

PROTOCOLE MAT DE L'ADULTE EN REA AU CHANGE 2020

I. MAT ? oui si association des critères si dessous

- **Anémie hémolytique** (effondrement haptoglobine, augmentation LDH et bilirubine libre et réticulocytes > 100 G/L) **mécanique** (schizocytes positif)
- + **thrombopénie**
- ± **atteinte d'organe** (rein, neuro, cardiaque)

Doit être associé avec un bilan de coagulation normal et un test de Coombs érythrocytaire négatif

Attention une carence en vitamine B12, les suites d'une hémorragie sévère avec résorption d'hématome, un syndrome d'Evans et une TIH peuvent faire porter le diagnostic abusif de MAT

QUELLES SONT LES CAUSES DE MAT ?

PTT (l'enjeu du réanimateur)

Activité ADAMTS 13 < 10 %

> EP en urgence

AUTRES MAT

MAT secondaire

Activité ADAMTS 13 > 10 %

- CIVD
- Inf° systémique (HIV, CMV, endocardite, palu, babesiose, aspergillose, ...)
- Néoplasie métastatique
- Transplantation de cellules souches
- Transplantation organe solide
- Grossesse (Prééclampsie, HELLP)
- HTA maligne
- Connectivite (LED, crise rénale sclerodermique, SAPL)
- Déficit sévère en vit B12

Traitement étiologique

Pas d'indication EP en première intention, à discuter au cas par cas avec centre de référence

Autres MAT PRIMAIRES

Activité ADAMTS 13 > 10 %

- Induit par des médicaments (Immune ou dose dépendante)
- Médié par le métabolisme ou la coagulation

SHU typique

Activité ADAMTS 13 > 10 %

Associé à une toxine (shigatoxine, ...), diarrhée sanglante souvent

- Pas d'intérêt des EP
- Discuter Eculizumab dans forme grave

SHU atypique

Activité ADAMTS 13 > 10 %

- Associée à une anomalie de la voie alterne du complément (Ac anti facteur H, ...)
 - EP à faire en première intention (Intérêt des EP dans certaines formes)
 - Intérêt de l'eculizumab (à discuter +++)
- Non associée à des anomalies du complément

II. PTT ? (= déficit sévère en ADAMTS13) très évocateur si

- Pas de contexte de MAT secondaire (éliminer HTA maligne, CIVD sur sepsis, néoplasie métastatique, greffe de moelle, crise rénale sclérodermique, ...)
- Thrombopénie < 30 G/L
- Créatininémie < 200 µmol/l

Ou en cas de PLASMIC score ≥ 5

	Points*
Platelet count < 30 × 10 ⁹ per L	1
Haemolysis variable†	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV < 90 fL‡	1
INR < 1.5	1
Creatinine < 2.0 mg/dL	1

INR=international normalised ratio. MCV=mean corpuscular volume. *Score of 0–4 denotes low risk for severe ADAMTS13 deficiency; score of 5 denotes intermediate risk; score of 6 or 7 denotes high risk. †Reticulocyte count > 2.5%, or haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin > 2.0 mg/dL. ‡< 9.0 × 10¹⁰ L.

Table 3: The PLASMIC score for prediction of thrombotic microangiopathy associated with severe ADAMTS13 deficiency

ATTENTION

- Une atteinte cardiaque (troponine positive)
 - Une atteinte cérébrale
- sont des signes de gravité

Créatininémie < 2mg/dl = < 177 µmol/l

III. BILAN MAT (cf enveloppe dans le bureau de coordination avec tubes et bons pré-cochés)

- Biologie de diagnostic et du retentissement:
 - NFS, réticulocytes, frottis avec recherche de schizocytes, Haptoglobine, LDH, bilirubine libre
 - Groupe rhésus RAI et Test Direct à l'Antiglobuline (=test de coombs érythrocytaire)
 - Beta HCG si femme
 - Créatininémie, urée, ionogramme sanguin, protéinurie sur échantillon
 - Bilan hépatique, TP TCA fibrinogène
 - Cycle de troponine, ECG
- Bilan étiologique : **avant tout échange plasmatique : pochette (avec tous les tubes, tous les bons pré-cochés et fiches de renseignement clinique à remplir) disponible dans le bureau de coordination**
 - Activité ADAMTS 13, anticorps anti ADAMTS 13 (CHU Grenoble, bon avec renseignement clinique à remplir)
 - Anticorps anti nucléaire, Anticorps anti phospholipide (anti B2GP1, anti cardiolipine , anticoagulant circulant: C3, C4, CH50
 - Sérologie VIH, VHC, VHB, VHE
 - Hémocultures
 - Electrophorèse des protéines sériques
 - Si tableau de SHU typique: coproculture avec PCR shigatoxine dans les selles, ECBU (si SHU sur pyélonéphrite a STEC chez l'adulte)
 - Etude de la voie alterne du complément à congeler et ne sera envoyé au laboratoire d'immunologie du CHU Grenoble que si tableau de SHU atypique créat > 200 µmol/l et thrombopénie peu sévère ; ou si activité ADAMTS 13 non effondrée
- Si grossesse :
 - Si évolution favorable après délivrance (= HELLP) : pas de traitement particulier
 - Si persistance atteinte organe : bilan complet de MAT (ADAMTS13 , anticorps anti ADAMTS 13, Antiphospholipide, voie alterne du complément, ...)

IV. QUEL TRAITEMENT INSTAURER en URGENCE :

1. Si suspicion de PTT (cf n°II) : pronostic vital engagé

- Echanges plasmatique au PFC 60 ml/kg en urgence (dans les 4 à 6 h max après le diagnostic) après pose d'un KT d'EER en JID de préférence
- N-Acetyl cystéine : 10 g/j IVSE
- Corticothérapie 1mg/kg
- Valider (24H/24) avec hématologue ou néphrologue ou CNR MAT l'administration de:
 - Caplacizumab (A commander avec le pharmacien de garde dès le premier EP) : 10 mg IVL avant EP (en pratique avant EP n° 2) puis 10 mg SC/j après chaque EP (à poursuivre jusqu'à 30 j après le dernier EP ou en fonction de l'évolution de l'activité ADAMTS 13)
 - Rituximab IV (protocole 375mg/m² J1 J4 J8 J15) à commencer juste après l'EP numéro 2 ou 3
- Mesures associées :
 - Acide folique 5mg par jour tant que les réticulocytes sont élevés.
 - Transfusion de plaquettes contre indiquée (sauf hémorragie sévère comme une hémorragie intra cérébrale), transfusion non contre indiquée pour les CGR, maintenir une Hb > 70
 - IPP si thrombopénie, corticoïdes ou patient à jeun
 - Prévention thromboembolique (bas + CVI puis HBPM quand plaquettes > 50 g/l)

2. Si MAT (cf. I) sans argument pour un PTT (cf II) et sans argument pour un SHU typique, une MAT secondaire ou une MAT médicamenteuse on évoquera alors un SHU atypique (atteinte rénale sévère et thrombopénie peu sévère) :

- Echanges plasmatiques au PFC 60 ml/kg en urgence après pose d'un KT d'EER en JID de préférence
- Une fois le diagnostic confirmé (ADAMTS 13 > 10 %) discuter rapidement l'Eculizumab (vaccination méningocoque préalable indispensable)

3. Au moindre doute il faut contacter

- **le centre de référence des MAT** : Professeur P. Coppo (06.18.04.43.96) (paul.coppo@sat.aphp.fr)
- **et/ou hématologue/néphrologue du CHANGE**

PRESCRIPTION ECHANGES PLASMATIQUES ET MAT

- Volume d'échange : 1.5 Volume plasmatique soit **60ml/kg de PFC**
- Liquide de substitution : 100% **PFC**
- Anticoagulation : **HNF** : bolus de 50 UI/kg puis 20UI/kg/h
- Débit sang de 100ml/min à 250ml/min selon Fraction filtration maximale à 20%
- Fraction filtrée : Commencer l'EP en augmentant progressivement le débit plasma de manière à augmenter la fraction filtrée de 5% en 5% toutes les 10 min en partant de 5% et sans dépasser 20%.
- Thrombose de filtre : La PTM ne doit pas dépasser 70 mmHg
 - **Si élévation PTM** :
 1. Diminution de la fraction de filtration
 2. Augmentation du débit sang
 3. Bolus HNF et augmenter la vitesse PSE
 4. Rinçage de la membrane
- **Complications des EP au PFC à surveiller** :
 - Allergie au PFC : frissons, hyperthermie, éruption voire choc anaphylactique
 - Citrate dans les poches ; surveillance de l'hypocalcémie et alcalose métabolique
 - TRALI
 - Thrombose filtre, surveillance de l'abord KT central

V. En cas de PTT confirmé (activité ADAMTS 13 < 10 %)

1. TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION

- Echanges plasmatique au PFC 60 ml/kg quotidien jusqu'à rémission clinique (= plaquettes > 150 G/L ≥ 48 h et résolution de l'hémolyse et des défaillances d'organe)
- Prednisone 1 mg/kg pour 21 jours (si forme sévère on peut discuter des bolus de 1 g/j de méthylprednisolone pendant 3 jours)
- N-Acétyl cystéine : 10 g/j IVSE
- Poursuite
 - Caplacizumab (10 mg IVL puis 10 mg SC/j après l'EP ; à poursuivre jusqu'à 30 j après le dernier EP ou en fonction de l'évolution de l'activité ADAMTS 13)
 - Rituximab rapidement (protocole 375mg/m² J1 J4 J8 J15)
- Mesures associées :
 - Acide folique 5mg par jour tant que les réticulocytes sont élevés
 - Transfusion de plaquettes contre indiquée (sauf hémorragie sévère comme une hémorragie intra cérébrale), transfusion non contre indiquée pour les CGR, maintenir une Hb > 70
 - IPP si thrombopénie, corticoïdes ou patient à jeun
 - Prévention thromboembolique (bas + CVI puis HBPM quand plaquettes > 50 g/l)
 - Discuter Kardégic si plaquettes > 50 G/l
 - Prophylaxie anti herpes et pneumocystis à discuter si corticothérapie prolongée

2. TRAITEMENT PTT REFRACTAIRE (= persistance de thrombopénie et de l'hémolyse à J5 d'EP et/ou persistance des défaillances neurologique ou cardiaque)

- Allo Dr hématologue CHANGE ou CNR MAT
- Si Caplacizumab et Rituximab donnés en première ligne :
 - Intensifier les EP à deux séances quotidiennes
 - Bolus de corticoïdes 1 g/j pendant 3 jours
 - Discuter adjonction vincristine, cyclophosphamide
 - Splénectomie en dernier recours

PRISE EN CHARGE DES AUTRES FORMES DE MAT

- **SHU atypique** (Anomalie de la voie alterne du complément qui est toujours activée par défaut d'inhibition ou activation permanente, induisant des lésions endothéliale lié au complexe d'attaque membranaire c5-b9)
 - = MAT sans contexte avec atteinte rénale et faible thrombopénie
 - Prélever biologie de la voie alterne du complément avant tout EP (cf. III)
 - Traitement :
 - EP au PFC (épuration des anticorps anti facteur H, élimination et substitution des protéines du complément mutées)
 - Discussion d'éculizumab avec hématologue/néphrologue ou CNR MAT
- **SHU post infectieux :**
 - TTT anti HTA
 - Antibiotique en urgence (C3G) que si pyélonéphrite/bactériémie a STEC ou infection à shigella
 - Pas d'indication d'antibiotiques dans SHU STEC post diarrhées
 - Pas d'indication d'échanges plasmatiques, discussion éculizumab si évolution non favorable grave (forme neurologique)
- **MAT secondaire :**
 - Pas d'Indication d'échange plasmatique en 1ère intention, à discuter cependant au cas par cas avec hématologue ou néphrologue ou CNR MAT

MAT et Grossesse

I. Etiologies

- HELLP syndrome : **MAT hépatique seule**, les autres défaillances d'organe sont les sièges de lésions ischémiques sans thrombi et de bon pronostic : ttt délivrance placentaire. Diagnostic différentiel (stéatose aigue gravidique)
- Toujours éliminer une coagulopathie sur saignement (CIVD)
- Etiologies rares :
 - Penser au SHU atypique devant IRA sévère post partum avec Pqtt < 100 sans atteinte cérébrale ou hépatique ; poussée possible en post partum jusqu'à 4 mois. Possible aussi durant la grossesse du premier au troisième trimestre
 - Penser PTT devant thrombopénie sévère avec atteinte neurologique (2/3), une atteinte rénale peu sévère et pas d'atteinte hépatique, le plus souvent durant la grossesse (2^e et 3^e trimestre +++) , mais post partum possible)
- En pratique avis spécialisé indispensable (CNR MAT ou Dr Daguindau 6950 (hématologie CHANGE).
 - En post partum le diagnostic de PTT/SHU atypique est difficile du fait de facteur confondant fréquent (contexte d'hémorragie ou de preeclampsie/HELLP)

II. Aide diagnostique pour différencier HELLP des MAT révélées par la Grossesse

1/ **Antécédent immunologique** : Lupus, sd anti phospholipide, membre de la famille dialysé (SHU atypique)

2/ **la chronologie** :

- **Avant 20 SA** : cause placentaire exclus (pas de HELLP possible) donc MAT indépendante de la grossesse
- **Après 20 SA** :
 - 2^e et 3^e trimestre : plutôt PTT (mais possible en post partum)
 - post partum jusqu'à 4 mois : SHU atypique par mutation voie alterne du complément
 - HELLP jusqu'à 7 jours post partum

3/ **Y a-t-il une atteinte hépatique ?** HELLP le plus probable

4/ **la délivrance a – t – elle permis une évolution favorable ?**

- **Se laisser 48-72h d'évolution avant de débiter les EP**
- Pour un HELLP nadir des plaquettes à 27h et > 100G/L à J3
- Donc si absence d'évolution favorable a 48-72h et thrombopénie persistante sans atteinte hépatique, penser à une MAT révélée par la grossesse. Ne pas tenir compte dans les 72h de la récupération rénale qui ne signe pas l'étiologie (nécrose tubulaire ou MAT)

III. Prise en charge :

- **bilan biologique avant tout EP cf fiche MAT**
- **Contrôle tensionnel** : labétalol, nifédipine ou méthyl dopa
- Les inhibiteurs du système rénine angiotensine sont contre-indiqués pendant la grossesse. L'énalapril peut être utilisé chez une femme qui allaite, sauf si l'enfant est prématuré ou présente une insuffisance rénale.
- **Supplémentation en B9 systématique**
- **Transfusion de CGR possible** si anémie mal tolérée, **Contre indication aux transfusions de plaquettes**
- **Délivrance si HELLP**, pas d'EP ni éculizumab ni corticoïdes
- **Echanges plasmatiques sans délivrance** si MAT autre qu'un HELLP