

# Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement

E. CORRE<sup>1,2</sup>, A. STÉPANIAN<sup>3,6</sup>, J. GAY<sup>2,4</sup>, B. JOLY<sup>3,5</sup>, A. VEYRADIER<sup>1,5,6</sup>, P. COPPO<sup>1,2,7</sup>,  
pour le Centre de référence des Microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)

## RÉSUMÉ

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée dans sa forme typique par une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie profonde, des défaillances d'organe de sévérité variable et un déficit sévère en ADAMTS13, qui est une protéase intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand. Ce déficit peut être constitutionnel (de transmission autosomique récessive) ou acquis (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Les progrès majeurs réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MAT permettent de distinguer le PTT des autres situations au cours desquelles un syndrome de MAT peut être observé (syndrome hémolytique et urémique, « HELLP syndrome », greffe de cellules souches hématopoïétiques, etc.). Le PTT est une maladie grave, mais son pronostic peut être excellent si sa prise en charge est rapide et adaptée. Il est donc important d'en connaître les manifestations cliniques et biologiques permettant d'évoquer le diagnostic malgré sa rareté. Le traitement en urgence consiste à réaliser des échanges plasmatiques quotidiens jusqu'à la guérison. Des traitements immunomodulateurs comme le rituximab y sont de plus en plus fréquemment associés.

**MOTS-CLÉS :** purpura thrombotique thrombocytopénique, microangiopathie thrombotique, schizocytes, ADAMTS13, rituximab, plasma.

## I. - INTRODUCTION

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par une anémie hémolytique mécanique (associée à la présence de schizocytes), une thrombopénie profonde et une souffrance d'un ou plusieurs organes (cerveau et cœur en particulier), en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation. Le PTT est une maladie rare, qui résulte d'un déficit sévère en ADAMTS13, qui est une protéase intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (FW). Ce déficit peut être constitutionnel (en rapport avec des mutations des deux allèles du gène d'ADAMTS13) ou acquis (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Les progrès majeurs réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du PTT

permettent maintenant de mieux comprendre l'efficacité de certains traitements utilisés jusqu'alors de manière empirique. Ils permettent également d'envisager prochainement des stratégies de thérapeutiques ciblées.

<sup>1</sup> Centre de Référence des Microangiopathies thrombotiques.

<sup>2</sup> Service d'Hématologie ; Hôpital Saint-Antoine, AP-HP.

<sup>3</sup> Service d'Hématologie et Transfusion, Hôpital Louis Mourier, AP-HP, Colombes.

<sup>4</sup> UPMC (Université Paris 6), Paris.

<sup>5</sup> Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Antoine Béclère, AP-HP, Clamart, et Université Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre.

<sup>6</sup> Inserm unité 770, Le Kremlin-Bicêtre.

<sup>7</sup> Inserm unité 1009, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Paris.

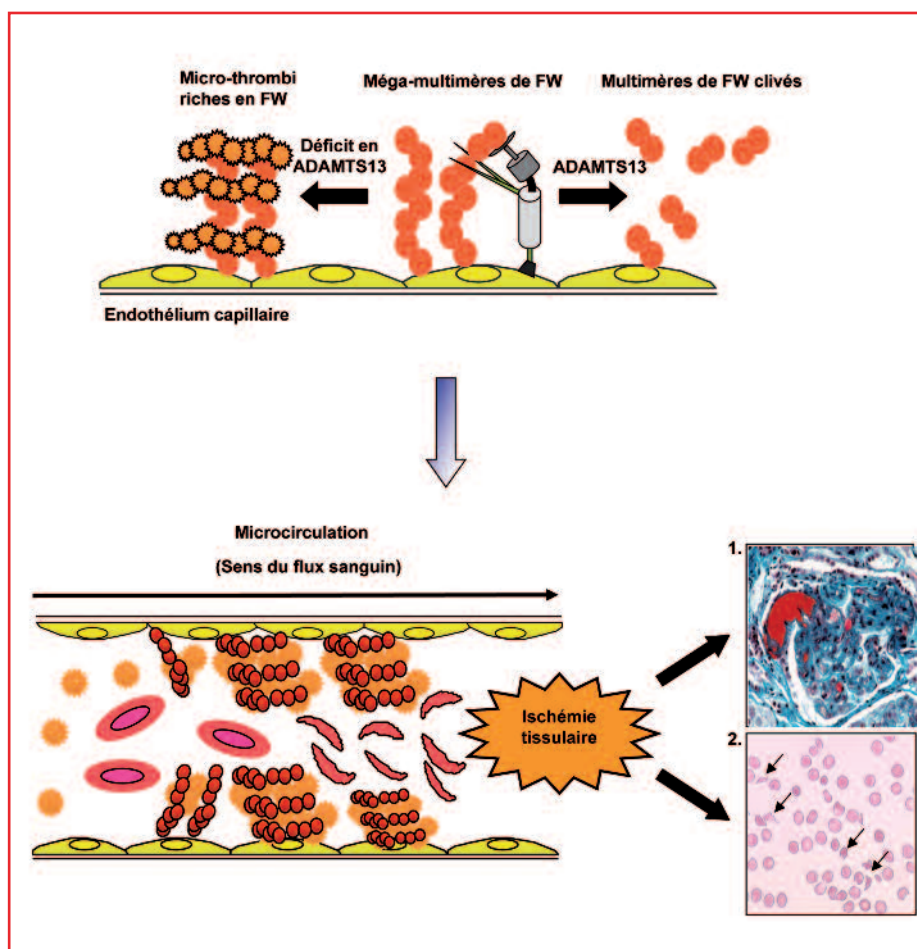
Le PTT est une maladie grave mais son pronostic peut être excellent, à condition d'assurer une prise en charge rapide et adaptée. Il est donc important que les praticiens pouvant être confrontés à cette pathologie (en particulier les hématologues cliniciens et biologistes, les réanimateurs, les urgentistes et les internistes) soient sensibilisés à ce diagnostic malgré sa rareté, et connaissent le traitement de première intention. Une meilleure connaissance de cette pathologie constitue ainsi un enjeu important pour en améliorer encore le pronostic. Le biologiste, en signalant en urgence au clinicien une anémie hémolytique associée à des schizocytes, représente un acteur majeur dans la démarche diagnostique et la prise en charge optimale du patient.

## II. - PHYSIOPATHOLOGIE : RÔLES DU FACTEUR WILLEBRAND ET DE LA PROTÉINE ADAMTS13

Le FW est une glycoprotéine multimérique indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à leur agrégation après survenue d'une brèche vasculaire. Ces propriétés sont exacerbées dans la microcirculation sanguine, car les taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents dans cette partie de l'arbre vasculaire activent le FW et le rendent plus affiné pour les plaquettes que le fibrinogène. Les multimères les plus grands du FW dits « méga-multimères » (leur poids moléculaire pouvant dépasser 20 000 kDa) sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Physiologiquement, la taille des multimères de FW et leurs capacités adhésives sont régulées par la métalloprotéase ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13*), qui est une protéine ayant pour fonction spécifique de cliver les méga-multimères de FW en multimères de bas poids moléculaire. Le gène d'ADAMTS13 est situé sur le chromosome 9 et son lieu de synthèse principal est le foie (cellules stellaires, dites cellules de Ito).

Les souris chez lesquelles le gène d'ADAMTS13 a été inactivé ne développent un syndrome de MAT que dans un fond géné-

tique de prédisposition, responsable de la sécrétion de grandes quantités de FW de très haut poids moléculaire. Cependant, un tableau de MAT est plus fréquemment obtenu après injection à ces souris d'une toxine capable d'activer l'endothélium, la Shiga-toxine, ce qui souligne l'importance probable de facteurs environnementaux, mais aussi l'importance de l'activation endothéliale en tant que facteur déclenchant (on parle de second « hit ») (1). Cette activation endothéliale pourrait être non spécifique, secondaire à une infection mineure qui précède souvent la survenue du PTT (2, 3). Une variation saisonnière dans la survenue du PTT a ainsi été observée avec davantage de cas survenant pendant l'été, ce qui suggère l'influence d'un facteur environnemental (4). Il a également été montré que les taux plasmatiques de myéloperoxydase libérée par les polynucléaires neutrophiles activés, comme par exemple lors d'un épisode infectieux, étaient augmentés à la phase initiale du PTT et associés à l'évolution du taux de plaquettes sous traitement (5). D'autres auteurs ont évoqué le rôle possible du complément (6).



**Fig. 1 - Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT.** À l'occasion d'une agression (le plus souvent d'origine infectieuse), les cellules endothéliales activées par différents composants libèrent dans le plasma des substances pro-agrégantes, comme en particulier des méga-multimères de facteur Willebrand (FW) (●), qui augmentent l'agrégabilité des plaquettes (⊙). Dans un contexte de déficit sévère en ADAMTS13, les méga-multimères de FW s'accumulent et favorisent la formation de microthrombi dans les capillaires de différents organes comme le cerveau, le rein, ou le tube digestif. Les microthrombi (photo 1) sont responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes, générant des schizocytes (photo 2, flèches). FW : facteur Willebrand.

Un modèle de PTT acquis a été développé chez le primate non humain. Dans ce travail, des anticorps monoclonaux développés chez la souris et reconnaissant le domaine catalytique d'ADAMTS13 ont été injectés à des babouins. Une thrombopénie a été observée dans les premières 24 heures, suivie d'une anémie hémolytique mécanique à 72 heures. Des microthrombi ont été mis en évidence au sein de la plupart des organes de manière identique à ce qui a été rapporté chez l'homme. À l'inverse du modèle murin, le modèle de PTT chez le primate non humain suggère qu'un PTT pourrait survenir sans qu'il y ait nécessité constante d'un facteur déclenchant (7). Cependant, ce modèle ne reproduit pas les formes sévères de PTT observées chez l'homme, ce qui pourrait s'expliquer par l'absence d'un second événement comme une stimulation endothéliale.

Si l'importance des facteurs environnementaux reste encore à préciser, ces résultats confirment clairement le rôle majeur du déficit en ADAMTS13 dans la physiopathologie du PTT. En l'absence d'ADAMTS13, les multimères hyper-adhésifs libérés par l'endothélium s'accumulent et sont à l'origine de la formation de microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT (Figure 1).

Le déficit sévère en ADAMTS13 est expliqué par deux mécanismes : l'un héréditaire (< 5 % des cas), lié à des mutations du gène d'ADAMTS13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques, l'autre acquis (> 95 % des cas), lié à des auto-anticorps dirigés contre ADAMTS13 et qui correspond aux formes de l'adulte. Les anticorps anti-ADAMTS13 peuvent avoir un effet inhibiteur *in vitro* vis-à-vis d'ADAMTS13 dans 50 à 80 % des cas (8, 9). Ils sont le plus souvent d'isotype IgG. Ces anticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent, ou peuvent persister en rémission et inhiber alors ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à un risque de rechute d'environ 40 % au cours de la première année (10).

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparaît comme étant spécifique du PTT, puisque l'activité d'ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi au cours des autres situations où il existe un syndrome de MAT comme le HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), le syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAP), et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le sepsis sévère représente cependant une situation particulière, puisqu'un déficit profond (< 10 % de l'activité) a pu parfois être retrouvé dans ce contexte, probablement en rapport avec une consommation de la protéine ADAMTS13 ou son clivage par des enzymes protéolytiques (11).

Les mécanismes à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-ADAMTS13 de type IgG, et en particulier les mécanismes de rupture de tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la protéine ADAMTS13, restent encore mal

compris. Cependant, le PTT acquis a été associé à certains loci du système HLA (*Human Leucocyte Antigen*), 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 (12, 13, 14).

### III. - CLINIQUE

#### A) PTT acquis

Chez l'adulte, le PTT survient préférentiellement chez la femme (3 femmes pour 2 hommes), au cours de la quatrième décennie de vie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord semblent davantage exposés (15, 16). L'incidence du PTT est évaluée à 4 cas par million d'habitants et par an. Le début de la maladie est brutal. En France, il a été évalué à près de 3 cas par million d'habitants et par an (Mariotte *et al.*, soumis). Le PTT survient souvent quelques jours après une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux.

Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes cardinaux : fièvre, insuffisance rénale, atteinte cérébrale, anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique. Un PTT doit cependant être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie et thrombopénie) associée à une défaillance d'organe, ou devant une bicytopenie sans défaillance d'organe apparente mais pour laquelle l'anémie hémolytique est mécanique (associée à des schizocytes).

Une fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas et une atteinte cérébrale dans 60 à 92 % des cas. Cette dernière est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité, puisqu'elle peut atteindre différents territoires de manière intermittente, à quelques heures d'intervalle. Elle peut se manifester par des céphalées et des troubles de la conscience allant d'une simple confusion jusqu'au coma. On peut observer un déficit sensitif ou moteur systématisé, une dysarthrie, ou une aphasie. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent vifs. De l'ordre de 20 % des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique. Une insuffisance rénale, en règle modérée, est retrouvée dans près de la moitié des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie, dont le débit est généralement inférieur à 3 g/24 h, ou à une hématurie (15, 17).

Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales avec vomissements. Une atteinte cardiaque est possible, et peut se manifester par des douleurs thoraciques et des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme. Une élévation de la troponine plasmatique a été associée à un risque de dysfonction ventriculaire séquellaire et de mortalité accrue. Plus rarement, une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes ophtalmologiques ont été décrites. Parfois, il



n'y a pas de défaillance d'organe évidente et le PTT est alors purement hématologique, se révélant par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, ou encore par une asthénie d'apparition récente, dans le cadre du syndrome anémique.

L'association d'un PTT à un lupus érythémateux systémique (LES) a été largement rapportée, mais reste rare (< 4 % des PTT) (15, 18, 19). Cette association semble en revanche plus fréquente chez l'enfant (jusqu'à 26 % des PTT) (20). De nombreuses autres maladies auto-immunes ont également été associées à un PTT acquis, dans près de 20 % des cas (15, 17). Différents auto-anticorps peuvent être observés dans le PTT acquis, comme en particulier des anticorps antinucléaires, qui peuvent être retrouvés chez 40 à 50 % des patients (15).

### B) PTT héréditaire

Dans le PTT héréditaire (anciennement désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 100 mutations génétiques ont été jusqu'alors décrites. Les patients sont double-hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif (9, 21). La première poussée de la maladie survient en général avant l'âge de 10 ans, et dans plus de 50 % des cas dès la naissance. L'atteinte rénale est d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable). Chez le nouveau-né, l'hémolyse et la thrombopénie inexplicables motivent parfois une exsanguino-transfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives mais après quelques années d'évolution, peuvent apparaître en l'absence de plasmathérapie prophylactique une insuffisance rénale chronique (pouvant faire porter à tort le diagnostic de SHU) et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particulier cérébrales, liées aux épisodes ischémiques répétés. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, et associée à une hémolyse et une thrombopénie modérées. Dans certains cas, le diagnostic peut être retardé et une attention particulière doit être portée aux MAT avec activité ADAMTS13 indétectable survenant dans le contexte de la grossesse, dont près de 25 % se révèlent être des PTT héréditaires (22) (voir chapitre suivant).

### C) PTT et grossesse

Le PTT peut compliquer 1/25 000 à 1/198 000 grossesses, selon les définitions retenues dans les revues (22). De même, les PTT associés à la grossesse représentent entre 10 et 30 % des PTT observés chez les adultes, selon la distinction ou non des femmes en âge de procréer au sein des patientes dans les registres. Cette forte association entre le PTT et la grossesse peut être expliquée par l'âge et la prédominance féminine générale dans le PTT, et le déséquilibre progressif durant la grossesse entre les taux de FW qui augmentent et ceux d'ADAMTS13 qui diminuent (23). Cette dernière donnée est corroborée par le fait que le PTT survient surtout au dernier trimestre, ou parfois en post-partum, mais très rarement au premier trimestre.

L'analyse de la cohorte française a montré qu'un premier épisode de PTT dans un contexte obstétrical est dû

à une forme héréditaire dans près de 25 % des cas, alors que ce chiffre est inférieur à 5 % dans le PTT chez les adultes en général (22). Il est ainsi classique qu'un PTT héréditaire, jusqu'alors asymptomatique, soit révélé par une première grossesse. Cette observation pourrait être expliquée par des mutations du gène d'ADAMTS13 ayant pour conséquence une activité enzymatique résiduelle diminuée mais suffisante pour protéger la patiente d'un épisode de PTT en dehors de la grossesse ; au cours de celle-ci par contre, l'augmentation des multimères de FW dépasse les capacités de clivage très limitées d'ADAMTS13, aboutissant à un tableau de PTT dans un contexte obstétrical (22). L'analyse de la littérature met en évidence quelques différences entre le PTT héréditaire et le PTT acquis dans un contexte obstétrical. Dans le premier cas, la première grossesse est toujours associée à un épisode de PTT, qui survient au troisième trimestre dans 75 % des cas ; la plasmathérapie est associée à un bon pronostic maternel, mais le pronostic fœtal est systématiquement mauvais. Chez les patientes atteintes de PTT acquis dans un contexte obstétrical, la maladie survient à l'occasion de la première grossesse dans 82 % des cas, après la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée dans 70 % des cas ; la plasmathérapie est également associée à un bon pronostic maternel, et le pronostic fœtal est bon dans 2/3 des cas et corrélé au terme plus tardif de la grossesse. La survie globale est de 80 % chez les patientes et de 60 % chez les fœtus.

Le diagnostic de PTT durant une grossesse est souvent difficile, car il survient la plupart du temps chez des patientes sans antécédents, et il n'est associé à aucun signe clinique ou biologique spécifique hormis un déficit sévère en ADAMTS13. En l'absence de traitement, le mauvais pronostic justifie qu'une patiente enceinte présentant une thrombopénie plus ou moins associée à une anémie hémolytique, sans autre étiologie évoquée, soit à considérer comme atteinte de PTT jusqu'à preuve du contraire.

Le traitement du PTT dans un contexte obstétrical repose, comme chez les femmes non enceintes, sur la plasmathérapie. En revanche, contrairement à la pré-éclampsie ou le HELLP syndrome, la délivrance n'est recommandée que chez les patientes qui ne répondent pas à ce traitement. L'utilisation du rituximab est actuellement discutée.

Il est essentiel d'inclure une étude complète d'ADAMTS13 dans le suivi des patientes en rémission après un PTT obstétrical, afin de distinguer les cas héréditaires des formes acquises de PTT. En effet, ces deux entités diffèrent en termes de risque de récurrence et de prise en charge lors d'une grossesse ultérieure. Dans le cas du PTT héréditaire, le risque de récurrence étant de 100 %, une prophylaxie précoce est essentielle puisqu'elle améliore à la fois le pronostic maternel et le pronostic fœtal. Dans les formes acquises, le risque de récurrence n'est que de 20 % lors d'une grossesse ultérieure et la prise en charge prophylactique n'est pas consensuelle.

### D) PTT chez le sujet infecté par le VIH

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un facteur de risque de survenue de

MAT en général. Le PTT associé au VIH se distingue des autres MAT survenant dans ce contexte aux plans physiopathologique, sémiologique, thérapeutique et pronostique. Il est, en effet, caractérisé par une apparition brutale chez un patient ayant un déficit immunitaire modéré avec peu d'antécédents de pathologies opportunistes, et un déficit sévère acquis en ADAMTS13. La présentation clinique est proche de celle des patients ayant un PTT idiopathique (fréquence de l'atteinte cérébrale, profondeur des cytopénies et faible fréquence de l'insuffisance rénale) (24). Comme pour le PTT idiopathique, certaines ethnies sont plus à risque de développer un PTT en contexte d'infection par le VIH (25), sans que l'on sache clairement si cela est lié une à incidence accrue de l'infection par le VIH dans ces populations ou à l'existence de gènes de susceptibilité. Le diagnostic de PTT chez un patient infecté par le VIH implique la mise en place d'un traitement bien codifié en urgence associant échanges plasmatiques quotidiens, immunomodulateurs et traitement antirétroviral. Son pronostic est comparable à celui du PTT idiopathique.

Le PTT associé au VIH doit être distingué des autres MAT du patient VIH+, ces dernières se caractérisent en effet par une installation plus insidieuse, une survenue chez des patients profondément immunodéprimés aux multiples antécédents de pathologies opportunistes, une activité d'ADAMTS13 détectable, et un moins bon pronostic.

### E) PTT et thiénoxydines

Des tableaux de MAT ont été décrits en association avec trois thiénoxydines : la ticlopidine, le clopidogrel et le prasugrel. En 2011, la FDA (*Food and Drug Administration*) a comptabilisé 97 cas de MAT associés à la ticlopidine, 197 associés au clopidogrel et 14 associés au prasugrel.

D'authentiques PTT, associés à un déficit sévère en ADAMTS13 lié à des anticorps anti-ADAMTS13, ont été décrits chez des patients traités par ticlopidine, typiquement 3 à 14 jours après la prise du médicament. Les anticorps inhibent ADAMTS13 indépendamment du médicament, ce qui suggère que ce sont des autoanticorps et non des anticorps immuno-allergiques. Une étude a par ailleurs rapporté l'effet cytotoxique de la ticlopidine ou de ses métabolites sur l'endothélium, qui aboutit à un processus d'apoptose. Le pronostic est en règle générale bon après échanges plasmatiques : le taux de réponse est de plus de 80 %, et les rechutes sont rares.

Les MAT associées au clopidogrel ont davantage un profil de SHU puisque l'activité ADAMTS13 est détectable et l'insuffisance rénale sévère. Ce tableau s'installe dans les trois mois qui suivent le début du traitement, et parfois même dans les premiers jours, ce qui suggère une toxicité directe du clopidogrel sur l'endothélium plutôt qu'un mécanisme immunologique. La réponse aux échanges plasmatiques est moins bonne et les rechutes plus fréquentes. Les mécanismes du syndrome de MAT associé à la prise de prasugrel restent encore à préciser (26).

## IV. - EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes  $\geq 120 \times 10^9/L$ ). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies. Le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) est négatif. L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de LDH élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique bas ou indosable. La thrombopénie est constante, souvent  $< 30 \times 10^9/L$ . L'hémostase est normale, hormis des D-dimères discrètement élevés. Une polynucléose neutrophile est fréquente, en général  $< 20 \times 10^9/L$ .

Les anticorps antinucléaires témoignent indirectement du caractère autoimmun de la maladie et ne semblent pas avoir de valeur pronostique particulière sur l'issue de l'épisode (15).

L'exploration d'ADAMTS13 repose sur des tests qui restent du domaine de la recherche et dont l'expertise nationale est limitée aux laboratoires référents. L'absence de technique automatisée permettant de mesurer l'activité d'ADAMTS13 en urgence confère à ce paramètre une fonction de documentation rétrospective du diagnostic clinique d'une poussée de PTT. Par conséquent, l'absence de résultat immédiat de l'activité d'ADAMTS13 ne doit pas retarder le traitement.

Chez l'enfant, l'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématique dans tout syndrome de MAT afin de ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse aux échanges plasmatiques est excellente. Par ailleurs, il faut savoir évoquer le diagnostic de PTT chez des enfants ayant apparemment un tableau de purpura thrombopénique idiopathique ou de syndrome d'Evans ne répondant pas aux thérapeutiques classiques. En effet, certains de ces enfants peuvent avoir un authentique PTT, et la mise en évidence d'une activité d'ADAMTS13 indétectable permet alors de redresser le diagnostic.

**Chez l'adulte**, les indications sont les suivantes (9) (Figure 2) :

**1. Au diagnostic**, devant un syndrome de MAT, en l'absence d'étiologie associée évidente (cancer évolutif, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). En cas de déficit sévère en ADAMTS13 ( $< 10\%$ ), la négativité des IgG anti-ADAMTS13 et de l'activité inhibitrice circulante peut suggérer le diagnostic de PTT héréditaire. L'exploration génétique d'ADAMTS13 sera réalisée si l'activité d'ADAMTS13 (en l'absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 détectables) reste  $< 10\%$  en rémission.

**2. Après obtention de la rémission**. La détection d'une activité d'ADAMTS13 à un taux  $> 10\%$  témoigne d'un déficit acquis. L'étude d'ADAMTS13 permet d'évaluer le risque de rechute, qui est de l'ordre de 40 % en cas de déficit sévère ( $< 10\%$ ) persistant (10).

Au plan histopathologique, le PTT est actérisé par l'occlusion des capillaires et des artéioles terminales par des thrombi plaquettaires associés à un matériel hyalin au niveau endothélial et sous-endothélial. Il n'y a pas de nécrose, ni de lésions de vascularite, ni d'infiltrat inflammatoire périvasculaire. Ces lésions peuvent être mises en évidence au niveau de la plupart des organes : cerveau, rein, peau, cœur, poumons, œil, tube digestif, pancréas et surrénales. Les lésions endothéliales observées ne sont pas spécifiques du PTT, puisqu'elles s'observent aussi au cours des autres MAT. Les lésions observées au cours du PTT sont caractérisées par la présence de thrombi plaquettaires riches en FW, alors que dans le SHU, ces thrombi sont plutôt riches en fibrine, ce qui (entre autres) permet de distinguer ces deux entités. En pratique cependant, la documentation histopathologique n'est plus nécessaire pour porter le diagnostic de PTT.

## V. - TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

Le traitement du PTT est toujours une urgence (Figure 3). La fréquence et la gravité évolutive potentielle des souffrances viscérales à la phase aiguë doivent faire préférer une hospitalisation en unité de soins intensifs jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit  $> 50 \times 10^9/L$ .

### A) Plasmathérapie

Chez l'adulte, le traitement repose actuellement sur la réalisation d'échanges plasmatiques (plasmathérapie), qui permettent de combiner l'apport d'ADAMTS13 et l'élimination de l'anticorps anti-ADAMTS13 s'il est présent. Si les échanges plasmatiques ne peuvent être réalisés en urgence, des perfusions de grands volumes de plasma (30 ml/kg/jour) pourront être débutées en attendant de pouvoir débiter les échanges plasmatiques. Les échanges plasmatiques pourraient également stabiliser le titre de l'inhibiteur (et donc empêcher son augmentation) chez certains patients.

Dans tous les cas, le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation stable du chiffre de plaquettes ( $> 150 \times 10^9/L$  pendant au moins 48 heures). Les taux de réticulocytes et de LDH doivent montrer une décroissance. La durée du traitement peut être très variable. Plusieurs dizaines

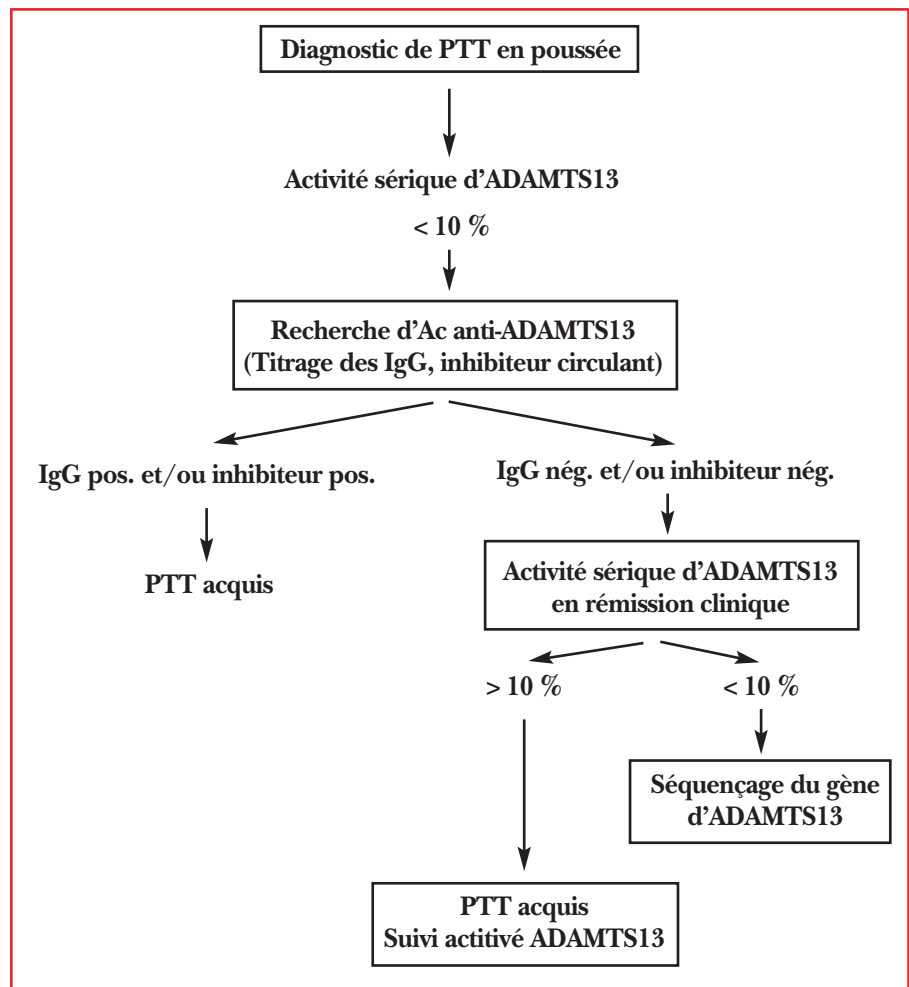


Fig. 2 - Exploration biologique d'un déficit sévère en ADAMTS13.

d'échanges plasmatiques peuvent parfois être nécessaires. L'utilisation croissante de rituximab (voir ci-dessous) tend cependant à réduire la durée du traitement (qui dépasse désormais rarement 30 jours) et possiblement la fréquence des complications liées aux échanges plasmatiques. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques doit être progressive. Une reprise évolutive doit motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens.

Chez l'enfant, la plasmathérapie est la seule option thérapeutique efficace de manière curative mais aussi préventive sur les poussées de PTT ; sa fréquence sera guidée par la tolérance du fond chronique de la maladie

### B) Traitements associés

Les corticoïdes à fortes doses ont été décrits comme étant efficaces dans 56 % des PTT purement hématologiques. Il n'existe cependant pas d'étude randomisée permettant de démontrer clairement leur efficacité. Malgré un faible niveau de preuve, ils sont habituellement associés aux échanges plasmatiques en l'absence de contre-indication évidente comme un sepsis.

Les antiagrégants plaquettaires augmentent le risque de saignement et ne sont en général pas utilisés à la phase



aiguë. De plus, le mécanisme par lequel ils inhibent l'agrégation plaquettaire diffère de celui par lequel les multimères de FW induisent une hyper-agrégabilité plaquettaire dans cette maladie (interaction entre le FW et la glycoprotéine Ib plaquettaire).

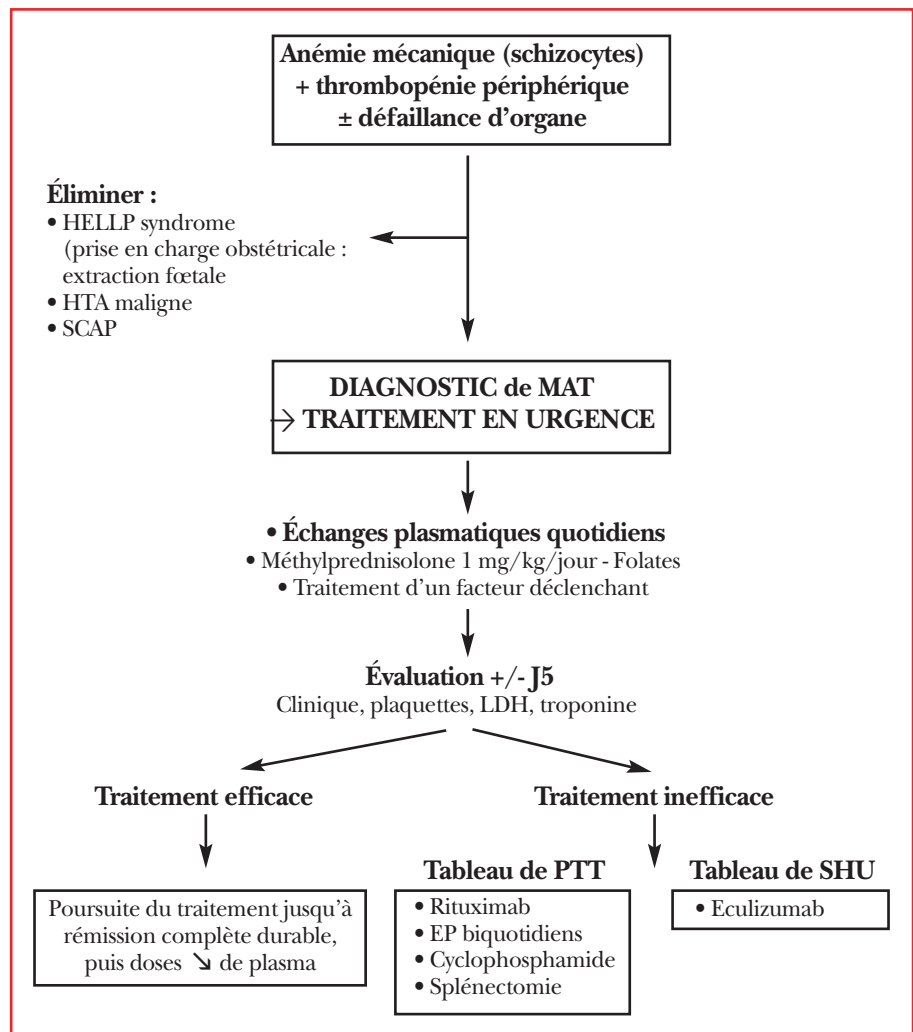
### C) Traitement symptomatique

Une supplémentation par folates est nécessaire chez les patients ayant une régénération médullaire importante. Des transfusions de concentrés érythrocytaires sont réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine  $\geq 8$  g/dl. En l'absence de saignement grave, les transfusions de concentrés plaquettaires sont contre-indiquées car elles risqueraient d'entretenir et même de majorer la formation de microthrombi. Le traitement d'un éventuel facteur déclenchant ou d'une pathologie associée est indispensable (comme par exemple une infection par le VIH).

Le pronostic du PTT étant difficile à établir, des mesures de réanimation devront être systématiquement proposées en cas de besoin. Ainsi, des séances d'épuration extra-rénale seront réalisées dans les situations où l'atteinte rénale est sévère. Une défaillance respiratoire devra motiver un transfert précoce en réanimation afin de mettre en route une ventilation, si possible non invasive pour éviter une intubation qui serait particulièrement dangereuse dans ce contexte (risque hémorragique et infectieux).

### D) PTT en réponse suboptimale au traitement standard

Le traitement standard permet d'obtenir une guérison dans environ 80 % des cas. Dans environ 10 % des cas cependant, les patients sont réfractaires au traitement standard (absence d'amélioration du chiffre de plaquettes après 5 jours de traitement bien mené). De plus, 50 % peuvent répondre initialement mais présenter dans un second temps une exacerbation de la maladie, nécessitant de poursuivre de manière parfois prolongée les échanges plasmatiques. Chez ces patients qui présentent des critères de réponse non optimale au traitement standard, un traitement par rituximab est classiquement réalisé, ce qui permet de raccourcir le délai de traitement chez les répondeurs les plus lents. Par contre, l'efficacité du rituximab n'est pas immédiate et nécessite un délai moyen de 2 semaines. En cas d'aggravation malgré les injections de rituximab, on peut proposer des échanges plasmatiques bi-



**Fig. 3 - Attitude thérapeutique au cours d'une microangiopathie thrombotique (MAT).**

HTA : hypertension artérielle ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; EP : échanges plasmatiques.

quotidiens, des bolus de cyclophosphamide, une splénectomie ou des injections hebdomadaires de vincristine (1,5 à 2 mg/semaine, pendant 3 à 4 semaines). Le rituximab prévient efficacement les rechutes durant l'année suivant son administration (27). Par contre, des rechutes peuvent s'observer au-delà de cette période, contemporaines de la reconstitution immunitaire B (27, 28). Des molécules en cours de développement devraient prochainement être évaluées dans le cadre d'essais thérapeutiques (protéine ADAMTS13 recombinante, N-acétylcystéine, inhibiteurs de la voie glycoprotéine Ib-FW) (29). En particulier, la protéine ADAMTS13 recombinante actuellement en cours de développement semble capable d'outrepasser, au moins *in vitro*, les capacités inhibitrices des anticorps (30) et est efficace dans un modèle murin de PTT congénital (31).

### E) Rechutes

Une rechute peut survenir dans plus de 30 % des cas. À la phase aiguë, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités qu'au diagnostic, et le rituximab est associé dans un nombre croissant de cas. Chez les patients présentant des rechutes à répétition, une splénectomie

peut également être proposée en rémission. Chez les patients adultes conservant un déficit sévère en ADAMTS13 en rémission, des perfusions monodoses de rituximab peuvent se discuter, compte tenu du risque de rechute important.

## VI. - PRONOSTIC

Établir le pronostic d'un PTT au moment du diagnostic reste difficile. Une étude a tenté de mettre au point un score pronostique 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 (32). La valeur pronostique de ce score n'a cependant pas été totalement confirmée par d'autres équipes (33, 34). Une autre étude a rapporté la valeur pronostique de la cinétique de correction des taux de plaquettes et de LDH en début de traitement (35). L'âge semble être un facteur pronostique important, puisque le taux de décès chez les patients de plus de 60 ans est de 23 à 43 %, contre 4 à 17 % chez les patients âgés de moins de 60 ans (36). Ces études pourraient déboucher sur des schémas d'intensification thérapeutique dès le diagnostic pour les patients les plus à risque (34).

Le niveau d'activité d'ADAMTS13 s'associe à des caractéristiques cliniques et évolutives différentes (37, 38). Ainsi, les patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13 présentent plus souvent des épisodes d'exacerbation de la maladie au cours du traitement, mais évoluent très rarement vers une insuffisance rénale séquellaire. À l'inverse, les patients ayant une activité ADAMTS13 détectable ont plus rarement des épisodes d'exacerbation du syndrome de MAT, mais une insuffisance rénale terminale survient dans environ 20 % des cas. Les patients conservant une activité d'ADAMTS13 indétectable en rémission ont un risque de rechute de 40 % au cours de la première année (*versus* < 5 % en cas de normalisation de l'activité ADAMTS13), ce qui incite à évaluer l'activité d'ADAMTS13 après la guérison. Les anticorps anti-ADAMTS13 inhibiteurs au diagnostic sont de moins bon pronostic que les anticorps non inhibiteurs, avec des épisodes d'aggravation sous traitement

ou lors de la décroissance des doses de plasma plus fréquents (16, 39). De même, la classe d'Ig anti-ADAMTS13 (IgA) et certaines sous-classes d'IgG (IgG1 et IgG3) semblent associées à des PTT de sévérité accrue (40).

## VII. - CONCLUSION

La structuration de la recherche clinique sur les MAT à l'échelon national a permis d'accroître considérablement l'expérience que l'on a de ces pathologies. Au plan clinique, une meilleure connaissance sémiologique a permis d'identifier des facteurs prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS13 au diagnostic, ainsi que des facteurs pronostiques précoces associés au décès, permettant l'introduction plus rapide de thérapeutiques ciblées. Au plan physiopathologique, les premiers gènes de susceptibilité impliqués dans le développement d'anticorps anti-ADAMTS13 ont été identifiés. Ces découvertes se traduisent actuellement par une utilisation croissante des immunomodulateurs comme le rituximab, ainsi que le recours à une stratégie d'escalade thérapeutique plus rapide chez les patients les plus graves. Dans un futur proche, les premiers essais chercheront à évaluer l'intérêt d'une protéine ADAMTS13 recombinante, laissant envisager encore de nouveaux schémas thérapeutiques.

Le biologiste joue un rôle très important dans le cadre de cette prise en charge, en lien avec les différentes équipes cliniques (réanimateurs, urgentistes, hématologues, néphrologues et internistes). Il alerte les cliniciens sur l'existence d'éléments diagnostiques importants comme la présence de schizocytes sur le frottis sanguin. Dans les laboratoires disposant de la technique, le biologiste étudie l'activité d'ADAMTS13. En concertation avec le Laboratoire de référence national, il propose une stratégie d'exploration pour identifier le mécanisme d'un déficit sévère, dont l'impact est important sur la prise en charge thérapeutique à long terme.

### Conflit d'intérêt

Paul Coppo déclare être membre du *Clinical Advisory Board* des laboratoires Baxter et Alexion.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) 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* 2005 ; **115** (10) : 2752-61.
- (2) Douglas KW, Pollock KG, Young D, Catlow J, Green R. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apheresis* 2010 ; **25** (2) : 47-53.
- (3) 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* 2013 ; doi: 10.1111/trf.12263.
- (4) Park YA, Poisson JL, McBee MT, Afenyi-Annan A. Seasonal association of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2012 ; **52** (7) : 1530-4.
- (5) Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lammle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood* 2012 ; **120** (6) : 1157-64.
- (6) Reti M, Farkas P, Csuka D, Razzo K, Schlammadinger A, Udvardy ML, *et al*. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2012 ; **10** (5) : 791-8.
- (7) Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, Pareyn I, Lamprecht S, van Rensburg WJ, *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura directly linked with ADAMTS13 inhibition in the baboon (*Papio ursinus*). *Blood* 2010 ; **116** (12) : 2005-10.



- (8) Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovascular & Hematological Disorders - Drug Targets* 2009; **9** (1) : 36-50.
- (9) Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease. *Med Sci (Paris)* 2013; **27** (12) : 1097-105.
- (10) 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* 2007; **109** (7) : 2815-22.
- (11) Crawley JT, Lam JK, Rance JB, Mollica LR, O'Donnell JS, Lane DA. Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood* 2005; **105** (3) : 1085-93.
- (12) 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* 2010; **8** (4) : 856-9.
- (13) 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* 2010; **8** (2) : 257-62.
- (14) John ML, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2011; **91** (4) : 507-10.
- (15) Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, *et al.* Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine* 2004; **83** (4) : 233-44.
- (16) Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; **115** (8) : 1500-11; quiz 1662.
- (17) Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* 1981; **60** (6) : 413-28.
- (18) Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998; **28** (1) : 1-19.
- (19) 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* 2001; **98** (6) : 1765-72.
- (20) Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum* 1999; **42** (11) : 2346-55.
- (21) Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 2009; **24** (1) : 19-29.
- (22) Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, *et al.* Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012; **119** (24) : 5888-97.
- (23) Sanchez-Luceros A, Farias CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, *et al.* Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thrombosis and Haemostasis* 2004; **92** (6) : 1320-6.
- (24) Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand Journal Immunol* 2008; **68** (3) : 337-44.
- (25) Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, *et al.* Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura-favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 2011; **153** (4) : 515-9.
- (26) Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, *et al.* Ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2012; **38** (8) : 845-53.
- (27) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provot 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* 2012; **40** (1) : 104-11.
- (28) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, *et al.* A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; **118** (7) : 1746-53.
- (29) 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* 2011; **121** (2) : 593-603.
- (30) 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* 2011; **9** (5) : 936-44.
- (31) Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegel W, Rottensteiner H, *et al.* A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood* 2012; **119** (25) : 6128-35.
- (32) Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *American J Med* 1987 Sep; **83** (3) : 437-44.
- (33) 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* 1991; **325** (6) : 393-7.
- (34) Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 2006; **132** (2) : 204-9.
- (35) Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994; **47** (2) : 94-9.
- (36) Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, 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* 2012; **97** (8) : 1181-6.
- (37) 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* 2010; **50** (8) : 1654-64.
- (38) Coppo P, Schwarzwinger 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.
- (39) 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* 2006; **132** (1) : 66-74.
- (40) 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* 2012; **10** (8) : 1556-65.