

Cas Clinique

Cas clinique

Une femme de 34 ans, originaire de la Guadeloupe, sans antécédents particuliers consulte aux urgences pour des taches rouges apparues récemment sur les membres inférieurs. Elle relate des céphalées modérées.

L'examen clinique retrouve une patiente essoufflée à l'effort, en bon état général. Il existe un purpura pétéchial des membres et du tronc, qui prédomine aux membres inférieurs.

Il n'y a pas de syndrome méningé. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs avec une amorce de trépidation épileptoïde.

Il n'y a pas d'organomégalie.

Les examens complémentaires retrouvent les éléments suivants:

NFS: hémoglobine à 5,4 g/dl; leucocytes 12 G/L avec des neutrophiles à 8 G/L; plaquettes à 5 G/L. Le taux de réticulocytes est de 286 G/L.

LDH: 8000 U/L – Bilirubine libre 36 $\mu\text{mol/L}$ – Haptoglobine indosable

Transaminases normales

Créatininémie: 126 $\mu\text{mol/L}$

Hémostase: TCA P/T 31 s/31 s; TQ 80%; fibrinogène 4,1 g/L; D-Dimères positifs

Recherche de paludisme négative

Question 1



2

Quels examens complémentaires sont indispensables ?

- 1 - Un fond d'œil
- 2 - Un frottis sanguin (3 jours de suite)
- 3 - Un myélogramme sternal
- 4 - Un test de Coombs direct
- 5 - Une recherche d'anticorps anti-plaquettes (MAIPA)

Réponse 1

Quels examens complémentaires sont indispensables ?

1 - Un fond d'œil



2 - Un frottis sanguin (3 jours de suite)



3 - Un myélogramme sternal

0%

4 - Un test de Coombs direct

0%

5 - Une recherche d'anticorps anti-plaquettes (MAIPA)

0%

Question 2



00

Le diagnostic de MAT est confirmé. Lesquels de ces examens complémentaires demanderiez-vous ?

- 1 - Une sérologie VIH
- 2 - Une recherche d'anticorps antinucléaires
- 3 - Une exploration d'ADAMTS13 (activité + anticorps)
- 4 - Une IRM cérébrale
- 5 - Un électrocardiogramme et un dosage de la troponine, de manière systématique
- 6 - Un dosage de b-HCG

Réponse 2

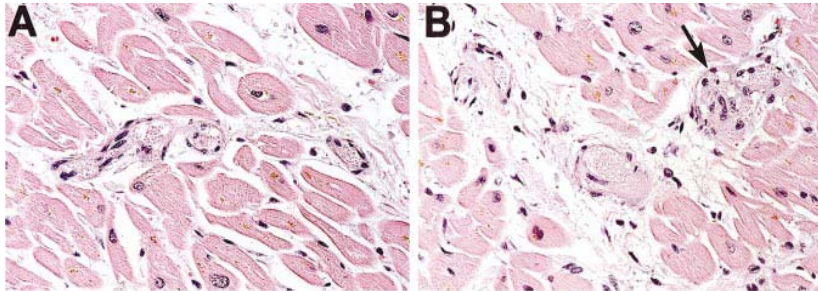
Le diagnostic de MAT est confirmé. Lesquels de ces examens complémentaires demanderiez-vous ?

1 - Une sérologie VIH	0%
2 - Une recherche d'anticorps antinucléaires	0%
3 - Une exploration d'ADAMTS13 (activité + anticorps)	0%
4 - Une IRM cérébrale	0%
5 - Un électrocardiogramme et un dosage de la troponine, de manière systématique	0%
6 - Un dosage de b-HCG	0%

Commentaires

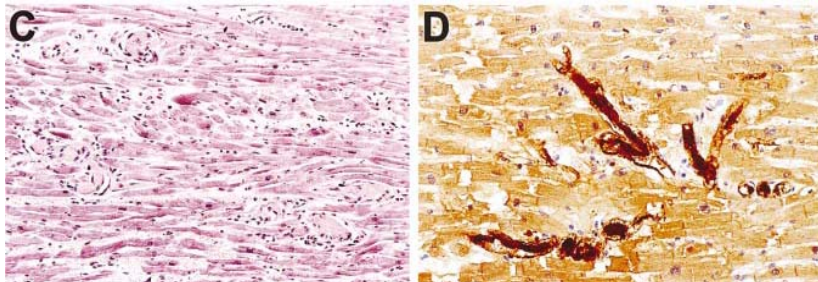
	ADAMTS13<5% (N=160)	ADAMTS13≥5% (N=54)	P-value
FAN	53%	24%	<0.0001
Ac Anti-ADNdb	7.1%	0%	NS
Ac anticardiolipine	10%	20%	NS

CNR MAT, 2008



Atteinte des petites artères du myocarde

Thrombi se superposant (ages différents)



Thrombi multiples dans le myocarde (C: acide phosphotungstique; D: Ac anti-VIII)

- IDM dans 14/78 épisodes (18%)
Facteurs de risque: diag. de PTT
LDH > 1000 U/L
Troponine > 0.20 ng/ml
IDM dans 5/6 décès; dysfonction VG chez survivants

Patschan et al., Nephrol Dial Transplant 2006

- 54% patients: troponine > 0.05 ng/ml
Associé à mortalité

Hughes C et al. J Thromb Haemost 2009

- IRM cardiaque sensibilisée au dipyridamole (zones d'hyposignal sous-endocardiques non systématisées)

Clément-Guinaudeau et al., Circulation 2008

Question 3



00

Vous retenez pour l'instant le diagnostic de MAT idiopathique. Vous débutez en urgence des échanges plasmatiques. Que choisissez-vous parmi les modalités suivantes:

- 1 - Échange plasmatique d'une masse et demie
- 2 - Échange plasmatique d'une masse
- 3 - Remplacement volume à volume par du plasma
- 4 - Remplacement par albumine 1/3 et plasma 2/3
- 5 - Remplacement volume à volume par du plasma à J1 puis remplacement par albumine 1/3 et plasma 2/3
- 6 - Autre modalité

Réponse 3

Vous retenez pour l'instant le diagnostic de MAT idiopathique. Vous débutez en urgence des échanges plasmatiques. Que choisissez-vous parmi les modalités suivantes:

1 - Échange plasmatique d'une masse et demie	0%
2 - Échange plasmatique d'une masse	0%
3 - Remplacement volume à volume par du plasma	0%
4 - Remplacement par albumine 1/3 et plasma 2/3	0%
5 - Remplacement volume à volume par du plasma à J1 puis remplacement par albumine 1/3 et plasma 2/3	0%
6 - Autre modalité	0%



Parmi les mesures supplémentaires suivantes, lesquelles adoptez-vous ?

- 1 - Des bolus de corticoïdes (500 mg/j 3 jours)
- 2 - Une corticothérapie d'une durée de 3 semaines avec décroissance rapide (~ 7 jours)
- 3 - Une corticothérapie d'une durée de 3 semaines avec décroissance lente (~ 3 à 6 mois)
- 4 - De l'aspirine à doses antiagrégantes (100 mg/j) quand plaquettes >50G/L
- 5 - De l'acide folique (spéciafoldine 10 mg/jour)
- 6 - une transfusion plaquettaire
- 7 - Une transfusion de 2 concentrés érythrocytaires en fin de 1er EP

Réponse 4

Parmi les mesures supplémentaires suivantes, lesquelles adoptez-vous ?

1 - Des bolus de corticoïdes (500 mg/j 3 jours)

0%

2 - Une corticothérapie d'une durée de 3 semaines avec décroissance rapide (~ 7 jours)



100%

3 - Une corticothérapie d'une durée de 3 semaines avec décroissance lente (~ 3 à 6 mois)



100%

4 - De l'aspirine à doses antiagrégantes (100 mg/j) quand plaquettes >50G/L

0%

5 - De l'acide folique (spéciafoldine 10 mg/jour)

0%

6 - une transfusion plaquettaire

0%

7 - Une transfusion de 2 concentrés érythrocytaires en fin de 1er EP

0%

Commentaires

Corticoïdes

Bell et al., NEJM 1991

Avec une corticothérapie seule, obtention d'une rémission chez 54% des patients présentant un PTT hématologique (sans symptôme clinique)

Aspirine/dipyridamole

Bobbio-Pallavicini et al., Haematologica 1997

Etude randomisée

Rémission comparable avec ou sans AAP

Complications comparables

Mortalité précoce plus faible avec AAP mais NS

Rosove et al., Ann Intern Med 1982

Risque hémorragique; efficacité ?

14 patients; 5 décès, 1 stabilisation

5 hémorragies sévères

Pas d'inhibition de la voie Gp1b-FW

Danger des transfusions plaquettaires

Transfusion plaquettaire	N	Décès	Délai d'aggravation/décès	Manifestations	Référence
Aucune	3	0	-5 minutes	-Coma	Gottscha, 1981
Oui (RP)	4	1	Immédiat chez 1 des 2 patients	Coma chez le patient s'étant aggravé immédiatement	
Oui (CP)	4	2			
Non	13	0	-4 heures	-Somnolence, aphasie, fièvre, puis détresse respiratoire	Gordon, 1987
Oui	2*	1			
Oui	1	1	30 minutes	Troubles des fonctions supérieures d'aggravation rapide	Harkness, 1981
Oui	1	1	Immédiat/12 heures	Troubles des fonctions supérieures d'aggravation rapide	Byrnes, 1981
Oui	1	1	Quelques heures	Coma, collapsus, arrêt cardiorespiratoire	Lind, 1987
Non	2	0	-	Nausées, vomissements	Taft, 1979
Oui	2	1	NE	Troubles de la conscience et de la vigilance, hémiparésie gauche avec signe de Babinski Troubles du rythme cardiaque, arrêt cardio-respiratoire	

Question 5



2

Après une réponse initiale satisfaisante (plaquettes > 60 G/L avec diminution des LDH à 1500 U/L), on constate à J8 une aggravation de thrombopénie à 12 G/L avec élévation des LDH. L'examen clinique est normal. Les anticorps antinucléaires sont positifs au 320è. Que proposez-vous ?

- 1 - Poursuite des échanges plasmatiques seuls
- 2 - Association de vincristine aux échanges plasmatiques
- 3 - Introduction de 4 perfusions de rituximab avec arrêt des échanges plasmatiques
- 4 - Introduction de 4 perfusions de rituximab en association aux échanges plasmatiques quotidiens
- 5 - Introduction de 4 perfusions de rituximab avec échanges plasmatiques 1 jour sur 2

Réponse 5

Après une réponse initiale satisfaisante (plaquettes > 60 G/L avec diminution des LDH à 1500 U/L), on constate à J8 une aggravation de la thrombopénie à 12 G/L avec élévation des LDH. L'examen clinique est normal. Les anticorps antinucléaires sont positifs au 320^è. Que proposez-vous ?

1 - Poursuite des échanges plasmatiques seuls



2 - Association de vincristine aux échanges plasmatiques



3 - Introduction de 4 perfusions de rituximab avec arrêt des échanges plasmatiques

0%

4 - Introduction de 4 perfusions de rituximab en association aux échanges plasmatiques quotidiens

0%

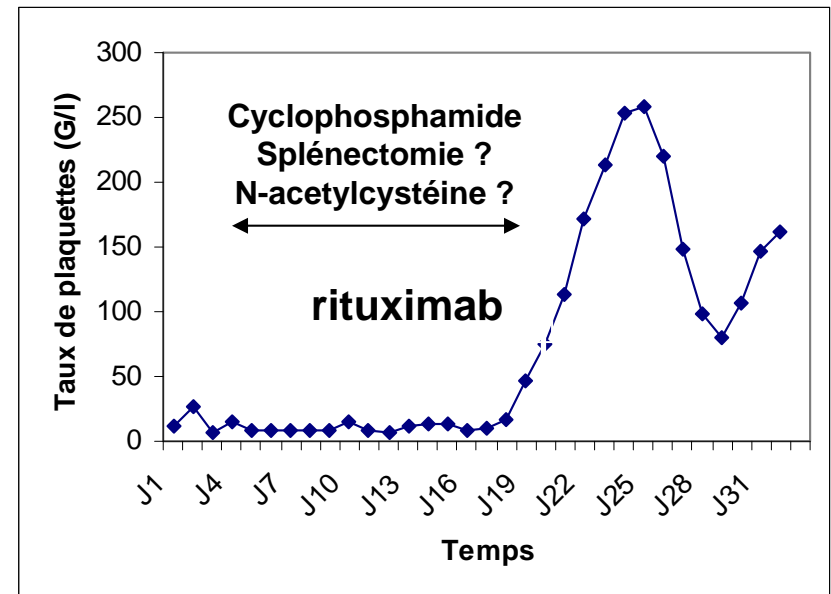
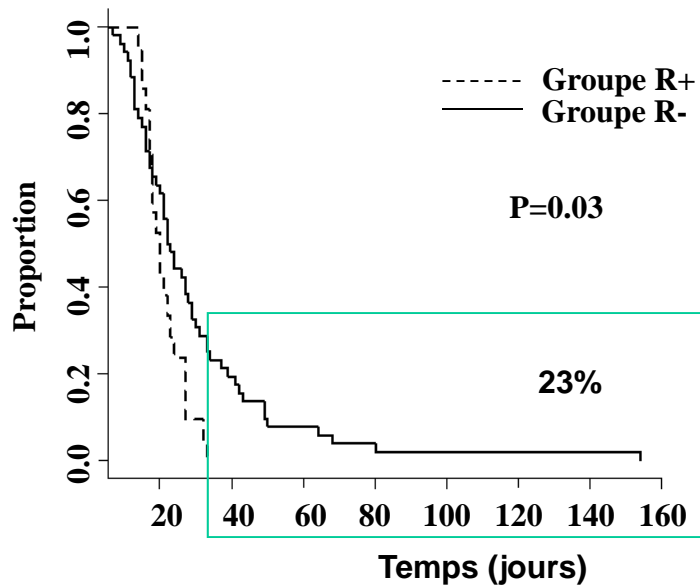
5 - Introduction de 4 perfusions de rituximab avec échanges plasmatiques

0%

1 jour sur 2

Réponse au rituximab

	R+ (N=21)	R- (N=53)	P
Administration de corticoïdes	15 (71%)	42 (79%)	0.68
Normalisation des plaquettes à J35 (%)	21 (100%)	41 (77%)	<u><0.02</u>
Volume moyen de plasma (mL/kg)	891±401	999±583	0.67



Délai moyen de normalisation des plaquettes après 1^{er} rituximab : 12±6,7 jours



**Vous considérez qu'un patient est réfractaire
(et vous décidez d'intensifier le traitement) :**

- 1 - s'il n'augmente pas son taux de plaquettes significativement après 5 jours de traitement
- 2 - s'il n'augmente pas son taux de plaquettes significativement après 15 jours de traitement
- 3 - s'il n'augmente pas son taux de plaquettes significativement après 21 jours de traitement
- 4 - seulement s'il existe des manifestations cérébrales ou d'autres souffrances d'organe

Réponse 6

Vous considérez qu'un patient est réfractaire (et vous décidez d'intensifier le traitement) :

1 - s'il n'augmente pas son taux de plaquettes significativement après 5 jours de traitement

0%

2 - s'il n'augmente pas son taux de plaquettes significativement après 15 jours de traitement

100%

3 - s'il n'augmente pas son taux de plaquettes significativement après 21 jours de traitement

50%

4 - seulement s'il existe des manifestations cérébrales ou d'autres souffrances d'organe

50%

Question 7



2

4 perfusions de rituximab sont réalisées sur une période de 15 jours. 7 jours après la fin de ce traitement, le taux de plaquettes reste inférieur à 20 G/L. Que proposez-vous ?

- 1 - La poursuite des échanges plasmatiques seuls
- 2 - La réalisation de 2 échanges plasmatiques par jour
- 3 - L'association des échanges plasmatiques à des bolus de cyclophosphamide
- 4 - Une splénectomie
- 5 - L'association des échanges plasmatiques à des perfusions de vincristine

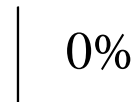
Question 7

**4 perfusions de rituximab sont réalisées sur une période de 15 jours.
15 jours après la fin de ce traitement, le taux de plaquettes reste
inférieur à 20 G/L. Que proposez-vous ?**

1 - La poursuite des échanges
plasmatiques seuls



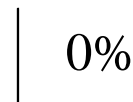
2 - La réalisation de 2 échanges
plasmatiques par jour



3 - L'association des échanges
plasmatiques à des bolus
de cyclophosphamide



4 - Une splénectomie



5 - L'association des échanges
plasmatiques à des perfusions
de vincristine



Question 8



2

4 perfusions de rituximab sont réalisées sur une période de 15 jours. 15 jours plus tard, le taux de plaquettes reste inférieur à 20 G/L et LDH augmentent. La patiente convulse, dans un contexte de réévolutivité. Que proposez-vous ?

- 1 - La poursuite des échanges plasmatiques seuls
- 2 - La réalisation de 2 échanges plasmatiques par jour
- 3 - L'association des échanges plasmatiques à des bolus de cyclophosphamide
- 4 - Une splénectomie
- 5 - L'association des échanges plasmatiques à des perfusions de vincristine

Réponse 8

4 perfusions de rituximab sont réalisées sur une période de 15 jours. 15 jours plus tard, le taux de plaquettes reste inférieur à 20 G/L et les LDH augmentent. La patiente convulse, dans un contexte de réévolutivité. Que proposez-vous ?

1 - La poursuite des échanges plasmatiques seuls



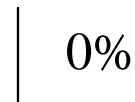
2 - La réalisation de 2 échanges plasmatiques par jour



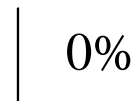
3 - L'association des échanges plasmatiques à des bolus de cyclophosphamide



4 - Une splénectomie



5 - L'association des échanges plasmatiques à des perfusions de vincristine



Commentaires

EP biquotidiens

Nguyen et al., Transfusion 2008

28 patients; 31 épisodes

3 épisodes: réponse

27 épisodes: réponse possible (biais)...

Conclusions difficiles

Vincristine

Rationnel : incertain, action sur la polymérisation de l'actine et la tubuline : augmentation de la déformabilité des plaquettes (?)

Mazzei et al., J Clin Apher 1998

Ziman et al., Transfusion 2005

15 patients avec PTT traités par EP et vincristine.

Taux de survie de 88% pour les patients chez qui la vincristine est administrée précocement.

Cyclophosphamide

Allan et al., Haematologica 2001

2 patients avec PTT récurrent traités par EP et cyclophosphamide, obtention d'une rémission pour les 2 patients

Question 9



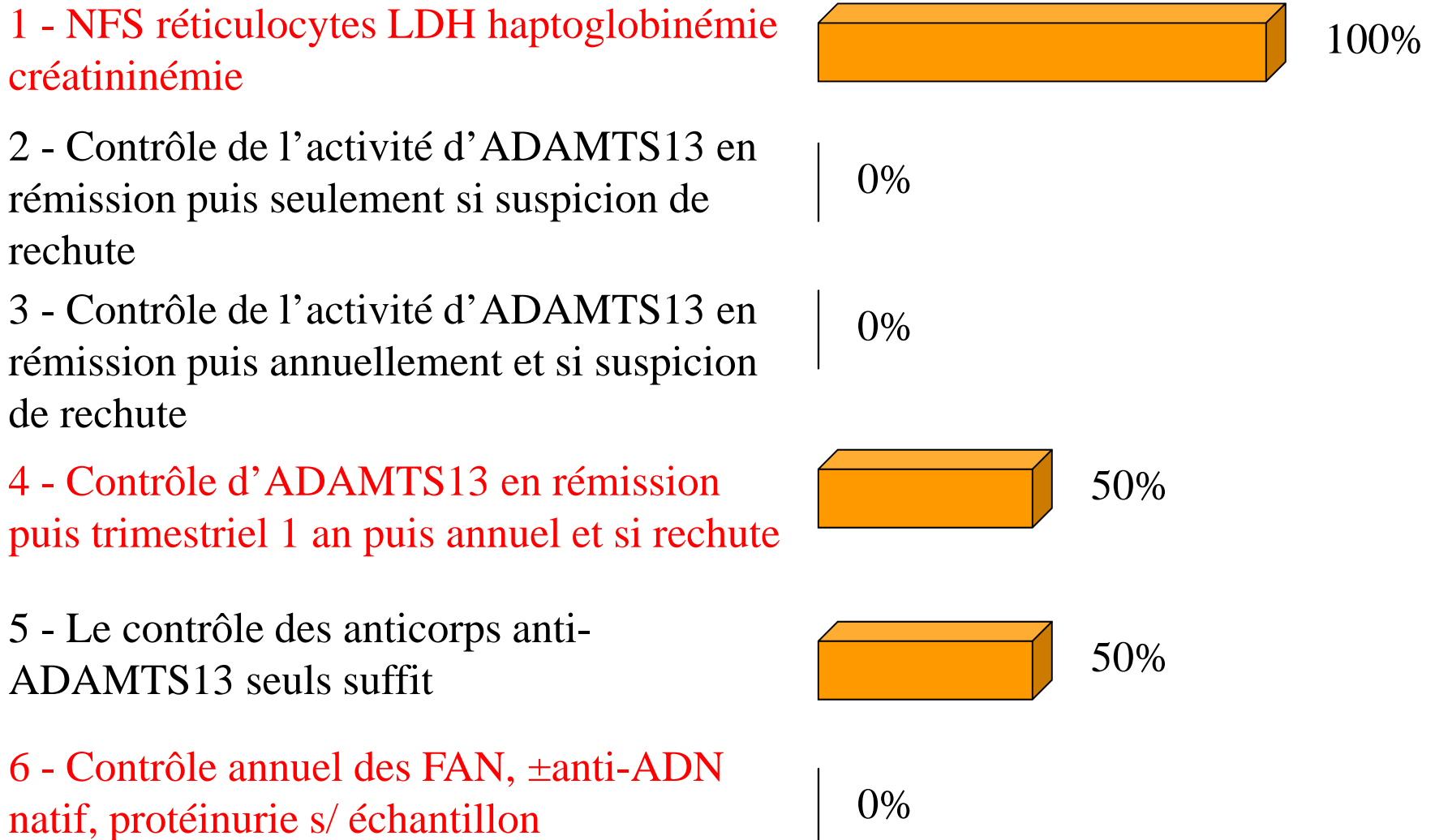
2

La patiente guérit. Un déficit sévère (< 5%) en ADAMTS13 est objectivé sur le prélèvement du diagnostic, avec des Ac anti-ADAMTS13 en ELISA. Quel suivi proposez-vous pour cette patiente :

- 1 - NFS réticulocytes LDH haptoglobulinémie créatininémie
- 2 - Contrôle de l'activité d'ADAMTS13 en rémission puis seulement si suspicion de rechute
- 3 - Contrôle de l'activité d'ADAMTS13 en rémission puis annuellement et si suspicion de rechute
- 4 - Contrôle d'ADAMTS13 en rémission puis trimestriel 1 an puis annuel et si rechute
- 5 - Le contrôle des anticorps anti-ADAMTS13 seuls suffit
- 6 - Contrôle annuel des FAN, \pm anti-ADN natif, protéinurie s/échantillon

Réponse 9

La patiente guérit. Un déficit sévère (< 5%) en ADAMTS13 est objectivé sur le prélèvement du diagnostic, avec des Ac anti-ADAMTS13 en ELISA. Quel suivi proposez-vous pour cette patiente :



Commentaires

Taux de rechute ~ 40 % chez les patients conservant une activité ADAMTS13 < 5%

Taux de rechute ~ 5% chez ceux ayant une activité détectable (> 15%)

50% des rechutes: dans la première année

Ferrari S et al., Blood 2007

TABLE 4. Clinical and Laboratory Follow-up in 10 Patients with Severe ADAMTS13 Deficiency and Autoimmune Manifestations

Patient	Age/Sex (yr)	Ethnic Origin	Autoimmune Manifestation	ANA Titer/Fluorescence	Additional Autoimmune Manifestations During Follow-Up	Final Diagnosis
1	66/F	North African	Discoid lupus, ANA	100/H	Anti-dsDNA Abs (515 IU/mL), persistence of ANA	TTP with SLE-like disease
2	19/F	White	ANA	400/H	Anti-dsDNA Abs (199 IU/mL) + focal neurologic deficiency + ACL Abs (19 GPL units), persistence of ANA, persistence of ADAMTS13 deficiency	TTP with SLE-like disease and probable antiphospholipid syndrome
3	35/F	West African	Raynaud phenomenon, ANA, ADAMTS13 inhibitor	1600/H	Anti-dsDNA Abs (350 IU/mL), persistence of ANA, ADAMTS13 recovery	TTP with SLE-like disease
4	32/F	North African	ANA	80/H	Persistence of ANA, persistence of ADAMTS13 deficiency	Pauci-immune TTP
5	44/F	West African	ADAMTS13 inhibitor	-	Developed ANA (80/H) during follow-up, persistence of ADAMTS13 inhibitor	Pauci-immune TTP
6	22/M	White	Anti-dsDNA Abs (180 U/mL) ANA, ADAMTS13 inhibitor	160/S	Persistence of ANA and anti-dsDNA Abs, ADAMTS13 recovery	Pauci-immune TTP
7	33/F	White	ANA	160/H-S	Persistence of ANA	Pauci-immune TTP
8	31/M	North African	ANA	80/S	Disappearance of ANA, persistence of ADAMTS13 deficiency	Pauci-immune TTP
9	55/F	North African	ANA, Anti-ENA Abs (Ro/SSA) ACL Abs (27 GPL units)	400/H-S	Persistence of ANA, anti-dsDNA Abs, and ACL Abs	Pauci-immune TTP
10	32/F	West African	Malar rash, nondestructive polyarthritis, extramembranous glomerulonephritis, ANA, Anti-ENA Abs (U1-snRNP), Anti-dsDNA Abs (115 IU/mL)	1600H-S	Persistence of ANA and anti-dsDNA Abs	SLE-associated TTP

+ 1 Sjögren

CNR-MAT 2004/2009

Letchumanan, et al Rheumatology 2009

Question 10



2

Trois ans plus tard, alors que l'examen clinique et la NFS sont normaux, l'étude annuelle de l'activité ADAMTS13 a été retrouvée à 27%, puis trois mois plus tard à 0% avec des anticorps détectables par ELISA. Que faites-vous:

- 1 - Vous poursuivez une surveillance d'ADAMTS13 tous les 3 mois sans traitement systématique
- 2 - Vous réalisez des perfusions de plasma
- 3 - Vous réalisez une nouvelle perfusion de rituximab
- 4 - Vous proposez des injections de vincristine
- 5 - Vous proposez une splénectomie
- 6 - Vous proposez un traitement par ciclosporine
- 7 – Vous hésitez, et demandez conseil

Réponse 10

Trois ans plus tard, alors que l'examen clinique et la NFS sont normaux, l'étude annuelle de l'activité ADAMTS13 a été retrouvée à 27%, puis trois mois plus tard à 0% avec des anticorps détectables par ELISA. Que faites-vous:

1 - Vous poursuivez une surveillance d'ADAMTS13 tous les 3 mois sans traitement systématique

0%

2 - Vous réalisez des perfusions de plasma

0%

3 - Vous réalisez une nouvelle perfusion de rituximab

50%

4 - Vous proposez des injections de vincristine

50%

5 - Vous proposez une splénectomie

100%

6 - Vous proposez un traitement par ciclosporine

50%

7 - Vous hésitez, et demandez conseil

0%

Commentaires

Ciclosporine A

Nosari et al., Am J Hematol 2009

Cataland et al., Br J Haematol 2007

18 patients avec PTT traités par EP et ciclosporine A, obtention d'une rémission chez 16 patients

Effets secondaires...

Splénectomie

Kappers-Klunne et al., Br J Haematol 2005

33 patients avec PTT réfractaire ou récidivant ayant été splénectomisés, obtention d'une rémission et diminution de la fréquence des rechutes

Veltman GA et al., Ann Hematol 1995

16 patients; 5 splénectomisés pour rechutes à répétition

Pas de rechutes après 9-62 mois

Augmenterait la durée de la rémission

Kremer-Hovinga J et al., Haematologica 2004

3 patients: 1 réfractaire; 2 rechutes

RC durable après splénectomie