



AVC
Normandie

SAPL actualités

Pr Sébastien MIRANDA

Médecin vasculaire

Service de médecine interne

CHU de ROUEN

19 juin 2025

Déclaration des liens d'intérêts

Nom de l'orateur: Sébastien MIRANDA

☒ J'ai un ou plusieurs lien(s) d'intérêt

Consultant - Alliance BMS-PFIZER

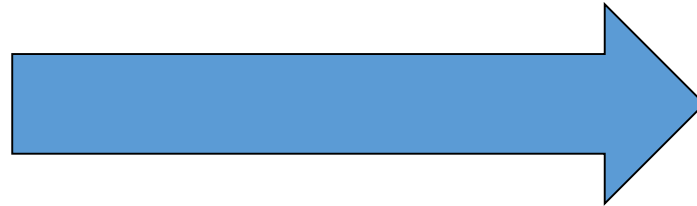
Consultant - LEO Pharma

SAPORO révisé

"Je ne dois pas passer à côté"

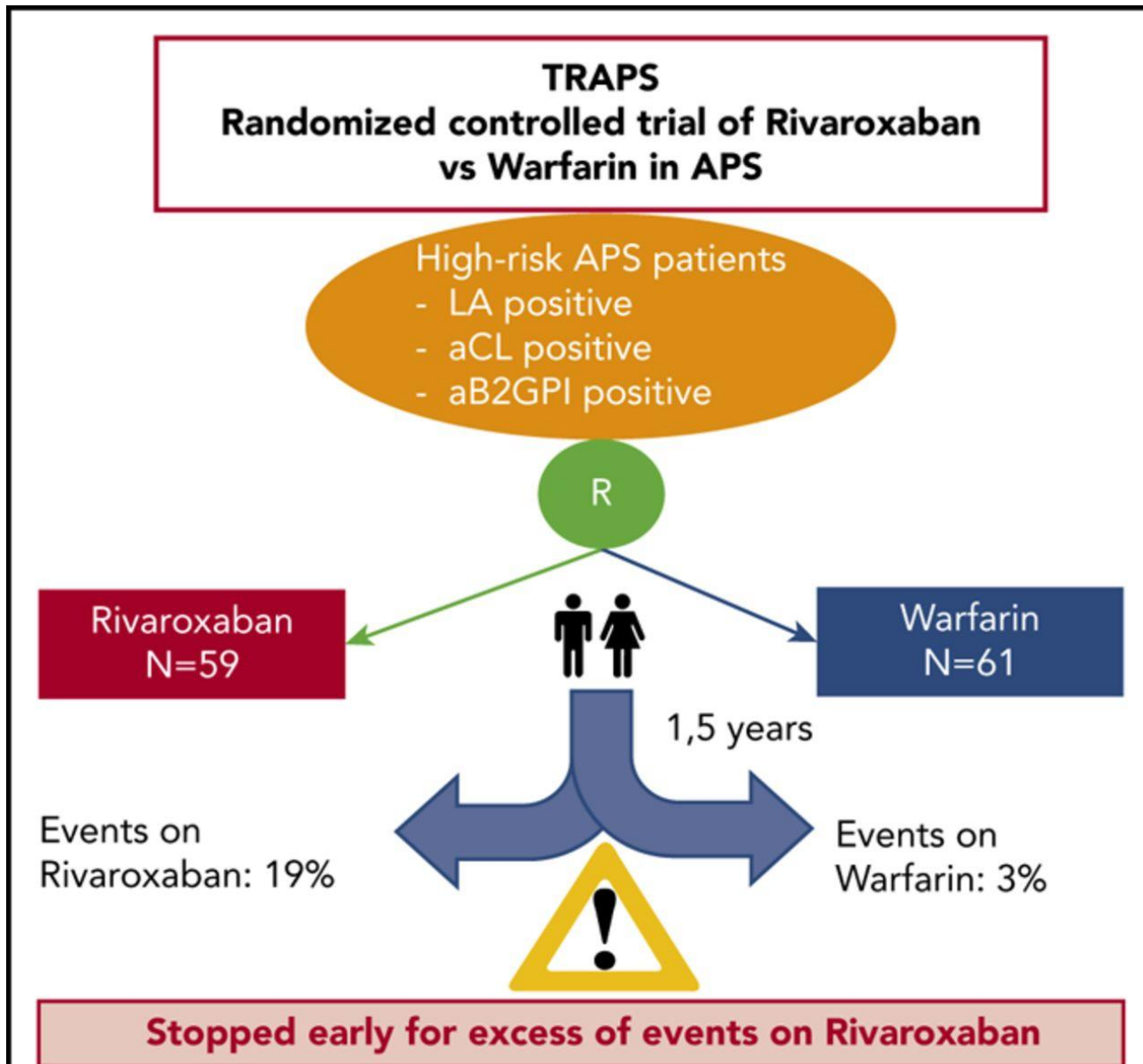
- Evènement thrombotique veineux-artériel

- Biologie SAPL
 - aCL/ABET/ACC
 - Persistant
 - Taux significatif



SAPL thrombotique

Conséquence du "j'y crois pas mais..."



Recommandation AVK en 1ère intention

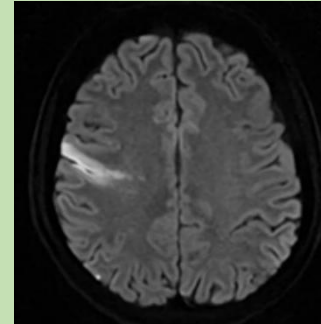
Durée non limité dans le temps

Evenement thrombotique + biologie SAPL

Femme de 30 ans
TVP fem pop unique
COP
+
LAC isolé, persistant

Femme de 43 ans
**SCA coronaires discrètement
irrégulières**
Tabac et hyperchol
LAC + IgM aCL

Femme de 26 ans



Thrombopénie 80G/L
Triple positivité

Homme de 45 ans
AVC sylvien gauche
IgG –aCL titre significatif

ACR/ EULAR 2023

Entry Criteria^(a)

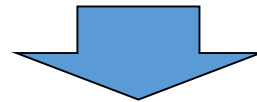
At least one documented^(b) clinical criterion listed below (domains 1-6)

plus

A positive antiphospholipid antibody (aPL) test
(a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti- β_2 -glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM])
within three years^(b) of the clinical criterion

Domain 1 — Macrovascular (venous thromboembolism)

Venous thromboembolism (otherwise unexplained*) (by appropriate testing): Includes (but is not limited to) pulmonary embolism, deep vein thrombosis of the legs/arms, splanchnic thrombosis, cerebral venous thrombosis, and retinal vein thrombosis/occlusion.

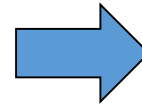


*Refer to online supplemental section 4 for the definition of “otherwise unexplained,” which requires the exclusion of “equally likely” or “more likely” causes based on investigator’s judgement. Clinical domain items with an “equally or more likely” cause should not be scored (note: venous thromboembolism and cardiovascular risk factors required for Domains 1 and 2 scoring are not reasons for exclusion).

Le SAPL est-il le diagnostic le plus probable ?

Evenement thrombotique + biologie SAPL

Femme de 30 ans
TVP fem pop unique sous COP
+
LAC isolé



Facteur favorisant majeur

La recherche de SAPL n'aurait pas dû être faite

On peut exclure le diagnostic de SAPL

Tt AOD 3 mois

CI COP

Si grossesse : prophylaxie HBPM

Evenement thrombotique + biologie SAPL

Femme de 43 ans
**SCA coronaires discrètement
irrégulières**
Tabac et Hyperchol
LAC + IgM aCL



Risque CV modéré (selon ACR/EULAR)



D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])

AT with a high-risk CVD profile^(c)

2

AT without a high-risk CVD profile^(c)

4



**D7. aPL test by coagulation-based functional assay
(lupus anticoagulant test [LAC])**

Positive LAC (single – one time)

1

Positive LAC (persistent)

5



SAPL
AVK
"à vie"

Evenement thrombotique + biologie SAPL

6 ans après - savoir réévaluer

49 ans

Récidive SCA INR 2,4

+/-Tabac - Hyperchol

Lp(a) = 552 nmole/L <75

LAC + IgM aCL



Augmentation du risque
=
hyperchol familiale HTZ

On exclut le diagnostic de SAPL

Renforce tt athérome

AAP +/- riva 2,5 + statine + PCSK9...

Evenement thrombotique + biologie SAPL

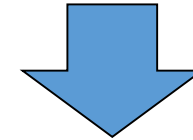
6 ans après - savoir réévaluer

Homme de 45 ans
AVC sylvien gauche

IgG –aCL titre significatif



Dans le bilan :
Découverte d'un FOP large



RCP FOP 2021
Si SAPL pas de fermeture
poursuite AVK

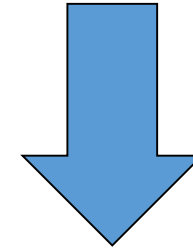
Evenement thrombotique + biologie SAPL

Homme de 45 ans
AVC sylvien gauche

IgG –aCL titre significatif



Dans le bilan :
Découverte d'un FOP large



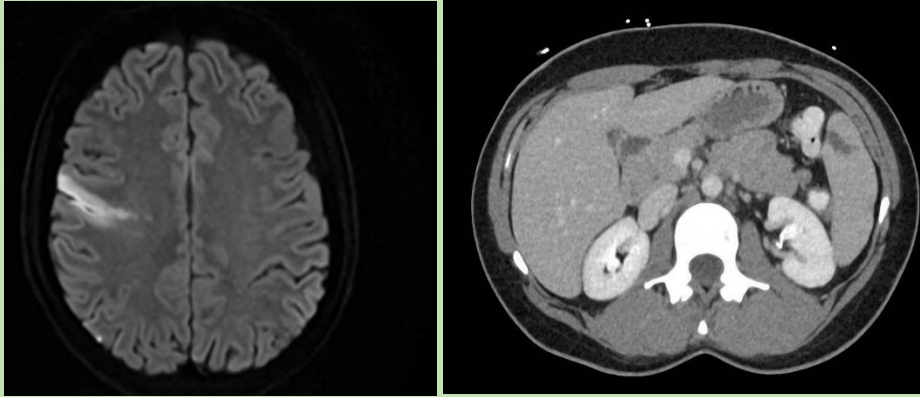
Rediscussion 2024 :
Arrêt AVK
Fermeture FOP



Rediscussion 2024 :
Autre facteur majeur expliquant l'AVC que
le SAPL

Le SAPL existe-t-il ?

Femme de 26 ans



Thrombopénie 80G/L
Triple positivité

Recherche cause emboligène

- monitoring
- ETT + bulles
- crosse aorte

Recherche Thrombopénie centrale

- Absence de carence
- Autres lignées normales



OUI il existe



Chez qui faire une recherche de SAPL ?

- PAS SYSTEMATIQUE
- Exceptionnellement urgent
 - Suspicion de CAPS
 - Atteintes multiples artère veine et microcirculatoire
 - Thrombopénie profonde
 - Insuffisance rénale aiguë
 - MATT
 - Hémorragie intra alvéolaire

Dosage dans de bonnes conditions

- Risque de faux positif/négatif du LAC
 - tt Anticoagulant
 - Phase aigüe de thrombose
 - Grossesse évolutive
 - Tube mal rempli

Chez qui faire une recherche de SAPL ?

- Thrombose artérielle ou veineuse non provoquée et sujet jeune +++
 - si épisodes thrombotiques récidivants non expliqués
 - si association **thromboses artérielles – veineuse ou obstétricales**
 - Si éléments orientent vers "SAPL maladie" : microcirculatoire (livedo, thrombopénie, valvulopathie)
 - Si maladie auto immune associée
 - Site veineux atypique

Conclusion

1. Rationnaliser la demande d'anticorps !
2. Prendre le temps de faire le dosage dans de bonnes conditions
3. Interprétation des résultats en fonction des critères



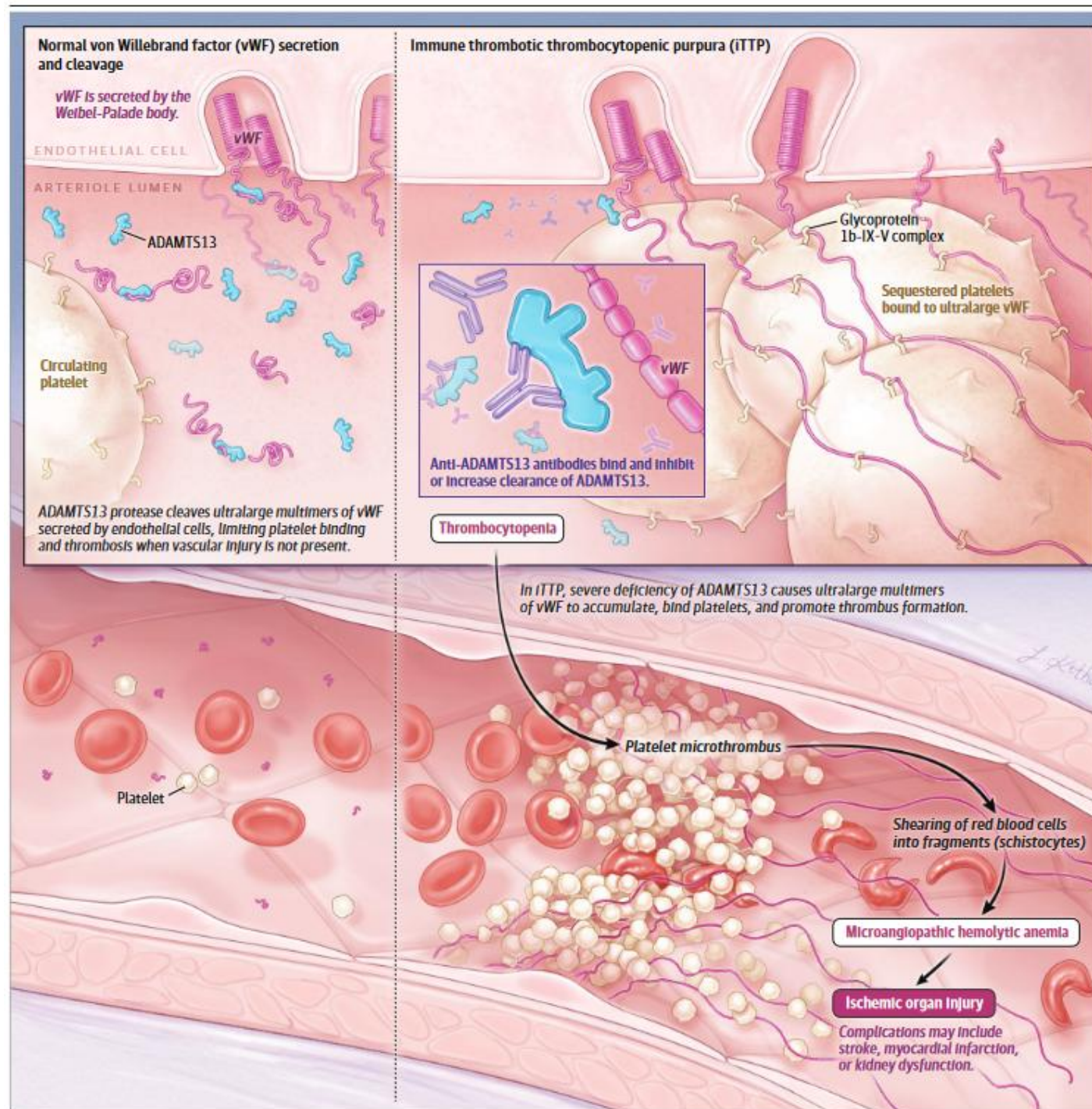
AVC
Normandie

PTT

Pr BENHAMOU / Dr Sandrine VALADE/ Pr MIRANDA

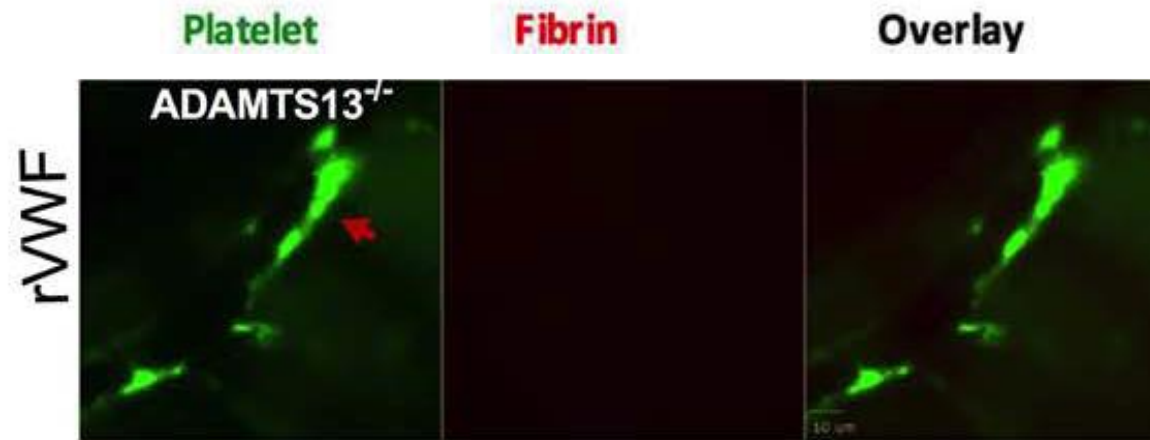
Médecine interne/Réanimation/Médecine vasculaire

19 juin 2025



Physiopathologie: modèle animal

- Souris ADAMTS13^{-/-}, injection IV de placebo ou rVWF à fortes doses
- Etude de la microcirculation en temps réel avec plaquettes marquées (fluorescence)
- Groupe rVWF: formation de **thrombi** et occlusion vasculaire (**fibrine absente**)



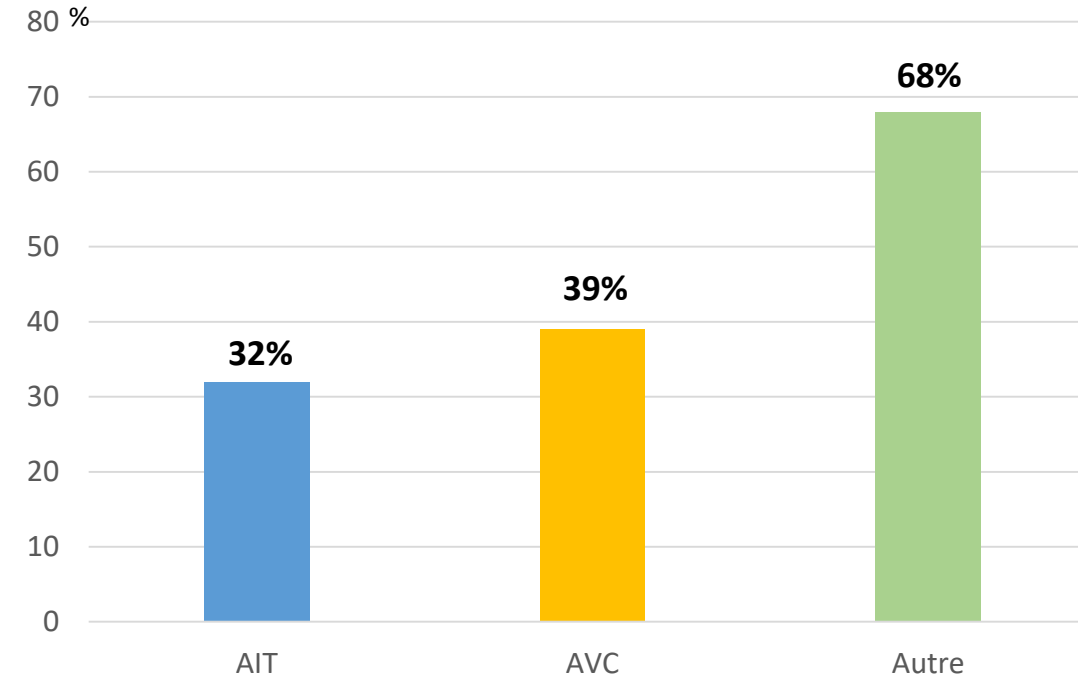


AVC

Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura

Erika Tarasco,^{1,2} Lukas Bütikofer,³ Kenneth D. Friedman,⁴ James N. George,⁵ Ingrid Hrachovinova,⁶ Paul N. Knöbl,⁷ Masanori Matsumoto,⁸ Anne Sophie von Krogh,^{9,10} Isabella Aebi-Huber,^{1,2} Zuzana Cernakova,¹¹ Magdalena Górská-Kosicka,¹² Katarzyna A. Jalowiec,¹ Carlo R. Lariadèr,¹³ Zoltán Prohászka,¹⁴ György Sinkovits,¹⁴ Jerzy Windyga,¹² Bernhard Lämmle,^{1,15} and Johanna A. Kremer Hovinga^{1,2}

- n = 87 patients (Hereditary TTP Registry)
- Suivi médian = 4,2 ans
- 131 épisodes aigus chez 43 patients
- Incidence annuelle = 0,36
- **22% d'épisodes neurologiques**
- Prophylaxie par FFP insuffisante pour prévenir les évènements aigus





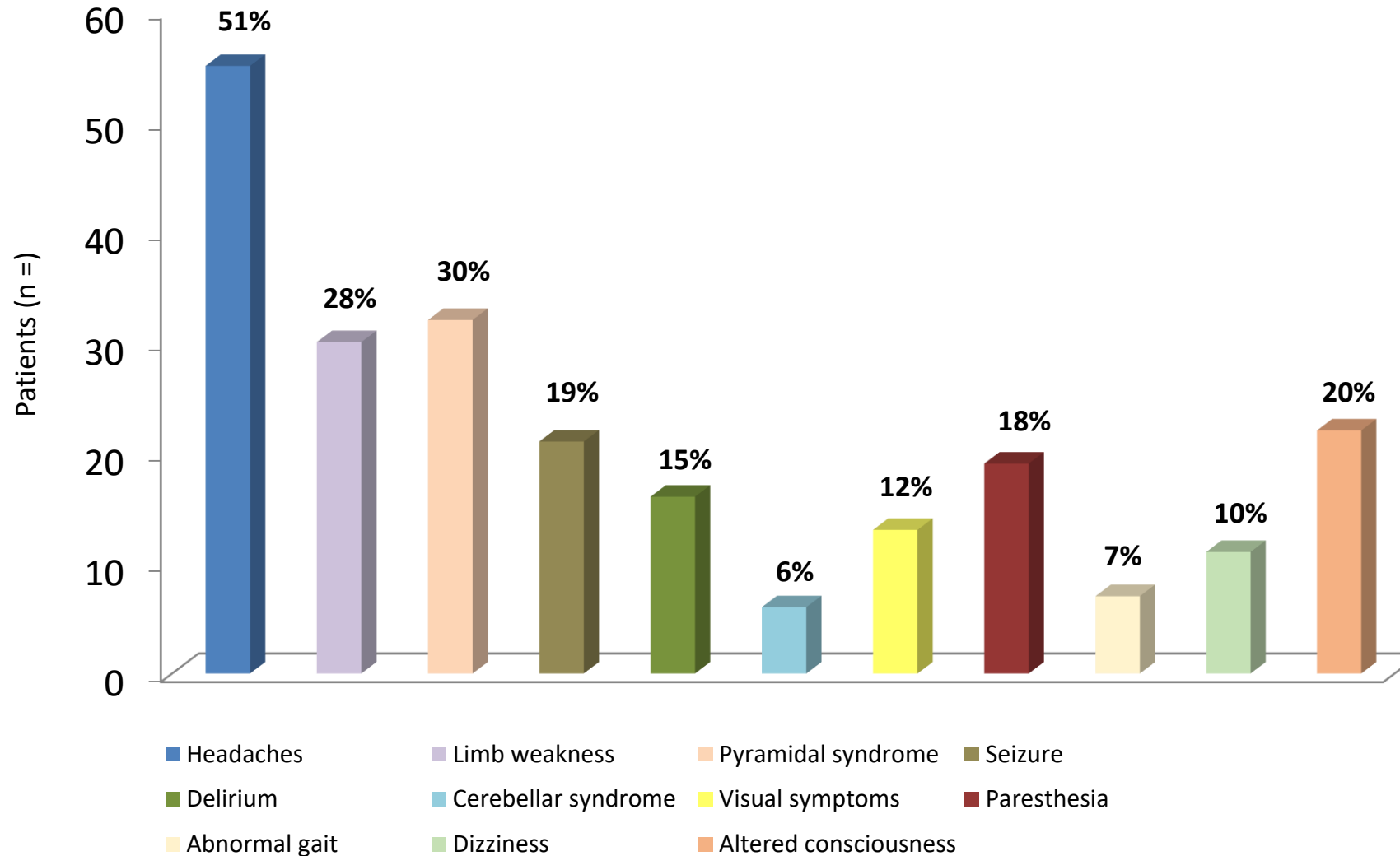
Pattern of Brain Injury in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Precaplacizumab Era



- Etude de cohorte monocentrique
- n = 130 patients avec un PTT (anticorps positifs dans 72% des cas)
- Majorité de femmes (73%), âge médian 43 ans [30-52]
- **Atteinte neurologique durant l'épisode aigu = 83% des patients (n = 108)**
- Délai premier symptôme neuro-admission en réa = 7 jours [3-18]

Atteinte neurologique 70-90% des patients, lors de la présentation initiale ou au cours de l'épisode aigu.
Manifestations le plus souvent transitoires.

Présentation neurologique: clinique



Présentation neurologique: radiologique

- L'imagerie peut être normale alors qu'il existe des signes cliniques.
- IRM = examen de référence +++
- IRM anormale dans 40 à 56% des cas, surtout si signe neurologique autre que des céphalées (80% vs 18%)
- 3 principaux patterns:

Lésions ischémiques

Lésions hémorragiques

Lésions/plages œdémateuses
de la substance blanche
(hyper signaux T2-Flair)

Présentation neurologique: radiologique



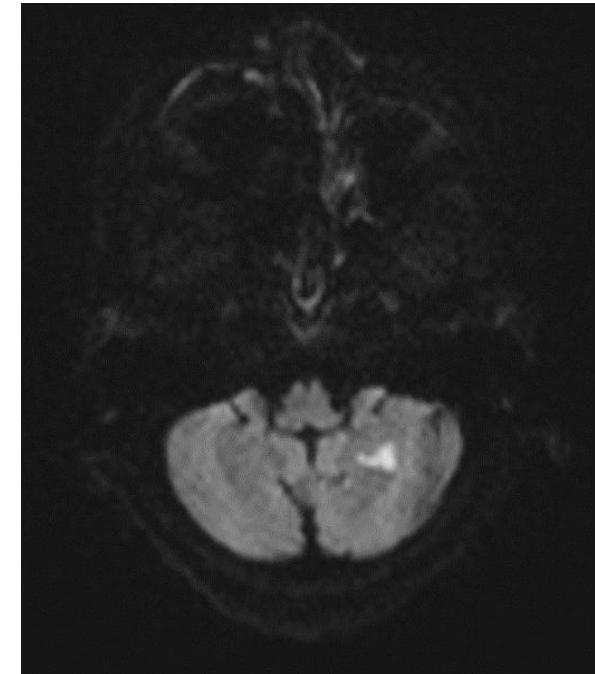
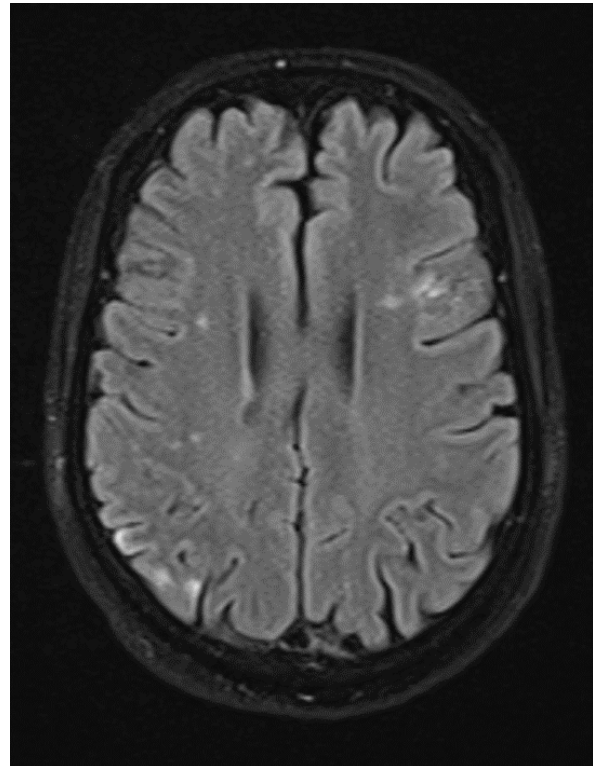
AVC
Normandie

- IRM = examen de référence +++
- L'imagerie peut être normale alors qu'il existe des signes cliniques.
- IRM anormale dans 40 à 56% des cas, surtout si signe neurologique autre que des céphalées (80% vs 18%)
- 3 principaux patterns:

Lésions ischémiques

40-80% des cas

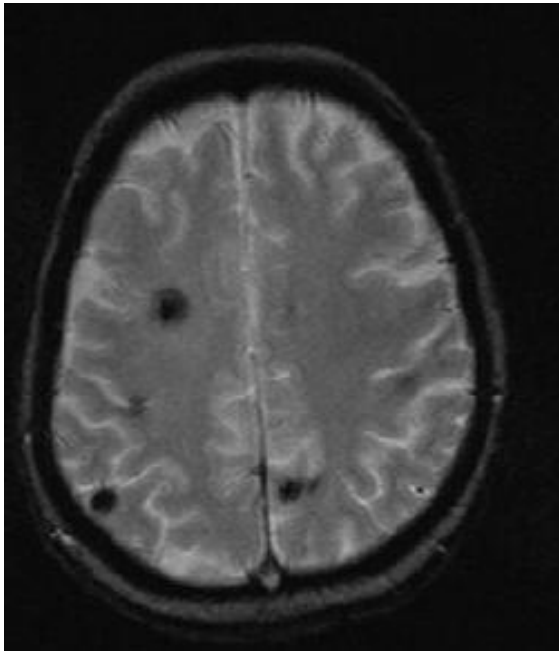
Pattern le plus fréquent ++
Le plus souvent lésions multiples et punctiformes mais AVC de grande taille décrits



Meloni et al, Hematologica 2001
Alwan et al, Br J Hematol 2020
Mirouse et al, Crit Care Med 2021

Présentation neurologique: radiologique

- IRM = examen de référence +++
- L'imagerie peut être normale alors qu'il existe des signes cliniques.
- IRM anormale dans 40 à 56% des cas, surtout si signe neurologique autre que des céphalées (80% vs 18%)
- 3 principaux patterns:



Rutgers et al, J Neuroradiol 2008

Lésions hémorragiques

10-15% des cas

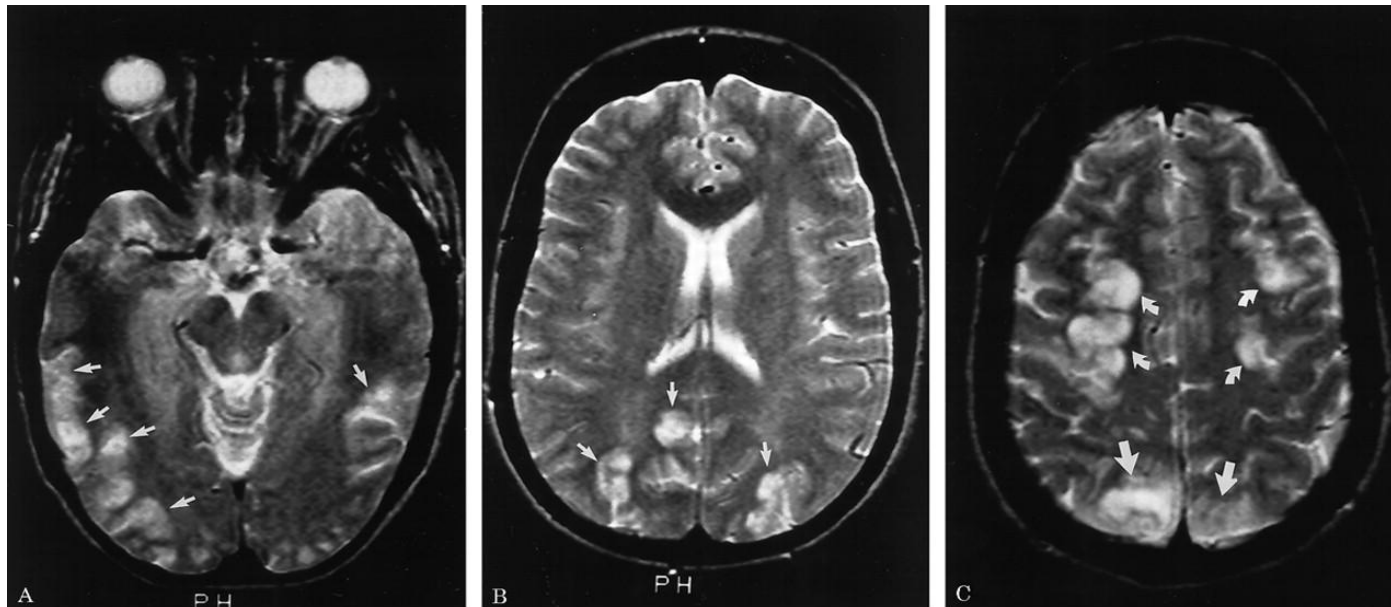
Le plus souvent de petite taille (punctiformes) mais possible transformation hémorragique d'une ischémie constituée



Meloni et al, Hematologica 2001
Alwan et al, Br J Hematol 2020
Mirouse et al, Crit Care Med 2021

Présentation neurologique: radiologique

- IRM = examen de référence +++
- L'imagerie peut être normale alors qu'il existe des signes cliniques.
- IRM anormale dans 40 à 56% des cas, surtout si signe neurologique autre que des céphalées (80% vs 18%)
- 3 principaux patterns:



**Lésions/plages œdémateuses
de la substance blanche
(hyper signaux T2-Flair)**

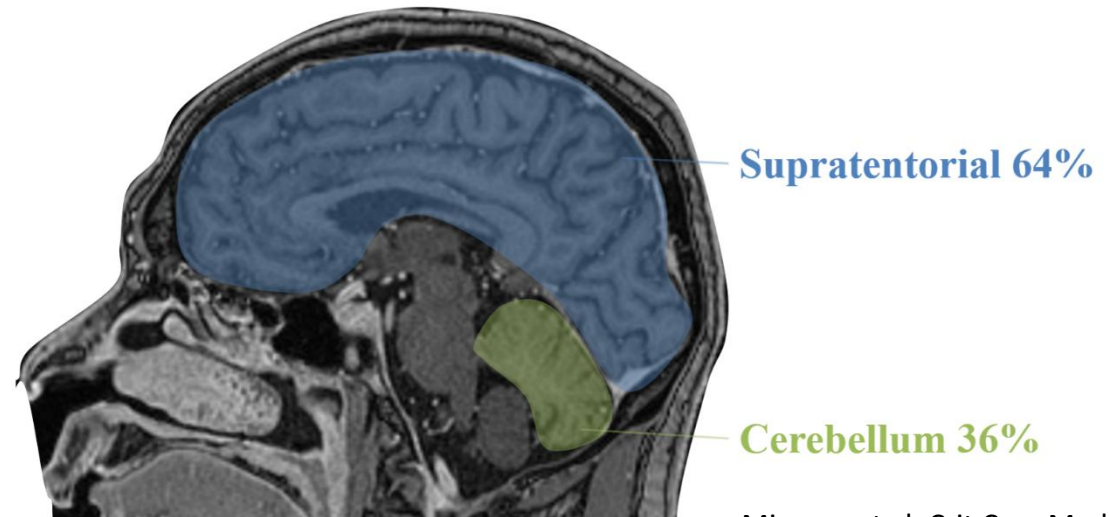
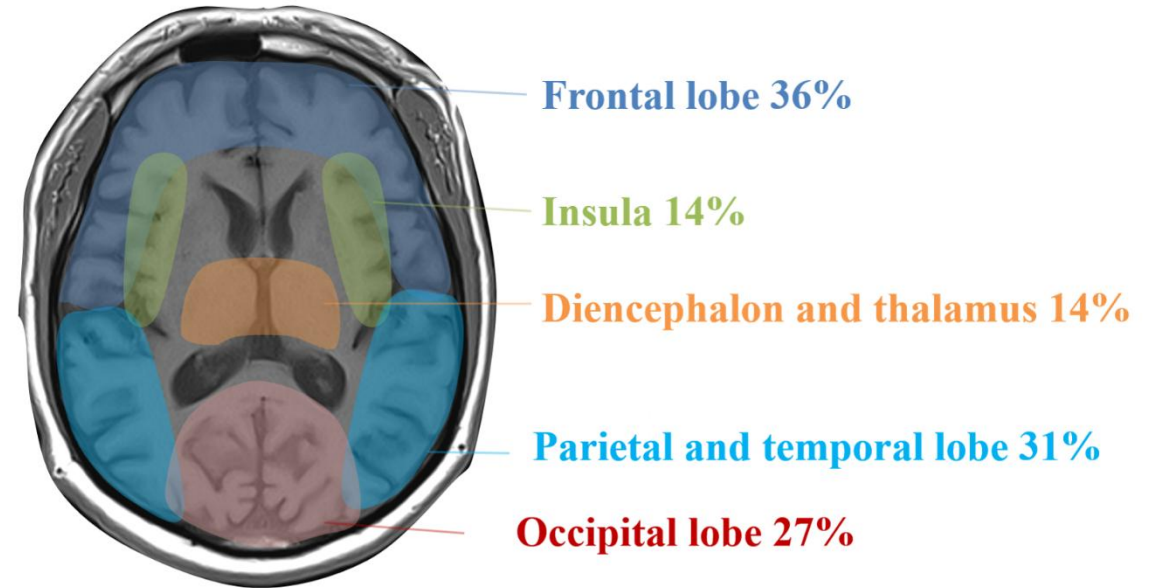
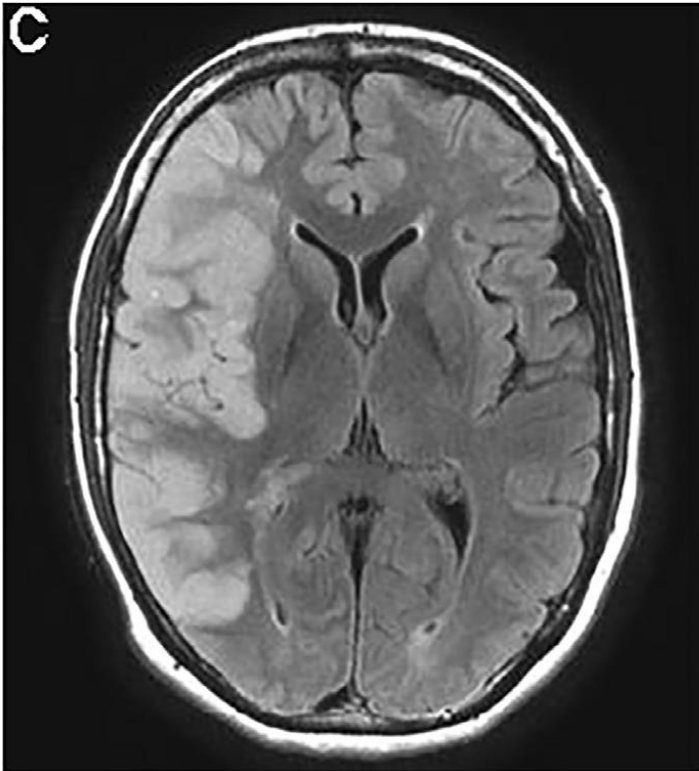
15-50% des cas

régions pariéto-occipitales,
partie postérieure des lobes
frontaux, pont et cervelet.

Réversibilité ++

Présentation neurologique: radiologique

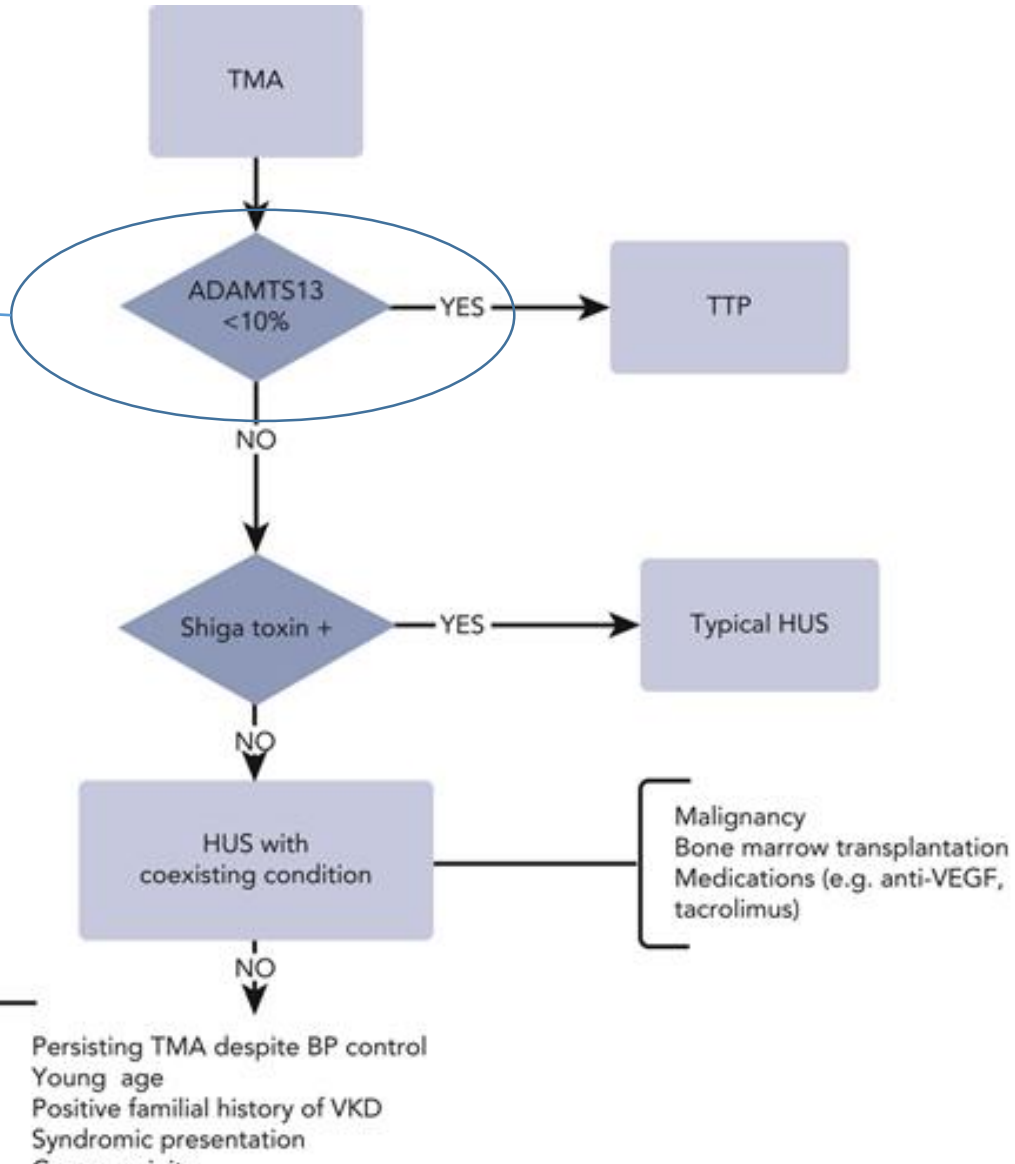
- Atteinte le plus souvent **multifocale** (40 à 80% des cas)
- Majoritairement supra-tentorielle





Diagnostic

Délai de résultat
qq jours





Anémie hémolytique + thrombopénie +/- défaillance organe

Sd de MAT

Suspicion de PTT

Diagnostic différentiel :

- **Sd d' EVANS** (pas de schizocytes)
- **Sepsis sévère** (tableau clinique CIVD +++,)
- **CAPS** (anémie au second plan, livedo, thrombose macro)
- **Carence en vit B12** profonde= pseudo MAT (pas de réticulocytose)
- **TIH type 2** (anémie rare)



Anémie hémolytique + thrombopénie +/- défaillance organe

Sd de MAT

Suspicion de PTT

MAT dans un contexte spécifique

- Grossesse
- Cancer
- Allogreffe de CSH
- Médicament (inh calcineurine, mitomycine, ITK, anti VEGF)
- Maladie auto immune en poussée



N

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	0 : 200 µmole/L	+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%

MAT dans un contexte spécifique

- Grossesse
- Cancer
- Allogreffe de CSH
- Médicament (inh calcineurine, mitomycine, ITK, anti VEGF)
- Maladie auto immune en poussée

PNDS 2023



Anémie hémolytique + thrombopénie +/- défaillance organe

Sd de MAT

Suspicion de PTT

critères cliniques : french score déficit sévère en ADAMTS 13

French score élevé
1-2

Échanges plasmatiques
CTC
CAPLACIZUMAB

French score faible
0

STEC PCR selles
Symptomatique

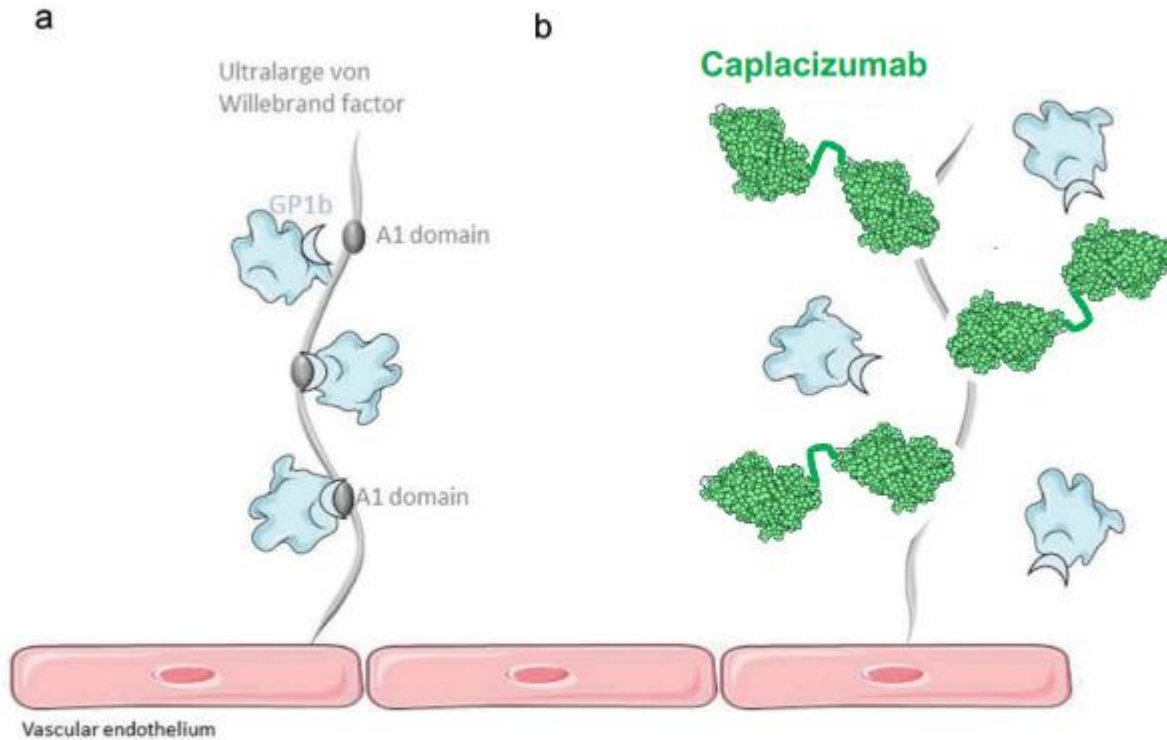
Pathologie du complément ?
ECULIZUMAB

MAT dans un contexte spécifique

- Grossesse
- Cancer
- Allogreffe de CSH
- Médicament (inh calcineurine, mitomycine, ITK, anti VEGF)
- Maladie auto immune en poussée

Réévaluer en fonction de l'activité ADAMST 13

Révolution thérapeutique : nanobodies



Adapté de le Beresnaïs *et al.* Expert Opin Biol Ther 2019





Réévaluer en fonction de l'activité ADAMST 13

< 10 %
PTT

10 -20%
Incertain : reconsidérer les autres diag
Refaire le dosage et interpréter selon
la présence d' Ac

> 20 %
Autre diagnostic

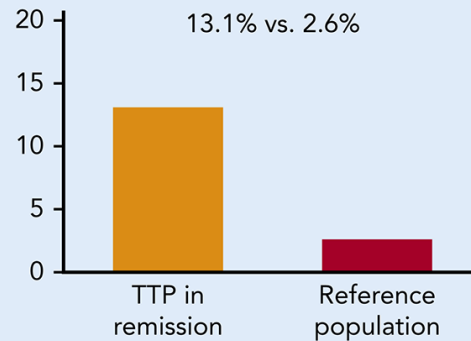
Pronostic à moyen/long terme: AVC



AVC Normandie

- Cohorte rétrospective
- Période 1990-2010
- Suivi médian de 2 ans
- AVC au cours de la phase de rémission
- Activité ADAMTS13
- Mortalité = 10%

TTP survivors have a higher rate of stroke during remission than an age and sex matched reference population



ADAMTS13 $\leq$ 70% (55.8%)



→ 27.6 %

ADAMTS13 > 70% (44.2%)



→ 0 %

<50% have normal ADAMTS13 activity during remission

Stroke

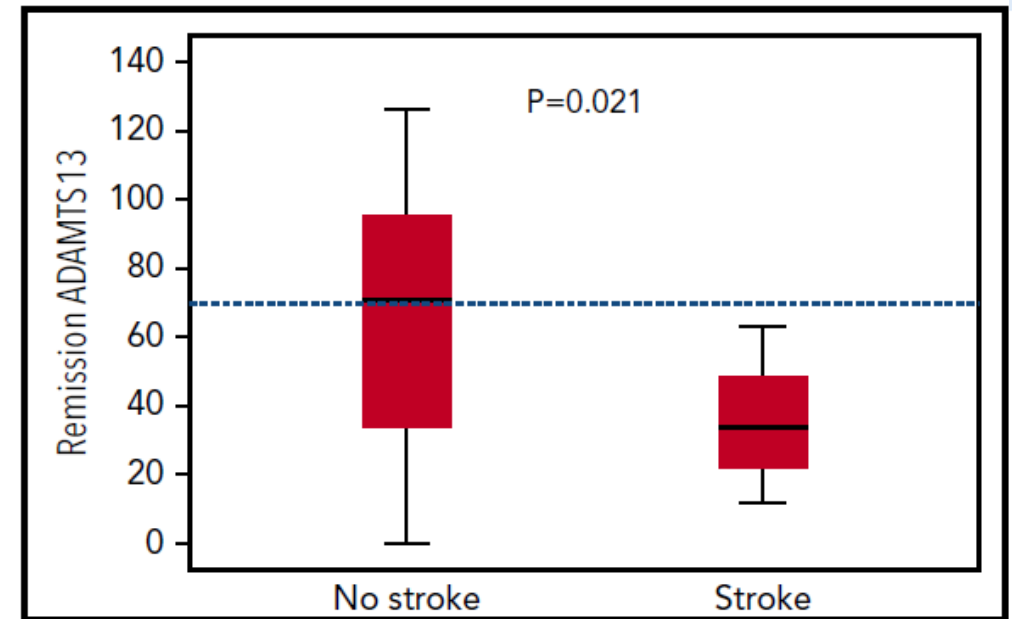
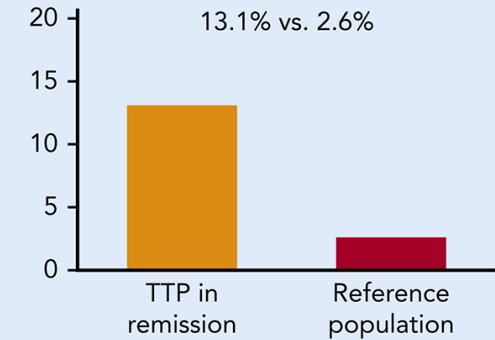


vs.

Low ADAMTS13 in remission is associated with stroke

TTP survivors have a higher rate of stroke during remission than an age and sex matched reference population

x 5





AVC

Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura

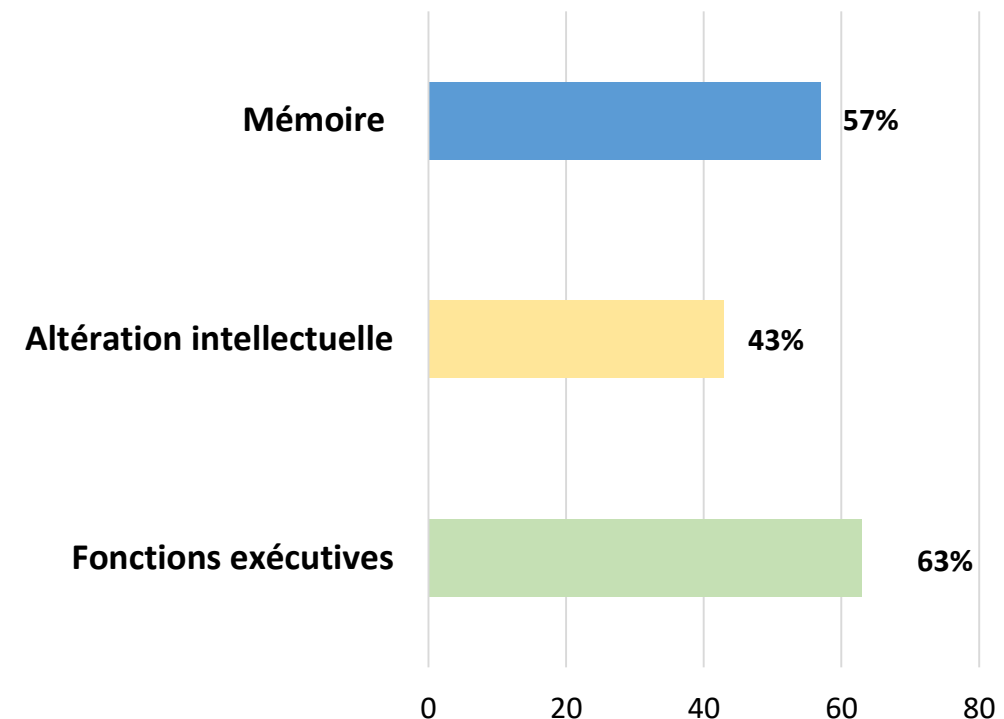
- n = 24 patients (Oklahoma TTP-HUS Registry, 1995-2006)
- Evaluation en médiane 4 ans [0,1-10,6] après l'épisode le plus récent de PTT
- Mini-Mental State Examinations normal chez tous les patients
- Tests neuro-cognitifs
- **Performances moins bonnes** que la population de référence (ajustement sur l'âge, sexe et niveau d'éducation)
dans **4 des 11 domaines**

Pronostic à long terme: séquelles cognitives et psychologiques

Cerebral MRI findings predict the risk of cognitive impairment in thrombotic thrombocytopenic purpura

- Etude de cohorte, n = 136 patients avec PTT neuro
- 56% IRM anormales
- En rémission, **27%** des patients rapportent des **troubles cognitifs**
- Lésions de la **substance blanche frontale** à la phase aiguë associées à la dysfonction cognitive ultérieure (67% vs 19%)
- Pas de corrélation de l'imagerie avec anxiété/dépression
- 1 patient avec IRM normale + signe neuro a été dépisté avec des troubles cognitifs au décours (6%)

Evaluation neuropsychologique (n = 35)



Avenir avec le caplacizumab?

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP

- Aucune étude sur le pronostic neurologique à court ou long terme après traitement par caplacizumab
- Données en « vie réelle »: n = 90 patients traités par TPE + Rituximab/corticoïdes + caplacizumab, comparés à une cohorte historique (n = 180 avec 65% Rituximab)
 - **Diminution des formes réfractaires/décès (2,2% vs 12,2%)**
 - **Diminution du taux d'exacerbations**
 - **Normalisation plaquettaire 1,8 fois plus rapide**
 - **Diminution du nombre d'échanges plasmatiques**
 - **Diminution de la durée d'hospitalisation**
 - **Activité ADAMTS13 > 20% 4 fois plus rapidement**

Impact à la phase aiguë?
(inhibition de la formation
des microthrombi)

Impact ultérieur
neuropsychologique?

Conclusion



AVC
Normandie

- Atteinte neurologique très fréquente au cours du PTT
- Importance du diagnostic précoce
- Présentation clinique variable avec pronostic différent (clusters), l'imagerie peut être normale
- Sur-risque d'AVC au cours de la rémission
- Troubles cognitifs ultérieurs et anxio-dépressifs avec altération de la qualité de vie
- Impact du caplacizumab sur le pronostic neurologique à court et long terme? (post HERCULES)