

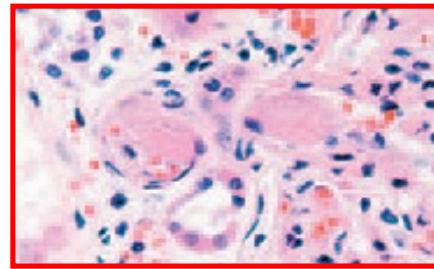


# Atteintes Neurologiques au cours du PTT : Pronostic à long terme

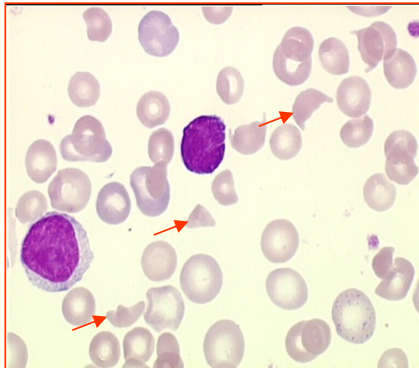


# Micro-Angiopathie Thrombotique

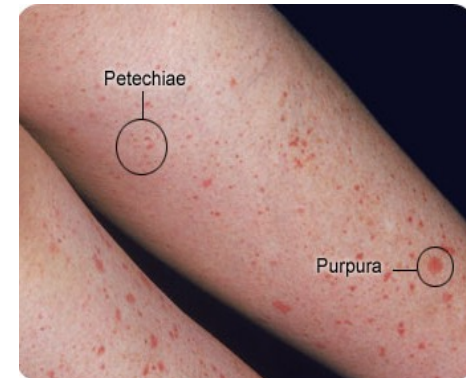
**Syndrome de MAT**  
= Thrombose Microvasculaire



**Anémie Hémolytique Mécanique**



**Thrombopénie de consommation**

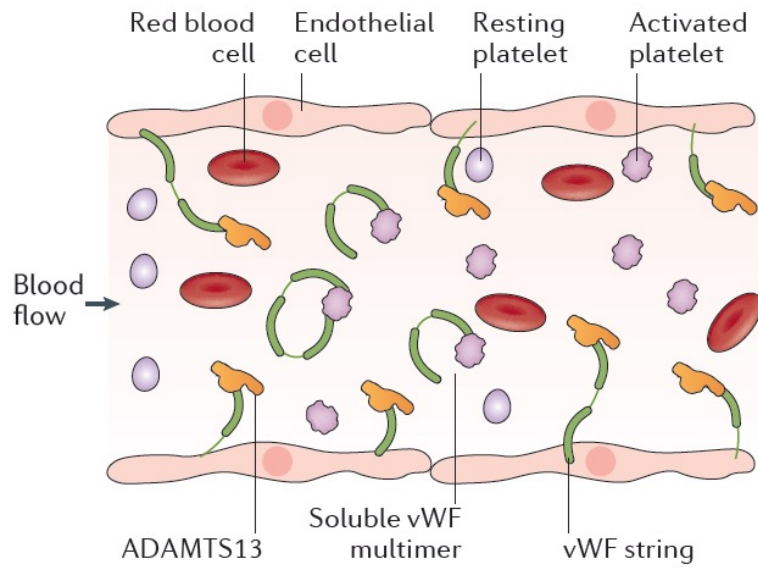


**Ischémie Multiviscérale**

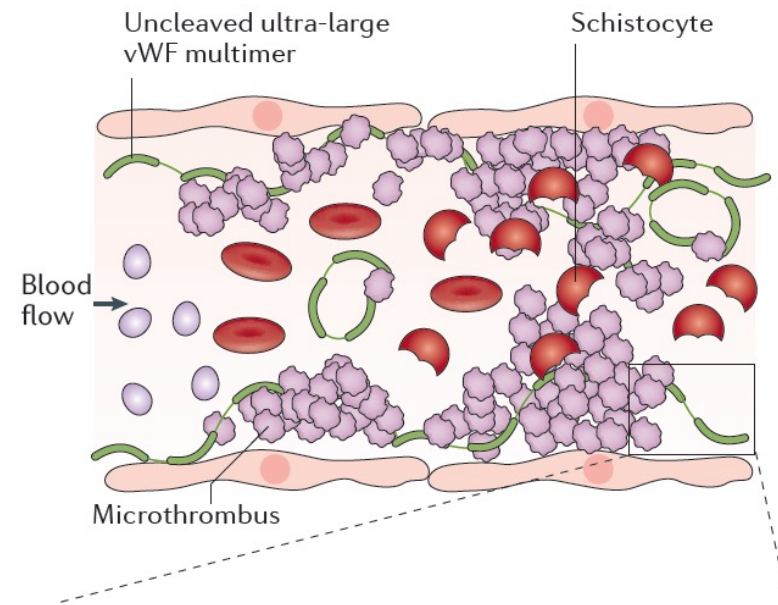


# PTT

**a Healthy**



**b TTP**



## Caractéristiques clinico-biologiques PTT adultes (ADAMTS13 < 10%)

<b>Age médian</b>	43 ans (32-56)
<b>Sex ratio (F/H)</b>	2,1
<b>Clinique</b>	
Signes neurologiques	61%
Insuffisance rénale	40%
Fièvre	40%
Signes digestifs	35%
<b>Biologie</b>	
• Hémoglobine	7.7 g/dL (6.5-9.1)
Plaquettes	15 G/L (9-30)
• Créatinine	126 µmol/L (87-204)
<b>PTT idiopathique</b>	49% (n=378)
<b>PTT non-idiopathique</b>	51% (n=394)

# Atteinte neurologique

- Liée à une **atteinte ischémique micro-vasculaire**
- **Corrélée à la mortalité<sup>1</sup>**
  - RR 18 [14-80] des signes sévères
- Tableau clinique
  - Polymorphe, labile, sous-estimé
  - Apport de l'imagerie
  - Pronostic favorable

<sup>1</sup> Chaturvedi S et al. Am J Hematol 2013

# PTT atteinte neurologique

- **Objectifs :**

- **Décrire** les atteintes neurologiques du PTT au sein d'une large série
- Description du **pronostic à long terme**
- **Identification de phénotypes cliniques**

# METHODES

- Etude **prospective monocentrique**
- **PTT de l'adulte**
  - Age > 18 ans
  - Syndrome de MAT
  - Activité ADAMTS13 < 10%
- 1997 à 2019
- Evaluation systématique du patient jusqu'à un an
- Imagerie relue par radiologue/réanimateur/investigateurs

# METHODES

- Atteintes neurologiques :
  - **Stroke-like** : déficit moteur ou sensitif
  - **Epilepsie**
  - **Migraine-like** : céphalées, signes fonctionnels visuels
  - **Syndrome pyramidal**
  - **Syndrome cérébelleux**
  - **Confusion**
  - **Altération de la conscience**



# Evaluation neurologique

- **Glasgow Outcome Scale (GOS)**
- Echelle recommandée par le NIH
- Facilité d'utilisation : face à face, téléphone, mail
- Utilisé dans > 90% des études sur le pronostic après traumatisme crânien
- **Evaluation à 3 mois, 6 mois, 1 an, fin du suivi**

GOS	Etat
1	Décès
2	Etat végétatif persistant
3	Incapacité sévère <ul style="list-style-type: none"><li>- Dépendance dans les activités de la vie quotidienne</li><li>- Mentale ou physique</li></ul>
4	Incapacité modérée <ul style="list-style-type: none"><li>- Indépendance préservée</li><li>- Sortie autonome</li><li>- Travail adapté</li></ul>
5	Retour à la vie antérieure

*Jennet B et al. Lancet 1975*

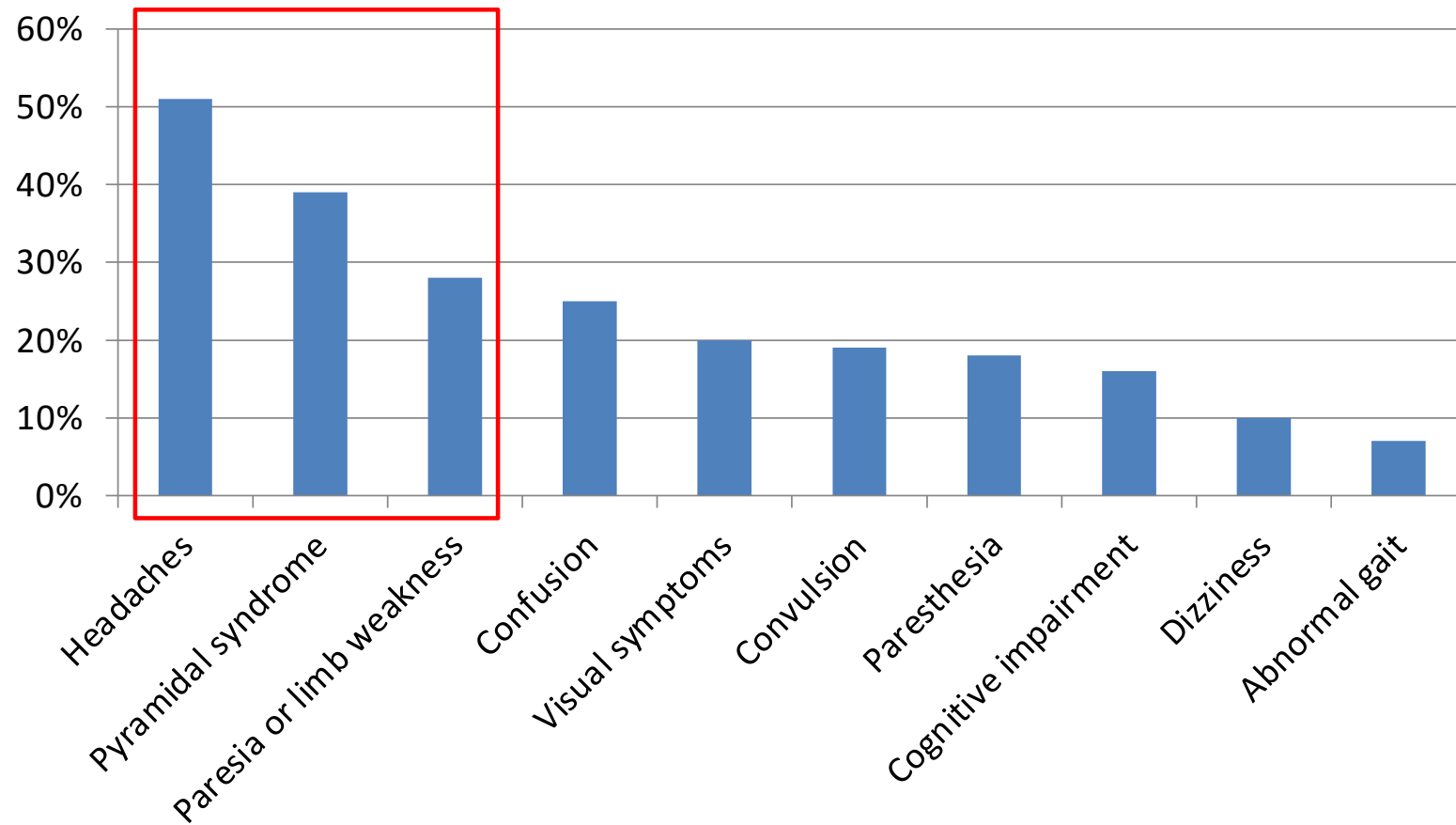
# Identification de clusters

- Analyse non supervisée
- Identification de groupes de patients avec trajectoire similaire
- Identification de la « distance » entre chaque individu
- Description des clusters
  
- Comparaison des **clusters**

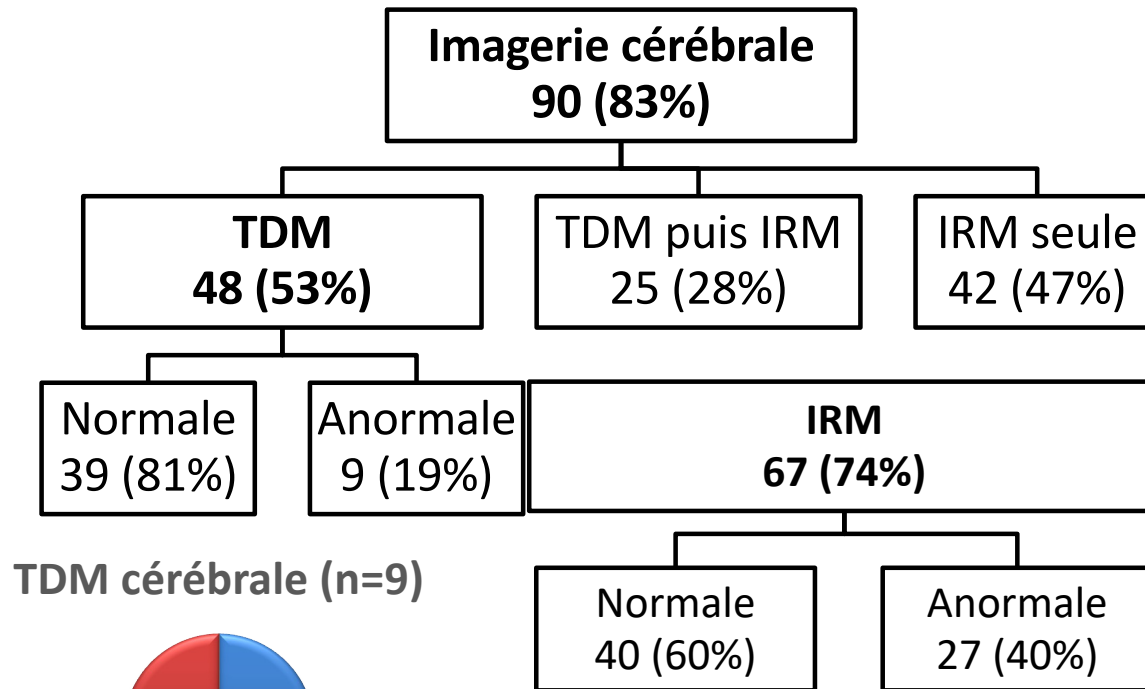
# Résultats

- 130 patients admis pour un PTT
- **108 (83%)** avec atteinte neurologique au diagnostic
- 79 (73%) femmes, âge médian de 43 [30-52] ans

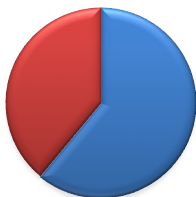
# Atteinte neurologique initiale



# Atteinte neurologique : imagerie

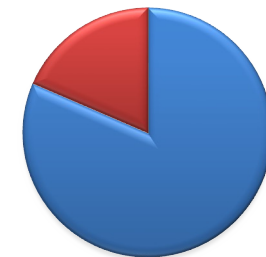


TDM cérébrale (n=9)

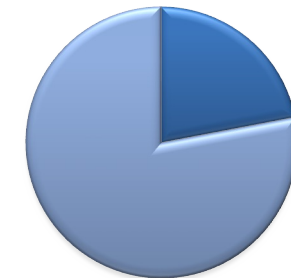


■ Ischémique ■ Hémorragique

IRM (n=27)

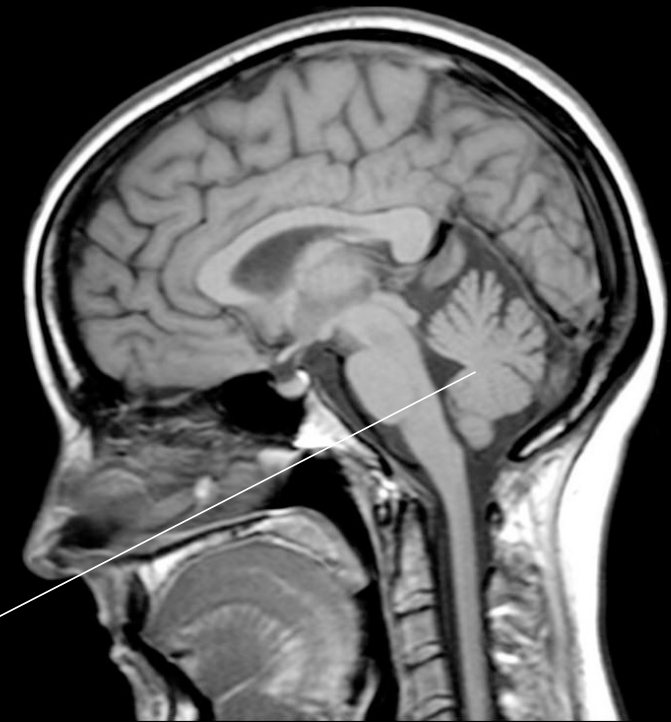
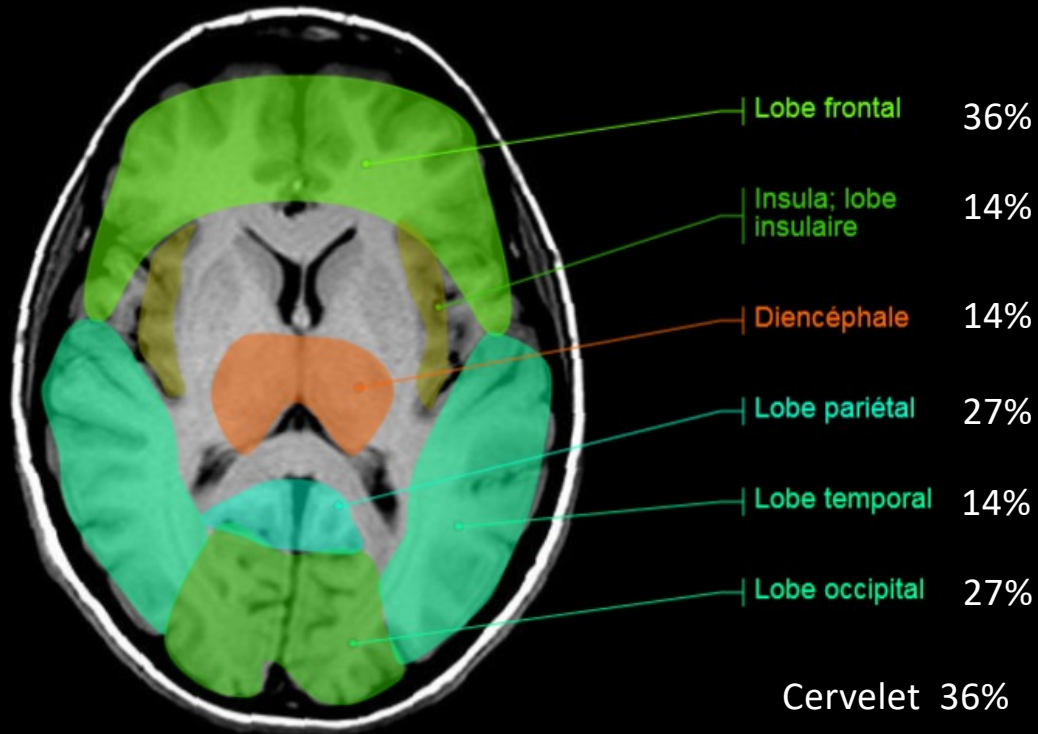


■ Ischémique ■ Hémorragique



■ Territoire unique ■ Territoire multiple

# Atteinte neurologique : imagerie



# Identification des clusters

Characteristics at ICU admission	Cluster 1 n=47	Cluster 2 n=22	Cluster 3 n=39	p-value
Age, years	37 [27-48]	41 [32-52]	48 [35-54]	0.045
Time from first symptoms to ICU admission, days	8 [3-17]	6 [3-10]	7 [3-21]	0.80
Headaches	35 (75%)	6 (27%)	14 (36%)	<0.0001
Confusion	0 (0%)	2 (9%)	14 (36%)	<0.0001
Seizure	0 (0%)	3 (14%)	14 (36%)	<0.0001
Abnormal gait	0 (0%)	13 (77%)	0 (0%)	<0.0001
Altered consciousness	0 (0%)	4 (24%)	18 (58%)	<0.0001
Visual field defect	9 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	0.004
GCS	15 [15-15]	15 [14-15]	14 [9-14]	<0.0001
Dizziness	0 (0%)	11 (50%)	0 (0%)	<0.0001
Cerebellar syndrome	0 (0%)	6 (27%)	0 (0%)	<0.0001
Cerebral CT-scan, abnormal	1 (10%)	3 (25%)	5 (19%)	0.67
Abnormal MRI	10 (36%)	9 (60%)	8 (33%)	0.21
Abnormal EEG	2 (40%)	5 (83%)	5 (31%)	0.003

# Cluster 1

Characteristics at ICU admission	Cluster 1 n=47	Cluster 2 n=22	Cluster 3 n=39	p-value
Age, years	37 [27-48]	41 [32-52]	48 [35-54]	0.045
Time from first symptoms to ICU admission, days	8 [3-17]	6 [3-10]	7 [3-21]	0.80
Headaches	35 (75%)	6 (27%)	14 (36%)	<0.0001
Confusion	0 (0%)	2 (9%)	14 (36%)	<0.0001
Seizure	0 (0%)	3 (14%)	14 (36%)	<0.0001
Abnormal gait	0 (0%)	13 (77%)	0 (0%)	<0.0001
Altered consciousness	0 (0%)	4 (24%)	18 (58%)	<0.0001
Visual field defect	9 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	0.004
GCS	15 [15-15]	15 [14-15]	14 [9-14]	<0.0001
Dizziness	0 (0%)	11 (50%)	0 (0%)	<0.0001
Cerebellar syndrome	0 (0%)	6 (27%)	0 (0%)	<0.0001
Cerebral CT-scan, abnormal	1 (10%)	3 (25%)	5 (19%)	0.67
Abnormal MRI	10 (36%)	9 (60%)	8 (33%)	0.21
Abnormal EEG	2 (40%)	5 (83%)	5 (31%)	0.003



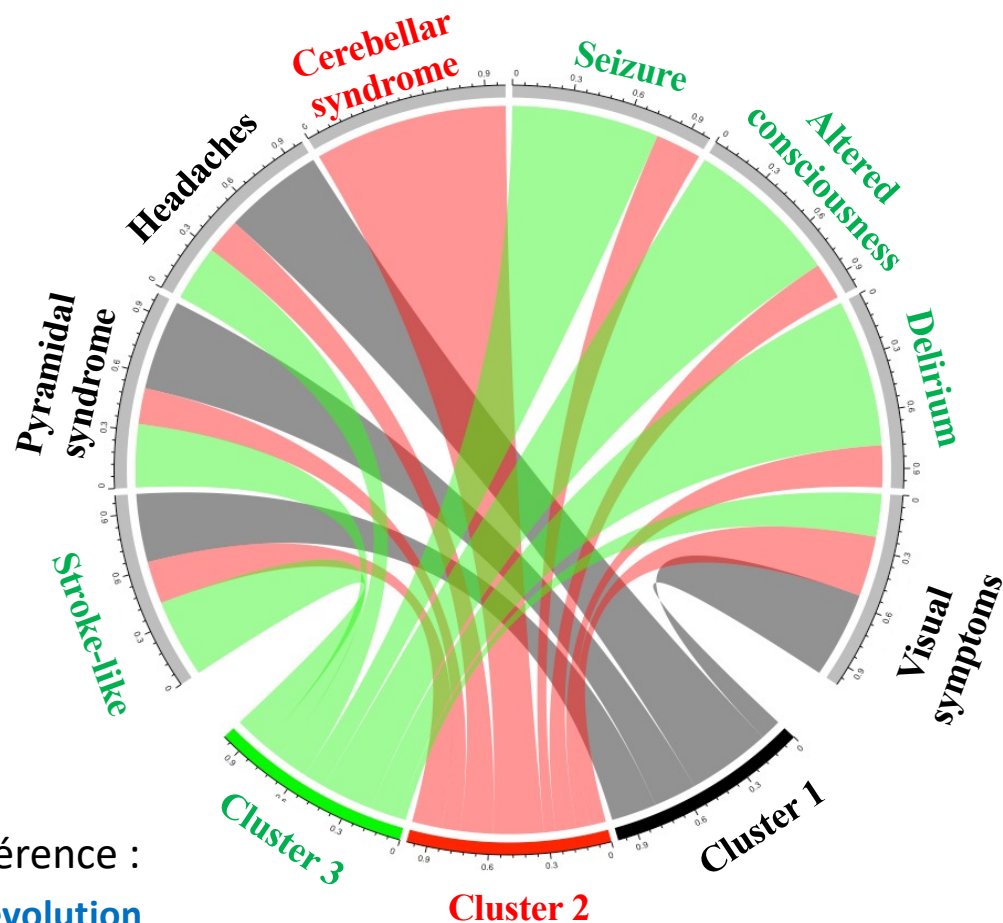
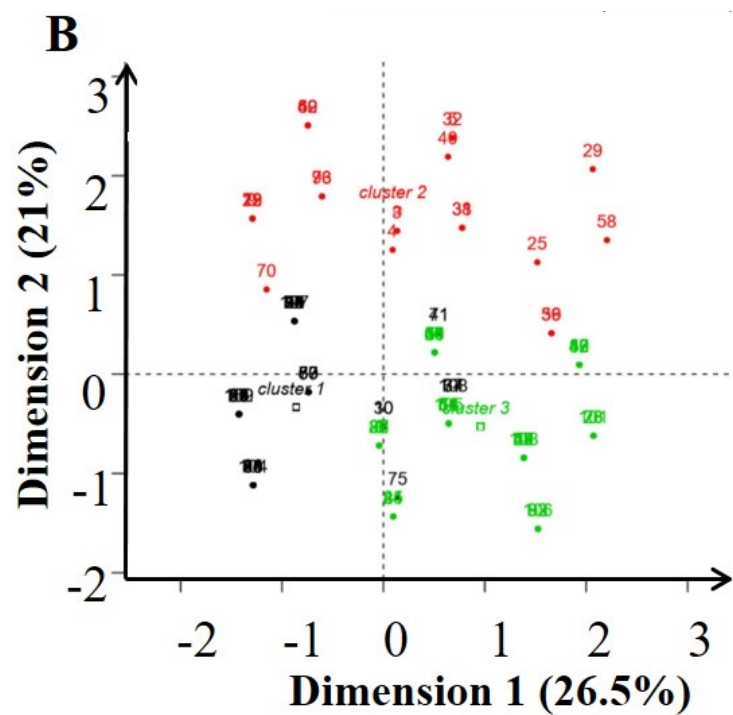
## Cluster 2

Characteristics at ICU admission	Cluster 1 n=47	Cluster 2 n=22	Cluster 3 n=39	p-value
Age, years	37 [27-48]	41 [32-52]	48 [35-54]	0.045
Time from first symptoms to ICU admission, days	8 [3-17]	6 [3-10]	7 [3-21]	0.80
Headaches	35 (75%)	6 (27%)	14 (36%)	<0.0001
Confusion	0 (0%)	2 (9%)	14 (36%)	<0.0001
Seizure	0 (0%)	3 (14%)	14 (36%)	<0.0001
<b>Abnormal gait</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>13 (77%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Altered consciousness	0 (0%)	4 (24%)	18 (58%)	<0.0001
Visual field defect	9 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	0.004
<b>GCS</b>	<b>15 [15-15]</b>	<b>15 [14-15]</b>	<b>14 [9-14]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Dizziness</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>11 (50%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Cerebellar syndrome</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>6 (27%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Cerebral CT-scan, abnormal	1 (10%)	3 (25%)	5 (19%)	0.67
Abnormal MRI	10 (36%)	9 (60%)	8 (33%)	0.21
<b>Abnormal EEG</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>5 (83%)</b>	<b>5 (31%)</b>	<b>0.003</b>

## Cluster 3

Characteristics at ICU admission	Cluster 1 n=47	Cluster 2 n=22	Cluster 3 n=39	p-value
Age, years	37 [27-48]	41 [32-52]	48 [35-54]	0.045
Time from first symptoms to ICU admission, days	8 [3-17]	6 [3-10]	7 [3-21]	0.80
Headaches	35 (75%)	6 (27%)	14 (36%)	<0.0001
Confusion	0 (0%)	2 (9%)	14 (36%)	<0.0001
Seizure	0 (0%)	3 (14%)	14 (36%)	<0.0001
Abnormal gait	0 (0%)	13 (77%)	0 (0%)	<0.0001
Altered consciousness	0 (0%)	4 (24%)	18 (58%)	<0.0001
Visual field defect	9 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	0.004
GCS	15 [15-15]	15 [14-15]	14 [9-14]	<0.0001
Dizziness	0 (0%)	11 (50%)	0 (0%)	<0.0001
Cerebellar syndrome	0 (0%)	6 (27%)	0 (0%)	<0.0001
Cerebral CT-scan, abnormal	1 (10%)	3 (25%)	5 (19%)	0.67
Abnormal MRI	10 (36%)	9 (60%)	8 (33%)	0.21
Abnormal EEG	2 (40%)	5 (83%)	5 (31%)	0.003

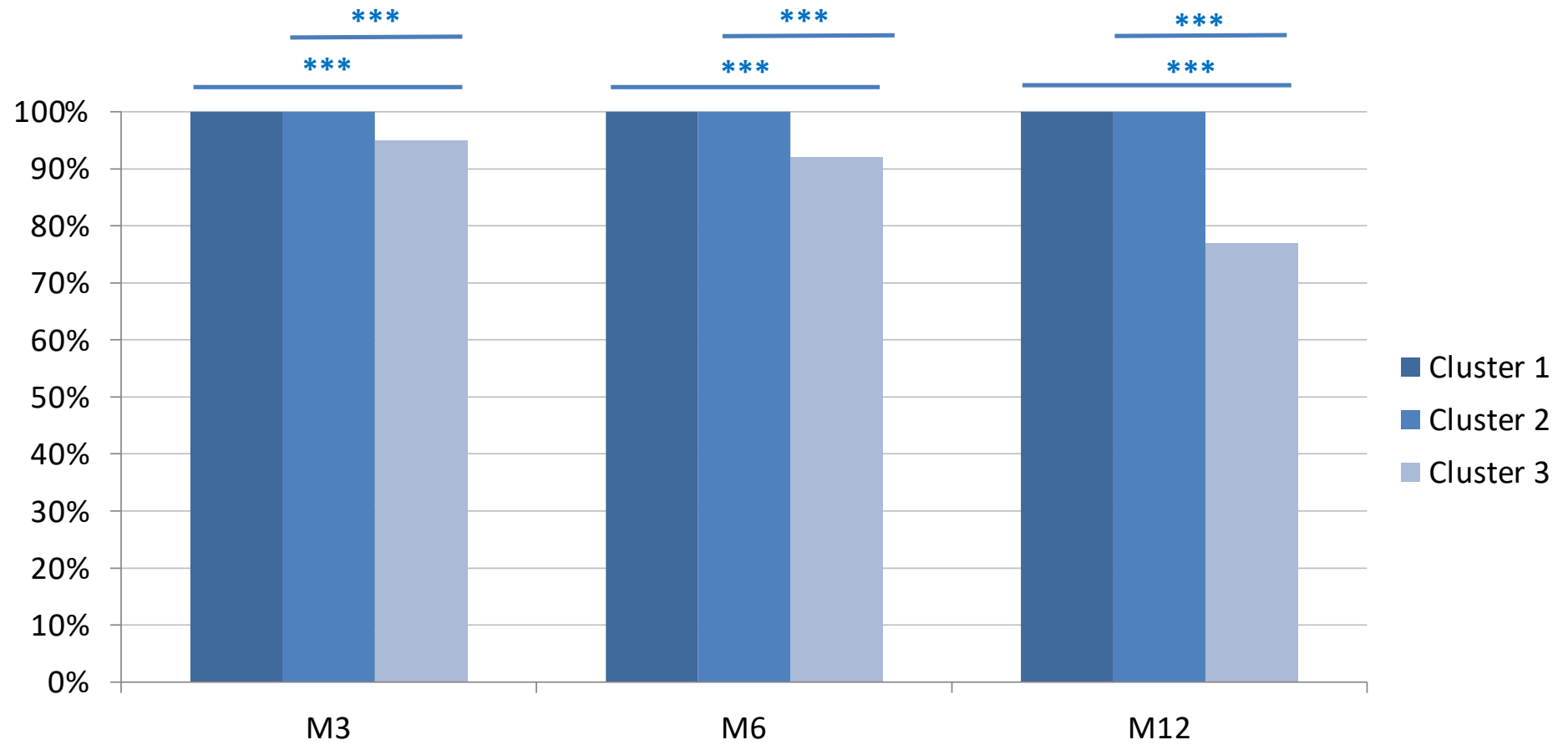
# Trois clusters



Absence de différence :

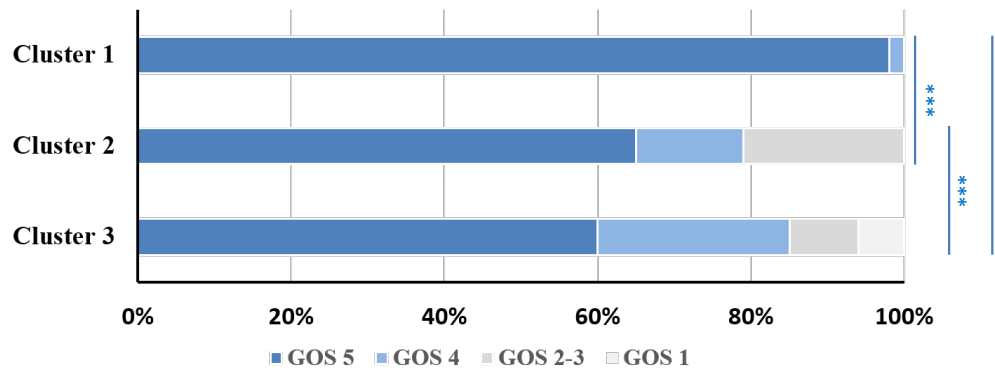
- Durée d'évolution
- Anomalies de l'imagerie

# Survie à long terme

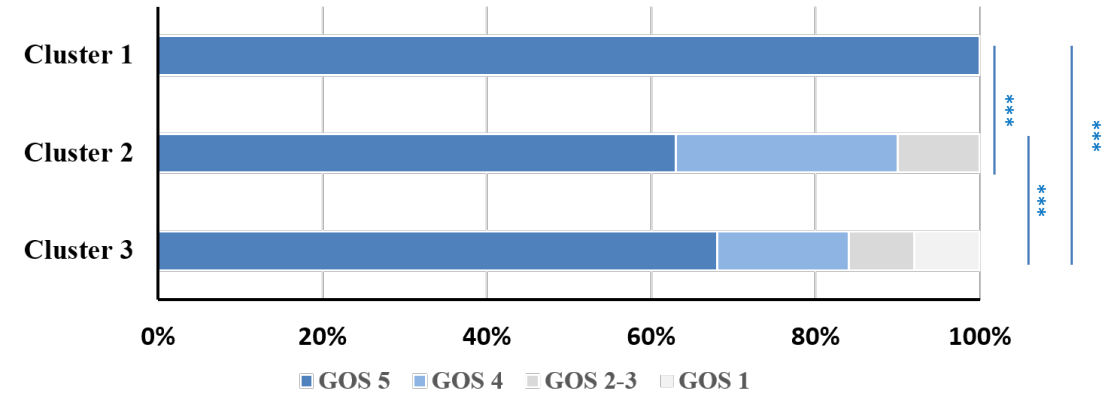


# Fonctions cognitives à 3, 6 et 12 mois

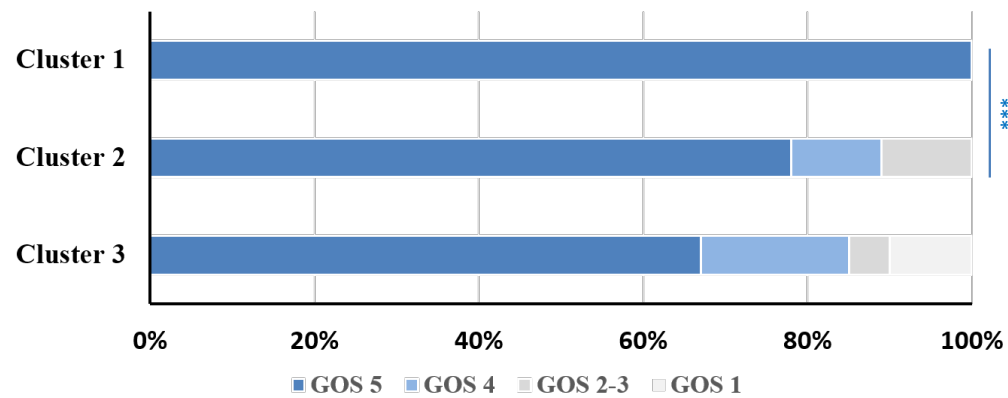
## Month 3



## Month 6



## Month 12



# Limites

- Monocentrique
- Longue période d'inclusion
- Absence d'évaluation qualitative par le GOS
- Absence de suivi en imagerie
- Intérêt d'une relecture externe des IRM

# CONCLUSION

- **Principaux signes neurologiques : céphalées, déficit moteur, syndrome pyramidal**
- **3 clusters cliniques**
  - Indépendants de l'imagerie
  - Indépendants de la durée d'évolution
  - Associés à des pronostics différents
- **Récupération neurologique complète à 1 an entre 57 et 100% selon la présentation initiale**

# Traitement à la carte ?

## Expérience française

Outcome	Triplet regimen (N=90)	Historical cohort (N=180)	P-value
<b>Primary outcome</b>			
Composite of death and refractoriness			
All patients	2 (2.2%)	22 (12.2%)*	0.01
According to French Severity score:			
0-2	2 (2.8%)	15 (8.3%)	<0.01
3-4	0	7 (33%)	
<b>Secondary outcomes</b>			
Death	1 (1.1%)	12 (6.7%)	0.06
Refractoriness	1 (1.1%)	16 (18%) <sup>§</sup>	0.01
Other therapies	0	25 (13.9%)	< 0.01
Twice-daily TPE		20	
Cyclophosphamide		4	
Splenectomy		2	
Vincristine		3	
Bortezomib		1	
> 1 salvage therapy		4	

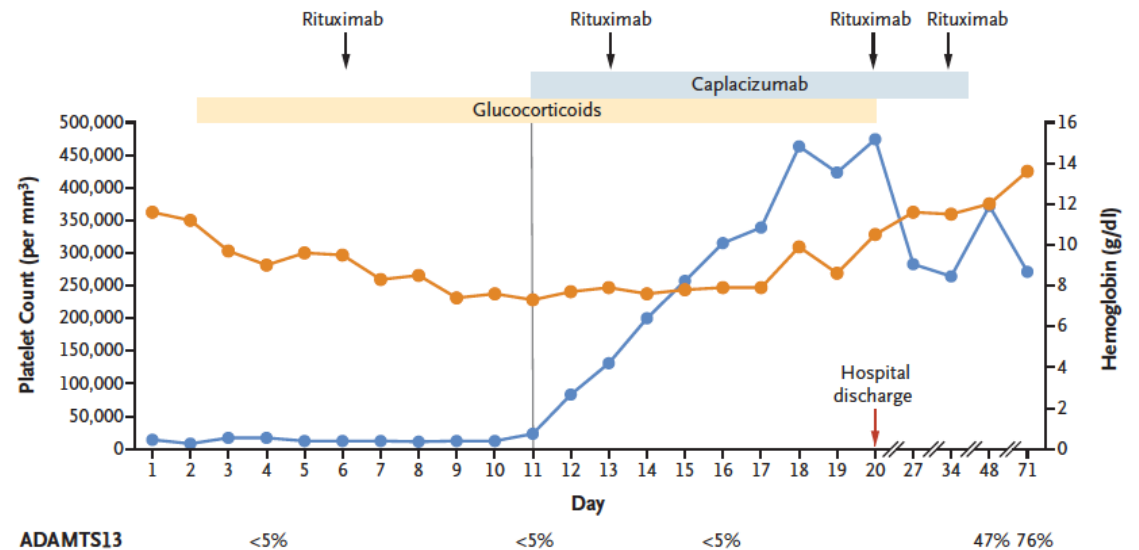
## Caplacizumab

- Coût important
- Traitement des patients les plus graves
- Amélioration du rapport coût-efficacité



# Stratification clinique ?

- Admission en réanimation systématique ?
- Plasmaphérèse en urgence ?
- Caplacizumab ?
- Quelle place de l'imagerie ?
- Suivi neurologique spécialisé et réadaptation précoce ?



# Remerciements

- Pr Azoulay et Dr Mariotte pour leur encadrement
- Pr Pène, rapporteur
- Services de médecine intensive et réanimation pour leur accueil
  - Saint-Louis
  - Cochin
  - Pitié-Salpêtrière
  - Tenon