

Microangiopathies thrombotiques

Référentiels Hémostase/Société Française d'Hématologie

Paul Coppo¹, Agnès Veyradier², Chantal Loirat³

1. Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, Centre de Référence des Microangiopathies thrombotiques ; Hôpital Saint-Antoine, Paris ;

2. Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart ;

3. Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris.

Correspondance :

Pr Paul Coppo, Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Tél. : 01.49.28.26.21.

E.mail : paul.coppo@sat.aphp.fr

Pr Agnès Veyradier, Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart.

Tél. : 01.45.37.42.40.

E.mail : agnes.veyradier@abc.aphp.fr

Pr Chantal Loirat, Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris

Tél. : 01.40.03.24.55

E.mail : chantal.loirat@rdb.aphp.fr

Ce qu'il faut retenir

1. Un syndrome de microangiopathie thrombotique se définit par l'association d'une **anémie hémolytique mécanique** (présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de Coombs négatif) et d'une **thrombopénie périphérique**. La présence de défaillances d'organe conforte le diagnostic, et permet parfois de redresser le diagnostic avec certains diagnostics différentiels comme les cytopénies périphériques (syndrome d'Evans en particulier).
2. Le PTT peut s'accompagner d'une **atteinte multiviscérale** avec souffrance cérébrale, rénale, cardiaque, digestive et surrénalienne. **L'atteinte cardiaque est sous-estimée** et à l'origine d'une morbi-mortalité importante ; elle doit être systématiquement recherchée.
3. Une **étude de l'activité d'ADAMTS13** doit se faire **au diagnostic**, ainsi **qu'après obtention de la rémission** en cas de déficit, afin d'évaluer le risque de rechute.
4. Le diagnostic de PTT requiert de rechercher une **pathologie sous-jacente** comme une **infection par le VIH**.
5. **Le traitement du PTT est une urgence, et nécessite des échanges plasmatiques quotidiens**. La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et l'évolution potentiellement grave de celles-ci doivent faire préférer une hospitalisation en **unité de soins intensifs** jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à $50 \times 10^9/L$.
6. Une ré-évolutivité précoce du PTT faisant suite à un début de réponse au traitement, ou alors qu'une rémission récente (< 30 jours) avait été obtenue, définit la réponse non optimale au traitement standard ; **le traitement doit être renforcé par des thérapeutiques immunomodulatrices comme en particulier le rituximab**.
7. Le SHU est défini par la triade anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. C'est un syndrome qui correspond à différentes étiologies.
8. Le SHU typique post-diarrhée (D+) constitue 90% des SHU chez l'enfant. Il est du à *des E. coli* producteurs de **Shiga-like toxines (Stx) (STEC)** dont la recherche est indispensable

(culture des selles et recherche de Stx par PCR dans les selles; dans le sérum, recherche d'anticorps IgM anti-LPS des sérogroupes de STEC les plus fréquents).

9. Les SHU non liés aux STEC et sans autre étiologie (drogues, cancer, greffe de moelle, streptocoque...), dits SHU atypiques (SHUa), sont dus à une **dysrégulation de la voie alterne du complément**, le plus souvent d'origine génétique, qu'il faut rechercher.

10. Le pronostic des SHUa est le plus souvent réservé, avec une évolution vers l'insuffisance rénale terminale d'emblée ou dans l'année. **L'eculizumab**, un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, est très prometteur et devrait devenir le **traitement de première ligne du SHUa**.

1. Diagnostic d'un syndrome de microangiopathie thrombotique

Un syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) se définit par l'association d'une **anémie hémolytique mécanique** (présence de schizocytes sur le frottis sanguin avec test de Coombs négatif) et d'une **thrombopénie** périphérique;

La présence de **défaillances d'organe** conforte le diagnostic, et permet parfois de redresser le diagnostic avec certains diagnostics différentiels.

Les deux principales formes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le SHU peut s'associer à une gastroentérite à *Escherichia coli* (souche O157:H7 le plus souvent, sécrétrice de shigatoxine [STEC]), il s'agit du SHU typique ou post-diarrhée (SHU D+). Plus rarement, le SHU ne s'accompagne pas de diarrhée; il s'agit du SHU atypique (SHUa). Le PTT est une forme de MAT qui peut s'accompagner d'une atteinte multiviscérale avec souffrance cérébrale, rénale, cardiaque, digestive et surrénalienne. Le SHU est caractérisé avant tout par une atteinte rénale classiquement sévère et associée à une hypertension artérielle. Un syndrome de MAT peut également s'observer chez les patients infectés par le VIH, dans un contexte de cancer, de chimiothérapie ou de greffe.

Diagnostic différentiel

- syndrome d'Evans ;
- sepsis sévère ;
- Carence en vitamine B12 ;
- Thrombopénie induite par l'héparine de type II.

Formes cliniques

PTT acquis

Son incidence est de ~ 4 cas/million d'habitants/an. Le sex ratio est de 3 femmes pour 2 hommes. Il résulte de l'existence d'anticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13, responsable du clivage des multimères de facteur Willebrand (FW) de haut poids moléculaire.

La dysfonction enzymatique aboutit à l'accumulation de multimères de FW mal clivés et hyperadhésifs responsables de la formation de microthrombi.

PTT héréditaire

Beaucoup plus rare que le PTT acquis, il s'observe chez l'enfant et le nouveau-né. Plus rarement, un PTT héréditaire peut se révéler au cours d'une grossesse. Il résulte de mutations des deux allèles du gène d'ADAMTS13. La maladie, initialement appelée syndrome d'Upshaw-Schulman, se transmet sur un mode autosomique récessif.

SHU D+

Les SHU D+ représentent 95% des SHU de l'enfant et touchent parfois l'adulte. Chaque année, 80 à 100 cas de SHU D+ surviennent en France chez des enfants de moins de 15 ans, avec une incidence maximale chez les enfants de moins de 3 ans.

SHU à STEC secondaires à une infection urinaire avec septicémie

Des SHU sévères ont été rapportés chez des enfants et des adultes ayant une pyélonéphrite aiguë à shigatoxine, ce qui impose la réalisation d'un ECBU chez tout patient fébrile atteint de SHU. Une antibiothérapie doit être débutée en urgence.

SHU liés à une infection à *Shigella dysenteriae* type 1

Les infections à *Shigella dysenteriae* type 1 productrice de shigatoxine sont les responsables habituelles des SHU en Asie et en Afrique, et peuvent être rencontrées en France chez des patients revenant de ces pays. Ces SHU sont souvent associés à une bactériémie (20 % des cas). Un choc septique associé est fréquent.

SHU lié à une infection à *Streptococcus pneumoniae*

Des SHU peuvent être associés à des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*. Le rôle du *Thomsen-Friedenreich cryptantigen* (antigène T) est prédominant. Cet antigène est un composant de la surface des globules rouges, des plaquettes et des cellules endothéliales glomérulaires, où il est normalement recouvert par l'acide neuraminidique. La neuraminidase produite par les pneumocoques clive l'acide n-acétyl neuraminique des surfaces cellulaires et expose l'antigène T. Les immunoglobulines M (IgM) préformées de l'hôte se fixent alors sur l'antigène T, aboutissant au SHU.

SHU atypique

Dans près de 70% des cas, ce SHU est associé à des mutations des gènes de 3 protéines régulatrices de la voie alterne du complément : le facteur H (FH) (20-30% des cas), CD46 ou MCP (*membrane cofactor protein*) (10-15% des cas) et le facteur I (FI) (10% des cas) et 2 protéines de la C3 convertase, le facteur B (FB) (1% des cas) et le C3 (10% des cas). De plus, des cas de SHUa acquis ont été associés à des autoanticorps anti-FH (11% des cas chez l'enfant et 1% des cas chez l'adulte). Enfin, des mutations hétérozygotes ont été identifiées sur le gène de la thrombomoduline (5% des cas).

Ce document **traite spécifiquement des recommandations pour le PTT et le SHU** (sans pathologie ou contexte particuliers associés [greffe, cancer, chimiothérapie, infection par le VIH, grossesse]), pour lesquels les recommandations sont les plus consensuelles.

Examens complémentaires à réaliser devant un syndrome de MAT

- Les examens complémentaires de routine incluent un **ionogramme sanguin** complet avec **créatininémie** et estimation du débit de filtration glomérulaire, un ionogramme urinaire avec créatininurie, un dosage de la **protéinurie des 24 heures**, une étude du sédiment urinaire et un bilan hépatique;
- Un **myélogramme** est réalisé s'il existe un doute sur le caractère périphérique de la thrombopénie. Il est en particulier réalisé chez patients ayant (ou chez lesquels on suspecte) une pathologie associée (infection par le VIH, pathologie maligne);
- Un **bilan d'hémostase** (Temps de céphaline activée, temps de Quick, dosage du fibrinogène plasmatique, dosage des D-dimères); il est le plus souvent normal. Le taux de D-Dimères peut être discrètement élevé. Une CIVD doit faire rechercher une pathologie maligne sous-jacente ;
- Il faut rechercher un **foyer infectieux** ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus de MAT (hémocultures, analyse bactériologique des selles avec recherche de shigatoxine en cas de diarrhée ou d'insuffisance rénale, ECBU, radiographie pulmonaire et autres prélèvements orientés par la clinique) ;

- La **sérologie VIH** est systématique car une MAT peut révéler l'infection ;
- Un dosage des béta-HCG plasmatiques est systématique chez les patientes en âge de procréer ;
- La recherche **d'anticorps antinucléaires** est utile car ceux-ci sont souvent associés à un déficit acquis en ADAMTS13 et permettent de suggérer fortement le diagnostic de PTT acquis. La recherche d'anticorps anti-ADN natif et une exploration du complément (C3, C4, CH50) (en cas de positivité des anticorps antinucléaires) et d'anticorps antiphospholipides permettent de rechercher un syndrome lupique ;
- Une **imagerie par IRM** est réalisée en cas d'atteinte cérébrale ;
- L'atteinte cardiaque est sous-estimée et doit être systématiquement recherchée avec un examen clinique, un **électrocardiogramme** et un dosage de la **troponine Ic**. D'autres explorations pourront être discutées selon le tableau clinique (écho-cardiographie, IRM cardiaque, coronarographie) ;
- **Biopsie rénale**. La documentation histopathologique n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic de PTT, ou de SHU D+ de l'enfant. Elle peut être indiquée dans le SHUa chez l'adulte ou l'enfant en cas de doute diagnostique ou lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal.

Indications de l'exploration biologique d'ADAMTS13

L'exploration d'ADAMTS13 repose sur des tests relevant du domaine de la recherche clinique et dont l'expertise nationale est limitée aux laboratoires référents. L'absence de test d'urgence permettant de mesurer l'activité d'ADAMTS13 place ce paramètre au niveau d'une documentation rétrospective du diagnostic clinique d'une poussée de PTT. Par conséquent, l'étude de l'activité d'ADAMTS13 ne doit pas retarder le traitement (annexes 1, 2).

Les indications sont:

1. **Au diagnostic, devant un syndrome de MAT.** En cas de déficit sévère en ADAMTS13, la négativité des IgG anti-ADAMTS13 et de l'activité inhibitrice peut suggérer le diagnostic de PTT héréditaire. L'exploration génétique d'ADAMTS13 sera réalisée si l'activité d'ADAMTS13 reste <10% en rémission (en l'absence d'anticorps anti-ADAMTS13 détectables) ;
2. **Après obtention de la rémission** clinique et hématologique. L'ascension de l'activité d'ADAMTS13 à un taux >10% témoigne d'un déficit acquis ; la normalisation du taux ($\geq 50\%$) s'associe à un risque de rechute <5% la première année. Au contraire, la persistance d'une activité d'ADAMTS13 <10% en rémission constituerait un facteur prédictif de rechute, surtout si elle est associée à des anticorps anti-ADAMTS13 (40% des cas la première année).

Explorations spécifiques au SHU (annexe 3)

1) Recherche d'infection à STEC

Elle est indiquée dans tous les SHU D+ mais également en l'absence de diarrhée. Elle repose sur :

- dans les selles ou sur écouvillonnage rectal, l'isolement des souches de STEC, ou la détection par *polymerase chain reaction* (PCR) des gènes de virulence des STEC ;
- la recherche dans le sérum d'anticorps anti-lipolysaccharides (LPS) des 8 sérogroupes de STEC le plus souvent responsables de SHU en France.

Les laboratoires de référence en France sont le Centre national de référence (CNR) *E. coli-Shigella* et le Laboratoire associé au CNR *E. coli-Shigella* (**Annexe 2**).

L'infection à STEC est documentée sérologiquement et/ou bactériologiquement chez environ 70% des enfants atteints de SHU D+. Le sérotype O157:H7 représente environ 80% des STEC en cause. D'autres types de STEC sont possibles, avec une fréquence variable selon les pays et les périodes.

2) Le test d'activation T est indispensable en cas de SHU lié au pneumocoque.

3) Exploration du complément dans le SHU

Dans un contexte de SHUa, la recherche d'une anomalie du complément repose sur le dosage des taux de **C3, C4, FH et FI plasmatiques, l'étude de l'expression de MCP à la surface des leucocytes, la recherche d'anticorps anti-FH et la recherche de mutations des gènes du FH, FI, MCP, FB, C3 et thrombomoduline (Annexes 2, 4)**. En effet, de nombreuses mutations perturbent la fonction de la protéine (protection des endothéliums) sans perturber son taux circulant.

2. Prise en charge thérapeutique

PTT acquis à la phase aiguë (Annexe 5)

Le traitement du PTT est une urgence. La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et l'évolution potentiellement grave de celles-ci doivent faire préférer une hospitalisation en **unité de soins intensifs** jusqu'à ce que les plaquettes soient $>50 \times 10^9/L$.

Plasmathérapie

- Les échanges plasmatiques sont le seul traitement reconnu comme efficace. Ceux-ci permettent l'apport de volumes importants de plasma. L'apport de grands volumes de plasma (30 ml/kg/j) est possible si les échanges plasmatiques ne peuvent être réalisés en urgence. Mais l'apport de telles doses est rapidement responsable de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité.

- Le volume plasmatique échangé est de 1,5 masse **plasmatique**, calculé par le séparateur de cellules, ce qui correspond ~ à 60 ml/kg. Le liquide de substitution est uniquement du plasma pendant les premiers jours. En cas d'évolution favorable, la quantité de plasma est diminuée à 1.3 masse plasmatique, puis 1 masse plasmatique. Le début de l'échange plasmatique utilise l'albumine humaine 5% comme liquide de substitution, puis le plasma. Les macromolécules sont à déconseiller car elles sont associées à des phénomènes d'intolérance et leur demi-vie est plus courte. De plus, elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale.

- Les échanges plasmatiques sont à poursuivre **quotidiennement** jusqu'à disparition des souffrances d'organe d'une part, et jusqu'à la **normalisation stable du taux de plaquettes** ($> 150 \times 10^9/L$ pendant au moins 48 heures) d'autre part. Il faut que les taux de réticulocytes et de LDH soient en cours de **décroissance** ;

- La **décroissance du rythme des échanges plasmatiques est progressive** sur quelques semaines. Il faut surveiller l'absence de reprise évolutive, qui doit motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens (**Annexe 5**) ;

- Le produit le plus utilisé en France est le **plasma viro-atténué par solvant-détergent**. Le plasma dépourvu de sa fraction cryoprécipitée (particulièrement riche en méga-multimères de FW) n'a pas fait la preuve de sa supériorité. L'utilisation de **plasma viro-inactivé par bleu de méthylène n'a encore pas été évalué en France**.

Traitements associés

1. Corticothérapie systémique

La place de la corticothérapie par voie générale est discutée. L'efficacité rapportée des corticoïdes à forte dose dans 56% des PTT purement hématologique et le mécanisme autoimmunitaire du PTT incitent à proposer une corticothérapie, en l'absence de contre-indication comme un sepsis non contrôlé : méthylprednisolone IV, 1 à 2 mg/kg/j, ou prednisone 1 à 2 mg/kg/j po, pour une durée de 3 semaines, avec décroissance progressive. Certains auteurs n'utilisent la corticothérapie qu'en cas d'échec des échanges plasmatiques seuls. Une étude plus récente a comparé une corticothérapie à forte dose par rapport à une corticothérapie standard et rapporte un taux d'échec plus important dans le groupe ayant reçu une corticothérapie à doses standards. Ce résultat est un élément supplémentaire pour suggérer l'efficacité d'une corticothérapie dans le PTT acquis.

2. Antiagrégants plaquettaires

Leur efficacité est incertaine. Leur mécanisme d'action est différent de celui par lequel les thrombi se forment dans les MAT (et donc le PTT). De plus, aucune étude n'a pu montrer de manière convaincante une efficacité. Le niveau de preuve de l'efficacité des antiagrégants plaquettaires est insuffisant pour qu'ils soient introduits systématiquement.

3. Vincristine

Seuls des cas cliniques ou des études rétrospectives rapportent l'efficacité de la vincristine administrée en première intention et en association aux échanges plasmatiques. Par conséquent, le niveau de preuve de son efficacité reste faible et insuffisant pour la proposer en première intention en association aux échanges plasmatiques. La vincristine doit donc être réservée aux formes réfractaires n'ayant pas répondu au rituximab (1,5 mg/m²/semaine, maximum 2 mg, pendant 3 à 4 semaines.

4. Autres traitements

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

Traitement symptomatique

- Une supplémentation en **folates** doit être réalisée
- Des transfusions de concentrés érythrocytaires seront réalisées afin de maintenir un taux **d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dl** ;
- En l'absence de saignement grave menaçant le pronostic vital immédiat, **les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées** car elles risquent d'entretenir et même de majorer la formation de microthrombi voire de thrombose des gros vaisseaux;
- Il faut traiter un éventuel facteur déclenchant. Ainsi, en cas de découverte d'une infection par le VIH, un traitement antirétroviral peut améliorer la réponse du PTT acquis au traitement standard ;
- Il est conseillé de prescrire un inhibiteur de la pompe à proton en prophylaxie de l'ulcère de stress chez ces patients hospitalisés en réanimation, thrombopéniques et sous corticoïdes ;

PTT réfractaires et ré-évolutivité précoce

Le traitement standard permet d'obtenir une guérison dans près de 80% des cas. Dans 20% des cas, les malades présentent un PTT réfractaire, défini par une **absence d'amélioration du chiffre de plaquettes après 5 jours de traitement** ;

Certains patients présentent une ré-évolutivité précoce, définie par une **aggravation clinique et/ou biologique faisant suite à un début de réponse au traitement** (malgré la poursuite d'un traitement intensif, ou alors que les échanges plasmatiques commençaient à être espacés), **ou alors qu'une rémission récente (< 30 jours) avait été obtenue** ;

Dans ces deux situations, le traitement doit être renforcé par des thérapeutiques immunomodulatrices. Ce dernier doit être discuté avec les médecins d'un centre de référence et/ou de compétences et le patient doit être si possible inclus dans un protocole.

Rituximab

Dans ces deux situations de réponse non optimale au traitement standard, l'association de rituximab aux échanges plasmatiques (poursuivis quotidiennement) permet d'obtenir une réponse clinique et hématologique dans la grande majorité des cas, avec une correction partielle ou complète du déficit en ADAMTS13, une disparition de l'effet inhibiteur du plasma, et une décroissance du titre d'anticorps anti-ADAMTS13 en quelques semaines (annexe 6).

Echanges plasmatiques intensifs

Chez les patients présentant un PTT réfractaire, certains ont proposé la réalisation d'échanges plasmatiques à un rythme de deux fois par jour. A partir de données issues de registre, l'équipe de l'Oklahoma a rapporté 3 réponses certaines, 27 réponses possibles et une absence de réponse sur 31 épisodes de ré-évolutivité. Cependant, ce traitement intensif a été associé à d'autres thérapeutiques ; il est donc difficile d'évaluer l'efficacité précise de la procédure. Des échanges plasmatiques au rythme de deux par jour ne sont à réaliser qu'après échec de 4 perfusions de rituximab, et/ou s'il existe une aggravation clinique malgré l'introduction du rituximab. Dans ce cas, l'association de vincristine et/ou de cyclophosphamide doit être discutée.

Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

Les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (0,5 g/kg/jour, 4 jours) ont été rapportées comme étant efficaces par certains auteurs. Dans une étude rétrospective, 17 patients ont été traités par immunoglobulines en plus du traitement standard. Sur les 8 patients ayant guéri, 4 semblent avoir répondu aux perfusions d'immunoglobulines, alors que 4 autres n'ont pas répondu. Les patients dans l'étude ainsi que leur traitement étaient hétérogènes (2 cas de PTT associé à un cancer ou de la mitomycine, traitement par antiagrégant plaquettaire et héparine variable) ; le niveau de preuve de l'efficacité des immunoglobulines est donc très faible, et insuffisant pour les prescrire dans le PTT acquis. Ce traitement peut être exceptionnellement proposé en l'absence d'efficacité de tous les autres traitements.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide seul a également été employé dans le traitement du PTT, chez les patients réfractaires ou ayant des rechutes récurrentes, et semble avoir permis une rémission. Il peut donc être proposé chez les patients réfractaires, en particulier quand il existe des signes de souffrance viscérale.

Splénectomie

Des cas de rémission de PTT ont été rapportés dans les suites d'une splénectomie, avec normalisation de l'activité d'ADAMTS13. Chez 2 patients, elle a permis la disparition rapide des inhibiteurs. Néanmoins, des exacerbations aiguës de PTT sont survenues en période post-opératoire chez certains patients. Cette procédure peut être proposée chez des patients atteints de PTT réfractaire à tout autre traitement.

Rechutes

Une rechute peut survenir dans 20-30% des cas. Celle-ci est définie par une **réapparition des signes cliniques et biologiques \geq 30 jours après la disparition des signes cliniques et la normalisation du taux de plaquettes (avant le 30^e jour, il s'agit d'une ré-évolutivité).**

A la phase aiguë, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités qu'au diagnostic. Afin de prévenir d'autres rechutes, des mesures thérapeutiques supplémentaires peuvent être proposées, comme en particulier des traitements immunomodulateurs.

Rituximab

Deux études prospectives, l'une portant sur 5 patients en rechute et l'autre portant sur 11 patients en rechute ayant eu un épisode de PTT plus de 6 mois avant l'inclusion, retrouvent une efficacité clinique et biologique du traitement avec une rémission rapide (médiane de 11 jours). L'activité d'ADAMTS13 s'est corrigée chez la plupart des malades (médiane de suivi 10 mois); l'effet inhibiteur a disparu et une réduction significative de la concentration des anticorps anti-ADAMTS13 a été observée. La tolérance rapportée est bonne. Cependant, un traitement par rituximab ne prévient pas les rechutes au delà d'un an, délai à partir duquel il n'existe plus d'anticorps anti-CD20 circulants. Le rituximab peut être ainsi proposé pour prévenir les rechutes à court et moyen terme.

Splénectomie

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de la splénectomie chez les patients ayant des rechutes de PTT. Une série rétrospective de 6 patients consécutifs splénectomisés montre des résultats encourageant avec un taux de rechutes passant de 2,3 +/- 2,0 à 0,1 +/- 0,1 évènements par an après splénectomie en rémission. Sur une série rétrospective de 33 patients splénectomisés, le taux de rechute passe de 0.74 rechute/patient/an à 0.10 après splénectomie. La splénectomie peut ainsi être proposée en période de rémission en cas d'inefficacité du rituximab à prévenir les rechutes.

Ciclosporine, azathioprine et mycophénolate mofétil

Des publications rapportent l'efficacité de la ciclosporine A dans le traitement de PTT réfractaires, avec rechutes sévères. Bien que l'on ne puisse exclure une rémission spontanée, les réponses cliniques et hématologiques sont survenues dans tout les cas dans les 7 à 14 jours après l'initiation du traitement. Une étude comparative portant sur 18 patients atteints de PTT et traités par échanges plasmatiques et ciclosporine a évalué l'efficacité et la durée sans rechute 1 mois après l'arrêt des échanges plasmatiques après corticothérapie ou utilisation de ciclosporine à la phase aiguë, a rapporté que 16/18 patients ont guéri, suggérant que la ciclosporine permettrait un taux de rechutes précoces (réévolutivités) moins important.

Quelques cas cliniques rapportent l'efficacité d'autres immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofétil et l'azathioprine chez des patients ayant un PTT avec de nombreuses rechutes malgré les thérapeutiques classiques.

Traitement du SHU

Mesures générales

Le traitement symptomatique est systématique, quel que soit le type de SHU.

- **L'hypertension artérielle**, rénine-dépendante, doit être contrôlée par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II). **L'objectif tensionnel est de 120/80 mmHg ;**

- Il faut supplémenter les patients en **folates**.

SHU D+

Besoins hydro-électrolytiques

Ils doivent être calculés en fonction des pertes digestives et de la diurèse. La correction de la déshydratation et de l'hypovolémie au stade de la diarrhée améliore le pronostic rénal.

Épuration extrarénale

L'épuration extrarénale est mise en route préventivement, chaque fois que possible, avant les complications de l'insuffisance rénale aiguë.

Transfusions

Les modalités sont les mêmes que pour le PTT.

Complications extra-rénales

- une surveillance étroite est nécessaire en cas de symptômes neurologiques même discrets, car une aggravation très rapide est possible ;
- en cas de symptômes digestifs graves (ballonnement abdominal, douleurs abdominales, vomissements, méléna important, subocclusion), l'examen **plusieurs fois par jour par un chirurgien** est indispensable ;
- une **surveillance cardiologique** (électro- et échocardiogramme, dosage de troponine) est recommandée en cas de signes cliniques de défaillance cardiaque et de cardiomégalie.

Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle est importante, assurée par sonde gastroduodénale si besoin, ou par voie parentérale lorsque l'atteinte intestinale le nécessite.

Antibiotiques

L'antibiothérapie est urgente en cas d'infection urinaire/bactériémie à STEC et dans les SHU liés à une infection à *Shigella dysenteriae* type 1 (céphalosporine de 3^e génération IV + aminoside). Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont suggéré que les antibiotiques donnés au stade de la diarrhée augmentaient le risque de SHU, probablement par libération des Stx lors de la lyse bactérienne. Deux méta-analyses reprenant la vingtaine d'études publiées (soit ~ 2500 patients ayant ou non reçu des antibiotiques), indiquent qu'il n'est pas possible de conclure de manière formelle. Il reste néanmoins recommandé de ne pas donner d'antibiotiques aux personnes ayant une diarrhée à STEC dans l'entourage des patients ayant un SHU.

Traitements spécifiques

Les anticoagulants, les fibrinolytiques, les antiagrégants et les corticoïdes sont inefficaces ;

Les perfusions de plasma et les échanges plasmatiques n'ont pas d'efficacité prouvée.

Toutefois, des échanges plasmatiques sont recommandés en cas d'atteinte cérébrale. Les modalités sont les mêmes que pour le PTT.

SHU lié à une infection à *Streptococcus pneumoniae*

Le diagnostic précoce de SHU à pneumocoque et la mise en route d'une antibiothérapie associant céfotaxime et vancomycine IV sont essentiels. L'administration de plasma ou de culots globulaires ou plaquettaires non lavés est proscrite tant que le test d'activation T est positif.

SHU atypique

Plasmathérapie

La plasmathérapie est le traitement de première ligne, bien qu'il ne repose pas sur des essais thérapeutiques. Le plasma apporte des FH, FI, FB et C3. Les échanges plasmatiques soustraient les FH, FI, FB et C3 mutés, les anticorps anti-FH, et sans doute des facteurs pro-

agrégants, des cytokines ou d'autres facteurs contribuant aux lésions de la microvascularisation. Les recommandations sont les mêmes que pour le PTT.

La greffe combinée foie + rein

Les facteurs du complément (FH, FI, FB et C3) sont fabriqués par le foie. Certaines équipes proposent une greffe de foie associée à la greffe de rein, pour guérir définitivement les patients. Cette procédure reste expérimentale avec un taux de mortalité opératoire élevé (~20%).

Les thérapeutiques ciblées en cours d'évaluation

Les bloqueurs du complément sont en cours de développement dans le SHUa. En particulier, l'éculizumab (anticorps monoclonal anti-C5) fait actuellement l'objet d'une évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les résultats préliminaires sont très encourageants et laissent envisager des perspectives de traitement chez les patients ayant un SHUa résistant au plasma ou dépendant de la plasmathérapie.

Le laboratoire LFB (Laboratoire Français Fractionnement et Biotechnologies) a développé un concentré de facteur H à partir du plasma humain. Les premières études chez l'homme devraient débuter fin 2010.

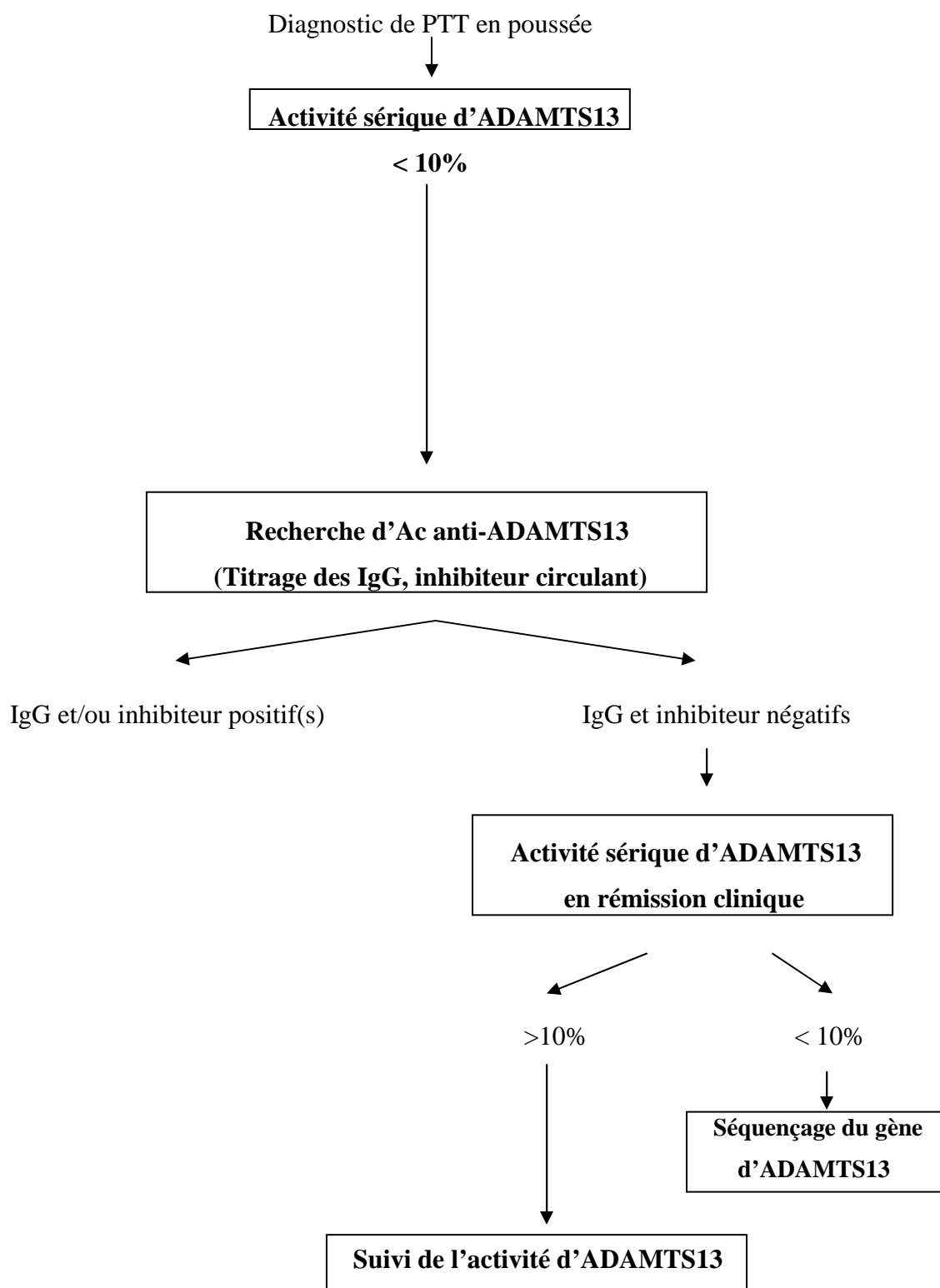
Références

- Ahmad, H. N., R. R. Thomas-Dewing, et al. (2007). "Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura." *Eur J Haematol* 78(5): 449-52.
- Amorosi, E. L. and S. Karpatkin (1977). "Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Ann Intern Med* 86(1): 102-6.
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696
- Bell, W. R., H. G. Braine, et al. (1991). "Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients." *N Engl J Med* 325(6): 398-403.
- Bennett, C. L., J. M. Connors, et al. (2000). "Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel." *N Engl J Med* 342(24): 1773-7.
- Bennett, C. L., P. D. Weinberg, et al. (1998). "Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases." *Ann Intern Med* 128(7): 541-4.
- Bird, J. M., D. Cummins, et al. (1990). "Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura." *Lancet* 336(8714): 565-6.
- Bobbio-Pallavicini, E., L. Gugliotta, et al. (1997). "Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP." *Haematologica* 82(4): 429-35.
- Bukowski, R. M., J. S. Hewlett, et al. (1981). "Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview." *Semin Thromb Hemost* 7(1): 1-8.
- Cataland, S. R., M. Jin, et al. (2007). "An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Br J Haematol* 136(1): 146-9.
- Centurioni R, Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Rodeghiero F, Gugliotta L, Billio A, Tacconi F, Ascari E. "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose immunoglobulins. Results in 17 patients. Italian Cooperative Group for TTP". *Haematologica*. 1995;80(4):325-31.
- Copelovitch L, Kaplan BS, Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1951-6
- 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.
- Coppo, P., D. Bengoufa, et al. (2004). "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 (Baltimore)* 83(4): 233-44.
- Coppo, P., A. Bussel, et al. (2003). "High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome." *Medicine (Baltimore)* 82(1): 27-38.
- Crowther, M. A., N. Heddle, et al. (1996). "Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura." *Ann Intern Med* 125(4): 294-6.
- Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):787-95.

- Fakhouri, F., J. P. Vernant, et al. (2005). "Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases." *Blood* 106(6): 1932-7.
- Ferrari S, Scheifflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, et al. (2007) Prognostic value of anti-ADAMTS13 antibodies features (Ig isotype, titer and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with an undetectable ADAMTS13 activity. *Blood* 109: 2815-2822.
- Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, et al; on behalf of the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (2009). First-line rituximab efficacy and safety in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura experiencing a non optimal response to therapeutical plasma exchange: results of a prospective multicenter phase 2 study from the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (abstract). *Blood* 114: 366.
- Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 544-546.
- Hand, J. P., E. R. Lawlor, et al. (1998). "Successful use of cyclosporine A in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura." *Br J Haematol* 100(3): 597-9.
- Henon, P. (1991). "[Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study]." *Presse Med* 20(36): 1761-7.
- Hopkins CK, Yuan S, Lu Q, Ziman A, Goldfinger D, A severe case of atypical hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal infection and T activation treated successfully with plasma exchange *Transfusion* 2008 ; 48: 2448-52
- Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY, T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25 : 608-10
- Kappers-Klunne, M. C., P. Wijermans, et al. (2005). "Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Br J Haematol* 130(5): 768-76.
- Kremer Hovinga, J. A., J. D. Studt, et al. (2004). "Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura." *Haematologica* 89(3): 320-4.
- Lapeyraque AL, Wagner E, Phan V, Clermont MJ, Merouani A, Fremeaux-Bacchi V, Efficacy of plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1363-6.
- Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A, Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children *Pediatr Nephrol* 2008 ; 24: 19-29.
- Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 June 25.
- Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When Is Testing Appropriate? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:121-6.
- 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*. 2008;48(2):349-57.
- Nguyen QV, Hochstrasser L, Chuard C, Hächler H, Regamey C, Descombes E, Adult haemolytic-uremic syndrome associated with urosepsis due to Shigatoxin-producing *Escherichia coli* O138:H- *Ren Fail* 2007 ; 29 : 747-5
- Nurnberger J, Witzke O, Saez AO, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542-544.
- Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pysher T, Pavia AT, Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1656-6

- Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME, Systematic review : are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with Escherichia coli O157:H7 infection ? *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 731-42.
- Pasquale, D., R. Vidhya, et al. (1998). "Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine." *Am J Hematol* 57(1): 57-61.
- Patschan D, Witzke O, Duhrsen U, Erbel R, Philipp T, Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1549-54.
- Noris M, Remuzzi G. "Atypical hemolytic-uremic syndrome". *N Engl J Med*. 2009;22(361):1676-87.
- Rock, G., K. H. Shumak, et al. (1996). "Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group." *Br J Haematol* 94(2): 383-6.
- Rock, G. A., K. H. Shumak, et al. (1991). "Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group." *N Engl J Med* 325(6): 393-7.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(1):11-8.
- Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 940-949
- 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* 2007;136(3):451-61.
- Strutz, F., U. Wieneke, et al. (1998). "Treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide pulse therapy." *Nephrol Dial Transplant* 13(5): 1320-1.
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365(9464):1073-86.
- van Ojik, H., D. H. Biesma, et al. (1997). "Cyclosporin for thrombotic thrombocytopenic purpura after autologous bone marrow transplantation." *Br J Haematol* 96(3): 641-3.
- 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.
- Zeigler, Z. R., R. K. Shaddock, et al. (2001). "Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)." *J Clin Apher* 16(1): 19-22.
- Ziman, A., M. Mitri, et al. (2005). "Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature." *Transfusion* 45(1): 41-9.

Annexe 1. Exploration biologique d'un déficit sévère en ADAMTS13



Annexe 2. Étude de l'activité d'ADAMTS13, recherche d'un anticorps anti-ADAMTS13, séquençage du gène d'ADAMTS13

Devant un tableau évocateur de PTT, AVANT TOUT TRAITEMENT PAR PLASMA (PERFUSIONS OU ECHANGES), merci de prélever : 1 tube sec 5 ml (pour l'étude biochimique d'ADAMTS13) et 1 tube EDTA 5 ml (pour l'étude génétique d'ADAMTS13)

Traitement des échantillons :

- Centrifuger le tube sec 15 minutes, à 4°C, 4000 rpm

Aliquoter le sérum dans des eppendorfs (500 µL par eppendorf); congeler à -20°C ou -80°C.

- Congeler le tube EDTA (ne pas le centrifuger) à -20°C ou -80°C jusqu'à l'envoi

Les échantillons sont à adresser en carboglace (par coursier AP-HP pour le centres de Paris-IDF ou par DHL pour les centres de Province) aux Professeur A. Veyradier - Docteur M. Wolf (Tél.: 01.45.37.42.95 ou 43 05)
Service d'Hématologie Biologique - Hôpital Antoine Béchère - 157, rue de la Porte-de-Trivaux –
92140 CLAMART Cedex

Recherche de germe producteur de shigatoxine

Si tableau de SHU:

- Recherche d'*Escherichia coli* STX+ et toxine dans les selles

Les échantillons sont à envoyer au Laboratoire associé au CNR des *E. coli* et Shigella
Docteur P. Mariani - (Tél.: 01.40.03.23.40) - Service de Microbiologie - Hôpital Robert Debré - Paris

- Sérodiagnostic des infections à *E. coli* STX+

Les échantillons sont envoyer Centre National de Référence des *E. coli* et Shigella
Docteur I. Filliol (Tél.: 01.45.68.87.39)
Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes - Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux - Paris

Étude de la voie alterne du complément

MAT idiopathique avec insuffisance rénale; créatininémie > 200 µmol/L

3 tubes EDTA (au moins 20 ml)

Ne pas centrifuger : à adresser à température ambiante

Les échantillons sont à adresser au service d'Immunologie Biologique

Docteur V. Frémeaux-Bacchi (Tél.: 01.56.09.39.41)

Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris

Annexe 3. Examens en cas de syndrome hémolytique et urémique atypique

| Classification | Investigations biologiques |
|---|--|
| 1. Anomalies de la régulation du complément | C3 et C4 plasmatiques |
| | Concentrations plasmatiques du FH et du FI |
| | Anticorps anti-FH |
| | MCP (CD46) (expression à la surface des leucocytes) |
| | Recherche de mutation des FH, FI, MCP, FB et C3 |
| 2. Déficit en ADAMTS 13 acquis ou héréditaire | Activité plasmatique d'ADAMTS 13 |
| | Si activité < 10 %, recherche d'un inhibiteur et d'IgG anti-ADAMTS 13 |
| | Si activité < 10 % en permanence, sans inhibiteur ni IgG anti-ADAMTS 13, déficit héréditaire probable. |
| | Confirmation par étude du gène d'ADAMTS 13 |
| 3. Anomalie du métabolisme de la cobalamine | Homocytéine, acide méthylmalonique (plasma et urine) ± recherche de mutation du gène <i>MMACHC</i> |
| 4. VIH | Sérologie |
| 5. Grossesse, syndrome HELLP | Tests grossesse, enzymes hépatiques. Faire les examens des catégories 1 et 2 ci-dessus |
| 6. Divers | Anticorps antinucléaires, anticoagulant lupique, anticorps antiphospholipides |

ADAMTS 13 : a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats ; FB : facteur B ; FH : facteur H ; FI : facteur I ; MCP : membrane cofactor protein.

Annexe 4. Exploration d'un patient ayant un SHU atypique

Anamnèse - Clinique
Activité ADAMTS13 - Shigatoxine



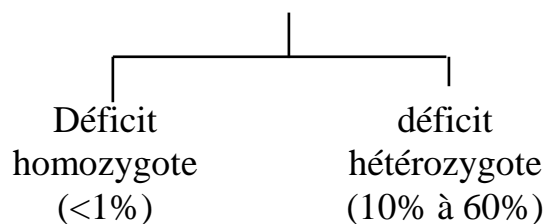
Absence d'étiologie



CH50, C3, C4, Facteur B: Recherche des stigmates d'activation de la voie alterne:
Importante (C3 et Facteur B diminués) ou modérée: C3 diminué, Facteur B normal

Dosage du Facteur H, du Facteur I et étude de l'expression membranaire de MCP, recherche d'anticorps anti-Facteur H + Etude des gènes de CFH, CFI, CFB, C3, MCP et Thrombomoduline

diminué : déficit quantitatif



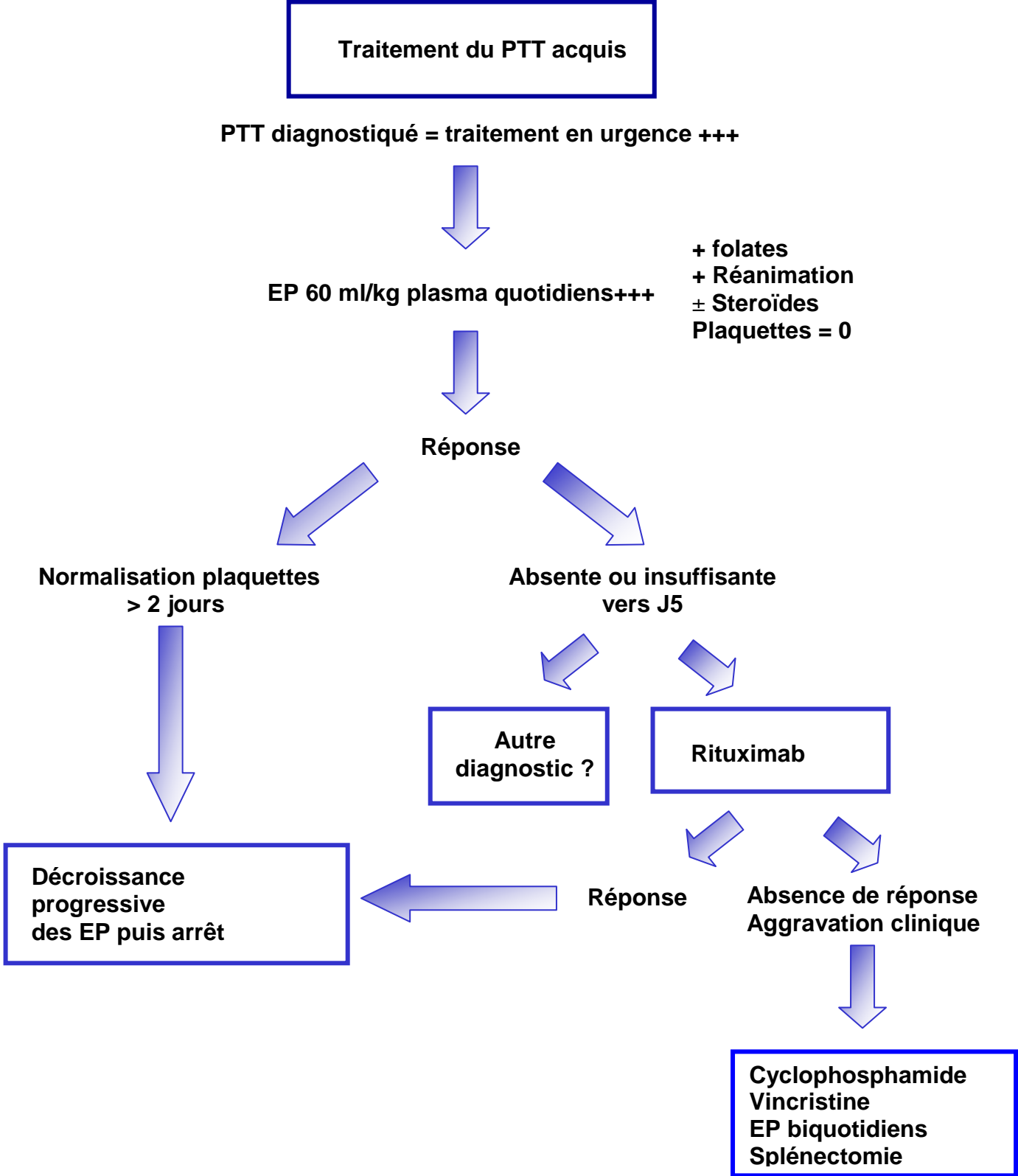
**Mutation ou Polymorphisme
Conséquences fonctionnelles**

A confirmer par la caractérisation moléculaire

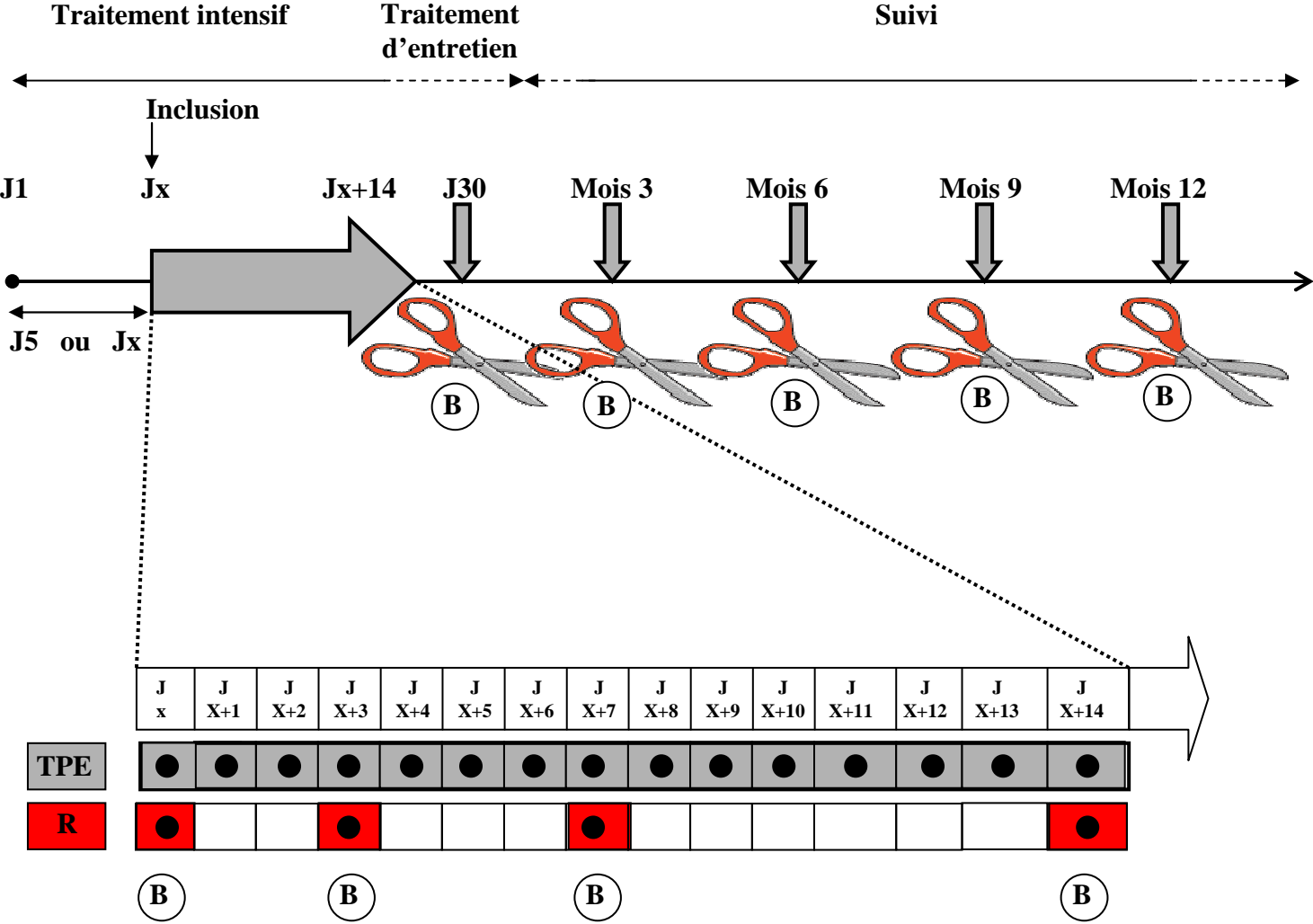
Mutation associée à déficit fonctionnel

Anticorps anti-FH + Recherche des gènes Hybride

Annexe 5. Traitement du PTT acquis



Annexe 6. Schémas de prescription du rituximab dans le PTT acquis à la phase aiguë



Dosage de l'activité ADAMTS13



Phénotypage des lymphocytes B circulants

TPE

Echanges plasmatiques

R

Rituximab