

## **Les micro angiopathies thrombotiques (MAT)**

### **Martial MOONEN – juin 2010**

Les MAT se définissent comme des thrombi de fibrine dans les artérioles glomérulaires. L'atteinte de l'endothélium semble jouer un rôle central comme facteur déclenchant les MTA. Les étiologies peuvent être multiples.

#### Les différentes formes de MAT :

- Ce sont des maladies multi systémiques
- Atteinte adultes et enfants
- Histopathologie similaire : MTA
- TOUTES peuvent avoir des atteintes rénales et/ou neurologiques
- Différents facteurs déclenchant
- Différents mécanismes pathogéniques
- Grande variété de manifestations cliniques
- Différents traitements
  
- Formes typiques :
  - o SHU (shiga toxine +)
  - o PTT
- Formes atypiques :
  - o LED / syndrome des Ac anti-phospholipides
  - o Sclérodémie
  - o Pré-éclampsie et éclampsie
  - o Induite par médicaments (mitomycine, ciclosporine A, tacrolimus)
  - o Transplantation (moelle, rein,...)
  - o Radiation
  - o Anomalies héréditaires du complément

#### Anomalies biologiques de diagnostic dans les MTA :

- Thrombocytopénie
- Anémie hémolytique microangiopathique
- LDH élevé (bilirubine élevée – haptoglobine effondrée)
- Schistocytes.

## **Le Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :**

Diagnostic du PTT chez l'adulte :

- Tableau clinique d'anomalies neurologiques and d'IRA
- Thrombocytopénie et anémie hémolytique microangiopathique sans autre cause
- Evidences histologiques de MAT
- Déficit de la protéase de clivage du facteur de Von Willebrand (ADAMTS-13)

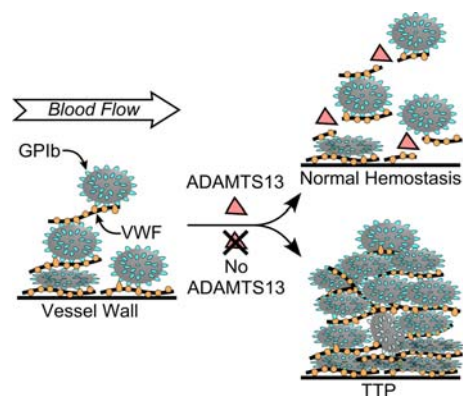
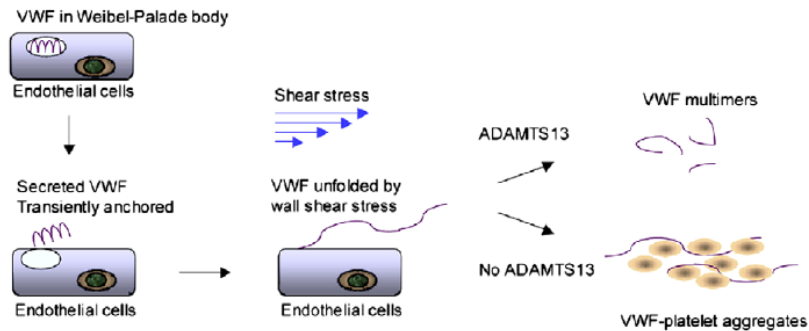
Questions fréquentes ?

- Doit-on attendre le dosage d'ADAMTS-13 pour débiter le traitement ?
- Quel est le meilleur traitement initial ? plasmaphèreses ou infusions plasmatiques ?
- Les corticoïdes doivent-ils être utilisés ?

- Utilisation RITUXIMAB ? CYCLOSPORINE ? VINCRISTINE ? Immunoglobulines IV ?
- Quel traitement si rechute ?

### ADAMTS-13 : A Disintegrin And Metalloprotease with TSP – 1 like domain

- protéase qui normalement dégrade les multimères de von Willebrand
- si déficit : agrégats de multimères VW → activation plaquettaire → thrombi
  - o soit mutation (forme familiales)
  - o soit auto-Ac (forme acquises)



### Activité ADAMTS-13 :

- Dans les formes idiopathiques :
  - o 33 % ont une activité ADAMTS-13 < 5%
  - o 36 % ont une activité ADAMTS-13 > 25 %
- relation entre présentation clinique et activité ADAMTS-13 :
  - o atteintes neurologiques sévères : 44 % < 5 %
  - o IRA : 6 % < 5 % et 55 % > 25 %

### Risque de ne pas traiter un PTT :

- PTT non-traité chez l'adulte évolue typiquement vers l'IRC irréversible et une détérioration neurologique.
- Avant les plasmaphèreses la mortalité était > 90 %
- Depuis les plasmaphèreses la mortalité est < 10 – 15 %
- En cas de doute diagnostique il y a intérêt à traiter en attendant la confirmation d'un éventuel autre diagnostic

### Plasmaphèreses (PPH) VS Perfusion de plasma frais (PFC) :

- 47 % de répondeurs en PPH vs 25 % en PFC
- Mortalité : 4 % PPH vs 16 % PFC
- Rémission à 6 mois : 78 % PPH vs 49 % PFC
- Conclusions : PPH > PFC (car plus de plasma administré)

### Pourquoi il est raisonnable de faire des plasmaphèreses ?

- Une déficience ou une agression directe par un auto Ac de la protéase de clivage du facteur VW (ADAMTS-13) est responsable de la majorité des cas de PTT adulte idiopathiques
- L'accumulation de larges multimères de VW mène à l'agrégation plaquettaire et à des thrombi.
- Les plasmaphèreses permettent :
  - o De retirer de la circulation les auto-Ac contre ADAMTS-13
  - o De retirer les multimères de VW
  - o De remplacer les ADAMTS-13 manquants

### Traitement du PTT en plus des plasmaphèreses

- **Ce qui ne marche pas dans le PTT :**
  - o Traitement antiagrégant plaquettaire : ASA – dipyridamole
  - o Transfusion de plaquettes : majoration des atteintes neurologiques (à réserver uniquement si intervention nécessaire)
  - o Splénectomie : pas de bénéfice
- **Rôle des corticoïdes :** (malheureusement activité ADAMTS-13 non connue à l'admission !)
  - o Si PTT idiopathique (non induit par médicament, sans diarrhée sanglante, sans greffe de cellules souches, sans cancer,...) avec une mauvaise réponse au traitement initial par plasmaphèrese alors on ajoute prednisone 1 mg/kg/j ou méthyl-prednisolone 125 mg IV 1j/2
  - o A Utiliser chez les patients dont les plaquettes ne remontent pas après plusieurs jours de plasmaphèreses ou ceux chez qui les plaquettes rechutent dès que l'on diminue les plasmaphèreses.
- **RITUXIMAB :**
  - o PPH + Rituximab : 90-100 % de réponses VS PPH seules (65.8 %) et réduction nette du nombre de rechutes.
  - o Etudes en cours d'évaluation (STAR) mais semble positif (résultats 2016 !!!)

### Evolution des PTT traités :

- troubles cognitifs résiduels fréquents
- IRC résiduelle : ¼ des patients (surtout ceux avec activité ADAMTS-13 de départ > 10 %)
- Atteinte d'autres organes ??

## Le syndrome urémique et hémolytique typique (Shiga Tox +)

### Présentation clinique :

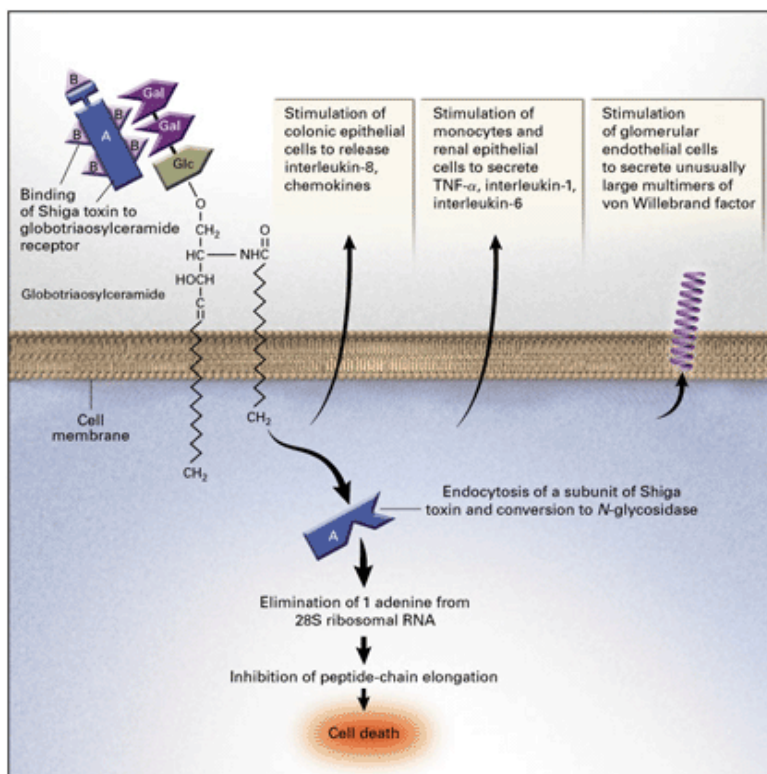
- enfant (souvent en contact avec des animaux)
- en 3-4 jours :
  - o crampes abdominales, diarrhée, selles sanguinolantes
  - o nausées et vomissements
  - o fièvre
- au 6<sup>ème</sup> jour :
  - o ecchymoses des extrémités
  - o thrombocytopénie
  - o oligurie
  - o épilepsie

### Diagnostic positif :

- coprocultures + pour E COLI 0157 :H7 (endotoxine Shiga)

### Shigatoxine-1 et l'endothélium :

- se lie à Gb3 sur l'endothélium glomérulaire
- L'expression de la Gb3 est identique chez l'enfant et chez l'adulte
- Le mécanisme de susceptibilité chez l'enfant est inconnu



### Epidémiologie SHU Shigatoxine + :

- 2.1/100.000/an
- Pic < 5 ans surtout les mois d'été chauds
- E. Coli 0157 : 3-7 % sporadique et 20 % épidémique
- Shigatoxine positive dans les selles pendant des semaines

### Facteurs de risque pour un SHU après une diarrhée Shigatoxine + :

- fille < 5 ans
- diarrhée sanglante
- fièvre et vomissements
- leucocytose
- **Prise d'antibiotiques** pour cette diarrhée !!!

### Evolution SHU-STox + :

- 50 % dialyse
- 75 % transfusions
- 25 % atteintes neuro (convulsions, coma...)
- 3-5 % de mort à la phase aigue
- IRC au long terme fréquente

### Atteintes rénales résiduelles chez les enfants SHU-STox + :

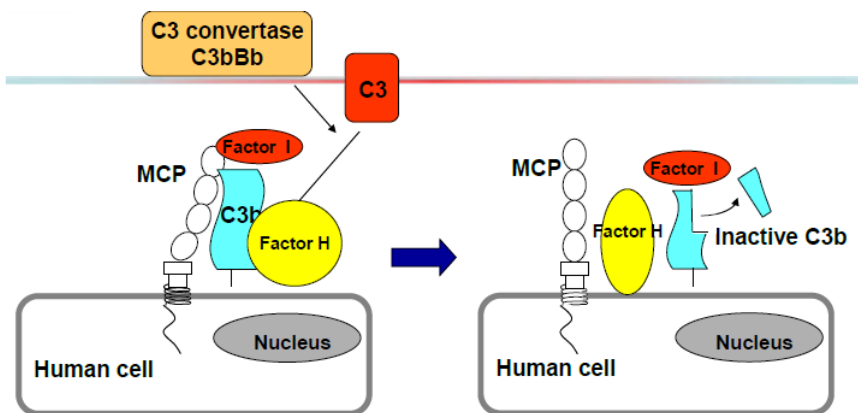
- 3-18 % IRC terminale
- 10-40 % IRC, protéinurie et HTA
- La durée de la phase anurique prédit l'évolution :
  - o Si anurie < 10 jours : IRC dans 7.5 % des cas
  - o Si anurie > 16 jours : IRC dans 42.5 % des cas

### Traitement du SHU-STox + :

- Traitement supportif :
  - o Dialyse – ACE – contrôle de la PA
- Antibiotiques
  - o Oui si sepsis
  - o Oui si diarrhée à shigella type 1
  - o Autre cas : non !
- Aucun intérêt :
  - o Héparine
  - o Agents fibrinolytiques
  - o Transfusions de plaquettes
  - o Plasmaphérèse ou infusion de plasma
  - o Immunoglobulines IV
  - o Antioxydants
  - o Stéroïdes
  - o Vincristine
  - o splénectomie

## Le syndrome urémique et hémolytique atypique (SHU STox -)

- la majorité des cas sont dus à une activation continue de la voie alterne du complément lié à un déficit génétique de certaines protéines de régulation : **FACTEUR H**, **FACTEUR I** ou **MCP**
  - o Lors de l'activation de la voie alterne du complément, le C3 est clivé par la C3-convertase en C3b qui va alors se fixer sur la cellule cible.
    - Le Facteur H inhibe l'activité de la réaction à la surface cellulaire
    - Le Facteur I est une protéase qui clive le C3b en C3b inactif
    - Le MCP agit comme un co-facteur du facteur I
- Certains cas sont dus à des Ac qui altèrent l'action de ces protéines de régulation
- Dans certains cas la transplantation foie + rein est le traitement causal (remplacement des inhibiteurs du système de Compléments manquants)
- 1/2 des cas sont des formes familiales et 1/4 des cas des formes sporadiques.



Upon activation of the alternative pathway C3 is cleaved by the C3 convertase to C3b with deposits on target cells

Factor H inhibits the activity of the reaction at the cell surface.

Factor I is a serine protease that cleaves C3b to inactive C3b

MCP acts as a cofactor for factor I-mediated cleavage of C3b to inactive C3b