

MICRO-ANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

Rédacteurs : Valentin MAISONS

Relecteur : Jean-Michel HALIMI, Sébastien RUBIN, Philippe RIEU

1. Points clés – à ne pas manquer

- Le **diagnostic** et la **prise en charge** urgente du PTT
- Contre-indication à la transfusion plaquettaire sauf si saignement grave

2. Diagnostic et examens complémentaires

Diagnostic positif	• MAT biologique : Plaquettes ↓, Hémoglobine ↓, Réticulocytes ↑, Schizocytes ↑ (répéter la recherche sur ≥ 3 jours), Haptoglobine ↓, LDH ↑. ○ <i>Attention</i> : ces signes ne sont ni sensibles, ni spécifiques, le véritable diagnostic de MAT est <u>histologique</u>.
Diagnostic différentiel	• Test de Coombs : sa positivité baisse la probabilité de diagnostic de MAT même si celui-ci peut être positif dans la MAT associé au pneumocoque. • Bilan hépatique, car les dysfonctions hépatiques peuvent mimer la MAT • Contexte : hémolyse mécanique sur valves cardiaques ou circulation extra corporelle • Vitamine B9/B12 : des carences profondes peuvent avoir une présentation de MAT biologique (« <i>Pseudo-MAT centrale</i> »).

3. Évaluer la gravité et le retentissement

- **Évaluation neurologique** : recherche de signes focaux, confusion, comitialité
- **Pression artérielle** : une HTA sévère associée (PA $>180/110$ mmHg) fait évoquer le diagnostic d'HTA maligne primitive ou secondaire à une MAT.
- **ECG / Troponine** : recherche d'une atteinte ischémique microvasculaire coronarienne
- **Créatininémie** : insuffisance rénale aigüe et ses conséquences
- **Thrombopénie profonde** ($<30\,000$ /mm³), syndrome hémorragique.

!! Si présence d'un ou des signes de gravité : hospitalisation en soins intensifs.

4. Bilan étiologique

Diagnostic urgent à éliminer = PTT → Activité ADAMTS13 en urgence	- Plaquettes < 30 G/L <u>ET</u> Créatinine < 200µmol/L oriente d'emblée vers un PTT (<i>French Score</i>) : dans cette situation, la prise en charge ne doit pas être retardée dans l'attente du résultat de l'activité ADAMTS13. - Symptômes neurologiques au premier plan. <u>Diagnostic</u> : dosage activité ADAMTS13 sanguin effondré <10% (et non pas inférieur à la norme) (parfois <20% chez la femme enceinte) ≈ 90-95% acquis : Ac anti ADAMTS13 à doser (± non retrouvés et rattachement à d'autres pathologies (cancer, infection, MAI...)). ≈ 5-10% génétique (autosomique récessif).
SHU typique	- Troubles digestifs (diarrhées) chez le patient ou ses proches (contage) dans les jours précédents. - Forme plus fréquente chez l'enfant. - Culture STEC et/ou PCR shigatoxines sur recueil de selles OU écouvillon rectal.
SHU atypique	- Symptômes néphrologiques au premier plan, patient souvent jeune, souvent hypertendu. <u>Diagnostic</u> : Dosage C3-C4-CH50, même si une baisse isolée du C3 n'est présente que dans 1 cas sur 2. Ne pas oublier de conserver des tubes sanguins avant tout traitement pour envisager un dosage pondéral des protéines de la voie alterne du complément ± anticorps ± tests fonctionnels. ≈ 5% auto-immuns ≈ 60% d'anomalie génétique (nombreux types)
Formes secondaires	• Cancer solide ou hématologique : le plus souvent le cancer est actif et connu et le contexte est évident. La MAT peut être secondaire au cancer lui-même ou à son traitement (gemcitabine, anti-VEGF, mytomyicine C, carfilzomib) • HTA maligne : HTA grade III avec atteintes d'organes caractéristiques (importante hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie hypertensive maligne). HTA souvent ancienne et non traitée, sujet jeune. • Infectiologie : la septicémie est une cause fréquente de MAT (hémocultures, ECBU, antigénurie pneumocoque), VIH (non traité), EBV et CMV (surtout si transplanté rénal). • Auto-immunité : penser au Lupus, SAPL et sclérodermie. • Transplantation d'organes solides : rejet humoral (greffe rénale), anticalcineurines ou inhibiteurs de mTOR, sepsis, récurrence de la maladie initiale (ex : SHU atypique) • Transplantation de moelle osseuse. • Grossesse : MAT spécifiques de la grossesse (3e trimestre : pré éclampsie, éclampsie, HELLP) ou MAT se révélant au cours de la grossesse ou en post partum précoce • Anomalie de la cobalamine C : dosages chez les patients jeunes. • Plasma : homocystéinémie totale (↑), méthionine (↓), acide méthyl malonique (↑). • Urine : acide méthyl malonique (↑). • Discuter analyses génétiques en fonction de l'orientation diagnostique.

5. Traitement

1) Général :

- **Ne PAS transfuser de plaquettes** (sauf saignement grave).
- Le pronostic des MAT repose en grande partie sur la rapidité du diagnostic et d'instauration du traitement spécifique le cas échéant.
- Il faut impérativement avoir un contrôle strict de la pression artérielle.
- Corriger toutes carences martiales, ou en B9-B12.

2) PTT :

- Précautions :
 - Risque de saignement (échanges plasmatiques, Caplacizumab)
 - Risque infectieux (prophylaxie selon protocole local)
 - **Vaccinations** : pneumocoque/méningocoque/calendrier standard.
- **Caplacizumab** : 10 mg/j IV bolus avant l'initiation des échanges plasmatiques (EP) à J1 puis S.C après chaque EP, au moins 30 jours après le dernier EP. À reprendre si ADAMTS13 < 10%.
- **Échanges plasmatiques (EP)** : avec PFC (60 mL.kg sans dépasser 4,5L), quotidiens, jusqu'à plaquettes > 150G/L pendant 48h.
- **Corticoïdes** : 1mg/kg per os de prednisone, jusqu'à 1 semaine après le dernier EP.
- **Rituximab** : 375mg/m² à J1-4-8-15.

3) SHU atypique :

- Précautions : avant introduction des anti-C5.
 - Vaccins anti-méningococciques obligatoires (A,C,Y,W135, B) : NIMENRIX (M0 M2) + BEXSERO (M0 M1)
 - Prophylaxie ORACILLINE 1MUIx2/j
 - **Eculizumab** : 900mg/semaine pendant 4 semaines (attaque), puis 1200mg/2semaines (entretien).
- OU**
- **Ravulizumab** : dose poids (cf RCP), 1 dose de charge, puis à 2 semaines, puis toutes les 8 semaines.

4) SHU typique

- Traitement symptomatique
- Pas d'antibiothérapie bactéricide en l'absence de septicémie

5) Déficit en cobalamine C : supplémentation vitamine B12.

6) Autres : cf étiologies.

Bibliographie :

- Doreille, Alice et al. "How I treat thrombotic microangiopathy in the era of rapid genomics." *Blood* vol. 141,2 (2023): 147-155. doi:10.1182/blood.2022015583
- Maisons, Valentin et al. "Assessment of epidemiology and outcomes of adult patients with kidney-limited thrombotic microangiopathies." *Kidney international* vol. 105,5 (2024): 1100-1112. doi:10.1016/j.kint.2024.02.014
- Bayer, Guillaume et al. "Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 14,4 (2019): 557-566. doi:10.2215/CJN.11470918
- Fakhouri, Fadi et al. "Haemolytic uraemic syndrome." *Lancet (London, England)* vol. 390,10095 (2017): 681-696. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4
- Liu S, Zheng XL. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis and novel therapies: a narrative review. *Ann Blood*. 2023;8:26. doi:10.21037/aob-22-29