



# Les matinales de la SFNV: Microangiopathies thrombotiques



**Pr Igor Sibon**  
Neurologie  
CHU Bordeaux



**Dr Jehane Fadlallah**  
Immuno-hématologie  
CNR-MAT

**SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
NEURO-VASCULAIRE**



# Liens d'intérêt

Pr Igor Sibon

- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Astra-Zeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis, Novonordisk, Sanofi, Servier.
- Intérêts indirects : Astra-Zeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis, Novonordisk, Sanofi, Servier.

Dr Jehane Fadlallah

- Aucun

*« Sanofi ne recommande en aucun cas l'usage des produits en dehors de leurs indications approuvées. Merci de consulter le résumé des caractéristiques du produit avant de le prescrire. Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement, et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique. »*

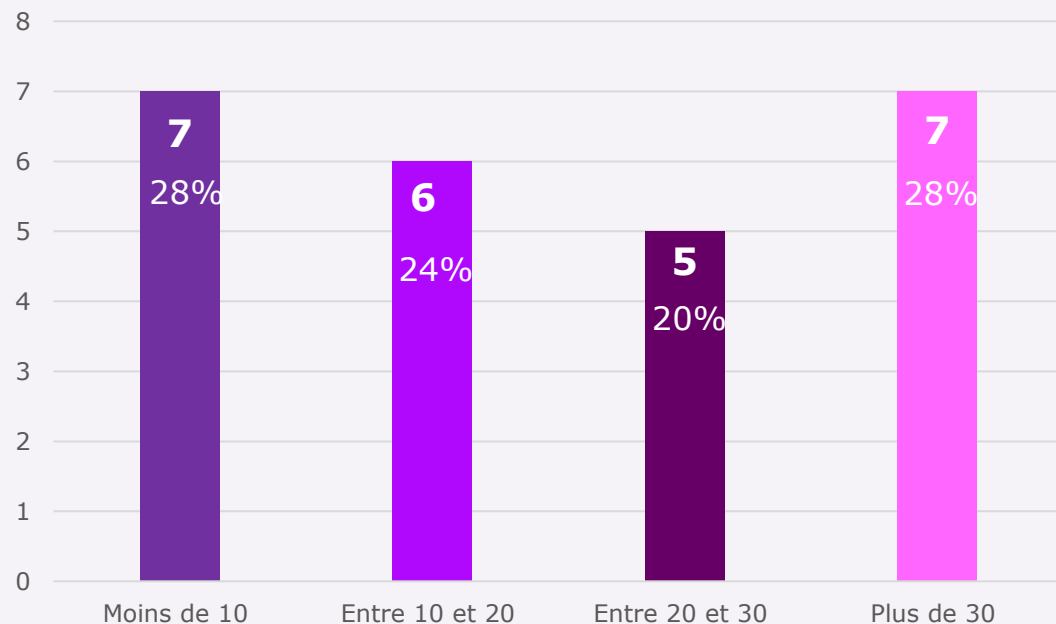


Enquête auprès des neurologues vasculaires  
concernant la fréquence des accidents  
ischémiques associés à une anomalie de la NFS  
chez le sujet jeune (<50ans) / sans comorbidités

- Enquête auprès des 139 responsables des UNV
- 14 questions
- **Diffusion** : 05.09.2022 – 10.10.2022
- **25** répondants (17 %)
- Enquête anonyme; absence d'information sur les centres répondants



**Au cours des 12 derniers mois, combien avez-vous eu de patients, de moins de 50 ans, sans comorbidités, présentant un accident ischémique cérébral de cause indéterminée ?**

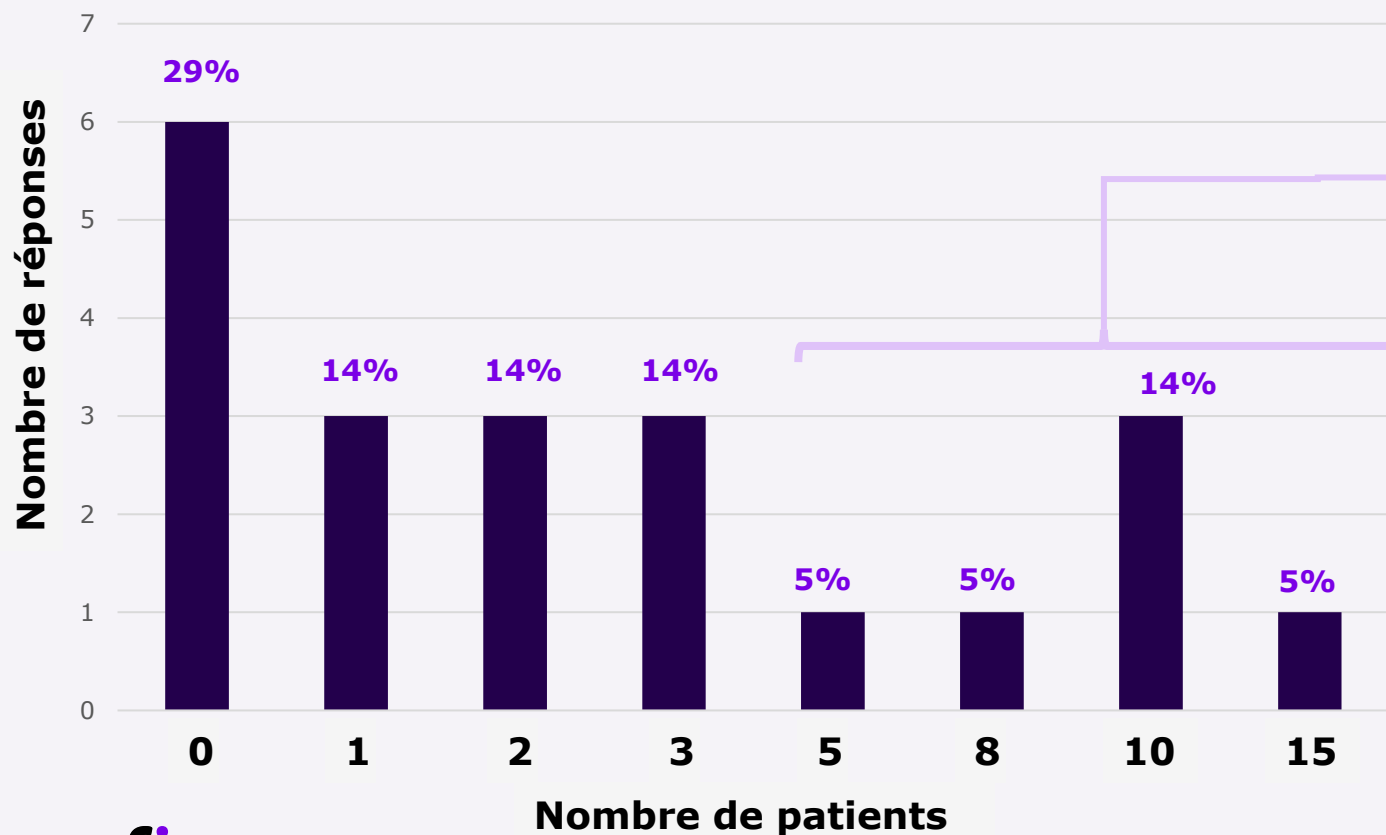


**72%** des répondants > **10 patients**

**A partir de quand parler d'un IC de cause indéterminée ?**



**Parmi ces patients de moins de 50ans, présentant un accident ischémique cérébral, vus au cours des 12 derniers mois, combien avaient une anémie associée (<13 g/dL chez l'homme / <12g/dL chez la femme) :**



**71%** des répondants ont constaté la présence d'une anémie associée à l'AVC

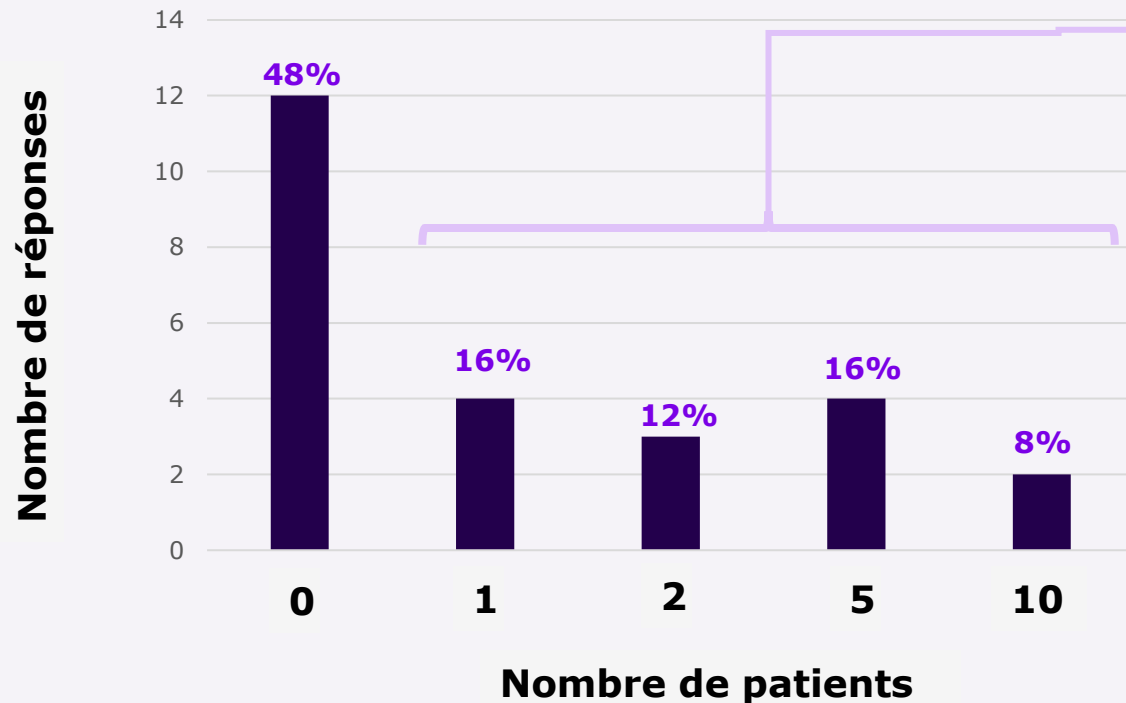
dont **30%** chez **plus de 5 patients**

**Fréquent ?  
Biais de rappel ?**

*CH Bayonne: sur 1 an:  
140 avec Hb < 12g/dL à l'admission*



**Parmi ces patients de moins de 50ans, présentant un accident  
ischémique cérébral, vus au cours des 12 derniers mois, combien  
avaient une thrombocytopénie associée (<150G/L) :**



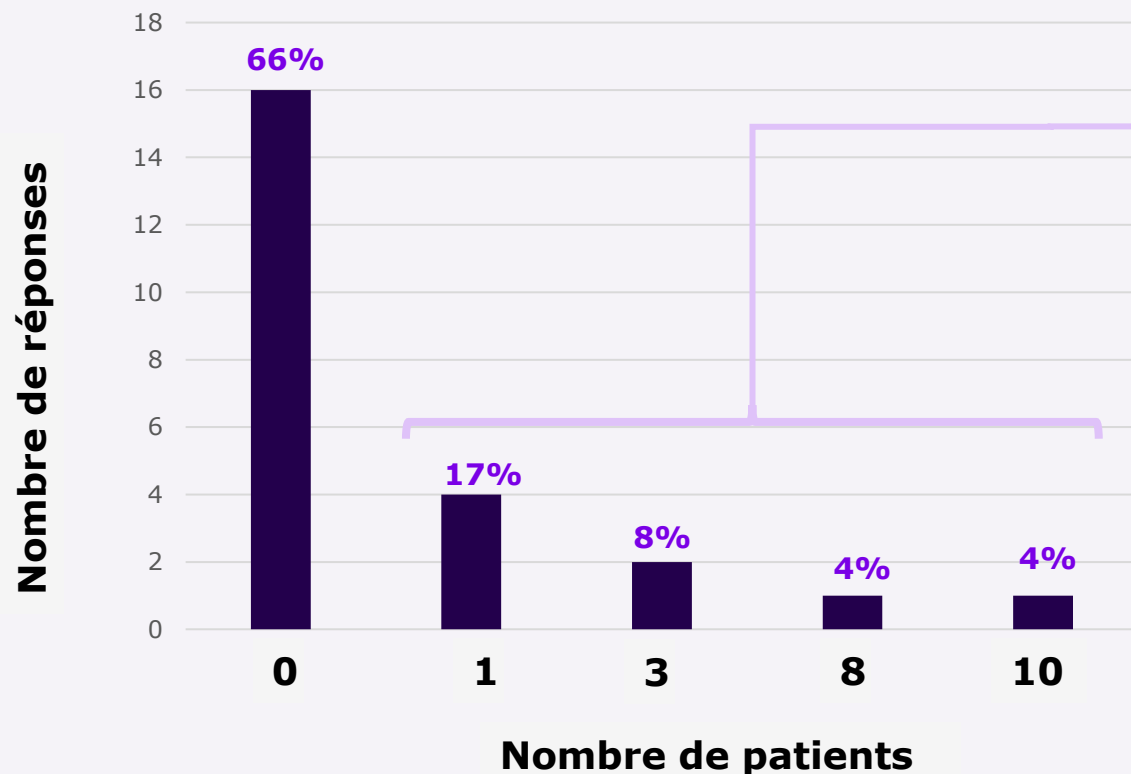
**52%** des répondants rapportent  
au moins 1 patient avec  
thrombopénie

**Peu fréquent  
Biais de rappel ?**

*CH Bayonne: 1 an:  
45 avec  $plq < 150$  G/L à l'admission*



**Parmi ces patients de moins de 50ans, présentant un accident  
ischémique cérébral, vus au cours des 12 derniers mois, combien  
avaient une anémie + thrombocytopénie associées**



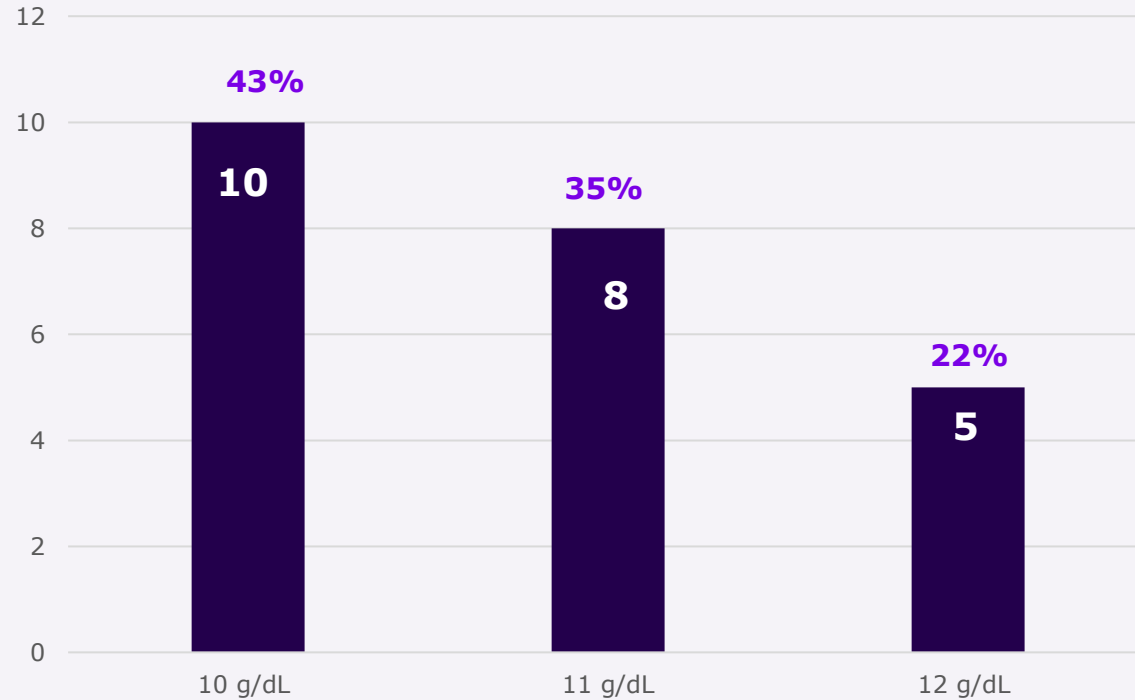
**34%** des répondants estiment avoir observé l'association anémie + thrombocytopénie au cours de la dernière année

*CH Bayonne: 1 an:  
10 avec plq < 150 G/L + Hb < 12g/dl  
à l'admission*

**L'association thrombocytopénie +  
anémie chez le sujet jeune avec un  
IC doit être un signe d'alerte de  
MAT**



Dans ce contexte; à partir de quel seuil d'hémoglobine demandez-vous une exploration d'anémie? g/dL



**43%** n'explorent qu'une anémie inférieure à **10 g/dL**

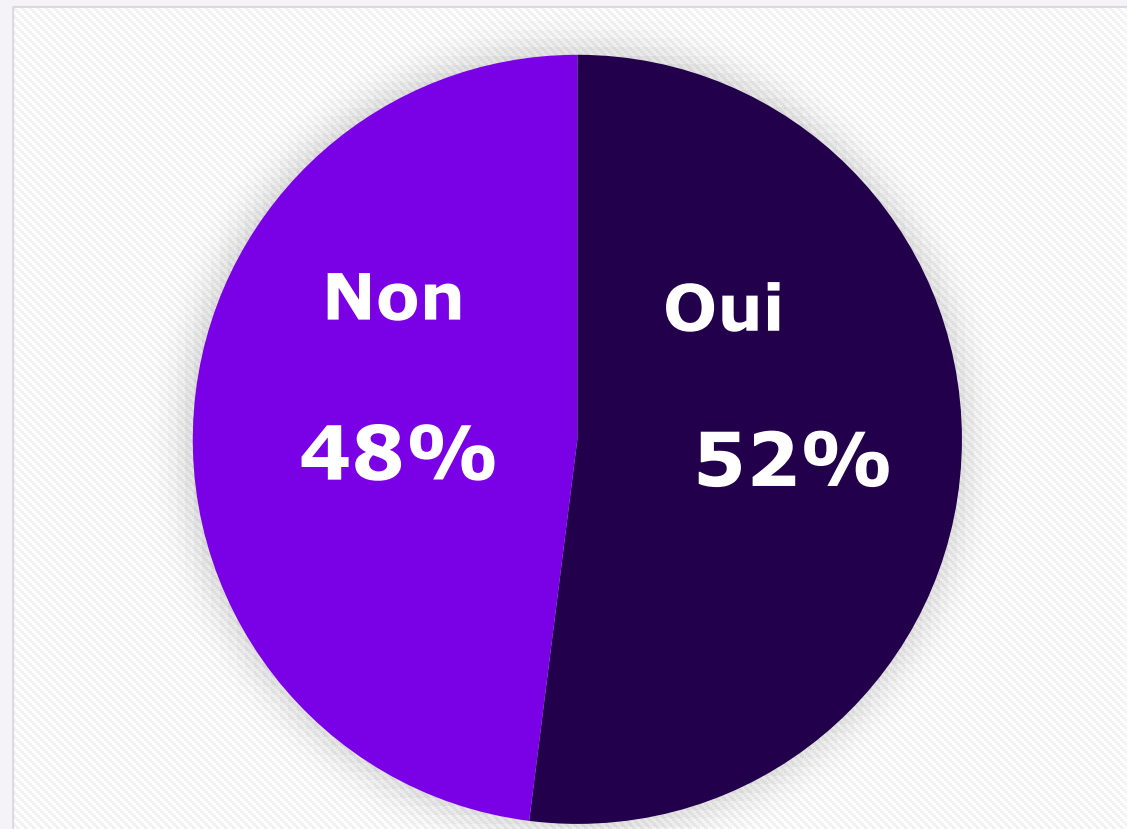
### Alerte

- 1-Carence martiale : prothrombotique...
- 2-Carence B9/B12: hyperhomocystéinémie
- 3-Anémie hémolytiques ???
- 4-Hémopathies ??





**Dans ce contexte; une anémie hémolytique est-elle-systématiquement explorée?**



**Rappel: Bilan Anémie**

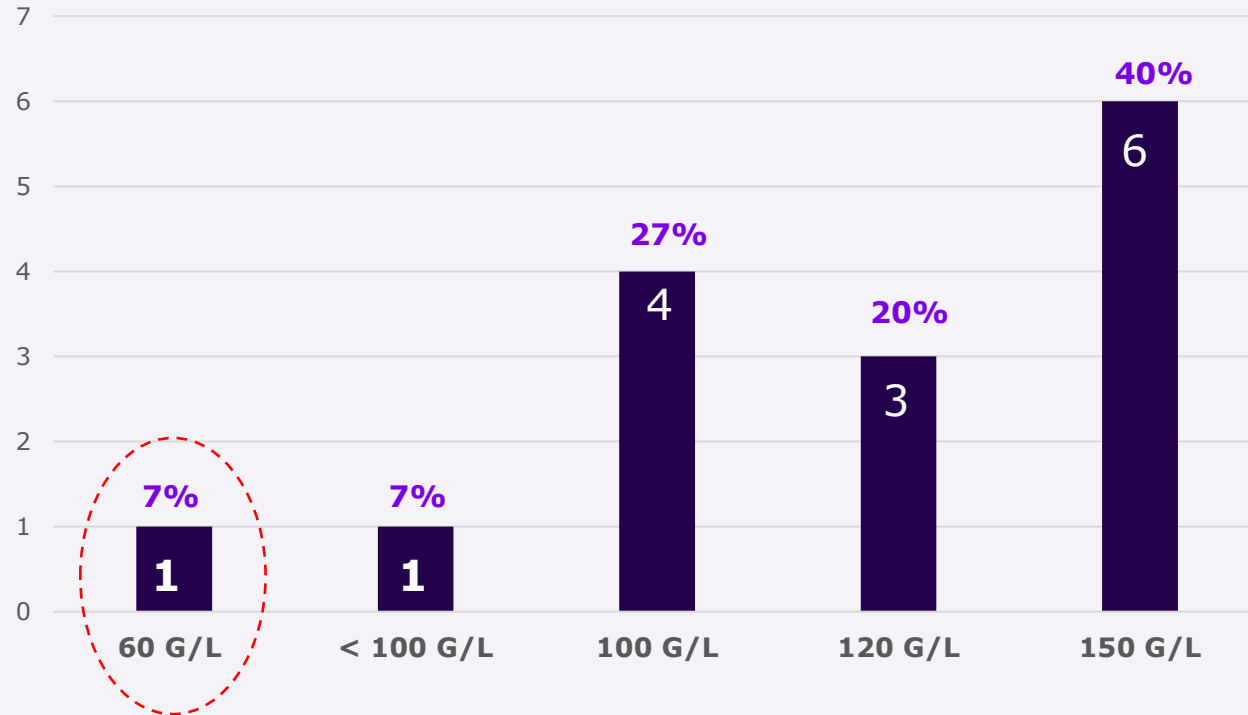
Bilan Fer / B12-B9

Réticulocytes

Marqueurs hémolyse



**Dans ce contexte; à partir de quel seuil de plaquettes demandez-vous une exploration à la recherche d'une thrombocytopénie? G/L**

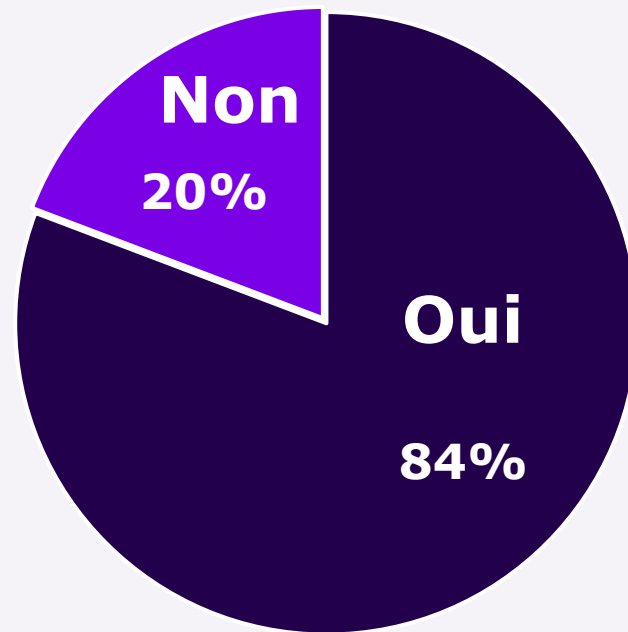


Une plus grande sensibilité à la présence d'une thrombopénie

Avis d'expert: seuil à 150 ou 100 G/L ?



**Dans ce contexte; une thrombocytopénie est-t-elle systématiquement explorée?**

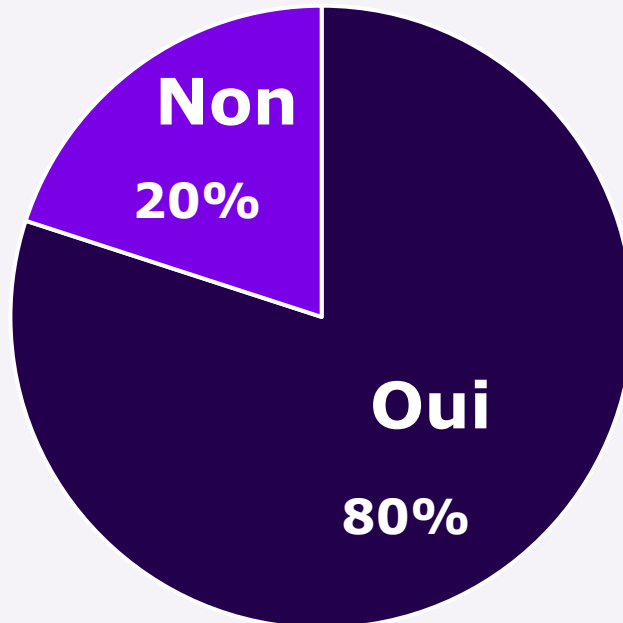


L'exploration de thrombocytopénie dans un contexte d'accident ischémique cérébral chez le sujet jeune est systématique pour la majorité des répondants

**Bonne sensibilisation !**



**Dans ce contexte; est-ce que l'évolution de la NFS est systématiquement suivie?**

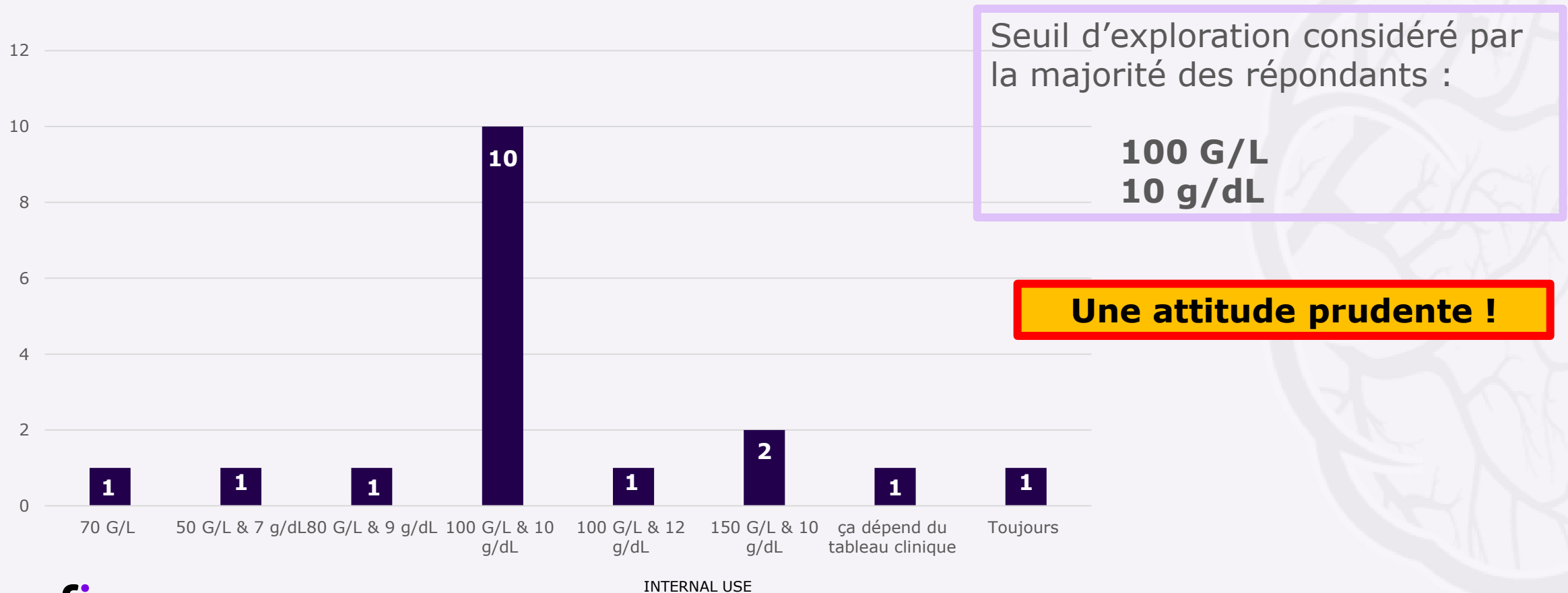


L'exploration de de l'évolution de la NFS dans un contexte d'accident ischémique cérébral chez le sujet jeune est systématique pour la majorité des répondants

**Quelle fréquence optimale de surveillance?**

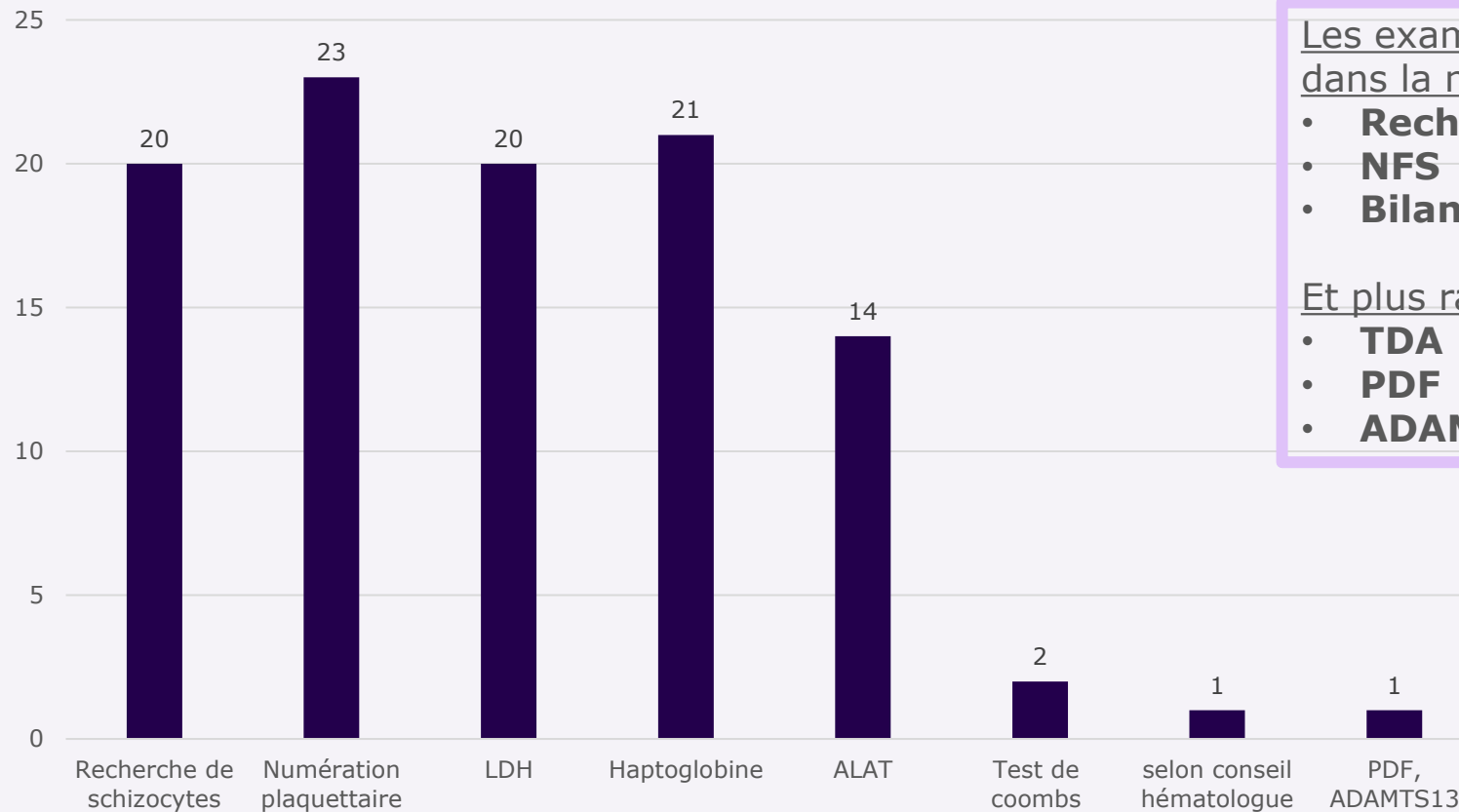


## A partir de quels seuils de plaquettes et d'hémoglobine faites-vous appel à un référent hématologue dans ce type de situations ?





## Devant une anémie associée à une thrombocytopénie dans le cadre d'un AVC chez un patient de moins de 50 ans, demandez-vous systématiquement :



Les examens suivants sont demandés dans la majorité des cas :

- Recherche de schizocyte
- NFS
- Bilan d'hémolyse

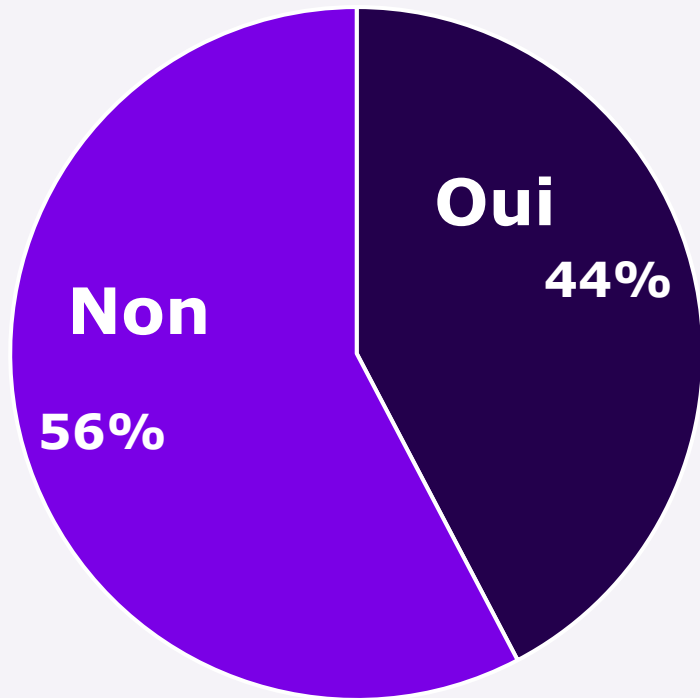
Et plus rarement :

- TDA
- PDF
- ADAMTS13

**Quelle probabilité d'ADAMTS-13 bas avec schizocytes négatifs?**



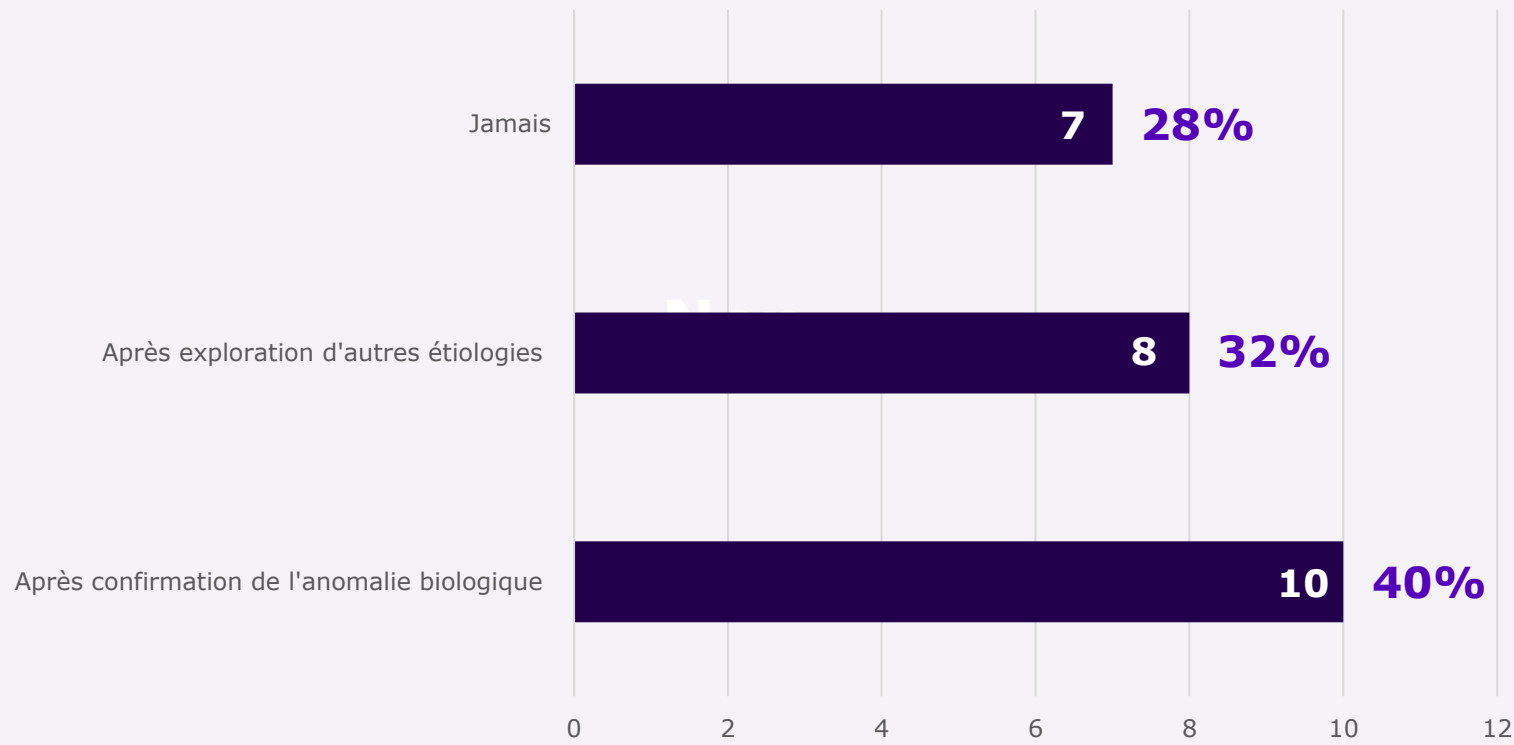
**Est ce que le dosage de l'activité d'ADAMTS13 fait partie de vos pratiques d'investigation face à un AVC associé à une thrombocytopénie +/- anémie chez un sujet de moins de 50 ans ?**



**Une sous-utilisation  
des dosage...un sur-  
risque de  
méconnaissance du  
diagnostic?**



## Concernant le dosage de l'activité de l'ADAMTS13; le demandez-vous :

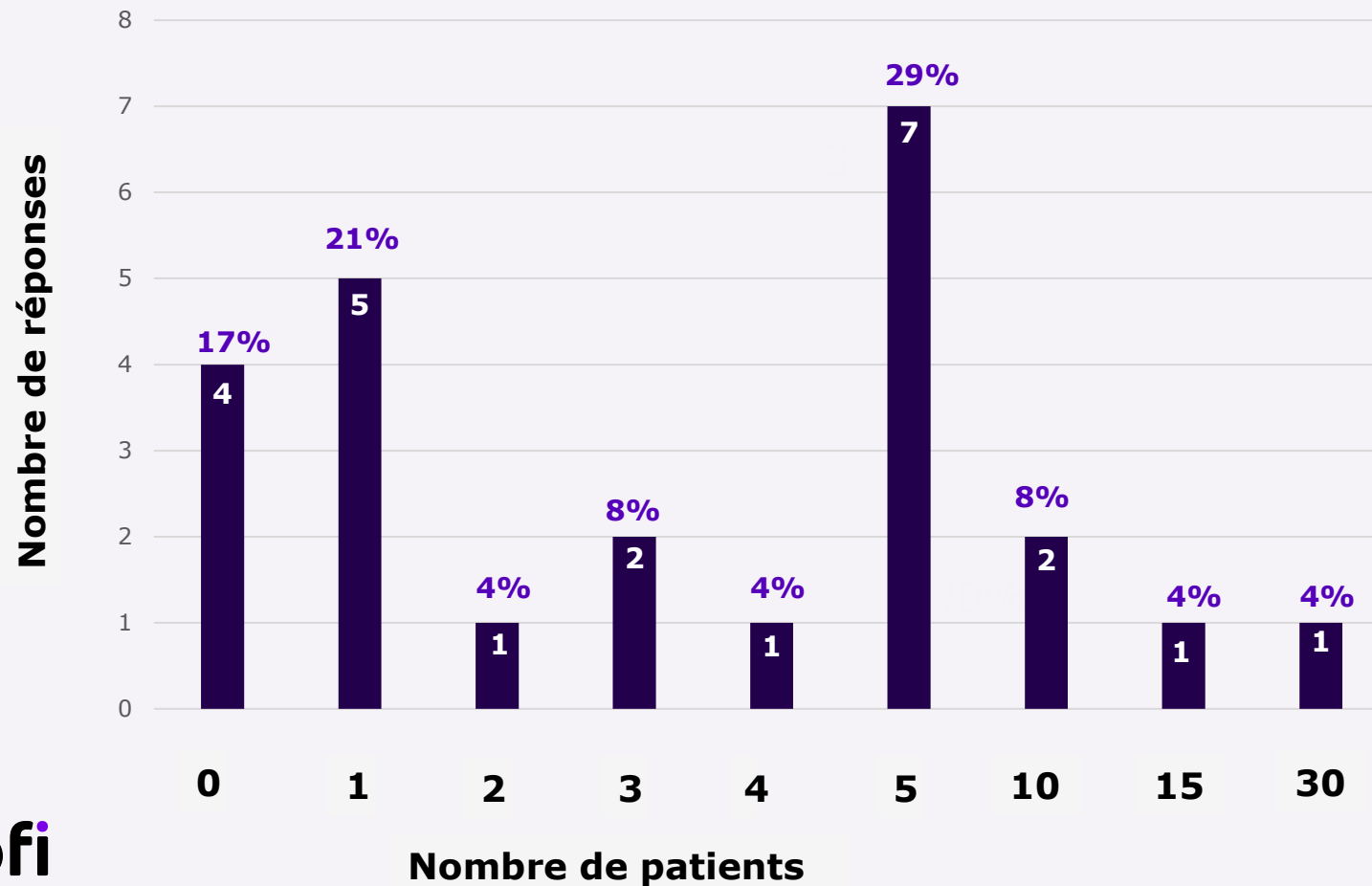


**Quel risque de retard de prise en charge ?**  
...  
**Aucun si application des critères de prise en charge thérapeutique**  
...





## Combien de fois avez-vous évoqué le diagnostic de PTT (Purpura Thrombotique Thrombocytopénique) au cours des 5 dernières années ?



**Hétérogénéité des sensibilités individuelles au diagnostic de PTT**

# Mr R., 82 ans, 2019

## ➤ Antécédents

- Lymphome folliculaire diagnostiqué en 2011
  - R-CHOP x6 + R x12 -> RC en 2013
  - Rechute en 2015 -> R x4 + R-Bendamustine x6 -> RC en 2016
- Thrombose de la veine iliaque en 2011 + EP en 2013 : bilan de thrombophilie négative
- Aucun traitement au long cours
- Ancien ingénieur, droitier, autonome à domicile, Gym 1h/jour

# Mr R., 82 ans, 2019

## 25/05/2019 : A domicile

- Hypersialorrhée et faiblesse du membre supérieur gauche
- Transfert immédiat en USINV via l'alerte thrombolyse



## 25/05/2019 : USI NV du premier hôpital : J1

- Paralysie du membre supérieur gauche et parésie du membre inférieur gauche, dysathrie, paralysie faciale
- IRM cérébrale : cf images
- Plq 22 G/L, Hb 12.7g/dl, créatinine 100µmol/L, troponine +
- Pas de thrombolyse, Aspirine 250mg/j



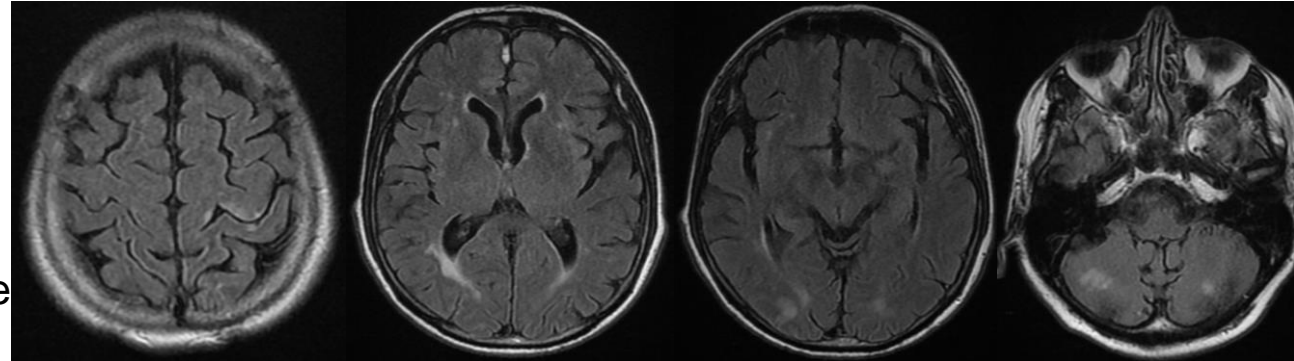
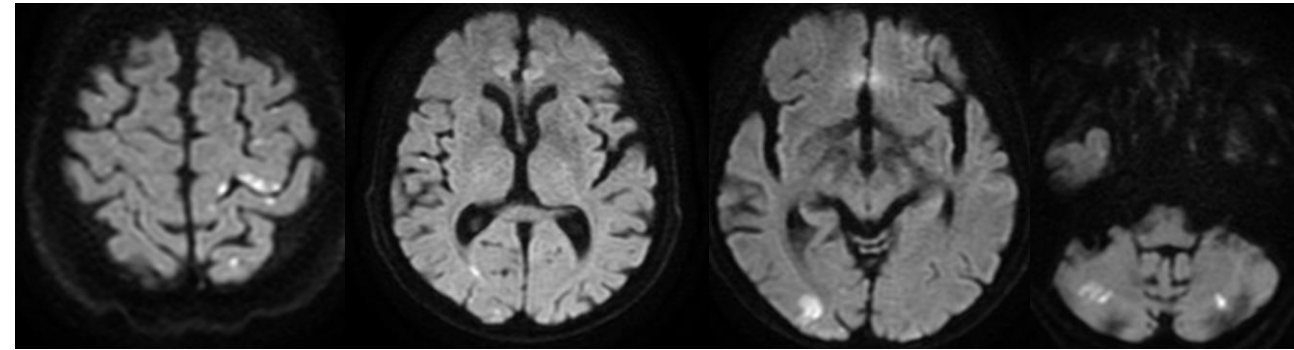
## 26/05/2019 : USI NV du premier hôpital : J2

- AC/FA à ETT normale : Anticoagulation curative/Beta-
- Biologiquement : Hb 10,6g/dL, Plq 7 G/L, Créatinine 160



## 27/05/2019 : USI NV du premier hôpital : J3

- Dégradation neurologique : Hémiparésie gauche
- Scanner cérébral : Absence de transformation hémorragique



# Mr R., 82 ans

## 28/05/2019 : Transfert en réanimation médicale : J4

- GCS 15 avec hémiparésie G et paralysie faciale centrale G
- Absence de syndrome hémorragique



- Diagnostic de PTT sévère avec atteintes neurologique, rénale et cardiaque

## 31/05/2019 : Confirmation biologique ADAMTS 13<5% et Anticorps anti ADAMTS 13 positifs :J7



## 03/06/2019 : Transfert en immunologie clinique J10

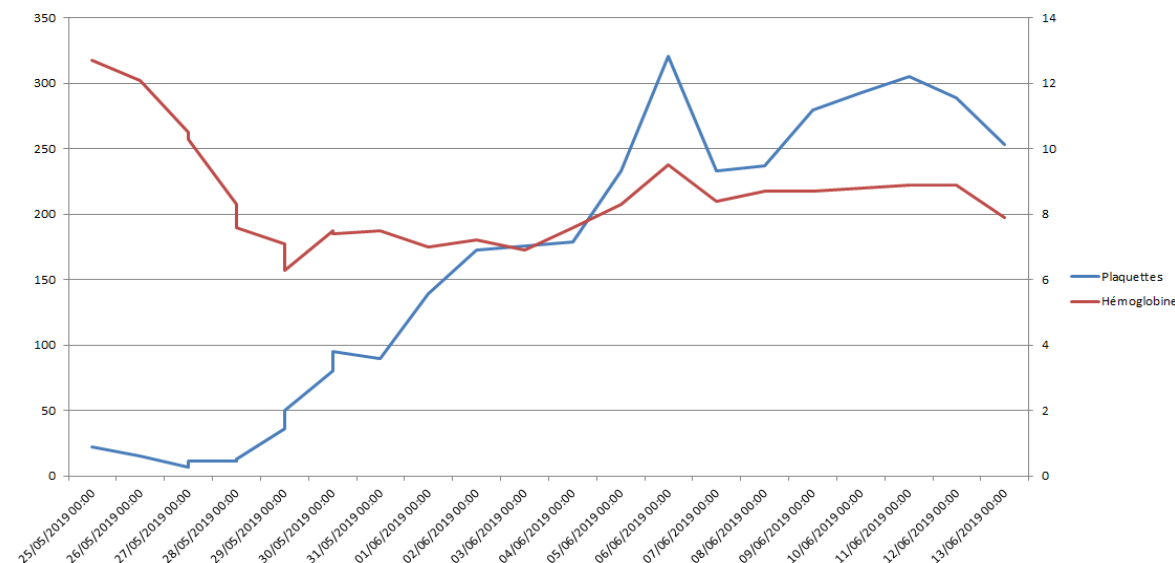
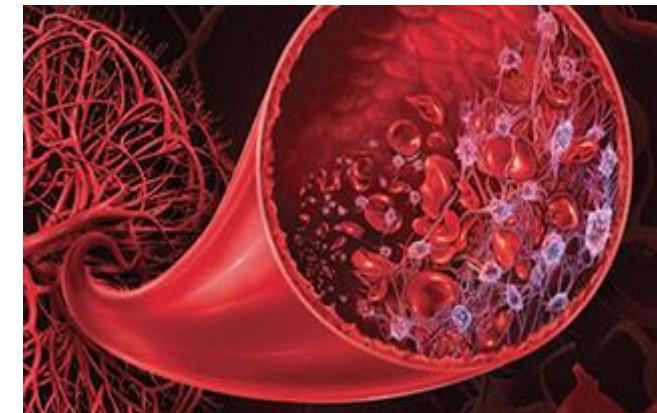
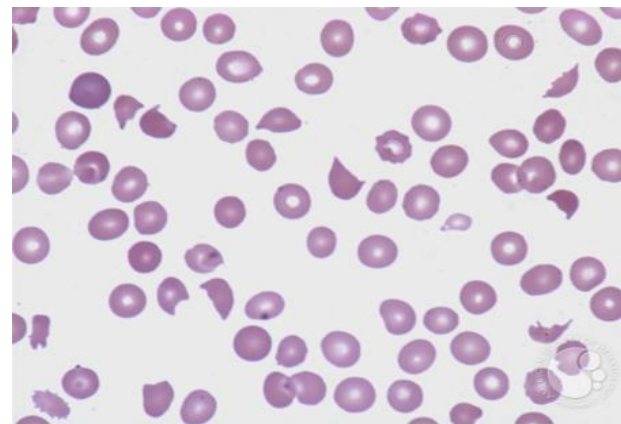
- Résolution de l'insuffisance rénale
- Négativation de la troponine
- Amélioration neurologique



## 09/08/2019 : Réévaluation en consultation : M3

- Parésie du Membre supérieur gauche séquellaire
- Reste normal, ADAMTS 13 normalisée

**sanofi**



8 EP quotidiens

Methylprednisolone 1mg/kg/d

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> D1-4-7-14

Caplacizumab 10 mg/d

# Mme K, 42 ans, 2022

- Aucun antécédent, G1P1, aucun traitement
- 21/09/22 : Hospitalisation pour métrorragies abondantes et epigastralgies associées à une bicytopenie : Hb7,2 g/L, Réticulocytes 124 000, Leucocytes N, Plaquettes 7000/mm<sup>3</sup> Haptoglobine indosable, Bilirubine à 35 micromol/L, LDH 1200
- Diagnostic initial de probable maladie de Biermer indiquant une prise en charge symptomatique et une exploration par EOGD et dosages vitaminiques. Doute sur Anémie hémolytique auto immune → introduction concomittante d'une corticothérapie.

# Mme K, 42 ans

- 24/09/22 : Apparition brutale d'un déficit neurologique focal: dysarthrie + paresthésies du MSD résolutives en quelques heures : J1



Diagnostic d'AIT (TDM cérébral+ Angio TDM des TSA Normaux) : Acide acétylsalicylique/IPP



- 25/09/22 : Récidive de la dysarthrie/ Hypoesthésie du MSD et Hypoesthésie de l'hémicorps G : J2



Nouveau scanner sans anomalie : Transfusion de 8 CGR et 2 CPA



Obnubilation et confusion : Traitement anti épileptique



26/09/22 : Transfert en USINV à Orléans :J3

# Mme K, 42 ans

- 26/09/22 : USINV GCS 9 EEG Normal, NFS Hb 7,8g/dL, Plaquettes 8000/mm<sup>3</sup>/LDH 2344, schizocytes 5%, Bilirubine 53 micromol/L, Troponine 283



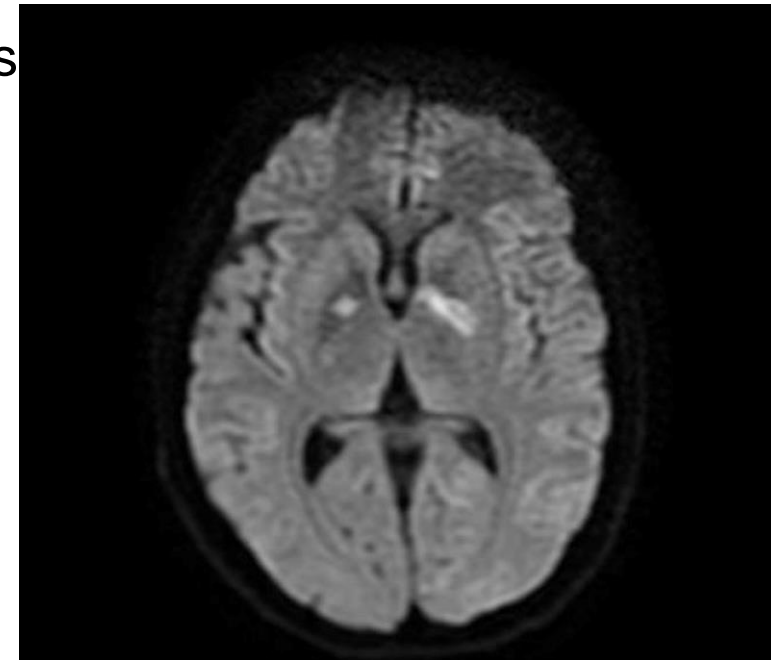
Réanimation : IOT sur critères neurologiques et Dobutamine pour dysfonction myocardique sévère



Transfert en réanimation médicale à Saint Louis



**Diagnostic : syndrome de MAT+ atteinte d'organes (SNC et cœur) = PTT  
jusqu'à preuve du contraire : NE PAS ATTENDRE LE DOSAGE  
D'ADAMTS 13= Echanges plasmatiques/corticothérapie immédiatement**



# Immune-Thrombotic Thrombocytopenic Purpura is a Rare Cause of Ischemic Stroke in Young Adults: Case Reports and Literature Review

*Tomich et al., J Stroke C VD 2018*

Author	Sex	Age	History of possible TTP (delay)	Remarkable medical history	Neurologic presentation	Imaging findings	Additional organ involvement	Triggering factor	Initial platelet count (G/L)	Lowest platelet count (G/L)
Fernandez-Pajarin et al.	F	41	-	-	Fluctuating aphasia, right hemiparesis and hemianopsia	Left MCA stenosis, no IS on diffusion sequence	NC	NC	27	NC
Idowu et al.	F	48	TTP (8 years)	IS 8 and 6 years before due to TTP relapses	Dysarthria, left hemiparesis and hemianopsia	Multifocal IS, with proximal right MCA occlusion	NC	NC	113	97
Cogez et al.	F	34	Fluctuating thrombo-cytopenia (3 years)	Cryptogenic IS and CRAO for 3 years	Transient right hemiparesis and hypoesthesia	Left frontal IS	Renal	Pregnancy	25	NC
Scheid et al.	M	46	HUS (2 years)	-	Transient aphasia	Multifocal IS	NC	NC	<20	NC
Rojas et al.	F	29	-	Multifocal IS 2 months before	Transient aphasia and right hemiparesis	No IS	NC	-	19	NC
Downes et al.	F	40	TTP (4 years)	-	Left paresis	Right MCA IS	-	NC	239	160
	F	42	TTP (9 years)	IS due to TTP relapses	Right paresis and aphasia	Left MCA IS	NC	NC	220	154
Bellante et al.	F	51	TTP (4 months)	Thyrotoxicosis 4 months before	Left paresis and dysarthria	Right MCA IS	-	-	-	-
Sevy et al.	F	30	Thyrotoxicosis	-	NC	Right MCA IS on proximal occlusion	NC	-	252	25
George et al.	F	38	-	-	Left-sided weakness and ataxia, then dysarthria and right numbness	Multifocal IS	NC	NC	237	28
Imanirad et al.	F	40	-	-	NC	Multifocal IS	NSTEMI 10 days before with right coronary thrombus	NC	54	34
	F	25	-	PCA IS	NC	New left PCA IS	NC	Pregnancy	222	27
	F	58	TTP (34 months)	NC	NC	Multifocal IS	NC	NC	180	85
Tsai et al.	F	36	TTP (8 years)	NC	Right paresis and dysarthria	Left MCA IS	NC	NC	normal	6
Case 1	M	33	-	-	Diplopia, ataxia	Cerebellar IS	-	Pertussis	-	-
			vaccination	80	33					
Case 2	M	67	TTP (40 years)	Renal insufficiency	Right hemiparesis, dysarthria, aphasia	Multifocal IS	-	-	113	103
Case 3	F	43	Transient thrombocytopenia (8 months)	4 early miscarriages	Left hemiparesis, hemianopsia and dysarthria	Multifocal IS; proximal occlusion of right MCA	-	-	95	36

**Pentade: 0 %**

**Hémolyse + thrombopénie : 41 %**

**Age moyen ≈ 43 ans**

**AVC multifocal = 35 %**

**Une occlusion proximale n'est pas un critère d'exclusion du diagnostic**



Author	Platelet evolution	Initial hemoglobin count (g/dL)	Lowest hemoglobin count (g/dL)	Biological hemolysis (delay)	ADAMTS 13 activity	Presence of an inhibitor	Diagnostic delay	Intra-venous thrombo-lysis	Treatment	Refractory TTP-Relapses
Fernandez-Pajarin et al.	NC	8.3	NC	NC	2.20%	NC	NC	-	CS + PE	-
Idowu et al.	Normali-zation	13.2	11.1	+	16%	-	3 days	+ / and mechanical thrombectomy	PE	-
Cogez et al.	Normali-zation	10.5	NC	+	< 5%	+	3 years after first stroke, 1 day after admission	-	CS + FFP	-
Scheid et al.	Relapses	NC	NC	NC	< 5%	+	-	-	CS + PE + Defibrotide + splenectomy	+
Rojas et al.	Relapses	9	NC	+	< 5%	+	2 months	-	CS + PE, RTX, Cyclosporine	-
Downes et al.	Normal	9.3	NC	+	11%	+	-	-	PE + FFP	+
	Normal	11.1	10	-	12%	+	-	-	PE	+
Bellante et al.	Normali-zation	10	NC	+	< 3%	NC	-	-	CS + thyrotoxicosis treatment	-
Sevy et al.	Normali-zation	14.3	8.2	+ (8 days)	<5%	>150 U/mL	8 days	+ / and heparinotherapy	PE	+
George et al.	NC	NC but mention normal	NC	+	<5%	NC	1 month	-	CS + PE	-
Imanirad et al.	Normali-zation	11.9	11.7	+	<5%	+	10 days	-	CS + PE	+
	Normali-zation	12.3	9.4	+	<5%	-	7 months	-	CS + PE	+
	Normali-zation	14	NC	+	<5%	+	-	-	CS + PE + RTX	-
Tsai et al.	Relapses	normal	NC	+ (3 weeks)	<5%	+	3 mois	-	CS + cyclophosphamide	+
Case 1	Normali-zation	14	12.3	+ (5 days)	<5%	38 U/mL	5 days	+	CS + PE	-
Case 2	Relapses	12	11.3	-	<5%	> 93 U/mL	5 months	-	RTX	-
Case 3	Normali-zation	13	6.9	+ (2 days)	<5%	636 U/mL	1 day	- / mechanical thrombectomy	CS + PE + RTX	+

**Activité ADAMTS  
13 faible +++**

**Délais  
diagnostics  
longs...hors  
phase aigue**

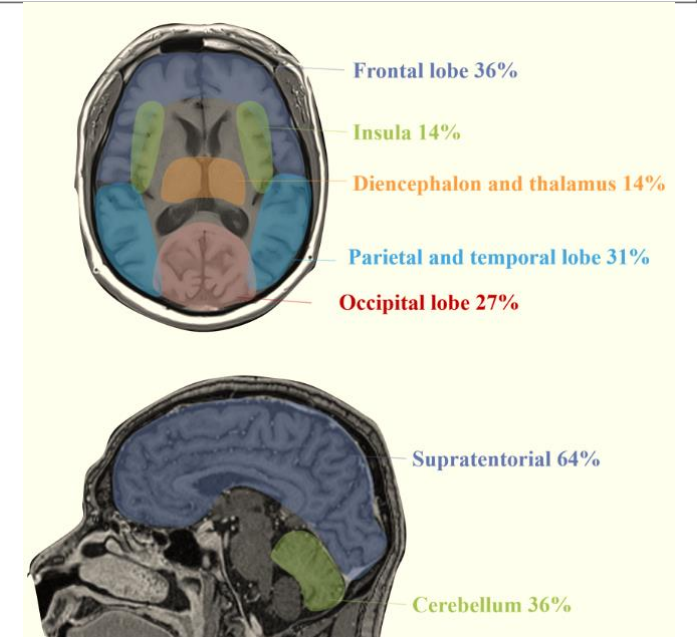
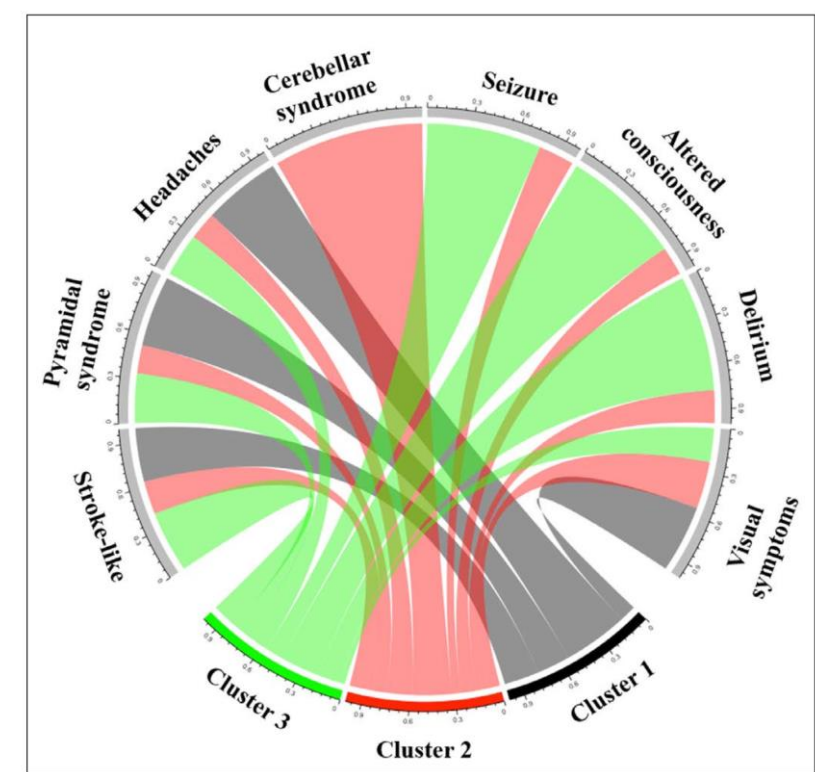
**Taux de rechute :  
47 %**

Abbreviation: CRAO, central retinal artery occlusion; CS, cortico steroids; FFP, fresh frozen plasma; HUS, hemolytic uremic syndrome; IS, ischemic stroke; IV ig, intravenous immunoglobulin; MCA, middle cerebral artery; NA, non applicable (case report before the identification of the antibody); NC, not communicated; PCA, posterior cerebral artery; RTX, Rituximab.

# Pattern of Brain Injury in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Precaplacizumab Era

Mirouse et al., Crit Care Med 2021

Characteristics	Cluster 1, n = 47	Cluster 2, n = 22	Cluster 3, n = 39	p
Age, yr, median (interquartile ranges)	37 (27–48)	41 (32–52)	48 (35–54)	0.045
Gender, male, n (%)	13 (28)	4 (18)	12 (31)	0.61
Presence of any comorbidity	28 (59.6)	8 (36.4)	14 (35.6)	0.05
Time since neurologic symptom onset, d, median (interquartile ranges)	8 (3–17)	6 (3–10)	7 (3–21)	0.80
Neurologic signs at admission				
Glasgow Coma Scale, median (interquartile ranges)	15 (15–15)	15 (14–15)	14 (9–14)	< 0.0001
Headaches, n (%)	35 (75)	6 (27)	14 (36)	< 0.0001
Delirium, n (%)	0 (0)	2 (9)	14 (36)	< 0.0001
Seizure, n (%)	0 (0)	5 (23)	16 (41)	< 0.0001
Abnormal gait, n (%)	0 (0)	7 (32)	0 (0)	< 0.0001
Dizziness, n (%)	0 (0)	11 (50)	0 (0)	< 0.0001
Altered consciousness <sup>a</sup> , n (%)	0 (0)	4 (24)	18 (58)	< 0.0001
Visual symptoms, n (%)	9 (19)	4 (18)	0 (0)	0.004
Stroke-like symptoms, n (%)	18 (38)	12 (55)	21 (54)	0.62
Pyramidal syndrome, n (%)	16 (34)	4 (18)	12 (31)	0.38
Cerebellar syndrome, n (%)	0 (0)	6 (27)	0 (0)	< 0.0001
Cerebral imaging, n (%)				
Changes on CT scan/performed	1/10 (10)	3/12 (25)	5/26 (19)	0.67
Changes on MRI/performed	10/28 (36)	9/15 (60)	8/24 (33)	0.21



# Quand évoquer un PTTi devant un AVC ?

**AVC (IC ou HIC ou TVC)  
+  
Thrombopénie  
+/-  
Anémie Hémolytique**

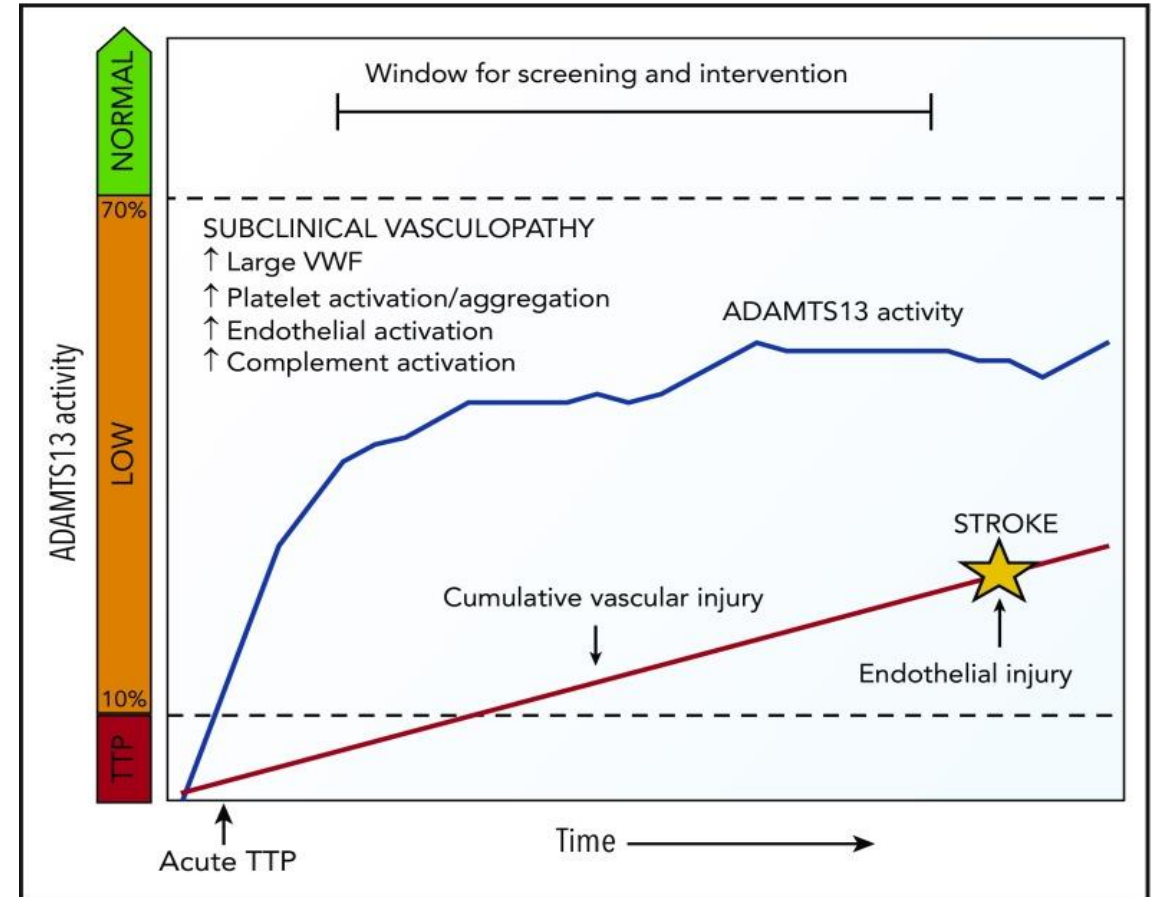
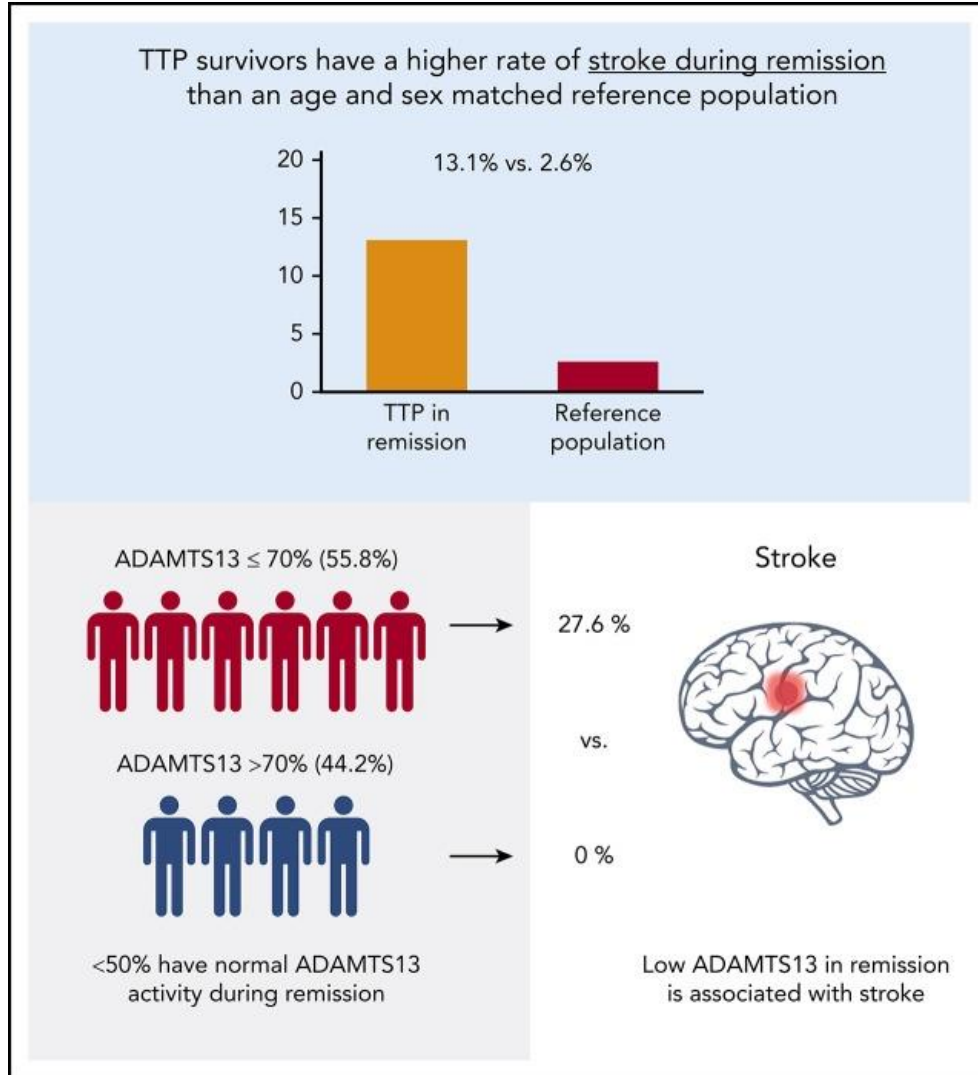
**Infarctus cérébral  
Cryptogénique  
récidivants**

**Infarctus cérébral  
récidivant  
sous antithrombotique  
biologiquement efficace**

*Sujet âgé:  
Contexte de cancer et/ou  
maladie autoimmune ?*

# Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors

Upreti et al., Blood 2019



---

**ÉVALUER**  
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

**Purpura  
thrombotique  
thrombocytopénique  
- Exploration  
d'ADAMTS-13**

Version pour parties prenantes

•  
MERC  
•

sanofi