

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Purpura thrombotique thrombocytopénique

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

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

Octobre 2022



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



Reconnue par le Ministère de la Santé

Liste des abréviations	4
Synthèse à l'intention des médecins généralistes	6
1. Évaluation initiale	7
2. Prise en charge du PTT à la phase aiguë	8
3. Suivi spécifique du PTT par le médecin généraliste au décours de l'épisode aigu	9
4. Informations utiles	11
Synthèse à l'intention des médecins spécialistes	12
Introduction	12
Objectifs	12
Méthodologie	13
Epidémiologie	13
Physiopathologie	14
Evaluation initiale	15
Objectifs principaux	15
Professionnels impliqués	15
Affirmer le diagnostic	16
Circonstances de découvertes	16
Examen clinique	17
Diagnostic différentiel	20
Examens complémentaires (Annexe 5)	21
Evaluer le degré de sévérité et le pronostic	23
Prise en charge thérapeutique	24
Objectifs principaux	24
Professionnels impliqués	24
Traitement curatif du PTTi	25
1) Plasmathérapie	26
2) Caplacizumab	27
3) Traitement immunosuppresseur	28
4) Antiagrégants plaquettaires et autres	30
5) Schéma général	31
Traitement symptomatique ou adjuvant	31
PTTi réfractaire	32
Rechute clinique et biologique de PTTi, rechute dite « ADAMTS13 »	32
Prévention des rechutes	33

1) Rituximab.....	33
2) Ciclosporine, azathioprine et mycophénolate mofétil.....	34
3) Splénectomie	34
4) Cas particulier du PTTi associé à une infection par le VIH :	34
PTT congénital.....	35
Prise en charge chez une femme ayant un antécédent de PTT et souhaitant une grossesse	36
1) Chez les patientes ayant un PTTc connu:.....	36
2) Chez les patientes ayant un antécédent de PTTi:.....	36
3) Chez les patientes ayant un antécédent de PTTi et chez qui une activité d'ADAMTS13 indélectable survient au cours de la surveillance de la grossesse :	37
4) PTTi de diagnostic certain survenant chez une femme enceinte :	37
Contre-indication de certains traitements :	38
Education thérapeutique et modification du mode de vie	38
Suivi d'un patient atteint de PTT	40
Objectifs	41
Professionnels impliqués.....	41
Rythme et contenu des consultations spécialisées	41
Aspect socioprofessionnel et renouvellement d'ALD	44
Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce PNDS	45
Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients	47
Annexe 3. Conduite à tenir dans les situations urgentes.....	52
Annexe 4. Score prédictif d'un déficit sévère acquis en ADAMTS13	55
Annexe 5. Examens complémentaires au diagnostic et dans le suivi d'un PTT.....	56
Annexe 6. Étude de l'activité d'ADAMTS13, recherche d'un anticorps anti-ADAMTS13, séquençage du gène d'ADAMTS13.....	58
Annexe 7. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique d'un PTT à la phase aiguë	59
Annexe 8. Schéma thérapeutique à la phase aiguë dans le PTTi (« triplète »)	61
Annexe 9. Algorithme de traitement du PTTi à la phase aiguë	62
Annexe 10. Désir de grossesse en contexte d'antécédent de PTTi.....	65
Annexe 11. Références	66

Liste des abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires
ADAMTS13	<u>A</u> <u>D</u> isintegrin <u>A</u> nd <u>M</u> etalloproteinase with <u>T</u> hrombo <u>S</u> pondin type 1 repeats, <u>13</u> rd member (ou métalloprotéase clivant le facteur Willebrand)
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CNR-MAT	Centre National de Référence des Microangiopathies Thrombotiques
COVID-19	Coronavirus disease-2019
DDAVP	Desmopressine
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EP	Echange(s) plasmatique(s)
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	fluid-attenuated inversion-recovery
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Human chorionic gonadotrophin
HELLP	<u>H</u> emolysis, <u>E</u> levated <u>L</u> iver enzymes, <u>L</u> ow <u>P</u> latelet count
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTA	Hypertension artérielle
IgG	Immunoglobulines G
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
ISTH	International Society for Thrombosis and Haemostasis
LDH	Lactate déshydrogénase
MAT	Microangiopathie(s) thrombotique(s)
MDPH	Maisons Départementales des Personnes Handicapées
NFS	Numération-formule sanguine
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFC-IA	Plasma frais congelé traité par amotosalen
PFC-SD	Plasma frais congelé traité par solvant-détergent
PFC-Se	Plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (au moins 60 jours)
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

PTTc	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique congénital
PTTi	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique autoimmun
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SHUa	Syndrome Hémolytique et Urémique atypique
STEC	Shigatoxin-producing Escherichia coli
Stx	Shigatoxine
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VWF	Facteur Willebrand

Synthèse à l'intention des médecins généralistes

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Évaluation initiale

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

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

Le tableau clinique peut comprendre un **syndrome hémorragique** (du purpura/ecchymoses liés à la thrombopénie), des **signes d'anémie** (dyspnée, pâleur), et des signes de **souffrance viscérale** ; certains sont non spécifiques (céphalées, douleurs abdominales), d'autres traduisent une atteinte du système nerveux central (confusion, convulsions, déficit moteur focal pouvant être variable dans le temps et toucher successivement différentes régions du cerveau), ou rénale

(insuffisance rénale, rarement oligurie ou anurie avec hypertension artérielle). Une atteinte cardiaque, se traduisant par des troubles du rythme, est possible. Une **phase prodromique** associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT.

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

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

Aspects diagnostiques importants :

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

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

2. Prise en charge du PTT à la phase aiguë

La prise en charge initiale d'un PTT, congénital ou autoimmun, ne s'envisage qu'en milieu hospitalier, le plus souvent en unité de soins intensifs. Elle nécessite une étroite collaboration entre le médecin spécialiste des MAT (réanimateur, hématologue, interniste, néphrologue, pédiatre) et le médecin hospitalier non spécialiste. Dans les cas difficiles, ces praticiens devront avoir recours au réseau régional de centres de compétence ou au centre de référence des microangiopathies thrombotiques.

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique pour le médecin traitant sont de contribuer à la mise en route en urgence du traitement adéquat grâce à un diagnostic rapide et à l'organisation d'une hospitalisation en urgence dans la structure la plus proche, afin d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard diagnostique et thérapeutique. Dans la forme autoimmune de la maladie, le traitement consiste en l'association d'échanges plasmatiques (EP) (permettant d'apporter de la protéine ADAMTS13), de caplacizumab (neutralisant l'activité proagrégante du

VWF) et d'immunosuppresseurs (corticoïdes et rituximab, permettant d'inhiber la formation d'anticorps anti-ADAMTS13). Dans la forme congénitale, il s'agit d'apporter de la protéine ADAMTS13 grâce à des perfusions de plasma régulières afin d'éviter la présence de cytopénies et d'hémolyse, et de prévenir les lésions d'organe à long terme liées à la formation de microthrombi.

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

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

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

- Le médecin traitant fait les **démarches de prise charge dans le cadre de l'ALD** ;
- Il favorise une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de PTT ;
- Il assure en partie le **soutien psychologique** et doit limiter les conséquences psychologiques de la maladie et ses répercussions familiales et socio-professionnelles, et ainsi maintenir la meilleure qualité de vie possible ;
- Il doit **connaître les éventuels facteurs déclenchants d'un épisode** (vaccins, infections, geste chirurgical...) surtout en contexte de déficit sévère en ADAMTS13 connu, et demander en urgence une NFS plaquettes en cas de suspicion de rechute. Une thrombopénie ou des cytopénies justifient **d'adresser le patient en milieu hospitalier en urgence**;
- Concernant la vaccination, **le médecin traitant doit discuter avec le médecin spécialiste tout projet de vaccination selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique.** Les vaccins constituant un facteur déclenchant de rechute chez des patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13, il est important de ne pas réaliser ceux-ci chez des patients en l'absence de mesure visant à corriger au moins partiellement l'activité ADAMTS13 (idéalement à des taux >20%). Dans le PTTc, les vaccins devront être administrés au décours immédiat d'une perfusion de plasma. Dans le PTTi, le vaccin doit être préférentiellement administré quand le patient a une activité ADAMTS13 $\geq 20\%$, et si possible à distance suffisante d'un traitement par rituximab pour permettre une réponse vaccinale optimale. La vaccination anti-pneumococcique est recommandée dans la mesure où environ la moitié des patients peut nécessiter un traitement par rituximab de manière répétée au cours du suivi, voire pour certains une splénectomie. Cette vaccination repose sur le vaccin Prévenar13[®] suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumovax[®] ; il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est fortement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de traitement répété par rituximab. **Le PTT ne représente pas une contre-indication à la vaccination contre le SARS-COV-2 tout en nécessitant les précautions inhérentes aux autres vaccins.** Chez l'enfant ayant un PTTc, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste afin de couvrir les injections vaccinales avec une perfusion de plasma.

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

Glycémie à jeun,

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

Electrocardiogramme,

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

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

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

2) Dans le PTTi :

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

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

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

5) Dans le PTTc :

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

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

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

4. Informations utiles

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

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de santé: www.has-sante.fr/, rubrique ALD ;
- Centre de Référence pour la prise en charge des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) : www.cnr-mat.fr
- Informations générales : www.orphanet.net/ (rubrique microangiopathies thrombotiques [terme générique])
- Société Française d'Hématologie (SFH): <https://sfh.hematologie.net/>
- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) : <https://www.snfmi.org/>
- Association de patients : assocadamts13@hotmail.com
- Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :
Email: contact@marih.fr - Site internet: www.marih.fr
Facebook: [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH) - Twitter: [@Filiere_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)
- Association canadienne des patients atteints de PTT : answering TTP : <https://www.answeringttp.org/>

Synthèse à l'intention des médecins spécialistes

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 périphérique profonde et une souffrance d'un ou plusieurs organes (cerveau et cœur surtout), 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 l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de VWF. Ce déficit peut être congénital (en rapport avec des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13) ou autoimmun (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Les progrès 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, et d'envisager des thérapeutiques ciblées. Le PTT est une maladie grave mais son pronostic peut être excellent, à la condition d'assurer une prise en charge rapide et adaptée. Il est donc important que les praticiens pouvant être confrontés à cette pathologie (médecins traitants, hématologues, réanimateurs, urgentistes et internistes...) soient sensibilisés à ce diagnostic malgré sa rareté, et connaissent le traitement de première intention. Une meilleure connaissance de cette pathologie représente ainsi un enjeu important pour en améliorer encore le pronostic. Dans tous les cas, le diagnostic doit être porté rapidement afin d'organiser une prise en charge spécialisée en urgence.

Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de PTT, dans sa forme autoimmune ou congénitale, et en contexte obstétrical. Le SHU a fait l'objet d'un PNDS écrit par le CNR-MAT en association avec les centres de référence des maladies rénales rares. Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi du PTT sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Différentes molécules innovantes sont d'ailleurs en cours de développement dans le PTT, et les algorithmes thérapeutiques

devraient encore changer dans les années à venir. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de PTT à la date de sa parution. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.cnr-mat.fr>).

Méthodologie

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2020 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été les suivantes :

- Une synthèse des principales études et données actualisées (revue non exhaustive) publiées dans la littérature (PubMed) concernant les modalités du diagnostic, les caractéristiques et le traitement du PTT congénital et autoimmun, de l'adulte et de l'enfant.
- Pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau ci-dessous (référence HAS 2020).
- Ce document illustre l'expérience des cliniciens et biologistes français, travaillant en équipe et en réseau depuis mai 2000 sur le thème du PTT et des MAT en général. Cette expérience accumulée sur plus de 22 ans est également enrichie d'une approche multidisciplinaire de ces pathologies que notre réseau a toujours privilégiée. Ce document a ainsi été rédigé par des médecins hématologues, des internistes, des réanimateurs et des néphrologues.

Epidémiologie

Le PTT représente environ 25% de l'ensemble des MAT. Dans la forme autoimmune (PTT autoimmun ou PTTi), le PTT survient préférentiellement chez la femme (3 femmes pour 1 homme), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord semblent davantage exposés. L'incidence du PTT est évaluée à 1 à 2 cas par million d'habitant et par an, et son incidence à 13 cas par million d'habitants. Des conditions prédisposantes au PTTi ont été identifiées dans 50% des cas, comme des maladies auto-immunes (typiquement un lupus érythémateux systémique ou un syndrome de Sjögren), une grossesse, une infection par le VIH ou rarement un cancer. D'authentiques PTT autoimmuns ont également été rapportés suite à l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, d'immunomodulateurs comme le lenalidomide chez les patients atteints de myélome multiple, ou d'inhibiteurs de « checkpoint » chez des patients atteints de tumeurs solides.

Dans le PTT congénital ou PTTc (anciennement appelé syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 200 mutations du gène d'ADAMTS13 ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes ou homozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif. La première poussée de la maladie a lieu en général avant l'âge de 10 ans, et dans plus de 50% des cas dès la naissance.

Les PTT associés à la grossesse représentent entre 10 et 30% des PTT observés chez les adultes. Un premier épisode de PTT en contexte obstétrical est congénital dans 24% à 66% des cas, alors que la fréquence du PTTc chez l'adulte atteint de PTT hors grossesse est inférieure à 5%. Dans le PTTc, la première grossesse déclenche presque systématiquement un épisode de PTT, qui survient au troisième trimestre dans 75% des cas.

Physiopathologie

La physiopathologie du PTT résulte d'un déséquilibre entre l'activité de l'enzyme ADAMTS13 et son substrat, le facteur Willebrand (VWF).

Le VWF 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 rendent le VWF plus affiné pour les plaquettes. Les multimères les plus grands du VWF dits « méga-multimères » sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Physiologiquement, la taille des multimères de VWF et leurs capacités adhésives sont régulées par la métalloprotéase ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 repeats, 13^e membre), qui est une protéine ayant pour fonction spécifique de cliver les méga-multimères de VWF en multimères de moindre 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). Le déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 est insuffisant pour développer un PTT ; il faut en plus une activation de l'endothélium, qui aboutit à l'augmentation des quantités circulantes de VWF sécrété par les cellules endothéliales. Cette activation de l'endothélium est non spécifique, et peut être secondaire à une infection mineure qui précède d'ailleurs souvent la survenue du PTT. Une variation saisonnière dans la survenue du PTT a ainsi été observée avec, dans une série d'une centaine de cas, davantage d'épisodes survenus pendant l'été, suggérant l'influence d'un facteur environnemental.

Si l'importance des facteurs environnementaux reste encore à déterminer avec précision, 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 activé s'accumulent et sont à l'origine de la formation spontanée de microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation. Les plaquettes sont ainsi consommées dans ces microthrombi, expliquant la thrombopénie. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT. De plus, les globules rouges viennent se fragmenter au contact de ces microthrombi et sont détruits, expliquant l'hémolyse intravasculaire.

Le déficit sévère en ADAMTS13 est expliqué par deux mécanismes : l'un congénital (<5% des cas) lié à des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques, l'autre acquis (>95% des cas) lié dans 75% des cas 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. Ils sont le plus souvent d'isotype IgG. Ces anticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement, ou peuvent persister en rémission et inhiber alors ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à un risque de rechute d'environ 40% au cours de la première année et de 74% à 7 ans, si des mesures préemptives ne sont pas proposées. Cela permet de comprendre l'importance d'un suivi à long terme chez les patients ayant guéri d'un PTTi, afin de surveiller l'activité ADAMTS13 et identifier la récurrence d'un déficit sévère précédant la rechute clinique.

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparaît comme étant spécifique du PTT, puisque l'activité d'ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans la majorité des cas de SHU, mais aussi au cours des autres syndromes de MAT comme le HELLP syndrome, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le sepsis sévère représente cependant une situation particulière, puisque dans ce contexte un déficit profond (<10% de l'activité) a pu être parfois retrouvé, probablement en rapport avec une consommation de la protéine ou un clivage par des enzymes protéolytiques.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, le PTTi 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, qui est ainsi un facteur de risque. A l'inverse, d'autres loci comme le DRB1*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie.

Evaluation initiale

Objectifs principaux

- Savoir identifier les signes évocateurs d'un syndrome de MAT, et ceux pouvant orienter vers le diagnostic de PTT.
- Mise en place d'un traitement adapté en urgence.
- Orientation du patient vers une structure de soins adaptée.

Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant un PTT est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence des MAT (CNR-MAT) ou le centre de compétences du réseau : les médecins de diverses spécialités doivent être impliqués, en particulier les réanimateurs et urgentistes, internistes, immunologistes cliniciens, hématologues, néphrologues,

médecins des centres d'aphérèse et, en fonction du tableau clinique, les pédiatres, les obstétriciens, les cardiologues et les neurologues.

Affirmer le diagnostic

Circonstances de découvertes

Le diagnostic de PTT doit être immédiatement évoqué devant tout syndrome de MAT, qui se caractérise par l'association :

1. D'une **thrombopénie** périphérique (caractérisée par son association à une moelle de richesse normale avec de nombreux mégacaryocytes sur le myélogramme, réalisé seulement en cas de doute sur le mécanisme de la thrombopénie);
2. Et d'une **anémie** (hémoglobine <13 g/dL chez l'homme et <12 g/dL chez la femme) **hémolytique** (régénérative, avec un taux de réticulocytes ≥ 120 Giga/L, associée à une élévation du taux de bilirubine libre et du taux de LDH, et à un taux d'haptoglobine sérique bas ou indosable), et dont le mécanisme est mécanique (c'est-à-dire qu'elle s'associe souvent à des **schizocytes** sur le **frottis sanguin**). Les schizocytes pouvant être absents lors d'un premier frottis sanguin, le renouvellement de la recherche est recommandé. Si le test direct à l'antiglobuline (anciennement appelé test de coombs direct) est habituellement négatif (en dehors de rares situations comme chez des patients lupique ou au cours de certaines infections à pneumocoque), il peut être en de rares occasions (lupus, sepsis à pneumocoque) positif, ce qui ne doit pas faire récuser le diagnostic de syndrome de MAT ;
3. L'association des cytopénies à une souffrance d'organe (cérébrale, cardiaque, rénale, digestive...) renforce le diagnostic qui doit alors être évident, mais **il ne faut pas attendre la survenue des souffrances d'organe pour évoquer le diagnostic de PTT**. Il faut ainsi tenter de faire le diagnostic de PTT le plus précocement possible, au stade hématologique. **Dans ce contexte, il est important de ne pas conclure à l'origine autoimmune des cytopénies (le syndrome d'Evans étant aussi rare que le PTT), et de débiter un traitement en urgence en attendant de pouvoir établir le diagnostic de certitude de PTT grâce au dosage de l'activité ADAMTS13.**

Le résultat de l'activité d'ADAMTS13 est **rétrospectif au diagnostic clinique** d'une poussée de PTT, et **le déficit sévère confirme la suspicion de diagnostic clinique**. Un délai de quelques jours (en général 24h à 72h) dans le rendu de l'activité ADAMTS13 reste encore la règle pour une majorité de centres dans le monde, ce qui a poussé à développer des scores cliniques prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS13 qui sont maintenant utilisés dans le cadre du soin courant. Les deux scores diagnostiques les plus utilisés sont: **le French score**, et plus récemment le PLASMIC score. **Ces scores se basent sur l'existence d'une thrombopénie profonde (<30 Giga/L) et d'une atteinte rénale absente ou modérée (créatinine sérique <200 μ mol/L) chez**

des patients ayant un syndrome de MAT sans contexte associé (cancer, chimiothérapie, grossesse, sepsis, greffe ou coagulation intravasculaire disséminée (**Annexe 4**).

Examen clinique

PTT autoimmun

Le début de la maladie est brutal. Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT.

Dans sa forme typique, le PTT se caractérise par une atteinte viscérale (cérébrale, cardiaque, digestive...), une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique profonde (plaquettes $<30 \times 10^9/L$). Un PTT doit cependant être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie et thrombopénie) sans souffrance d'organe apparente mais pour laquelle l'anémie hémolytique est mécanique (associée à des schizocytes). La recherche de schizocytes doit être répétée afin d'augmenter la sensibilité de l'examen. Dans ce contexte, il est important de ne pas conclure à l'origine autoimmune des cytopénies (voir paragraphe précédent) tant qu'un PTT n'a pas été définitivement écarté grâce au dosage de l'activité ADAMTS13.

Une fièvre modérée entre 38°C et 38.5°C peut accompagner ce tableau dans 20 à 30% des cas.

Une atteinte cérébrale s'observe dans 50 à 92% des cas. Celle-ci 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 un tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Un déficit sensitif ou moteur systématisé, une dysarthrie, ou une aphasie peuvent être observés. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent vifs. Près de 20% des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique. Chez le sujet âgé, le tableau neurologique peut être moins typique, et se caractérise plus souvent par un délire, une confusion et une épilepsie, pouvant aboutir à un retard diagnostique. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut retrouver des images évocatrices d'ischémie ou plus rarement d'hémorragie. Une insuffisance rénale, typiquement modérée (créatinine sérique $<200 \mu\text{mol/L}$), est retrouvée dans 50 à 70% des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie dont le débit est généralement inférieur à 1,5 g/24 h ou 1,5 g/g de créatinine, ou à une hématurie. Elle régresse dès les premiers jours de traitement.

Une atteinte cardiaque est possible, et peut se manifester par un infarctus du myocarde, des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque congestive, un choc cardiogénique ou une mort subite. Une élévation de la troponine a été observée chez 60% des patients et peut s'associer à un risque de dysfonction ventriculaire séquellaire, de maladie réfractaire au traitement standard et de mortalité accrue. Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée, liés à une ischémie digestive ou à une pancréatite aiguë.

Plus rarement, des atteintes oculaires, comme des décollements de rétine, ont été décrites. Parfois, il n'y a pas de souffrance d'organe évidente. Le PTT est alors purement hématologique, et

se révèle par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, ou encore par une asthénie d'apparition récente, dans le cadre du syndrome anémique.

Des conditions prédisposant au PTT autoimmun ont été identifiées dans 50% des cas, comme des maladies auto-immunes systémiques (typiquement un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome de Sjögren, plus rarement une maladie de Still ou une sclérodermie systémique), une grossesse, une infection par le VIH, des médicaments ou plus rarement un cancer. La présence d'autres contextes associés comme une greffe, une chimiothérapie ou un cancer évolutif étendu doivent orienter plutôt vers une MAT secondaire, pour laquelle l'activité ADAMTS13 est habituellement $\geq 20\%$, et dont la prise en charge est différente.

Particularités du PTT chez le sujet infecté par le VIH

L'infection par le VIH représente un facteur de risque de survenue de microangiopathie thrombotique (MAT) en général. Les MAT survenant au cours de l'infection par le VIH regroupent deux grandes entités bien distinctes. Le PTT VIH⁺ est caractérisé par son apparition brutale chez un patient ayant un déficit immunitaire modéré avec peu d'antécédents de pathologies opportunistes, et un déficit sévère en ADAMTS13 de mécanisme autoimmun. Les patients atteints d'un PTT VIH⁺ ont une présentation clinique proche de celle des patients ayant un PTT VIH⁻. En particulier, la fréquence de l'atteinte cérébrale, la profondeur des cytopénies et la faible fréquence de l'insuffisance rénale sont comparables entre ces deux populations. Le diagnostic de PTT VIH⁺ implique la mise en place d'un traitement en urgence associant EP quotidiens, caplacizumab (malgré l'absence de données dans cette population de patients), immunomodulateurs et traitement antirétroviral. Son pronostic est comparable à celui du PTT VIH⁻.

PTT et médicaments

Des tableaux de MAT ont été décrits en association avec des antiagrégants plaquettaires. En 2011, la FDA (Food and Drug Administration) a comptabilisé 97 cas de MAT associées à la ticlopidine, 197 associés au clopidogrel et 14 associés au prasugrel.

Ticlopidine : 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 ses métabolites sur l'endothélium, qui aboutit à un processus d'apoptose. Le pronostic est en règle bon sous EP, avec un taux de réponse aux EP de plus de 80%, et les rechutes sont rares.

Clopidogrel : les MAT associées au clopidogrel ont davantage un profil de SHU puisque l'activité ADAMTS13 est détectable et l'insuffisance rénale est sévère. Ce tableau s'installe dans les trois mois qui suivent le début du traitement, et parfois dans les premiers jours, ce qui suggère une toxicité directe du clopidogrel sur l'endothélium plutôt qu'un mécanisme immunologique. La réponse aux EP est moins bonne et les rechutes plus fréquentes.

Prasugrel : les mécanismes du syndrome de MAT associé à la prise de prasugrel restent encore à préciser, bien que des cas associés à un déficit sévère autoimmun en ADAMTS13 aient été rapportés.

Immunomodulateurs : d'authentiques PTT autoimmuns ont également été rapportés suite à l'utilisation d'immunomodulateurs comme le lenalidomide chez les patients atteints de myélome multiple, ou les inhibiteurs de « checkpoint » chez des patients atteints de tumeurs solides.

PTT congénital

Dans le PTTc (anciennement appelé syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 200 mutations du gène d'ADAMTS13 ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes ou homozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif. La première poussée de la maladie a lieu 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 inexpliquées 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 optimale une insuffisance rénale chronique (pouvant faire porter à tort le diagnostic de SHU) et d'autres souffrances viscérales chroniques, liées aux épisodes ischémiques répétés. Au fur et à mesure de l'évolution, des complications cardiovasculaires deviennent plus fréquentes : accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, athérosclérose... Un tableau associant douleurs abdominales, fatigue chronique, céphalées, troubles de l'humeur, épilepsie ... peut également s'observer. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, et associe une hémolyse et une thrombopénie modérées. L'errance diagnostique peut être de plusieurs années. Chez la femme enceinte, les cytopénies devront faire évoquer le diagnostic de PTT, et en particulier celui de PTTc, qui représente 25% à 66% des PTT (voir chapitre suivant).

L'anamnèse familiale retrouve parfois des atteintes similaires ou des tableaux d'hémolyse néonatale fatale dans la fratrie. En revanche les parents sont bien portants, car ils n'ont pas de déficit sévère en ADAMTS13, compte tenu du caractère récessif de la maladie.

PTT et grossesse

Le PTT associé à la grossesse est très souvent la première manifestation de la pathologie. 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 VWF qui augmentent et ceux d'ADAMTS13 qui diminuent. Cette dernière donnée est corroborée par le fait que le PTT survient surtout aux derniers trimestres, ou parfois en post-partum, mais très rarement au premier trimestre.

Dans le PTTc, la première grossesse déclenche presque systématiquement 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 PTTi dans un contexte obstétrical, la maladie survient à l'occasion de la première grossesse dans 82% des cas, après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée dans 70% des cas ; le traitement par EP est également associé 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 chez les patientes est de 80%, elle est de 60% chez les fœtus.

Le diagnostic de PTT durant une grossesse est souvent difficile, car il survient chez des patientes sans antécédents la plupart du temps, 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 associée à une anémie hémolytique, sans autre étiologie évoquée, soit à considérer comme atteinte de PTT jusqu'à preuve du contraire. En particulier, chez les patientes avec un tableau de HELLP syndrome sévère, seule l'activité ADAMTS13 permet d'exclure de manière certaine un PTT. En attendant ce résultat, il est recommandé de réaliser des EP dans l'hypothèse d'un PTT. Dans ce contexte, l'extraction fœtale est discutée avec l'équipe d'obstétrique.

Diagnostic différentiel

Ils se discutent chez un patient hospitalisé. Ils sont de deux types : **les diagnostics différentiels d'un syndrome de MAT**, et les **diagnostics différentiels d'un PTT chez un patient ayant un syndrome de MAT certain** :

Les principaux **diagnostics différentiels d'un syndrome de MAT** sont les suivants :

- Syndrome d'Evans ;
- Sepsis sévère ;
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides ;
- Carences en vitamine B12 non liées à un déficit congénital en cobalamine C ;
- Thrombopénies induites par l'héparine de type 2;

Les **diagnostics différentiels d'un PTT chez un patient atteint de MAT** sont les suivants :

- Tout type de SHU : STEC+, ou atypique ;
- MAT associée à un cancer ou une chimiothérapie;
- MAT associée à une maladie systémique autoimmune en poussée ;
- MAT associée à une infection, en particulier par le VIH (certains représentent cependant d'authentiques PTT);
- MAT associée à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
- MAT associée un médicament (mitomycine, gemcitabine, inhibiteurs de calcineurine, rapamycine, anti-VEGF, inhibiteurs de tyrosine kinase...);
- Hémolyse et thrombopénie sur prothèse valvulaire;

- Crise rénale sclérodermique;
- HTA maligne, avec néphroangiosclérose maligne primitive ou secondaire à une HTA ancienne non contrôlée, isolée ou associée à une néphropathie chronique;
- HTA sévère non contrôlée décompensée.

Examens complémentaires (Annexe 5).

La thrombopénie périphérique est constante, et souvent (~90% des cas) <30 Giga/L.

L'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes typiquement ≥ 100 Giga/L). Le frottis sanguin met en évidence des **schizocytes**, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée afin d'augmenter la sensibilité de l'examen, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies. L'identification de schizocytes a une sensibilité variable d'un cytologiste à l'autre et l'identification des schizocytes doit correspondre à des critères morphologiques rigoureux permettant de les compter de manière la plus reproductible possible. Le test direct à l'antiglobuline est classiquement négatif. Parfois cependant, comme au cours d'un lupus érythémateux systémique ou d'une infection à pneumocoque, le test de Coombs érythrocytaire peut être positif, et ne doit pas faire récuser le diagnostic de MAT.

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.

Une polynucléose neutrophile est fréquente (en général <20 Giga/L).

Les autres examens complémentaires de routine incluent une **créatininémie** avec estimation du débit de filtration glomérulaire, un **ionogramme sanguin** complet, un **dosage de la troponine**, un bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines et gamma GT), un ionogramme urinaire avec créatininurie, un **ratio protéinurie/créatininurie** et une étude du sédiment urinaire.

Une **exploration médullaire** (myélogramme) est rarement nécessaire mais parfois utile pour éliminer une composante centrale aux cytopénies (myélodysplasie en particulier) quand l'anémie est arégénérative, ou plus généralement lorsqu'il existe un doute sur le mécanisme de l'anémie.

Les **anticorps antinucléaires** témoignent indirectement du caractère autoimmun de la maladie et n'ont pas de valeur pronostique particulière pour la phase aiguë. En cas de positivité, la recherche d'anticorps anti-ADN natif et une exploration du complément (C3, C4, CH50) permettent de rechercher un lupus. Ce bilan doit être réalisé avant le début des EP.

Le traitement par rituximab à la phase aiguë ou de manière préemptive étant maintenant systématique, il faut réaliser une **électrophorèse des protides sériques** et un dosage pondéral des immunoglobulines sériques afin de vérifier l'absence d'hypogammaglobulinémie. De même, un **phénotypage des lymphocytes B circulants** peut être utile pour étudier la réponse sous rituximab.

La recherche d'un **foyer infectieux** (ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus de MAT) est systématique.

Une **sérologie VIH** doit être systématique, ainsi qu'une **sérologie du virus de l'hépatite B** en prévision du traitement par rituximab.

Le dosage des **béta-HCG** plasmatiques est systématique chez les patientes en âge de procréer.

Etude de l'activité d'ADAMTS13 :

Elle permet de confirmer le diagnostic de PTT, le plus souvent rétrospectivement. L'exploration d'ADAMTS13 repose sur des tests de référence évalués dans le cadre d'études internationales. Cependant, des kits commerciaux permettent également de détecter une activité d'ADAMTS13 <10%, mais avec 12% de faux négatifs. Les prélèvements plasmatiques de l'activité d'ADAMTS13 et des auto-anticorps anti-ADAMTS13 sont effectués au diagnostic avant le début des EP (**Annexe 6**).

Le dosage de l'activité ADAMTS13 peut être particulièrement intéressant chez des patients ayant apparemment un tableau de purpura thrombopénique idiopathique ou de syndrome d'Evans ne répondant pas aux thérapeutiques classiques. En effet, certains patients peuvent avoir un authentique PTT, et la mise en évidence d'une activité d'ADAMTS13 indétectable permet alors de redresser le diagnostic.

L'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématiquement réalisée devant tout syndrome de MAT de l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTTc. **Chez l'adulte, les indications sont les suivantes (Annexe 7) :**

- **Au diagnostic**, devant tout syndrome de MAT, y compris en cas de contexte associé (cancer évolutif, chimiothérapie, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). En cas de déficit sévère en ADAMTS13, la négativité des IgG anti-ADAMTS13 (et éventuellement de l'activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS13) peut suggérer le diagnostic de PTTc. L'exploration génétique d'ADAMTS13 sera alors réalisée si l'activité d'ADAMTS13 (en l'absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 détectables) reste durablement <10% en rémission. Au contraire, la positivité des IgG anti-ADAMTS13 permet de poser d'emblée le diagnostic de PTTi.

- **Après obtention de la rémission.** L'ascension de l'activité d'ADAMTS13 à un taux détectable c'est-à-dire >10% puis augmentant progressivement au-delà de la limite inférieure de la normale (>50%), témoigne d'un déficit acquis. Le monitoring de l'activité ADAMTS13 permet d'évaluer le risque de rechute, qui était historiquement (en l'absence de traitement préemptif) de l'ordre de 40% à 1 an et de 74% à 7 ans en cas de déficit sévère persistant.

- **En contexte de PTT obstétrical,** il est essentiel d'inclure une étude complète d'ADAMTS13 (activité, antigène et recherche d'IgG anti-ADAMTS13) dans le suivi des patientes en rémission, afin de distinguer les cas congénitaux (PTTc) des formes autoimmunes (PTTi) de PTT. En effet, ces deux entités présentent un risque de récurrence et une prise en charge différents lors d'une grossesse ultérieure.

- Dans tous les cas, un déficit sévère persistant en ADAMTS13 au cours du suivi et sans anticorps anti-ADAMTS13 retrouvés doit justifier la recherche de variants sur les allèles du gène d'ADAMTS13 dans l'hypothèse d'un PTTc (le séquençage se fait par technique Sanger®, et prochainement par technique NGS [next generation sequencing]).

Le **bilan pré-transfusionnel** est réalisé : groupe sanguin, phénotypage Rhésus complet, recherche d'agglutinines irrégulières, sérologies et virémies à la recherche des virus des hépatites B et C.

Evaluer le degré de sévérité et le pronostic

Le PTT est une maladie à considérer toujours comme grave, avec un risque pour le patient de mort subite tant que le traitement n'a pas été initié. Le pronostic d'un PTT au diagnostic peut être évalué sur l'existence **d'atteintes cérébrale et cardiaque**, sur **l'âge**, et sur un **taux de LDH très élevé** (> 10 fois la normale), traduisant une souffrance d'organes. Ainsi, des patients ayant une atteinte cérébrale, un taux de LDH très élevé et un âge supérieur ou égal à 60 ans ont un risque élevé de décès, allant de 39 à 66%. A l'inverse, les patients sans aucun de ces facteurs de gravité ont un risque de décès de 3 à 5%. Le dosage de troponine cardiaque est également prédictif d'une évolution fatale ou d'une maladie réfractaire. Cependant, ces scores pronostiques ont été établis avant l'ère de l'utilisation du caplacizumab, qui semble avoir en grande partie gommé ces facteurs de mauvais pronostic historiques. Le pronostic du PTT est donc ainsi à redéfinir à la lumière des stratégies thérapeutiques les plus récentes.

L'activité d'ADAMTS13 en rémission clinique permet d'évaluer le risque de rechute. En cas de persistance d'un déficit sévère en ADAMTS13, ou en cas de rechute du déficit sévère (rechute d'ADAMTS13), les patients sont exposés à un risque de rechute clinique de 40% au cours de la première année et de 74% à 7 ans, si des mesures préemptives ne sont pas proposées.

Concernant le pronostic à moyen ou long terme, des **séquelles cognitives** peuvent s'observer au décours d'un épisode de PTT chez 75 à 88% des cas et concernent diverses explorations du langage, de l'attention, de la dextérité et de la mémoire. Ces séquelles sont probablement liées à des infarctus cérébraux parfois cliniquement silencieux. De même, la qualité de vie chez les patients

ayant survécu à un épisode de PTT est inférieure à celle d'une population générale. Il existe un sur-risque de dépressions sévères après un épisode de PTT, et l'espérance de vie est diminuée en raison d'un surcroît de comorbidités chez ces patients, en particulier des pathologies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde) et malignes.

Prise en charge thérapeutique

Objectifs principaux

Le traitement du PTT, autoimmun ou congénital, est toujours une urgence (Annexe 8). 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 (réanimation)** jusqu'à la normalisation du taux de plaquettes.

Les objectifs sont:

- de mettre en route en **urgence** le traitement adéquat, et d'éviter une morbi-mortalité supplémentaire liée au retard au diagnostic et à la mise en route du traitement ;
- d'obtenir une rémission complète ;
- d'évaluer le risque de rechutes et de prévenir celles-ci ;
- de limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie ;
- de limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements ;
- de favoriser une réinsertion socio-professionnelle rapide au décours de l'épisode de PTT ;
- de prévenir le sur-risque de décès précoce lié à une prévalence importante de comorbidités chez ces patients, qui incluent une obésité, une hypertension artérielle, un diabète, et un sur-risque de maladies autoimmunes systémiques et de pathologies néoplasiques.

Professionnels impliqués

La prise en charge d'un patient atteint de PTT comporte des spécificités selon qu'il s'agisse d'une forme congénitale ou une forme autoimmune.

Dans tous les cas, la gravité d'un PTT à la phase aiguë quelle que soit sa forme impose de savoir rapidement le reconnaître pour mettre en route un traitement en urgence (**Annexe 8**). La sensibilisation à ce diagnostic et au traitement doit donc être réalisée auprès des spécialistes amenés à prendre en charge ce type de patient : médecins de services d'accueil et d'urgence, réanimateurs, internistes, hématologues, médecins des centres d'aphérèse, neurologues et néphrologues. Dans tous les cas, cette prise en charge nécessite une collaboration étroite entre les différents médecins

spécialistes. Dans les cas difficiles, il est fortement recommandé d'avoir recours au niveau régional à l'expertise du centre de compétence ou du centre constitutif, ou même au centre de référence national des microangiopathies thrombotiques.

Au décours de la phase aiguë, **une collaboration étroite est nécessaire entre le médecin traitant et le médecin spécialiste** pour la prise en charge des possibles comorbidités, ainsi que pour surveiller l'activité ADAMTS13 et organiser un traitement préemptif si nécessaire.

Si nécessaire, le recours à des professionnels paramédicaux est possible :

- Infirmier(e) ;
- Diététicien(ne), en cas de surpoids ou autres facteurs de risque cardio-vasculaires, fréquent dans cette population de patient ;
- Psychologue et assistante sociale pour soutien à l'adaptation du projet de vie, et prise en charge des séquelles neuro-cognitives et leurs conséquences ;
- Médecin scolaire pour l'enfant, médecin du travail pour l'adulte.

Traitement curatif du PTTi

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant et de l'adulte sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - La mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - La prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³.

1) Plasmathérapie

Dans le PTTi, le traitement repose sur la réalisation **d'échanges plasmatiques (EP)** qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13). Les EP pourraient également soustraire les multimères de VWF de haut poids moléculaire et les anticorps anti-ADAMTS13 et des cytokines inflammatoires, mais ces hypothèses n'ont jamais été démontrées. Le volume plasmatique échangé est **1.5 masse plasmatique**, ce qui correspond à ~ 60 ml/kg. En général le liquide de substitution est uniquement du plasma.

Les trois types de plasma les plus classiquement utilisés sont le plasma frais congelé viro-sécurisé par quarantaine et les plasmas viro-inactivés par solvant/détergent (plasma médicament) ou psoralène/UV. Les études rétrospectives ont permis de conclure à **l'absence d'infériorité d'un plasma par rapport aux autres**. Le plasma frais congelé viro-sécurisé par quarantaine a été associé à davantage d'effets secondaires allergiques que les autres. Dans l'ensemble, les trois types de plasmas peuvent être prescrits indifféremment chez un patient atteint de PTT au diagnostic.

L'EP est réalisé en général sur un séparateur de cellules à flux continu utilisant la technique de centrifugation (l'efficacité de l'épuration plasmatique est meilleure que par technique de filtration). Le choix des voies d'abord veineuses privilégie chaque fois que possible les veines périphériques, si elles sont de bon calibre, afin d'éviter au maximum la pose de cathéters centraux, d'autant que le risque de thromboses veineuses est important chez les patients présentant un PTT, en particulier quand la thrombopénie commence à se corriger. L'utilisation de veines périphériques est impossible si l'échange est réalisé par technique de filtration.

Si les EP ne peuvent être réalisés en urgence, **dans l'attente** de ceux-ci, des perfusions de grands volumes de plasma (20 ml/kg/jour) pourront être débutées.

Les EP sont à poursuivre **quotidiennement** jusqu'à disparition des souffrances d'organe d'une part, et jusqu'à la **normalisation du taux de plaquettes** ($> 150 \times 10^9/L$). Les taux de réticulocytes et de LDH doivent être normaux ou en cours de **décroissance**. Depuis l'utilisation systématique du caplacizumab, le nombre d'EP nécessaires pour obtenir une réponse complète clinique a été réduit de moitié. Les EP peuvent être arrêtés complètement dès la normalisation du taux de plaquettes (la décroissance progressive des EP, qui était réalisée durant 3 à 4 semaines pour prévenir les exacerbations parfois graves, est devenue inutile depuis l'utilisation du caplacizumab).

³ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

2) Caplacizumab

Il est utilisé dès le diagnostic, conjointement aux EP. Le caplacizumab est un nanocorps bivalent d'environ 28 kD composé de deux domaines variables de chaînes lourdes d'immunoglobuline reliés par 3 résidus alanine. Il a obtenu la désignation de médicament orphelin en 2009 et a été approuvé en Europe en août 2018 (AMM européenne) et aux Etats-Unis en février 2019 pour le traitement du PTT autoimmun. L'AMM stipule que le caplacizumab est indiqué chez les patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg ayant un diagnostic clinique de PTTi, conjointement à un traitement par EP et par immunosuppresseurs.

Le caplacizumab se lie au domaine A1 du VWF et inhibe ainsi l'interaction entre le VWF et son récepteur plaquettaire la glycoprotéine 1b en condition de forces de cisaillement élevées, **prévenant la formation des microthrombi plaquettaires induite par les multimères de VWF de haut poids moléculaire**. Ce mécanisme d'action protège les patients des effets délétères des microthrombi à la phase aigüe en stabilisant les plaquettes, jusqu'à ce que l'immunomodulation par rituximab corrige l'activité ADAMTS13 à des seuils protégeant le patient.

Le caplacizumab a été évalué jusqu'alors à travers deux essais thérapeutiques internationaux, l'un de phase 2 (TITAN) et l'autre de phase 3 (HERCULES). Le caplacizumab, en comparaison au placebo, a permis d'obtenir une **réduction significative de l'incidence d'un objectif composite incluant le décès lié au PTT, les exacerbations et la survenue d'événements macrothrombotiques** (12,7% vs 49,3%). Le caplacizumab a aussi permis une **réduction de moitié du traitement par EP**, ainsi qu'une **diminution de la durée de séjour en réanimation et de la durée d'hospitalisation**.

Le caplacizumab se prescrit dès l'admission de la manière suivante : 1 ampoule de 10 mg en intraveineux avant le premier échange plasmatique puis 1 ampoule à la suite de l'échange plasmatique par voie sous-cutanée ; ensuite une ampoule par jour par voie sous-cutanée au décours de chaque échange plasmatique. Une fois les EP suspendus, les injections quotidiennes de caplacizumab sont poursuivies jusqu'à ce que l'activité ADAMTS13 atteigne un seuil protecteur défini empiriquement à 20%. L'activité ADAMTS13 doit être surveillée toutes les semaines à partir de la fin des EP (à partir de 5 à 7 jours après le dernier EP car ADAMTS13 a une demi-vie *in vivo* de 2-3 jours) et jusqu'à la confirmation d'une activité ADAMTS13 $\geq 20\%$ sur deux prélèvements consécutifs. Ensuite, la surveillance de l'activité se fait à un mois puis tous les trois mois durant des années.

Des effets secondaires ont été rapportés chez plus de 50% des patients traités par caplacizumab. Ils sont essentiellement en rapport avec le mécanisme d'action du médicament, qui est responsable d'un équivalent de maladie de Willebrand de type 2M. Les effets secondaires les plus fréquents sont ainsi des saignements (33% des patients), dont le risque de survenue n'est pas lié à la durée de traitement: gingivorragies, épistaxis, ecchymoses et hématomes en particulier au point d'injection, et métrorragies, et plus rarement des saignements digestifs. Dans de rares cas des saignements plus sévères ont pu être responsables de chocs hémorragiques ou nécessiter des transfusions érythrocytaires. Un cas d'hémorragie cérébro-méningée a été rapporté dans la littérature. Dans ces cas, des perfusions de concentrés de facteur Willebrand peuvent s'envisager en concertation avec l'équipe du centre de référence en plus de l'arrêt du caplacizumab. Dans moins

de 10% des cas, une réaction inflammatoire de type urticarienne, parfois importante, peut survenir au point d'injection. Cette manifestation survient typiquement en fin de traitement. Enfin, des thrombocytoses pouvant atteindre plus d'un million de plaquettes ont été rapportées chez 20 à 25% des patients ; elles ne semblent pas s'associer à un sur-risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

Le caplacizumab ne prévient pas la survenue d'événements thrombo-emboliques, qui peuvent s'observer chez près de 12% des patients en l'absence de prophylaxie. Par conséquent, dès que les patients atteignent 50 000 plaquettes/mm³, il est recommandé de **débuter un traitement anticoagulant prophylactique par héparine de bas poids moléculaire** (en poursuivant le caplacizumab), **jusqu'à la sortie d'hospitalisation** (et jusqu'à ce que le patient recouvre une mobilité normale).

L'utilisation de caplacizumab n'est pas recommandée chez les patients nécessitant la poursuite impérative d'un traitement anticoagulant à dose efficace en rapport avec leurs antécédents (typiquement patients porteurs d'une valve cardiaque, où ayant un trouble du rythme à haut risque emboligène). Sur la base des premières expériences de vraie vie rapportées avec l'utilisation du caplacizumab, l'association de caplacizumab à un traitement antiagrégant plaquettaire ne semble pas s'accompagner d'un surcroît de complications hémorragiques par rapport à un traitement par caplacizumab seul. Cependant, l'expérience disponible de l'utilisation de caplacizumab de manière concomitante à celle d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires est à ce jour très limitée fera l'objet de recommandations formelles ultérieurement.

3) Traitement immunosuppresseur

a/ Corticothérapie systémique

Compte tenu du mécanisme autoimmun longtemps suspecté dans le PTT, les corticoïdes ont été utilisés pour traiter la maladie depuis de nombreuses années. Malgré un niveau de preuve faible, il existe un consensus fort pour les associer systématiquement aux EP, à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j pendant la phase aiguë (en règle 2 à 3 semaines) avec décroissance sur une semaine. L'intérêt de plus fortes doses de corticoïdes par rapport à une corticothérapie standard a été suggéré. Cependant, la recommandation actuelle, bien qu'empirique, est de réaliser une corticothérapie standard. Il n'y a pas lieu de traiter préventivement l'ostéoporose cortisonique en cas de traitement par corticoïdes de moins d'un mois (ce qui doit être la règle).

Les corticoïdes sont administrés initialement par voie intraveineuse immédiatement au décours d'un EP, puis oralement.

b/ Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B ; il permet donc ainsi une déplétion transitoire en lymphocytes B dans le sang, et en partie dans les organes lymphoïdes. En entraînant une déplétion en lymphocytes B anti-ADAMTS13, il permet ainsi de normaliser l'activité de la protéine. Le rituximab a été initialement utilisé en traitement

adjuvant des EP dans des cas de réponse suboptimale ; compte tenu de son efficacité à prévenir les rechutes dans l'année suivant un épisode aigu (qui étaient historiquement de 40%), il est maintenant prescrit **systématiquement en première ligne, en association avec la corticothérapie**.

Le schéma d'administration du rituximab à la phase aiguë est empirique et basé sur le fait que 50% à 60% du principe actif est soustrait par la plasmaphérèse. On réalise ainsi classiquement **4 perfusions de 375 mg/m² IV en 2 semaines seulement, à J1, J4, J8 et J15**. Les perfusions sont à réaliser au décours immédiat d'un EP, en laissant si possible (si le tableau clinique du patient le permet) 18 à 24 heures entre la fin de la perfusion de rituximab et l'EP suivant. Des schémas allégés (**375 mg/m² IV à J1, J4 et ± J15 selon la persistance de lymphocytes B dans le sang périphérique à J14**) se sont révélés comparables en terme d'efficacité. Les deux schémas peuvent donc être utilisés, le choix étant laissé au clinicien.

L'indication de rituximab ou de ses biosimilaires dans le PTTi est hors AMM, mais elle a bénéficié d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) délivrée par l'ANSM chez l'adulte comme chez l'enfant.

Dans ce contexte, le rituximab a également permis de raccourcir le délai de traitement chez les répondeurs lents. Le taux de rémission est > 90% en moins de 4 semaines. Par contre, l'efficacité du rituximab n'est pas immédiate et nécessite un **délai moyen de 2 semaines** ; il n'a donc que peu amélioré la survie du PTT à la phase aiguë, puisque l'essentiel des décès survient dans les 10 premiers jours de la prise en charge. Par contre, des rechutes peuvent s'observer au-delà de 12 à 18 mois suivant l'administration de rituximab, et sont contemporaines de la reconstitution immunitaire B. Il est donc important de surveiller l'activité ADAMTS13 au décours de l'épisode aigu (voir chapitre « Prévention des rechutes »).

Le profil de tolérance est satisfaisant. Les craintes initiales concernant le risque d'infection du système nerveux central à virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) rapportée au cours d'autres maladies autoimmunes chez des patients ayant été traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur lourd et prolongé n'ont pas été confirmées au cours du PTTi où ce risque est probablement exceptionnel (pas de cas décrit jusqu'alors, pour probablement plusieurs milliers de patients traités depuis 20 ans).

L'utilisation de rituximab chez la femme enceinte n'est pas recommandée. Cependant, dans les formes sévères de PTTi au cours de la grossesse engageant le pronostic vital de la patiente, la balance risque/bénéfice devra être évaluée et la décision d'introduire du rituximab sera laissée au choix du clinicien. De même, chez une patiente présentant un déficit sévère acquis et isolé en ADAMTS13 durant la grossesse, exposant la patiente à un risque élevé de rechute clinique et de perte fœtale, l'indication d'une injection préemptive de rituximab plutôt que l'utilisation d'un autre immunosuppresseur devra être évaluée par le clinicien, en concertation avec la patiente. Ces situations seront également impérativement discutées avec un membre du centre de référence.

Les effets indésirables connus du rituximab sont :

- pendant l'administration du produit : un risque allergique rare et potentiellement grave nécessitant une surveillance hémodynamique rapprochée pendant et quelques heures après la perfusion, en

particulier lors de la première injection. Ce risque est partiellement prévenu par l'administration d'une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse qui en l'absence de contre-indication doit être systématique. Un traitement anti-histaminique par polaramine (5 mg ; 1 ampoule) est également réalisé. Il existe également au décours de la perfusion un risque rare de maladie sérique.

- un risque de neutropénie retardée habituellement transitoire et non symptomatique. Ce risque est rare lorsque le rituximab est utilisé au cours des maladies autoimmunes.

- des hypogammaglobulinémies parfois prolongées et parfois retardées de plusieurs années après l'injection ont été décrites en particulier chez les patients atteints de thrombopénie autoimmune (PTI). Cependant, ces hypogammaglobulinémies se sont révélées être le plus souvent en rapport avec un DICV (déficit immunitaire commun variable) chez l'adulte, et un ALPS (autoimmune lymphoproliférative syndrome) chez l'enfant, passés jusqu'alors inaperçus. Il est ainsi recommandé de réaliser de manière annuelle durant quelques années une électrophorèse des protéides sériques ou un dosage pondéral des immunoglobulines.

- Un risque infectieux faible mais nécessitant un suivi post-traitement prolongé, en particulier chez les patients traités régulièrement par rituximab, ou recevant un traitement intensif. Il existe un risque de répllication virale chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B ; chez ces patients il faut donc débiter au préalable un traitement antiviral (par exemple tenofovir 245 mg/jour ou entecavir 0,5 mg/jour, à poursuivre 1 an après la fin du traitement par rituximab). La lamivudine s'associe à davantage de virions mutants ; son utilisation est donc limitée à des situations où la durée de l'immunosuppression est courte, alors que les patients atteints de PTTi peuvent nécessiter des injections de rituximab répétées dans le temps dans plus de 50% des cas. L'utilisation de tenofovir est donc à préférer. La vérification du statut sérologique vis-à-vis du virus de l'hépatite B est donc nécessaire avant traitement. Un traitement antiviral préventif est également recommandé quand le patient est porteur d'anticorps anti-HBc.

L'urgence relative avec laquelle le rituximab est indiqué chez les patients atteints de PTTi rend difficile la réalisation d'une vaccination contre le pneumocoque, d'autant que l'activité ADAMTS13 est typiquement indétectable dans ce contexte, et que la vaccination pourrait représenter un facteur déclenchant de rechute. Ces vaccinations peuvent cependant être réalisées quand le patient atteint une activité ADAMTS13 protectrice de 20%, en attendant 6 mois après l'administration de rituximab pour permettre une séroconversion efficace. Le schéma vaccinal est Prevenar 13[®] suivi 2 mois plus tard par une injection de Pneumovax[®] ; on associera par la suite une vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* [ACT-HIB[®]] et contre les différents sérotypes du méningocoque chez le sujet jeune. Les vaccins viraux atténués sont contre-indiqués au cours du traitement par rituximab.

4) Antiagrégants plaquettaires et autres

Le niveau de preuve de l'efficacité des antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine est insuffisant. De plus, ils augmentent le risque de saignement. Leur mécanisme d'action antiagrégant

distinct du mécanisme de l'hyper-agrégation plaquettaire impliquée dans le PTT justifie qu'ils ne soient pas introduits. Ceux-ci sont à discuter au décours de la phase aiguë selon les facteurs de risque cardiovasculaires sous-jacents.

Les autres traitements comme les perfusions d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline, ou de vitamine E sont inutiles et pour certains dangereux.

5) Schéma général

Le traitement moderne du PTT autoimmunitaire se compose d'une « triplette » associant (1) EP, (2) immunomodulation par corticoïdes et rituximab, et (3) caplacizumab (**Annexe 8**), qui permet ainsi de corriger les trois aspects physiopathologiques de la maladie : déficit sévère en ADAMTS13, production d'anticorps anti-ADAMTS13, et hyper-adhésivité du VWF vis-à-vis des plaquettes. Les EP, les corticoïdes et le caplacizumab sont débutés dès la présomption clinique forte pour le diagnostic de PTTi, sur la base du French score (score à 1 ou 2). Le rituximab peut être débuté d'emblée quand le French score est de 2 ; certains praticiens préfèrent attendre la confirmation du diagnostic de PTT sur la base d'une activité ADAMTS13 indétectable. L'algorithme thérapeutique est détaillé dans l'**Annexe 9**.

Traitement symptomatique ou adjuvant

- Corriger une éventuelle hypertension artérielle (rare dans le PTT).
- Une supplémentation par **acide folique** sera systématiquement réalisée chez ces patients ayant une régénération médullaire importante.
- Des transfusions de concentrés érythrocytaires seront réalisées en cas **d'anémie mal tolérée**.
- Une thromboprophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire est indiquée une fois atteint un chiffre plaquettaire ≥ 50 Giga/L. Sa prescription dépendra du risque hémorragique et de la fonction rénale du patient (prescription autorisée jusqu'à une clairance de 20ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault).
- 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.
- Le traitement d'un éventuel facteur déclenchant est nécessaire (traitement anti-infectieux, traitement antirétroviral en cas d'infection par le VIH, arrêt d'un médicament immunomodulateur imputable...).
- Il est recommandé de prescrire un inhibiteur de la pompe à proton en prophylaxie de l'ulcère de stress chez ces patients souvent hospitalisés en réanimation, thrombopéniques et sous corticoïdes ;

- Des mesures de réanimation devront être systématiquement proposées en cas de défaillances d'organe, celles-ci pouvant être réversibles.

PTTi réfractaire

Le PTTi réfractaire se définit comme une **absence de doublement du taux de plaquettes après 5 jours de traitement bien conduit**, ou une **aggravation clinique et/ou biologique faisant suite à un début de réponse au traitement (malgré la poursuite d'un traitement intensif)**. Ces formes réfractaires sont devenues exceptionnelles depuis l'utilisation systématique du caplacizumab. A titre indicatif, les stratégies suivantes pourraient être proposées en cas de situation réfractaire sous caplacizumab. Elles s'inspirent de celles proposées avant l'ère du caplacizumab. Dans tous les cas, la prise en charge d'un PTTi réfractaire doit faire appel à un centre expert et sera discuté au cas par cas.

- EP intensifs biquotidiens ;
- Vincristine: 1,5 mg/m²/semaine, en intraveineux strict car risque de nécrose cutanée en cas d'extravasation du produit, maximum 2 mg par dose au total, pendant 3 à 4 semaines ;
- Cyclophosphamide (Niveau 4) : 600 mg/m² J1-J15-J28 puis J1-J28, total 6 perfusions.
- Splénectomie. Celle-ci sera réalisée après discussion avec le centre de référence ou de compétence régional. La splénectomie sera encadrée par des EP. Il faudra discuter de suspendre temporairement le caplacizumab pour ne pas majorer le risque de saignement. La transfusion de plaquettes avant le geste peut être évitée et en fonction de l'expérience du chirurgien, la voie coelioscopique sera préférée à une laparotomie. La rate sera systématiquement analysée en anatomo-pathologie.
- Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse. Le niveau de preuve est insuffisant pour prescrire les immunoglobulines polyvalentes dans le PTTi.
- Immunoadsorption. L'efficacité des colonnes d'immunoadsorption chez les patients ayant un déficit autoimmunitaire en ADAMTS13 n'a pas été évaluée à ce jour mais certains cas cliniques suggèrent une potentielle efficacité de l'immunoadsorption sur cascade de filtration permettant une déplétion en IgG anti-ADAMTS13 corrélée à une ascension de l'activité ADAMTS13 (données CNR-MAT). Cette technique pourrait être utilisée dans des situations tout-à-fait exceptionnelles de PTTi réfractaire.

Rechute clinique et biologique de PTTi, rechute dite « ADAMTS13 »

Une rechute clinique se définit par une **réapparition des signes cliniques et des anomalies biologiques** associée à une activité d'ADAMTS13 <10%, survenant dans un délai **≥30 jours après la disparition des signes cliniques et la normalisation du taux de plaquettes**. Une rechute

constitue *stricto sensu* un nouvel épisode de la maladie (avant le 30^e jour, il s'agit d'une exacerbation, qui appartient au même épisode)

Une rechute biologique (appelée maintenant « rechute ADAMTS13 ») se définit par une réapparition du **déficit sévère en ADAMTS13 (activité <20%)** (sans signe clinique ni anomalie de la NFS plaquettes), **faisant suite à une correction** partielle (activité ADAMTS13 $\geq 20\%$ mais <50%) ou complète (activité ADAMTS13 $\geq 50\%$) de l'activité d'ADAMTS13.

Lors d'une rechute clinique, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités qu'au diagnostic. Afin de prévenir d'autres rechutes, une surveillance de l'activité ADAMTS13 au long cours et un traitement préemptif par immunomodulateurs doivent être systématiquement proposés lors d'une « rechute ADAMTS13 » (voir chapitre suivant).

Prévention des rechutes

Il convient de proposer systématiquement un traitement préventif d'une rechute clinique lors d'une rechute biologique (ADAMTS13 <20%). Il repose sur les traitements suivants :

1) Rituximab

L'efficacité avec laquelle le rituximab prévient les rechutes à un an a justifié son utilisation progressive en première ligne, en association aux EP et aux corticoïdes, puis maintenant au caplacizumab. Le rituximab, efficace dans près de 85% des cas, permet ainsi chez ces patients de prévenir la grande majorité des rechutes cliniques à un an en normalisant durablement l'activité ADAMTS13. Cependant, **au-delà de 12 à 18 mois, près de la moitié des patients peuvent présenter une diminution à nouveau de l'activité ADAMTS13, ce qui les expose à des rechutes** (74% de rechutes en incidence cumulée à 7 ans). Un traitement préemptif par rituximab permet alors dans la majorité des cas de corriger l'activité ADAMTS13. Par conséquent, **le traitement préemptif par rituximab chez les patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13 (défini ici par une activité <20%) au cours de leur suivi est maintenant une recommandation forte**. Cette indication a bénéficié d'une RTU.

Le traitement préemptif par rituximab consiste à réaliser une perfusion de 375 mg/m² IV unique, ce qui permet de normaliser l'activité ADAMTS13 en 3 à 4 semaines.

Chez les patients présentant des effets secondaires avec l'utilisation de rituximab, d'autres anticorps monoclonaux anti-CD20 comme **l'obinutuzumab** ou **l'ofatumumab** (hors AMM) pourraient être proposés et nécessitent ainsi d'être évalués.

En cas d'échec, défini par une persistance du déficit sévère en ADAMTS13 à 3 mois de la perfusion de rituximab, **un traitement intensif par rituximab**, inspiré des schémas d'entretien proposés dans les hémopathies lymphoïdes B indolentes, peut être proposé : **rituximab 375 mg/m²/semaine x4 IV, suivi d'une perfusion tous les trois mois durant deux ans**.

L'utilisation de **rituximab par voie sous-cutanée 1400 mg**, permettant de réduire la charge de soin pour le patient et l'équipe soignante ; elle peut s'envisager chez les patients nécessitant un schéma thérapeutique intensif.

Chez les patients amenés à recevoir plusieurs perfusions de rituximab (schéma d'administration intensif sur deux ans ou perfusions régulières tous les 12 à 18 mois), on peut proposer un **traitement prophylactique anti-infectieux**. Il associe du valaciclovir 500 mg deux fois par jour et du cotrimoxazole 800 mg trois fois par semaine. Ce traitement doit être poursuivi durant toute la période du traitement par rituximab, et prolongé un an après la fin du traitement.

En cas d'échec persistant, ou de contre-indication à ce schéma intensif par rituximab, d'autres stratégies immunomodulatrices peuvent être envisagées (voir points suivants).

2) Ciclosporine, azathioprine et mycophénolate mofétil

Un traitement immunomodulateur par ciclosporine, azathioprine ou mycophénolate mofétil est indiqué dans les PTTi avec déficit autoimmun sévère en ADAMTS13 **en cas d'échec d'un traitement par rituximab**. A ce jour, la ciclosporine est la molécule à privilégier.

3) Splénectomie

Chez les patients présentant un **déficit sévère acquis persistant en ADAMTS13 malgré le rituximab et l'éventuel recours à d'autres immunosuppresseurs (notamment d'autres anticorps monoclonaux anti-CD20)**, une splénectomie peut être proposée en période de rémission clinique. Cette indication est devenue rare depuis l'utilisation systématique de rituximab ; elle doit donc être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale. La splénectomie sera réalisée après les vaccinations habituelles contre les germes encapsulés (pneumocoque, haemophilus, méningocoque), idéalement à un moment où l'activité ADAMTS13 a pu atteindre un seuil protecteur $\geq 20\%$. Une prophylaxie secondaire par amoxicilline ou pénicilline V orale sera proposée pour une durée qui n'est pas consensuelle actuellement. Le patient doit être informé des risques d'infections sévères et de la nécessité de débiter rapidement des antibiotiques en cas de fièvre.

4) Cas particulier du PTTi associé à une infection par le VIH :

Depuis le développement des traitements antiviraux hautement actifs, les cas de PTTi associés à une infection par le VIH sont devenus beaucoup plus rares. Le traitement repose sur les mesures standards pour tout PTTi, associées de manière importante à un contrôle de la répllication virale par les antiviraux. Le rituximab doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une maladie de Kaposi.

PTT congénital

Dans la grande majorité des cas, le PTTc se révèle dans l'enfance ou dans la période néonatale. La plasmathérapie au long cours est le traitement de référence pour prévenir à la fois les épisodes aigus mais aussi les complications d'organe à long terme.

Chez le nouveau-né, une **exsanguino-transfusion** est souvent nécessaire devant une importante hyperbilirubinémie (celle-ci d'ailleurs peut faire évoquer le diagnostic en cas d'association avec une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique). Chez l'enfant, le traitement curatif au diagnostic ou en cas de poussée consiste en des **perfusions de plasma de 10 ml/kg par jour**. Ceci permet en règle générale un arrêt de l'hémolyse dans les 24 – 72 heures et une correction de la thrombopénie dans la semaine.

Les traitements réalisés seulement en cas de poussées de PTTc ne permettent pas de prévenir le risque d'atteinte cérébrale, cardiaque ou rénale au long cours. **Les patients ne bénéficiant pas de plasmathérapie développent davantage de complications cardiovasculaires, cérébrales et rénales**, impactant clairement l'espérance de vie et la qualité de vie avec le temps. **On tend donc à proposer une plasmathérapie prophylactique à tout patient atteint de PTTc, que les poussées de la maladie soient fréquentes ou espacées**. La mise à disposition prochainement d'une protéine ADAMTS13 recombinante devrait alléger cette prise en charge au long cours, en particulier pour les patients ayant des rechutes de leur maladie espacées dans le temps, et qui ne sont pas enclins à accepter un traitement prophylactique.

Actuellement, le **traitement prophylactique consiste à réaliser des perfusions de plasma à un volume de 10 ml/kg toutes les 2 voire 3 semaines**. En pratique, l'intervalle entre 2 perfusions de plasma peut être choisi en fonction du délai de décroissance du taux de plaquettes en dessous de $150\,000/\text{mm}^3$. La plupart des patients ne rechutent pas sous ce régime, et les échecs sont surtout dus à des apports insuffisants de plasma ou un espacement trop important entre 2 perfusions. A ce jour, aucune alloimmunisation anti-ADAMTS13 n'a été formellement documentée.

Les patients atteints de PTTc sont à risque de rechute en cas de facteur déclenchant, qui peut être toute situation activant l'endothélium et aboutissant à la libération de quantités suffisamment importantes de VWF. Il est ainsi recommandé de surveiller très étroitement les enfants lors d'une **infection** ou d'une **vaccination** et de débiter une plasmathérapie dès que les plaquettes diminuent en dessous de $150\,000/\text{mm}^3$. En cas **d'intervention chirurgicale et de vaccination par certains vaccins particulièrement pyrogènes**, il est préférable d'encadrer le geste par une plasmathérapie prophylactique. Enfin, les jeunes femmes quittant le milieu pédiatrique doivent être informées, ainsi que leurs parents, médecin traitant et gynécologues et obstétriciens, du risque de **récidive lors d'une grossesse**. Une grossesse devra dans la mesure du possible être planifiée, et associée à une étroite surveillance et à un apport de plasma prophylactique (voir chapitre suivant).

Prise en charge chez une femme ayant un antécédent de PTT et souhaitant une grossesse

Les recommandations ci-dessous reposent sur l'expérience clinique du centre de Référence, et sur les recommandations de l'ISTH publiées en 2020. La prise en charge de ces patientes dans ce contexte nécessite impérativement de **discuter l'attitude avec un membre du centre de référence et/ou du centre de compétence de la région**. L'expérience dans ce contexte étant encore limitée, ces recommandations restent empiriques.

1) Chez les patientes ayant un PTTc connu:

Dans l'objectif d'obtenir une **activité d'ADAMTS13 aux alentours de 15%**, il est nécessaire d'administrer du plasma dès la conception sur le mode suivant:

- 1er trimestre: 20 ml/kg/14j
- 2e trimestre et début du troisième trimestre: 20 ml/kg/7j
- 3e trimestre: 20 à 30 ml/kg/7j ou EP
- Post-partum: 10 à 20 ml/kg/7j pendant deux à trois semaines ; puis arrêt en l'absence de cytopénies ou d'hémolyse.

La surveillance est la suivante:

- NFS plaquettes, réticulocytes, LDH, haptoglobine, transaminases, et activité ADAMTS13 résiduelle afin d'adapter les volumes de plasma;
- A l'accouchement : histologie placentaire, NFS + activité ADAMTS13 à la naissance chez le nouveau-né ;
- Si mort fœtale *in utero* : histologie placentaire et fœtale ; prélèvement d'ADN fœtal.

Il n'y a pas suffisamment de données à ce jour pour proposer systématiquement un traitement par aspirine.

2) Chez les patientes ayant un antécédent de PTTi:

L'attitude dépend de l'activité d'ADAMTS13 au moment du souhait de grossesse (Annexe 9):

- **Si l'activité est normale ($\geq 50\%$) :**

La grossesse peut être envisagée ; elle sera encadrée étroitement de manière pluridisciplinaire ;

- En cas d'activité indétectable (<20%) ou basse (<50%) :

- Le risque de rechute est important. En cas d'activité indétectable, il est donc préconisé de réaliser une perfusion unique de rituximab et de vérifier la remontée de l'activité d'ADAMTS13 à distance (typiquement à 2 mois) puis à 6 mois pour vérifier que l'activité ADAMTS13 normale se maintient. A 6 mois, après constatation de la réapparition des lymphocytes B témoignant d'une disparition du rituximab circulant et d'une activité ADAMTS13 détectable, la grossesse peut être envisagée. En cas d'activité basse mais détectable, le risque d'observer une aggravation du déficit sévère en ADAMTS13 au cours de la grossesse est important, et peut justifier un traitement préemptif dans les situations où l'activité est proche de 20%.

Dans tous les cas, la surveillance des patientes enceintes est la suivante :

- NFS, réticulocytes, LDH, haptoglobine, transaminases, uricémie, bandelette urinaire 1 fois/mois initialement puis 2 fois/mois au 3^e trimestre ;
- Étude de l'activité ADAMTS13 mensuelle, puis tous les 15 jours durant le troisième trimestre selon la diminution de l'activité qui peut aussi être physiologique ;
- Surveillance materno-fœtale rapprochée par l'équipe obstétricale.

3) Chez les patientes ayant un antécédent de PTTi et chez qui une activité d'ADAMTS13 indétectable survient au cours de la surveillance de la grossesse :

- Surveillance biologique hebdomadaire et plus si signes d'alerte cliniques ;
- Prévoir un accouchement programmé ;
- On peut discuter d'une perfusion préemptive de rituximab afin de normaliser durablement l'activité ADAMTS13 (passage transplacentaire du rituximab à partir du second trimestre). Une alternative est de proposer un traitement par ciclosporine A ou azathioprine ;
- Après l'accouchement :
 - histologie placentaire
 - NFS J0 et J7
 - Activité ADAMTS13
- En cas de mort fœtale *in utero* : histologie placentaire et fœtale et prélèvement sanguin.

4) PTTi de diagnostic certain survenant chez une femme enceinte :

- Traitement standard par EP et corticoïdes ;

- Rituximab préconisé si évolution défavorable. L'azathioprine ou la ciclosporine peuvent également être discutés. La délivrance doit être discutée selon le terme.

Contre-indication de certains traitements :

Le traitement par plasmathérapie est impératif. Il peut rarement exister des contre-indications à certains types de plasma devant des phénomènes allergiques, malgré une prémédication adaptée.

Concernant les traitements associés, en particulier immunosuppresseurs, il est nécessaire de contrôler une éventuelle infection avant de les prescrire. Le rituximab est contre-indiqué en cas d'hépatite virale B évolutive, non contrôlée.

L'administration de desmopressine (DDAVP) est formellement contre indiquée en cas de déficit (héréditaire ou acquis) en ADAMTS13. Le DDAVP déclenche la libération de multimères de très haut poids moléculaire et la diminution du taux d'ADAMTS 13, et peut ainsi déclencher une poussée de PTT.

La contraception à base d'œstrogènes pourrait favoriser des poussées de PTT, en stimulant la synthèse de VWF, ou en ayant un rôle immunomodulateur. Par prudence, il est donc préférable de la contre-indiquer. L'innocuité de la contraception par progestatifs reste également à démontrer.

Education thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé, et favoriser dans la mesure du possible un retour aux activités normales. Actuellement, un **programme d'éducation thérapeutique est en cours au sein du centre de référence coordonnateur**, qui a été validé par l'agence régionale de santé. Elle est assortie d'une **information** pouvant en particulier porter sur :

1. Pour la forme autoimmune :

- Avant tout sur le risque de rechute clinique de la maladie, qui peut survenir de manière imprévisible ; ce risque persiste de nombreuses années après l'épisode aigu, ce qui explique qu'un suivi à vie est probablement indispensable pour ces patients. Il est donc important que le patient comprenne l'importance d'un suivi régulier de l'activité ADAMTS13, typiquement tous les trois mois durant les premières années avec un espacement des surveillances qui ne s'envisage que si l'activité ADAMTS13 reste normale de manière stable.

- L'autre point important est de sensibiliser le patient à la lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires (diabète de type 2, hypertension artérielle, surpoids, dyslipidémie...) et à la recherche d'autres comorbidités (maladies autoimmunes systémiques, pathologies malignes), qui

sont plus fréquents dans cette population et qui ont un impact négatif sur la qualité de vie mais aussi sur l'espérance de vie.

2. Pour la forme congénitale :

- Il est important de sensibiliser le patient et les parents aux complications à long terme, surtout en cas de difficultés d'observance au traitement prophylactique par plasma. Le développement très avancé actuellement d'une protéine ADAMTS13 recombinante, qui devrait à terme pouvoir s'administrer à domicile et par voie sous-cutanée, devrait améliorer significativement l'observance et ainsi permettre de mieux prévenir les complications survenant à long terme : accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, troubles neuro-cognitifs, insuffisance rénale chronique...

- De même, compte tenu de l'aggravation de ces complications avec l'âge, il est important de sensibiliser le patient à la nécessité de contrôler au mieux les facteurs de risque cardiovasculaires.

- Conseil génétique. Le PTTc est une maladie exceptionnelle, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic peut être porté précocement à la naissance lors de grossesses ultérieures dans des familles où un enfant est déjà atteint, permettant ainsi une prise en charge adaptée.

L'information du mode de transmission est donnée avec un risque théorique d'avoir 1 enfant sur 4 atteint, 2 sur 4 porteurs d'un allèle muté et 1 sur 4 indemne.

Il n'est pas proposé de dépistage prénatal devant l'impossibilité actuelle d'évaluer le pronostic de la maladie, celui-ci n'étant pas corrélé aux anomalies génétiques retrouvées ; de plus, certains patients peuvent n'avoir une première poussée de PTT que tardivement à l'âge adulte. Ce dépistage pourra être discuté au cas par cas en fonction du souhait des parents.

Un dépistage par dosage de l'activité ADAMTS13 est systématiquement proposé à la fratrie, complété d'un génotypage complet du gène d'ADAMTS13 en cas d'anomalie. L'interrogatoire s'attachera à rechercher des cas possibles dans la famille (en particulier en cas de consanguinité), avec proposition de dépistage si nécessaire.

Les parents d'un patient atteint de PTTc sont asymptomatiques et ils ne sont pas à risque de développer eux-mêmes la maladie (chaque parent est porteur d'un seul allèle muté du gène d'ADAMTS13 et il s'agit d'une pathologie de transmission autosomique récessive). Un dosage de l'activité ADAMTS13 pourra néanmoins être effectué chez eux à leur demande ou leur être proposé dans le cadre d'une enquête familiale systématique.

3. La vaccination

Tout projet de vaccination doit être discuté avec le médecin spécialiste selon les recommandations en cours du haut conseil de santé publique. Les vaccins constituant un facteur déclenchant de rechute chez des patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13, il est important de

ne pas réaliser ceux-ci chez des patients en l'absence de mesure visant à corriger au moins partiellement l'activité ADAMTS13 (idéalement à des taux >20%). Dans le PTTc, les vaccins devront être administrés au décours immédiat d'une perfusion de plasma. Dans le PTTi, le vaccin doit être préférentiellement administré quand le patient a une activité ADAMTS13 $\geq 20\%$, et si possible à distance suffisante d'un traitement par rituximab pour permettre une réponse vaccinale optimale (typiquement à 6 mois de la dernière injection).

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée dans la mesure où environ la moitié des patients peut nécessiter un traitement par rituximab de manière répétée au cours du suivi, voire pour certains une splénectomie. Cette vaccination repose sur le vaccin Prévenar13[®] suivi deux mois plus tard par le vaccin Pneumovax[®] ; il est important de respecter l'ordre et le délai d'administration entre ces deux vaccins. La vaccination antigrippale est fortement conseillée chez l'adulte, en particulier en cas de traitement répété par rituximab. **Le PTT ne représente pas une contre-indication à la vaccination contre la COVID-19 tout en nécessitant les précautions inhérentes aux autres vaccins. Par précaution, il faut préférer un vaccin à ARNm, dénué de risque thrombotique.** Chez l'enfant ayant un PTTc, le programme vaccinal doit autant que possible être respecté et discuté au cas par cas avec le médecin spécialiste afin de couvrir les injections vaccinales avec une perfusion de plasma.

4. Information du patient quel que soit le type de PTT

L'information des patients et de leur entourage sur la maladie, le risque de rechutes et les manifestations qui doivent constituer des signes d'alerte fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique. Les patients doivent ainsi apprendre les signes précurseurs de rechute devant inciter à consulter en urgence : fièvre, signes neurologiques, douleurs abdominales inhabituelles, diarrhée, hématomes et/ou purpura et ictère.

Les patients devront être porteurs d'une **carte personnalisée** délivrée par le centre de référence et l'ensemble de ses sites précisant le diagnostic, le type de PTT, les antécédents, les traitements reçus et le lieu de prise en charge, ainsi que les modalités de prise en charge en urgence, les actions contre-indiquées, les médecins correspondants.

Il est important que **le patient informe le médecin traitant et le médecin spécialiste d'un projet de grossesse, d'une intervention programmée, ou de la nécessité d'une vaccination**, qui doivent être organisés en fonction de l'activité ADAMTS13. Le mode de contraception doit également être discuté en concertation avec le médecin spécialiste et le gynécologue.

Tous les professionnels de santé et les patients peuvent être informés de l'existence des associations de patients, dont les coordonnées sont précisées sur ce document. Le médecin traitant ou les médecins spécialistes pourront remettre au patient les documents d'information sur le PTT rédigés par le centre de référence et téléchargeable sur le site www.cnr-mat.fr.

Suivi d'un patient atteint de PTT

Objectifs

Il est important d'éduquer et de **sensibiliser le patient au risque de rechute** (en particulier au cours d'une grossesse). Le suivi des patients doit être homogène et prolongé afin d'obtenir une meilleure connaissance épidémiologique de l'évolution naturelle de la maladie, d'éventuelles séquelles et de l'apparition de maladies autoimmunes systémiques.

Le PTTi a été associé à de multiples maladies auto-immunes systémiques, en particulier le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Sjögren (plus rarement la maladie de Still et la sclérodermie systémique), qui peuvent survenir au cours du suivi (environ 10% de cas à 10 ans).

Un autre aspect important est la **recherche et la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires**, et la **recherche de pathologies malignes**, plus fréquents dans cette population (un déficit chronique en ADAMTS13 pourrait d'ailleurs en être un facteur favorisant de la survenue d'événements cardiovasculaires comme les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde).

Enfin, il faudra rechercher des signes témoignant de **séquelles cognitives** pouvant impacter la qualité de vie des patients. L'ensemble de ces complications peuvent également avoir un impact négatif sur l'espérance de vie.

Dans le PTTc, le déficit chronique et profond en ADAMTS13, surtout s'il est insuffisamment supplémenté par les perfusions de plasma, est associé à des lésions chroniques de plusieurs organes, aboutissant à la détérioration de leur fonction : insuffisance rénale chronique, troubles neuro-cognitifs, cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, épilepsie, coronaropathie et infarctus du myocarde, rétinopathie... Ces patients doivent donc être suivis et bénéficier d'une évaluation de ces différents organes comme cela est proposé chez les patients atteints de drépanocytose.

Professionnels impliqués

Le suivi se fait de manière conjointe entre le médecin hospitalier du centre ayant pris en charge le (la) patient(e), et le médecin traitant. Le recours à un cardiologue, un neurologue ou un psychiatre pourra être nécessaire. Le rôle de médecin traitant dans la prise en charge optimale des facteurs de risque cardiovasculaires est primordial.

Rythme et contenu des consultations spécialisées

Surveillance spécifique du PTTi :

Le rythme des consultations est d'une tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois la deuxième année, puis tous les ans par la suite.

Le médecin hospitalier s'attachera à vérifier l'absence de **signes cliniques évidents de rechute, et vérifie que les activités ADAMTS13 trimestrielles restent dans des seuils protecteurs ($\geq 20\%$)**. Conjointement avec le médecin traitant, il recherche l'apparition d'éventuels signes cliniques en faveur d'une **maladie autoimmune systémique** ou d'une **pathologie maligne**. Une évaluation typiquement annuelle des **facteurs de risque cardiovasculaires** est nécessaire (le

rythme sera à adapter en fonction du risque et du terrain, après concertation avec le cardiologue si nécessaire). Des **séquelles neuro-cognitives** sont également recherchées. Le détail de ces explorations est précisé dans le chapitre suivant « Evaluation des facteurs de risque cardiovasculaires et séquelles neuro-cognitives (tout type de PTT) ».

Examens complémentaires

- **Biologie standard** : NFS plaquettes, créatininémie, et débit de filtration glomérulaire estimé, LDH, rapport protéinurie/créatininurie ;
- Etude de l'**activité d'ADAMTS13** et des anticorps anti-ADAMTS13 ; cet examen est central dans la mesure où le déficit sévère en ADAMTS13 est la première anomalie à apparaître, suivie des autres (cytopénies, hémolyse et souffrance d'organes) ;
- Etude des **lymphocytes B résiduels CD19⁺ dans le sang périphérique**, chez les patients traités par rituximab. Cette recherche n'est indiquée que chez les patients en échec d'un traitement par rituximab préemptif, afin de vérifier que l'échec du traitement n'est pas lié à un défaut de déplétion B. Dans ce contexte, le rituximab doit dépléter les patients en lymphocytes B sanguins (<1% de lymphocytes B détectables par cytométrie de flux), ce qui est un prérequis pour obtenir une normalisation de l'activité ADAMTS13.

Rythme de la surveillance biologique :

1. Le dosage de l'activité d'ADAMTS13 (et la recherche d'anticorps par ELISA si l'activité d'ADAMTS13 est inférieure à 10%) et la surveillance de la biologie standard sont indiqués aux dates suivantes :

- toutes les semaines après la normalisation des plaquettes (et l'arrêt des EP), jusqu'à la normalisation partielle de l'activité ADAMTS13 à des taux de 20-30% (et l'arrêt du caplacizumab) ; par la suite un nouveau contrôle à 28 jours est réalisé pour confirmer la normalisation (idéalement à un taux $\geq 50\%$).
- par la suite, tous les 3 mois durant plusieurs années, avec en principe une surveillance à vie.
- ce n'est qu'après plusieurs années d'activité ADAMTS13 normale ($\geq 50\%$) qu'un espacement de la surveillance à une fois tous les six mois voire une fois par an peut être envisagé.

2. En cas de déficit sévère en ADAMTS13 survenant en rémission, les patients bénéficient de perfusions préemptives de rituximab. Dans ce cas, la surveillance (biologie standard et activité ADAMTS13) est contrôlée à un mois de la perfusion, et une fois la normalisation de l'activité obtenue, un rythme de surveillance d'une fois tous les trois mois est repris.

3. Chez tout patient présentant des signes cliniques ou biologiques suggérant une rechute du PTTi, une étude d'ADAMTS13 supplémentaire sera proposée.

4. Chez tout patient ayant un antécédent de PTTi, une étude de l'activité d'ADAMTS13 sera également réalisée en cas de projet de grossesse ou en vue d'une intervention chirurgicale programmée.

Surveillance spécifique du PTTc :

Le rythme des consultations est d'une tous les 3 à 6 mois ; le rythme peut être espacé par la suite. Ce suivi doit être conjoint avec le médecin traitant. Dans tous les cas, le patient est régulièrement hospitalisé en hôpital de jour (typiquement tous les 14 à 21 jours) pour recevoir des perfusions prophylactiques de plasma.

L'interrogatoire et l'examen clinique devront déterminer s'il y a eu des **épisodes intercurrents** (événements neurologiques en particulier) depuis la dernière consultation ou administration de plasma. Il faudra également évaluer l'existence de **manifestations cliniques en rapport avec un déficit persistant et insuffisamment supplémenté en ADAMTS13** : céphalées chroniques, fatigue persistante, troubles neuro-cognitifs (voir chapitre « Evaluation des facteurs de risque cardiovasculaires et séquelles neuro-cognitives (tout type de PTT »), douleurs abdominales, vertiges...

Examens complémentaires :

Sont indiqués **avant chaque perfusion de plasma** de manière systématique :

- **Biologie standard** : NFS y compris plaquettes, créatininémie, ionogramme sanguin, et débit de filtration glomérulaire estimé, LDH, haptoglobine sérique ;

De manière régulière (une fois par an à une fois tous les trois ans selon le terrain et l'âge du patient), il faut **évaluer la répercussion de la maladie sur les organes** de manière plus spécifique :

- **Cœur** : électrocardiogramme, échographie cardiaque, épreuve d'effort ;

- **Cerveau** : IRM cérébrale ;

- **Œil** : fond d'œil.

Enfin, les **facteurs de risque cardiovasculaires** devront également être évalués et pris en charge (voir chapitre suivant).

Evaluation des facteurs de risque cardiovasculaires et séquelles neuro-cognitives (tout type de PTT):

Sont indiqués pour l'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires :

- Glycémie à jeun, hémoglobine A1c,
- Bilan lipidique (cholestérol total, HDL- et LDL-cholestérol ; triglycérides),
- Electrocardiogramme,
- Selon l'avis du cardiologue : échographie cardiaque, test d'effort, coronarographie, etc...

Le rythme de cette surveillance est à adapter selon le risque sous-jacent et le terrain et l'avis du cardiologue si nécessaire (une fois tous les trois ans chez les plus jeunes à une fois par an chez les patients plus âgés). Il peut parfois être réalisé par le médecin traitant.

Sont indiqués pour l'évaluation des séquelles neuro-cognitives :

L'exploration systématique de ces séquelles est seulement récente dans le PTT, mais elle devrait se généraliser rapidement. Les échelles étudiées sont le plus souvent :

- Le PCL-S (post-traumatic stress disorder checklist scale) qui dépiste des signes de stress post traumatique ;
- Le questionnaire HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) qui évalue la présence d'un état dépressif et anxieux ;
- Et le questionnaire SF36 qui évalue la qualité de vie associée à la santé.

Aspect socioprofessionnel et renouvellement d'ALD

Il existe un risque important de séquelles neurocognitives chez les survivants d'un épisode de PTT (63 à 75%) à distance de l'épisode aigu. L'impact de ces déficits (en particulier des troubles de mémoire) participe probablement à un raccourcissement de l'espérance de vie de ces patients. Deux études retrouvent une détérioration de la qualité de vie physique et mentale de la majorité des patients par rapport à une population de référence. Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer l'impact socio-économique à court et long terme (le retentissement socioprofessionnel de la maladie peut être important, surtout en cas de rechutes à répétition). Un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peut donc être nécessaire. Un arrêt de travail est fréquemment indispensable durant les 3 premiers mois de traitement. En raison de la durée du traitement initial conventionnel (1 mois au minimum en moyenne) et des risques prolongés de rechute qui imposent, une surveillance au long cours (pendant 10 ans au minimum), l'attribution de l'ALD pourra se faire par période de 5 ans renouvelable.

Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce PNDS

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Paul Coppo, Hématologue, Paris,
- Pr Ygal Benhamou, Interniste, Rouen,
- Pr Agnès Veyradier, Hématobiologiste, Paris.

Groupe de travail multidisciplinaire et relecteurs

- Pr Jean-François Augusto, Néphrologue, Angers,
- Pr Elie Azoulay, Réanimateur, Paris,
- Dr Lionel Galicier, Interniste, Paris,
- Dr Jehane Fadlallah, Interniste, Paris,
- Dr Valérie Chatelet, Réanimateur, Caen,
- Pr Gabriel Choukroun, Néphrologue, Amiens,
- Dr Yahsou Delmas, Néphrologue, Bordeaux,
- Dr Antoine Dossier, Interniste, Paris,
- Dr Maximilien Grall, Réanimateur, Rouen
- Pr Bertrand Guidet, Réanimateur, Paris,
- Pr Jean-Michel Halimi, Néphrologue, Tours,
- Pr Mohamed Hamidou, Interniste, Nantes,
- Dr Tarik Kanouni, Aphéréteur, Montpellier,
- Dr Véronique Le Guern, Interniste, Paris,
- Dr Manon Marie, Interniste, Lyon,
- Pr Bruno Moulin, Néphrologue, Strasbourg,
- Pr Antoine Neel, Interniste, Nantes,
- Dr Pierre Perez, Réanimateur, Paris,
- Dr Pascale Poullin, Aphéréteur, Marseille,
- Dr Claire Presne, Néphrologue, Amiens,
- Dr François Provôt, Néphrologue, Lille,
- Pr Jean-Michel Rebibou, Néphrologue, Dijon,
- Dr David Ribes, Néphrologue, Toulouse,
- Dr Virginie Rieu, Interniste, Clermont-Ferrand,
- Dr Samir Saheb, Aphéréteur, Paris,
- Pr Simon Ville, Néphrologue, Paris,
- Dr Alain Wynckel, Néphrologue, Reims,
- Dr Anne Charvet-Rumpler, Hématologue, Besançon,
- Dr Patricia Zunic, Hématologue, Saint-Denis – La Réunion,
- Dr Marc Ulrich, Néphrologue, Valenciennes,

- Dr Bérengère Cador-Rousseau, Interniste, Rennes,
- Pr Moglie Le Quintrec, Néphrologue, Montpellier,
- Dr Benoît Suzon, Interniste, Fort-de-France,
- Pr Alexandre Hertig, Néphrologue, Suresne,
- Dr Laurent Gilardin, Interniste, Bobigny,
- Dr Nihal Martis, Interniste, Nice,
- Pr Philippe Nguyen, Hématobiologiste, Reims,
- Pr Chloé James, Hématobiologiste, Bordeaux.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt, détaillée ci-dessous (**voir HAS**).

Paul Coppo est membre du « scientific advisory board » et a reçu des fonds pour des projets de recherche des laboratoires SANOFI, ALEXION, TAKEDA et JANSSENS. Il a reçu des fonds pour des projets de recherche des laboratoires ROCHE, AMGEN, SANDOZ et ASTRA-ZENECA.

Agnès Veyradier est membre du « scientific advisory board français » pour le caplacizumab (SANOFI) et pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

Ygal Benhamou est membre du « scientific advisory board français » pour le caplacizumab (SANOFI) et pour l'ADAMTS13 recombinante thérapeutique (TAKEDA).

Jean-Michel Halimi a reçu des honoraires pour des activités de consultation ou de conférences par les laboratoires ALEXION, SANOFI, et ASTRA-ZENECA.

Le coordonnateur du travail (P. Coppo) et les deux collaborateurs (Y. Benhamou et A. Veyradier) se sont réunis 4 fois pour synthétiser certains aspects du PNDS. Le document a été soumis à l'ensemble des relecteurs par courrier électronique.

Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients

Coordination du centre de référence :

Prof. Paul Coppo, service d'hématologie, hôpital Saint-Antoine

184, rue du faubourg Saint-Antoine – 75012 – Paris

Tél. : 01 49 28 34 39 (ou 32 05) – Fax : 01 49 28 33 03

E-mail : paul.coppo@aphp.fr - Site internet: <http://cnr-mat.fr>

Le Centre coordonnateur et les centres constitutifs :

CENTRES	RESPONSABLE	COORDONNEES
Ile de France-Paris Hôpital Saint Antoine Service Hématologie 184 Rue du Faubourg Saint Antoine 75012 Paris Hôpital Tenon Service de Néphrologie 4, Rue de la Chine 75020 Paris	Pr Paul COPPO (responsable) Pr Laurent MESNARD (co-responsable)	Tél : 01.49.28.34.39 /32.05 Fax : 01.49.28.33.03 paul.coppo@aphp.fr laurent.mesnard@aphp.fr
Ile de France-Paris Hôpital Saint Louis Médecine intensive et réanimation 1 avenue Vellefaux 75010	Pr Elie AZOULAY	Tél : 01.42.49.94.19/94.21 Fax : 01.42.49.94.26 elie.azoulay@aphp.fr
Ile de France-Paris Hôpital Necker Néphrologie et dialyse 149 rue de Sèvres 75015 Paris	Dr Aude SERVAIS	Tél : (0)1 44 49 54 16 Fax : (0)1 44 49 54 50 aude.servais@aphp.fr
Normandie-Rouen Hôpital Charles Nicolle Réanimation Médicale 1 Rue DE GERMONT 76038 Rouen	Dr Maximilien GRALL	Tél : 02.32.858.90.01 Fax : Maximilien.Grall@chu-rouen.fr
PACA-Marseille Hôpital La Conception Aphérèse Autotransfusion 147 Bd Baille 13005 Marseille	Dr Pascale POULLIN	Tél : 04 91 38 39 24 Fax : 04 91 38 30 76 Pascale.POULLIN@ap-hm.fr
Centre Val de-Loire –Tours Service de Néphrologie - Immunologie clinique CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau	Pr Jean Michel HALIMI	Tél : 33 (0)2 47 47 37 46 Fax : 33 (0)2 47 47 38 02 jean-michel.halimi@univ-tours.fr

2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9		
Occitanie-Montpellier Hôpital Saint Eloi 80 Avenue Auguste Fliche 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Moglie LE QUINTREC	Tél : 04 67 33 78 77 Fax : 04 67 33 78 76 m-lequintrec-donnette@chu-montpellier.fr
ILE De France-Paris Hôpital Robert Debré Néphrologie pédiatrique 48 boulevard Sérurier 75019 Paris	Dr Theresa KWON	Tél : 01 40 03 22 34 Fax : 01 40 03 24 68 theresa.kwon@rdb.aphp.fr

Centres de compétences :

CENTRES	RESPONSABLE	COORDONNEES
BRETAGNE-Rennes Service de Médecine Interne CHU Pontchaillou 2 rue Henri le Guillou – 35033 RENNES CEDEX	Dr Bérangère CADOR-Rousseau	Tél : 02 99 28 37 27 Fax : 02.99.26.71.19 berengere.cador@chu-rennes.fr
AQUITAINE- Bordeaux Hôpital Pellegrin Service Néphrologie CHU pl Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux 33076	Dr Muriel-Yahsou DELMAS	Tél : 05 56 79 58 Fax : 05 56 79 47 82 yahsou.delmas@chu-bordeaux.fr
AUVERGNE -Clermont Ferrand Service médecine intensive et Réanimation Hôpital Gabriel Montpied 58, Rue Montalembert 63003 Clermont Ferrand	Dr Virginie RIEU	Tél : 33 (0)4 73 75 14 30 Fax : 33 (0)4 73 75 11 83 vrieu@chu-clermontferrand.fr
NORMANDIE- Caen CHU de Caen Hôp. de la Côte de Nacre Service de Néphrologie-Dialyse Transplantation rénale Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN CEDEX 9	Dr Valérie CHATELET	Tél : 33 (0)2 31 27 23 43 Fax : 33 (0)2 31 27 24 73 Chatelet-V@chu-caen.fr
BOURGOGNE-Dijon CHU Dijon Service de néphrologie et transplantation rénale 1 boulevard Jeanne d'Arc BP 77908 21079 Dijon Cedex	Pr Jean Michel REBIBOU	Tel : 03 80 29 34 34 Fax : 03 80 29 59 79 jean-michel.rebibou@chu-dijon.fr
ILE de France-Paris Hôpital Bichat Médecine Interne 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris	Dr Antoine DOSSIER	Tel : 01 40 25 87 05 Fax : 01 40 25 88 45 antoine.dossier@aphp.fr
ILE de France-Paris Hôpital la pitié-Salpêtrière Service d'Hématologie 47-83 boulevard de l'Hôpital	Dr Samir SAHEB	Tél : 01 42 17 78 32 Fax : 01 42 16 12 00 Samir.saheb@aphp.fr

75013 Paris Service d'hématologie		
SEINE SAINT DENIS Hôpital Avicenne Service de Médecine Interne 125 Rue de Stalingrad, 93000 Bobigny	Dr Laurent GILARDIN	Tel : 01 48 02 63 96 Fax : 01 48 02 63 61 laurent.gilardin@aphp.fr
BOURGOGNE Franche-Comté Besançon CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjoz Service d'hématologie 3 boulevard Fleming 25030 Besançon cedex	Dr Anne CHARVET RUMPLER	Tel : 33 (0)3 81 66 93 37 Fax : 33 (0)3 81 66 93 30 arumpler@chu-besancon.fr
MARTINIQUE Hôpital La Meynard Service de Médecine Interne Fort-de-France	Dr SUZON Benoît	Tel : +596 596 55 22 55 Benoit.SUZON@chu-martinique.fr
HAUTS de SEINE Hôpital Foch Service de Néphrologie 40 Rue Worth, 92150 Suresnes	Pr Alexandre HERTIG	Tel:
GRAND EST-Reims Hôpital Maison Blanche Service de Néphrologie 45 rue cognacq-jay 51092 Reims cedex	Dr Alain WYNCKEL	Tel : 03 26 78 76 30 Fax: 03 26 78 84 82 awynckel@chu-reims.fr
PAYS DE LA LOIRE-Angers CHU Angers Service de Néphrologie 4 rue Larrey - 49 933 Angers Cedex 9	Pr Jean-François AUGUSTO	Tél : 02 41 35 36 37 Fax : 02 41 35 44 76 JFAugusto@chu-angers.fr
GRAND EST-Nancy Service de Réanimation médicale CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Pierre PEREZ	Tél : 03 83 15 40 84 Fax : 03 83 15 42 20 p.perez@chru-nancy.fr
LIMOUSIN-Limoges CHU Dupuytren 1 Service d'Hématologie clinique et thérapie cellulaire 6ème étage (consultation) 2 Avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	Pr Arnaud JACCARD	Tel : 05 55 05 66 51 Fax : 05 55 05 66 49 arnaud.jaccard@chu-limoges.fr
OCCITANIE-Toulouse CHU Rangueil Néphrologie et Immunologie Clinique 1, avenue du Professeur Jean Poulhès TSA 50032 31059 Toulouse cedex 9	Dr David RIBES	Tel : 05 61 32 32 88 Fax : 05 61 32 27 75 ribes.d@chu-toulouse.fr
HAUTS de FRANCE-Lille Hôpital Albert Calmette Néphrologie Boulevard du Pr. Jules Leclercq 59037 Lille Cedex	Dr François PROVÔT	Tel : 03 20 44 43 71 Fax : 03 20 44 50 46 f-provot@chru-lille.fr
PAYS DE LA LOIRE-Nantes Hôtel-Dieu	Dr Simon VILLE	Tel : 02 40 08 33 33

Service de Néphrologie 1 Place ALEXIS RICORDEAU 44093 Nantes		Fax : 02 40 08 33 09 simon.ville@chu-nantes
HAUTS de FRANCE-Amiens Hôpital sud Néphrologie - Médecine Interne Av. René Laënnec –Salouël 80054 Amiens cedex1	Pr Gabriel CHOUKROUN	Tel : 03 22 45 58 62 / 44 50 Fax : 03 22 45 58 68 Choukroun.Gabriel@chu-amiens.fr
RHONE-ALPES-Lyon-sud Centre Hospitalier Lyon-Sud Médecine Interne 165 Chemin Du Grand Revoyet, 69310 Pierre-bénite	Dr Manon MARIE	Tél : 04 78 86 18 01 Fax : 04 78 86 56 66 manon.marie@chu-lyon.fr
HAUTS de FRANCE-Valenciennes Centre Hospitalier de Valenciennes Service néphrologie Avenue Désandrouin - CS 50 479 59 322 VALENCIENNES CEDEX	Dr Marc Ulrich	Tél : 03.27.14.30.89 Fax : 03.27.14.31.05 ulrich-m@ch-valenciennes.fr
GRAND EST – Strasbourg Centre Hospitalier de Hautepierre Service de Néphrologie STRASBOURG	Pr Bruno MOULIN	Tél : Fax : bruno.moulin@chru-strasbourg.fr
Outre-Mer Réunion Groupe Hospitalier Sud-Réunion Hématologie clinique BP 350 97448 Saint-Pierre Cedex	Dr Patricia ZUNIC	Tel : 02 62 35 99 90 Fax: 02 62 35 92 80 patricia.zunic@chr-reunion.fr
PACA - NICE CHU l'Archet Service de Médecine Interne 151 Rte de Saint-Antoine, 06200 Nice	Dr Nihal MARTIS	Tél : Fax : nihal.martis@univ-cotedazur.fr

Laboratoire ADAMTS13 national du CNR-MAT :

CENTRE	RESPONSABLE	COORDONNEES
ILE De France-Paris CHU Lariboisière APHP Service d'Hématologie biologique 2 rue Ambroise Paré 75010 Paris	Pr Agnès VEYRADIER Adjoints: Dr Bérangère JOLY et Dr Alain STEPANIAN	Tél : 01 49 95 64 17 01 49 95 83 97 01 49 95 64 11 Fax : 01 49 95 84 57 labo.adamts13@aphp.fr agnes.veyradier@aphp.fr

Laboratoire d'exploration du complément du CNR-MAT :

CENTRE	RESPONSABLE	COORDONNEES
ILE De France-Paris CHU HEGP APHP Service d'Immunologie biologique 20, rue Leblanc 75015 Paris	Dr Véronique Frémeaux-Bacchi	Tél : 01.56.09.39.41 veronique.fremaux-bacchi@aphp.fr

Association de patients atteints de PTT :

Association ADAMTS13 : Présidente : Madame Sandra Da Silva

3 rue Salvador Allende - 91120 Palaiseau

Téléphone : 33 (0)6 09 24 67 16

E-mail : assocadamts13@hotmail.com - Site internet : <http://asso.orpha.net/ADAMTS13/>

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

Annexe 3. Conduite à tenir dans les situations urgentes

1. Anomalies nécessitant l'hospitalisation en urgence

Ce sont les anomalies suggérant une rechute du PTT, qu'il soit autoimmun (PTTi) ou congénital (PTTc):

Au plan clinique :

Toute manifestation clinique évoquant la formation de microthrombi responsables de souffrance d'organes :

- Tableau d'accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué : déficit focal (membre, hémicorps, aphasie/dysarthrie, amaurose) ;
- Confusion, coma ;
- Convulsion ;
- Céphalées inhabituelles ;
- Douleurs abdominales inhabituelles pouvant traduire une atteinte pancréatique ou intestinale (ischémie mésentérique);
- Lipothymie, vertiges ou fatigue intenses pouvant traduire une anémie ou une souffrance cardiaque ;
- Syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopénie : purpura, ecchymoses...

Au plan biologique :

Ce sont les cytopénies périphériques et les anomalies témoignant d'une souffrance d'organe :

- Toute thrombopénie ; dans le PTTi et parfois le PTTc, la thrombopénie est classiquement la seconde anomalie chronologiquement dans l'installation du tableau de rechute clinique, après le déficit sévère en ADAMTS13 ;
- Anémie hémolytique souvent associée à la présence de schizocytes sur le frottis sanguin ;
- Ces anomalies peuvent être typiquement associées à une élévation du taux de LDH, et parfois de la créatinine sérique et de la troponine cardiaque.

Chez un patient surveillé régulièrement (typiquement tous les trois mois), l'installation d'un déficit sévère en ADAMTS13 (activité <10%) est prédictive d'une rechute clinique pouvant survenir à tout moment, et dont la sévérité ne peut être précisément estimée. Cette situation représente donc une

relative urgence nécessitant la mise en place d'un traitement préemptif (le plus souvent par rituximab) afin de corriger l'activité ADAMTS13 (voir chapitre « Prévention des rechutes »).

2. Conduite à tenir

- Chez un patient ayant un tableau clinique de rechute (signes cliniques et biologiques, ou seulement signes biologiques mais pouvant brutalement se compléter de souffrance d'organe, voire d'un décès brutal en particulier dans la forme autoimmune), il est indispensable d'hospitaliser le patient en urgence pour initier au plus vite un traitement standard (voir le chapitre « Prise en charge thérapeutique »).

a. En ville :

- **Réaliser en urgence** : NFS plaquettes, recherche de schizocytes, réticulocytes, LDH, bilirubine libre et créatinine sériques, troponine.
- Le patient doit être dirigé de toute urgence à l'hôpital le plus proche, pour confirmer le diagnostic de rechute et mettre en place les premières mesures thérapeutiques.

b. A l'hôpital :

- **En urgence** : confirmer les cytopénies, l'anémie hémolytique mécanique (recherche de schizocytes ; bilirubine libre, haptoglobine, LDH), et rechercher la présence de souffrance d'organe (examen clinique, créatinine et troponine sériques) ; réaliser un prélèvement pour étude de l'activité ADAMTS13.
- L'équipe médicale entrera en contact avec un centre de compétence régional du CNR-MAT, ou avec le CNR-MAT lui-même pour discuter du diagnostic de rechute, et du traitement à mettre en place. Dans les années à venir, des stratégies basées sur l'administration en urgence de caplacizumab seul ou avec de faibles volumes de plasma thérapeutique et en association avec un traitement immunosuppresseur devraient être évaluées. En attendant ces évaluations, la thérapeutique de 1^{ère} ligne demeure aujourd'hui la plasmathérapie par EP.

- En cas de rechute biologique identifiée au cours de la surveillance d'un patient en rémission clinique (réapparition d'un déficit sévère en ADAMTS13), une hospitalisation en hôpital de jour doit être organisée rapidement pour initier d'emblée un traitement préemptif (si les activités ADAMTS13 précédentes étaient déjà dans une cinétique de décroissance) ou pour confirmer le déficit sévère en ADAMTS13 sur un nouveau prélèvement (si les activités précédentes étaient normales) avant de mettre en œuvre le rituximab préemptif.

Contacts utiles en cas d'urgence :

CNR-MAT : Hôpital Saint-Antoine, AP-HP.6 – Sorbonne – Université, Paris ;

184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75571 Paris cedex 12

Numéro d'urgence : +33 1 71 97 00 82

Autres numéros utiles :

Secrétariat : + 33 1 49 28 34 39

Bureau du CNR-MAT : + 33 1 49 28 32 05

Fax : + 33 1 49 28 33 03

e-Mails :

paul.coppo@aphp.fr

agnes.veyradier@aphp.fr

raida.bouzaoui-saadaoui@aphp.fr

Annexe 4. Score prédictif d'un déficit sévère acquis en ADAMTS13

Paramètres	French score	PLASMIC score
Plaquettes	< 30 Giga/L (+1)	< 30 Giga/L (+1)
Créatinine sérique	<2,26 mg/dL (+1)	<2,0 mg/dL (+1)
Hémolyse Bilirubine libre > 2 mg/dL ou réticulocytes >2,5% ou haptoglobine indétectable	a	+1
Pas de cancer évolutif sur l'année passée	a	+1
Pas de contexte de transplantation d'organe ou de cellules souches	a	+1
INR <1,5	a	+1
VGM <90 fl	a	+1
Probabilité d'un déficit sévère (<10%) en ADAMTS13	0 : 2% 1 : 70% 2 : 94%	0-4 : 0-4% 5 : 5-24% 6-7 : 62-82%

Abréviations : INR : international normalized ratio ; VGM : volume globulaire moyen.

a : ces items sont inutiles dans le French score, pour lequel la présence d'un syndrome de microangiopathie thrombotique sans contexte associé (pour lequel l'absence de déficit sévère en ADAMTS13 est habituel) est un prérequis.

Annexe 5. Examens complémentaires au diagnostic et dans le suivi d'un PTT

Examens	Situations particulières
NFS plaquettes	Participe au diagnostic Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Frottis sanguin à la recherche de schizocytes	Participe au diagnostic Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Dosage des réticulocytes	Participe au diagnostic Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Bilan d'hémolyse : LDH, haptoglobine, bilirubine libre	Participe au diagnostic Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Test de Coombs érythrocytaire	Évaluation initiale
TCA-TQ-Temps de thrombine-Fibrinogène	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Ionogramme sanguin complet avec créatininémie	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Ionogramme urinaire avec créatininurie,	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Sédiment urinaire	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Rapport protéinurie/créatininurie	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Protides totaux, électrophorèse protéines sériques	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent, ou traitement par rituximab
Immunofixation des protéines sériques	En cas d'hyper ou hypogammaglobulinémie détectée à l'électrophorèse des protéines sériques
Troponine	Évaluation initiale, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
C Reactive Protein (CRP)	Si syndrome infectieux, et en cas d'évènement intercurrent
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée)	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Dosage vitamine B12	Au diagnostic, avant transfusion érythrocytaire
ECBU	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Hémoculture	Si fièvre
Coproculture	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Sérologies VIH, VHC, VHB	Au diagnostic
Bilan pré-transfusionnel	Au diagnostic et avant transfusion
Myélogramme	Au diagnostic, si âge ≥60 ans ou si doute sur le caractère central des cytopénies
Dosage activité ADAMTS13	Si tableau de PTT : Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Recherche d'anticorps anti-ADAMTS13	Si tableau de PTT : Évaluation initiale, prise en charge

	thérapeutique et suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Recherche d' <i>Escherichia coli</i> STX+ et toxine dans les selles ou écouvillonnage	Si diarrhée - Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique
Anticorps antinucléaires - Si positifs: anticorps anti-ADN natifs et C3-C4-CH50	Au diagnostic et suivi
Anticorps anticardiolipines/anti-β2gp1	Au diagnostic et suivi
Béta-HCG	Si femme en âge de procréer, Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique et suivi
Bilan pré-transfusionnel	
Groupe sanguin ABO-RH1	Avant 1 ^{ère} transfusion (deux déterminations)
Phénotype RH-KEL1	Avant 1 ^{ère} transfusion (deux déterminations)
Recherche d'agglutines irrégulières (dépistage)	Avant chaque transfusion
Surveillance biologique des traitements du PTT, en respect de l'AMM	Corticoïdes : kaliémie, calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun, etc... (se reporter à l'ALD 8 diabète le cas échéant), recherche d'une dyslipidémie Immunosuppresseurs : NFS plaquettes
Surveillance biologique du PTTi au long cours pour prévenir les rechutes cliniques	NFS plaquettes, créatininémie, ionogramme sanguin, et débit de filtration glomérulaire estimé, LDH, activité ADAMTS13
Surveillance au long cours des comorbidités survenant au cours du PTT (autoimmun ou congénital)	- Glycémie à jeun, hémoglobine A1c, - Bilan lipidique (cholestérol total, HDL- et LDL-cholestérol ; triglycérides), - Electrocardiogramme, - Selon l'avis du cardiologue : échographie cardiaque, test d'effort, coronarographie, etc... Le rythme de cette surveillance est à adapter selon le risque sous-jacent et le terrain.
Surveillance au long cours des comorbidités survenant spécifiquement au cours du PTTc	De manière régulière (une fois par an à une fois tous les trois ans selon le terrain et l'âge du patient), évaluer la répercussion de la maladie sur les organes de manière plus spécifique: - <u>Cœur</u> : électrocardiogramme, échographie cardiaque, épreuve d'effort - <u>Cerveau</u> : IRM cérébrale - <u>Œil</u> : fond d'œil

Annexe 6. 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)

Prélever : 1 tube sec 5 ml ou 1 tube citraté (pour l'étude biochimique d'ADAMTS13 = activité d'ADAMTS13 et titrage des IgG anti-ADAMTS13) et 1 tube EDTA 5 ml (pour l'étude génétique d'ADAMTS13) (consentement du patient ou des parents à obtenir).

Traitement des échantillons :

- **Centrifuger le tube sec** 15 minutes, à 4°C, entre 1300 et 2500 g.
- Aliquoter le sérum dans des eppendorfs (500 µL par eppendorf); congeler à -20°C ou -80°C.
- **Centrifuger le tube citraté** 15 minutes, à 4°C, 2000 à 2500 g.
- **Congeler le tube EDTA** (ne pas le centrifuger) à -20°C ou -80°C jusqu'à l'envoi.

Pour tous les CHU de Paris-IDF et pour les CHU de Régions dont le laboratoire local ne pratique pas l'investigation biologique d'ADAMTS13, les échantillons sont à adresser en carboglace (par coursier AP-HP pour les centres de Paris-IDF ou par DHL pour les centres de Régions) **au laboratoire de référence :**

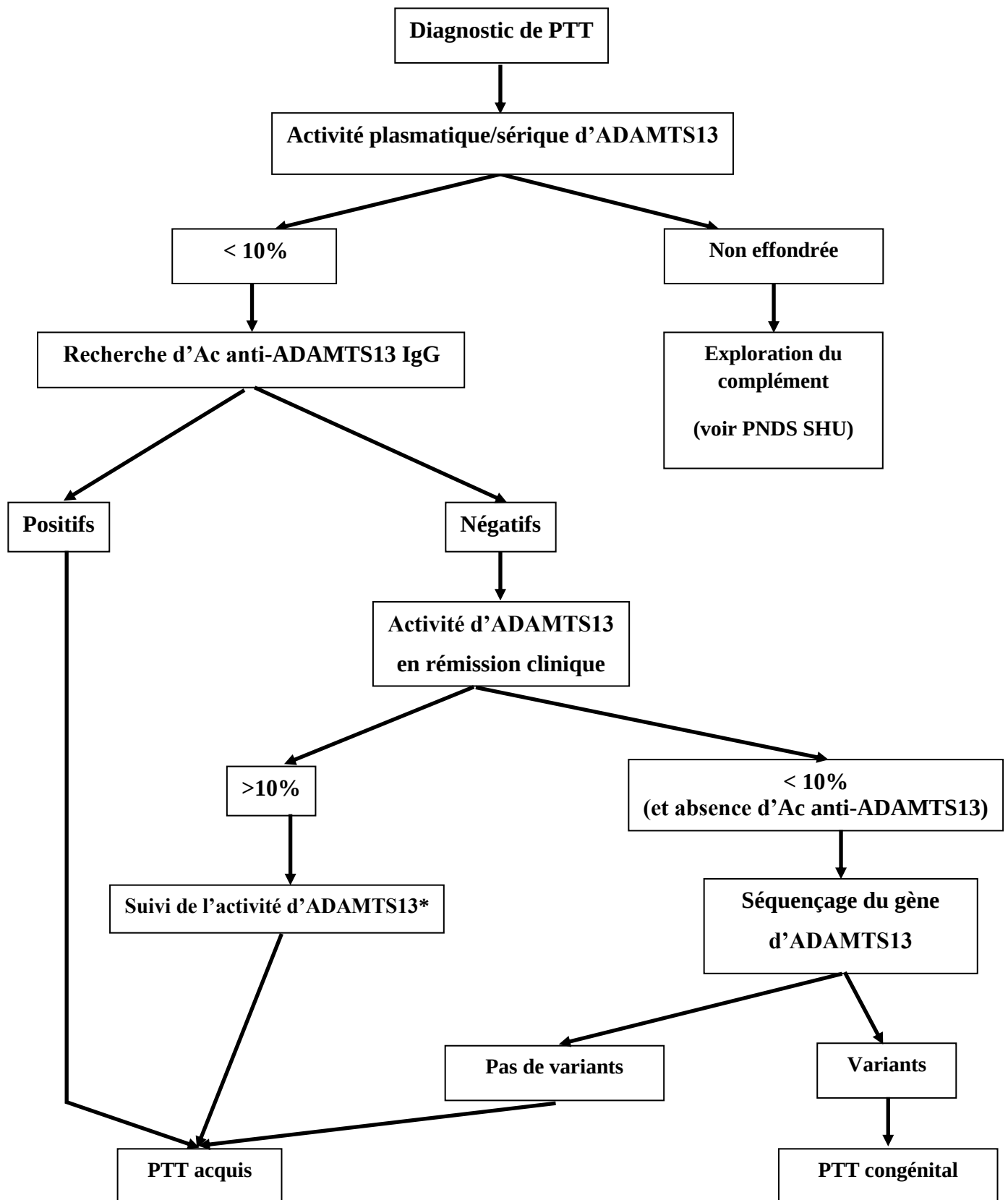
Professeur A. Veyradier - Docteur B. Joly – Docteur A. Stepanian

Hôpital Lariboisière, service d'Hématologie Biologique -

2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris

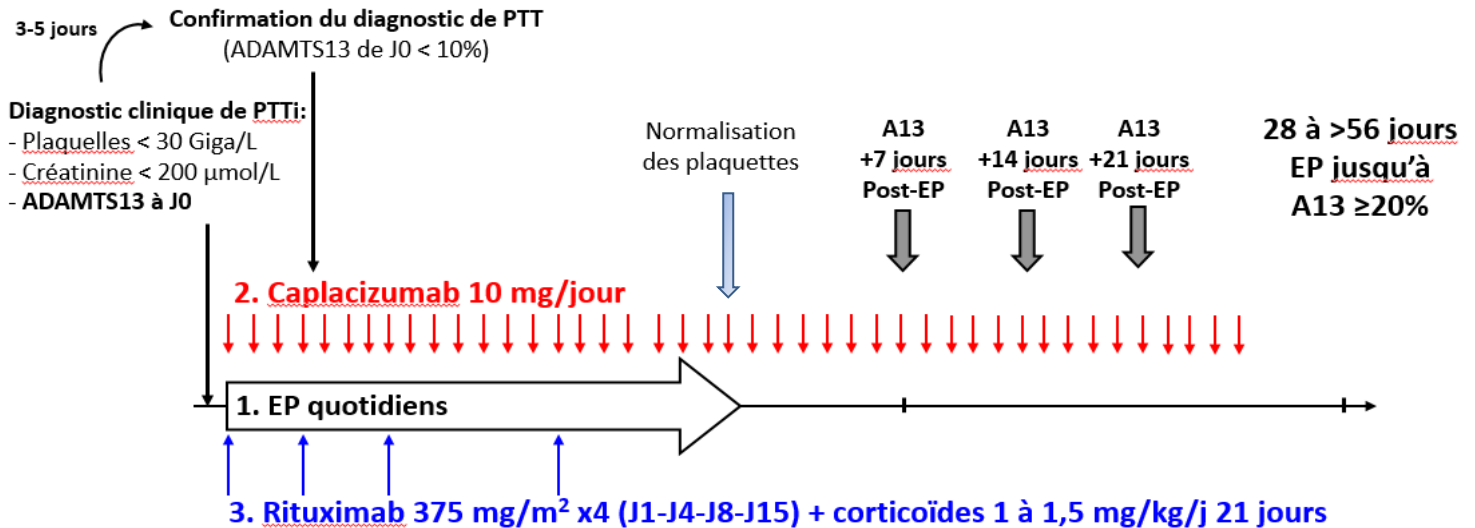
(Secrétariat général: Tél: 01.49.95.64.11; Fax: 01.49.95.81.81)

Annexe 7. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique d'un PTT à la phase aiguë



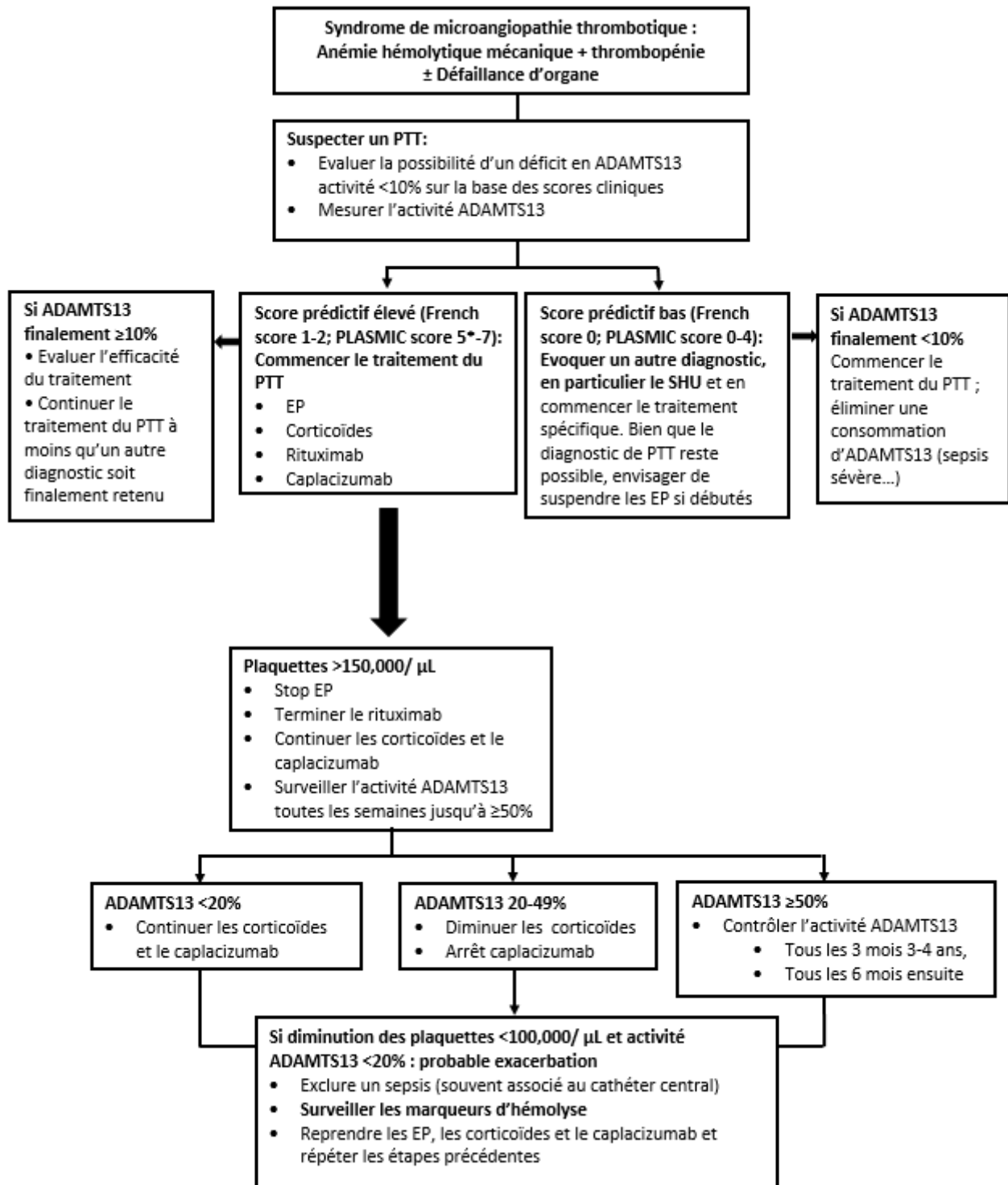
* lors du suivi de l'activité d'ADAMTS13 en rémission qui est devenue détectable à un taux $>10\%$, il faut s'assurer que les valeurs continuent d'augmenter jusqu'à des taux $>30\%$ (dans un délai typiquement d'un an) pour pouvoir affirmer le caractère acquis du déficit. Dans le cas contraire, un séquençage du gène d'ADAMTS13 peut se discuter, à la recherche d'une mutation mono-allélique (hétérozygote) ou d'une association de polymorphismes pouvant expliquer la non-ascension de l'activité d'ADAMTS13 à un taux $>50\%$.

Annexe 8. Schéma thérapeutique à la phase aiguë dans le PTTi (« triplète »)



Abréviations : EP : échanges plasmatiques ; J : jour ; h : heures ; A13 : ADAMTS13.

Annexe 9. Algorithme de traitement du PTTi à la phase aiguë



Compte-tenu de l'urgence à débiter un traitement adéquat, un score pour le diagnostic clinique calculé à partir des caractéristiques cliniques initiales est le plus souvent utilisé pour évaluer la probabilité d'un déficit sévère en ADAMTS13 (activité $<10\%$) (**Annexe 4**). Quand le score clinique est fortement évocateur d'un déficit sévère en ADAMTS13 (French score à 2), il est alors important de débiter le traitement complet du PTTi (selon le schéma « triplète ») immédiatement. Le rituximab peut être débuté d'emblée quand le French score est de 2 ; certains praticiens préfèrent attendre la confirmation du diagnostic de PTT sur la base d'une activité ADAMTS13 indétectable. Si la probabilité d'un déficit sévère en ADAMTS13 est intermédiaire (par exemple, un French score à 1; **Annexe 4**), il faut débiter empiriquement le traitement du PTTi avec au moins des EP compte tenu du risque d'évolution rapidement défavorable d'un PTTi non traité ou traité tardivement. Ce traitement d'urgence devra être complété par la suite avec un traitement immunomodulateur et du caplacizumab quand, et seulement si, le déficit sévère en ADAMTS13 est objectivé. Si l'activité ADAMTS13 est finalement retrouvée $\geq 10\%$, le diagnostic de PTTi est beaucoup moins probable et l'arrêt du traitement par EP devra être discuté, à moins d'une évolution clairement favorable sous EP (les cas de PTTi avec une activité ADAMTS13 détectable étant rarissimes).

Quand le score clinique est peu en faveur d'un déficit sévère en ADAMTS13, il faut discuter de suspendre le traitement pour le PTTi si celui-ci a été initié; cependant, le diagnostic de PTTi ne peut, à cette étape, être totalement exclu. Chez ces patients, il est important de rechercher une autre étiologie à l'anémie hémolytique mécanique et à la thrombopénie, comme en particulier un syndrome hémolytique et urémique post-infectieux ou atypique (ou médié par le complément), en particulier quand il existe une insuffisance rénale prédominante. Si l'activité ADAMTS13 est finalement $<10\%$, le traitement du PTT doit être poursuivi ou commencé en urgence s'il n'avait pas encore été initié, à moins qu'une autre étiologie au déficit acquis sévère d'ADAMTS13 soit retenue (par exemple, un sepsis sévère, une CIVD sévère ou une pathologie maligne).

Le diagnostic de PTT repose sur une évaluation clinique, ainsi que sur le dosage de l'activité ADAMTS13. La corticothérapie consiste à administrer de la prednisone, 1 à 1,5 mg/kg/jour. Des bolus au diagnostic ont pu être proposés en plus, chez les patients les plus graves, avant l'ère du caplacizumab (methylprednisolone IV, 1000 mg/jour pendant 3 jours). Le rituximab est utilisé selon le schéma suivant: 375 mg/m^2 , 4 doses sur 2 à 3 semaines. Des travaux ont rapporté que des doses plus faibles (2 à 3 injections au lieu de 4, ou dose par injection plus faible) ont une efficacité comparable. Le caplacizumab a maintenant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du PTTi au diagnostic. Après normalisation des plaquettes, les patients peuvent conserver un déficit sévère isolé en ADAMTS13 ; il est donc nécessaire de contrôler l'activité ADAMTS13

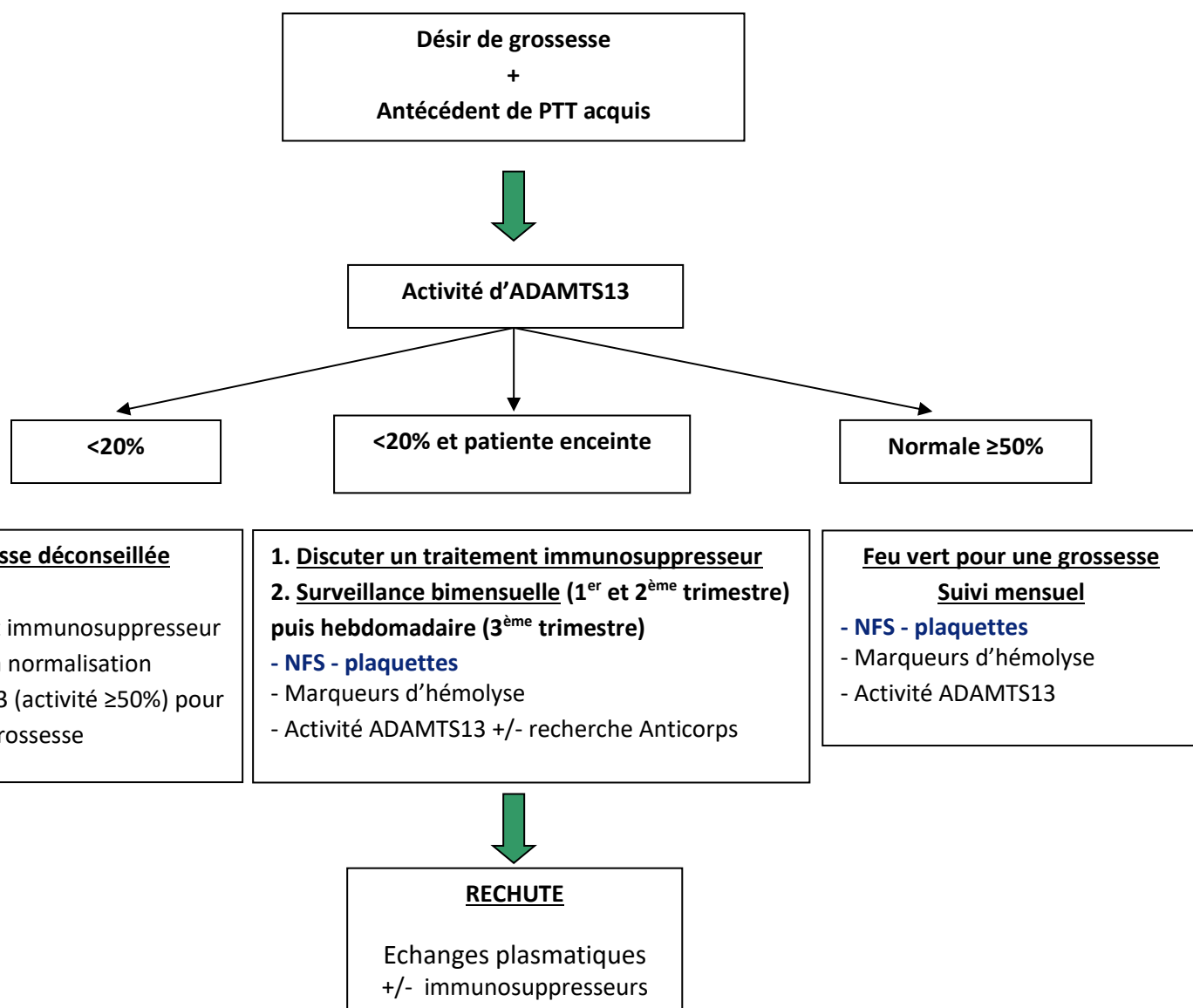
toutes les semaines jusqu'à sa normalisation (activité $\geq 50\%$), tout en poursuivant le traitement par caplacizumab (jusqu'à ce que l'activité d'ADAMTS13 atteigne 20%*) afin d'éviter des exacerbations ou des rechutes de la maladie. Il est également nécessaire d'optimiser le traitement immunomodulateur si l'activité ADAMTS13 ne se corrige pas. Une fois l'activité ADAMTS13 normalisée, il est nécessaire de poursuivre la surveillance de l'activité tous les 3 mois durant 3 à 4 ans ; si l'activité reste normale durant cette période, la surveillance peut être espacée (une fois tous les 6 mois) mais poursuivie probablement à vie, compte tenu du risque de rechute pouvant survenir de nombreuses années après l'épisode initial.

*Ce seuil d'ADAMTS13 permettant a priori d'arrêter le caplacizumab est en cours d'évaluation dans plusieurs études cliniques menées en France et à l'étranger.

Abréviations : EP : échanges plasmatiques ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; PTTi : PTT autoimmun.

Annexe 10. Désir de grossesse en contexte d'antécédent de PTTi

Les discussions de ces situations se font au cas par cas, dans le cadre d'un RCP nationale, notamment pour le cas de figure où l'activité d'ADAMTS13 pré-conceptionnelle ou de tout début de grossesse est comprise entre 10 et 50%.



Annexe 11. Références

How I treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after hospital discharge. Akwaa F, Antun A, Cataland SR. *Blood*. 2022 Aug 4;140(5):438-444.

Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Minkue Mi Edou J, De Winter H, Callewaert F. *Blood Adv*. 2021 Apr 27;5(8):2137-2141.

Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report.

Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas MR, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1855-1861.

TTP in the setting of pregnancy: The story still has to be written. Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (CNR-MAT). *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2775-2777.

A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, Poullin P, Provôt F, Martis N, Presne C, Moranne O, Benainous R, Dossier A, Seguin A, Hié M, Wynckel A, Delmas Y, Augusto JF, Perez P, Rieu V, Barbet C, Lhote F, Ulrich M, Rumpler AC, de Witte S, Krummel T, Veyradier A, Benhamou Y. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):733-742.

ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2486-2495.

Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2503-2512.

ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2496-2502.

Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, Martin-Loeches I, Pène F, Puxty K, Pova P, Barratt-Due A, Garnacho-Montero J, Wendon J, Munshi L, Benoit D, von Bergwelt-Baildon M, Maggiorini M, Coppo P, Cataland S, Veyradier A, Van de Louw A; Nine-i Investigators. *Intensive Care Med*. 2019 Nov;45(11):1518-1539.

Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gourgain S, Jamme M, Peres K, Benhamou Y, Galicier L, Azoulay E, Poullin P, Provôt F, Maury E, Presne C, Hamidou M, Saheb S, Wynckel A, Servais A, Girault S, Delmas Y, Chatelet V, Augusto JF, Mousson C, Perez P, Halimi JM, Kanouni T, Lautrette A, Charvet-Rumpler A, Deligny C, Chauveau D, Veyradier A, Coppo P. *Blood*. 2019 Dec 12;134(24):2209-2217

Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK; HERCULES Investigators. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346.

Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provôt F, Galicier L, Hié M, Presne C, Poullin P, Wynckel A, Saheb S, Deligny C, Servais A, Girault S, Delmas Y, Kanouni T, Lautrette A, Chauveau D, Mousson C, Perez P, Halimi JM, Charvet-Rumpler A, Hamidou M, Cathébras P, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Blood*. 2018 Nov 15;132(20):2143-2153.

Thrombotic thrombocytopenic purpura. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2836-2846.

Thrombotic thrombocytopenic purpura. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Apr 6;3:17020.

Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wynckel A, Poullin P, Grange S, Halimi JM, Lautrette A, Delmas Y, Presne C, Hamidou M, Girault S, Pène F, Perez P, Kanouni T, Seguin A, Mousson C, Chauveau D, Ojeda-Urbe M, Barbay V, Veyradier A, Coppo P, Benhamou Y. *Am J Hematol*. 2017 Apr;92(4):381-387.

Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e237-45.

Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, Fouyssac F, Guigonis V, Leverger G, Ulinski T, Kwon T, Loirat C, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Lancet Haematol*. 2016 Nov;3(11):e537-e546.

Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms.

Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Transfus Apher Sci.* 2017 Feb;56(1):52-56.

Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, Wynckel A, Baudel JL, Provôt F, Pène F, Mira JP, Presne C, Poullin P, Delmas Y, Kanouni T, Seguin A, Mousson C, Servais A, Bordessoule D, Perez P, Chauveau D, Veyradier A, Halimi JM, Hamidou M, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(42):e1598.

Evaluation of a chromogenic commercial assay using VWF-73 peptide for ADAMTS13 activity measurement. Joly B, Stepanian A, Hajage D, Thouzeau S, Capdenat S, Coppo P, Veyradier A. *Thromb Res.* 2014 Nov;134(5):1074-80.

Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, Vesely SK, George JN. *Blood.* 2013 Sep 19;122(12):2023-9.

Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *Blood.* 2012 Jun 14;119(24):5888-97.

Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridel C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. *PLoS One.* 2010 Apr 23;5(4):e10208.