAMTS13 identifiés par technique Elisa n'ont pas d'activité inhibitrice (49). Le mécanisme par lequel ces anticorps altèrent l'activité ADAMTS13 reste hypothétique : opsonisation de la protéase et diminution de sa demi-vie ou inhibition de la liaison de la protéine à l'endothélium. De plus, il semblerait que la nature isotypique de l'anticorps et notamment l'isotype IgA aurait un effet pathogène plus marqué (50).

La distinction entre anticorps neutralisants et non-neutralisants a probablement des répercussions cliniques. En effet, plusieurs équipes, rapportent que les anticorps avec activité neutralisante sont associés à des formes plus graves de PTT, caractérisées par un délai de normalisation plus long de la numération plaquettaire, par des volumes de plasma plus importants pour obtenir une rémission et par des épisodes de rechutes précoces pendant le traitement ou à chaque tentative d'espacement ou d'arrêt des échanges plasmatiques (51-53). Cependant, il semblerait que d'autres facteurs soient nécessaires pour l'induction d'un PTT. En effet, dans un modèle murin déficitaire en ADAMTS13, un PTT ne se développe pas malgré la présence de multimères de FVW (20). De plus, le suivi de certains patients ayant fait une première poussée de PTT montre qu'un déficit en ADAMTS13 associé à un auto-anticorps inhibiteur peut persister alors qu'ils sont en rémission clinique. Enfin, certains patients porteurs d'un déficit constitutionnel en ADAMTS13 ne feront une poussée de PTT qu'à l'adolescence, voire à l'âge adulte et voire exclusivement lors des grossesses (5). D'autres facteurs interviendraient donc dans le déclenchement et la modulation de l'expression clinique de la maladie.

VI - Traitements et pronostics :

Le traitement du PTT est toujours une urgence vitale et doit être débuté sans attendre la confirmation biologique obtenue par la mesure effondrée de l'activité ADAMTS13. L'importance de survenue des complications au cours de premiers jours nécessite une prise en charge en soins intensifs immédiate pour débuter le traitement.

1) Traitement initiaux :

La pierre angulaire du traitement du PTT repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques (EP) en urgence, qui permettent à la fois l'apport d'un grand volume de plasma et donc de protéase du FVW mais également la clairance des multimères de grandes tailles de FVW et des auto anticorps anti ADAMTS13.

a) Plasmathérapie :

C'est en 1991 qu'une étude randomisée (54) a comparé pour la première fois, un traitement par plasma frais congelé seul (PFC) versus un traitement par PFC associé à des EP, montrant ainsi la supériorité des EP sur la survie à 6 mois (79 vs 49% : $p<0.002$)

Si les EP ne peuvent pas être réalisés en urgence, de grands volumes de plasma doivent être perfusés quotidiennement (15 à 30ml/kg). Cependant, les perfusions de plasma à de telles posologies peuvent entrainer une surcharge hydrosodée, une protéinurie de surcharge ou une hyperprotidémie potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité.

Dans tous les cas, le traitement journalier est à poursuivre jusqu'à la normalisation du chiffre des plaquettes (supérieur à 150 G/L pendant au moins 48 heures) avec des taux de réticulocytes et de LDH qui doivent être en décroissance. A ce moment, les échanges peuvent être espacés à un jour sur deux. La décroissance du rythme des EP doit être progressive. Une

reprise évolutive, se traduisant par une diminution des plaquettes et une remontée du taux de LDH, doit motiver à nouveau la réalisation d'EP quotidiens. La rémission est définie par la normalisation des plaquettes et des LDH et par une remontée de l'hémoglobine. La durée du traitement peut être variable : plusieurs dizaines d'échanges plasmatiques peuvent parfois être nécessaires.

b) Corticoïdes :

La place des corticoïdes dans le traitement du PTT varie selon les auteurs (54-56). Leur utilisation empirique s'appuie sur le fait que le PTT est souvent assimilé à une maladie auto-immune devant la présence d'anticorps dirigés contre l'ADAMTS13. Bell et al. ont rapporté que 52% des patients répondaient à une corticothérapie isolée (56). La tendance est donc de les utiliser en association au plasma, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune étude contrôlée permettant d'affirmer que cette association soit plus efficace que la plasmathérapie seule.

c) Antiagrégants et anticoagulants :

La large utilisation empirique des antiagrégants plaquettaires repose sur l'existence de microthrombi diffus à la phase aigüe de la maladie. L'aspirine et le dypiridamole sont les deux molécules les plus utilisées mais leur efficacité suggérée dans certaines études (57-58), n'a pas été confirmée par d'autres, qui au contraire, ont rapporté une incidence accrue d'hémorragies parfois mortelles (59). Leur efficacité reste suggérée pour prévenir les rechutes (60). D'autres antiagrégants plaquettaires comme la ticlopidine et le clopidogrel ont été rapportés comme étant des médicaments favorisants la survenue du PTT (61-62). Devant l'absence d'arguments de certitude concernant l'efficacité des antiagrégants plaquettaires dans le PTT et du risque potentiel de saignement grave, ils ont tendance à n'être introduits que lorsque le taux de

plaquettes devient supérieur à 50 G/L. D'autres moyens thérapeutiques ont été rapportés comme l'héparine, les fibrinolytiques et les antiagrégants analogues des prostaglandines mais leur efficacité n'a cependant pas été démontrée et leur utilisation peut s'avérer dangereuse chez les patients profondément thrombopéniques (63).

d) Transfusion plaquettaire :

La transfusion plaquettaire a parfois été rapportée comme étant responsable de complications graves, voire de décès. Il est difficile, dans ces cas cliniques de définir précisément si la transfusion plaquettaire est directement imputable dans l'évolution de la maladie. De plus, les transfusions sont souvent réalisées chez les patients les plus graves. Cependant, la rapidité d'aggravation quelques heures, voire quelques minutes après la transfusion suggère fortement son impact dans l'aggravation voire le décès (64-67). Ces études suggèrent que les plaquettes peuvent promouvoir et aggraver la MAT, peut-être parce qu'elles sont activées durant le recueil et le stockage. Pour cela, il est déconseillé de réaliser une transfusion plaquettaire sauf en cas de saignement majeur mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de geste chirurgical. Pour cette raison, ce geste devra être encadré par des EP (68-70).

2) Traitements des réponses sous optimales :

Selon la nouvelle classification de réponse aux traitement proposés par Froissard et al. (71) (tableau 2). Une réponse sous optimale est définie par le caractère 1) réfractaire du PTT, c'est à dire si le taux de plaquettes après 4 jours de traitement intensifs reste inferieur à 2 fois le taux de plaquettes initial associé à un taux de LDH élevés ou 2) en présence d'une exacerbation caractérisée par une aggravation clinique ou une thrombopénie sans autre cause identifiable avant d'atteindre la rémission durable. Le PTT est dit chronique récurrent ou récidivant si la rechute survient dans le mois après la rémission durable. Dans ces deux situations, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur en association aux échanges plasmatiques est indispensable.

Rémission complète	Résolution complète des manifestations neurologiques (ou stabilisation d'une anomalie neurologique considérée comme une séquelle permanente) et d'une insuffisance rénale et récupération d'un taux de plaquettes normal ($\geq 150x10^9$/L) pendant au moins deux jours.
Rémission durable	Réponse complète sans thrombopénie, insuffisance rénale ou aggravation clinique pendant au moins 30 jours après le premier jour de normalisation du taux de plaquettes.
Exacerbation	Aggravation de manifestation neurologique et/ou récurrence de thrombopénie ($<100x10^9$/L $\geq$ 2 jours) et/ou aggravation de thrombopénie (décroissance de plus d'un tiers du plus haut taux, pendant au moins deux jours) sans autre cause identifiable, avant d'atteindre la rémission durable.
Rechute	Réapparition de manifestation neurologique, d'insuffisance rénale et/ou de thrombopénie ($<100x10^9$/L pendant au moins deux jours) sans autre cause identifiée après la rémission durable.
Réfractaire	Taux de plaquettes après 4 jours de traitement intensif inférieur à deux fois le taux initial, associé avec un taux élevé persistant de LDH.
Réponse sous optimale	PTT réfractaire ou exacerbation de PTT sous traitement standard.

Tableau 2 : définitions de l'évolutivité d'un PTT sous traitement

a) Double échanges plasmatiques :

Nguyen et al. (72) ont montré une efficacité partielle des doubles échanges dans les formes réfractaires du PTT. Dans une étude récente du centre de référence (73), les formes les plus réfractaires ont été traitées par double échanges plasmatiques quotidiens associées à un traitement par rituximab. Sur les 19 patients, 18 ont atteint une rémission complète. Seuls 6 patients ont nécessité un traitement par cyclophosphamide supplémentaire pour les formes les plus réfractaires.

b) Vincristine :

Gutterman et al. ont été les premiers à démonter l'efficacité de la vincristine dans le traitement du PTT, cinq patients (dont trois réfractaires aux EP) ont été mis en rémission complète (74). Son mode d'action semble être lié d'une part à son action immunosuppressive sur la paroi endothéliale prévenant ainsi les lésions induites par les anticorps plasmatiques et d'autre part, à son action inhibitrice de la polymérisation des microtubules empêchant l'attachement des FVW et donc l'agrégation plaquettaire (75). Son action est rapide mais souvent transitoire avec une remontée des plaquettes dès le cinquième jour (76). Cependant, la toxicité neurologique en limite souvent son utilisation. La vincristine tend à être réservée aux PTT réfractaires, en association aux EP et éventuellement à d'autres immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide (77).

c) Splénectomie :

La place de la splénectomie reste controversée. Certains auteurs suggèrent une efficacité de la splénectomie associée à d'autres moyens thérapeutiques, en terme de survie et de rémission complète en première intention (57). Cependant, la splénectomie est associée à une morbidité proche de 40% lorsqu'elle est réalisée au cours d'une poussée de PTT (57). Dix

huit études dans la littérature, suggèrent une diminution significative des rechutes après splénectomie avec un taux de rechute de seulement 17% (78). Ce geste tend donc à être réservé aux malades présentant un PTT évoluant sous la forme de rechutes chroniques et aux malades réfractaires en dernier recours en raison d'un taux de mortalité plus élevé que pour les patients rechuteurs (78).

d) Cyclophosphamide :

Il y a peu de données rétrospectives sur l'utilisation et l'efficacité du cyclophosphamide dans le traitement du PTT. Ses propriétés lympho-ablatives expliquent probablement son mode d'action mais des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son efficacité. Son utilisation est réservée aux PTT sévères, réfractaires avec mise en jeu du pronostic vital. Dans l'étude de Beloncle, le cyclophosphamide donne des taux de réponses similaires en comparaison à la splénectomie chez des patients réfractaires aux EP et au Rituximab (79). Soucemarianadin et al. (73) ont montré que dans les formes les plus réfractaires de PTT (en échec du rituximab et de doubles échanges plasmatiques) le cyclophosphamide permettait d'obtenir une rémission complète chez 5 patients sur 6.

e) Rituximab :

Dans l'histoire de la stratégie thérapeutique du PTT réfractaire ou récurrent, on peut très clairement distinguer deux périodes : l'avant et l'après Rituximab. Dès 2002, par analogie au succès du Rituximab dans le traitement des cytopénies auto-immunes, certaines équipes ont utilisé cet anticorps monoclonal anti-CD20, seul ou en association aux EP, dans certains cas de PTT récurrents ou réfractaires (80-82).

Deux séries prospectives portant respectivement sur 11 et 25 patients rapportent des résultats prometteurs et précisent le schéma d'utilisation du Rituximab (83-84), soit une perfusion de 375 mg/m2 hebdomadaire pendant 4 semaines.

Dans l'étude de Fakhouri en 2005 (83), concernant onze patients, la rémission complète a été obtenue chez tous les patients dans les 5 à 14 jours suivants la dernière perfusion de Rituximab et aucun n'a rechuté après un recule de onze mois. Dans l'étude de Scully et al. en 2007 (84), concernant vingt-cinq patients, la rémission complète a été obtenue en 1 à 3 semaines après le début des perfusions de Rituximab, chez tous les patients et aucune rechute n'est survenue pendant le suivi de 33 mois. Les résultats de ces études laissent à penser que le Rituximab, est particulièrement intéressant lors de PTT réfractaires ou à rechutes, puisqu'à distance des EP, il a permis une correction partielle ou totale de l'activité d'ADAMTS13 à 6 mois.

Dernièrement, l'étude multicentrique du centre de référence français (71) confirme que l'utilisation précoce du Rituximab en première ligne chez les patients répondant faiblement aux échanges est associée avec une rapidité plus grande de réponse et à un taux de rechute à un an inférieur au groupe conventionnel.

Dans une méta-analyse récente (85), sur 100 patients, des taux de rémission complète dans 98% avec un taux de rechute à 9% sont rapportés. La moyenne de récupération plaquettaire était de 14 jours. La présence d'un anticorps anti ADAMTS13 inhibiteur et un déficit sévère était prédictive de la réponse.

Très récemment dans l'étude de Westwood (86), l'utilisation très rapide du Rituximab dans les 3 premiers jours a été étudiée de manière rétrospective sur 86 patients non traités auparavant par le Rituximab. Pour le groupe traité précocement (54 patients, <3 jours), une diminution significative du temps de réponse (12 vs 20 jours), du nombre d'échanges (16 vs 24) et de la durée d'hospitalisation (16 vs 23 jours) sont décrits.

Au vu de ces données, le Rituximab est devenu une des pierres angulaires du traitement précoce du PTT du fait de son haut taux de réponse, sa bonne tolérance, de la diminution du risque lié aux échanges plasmatiques et surtout de la baisse du risque de rechute. Les prochaines recommandations dans le protocole national de soins devraient faire figurer le Rituximab dès J5 en présence d'une forme dite "réfractaire". (Figure 3)

f) Ciclosporine :

La ciclosporine est un traitement immunomodulateur qui va inhiber l'activation des cellules T, inhibant ainsi l'expression des récepteurs de l'IL2 et diminuant la sécrétion d'interleukine 2. La ciclosporine a montré son efficacité pour traiter des PTT réfractaires dans des cases report et dans une cohorte de petit effectif (87-91). L'association avec les échanges plasmatiques permettait d'obtenir une rémission dans 89% des cas. La ciclosporine était généralement utilisée pour une durée de 6 mois, et quelques cas de rechute ont pu être retraités avec succès en reprenant la ciclosporine. La ciclosporine est cependant rarement utilisée du fait de cas de MAT indépendante du PTT rapportés, principalement chez des patients insuffisants rénaux (89).

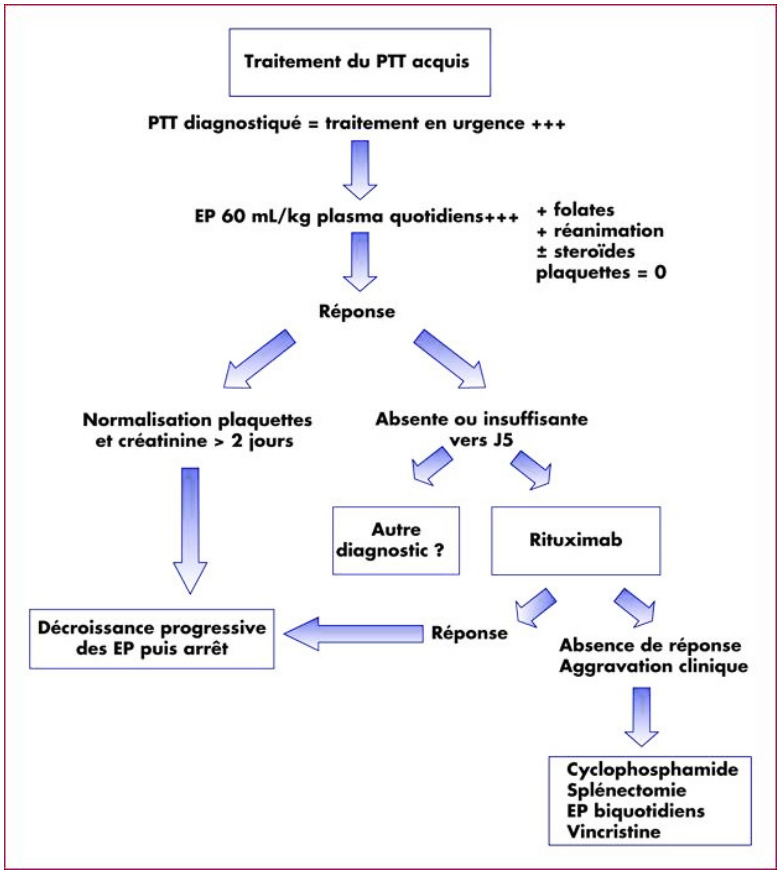

Figure 3. Algorithme thérapeutique du PTT.

3) Perspective thérapeutique :

Le PTT reste grevé d'une mortalité de 10 à 20% malgré les thérapeutiques actuelles. Ces dernières années, de nouveaux traitements ont été utilisés dans les formes réfractaires avec des résultats prometteurs mais sur de faibles effectifs, nécessitant des essais de plus grande envergure pour valider leur utilisation (Figure 4).

a) Bortezomib :

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome principalement utilisé dans le traitement du myélome multiple. Plusieurs cas cliniques ont été rapportés (93-97) montrant l'efficacité du bortezomib chez des patients présentant des PTT réfractaires malgré plusieurs lignes de traitement incluant le rituximab. Ces patients avaient toujours des anticorps anti ADAMTS13 présents malgré une déplétion lymphocytaire B prouvée par cytométrie de flux sur des biopsies ostéo-médullaires, faisant suspecter une autre source de production des auto anticorps, probablement par les plasmocytes CD138+. Ces données doivent bien sur être confirmée par des essais prospectifs.

b) N-acétylcystéine :

Le N-acétylcystéine (NAC) est une molécule facilement disponible et peu couteuse, généralement utilisé dans le traitement des surdosages en paracétamol, ou pour diminuer la viscosité des secrétions muqueuses dans les pathologies respiratoires. Le NAC possède un groupe libre sulfhydrile qui va réduire les liaisons disulfures dans les polymères de mucine. De manière analogue, le FVW est également un polymère de dimères lié par des ponts disulfures. En partant de ces observations, Chen et al. (98) ont posé l'hypothèse que le NAC pourrait se substituer à l'ADAMTS13 en réduisant la taille des multimères de FVW. Ceci a été montré in vitro mais également sur des modèles murins. Le NAC va réduire les multimères de FVW, décroitre leur taille, va rapidement dégrader les multimères ultra-larges de FVW, mais va également inhiber le FVW dépendant de l'agglutination des plaquettes et de l'adhésion du collagène. Quelques cas cliniques ont été rapportés (99-100) de PTT d'évolution défavorable sous traitement immunosuppresseurs et plasmathérapie qui vont s'améliorer sur le plan clinico biologique après la mise en route du traitement par NAC. Ces résultats encourageants ont permis la mise en route d'une étude pilote (NCT01808521,

http://clinicaltrials.gov) actuellement en cours d'inclusion, qui va s'intéresser à l'efficacité et à la tolérance du NAC dans le PTT.

c) Anticorps anti facteur de von-willebrand :

Peyvandi et al. ont rapporté dans l'étude de phase 2 TITAN (101) que l'utilisation de caplacizumab : une immunoglobuline anti-FVW humanisée, dirigée contre le domaine A1 du FVW, prévenait l'interaction avec le récepteur plaquettaire glycoprotéine Ib-IX-V. Dans cette étude, le caplacizumab en association avec les échanges plasmatiques, montrait une efficacité à court terme, d'une part en raccourcissant le délai de normalisation plaquettaire mais également en diminuant le risque d'exacerbation précoce. Cependant le risque de rechute ne semblait pas modifié, et il existait une tendance à un sur-risque hémorragique chez les patients traités. Une étude de phase III (HERCULES) internationale multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo est en cours d'inclusion pour étudier l'efficacité et la tolérance du caplacizumab dans le PTT.

d) ADAMTS13 recombiné :

Les échanges plasmatiques et le traitements immunosuppresseurs, bien qu'efficaces ne sont pas dénués d'effets indésirables. Une thérapie substitutive par de l'ADAMTS13 recombiné a permis, in vitro, de reconstituer une activité de clivage des multimères de FVW (102-103). Dans un modèle murin de PTT avec des souris KO pour le gène de codage de l'ADAMTS13, l'adjonction d'ADAMTS13 recombiné permettait de prévenir l'apparition d'un PTT (104). Cette thérapeutique pourrait être prometteuse dans les formes congénitales de PTT. Dans les formes acquises de PTT, de large doses d'ADAMTS13 recombinant permettrait de dépasser les capacités de liaison des anticorps anti-ADAMTS13 et de garder une activité ADAMYTS13 détectable (105). Enfin, une dernière piste en voie de

développement serait de créer un « mutant » d'ADAMTS recombiné ne contenant pas la cible antigénique de l'anticorps anti ADAMTS13, s'affranchissant ainsi de l'activité inhibitrice de l'anticorps (106).

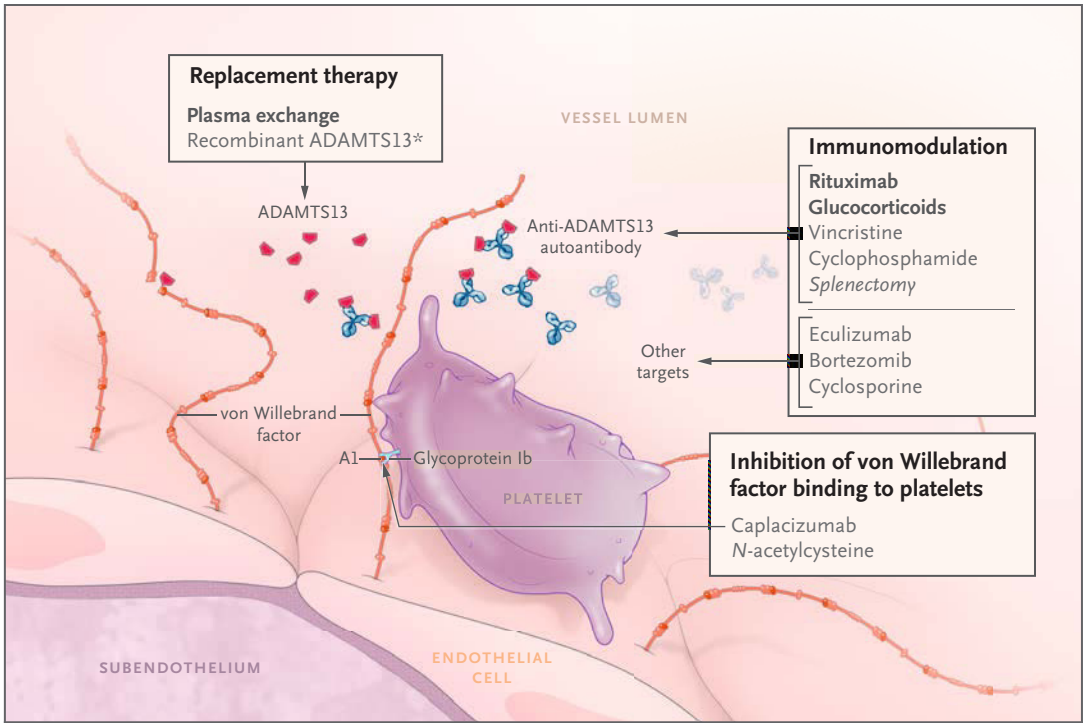

Figure 4: Approches thérapeutiques actuelle et émergente pour le PTT et leurs cibles

4) Facteurs pronostics de la maladie :

Depuis l'avènement des échanges plasmatiques dans la prise en charge du PTT, une baisse considérable de la mortalité en passant de près de 90% de mortalité avant 1981 à 80-90% de survie a été observée. Néanmoins, certains auteurs font le constat que malgré la progression dans la compréhension de la pathologie, la mortalité semble stagner depuis une vingtaine d'année (107) entre 10 et 20%.

Le pronostic d'un PTT lors du diagnostic reste difficile à établir. Une étude (41) a tenté d'établir un score pronostique au diagnostic à partir de la sévérité de l'atteinte

neurologique et de la biologie standard. Dans cette étude, les patients dont l'évolution a été fatale avaient un score significativement plus élevé que ceux ayant survécu. La valeur pronostique de ce score n'a cependant pas été totalement confirmée par d'autres équipes. Une autre étude (108) a rapporté la valeur pronostique de la cinétique de correction des taux de plaquettes et de LDH en début de traitement. Dans l'étude de Benhamou et al. (2) avec le centre national de référence français, des marqueurs prédictifs péjoratifs (l'âge supérieur à 60 ans, l'atteinte cérébrale et les taux de LDH supérieurs à 10N) étaient statistiquement associés à la mortalité (Tableau 3).

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

CI, confidence interval; N: number of times the upper normal value.

Tableau 3. Principaux facteurs prédictifs de mortalité au cours du PTT.

Dans une autre étude du centre de référence (45) l'augmentation de la troponine était retrouvée comme seul facteur pronostique de mortalité en analyse multi variée. L'activité ADAMTS13 s'associe à des caractéristiques cliniques et évolutives différentes. Les patients conservant une activité ADAMTS13 indétectable en rémission ont un risque de rechute de 40 % (109) au cours de la première année (contre moins de 5 % en cas de normalisation de l'activité ADAMTS13), ce qui incite à évaluer l'activité ADAMTS13 une fois la guérison

obtenue. L'existence d'une activité inhibitrice du plasma vis-à-vis d'ADAMTS13 au diagnostic s'associe plus fréquemment à des épisodes d'aggravation sous traitement ou lors de la décroissance des doses de plasma (52).

Rationnel de l'étude :

Le PTT est une maladie auto immune rare caractérisé par des cytopénies profondes (thrombopénie et anémie hémolytique) associé à des thrombi de la microcirculation responsable de défaillance d'organes de sévérité variable, et grevé d'une mortalité d'environ 20%. Le PTT est associé à une maladie auto-immune dans près de 20% des cas. Malgré des avancées récentes dans le diagnostic précoce du PTT, avec notamment la création d'un score prédictif de déficit sévère en activité ADAMTS13 publié par le CNR, le diagnostic définitif nécessite l'identification d'un déficit sévère en activité ADAMTS13. Cependant ce dosage n'est pas réalisé en routine dans la majorité des laboratoires des centres hospitaliers français et peut de ce fait engendrer des errances diagnostiques péjoratives pour le patient lorsque le traitement par plasmathérapie n'est pas débuté de manière précoce. Le PTT est caractérisé par des cytopénies périphériques qui peuvent être confondues avec des cytopénies auto-immunes, à savoir un purpura thrombopénique immunologique associé ou non avec une anémie hémolytique auto-immune définissant le syndrome d'Evans. C'est pourquoi il est crucial de définir de manière précise les raisons menant à une erreur diagnostique de cytopénie auto-immune.

Nous avons donc réalisé cette étude nationale rétrospective analysant l'impact du retard diagnostique sur le devenir des patients.

Diagnostics différentiels du PTT à l'admission : étiologies et impact sur l'évolution des patients

Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée à partir de données du registre national des MAT recueillies entre Mai 2000 et Mai 2014. Ce registre a été initié dès la création du centre de référence français (CNR) en Mai 2000, pour collecter de façon prospective les données cliniques et biologiques des patients présentant différentes formes de MAT et recueillir le plasma au moment du diagnostic et durant le suivi. Le recueil des données des patients est facilité par l'existence de centres de compétences régionaux qui permet de centraliser et d'uniformiser la gestion des patients.

L'objectif principal de ce travail était de caractériser les patients PTT ayant été initialement diagnostiqués cytopénies auto-immunes et d'analyser leur devenir en terme de morbi-mortalité. L'ensemble des patients de l'étude à été inclus parmi 39 centres français, de façon non-sélective, à partir de services de soins intensifs, de maladies infectieuses, de médecine interne, d'hématologie et de néphrologie.

I - Patients et traitement

Ont été inclus dans l'étude, tous les patients adultes dont le diagnostic de PTT était associé à un déficit acquis sévère en ADAMTS13 et dont la date d'hospitalisation initiale débutait entre le 1er mai 2000 et le 31 mai 2014. Les critères diagnostics de PTT incluaient la présence d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie aiguë (inférieure à 150 G/L) associée avec une activité ADAMTS13 effondrée (<10%) sans cause confondante. Les patients n'étaient pas inclus si la défaillance d'organes et les cytopénies pouvaient être liées à d'autres causes, telles qu'une transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, un cancer, une chimiothérapie, un HELLP syndrome, une connectivite connue ou une infection par le VIH. Les patients avec une MAT idiopathique et/ou avec une activité ADAMTS13 supérieure à 10% ont été exclus de l'analyse. Seuls les premières poussées de PTT acquis étaient retenues.

Le traitement du PTT était réalisé selon un protocole écrit basé sur des études antérieures et en accord avec les recommandations internationales. En résumé, les échanges plasmatiques étaient réalisés quotidiennement immédiatement après le diagnostic de PTT jusqu'à la rémission complète définie par une résolution complète des manifestations neurologiques, cardiaques et une normalisation du taux de plaquettes (>150 G/l) pendant au moins 2 jours. Les séances d'échanges plasmatiques étaient réduites progressivement sur 3 semaines jusqu'à être définitivement arrêtées. Les patients n'ayant pas de critères d'infection active étaient traités par corticothérapie systémique forte dose (1mg/kg/j pendant 3 semaines). Tous les patients recevaient une supplémentation foliques orale ou intraveineuse.

II - Analyse et définitions

Toutes les données ont été recueillies en utilisant un questionnaire pré-établi et enregistrées dans une banque de données informatisée tenue à jour par l'attachée de recherche clinique du Centre National de Référence (S.Malot). Les données collectées lors du diagnostic et durant le suivi, pour chaque patient comprenaient :

- les données démographiques usuelles : l'origine ethnique, l'âge, le poids, le sexe, les facteurs de risque cardio vasculaires, les traitements associés comme les anticoagulants, les antiagrégants. La présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN), d'anticorps anti-phospholipides, anti-cardiolipines, anti-β2 GP1 et anticoagulant de type lupique.
- les données spécifiques en lien avec le PTT: La présentation clinique (fièvre, atteinte du système nerveux central, atteinte cardiaque), et biologique (taux d'hémoglobine, de plaquettes, de réticulocytes, de LDH, de créatinine (en µmol/L), le taux de schizocytes avec un taux faible de schizocytes defini par des schizocytes inferieurs à 1% des hématies ou inferieur à 1 par champ), l'activité ADAMTS13, la présence et le titre de l'anticorps anti-ADAMTS 13, délai diagnostique, date du début des échanges plasmatiques, le volume total, les traitements associés (corticothérapie, rituximab, vincristine, cyclophosphamide, splénectomie, transfusion de plaquettes), l'évolution du PTT avec la survenue d'une exacerbation, d'une rechute ou du décès.

Les patients étaient classés en 2 groupes : « erreur diagnostique initiale » lorsqu'un autre diagnostic que celui de PTT était initialement posé à l'admission et « diagnostic initial exact » lorsque le PTT était retenu immédiatement. Nous avons colligé la présence d'un test de coombs direct positif, de schizocytes, de maladies auto-immunes associées et les traitements utilisés avant le diagnostic final de PTT.

De plus, pour chaque patient, la survenue d'une rechute, d'une exacerbation ou du décès était systématiquement répertoriée. La rémission complète était définie par la disparition des signes cliniques et de la thrombopénie (>150 G/L pendant 48 heures). La rechute était définie par la réapparition des signes cliniques et/ou de la thrombopénie dans les 30 jours consécutifs après la rémission complète. L'exacerbation a été définie comme une aggravation des manifestations cliniques et/ou rechute de la thrombopénie inférieure à 150 G/l pendant le traitement ou dans les 30 jours consécutifs après la rémission complète (71).

III - Analyse statistique

Les informations collectées sur les fiches individuelles ont servi de base à l'analyse statistique. Celle-ci est réalisée à l'aide du logiciel STAT VIEW (Version 5.0 de SAS Institute.Inc) et du Logiciel PRISM® version 6.0 (Graph Pad). Les résultats sont exprimés en médiane avec interquartile ([IQR] 25%-75%) pour les variables continues et en pourcentages (%) pour les variables catégorielles. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme significative.

Les tests statistiques suivants sont utilisés :

- Le test de Mann-Whitney pour l'analyse de deux variables quantitatives indépendantes.
- Le test de chi-deux ou le test exact de Fischer pour la comparaison de fréquences observées dans deux groupes indépendants selon la fréquence théorique.
- Le test de log rank pour la comparaison de courbes de normalisation de plaquettes.

Résultats

De Mai 2000 à Mai 2014, 3069 patients présentant une MAT ont été inclus dans le registre. Les patients ayant une activité ADAMTS 13 détectable (supérieure à 10%) ou une cause secondaire de MAT (néoplasie, VIH greffe, iatrogène, collagénoses) ou un UPSHAW-SCHULMAN connu ont été exclus. Au total, 617 patients avaient un déficit sévère en ADAMTS 13 et/ou un profil compatible avec un PTT. Pour des raisons d'homogénéisation des prises en charge, nous n'avons conservé pour l'analyse que les dossiers dont la prise en charge avait débuté après le 1er mai 2000 car entre la supériorité prouvée des échanges plasmatiques, la découverte d' ADAMTS 13 et l'utilisation du Rituximab, la prise en charge a évolué rapidement à partir de 1998.

L'épisode de PTT était considéré incomplet si la date de début des échanges, la date de guérison ou les traitements n'étaient pas disponibles et n'était de ce fait non retenu dans l'analyse. Au total, 423 patients (68%) ont été analysés (Figure 5).

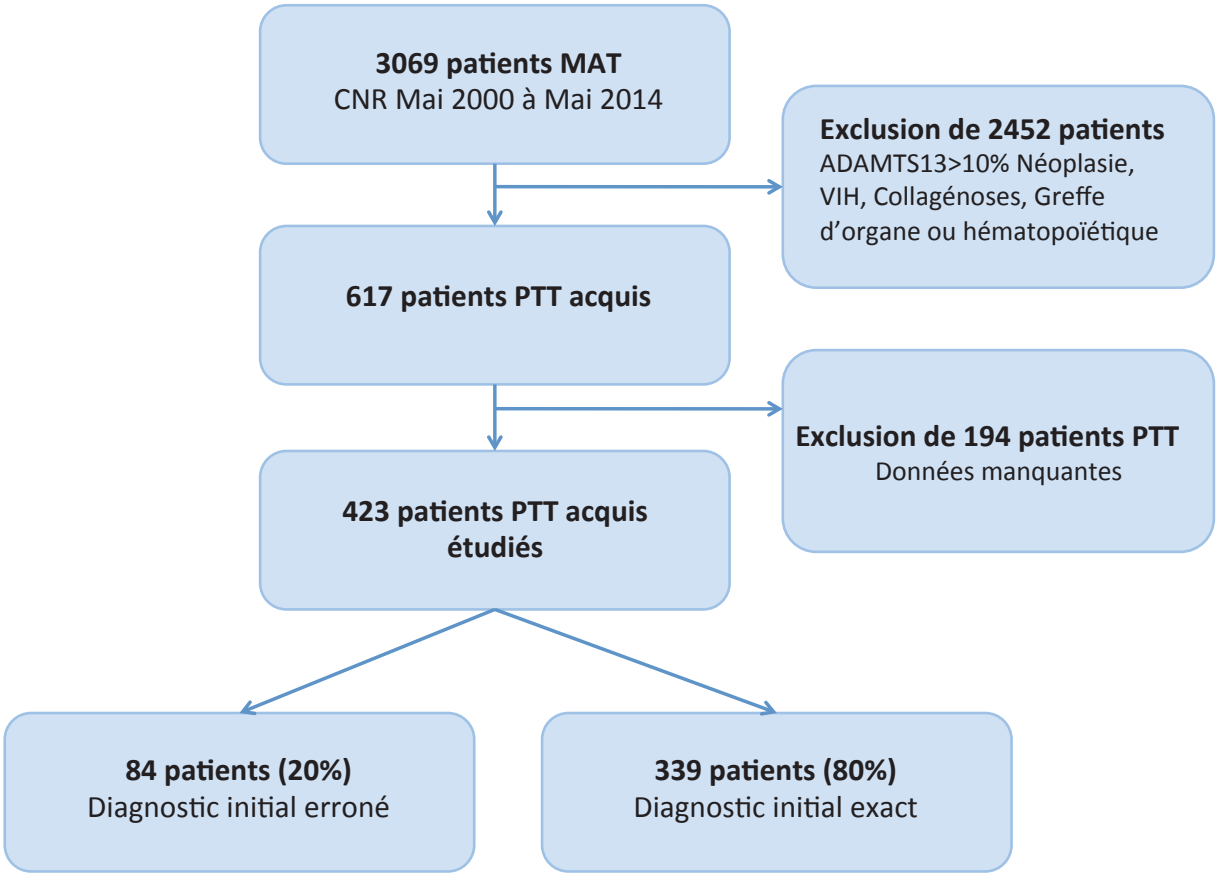

Figure 5. Design de l'étude

1) Caractéristiques démographiques de la population générale

Les principales caractéristiques générales sont résumées dans le tableau 4. La moyenne d'âge est de 41[28-53] ans. Un sex-ratio de 2.5 femmes pour un homme est retrouvé. Il s'agissait d'une population majoritairement d'origine caucasienne (75%), avec des facteurs de risque cardiovasculaires présents dans un cas sur deux. Les patients souffraient d'une atteinte neurologique dans 69% des cas, et d'une atteinte cardiaque dans 31% des cas. L'évolution était marquée par une exacerbation dans plus de la moitié des cas, d'une rechute dans un quart des cas. L'issue était fatale dans 13% des cas. La durée médiane de suivie était de 33 [13-64] mois.

Paramètres	**Population générale** **n=423**
Age	41[28-53]
Ethnie (caucasienne)	75% (318)
Sexe (femmes)	72% (303)
Facteurs de risque cardiovasculaire	48% (204)
HTA	14% (61)
Diabète	5% (17)
Maladie Auto Immune associée	16% (65)
Atteinte neurologique	69% (294)
Atteinte cardiaque	31% (130)
Exacerbation	55% (214)
Rechute	17% (66)
Décès	13% (55)
Suivi (mois)	33 [13-64]

Tableau 4. Caractéristique de la population étudiée

2) Erreurs diagnostiques

Les erreurs diagnostiques au nombre de 84 sont décrites dans le tableau 5. Il s'agissement principalement de cytopénies auto-immunes : un syndrome d'Evans dans 51% (n=43) des cas et d'un purpura thrombopénique immunologique dans 38% (n=31) des cas. Les autres erreurs diagnostiques étaient attribuées à une thrombopénie induite par l'héparine chez 2 patients, un HELLP syndrome chez 2 patients, une hémopathie (syndrome myélodysplasique ou lymphome chez 3 patients, une cause iatrogène chez 1 patient. Un syndrome catastrophique des anti phospholipides (CAPS) était initialement évoqué chez un patient.

Cause erreur diagnostique	**n=84**
Syndrome Evans	43 (51%)
PTAI	31 (38%)
Médicamenteuse	2 (2.4%)
TIH	2 (2.4%)
HELLP	2 (2.4%)
Lymphome	2 (2.4%)
Myélodysplasie	1 (1.2%)
CAPS	1 (1.2%)

Tableau 5. Causes des erreurs diagnostiques.

Aucun des ces patients n'a reçu de transfusion de plasma ou d'échange plasmatique initialement. Ils ont été cependant traités par corticothérapie seule dans 45 cas, par une ou plusieurs cures d'immunoglobulines associées ou non à une corticothérapie dans 29 cas. Un traitement par rituximab, splénectomie, ou danazol a été retrouvé dans un cas respectivement. Deux patients ont reçu de l'Orgaran® dans l'hypothèse d'une TIH. 14 patients ont été transfusés en plaquettes. (Tableau 6)

Traitement initial	**n**
Corticothérapie seule	45
Ig IV +/- corticothérapie	29
Rituximab	1
Splénectomie	1
Danazol	1
Transfusion plaquettes	14
Orgaran®	2

Tableau 6. Traitement initial des erreurs diagnostiques

3) Caractéristiques clinico-biologiques

Les patients du groupe erreur diagnostique était plus souvent des femmes (81% vs 69%, p=0.034), avec un antécédent de maladie auto-immune plus fréquent (24% vs 13%, p= 0.017), principalement un lupus systémique, un syndrome de Gougerot Sjögren ou une connective mixte (Figure 6). Il n'a pas été mis en évidence d'autres anomalies démographiques significatives (Tableau 7).

Au plan clinique, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant les manifestations cardiaque, neurologique ni de la fièvre. (Tableau 8)

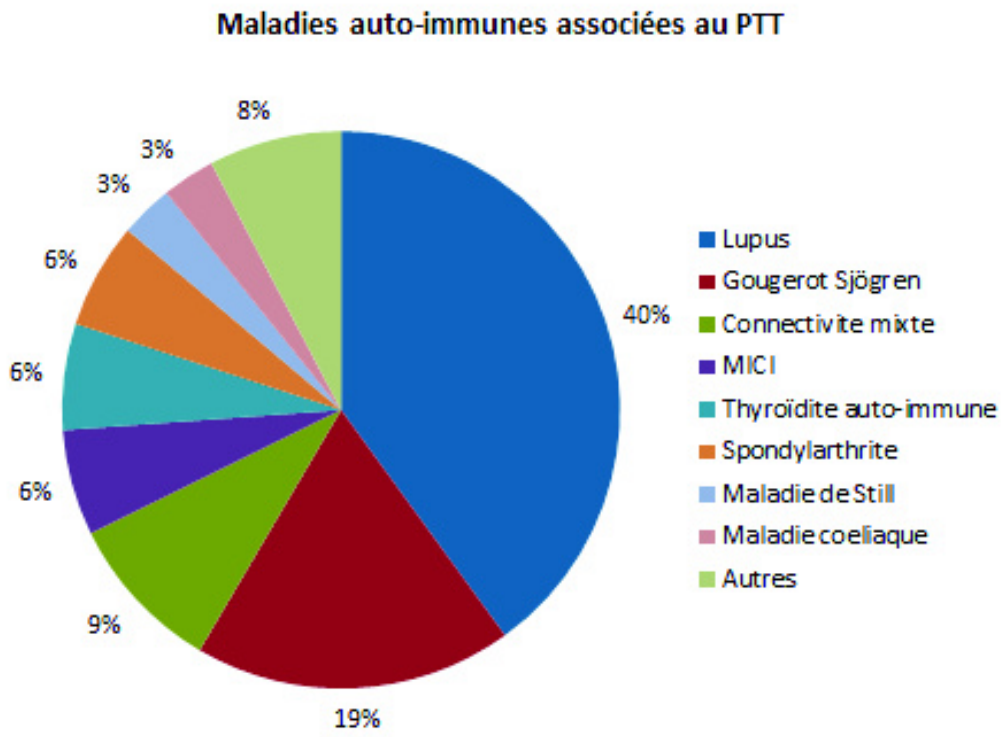

Figure 6. Maladies auto-immunes associées au PTT dans la population générale

Paramètres	**Dg PTT n=339**	**Erreur Dg n=84**	**Population générale n=423**	**P-value**
Age	40 [28-52]	43[29-54]	41[28-53]	0.7
Ethnie (caucasienne)	74% (253)	78% (65)	75% (318)	0.4
Sexe (femmes)	**69% (235)**	**81% (68)**	**72% (303)**	**0.042**
Facteurs de risque cardiovasculaire	45% (155)	58% (49)	48% (204)	0.038
HTA	13% (44)	20% (17)	14% (61)	0.09
Diabète	3% (10)	9% (7)	5% (17)	0.02
Maladie Auto Immune associée	**14% (45)**	**24% (20)**	**16% (65)**	**0.017**

Tableau 7. Caractéristiques démographiques des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale.

Paramètres	Dg PTT n=339	Erreur Dg n=84	Population générale n=423	P-value
Fièvre (n=395)	26% (81)	27% (22)	26% (103)	0.8
Atteinte neurologique	70% (241)	63% (53)	69% (294)	0.15
Céphalées	28% (61)	27% (23)	19% (84)	0.78
Comitialité	9% (33)	12% (10)	10% (43)	0.5
Déficit focal	38% (129)	34% (29)	37% (158)	0.5
Confusion	19% (65)	19% (16)	19% (81)	0.9
Trouble du comportement	12% (41)	12% (10)	12% (51)	0.9
Trouble vigilance/coma	19% (65)	27% (23)	20% (88)	0.09
Atteinte cardiaque	30% (102)	33% (28)	31% (130)	0.6

Tableau 8. Caractéristiques cliniques des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale.

Au plan biologique, une anémie moins profonde dans le groupe erreur diagnostique (8.4 [6.7-9.7] g/dl vs 7.7[6.5-9.1] g/dl, p=0.008), un taux de créatinine plus bas (88[73-112] µmol/L vs 94[76-130] µmol/L, p=0.05), un taux de schizocytes initial faible ou indétectable plus important (57.5% vs 32%, p=0.001) étaient les principales différences entre les groupes. De manière surprenante le test direct à l'antiglobuline (TDA) était plus fréquemment positif dans le groupe erreur diagnostique (18% vs 4%, p=0.008) et était positif dans 9% de l'ensemble de la cohorte. De plus, 10% des patients du groupe erreur diagnostique avaient un test direct à l'antiglobuline positif associé à un taux faible ou indétectable de schizocytes. Enfin, les anticorps anti-nucléaires étaient plus fréquemment positifs dans le groupe erreur diagnostique (65% vs51%, p=0.035) (Tableau 9).

Paramètres	**Dg PTT n=339**	**Erreur Dg n=84**	**Population générale n=423**	**P-value**
Hémoglobine (g/dl)	**7.7[6.5-9.1]**	**8.4[6.7-9.7]**	**7.8[6.6-9.2]**	**0.008**
Réticulocytes (G/l) n=277	186[116-268]	184[114-186]	186[115-272]	0.6
LDH (xN) n=396	5.4[3.2-7.9]	5.0[3.3-6.4]	5.3[3.3-7.6]	0.3
Plaquettes (G/l)	14[9-22]	14[9-20]	14[9-21]	0.9
Schizocytes (Taux faible ou indétectable) n=295	**32% (76)**	**57.5% (34)**	**34% (100)**	**0.001**
TDA + n=139	**4% (4)**	**18% (9)**	**9% (13)**	**0.008**
AAN + n=358	**51% (146)**	**65% (46)**	**53% (192)**	**0.035**
Ac anti DNA n=277	8% (17)	8% (5)	8% (22)	0.9
APLA n= 251	8% (17)	15% (8)	10% (25)	0.11
Créatinine ((µmol/l) n=406	**67[48-88]**	**88[73-112]**	**92[74-127]**	**0.05**
DFG (mL/min /1,73 m^2)	67[48-88]	73[50-95]	69[49-89]	0.17
IgG anti ADAMTS13 (U/ml) n=292	85[43-100]	88[40-100]	86[42-100]	0.26

Tableau 9. Caractéristiques biologiques des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale.

3) Traitements et évolution

Les patients du groupe erreur diagnostique recevaient une corticothérapie plus fréquemment (96% vs 79%, p=0.002) et étaient plus souvent transfusés en plaquettes (50% vs 31%, p=0.021). Il n'a pas été retrouvé de différence concernant les traitements par rituximab, cyclophosphamide, vincristine ou splénectomie. Le volume de plasma utilisé était identique entre les deux groupes. (Tableau 10)

Paramètres	**Dg PTT** **n=339**	**Erreur Dg** **n=84**	**Population générale** **n=423**	**P-value**
Corticoïdes	**79% (269)**	**96% (81)**	**83% (350)**	**0.002**
Rituximab	43% (148)	35% (30)	42% (178)	0.17
Cyclophosphamide	3% (12)	6% (6)	3% (18)	0.13
Vincristine	11% (37)	12% (10)	11% (47)	0.8
Splénectomie	3% (9)	6% (5)	3% (14)	0.13
Transfusion plaquettes	**31% (105)**	**50% (42)**	**35% (147)**	**0.021**
Volume plasma (ml/kg)	561[316-1031]	595[267-960]	561[300-1028]	0.18

Tableau 10. Traitements des patients selon l'erreur diagnostiques initiale.

Le délai médian au diagnostique de PTT était plus long dans le groupe erreur diagnostique (5 [2-8] jours vs 1 [0-3] jours, p<0.001). De manière similaire, le temps de normalisation du taux de plaquettes était plus long dans le groupe erreur diagnostique (22 [10-34] jours vs 18 [10-29] jours, Log-rank : p=0.041). Malgré un score prédictif de mortalité similaire dans les deux groupes, il a été retrouvé de manière surprenante un délai mortalité depuis l'admission plus long dans le groupe erreur diagnostique 13 [3-20] jours vs. 6 [2-9] jours ; p=0.023). Cependant il n'a pas été noté de différence concernant les taux de mortalité, d'exacerbation et de rechute entre les groupes. La durée médiane de suivie était de 33 (13-64) mois. (Tableau 11 et figure 7)

Paramètres	**Erreur diagnostique initiale (N=84)**	**Diagnostic initial exact (N=339)**	**P-value**
Délai de normalisation des plaquettes (jours) n=348	**22[10-34]**	**18[10-29]**	**0.02**
Décès n=420	12% (9)	13% (46)	0.47
Exacerbation n=388	53% (43)	55% (171)	0.78
Rechute n=378	24% (19)	15% (47)	0.07

Tableau 11. Evolution des patients en fonction de l'erreur diagnostique initiale

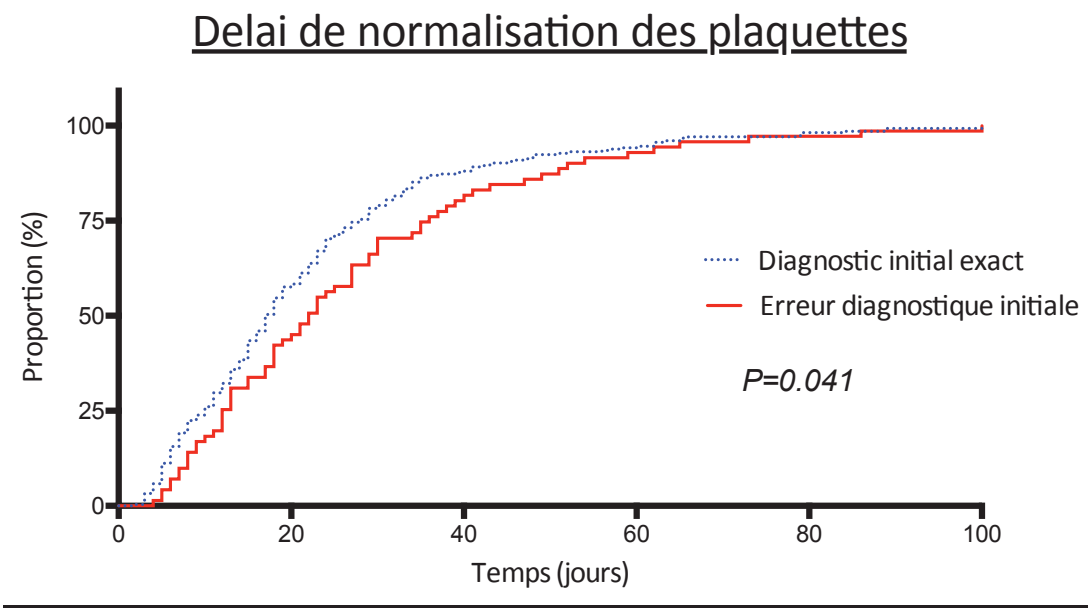

Figure 7. Délai de normalisation des plaquettes en fonction de l'erreur diagnostique initiale

L'absence de différence de fréquence de mortalité entre les 2 groupes sachant que le groupe erreur diagnostique a reçu le traitement optimal de façon décalée, nous a conduit à analyser la nature des décès.

Les causes de décès étaient majoritairement des défaillances multi viscérales (21%), des arrêts cardiorespiratoires (41%) ou des hémorragies (29%). Le score prédictif de mortalité était identique entre les 2 groupes (2/4 : risque intermédiaire vs 2/4 : risque intermédiaire, p=0.91) mais ce score n'incluait pas les atteintes cardiologiques. Parmi les 53 patients décédés analysables de la cohorte, 43 (81%) d'entre eux avaient avec une atteinte grave définie soit par une atteinte cardiologique (syndrome coronarien, arrêt cardiaque, syncope), soit par une atteinte neurologique (confusion, crise convulsive, déficit moteur ou trouble de la conscience). La fréquence de l'atteinte d'organe dite grave était significativement plus élevée dans le groupe bon diagnostic initial (n=207 ; 64 % vs n=36 ; 49% ; p=0.019). De plus, les patients qui avaient une atteinte d'organe sévère à l'admission ou apparue durant la période d'errance diagnostique mourraient plus que ceux n'ayant pas d'atteinte sévère et ceci de manière significative (88% vs 44%, p=0.01).

Enfin, les patients décédés dans le groupe bon diagnostique ont significativement moins reçu de traitements de deuxième ligne du PTT (Rituximab, vincristine, cyclophosphamide) que dans le groupe erreur diagnostique, (80% vs 35%, p=0.009).

5) Comparaison des pratiques :

Le nombre d'erreur diagnostique était significativement plus important durant les périodes 2000-2004 (23%) et 2005-2009 (23%) comparé à la plus récente 2010-2014 (16%), (p=0.041). Le taux d'erreur diagnostique était identique en fonction de l'expérience des centres ayant pris en charge les PTT, à savoir moins de 5 PTT par an (21%), entre 5 et 10 PTT par an (21% et plus de 10 PTT par an (19%) (Figures 8 et 9).

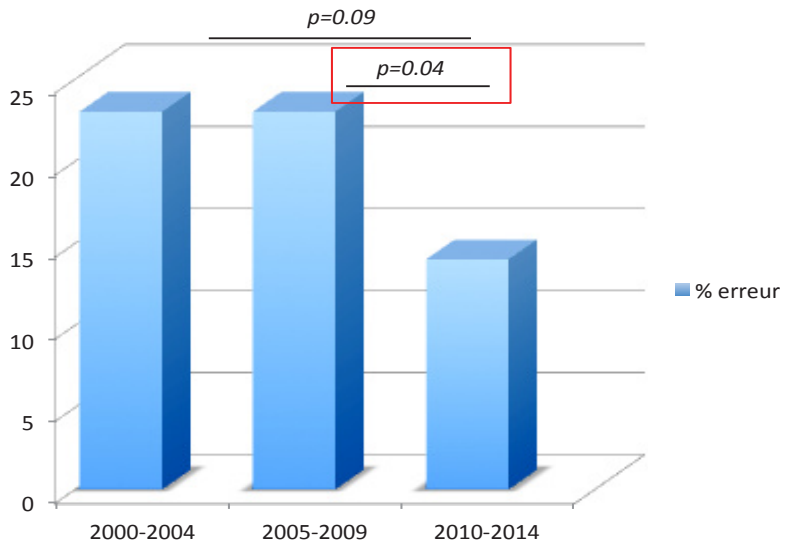

Figure 8. Erreurs diagnostiques au cours du temps

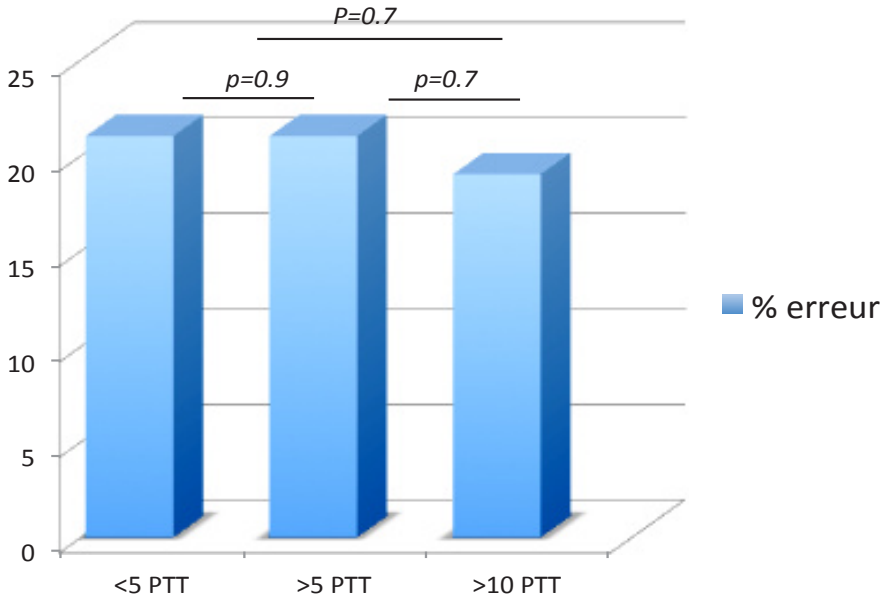

Figure 9. Erreurs diagnostiques en fonction de l'expérience du centre référent

Discussion

Les principaux résultats de cette étude sont d'une part qu'une erreur diagnostique était présente dans 20% des cas de PTT essentiellement sous forme de cytopénies auto-immunes (purpura thrombopénique immunologique et syndrome d'Evans) et d'autre part que la mise en place du traitement par échange plasmatique était retardée de 5 jours avec pour conséquence un délai de normalisation du taux de plaquettes plus long dans le groupe erreur diagnostique sans retentissement sur la mortalité. L'autre résultat important et inattendu de notre travail est que le taux de schizocytes initial était bas ou indétectable dans plus d'un tiers des cas et que le test de Coombs, décrit comme classiquement négatif dans le PTT était positif dans 9% des cas.

Le PTT est une forme sévère de microangiopathie thrombotique définie par l'association d'une bicytopénie incluant une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique et d'une souffrance d'organe. Cependant le tableau clinico-biologique est rarement complet à l'admission du patient. Le diagnostic définitif repose sur le dosage de l'activité ADAMTS13 qui n'est malheureusement pas réalisé en urgence ni même fait en routine dans la plupart des hôpitaux français. En effet, de manière inattendue, un grand nombre de patients avait un test de coombs direct positif associé à un taux de schizocytes faible ou indétectable sur le premier bilan biologique réalisé, pouvant conduire à d'autres diagnostics, notamment des cytopénies auto immunes dont l'incidence est de 3 à 8 fois plus importante que celle du PTT (110). De plus, le PTT étant associé à une maladie auto-immune dans 20% des cas (38), principalement le lupus systémique, la présence d'une mono ou bicytopénie chez ces patients doit faire discuter le diagnostic différentiel entre cytopénies auto-immune par argument de fréquence et le PTT d'autant plus que le tableau clinique et biologique du PTT n'est pas complet.

Le PTT est classiquement défini par une anémie hémolytique mécanique à coombs négatif. Cependant un test positif pourrait guider à tort au diagnostic de cytopénie auto immune. De manière inattendue nous avons retrouvé un test de coombs positif dans 9% de la population générale de la cohorte PTT, sans association significative avec une pathologie auto-immune concomitante. D'après ces résultats, nous suggérons qu'un test de coombs positif ne doit plus faire systématiquement écarter le diagnostic de PTT et qu'une analyse fine de cette positivité est indispensable (importance de la positivité, type de positivité…).

Un autre point important concerne le dosage des schizocytes. Nous avons mis en évidence

que dans plus d'un tiers des cas de la cohorte PTT, le dosage initial des schizocytes pouvait être soit indétectable soit faible. L'orientation diagnostique d'une cytopénie en fonction des schizocytes est primordial pour poser le diagnostic de PTT, mais leur absence pourrait faire méconnaître un certain nombre de PTT. Toutefois, la présence de schizocytes n'est pas spécifique des anémies mécaniques puisqu'ils peuvent être présents à taux faible dans de nombreuses pathologies (poussée de lupus, carence vitaminique, insuffisance rénale chronique, diabète…) (111). Ainsi, un dosage répété sur plusieurs jours pourrait diminuer le risque d'erreur et la négativité d'une première recherche ne doit pas écarter le diagnostic d'autant plus si le patient présente une atteinte d'organe. En effet, les atteintes d'organes et particulièrement les manifestations neurologiques sont très inhabituelles dans les cytopénies auto-immunes comme le purpura thrombopénique immunologique hormis la classique hémorragie cérébrale alors qu'il s'agit de la manifestation clinique la plus fréquente au cours du PTT (60%). De rares cas d'accidents vasculaires cérébraux d'origine thrombotique ou thromboembolique ont été rapportés dans le PTI (112-113) mais leur présence doit selon nous remettre en cause le diagnostic. Ainsi, dans un contexte de cytopénies et de souffrance d'organe, le diagnostic de PTT doit être avancé même si le tableau biologique est incomplet.

De manière surprenante, malgré le retard diagnostique et thérapeutique et le délai de normalisation du taux de plaquettes plus long dans le groupe erreur diagnostique, cette étude n'a pas pu mettre en évidence de différence de mortalité, d'exacerbation ou de rechute entre les groupes. Une des explications repose sur le fait que les patients du groupe erreur diagnostique ont bénéficié d'une corticothérapie seule (54%) ou associée à une cure d'immunoglobulines polyvalentes (40%). Bell et al. (56) ont montré dans une étude ancienne, rétrospective de 108 patients, que sur les 54 patients traités par corticothérapie seule, 30 (55%) avaient une réponse complète et 28 (52%) ne rechutaient pas. De même, Centurioni et al. (114) ont montré que que les immunoglobulines polyvalentes en association avec un autre traitement pouvaient avoir une efficacité transitoire dans le PTT. Le pronostic des patients était cependant plus sombre puisque la rémission complète obtenue était plus faible (50%) avec une mortalité plus élevée avoisinant les 40%. Enfin, tous les patients de notre cohorte avec ou sans erreur diagnostique initiale ont finalement pu bénéficier du traitement spécifique adapté au cours de la prise en charge.

Il convient de noter que malgré un traitement adapté, la majorité des décès survenait durant la première semaine de traitement du fait de formes réfractaires de PTT avec des atteintes neurologique ou cardiaque sévères. Il est également intéressant de remarquer que les patients du groupe diagnostic initial exact décédaient plus rapidement que les patients du groupe erreur diagnostique. La principale explication est la présence plus fréquente dans ce groupe de formes avec atteintes d'organe grave ($p=0.019$). La fréquence de ces formes « fulminantes » dans ce groupe avec certains patients qui n'ont pas eu le temps de bénéficier d'échanges plasmatiques (4 patients), de répondre aux échanges plasmatiques ou même de recevoir les traitements immunosuppresseurs des formes réfractaires pourrait expliquer en partie le taux similaire de mortalité entre les 2 groupes.

Par ailleurs, l'analyse de la répartition des erreurs diagnostiques au cours du temps a permis de montrer que ce nombre était significativement plus important durant les périodes 2000-2004, 2005-2009, comparativement à la période la plus récente 2010-2014 suggérant que le PTT semble plus facilement reconnu que par le passé. Ceci peut être expliqué par plusieurs raisons. Premièrement, la description des mécanismes physiopathologiques du PTT mais également des autres formes de MAT a connu un véritable essor ces dernières années. Deuxièmement, les maladies rares ont bénéficié d'une prise en charge spécialisée par la création de plans nationaux ces dernières années avec la création des filières maladies rares qui ont permis d'améliorer et d'étendre les connaissances de ces pathologies et d'offrir aux praticiens une activité de recours (182). Cette amélioration générale est confirmée par l'absence de différence entre les centres qui enrôlent un grand nombre de patients de ceux qui en enrôlent moins. Enfin, l'implication du centre de référence dans une activité de télémédecine de plus en plus croissante permet de répondre aux questionnements des praticiens et de réorienter dans certains cas le diagnostic et la prise en charge (115).

Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. En effet même si les données sont colligées de façon exhaustive et prospective au sein du CNR, il persiste de nombreuses données manquantes. Ceci est d'autant plus vrai pour un évènement inhabituel comme une erreur diagnostique. L'analyse des dossiers n'a pas toujours permis de retrouver une cause précise d'erreur diagnostique. Il existait par ailleurs un retard de prise en charge de plus de 48h chez 92 patients dans le groupe diagnostique initial exact sans raison explicite retrouvée ni dans le registre du CNR ni dans le compte rendu d'hospitalisation lorsque celui ci était disponible. Ces données manquantes sont probablement responsables de biais d'information. Cependant, une analyse statistique a été effectuée en excluant ces patients de la

cohorte ne permettant pas de mettre en évidence de différence significative concernant le caractère réfractaire du PTT, la mortalité ou le taux de rechute.

Conclusion

Le PTT est une pathologie rare, potentiellement mortelle. Les erreurs diagnostiques initiales avec les cytopénies auto-immunes sont fréquentes. Le tableau clinico-biologique initial est généralement incomplet. Dans un contexte d'hémolyse et de thrombopénie, un taux faible ou indétectable de schizocytes, ou un test de coombs positif ne doit pas faire écarter le diagnostic de PTT, d'autant plus s'il existe une souffrance d'organe associée. La recherche répétée de schizocytes permettrait de diminuer le risque d'erreur diagnostique. Un terrain d'auto immunité (pathologie auto-immune associée ou anticorps anti nucléaires positifs) peut être une cause d'erreur diagnostique. Néanmoins, en dépit d'une surmortalité chez les patents présentant une erreur diagnostique initiale, le développement d'un test rapide pour la mesure de l'activité ADAMTS13 est nécessaire car les progrès récents dans le traitement spécifique du PTT incitent à traiter de manière précoce pour améliorer le pronostic global des patients.

Bibliographie :

1. Moake J. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. Best Pract Res Clin Haematol. déc 2009;22(4):567‑76.

2. Benhamou Y, Assié C, Boelle P-Y, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Haematologica. août 2012;97(8):1181‑6.

3. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature. 4 oct 2001;413(6855):488‑94.

4. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 26 nov 1998;339(22):1585‑94.

5. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Lancet Haematol. mai 2016;3(5):e237‑45.

6. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. PloS One. 2010;5(4):e10208.

7. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 20 nov 2014;124(22):3308‑15.

8. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. Am J Med. nov 1952;13(5):567‑9.

9. Dong J, Moake JL, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. Blood. 1 déc 2002;100(12):4033‑9.

10. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII:von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2 déc 1982;307(23):1432‑5.

11. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 26 nov 1998;339(22):1578‑84.

12. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. Blood. 15 sept 2001;98(6):1662‑6.

13. Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. Blood. 15 sept 2001;98(6):1654‑61.

14. Hulstein JJJ, de Groot PG, Silence K, Veyradier A, Fijnheer R, Lenting PJ. A novel nanobody that detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMTS13 deficiency and von Willebrand disease type 2B. Blood. 1 nov 2005;106(9):3035‑42.

15. Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Ahn YS. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. Br J Haematol. janv 2001;112(1):81‑90.

16. Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Cheng P, Ahn ER, et al. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. J Thromb Haemost JTH. juin 2005;3(6):1301‑8.

17. Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. J Clin Invest. oct 2005;115(10):2752‑61.

18. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. mai 1991;151(5):933‑8.

19. Huang J, Motto DG, Bundle DR, Sadler JE. Shiga toxin B subunits induce VWF secretion by human endothelial cells and thrombotic microangiopathy in ADAMTS13-deficient mice. Blood. 4 nov 2010;116(18):3653‑9.

20. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 15 avr 2006;107(8):3161‑6.

21. Desch K, Motto D. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? J Am Soc Nephrol JASN. sept 2007;18(9):2457‑60.

22. Motto D. Endothelial cells and thrombotic microangiopathy. Semin Nephrol. mars 2012;32(2):208‑14.

23. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong J. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood. 1 juill 2004;104(1):100‑6.

24. Morgand M, Buffet M, Busson M, Loiseau P, Malot S, Amokrane K, et al. High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9 polymorphisms: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Transfusion (Paris). févr 2014;54(2):389‑97.

25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 5 mars 2004;303(5663):1532‑5.

26. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 7 sept 2010;107(36):15880‑5.

27. Massberg S, Grahl L, von Bruehl M-L, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. Nat Med. août 2010;16(8):887‑96.

28. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. J Thromb Haemost JTH. janv 2012;10(1):136‑44.

29. Demers M, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. Oncoimmunology. 1 févr 2013;2(2):e22946.

30. Borissoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. Arterioscler Thromb Vasc Biol. août 2013;33(8):2032‑40.

31. Loirat C, Girma J-P, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. Pediatr Nephrol Berl Ger. janv 2009;24(1):19‑29.

32. Studt J-D, Kremer Hovinga JA, Radonic R, Gasparovic V, Ivanovic D, Merkler M, et al. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 inhibitory autoantibodies in identical twins. Blood. 1 juin 2004;103(11):4195‑7.

33. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. J Thromb Haemost JTH. avr 2010;8(4):856‑9.

34. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown CJ, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. J Thromb Haemost JTH. févr 2010;8(2):257‑62.

35. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2004;407‑23.

36. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Hum Mutat. janv 2010;31(1):11‑9.

37. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 1 nov 2001;98(9):2730‑5.

38. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Medicine (Baltimore). oct 2015;94(42):e1598.

39. Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, Wilson AR, Rodgers GM. The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. Transfusion (Paris). août 2010;50(8):1654‑64.

40. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 25 févr 2010;115(8):1500‑11; quiz 1662.

41. Raife T, Atkinson B, Montgomery R, Vesely S, Friedman K. Severe deficiency of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) activity defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients. Transfusion (Paris). févr 2004;44(2):146‑50.

42. Wahla AS, Ruiz J, Noureddine N, Upadhya B, Sane DC, Owen J. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. Eur J Haematol. oct 2008;81(4):311‑6.

43. Gandhi K, Aronow WS, Desai H, Amin H, Sharma M, Lai HM, et al. Cardiovascular manifestations in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience. Clin Cardiol. avr 2010;33(4):213‑6.

44. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. J Thromb Haemost JTH. févr 2015;13(2):293‑302.

45. Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S, et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. J Thromb Haemost JTH. avr 2009;7(4):529‑36.

46. Hawkins BM, Abu-Fadel M, Vesely SK, George JN. Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. Transfusion (Paris). févr 2008;48(2):382‑92.

47. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juin 2006;21(6):1549‑54.

48. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. J Thromb Haemost JTH. nov 2005;3(11):2420‑7.

49. Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1 nov 2003;102(9):3241‑3.

50. Bettoni G, Palla R, Valsecchi C, Consonni D, Lotta LA, Trisolini SM, et al. ADAMTS-13 activity and autoantibodies classes and subclasses as prognostic predictors in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost JTH. août 2012;10(8):1556‑65.

51. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. Blood. 1 avr 2007;109(7):2815‑22.

52. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. janv 2006;132(1):66‑74.

53. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. Blood. 15 sept 2001;98(6):1765‑72.

54. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med. 8 août 1991;325(6):393‑7.

55. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ, Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol. févr 2003;120(4):556‑73.

56. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med. 8 août 1991;325(6):398‑403.

57. Bukowski RM, Hewlett JS, Reimer RR, Groppe CW, Weick JK, Livingston RB. Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview. Semin Thromb Hemost. 1981;7(1):1‑8.

58. del Zoppo GJ. Antiplatelet therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol. avr 1987;24(2):130‑9.

59. Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. janv 1982;96(1):27‑33.

60. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. Haematologica. août 1997;82(4):429‑35.

61. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. Ann Intern Med. 1 avr 1998;128(7):541‑4.

62. Page Y, Tardy B, Zeni F, Comtet C, Terrana R, Bertrand JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. Lancet Lond Engl. 30 mars 1991;337(8744):774‑6.

63. Ruggenenti P, Remuzzi G. Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies. J Nephrol. déc 1998;11(6):300‑10.

64. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, Williams WD, Hensley GT. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA. 23 oct 1981;246(17):1931‑3.

65. Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. Semin Hematol. juill 1987;24(3):194‑201.

66. de la Rubia J, Plumé G, Arriaga F, Carpio N, Sanz MA, Marty ML. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion (Paris). oct 2002;42(10):1384‑5.

67. Tripathi SP, Deshpande AS, Khadse S, Kulkarni RK. Case of TTP with cerebral infarct secondary to platelet transfusion. Indian J Pediatr. janv 2011;78(1):109‑11.

68. Coppo P, Lassoued K, Mariette X, Gossot D, Oksenhendler E, Adrie C, et al. Effectiveness of platelet transfusions after plasma exchange in adult thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of two cases. Am J Hematol. nov 2001;68(3):198‑201.

69. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion (Paris). mai 2009;49(5):873‑87.

70. Benhamou Y, Baudel J-L, Wynckel A, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. Am J Hematol. juin 2015;90(6):E127‑9.

71. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. 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. janv 2012;40(1):104‑11.

72. Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. Transfusion (Paris). févr 2008;48(2):349‑57.

73. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, et al. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Eur J Haematol. 26 nov 2015;

74. Gutterman LA, Stevenson TD. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. JAMA. 12 mars 1982;247(10):1433‑6.

75. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, Gugliotta L, Vianelli N, Tacconi F, et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. Eur J Haematol. avr 1994;52(4):222‑6.

76. Welborn JL, Emrick P, Acevedo M. Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. Am J Hematol. sept 1990;35(1):18‑21.

77. Ferrara F, Annunziata M, Pollio F, Palmieri S, Copia C, Mele G, et al. Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol. janv 2002;81(1):7‑10.

78. Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? Can J Surg J Can Chir. oct 2010;53(5):349‑55.

79. Beloncle F, Buffet M, Coindre J-P, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Transfusion (Paris). nov 2012;52(11):2436‑44.

80. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. Am J Hematol. oct 2002;71(2):105‑8.

81. Gutterman LA, Kloster B, Tsai H-M. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Cells Mol Dis. juin 2002;28(3):385‑91.

82. Zheng X, Pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE, Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. Ann Intern Med. 21 janv 2003;138(2):105‑8.

83. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood. 15 sept 2005;106(6):1932‑7.

84. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. 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. févr 2007;136(3):451‑61.

85. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. J Thromb Thrombolysis. oct 2012;34(3):347‑59.

86. Westwood J-P, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. J Thromb Haemost JTH. mars 2013;11(3):481‑90.

87. Kierdorf H, Maurin N, Heintz B. Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 15 juin 1993;118(12):987‑8.

88. Bachman WR, Brennan JK. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cyclosporine. Am J Hematol. janv 1996;51(1):93‑4.

89. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan MF, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. Am J Hematol. janv 1998;57(1):57‑61.

90. Jhaveri KD, Scheuer A, Cohen J, Gordon B. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura using multimodality therapy including splenectomy and cyclosporine. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis. août 2009;41(1):19‑22.

91. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. Br J Haematol. nov 2007;139(3):486‑93.

92. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. Kidney Int. juin 1999;55(6):2457‑66.

93. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 3 janv 2013;368(1):90‑2.

94. van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NCAJ. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. Eur J Haematol. janv 2014;92(1):80‑2.

95. Mazepa MA, Raval JS, Moll S, Ma A, Park YA. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. mars 2014;164(6):900‑2.

96. Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, Shen Y-M, Sarode R. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. Transfusion (Paris). août 2014;54(8):2064‑7.

97. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 24 mars 2016;

98. Chen J, Reheman A, Gushiken FC, Nolasco L, Fu X, Moake JL, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. J Clin Invest. févr 2011;121(2):593‑603.

99. Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. Transfusion (Paris). mai 2014;54(5):1221‑4.

100. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis. mai 2016;41(4):678‑83.

101. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 11 févr 2016;374(6):511‑22.

102. Plaimauer B, Scheiflinger F. Expression and characterization of recombinant human ADAMTS-13. Semin Hematol. janv 2004;41(1):24‑33.

103. Antoine G, Zimmermann K, Plaimauer B, Grillowitzer M, Studt J-D, Lämmle B, et al. ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. Br J Haematol. mars 2003;120(5):821‑4.

104. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. Blood. 21 juin 2012;119(25):6128‑35.

105. Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. J Thromb Haemost JTH. mai 2011;9(5):936‑44.

106. Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin S-Y, Kwaan HC, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 19 avr 2012;119(16):3836‑43.

107. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 25 févr 2010;115(8):1500‑11; quiz 1662.

108. Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. oct 1994;47(2):94‑9.

109. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. Haematologica. févr 2008;93(2):232‑9.

110. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 20 nov 2014;124(22):3308‑15.

111. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. janv 2004;75(1):18‑21.

112. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. Haematologica. juill 2010;95(7):1167‑75.

113. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237‑42.

114. Centurioni R, Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Rodeghiero F, Gugliotta L, Billio A, et al. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose immunoglobulins. Results in 17 patients. Italian Cooperative Group for TTP. Haematologica. août 1995;80(4):325‑31.

115. Coppo P, Corre E, Rondeau E, Benhamou Y, Bachet A, Stépanian A, et al. [Telemedicine in thrombotic microangiopathies: A way forward in rare diseases requiring emergency care]. Rev Med Interne Fondee Par Soc Natl Francaise Med Interne. 8 déc 2015;

Résumé de la thèse présenté au format poster au 36ème congrès de la Société Française d'Hématologie le 24 mars 2016

Article de thèse soumis à Medicine

Résumé :

Introduction : Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est défini par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie profonde, des souffrances viscérales et un dosage de l'activité ADAMTS13 indétectable. Ce dosage non disponible en urgence occasionne de ce fait des errances diagnostiques. L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques des PTT associés à une erreur diagnostique initiale et analyser l'impact du retard diagnostique sur l'évolution des patients.

Matériel et Méthodes : Tous les patients atteints d'un PTT acquis avec déficit sévère en ADAMTS13 (<10%) inclus de manière prospective entre mai 2000 et mai 2014 dans le registre français des microangiopathies thrombotiques ont été analysés dans l'étude. Une erreur diagnostique était retenue si le diagnostic initial posé n'était pas celui de PTT et si les patients ne recevaient pas d'échanges plasmatiques initialement.

Résultats : Parmi les 423 patients PTT inclus, 84 (20%) ont eu une erreur diagnostique initiale et n'ont pas bénéficié du traitement spécifique adapté. Les principales erreurs diagnostiques étaient attribuées à des diagnostics de syndrome d'Evans et de purpura thrombopénique auto-immun dans 51% et 38% des cas respectivement. Le délai diagnostique médian par rapport à l'admission était dans le groupe erreur diagnostique de 5 [2-8] jours et de 1 [0-3] jour dans le groupe sans erreur diagnostique (*p<0.001).* A l'admission, comparativement aux patients sans erreur diagnostique, les patients du groupe « erreur diagnostique » avaient un taux de schizocytes faible ou indétectable plus élevé (57.5% vs 32%, *p= 0.001),* une hémoglobinémie plus élevée (8.4+/-1.3g/dl vs 7.7+/-1.2g/dl, *p= 0.008),* une fréquence d'anticorps anti-nucléaires positifs plus élevée (64.7% vs 50.8%, *p=0.045),* un test direct à l'antiglobuline positif plus fréquent (18% vs 4%, p=0.008) et un diagnostic de maladie auto-immune associée plus fréquent (23.8% vs 13.6%, *p=0.017)*. De manière notable, 74% des patients du groupe erreur diagnostique avaient des atteintes d'organes à l'admission ou pendant la période d'errance diagnostique et 49% des atteintes jugées sévères. Un traitement par corticostéroïdes était plus fréquemment prescrit dans le groupe erreur diagnostique (96% vs 79%, *p=0.002*). Le délai de normalisation des plaquettes était plus long dans le groupe erreur diagnostique (22[10-34] jours vs 18[10-29] jours, respectivement, *p=0.02)*. Les taux de mortalité, d'exacerbation et de rechute étaient identiques dans les 2 groupes. Cependant, les patients du groupe bon diagnostic initial avaient probablement une forme plus sévère de PTT, définie par une atteinte d'organe sévère plus élevée, 64% vs 49%, p=0.019.

Conclusion : Dans un contexte d'hémolyse et de thrombopénie, un taux faible ou indétectable de schizocytes à l'admission, un test direct à l'antiglobuline positif ou la présence d'anticorps anti-nucléaires ne doit pas faire récuser le diagnostic de PTT, surtout en cas de souffrance d'organe. Une recherche répétée de schizocytes pourrait également réduire le risque d'erreur diagnostique. Un retard diagnostique peut entrainer un délai de normalisation du taux de plaquettes plus long

Mots clefs : Purpura thrombotique thrombocytopénique, ADAMTS13, microangiopathie thrombotique, cytopénie auto-immune.