



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Purpura thrombotique thrombocytopénique - Exploration d'ADAMTS-13

Validé par le Collège le 17 novembre 2022

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Purpura thrombotique thrombocytopénique- Exploration d'ADAMTS-13</b>
<b>Méthode de travail</b>	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites et recueil du point de vue à titre collectif des organismes professionnels, du centre national de référence et de l'association de patient concernés par le sujet.
<b>Objectif(s)</b>	Évaluer l'utilité clinique de trois actes en vue d'apprécier l'opportunité de leur inscription sur la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) permettant une prise en charge de ces actes par l'Assurance maladie : <ul style="list-style-type: none"><li>– mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ;</li><li>– recherche et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ;</li><li>– recherche de mutations dans le gène codant pour ADAMTS-13.</li></ul>
<b>Cibles concernées</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Professionnels de santé (biologistes médicaux, hématologues, néphrologues, médecins urgentistes, médecins généralistes, médecins internistes, pédiatres, généticiens, neurologues, cardiologues, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes).</li><li>– Patients, adultes et enfants, suspects et atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique.</li><li>– Institutions publiques.</li></ul>
<b>Demandeur</b>	Union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM)
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Valérie LINDECKER-COURNIL, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP.
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe de service documentation-veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service.
<b>Auteurs</b>	Valérie LINDECKER-COURNIL, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP.
<b>Validation</b>	Version du 17 novembre 2022
<b>Autres formats</b>	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.frn">www.has-sante.frn</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – novembre 2022 – ISBN : 978-2-11-167567-4

# Sommaire

---

<b>1. La demande</b>	<b>5</b>
<b>2. Contexte</b>	<b>6</b>
2.1. ADAMTS-13 : une métalloprotéase qui régule l'activité du facteur von Willebrand (FVW)	6
2.2. Son déficit entraîne un PTT	6
2.2.1. Le déficit en ADAMTS-13 entraîne un PTT qui est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT)	6
2.2.2. Le PTT est une maladie rare mais grave	6
2.2.3. Le déficit en ADAMTS-13 est acquis dans 90 % des cas	7
2.3. Le diagnostic de PTT est suspecté face à un tableau de microangiopathie thrombotique et une activité d'ADAMTS-13 effondrée est pathognomonique du PTT	9
2.3.1. Suspicion du diagnostic de PTT	9
2.3.2. Diagnostic différentiel de PTT	10
2.4. Le PTT évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission	11
2.5. Le traitement du PTT est urgent	11
2.5.1. Les différents traitements	11
2.5.2. Évaluation de la réponse au traitement	12
2.6. Les actes à évaluer	13
2.6.1. La mesure de l'activité d'ADAMTS-13	13
2.6.2. La recherche et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13	14
2.6.3. La recherche de mutations du gène d'ADAMTS-13	16
<b>3. Méthode d'évaluation</b>	<b>17</b>
3.1. Objectifs et champs de l'évaluation	17
3.2. Procédure d'évaluation	17
3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats	17
3.2.2. Recueil du point de vue des organismes professionnels, d'un centre de référence et d'une association de patients	20
<b>4. La mesure de l'activité d'ADAMTS-13</b>	<b>22</b>
4.1. Analyse de la littérature	22
4.1.1. Diagnostic de PTT	23
4.1.2. Suivi de la réponse au traitement et son adaptation	25
4.1.3. Évaluation du risque de rechute	27
4.1.4. Conditions de réalisation	28
4.1.5. Synthèse de l'analyse de la littérature	28
4.2. Avis des parties prenantes	30
<b>5. La recherche et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13</b>	<b>34</b>

5.1. Analyse de la littérature	34
5.1.1. Diagnostic de PTT acquis auto-immun	34
5.1.2. Suivi de la réponse au traitement et son adaptation	39
5.1.3. Évaluation du risque de rechute	40
5.1.4. Conditions de réalisation	41
5.1.5. Synthèse de l'analyse de la littérature	41
5.2. Avis des parties prenantes	42
<b>6. La recherche de mutation du gène d'ADAMTS-13</b>	<b>45</b>
6.1. Analyse de la littérature	45
6.1.1. Indications	45
6.1.2. Conditions de réalisation	45
6.1.3. Synthèse de l'analyse de la littérature	46
6.2. Avis des parties prenantes	46
<b>7. Algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT</b>	<b>48</b>
7.1. Analyse de la littérature	48
7.2. Avis des parties prenantes	48
<b>8. Synthèse et conclusion générale</b>	<b>49</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>52</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>109</b>
<b>Participants</b>	<b>113</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>114</b>

# 1. La demande

La demande d'évaluation émane de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Dans une saisine du 23 juin 2019, celle-ci a souhaité que soit évalué l'intérêt médical de deux actes de la liste complémentaire (LC) du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), réalisés dans le cadre du purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT), ou maladie de Moschcowitz, en vue de leur transfert éventuel vers la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour une prise en charge de droit commun. Ces deux actes de la LC sont :

- la mesure d'activité d'ADAMTS-13 ;
- la recherche et le titrage d'anticorps anti- anti-ADAMTS-13.

L'évaluation fait également suite à un avis de la Commission de la transparence concernant le Cablivi (caplacizumab) qui mentionne la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 pour évaluer l'efficacité du traitement et indiquer sa poursuite dans le PTT acquis jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS-13) [...] » (1).

Cette évaluation porte aussi sur un autre acte impliqué dans la prise en charge diagnostique du PTT : la recherche de mutations dans le gène codant pour ADAMTS-13 ; en effet cet acte n'est pas non plus inscrit sur la NABM.

## 2. Contexte

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des recommandations et consensus d'experts traitant du diagnostic et de la prise en charge des microangiopathies thrombotiques (MAT) et du PTT.

### 2.1. ADAMTS-13 : une métalloprotéase qui régule l'activité du facteur von Willebrand (FVW)

ADAMTS-13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13*) est la protéase spécifique du facteur Von Willebrand (FVW). En cas de brèche vasculaire, le FVW permet, grâce à sa structure multimérique, l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et l'agrégation des plaquettes entre elles dans la microcirculation. ADAMTS-13 régule l'activité hémostatique du FVW en clivant et en réduisant la taille de ses multimères ; les multimères de plus haut poids moléculaire ont la capacité d'adhésion la plus élevée (2, 3). La demi-vie de la forme circulante d'ADAMTS-13 est comprise entre deux et trois jours (4).

Quelques repères historiques (5)

- 1924 : description clinique du 1<sup>er</sup> cas de PTT.
- 1982-1985 : mise en évidence d'une implication du FVW dans le PTT.
- 1996 : purification d'une métalloprotéase pouvant cliver le FVW à partir de plasma humain.
- 1998 : mise en évidence d'un déficit fonctionnel sévère en protéase du FVW à l'origine du PTT.
- 2001 : identification du gène, séquençage et identification de la protéase du FVW comme 13<sup>e</sup> membre de la famille ADAMTS.

### 2.2. Son déficit entraîne un PTT

#### 2.2.1. Le déficit en ADAMTS-13 entraîne un PTT qui est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT)

Le déficit en ADAMTS-13 entraîne une MAT par accumulation dans la circulation de multimères de haut poids moléculaire du FVW, très adhésifs, ce qui favorise la formation de microthrombi plaquettaires au sein de la microcirculation. Ces éléments sont à l'origine d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie de consommation et parfois d'ischémie au niveau des tissus (avec notamment atteinte neurologique, cardiaque, rénale, digestive) (2).

#### 2.2.2. Le PTT est une maladie rare mais grave

Le PTT, ou syndrome (ou maladie) de Moschowitz, est une maladie rare : la prévalence est estimée à environ dix cas par million d'habitants et l'incidence à environ un à deux nouveaux cas par million d'habitants par an (6). Le centre national de référence des MAT<sup>1</sup> suit une cohorte de plus de 3 800 patients atteints de MAT, parmi lesquels entre 20 et 25 % sont atteints de PTT. Le premier épisode de PTT survient généralement chez l'adulte (environ 95 % des cas) mais des formes débutant chez l'enfant ou l'adolescent existent également (environ 5 % des cas) (6). Chez l'adulte, l'âge médian de survenue est de 43 ans (Ecart interquartile 32-59 ans) (7) et chez l'enfant<sup>2</sup> de 13 ans (Ecart interquartile

<sup>1</sup> En France, il existe un centre national de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) et 21 centres de compétence (consulté sur le site du CNR-MAT le 17/05/2022, <https://www.cnr-mat.fr/le-centre-cnr-mat/presentation-du-centre.html>).

<sup>2</sup> Enfants atteints de PTT acquis.

7-16 ans) (8). C'est une maladie à prédominance féminine, deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (6).

Le PTT est particulièrement grave, pouvant conduire à des événements ischémiques avec des répercussions cliniques significatives (notamment accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance rénale) et une mise en jeu du pronostic vital à court terme (1). Les échanges plasmatiques, en urgence permettent de réduire le taux de mortalité de 90 % à 10-20 % (6, 9). À plus long terme, ces ischémies peuvent aussi être responsables de séquelles cardiovasculaires, rénales et surtout neurologiques, responsables d'une dégradation de la qualité de vie (1).

La prévalence du PTT est d'environ dix cas par million d'habitants et l'incidence d'un à deux nouveaux cas par million d'habitants par an. Le premier épisode survient à l'âge adulte dans 95 % des cas, dans l'enfance dans 5 % des cas et est deux fois plus fréquent chez la femme.

Sans traitement, le PTT est associé à un taux de mortalité élevé en phase aiguë (90 %). Le traitement de première ligne, les échanges plasmatiques, en urgence, permet de réduire ce taux entre 10 et 20 %.

### 2.2.3. Le déficit en ADAMTS-13 est acquis dans 90 % des cas

Le mécanisme causal du déficit en ADAMTS-13 est acquis dans 90 % des cas, beaucoup plus rarement d'origine héréditaire (PTT héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman (SUS) dans 10 % des cas) (6).

Lorsqu'un premier épisode de PTT survient :

- à l'âge adulte, il est acquis dans 98 % des cas, héréditaire dans 2 % des cas ;
- dans l'enfance, il est acquis dans 65 % des cas et héréditaire dans 35 % des cas (6).

#### 2.2.3.1. Le PTT acquis

Le PTT acquis survient dans un contexte clinique spécifique, pré-existant ou concomitant, dans environ 50 % des cas (infection sévère, maladie auto-immune [notamment lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome des anti-phospholipides, syndrome de Gougerot-Sjögren], grossesse, infection à VIH ou prise de certains médicaments [par exemple, cyclosporine A, quinine, clopidogrel, toclopidine], cancer ou transplantation) ; certaines de ces situations cliniques peuvent déclencher l'épisode de PTT (6, 7). Dans les autres cas, quand aucun contexte clinique n'a été identifié, le PTT est dit idiopathique (6).

À la phase aiguë, des anticorps anti-ADAMTS-13 sont présents dans environ 75 à 80 % des cas (PTT acquis auto-immun) ; dans 20 à 25 % des cas de PTT acquis, des anticorps anti-ADAMTS-13 ne sont pas détectables (même si l'activité d'ADAMTS-13 est restaurée en phase de rémission), suggérant d'autres mécanismes responsables du déficit en ADAMTS-13 (6).

Les anticorps anti-ADAMTS-13 sont des IgG dans 90 % des cas, plus rarement des IgM ou des IgA mais ils sont alors toujours associés à la présence d'IgG. Ces anticorps peuvent être neutralisants, c'est-à-dire inhibiteurs de l'activité protéolytique d'ADAMTS-13 (dans 50 à 80% des cas) ou non neutralisants (dans ce cas, la baisse de l'activité d'ADAMTS-13 provient de la formation de complexes antigène-anticorps en accélérant ainsi sa clairance). Les anticorps neutralisants et non neutralisants co-existent souvent en cas de PTT acquis (3, 6).

Lors d'une rémission clinique, classiquement, les anticorps anti-ADAMTS-13 disparaissent alors que l'activité d'ADAMTS-13 est restaurée (6).

Le PTT est acquis dans 90 % des cas, principalement lié au développement d'auto-anticorps anti-ADAMTS-13. Les anticorps anti-ADAMTS-13 sont en grande majorité des IgG ; ils agissent en inhibant l'activité d'ADAMTS-13 ou se complexant avec celle-ci entraînant sa clairance. Ils peuvent être absents à la phase aiguë dans 20 à 25 % des cas de PTT acquis.

### 2.2.3.2. Le PTT héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman (SUS)

Le PTT héréditaire (nommé aussi « PTT congénital ») est une maladie héréditaire, liée à des mutations bi-alléliques sur le gène d'ADAMTS-13 ; les patients atteints sont soit homozygotes, soit hétérozygotes composites. Environ 180 mutations du gène d'ADAMTS-13 ont été décrites dans le monde ; la plupart est située dans la région N-terminale d'ADAMTS-13. Il s'agit de mutations faux-sens dans 60 % des cas et de mutations non-sens, délétion, décalante dans 40 % des cas. Les mutations délétères entraînent le plus souvent un déficit quantitatif d'ADAMTS-13, plus rarement un dysfonctionnement. Mais la majorité des mutations décrites sont d'expression inconnue (6). À l'état hétérozygote, les mutations d'ADAMTS-13 ne sont pas symptomatiques cliniquement mais elles peuvent être associées à une activité d'ADAMTS-13 normale ou partiellement diminuée (10).

La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif (3, 11, 12).

Chez l'enfant, le PTT héréditaire peut se révéler par un ictère néonatal sévère (9, 12) ; chez l'adulte, il se révèle principalement au cours de la grossesse (dans le registre français des MAT, 100 % des cas de PTT héréditaire chez l'adulte sont survenus au cours de la grossesse) (7, 12). L'expression phénotypique est variable avec des formes chroniques nécessitant des perfusions prophylactiques de plasma toutes les trois à quatre semaines et des formes moins sévères avec des périodes de rémission de plusieurs années et qui ne nécessitent pas de perfusions de plasma (6).

En cas de PTT héréditaire, l'activité d'ADAMTS-13 est effondrée et les anticorps anti-ADAMTS-13 sont absents, en phase aiguë mais aussi en période de rémission après traitement (13). Un diagnostic et prise en charge précoces sont nécessaires afin de prévenir les lésions viscérales (4).

Fin 2017, 34 cas de PTT héréditaire révélés pendant l'enfance et 22 cas de PTT héréditaire révélés pendant la grossesse, soit 56 patients (issus de 51 familles) étaient inclus dans le registre français. Les mutations étaient hétérozygotes composites dans 65 % des cas, plus fréquemment chez l'adulte que chez l'enfant. Les mutations différaient chez l'adulte et l'enfant ; 20 mutations étaient retrouvées chez l'adulte, 43 chez l'enfant ; la mutation p.Arg1060Trp était retrouvée chez 82 % des patients adultes atteints de PTT héréditaire (11).

Le PTT est héréditaire dans 10 % des cas (PTT héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman), se révélant souvent chez l'enfant (notamment sous la forme d'un ictère néonatal sévère) ou au cours d'une grossesse chez l'adulte. Le PTT héréditaire est lié à des mutations bi-alléliques sur le gène d'ADAMTS-13 ; les patients sont homozygotes ou hétérozygotes composites. Il se transmet selon un mode autosomique récessif.

### 2.2.3.3. Le PTT au cours de la grossesse

Physiologiquement, au cours de la grossesse, l'activité d'ADAMTS-13 diminue progressivement à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. En fin de grossesse, l'activité d'ADAMTS-13 décroît d'environ 15-20 % par rapport aux taux pré-gestationnels (5).

Le PTT est héréditaire dans 33 % des cas (jusqu'à 50 % des cas s'il s'agit d'une première grossesse), acquis dans les autres cas (4, 14). Le premier épisode survient généralement lors de la 1<sup>ère</sup> grossesse en cas de PTT héréditaire ou possiblement lors de toute grossesse en cas de PTT acquis (14). La grossesse peut, par ailleurs, déclencher une poussée aiguë de PTT acquis ou héréditaire (14).

Le diagnostic différentiel avec une pré-éclampsie, un HELLP syndrome<sup>3</sup> ou un syndrome hémolytique et urémique (SHU) médié par le complément peut être difficile, en particulier en post-partum (9). Le diagnostic de PTT repose sur une activité d'ADAMTS-13 effondrée. Mais la présence d'un PTT pendant la grossesse n'exclut pas le diagnostic de HELLP syndrome, et les deux pathologies peuvent être associées chez la même patiente (4).

Le PTT peut entraîner un retard de croissance intra-utérin, une mortalité fœtale et néonatale, d'autant plus si le diagnostic et la prise en charge sont tardifs (4, 14).

S'il n'est pas traité de manière adéquate, le risque de rechute lors de grossesses ultérieures est proche de 100 % en cas de PTT héréditaire, beaucoup plus faible en cas de PTT acquis (4).

Au cours de la grossesse, le PTT est acquis ou héréditaire (dans un tiers des cas). Le diagnostic différentiel avec une pré-éclampsie, un HELLP syndrome ou un SHU médié par le complément peut être difficile. Son diagnostic et sa prise en charge rapides sont nécessaires afin de réduire le risque de retard de croissance intra-utérin, voire de mortalité fœtale et néonatale.

## 2.3. Le diagnostic de PTT est suspecté face à un tableau de microangiopathie thrombotique et une activité d'ADAMTS-13 effondrée est pathognomonique du PTT

### 2.3.1. Suspicion du diagnostic de PTT

Le diagnostic de PTT est suspecté devant :

- une thrombopénie associée à une anémie hémolytique microangiopathique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin, test de Coombs négatif, taux élevé de réticulocytes, augmentation des LDH et de la bilirubine libre, effondrement de l'haptoglobine) (13). La thrombopénie et l'anémie hémolytique microangiopathique sont les signes les plus constants, souvent associés à des symptômes de type hémorragie cutanéomuqueuse, fatigue, dyspnée (6). À noter que le bilan d'hémostase est normal (TP, TCA et fibrinogène normaux) ;
- des signes d'ischémie tissulaire :
  - neurologiques (dont céphalées, confusion, convulsion, coma, signes en lien avec un accident vasculaire cérébral ischémique, transitoire ou non) (6),

<sup>3</sup> Le HELLP syndrome est une microangiopathie gravidique associant une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie, dans un contexte de prééclampsie.

- cardiaques (dont anomalies isolées à l'électrocardiogramme, infarctus du myocarde) (6),
  - digestifs (dont nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) (6, 15),
  - rénaux (dont protéinurie, hématurie, insuffisance rénale aiguë modérée). L'insuffisance rénale aiguë est rare au cours du PTT mais sa présence ne doit pas faire exclure un diagnostic de PTT (6) ;
- l'absence d'autre cause identifiable (9).

Historiquement, le diagnostic présomptif de PTT était posé sur la présence d'une pentade clinico-biologique associant fièvre, thrombopénie, anémie hémolytique microangiopathique, signes neurologiques et dysfonctionnement rénal. L'avantage de cette pentade était sa simplicité ; en revanche, elle s'est révélée peu spécifique et peu sensible puisqu'elle n'était retrouvée que dans moins de 10 % des cas (6, 7, 15).

Plusieurs équipes ont développé des scores clinico-biologiques prédictifs d'un déficit sévère en ADAMTS-13 parmi lesquels le French score (16), le score Plasmic (17) ou d'autres scores développés par Bentley *et al.* (18) ou Nieto *et al.* (19). Ces scores ne sont pas évalués dans le cadre de ce rapport. Certaines recommandations ou consensus d'experts ont mentionné l'intérêt de ces scores (notamment du French score et du score Plasmic) pour évaluer la probabilité pré-test de déficit sévère en ADAMTS-13, pour faire un diagnostic présomptif de PTT et pour démarrer au plus vite un traitement adapté (4, 20, 21). Ces scores ne sont valables que chez des patients adultes ayant un syndrome de MAT sans contexte associé (absence de cancer, chimiothérapie, grossesse, sepsis, transplantation ou CIVD). Ils se basent notamment sur une thrombopénie profonde ( $< 30 \times 10^9/L$ ) et une atteinte rénale absente ou modérée (créatinine sérique  $< 200 \mu\text{mol/L}$ ).

Néanmoins, ces scores ne suffisent pas pour affirmer un diagnostic de PTT ; seule une activité d'ADAMTS-13 effondrée est pathognomonique de PTT (4, 6, 9, 12, 13, 20, 22-27).

Le diagnostic de PTT est suspecté devant :

- une thrombopénie associée à une anémie hémolytique microangiopathique ;
- des signes d'ischémie tissulaire : neurologiques, cardiaques, digestifs, voire rénaux ;
- l'absence d'autre cause identifiable.

Des scores clinico-biologiques sont utilisés pour évaluer, chez l'adulte, la probabilité pré-test de déficit sévère en ADAMTS-13, faire un diagnostic présomptif de PTT et démarrer au plus vite un traitement adapté.

Néanmoins, face à une suspicion de PTT, seule une activité d'ADAMTS-13 effondrée est pathognomonique de PTT.

### 2.3.2. Diagnostic différentiel de PTT

Le diagnostic différentiel du PTT avec d'autres syndromes MAT peut être difficile (6). Or, distinguer le PTT d'une autre MAT ou d'une autre maladie est nécessaire afin de mettre en place un traitement approprié et un suivi spécifique de la maladie (14).

Le diagnostic différentiel inclut :

- le SHU : il se présente comme une MAT avec atteinte rénale au premier plan (13) :
  - typiquement, la majorité des SHU acquis chez l'enfant sont liés à une infection à *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (*Shiga toxin producing Escherichia coli* [STEC]) (le plus souvent 0157:H7) (28) ; il existe d'autres sérotypes de *E. coli* ou même d'autres bactéries comme les

salmonelles, shigelles ou campylobacters (13). Le SHU-STE<sup>C</sup> se caractérise classiquement par une atteinte rénale sévère associée à une HTA, mais il peut s'accompagner d'emblée d'une atteinte multiviscérale en particulier neurologique (28),

- plus rarement, il s'agit d'un SHU dit atypique qui n'est pas associé à une infection à STE<sup>C</sup> et n'est pas rattaché à une cause secondaire. Le SHU atypique est le plus souvent lié à une dérégulation de la voie alterne du complément (SHU médié par le complément). Il s'observe chez l'enfant comme chez l'adulte (28) ;
- les autres syndromes de MAT (souvent associés à une autre maladie comme un cancer, une transplantation d'organe ou médullaire, un sepsis ou une grossesse [HELLP syndrome, pré-éclampsie]) (14) ;
- les cytopénies auto-immunes (dont syndrome d'Evans [test de Coombs positif], thrombopénie isolée ou anémie hémolytique isolée) (6, 14) ;
- une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (6, 14) ;
- les manifestations ischémiques des maladies auto-immunes (dont lupus, syndrome des anti-phospholipides) (6, 14).

Dans ces différentes situations, un déficit partiel en activité d'ADAMTS-13 (entre 20 et 50 %) peut être observé alors que l'activité d'ADAMTS-13 est effondrée (< 10 %) dans le PTT (3, 6, 13).

Le diagnostic différentiel du PTT inclut le SHU, les autres syndromes de MAT (souvent associés à une autre maladie comme un cancer, une transplantation d'organe ou médullaire, un sepsis ou une grossesse [HELLP syndrome, pré-éclampsie]), les cytopénies auto-immunes (dont syndrome d'Evans), une CIVD, les manifestations ischémiques des maladies auto-immunes (dont lupus, syndrome des anti-phospholipides).

## 2.4. Le PTT évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission

Le PTT évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission (3). Environ 40 % des patients atteints de PTT acquis vont avoir une ou plusieurs rechutes après l'épisode aigu. En conséquence, le suivi à long terme des patients atteints de PTT est nécessaire notamment afin d'évaluer le risque de rechute et les prévenir. Ce suivi permet également de détecter la survenue de maladies auto-immunes (lupus, Goujerot-Sjogren), diagnostiquer et prendre en charge les déficits neurocognitifs, les troubles de l'humeur et les séquelles tissulaires (6).

Le PTT évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. Après un épisode aigu, le risque de rechute est estimé à environ 40 %.

## 2.5. Le traitement du PTT est urgent

### 2.5.1. Les différents traitements

La prise en charge initiale du PTT est réalisée en milieu hospitalier, le plus souvent en unité de soins intensifs (29). Le traitement est une urgence. L'enjeu est de réduire la mortalité et les séquelles liées à l'ischémie tissulaire, notamment neurologiques (6).

Les traitements plasmatiques (échanges plasmatiques ou perfusions de plasma [chez l'enfant principalement]) sont le traitement de première intention en urgence des épisodes aigus de PTT, à démarrer dès suspicion du diagnostic de PTT, sans attendre les résultats des tests ADAMTS-13 (6, 12, 20, 30).

En cas de PTT acquis, les échanges plasmatiques peuvent être associés à des corticoïdes, compte tenu de la nature le plus souvent auto-immune du PTT, au rituximab (hors AMM), au caplacizumab (1). En période de rémission clinique, le rituximab est utilisé<sup>4</sup> par certains pour prévenir les rechutes lorsque l'activité d'ADAMTS-13 est effondrée (6, 30).

En cas de PTT héréditaire, les perfusions de plasma sont généralement indiquées en cas d'épisode aigu et parfois périodiquement après l'épisode aigu (4, 6, 12, 30).

Le traitement du PTT est une urgence. La plasmathérapie (ou échanges plasmatiques) est le traitement de première intention en urgence des épisodes aigus de PTT, à démarrer dès suspicion du diagnostic de PTT, sans attendre les résultats des tests ADAMTS-13.

### 2.5.2. Évaluation de la réponse au traitement

Le consensus le plus récent de l'*International working group on PTT* a revu la définition des réponses possibles au traitement (23). Il différencie :

- la réponse clinique : numération plaquettaire  $\geq 150 \times 10^9/L$  de manière soutenue, LDH  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale et aucun signe clinique de lésion ischémique nouvelle ou progressive d'un organe ;
- l'exacerbation clinique : après une réponse clinique et avant une rémission clinique, le nombre de plaquettes diminue à moins de  $150 \times 10^9/L$  (après avoir exclu les autres causes de thrombopénie), avec ou sans signe clinique de lésion ischémique nouvelle ou progressive d'un organe, dans les 30 jours après l'arrêt des échanges plasmatiques ou du traitement anti-FVW ;
- la rémission, avec :
  - la rémission clinique : réponse clinique soutenue, soit sans échanges plasmatiques et sans traitement anti-FVW depuis au moins 30 jours, soit avec l'obtention d'une rémission ADAMTS-13 (partielle ou complète),
  - la rémission partielle ADAMTS-13 : activité d'ADAMTS-13  $\geq 20 \%$  et  $<$  limite inférieure de la normale,
  - la rémission complète ADAMTS-13 : activité d'ADAMTS-13  $\geq$  limite inférieure de la normale ;
- la rechute, avec :
  - la rechute clinique : après une rémission clinique, la numération plaquettaire diminue à moins de  $150 \times 10^9/L$  (les autres causes de causes de thrombopénie exclues), avec ou sans preuve clinique de nouvelles lésions ischémiques. Une rechute clinique doit être confirmée par la documentation d'un déficit sévère en ADAMTS-13,
  - la rechute ADAMTS-13 : après une rémission clinique (partielle ou complète), l'activité d'ADAMTS-13 diminue à moins de 20 %.

<sup>4</sup> Hors AMM.

## 2.6. Les actes à évaluer

### 2.6.1. La mesure de l'activité d'ADAMTS-13

**Les méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13** reposent sur la dégradation d'un substrat exogène (FVW entier ou courts peptides de FVW) par l'ADAMTS-13 du plasma du patient puis la détection des produits de dégradation du FVW clivé par différentes méthodes :

- les premières générations de méthodes consistaient en l'incubation du plasma du patient avec du FVW entier et la mesure du FVW résiduel par des méthodes électrophorétiques, d'agrégation plaquettaire (*VWF ristocetin cofactor*) ou des tests de liaison du FVW au collagène (*Collagen Binding Assay [CBA]*) : la mesure du FVW résiduel par électrophorèse ou par des méthodes d'agrégation plaquettaire est difficile et peu sensible ; l'utilisation de la méthode ELISA pour les tests de liaison du FVW au collagène a permis d'améliorer la sensibilité et la précision de ces tests (24). Néanmoins, ces méthodes sont longues à réaliser (6) et sont sensibles aux agents dénaturants (24) ;
- les méthodes de deuxième génération utilisent des substrats peptidiques plus courts incluant le site de clivage par ADAMTS-13 dans le domaine A2 du FVW (le plus souvent peptide de 73 acides aminés [VWF73]) et non pas des FVW entiers (24). Ces méthodes sont basées sur une mesure de fluorescence (FRET) ou d'absorbance (ELISA) (4). Elles permettent d'obtenir des résultats en quelques heures mais elles ne détectent pas certaines anomalies héréditaires de l'ADAMTS-13, notamment en cas de PTT chez l'enfant. Ce sont les méthodes recommandées par l'*International Council for Standardization in Haematology (ICSH)* en 2020 (24). Selon Joly *et al.*, la méthode FRET-VWF73 est actuellement considérée comme la méthode de référence en France, à réaliser en première intention. Néanmoins, en cas d'interférence analytique, de discordance entre le tableau clinique et le résultat d'activité d'ADAMTS-13 et pour les suspicions de PTT pédiatriques, une méthode utilisant le FVW entier est nécessaire (5) ;
- plus récemment, des tests rapides ont été développés :
  - méthodes par chimiluminescence : elles utilisent des particules magnétiques recouvertes du substrat peptidique GST-VWF73 et une détection chimiluminescente basée sur un anticorps monoclonal marqué à l'isoluminol qui réagit avec le peptide clivé. Ces méthodes sont automatisables et rapides (24),
  - tests unitaires : il s'agit de tests rapides (30 minutes) et semi-quantitatifs, basés sur un principe ELISA. Ils comportent quatre points indicateurs d'activité d'ADAMTS-13 (zéro, 10, 40 et 80 UI/dL) (31). Ils sont adaptés pour un environnement au lit du malade pour l'orientation du diagnostic mais les données sur les performances sont limitées (24).

**À noter qu'outre l'EDTA (qui inhibe l'activité d'ADAMTS-13 *in vitro*), différents facteurs peuvent modifier les niveaux d'activité d'ADAMTS-13**, ce qui implique de choisir toujours le même test pour suivre les patients. D'après l'ICSH (24), ces facteurs sont multiples :

- calibrateur : plasma normal ou ADAMTS-13 recombinant ;
- diluant : plasma inactivé, tampon, pH, force ionique ;
- dilution : dissociation des complexes immuns (conduisant à une surestimation de l'activité) ;
- réactifs : les dénaturants peuvent causer une dissociation des complexes immuns (conduisant à une surestimation de l'activité) ;
- substrat : longueur et séquence du peptide (influence la sensibilité pour la détection de mutations dans les domaines distaux d'ADAMTS-13) ;

- substance interférente : la couleur du plasma (ictère, hémolyse, etc.) peut influencer les méthodes fluorimétriques comme la méthode FRET (entraînant une sous-estimation d'activité), mais les substances responsables sont éliminées par lavage dans les tests CBA et chromogéniques ;
- hémoglobine : une augmentation de l'hémoglobine plasmatique peut protéger le FVW contre le clivage d'ADAMTS-13 (activité réduite) mais peut avoir un effet moindre sur les substrats peptidiques (valeurs plus élevées) ;
- anticorps anti-ADAMTS-13, variants d'ADAMTS-13 et formes tronquées : ils peuvent affecter les sites d'interaction présents sur le FVW (conduisant à une réduction d'activité), mais n'ont pas d'effet sur les substrats peptidiques plus petits (ce qui peut donner des valeurs plus élevées).

**L'activité d'ADAMTS-13 peut varier en fonction de certaines conditions physiologiques.** Aux âges extrêmes de la vie et chez les personnes noires, l'activité d'ADAMTS-13 est diminuée d'environ 20 % ; elle diminue également en cas de grossesse, progressivement à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Une activité d'ADAMTS-13 normale varie entre 50 et 150 % (par rapport à un mélange de plasma normaux) (5).

**Un plasma standard international pour l'activité d'ADAMTS-13 est disponible** (12/252 ; NIBSC, South Mimms, UK) (32).

**Les performances attendues des tests**, d'après l'*International working group on TTP* (13), sont :

- une limite de détection de la méthode de mesure d'activité d'ADAMTS-13  $\leq 5$  %, et de préférence  $< 1$  % ;
- des coefficients de variation intra-essai et inter-essais  $< 10$  %.

En 2019, en France, 5 233 actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 (code E048 de la LC) avaient été prescrits dans 161 établissements hospitaliers<sup>5</sup>.

Plusieurs méthodes de dosage ont été développées depuis les années 2000 pour déterminer l'activité fonctionnelle d'ADAMTS-13. Elles reposent toutes sur l'hydrolyse d'une quantité donnée d'un substrat exogène (FVW entier ou courts peptides de FVW comme le substrat VWF73) ; la quantité de FVW résiduel après clivage par ADAMTS-13 est ensuite estimée par différentes méthodes. Les méthodes recommandées par l'*International Council for Standardization in Haematology* sont les méthodes immuno-enzymatiques (ELISA) ou fluorimétriques (FRET) utilisant le substrat VWF73. Des méthodes automatisées de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 par chimiluminescence et des tests rapides unitaires ont été développés récemment.

Un plasma standard international pour l'activité d'ADAMTS-13 est disponible.

## 2.6.2. La recherche et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Les anticorps anti-ADAMTS-13 peuvent être recherchés et titrés par deux types de méthodes :** des méthodes immunologiques (anticorps IgG anti-ADAMTS-13, neutralisants ou non neutralisants) et des méthodes fonctionnelles (recherche d'une activité inhibitrice circulante).

### **Le titrage des IgG anti-ADAMTS-13 par des méthodes immunologiques**

Ces méthodes détectent les anticorps anti-ADAMTS-13 neutralisants et non neutralisants.

<sup>5</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

- Les anticorps anti-ADAMTS-13 sont mesurés par ELISA, western blot ou immunoprécipitation (13). Les méthodes ELISA de détection des IgG sont les plus répandues : elles utilisent l'ADAMTS-13 recombinant de type sauvage et une révélation par des anticorps anti-IgG humaine (3) (24). Elles dosent les IgG anti-ADAMTS-13 mais ne détectent pas les anti-ADAMTS-13 d'autres classes (IgA, IgM, etc.) (4, 21).
- La calibration, les unités pour exprimer les résultats et les cut-offs varient selon les méthodes ; les résultats ne sont pas interchangeables d'une méthode à l'autre (24).
- L'*International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* rappelle que les tests maisons ou commerciaux doivent être validés et contrôlés de manière appropriée avec des contrôles contenant des titres d'anticorps faibles, moyens et élevés (13).

### **La recherche et le titrage des anticorps neutralisants par des méthodes fonctionnelles**

Elles permettent d'identifier et de quantifier les anticorps anti-ADAMTS-13 qui inhibent de manière fonctionnelle ADAMTS-13.

- Ces méthodes s'appuient sur des épreuves de mélange/des tests de type Bethesda. Les échantillons sont inactivés par la chaleur pendant 30 minutes à 56°C avant d'être mélangés, à différentes dilutions, avec un pool de plasma normal. Après incubation, l'activité résiduelle d'ADAMTS-13 est mesurée et exprimée en unités Bethesda (1 UB/mL d'inhibiteur inhibe 50 % de l'activité d'ADAMTS-13 d'un plasma normal) (3, 13, 24).
- Actuellement, ces méthodes ne sont quasiment plus réalisées en France car semi-quantitatives et longues à réaliser (33) ; elles sont sujettes à des erreurs en raison de la manipulation du plasma et à un manque de sensibilité du fait des dilutions successives (24). De plus, jusqu'à 25 % des patients atteints de PTT ont des auto-anticorps qui ne neutralisent pas l'ADAMTS-13 (12, 24). Enfin, un titre d'IgG anti ADAMTS-13 > 30 UB est toujours accompagné d'une activité inhibitrice (33).

**Les dosages d'auto-anticorps par méthode immunologique, quand ils sont disponibles, sont à utiliser de préférence** d'après l'ICSH (24).

**Il n'existe actuellement aucun standard international** pour le dosage des anticorps anti-ADAMTS-13, ce qui signifie que les résultats quantitatifs sont difficiles à comparer entre les différentes méthodes ; la calibration, les unités pour exprimer les résultats et les cut-offs varient selon les méthodes ; les résultats ne sont pas interchangeables d'une méthode à l'autre (24).

En 2019, en France, 1 879 actes de actes de recherche et titrage d'anticorps anti-ADAMTS-13 (code E049 de la LC) avaient été prescrits dans 87 établissements hospitaliers<sup>6</sup>.

Les méthodes de titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 sont :

- soit immunologiques/immuno-enzymatiques (notamment méthodes ELISA) : elles détectent et titrent les anticorps anti-ADAMTS-13 de type IgG, neutralisants ou non ;
- soit fonctionnelles : elles détectent une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS-13 ; l'activité d'ADAMTS-13 d'un plasma normal est inhibée en le mélangeant au plasma du patient à tester (méthode Bethesda). Ces méthodes sont semi-quantitatives, coûteuses, laborieuses et décrites comme peu sensibles.

Les dosages d'auto-anticorps par méthode immunologique, quand ils sont disponibles, sont à utiliser de préférence d'après l'*International Council for Standardization in Haematology*.

Il n'existe actuellement aucun standard international.

<sup>6</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

### 2.6.3. La recherche de mutations du gène d'ADAMTS-13

Le gène d'ADAMTS-13 est situé sur le chromosome 9q34.2 et s'étend sur 37 kb incluant 29 exons. Chez le cas index, la recherche des mutations repose sur le séquençage haut débit des 29 exons du gène d'ADAMTS-13, des jonctions exon/intron, des régions 3'UTR et 5'UTR et du promoteur (5). Chez les apparentés, seul(s) le ou les exons mutés chez le cas index sont séquencés (10).

Actuellement, la recherche des mutations ADAMTS-13 n'est réalisée que dans un seul laboratoire (CHU de Nantes). Le temps moyen de rendu des résultats est d'environ quatre mois pour les cas index et un mois pour les apparentés (10).

La recherche des mutations du gène d'ADAMTS-13 est réalisée par séquençage. Chez le cas index, la recherche des mutations repose sur le séquençage haut débit des 29 exons du gène d'ADAMTS-13 ; chez les apparentés, seul(s) le ou les exons mutés chez le cas index sont séquencés.

# 3. Méthode d'évaluation

## 3.1. Objectifs et champs de l'évaluation

Ce travail a pour objectifs d'évaluer l'utilité clinique de trois actes en vue d'apprécier l'opportunité de leur inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) permettant une prise en charge de ces actes par l'Assurance maladie :

- Willebrand, protéase (ADAMTS-13) : activité ;
- anticorps anti-Willebrand protéase (anti-ADAMTS-13) : recherche et titrage ;
- recherche de mutations dans le gène codant pour ADAMTS-13 : cet acte, non inclus dans la demande initiale de l'UNCAM, a été également évalué car il n'est pas inscrit à la NABM mais est réalisé en vue de confirmer le diagnostic de PTT héréditaire.

## 3.2. Procédure d'évaluation

La demande remplissant les critères d'éligibilité fixés pour une procédure d'évaluation rapide<sup>7</sup> par le service des actes professionnels de la HAS, cette évaluation a été réalisée selon ce type de procédure en se fondant sur :

- une analyse critique de la littérature synthétique, identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites ;
- le recueil des points de vue à titre collectif des organismes professionnels, d'un centre de référence et d'une association de patients, tous concernés par le sujet (voir liste ci-dessous), sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique des données) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- la compilation de ces éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

### 3.2.1. Recherche documentaire, critères de sélection et résultats

#### 3.2.1.1. Recherche documentaire

Une recherche systématique de la littérature synthétique a été menée, limitée aux publications en langues anglaise, espagnole et française.

- Les bases de données automatisées ont été interrogées sur la période de janvier 2012 à août 2022. La stratégie de recherche dans ces bases de données est détaillée dans l'Annexe 1 (Tableau 5).
- Cette recherche a été complétée par :
  - la consultation de sites Internet spécialisés (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ...) (voir liste en Annexe 1) ;
  - une recherche manuelle dans les références des publications analysées.

Cette recherche a permis d'identifier 124 publications au total (voir Figure 1).

#### 3.2.1.2. Sélection des documents identifiés par la recherche documentaire

Les critères de sélection des documents sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion des documents.

Critères d'inclusion	
Population	Adultes ou enfants atteints de MAT, suspects de PTT (acquis ou héréditaire) ou de SHU <sup>7</sup>
Intervention	Mesure d'activité d'ADAMTS-13, titrage des anticorps anti-ADAMTS-13, recherche de mutations du gène d'ADAMTS-13
Comparateur	Sans objet
Résultats d'intérêt	Utilité clinique
Type de publication	Recommandations de bonne pratique <sup>8</sup> et consensus d'experts <sup>9</sup> , protocoles nationaux de diagnostic et de soin pour les maladies rares, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse
Période de recherche	2012 à 2022
Critères d'exclusion	
Types de publication	Articles hors sujet, revues générales, études cliniques, présentations en congrès, éditoriaux
Langue	Langues autres que le français, l'anglais ou l'espagnol

### 3.2.1.3. Résultats

Ont été retenues au final (voir Figure 1) :

- **sept recommandations de bonne pratique (RBP)** concernant le diagnostic +/- le traitement du PTT, du SHU ou des MAT en général. La description des méthodes d'élaboration de ces RBP et l'appréciation de leur qualité méthodologique à l'aide de la grille Agree-II figurent en Annexe 2 (Tableau 6, Tableau 7 et Tableau 8). Les organismes ayant produit ces RBP, leur pays et leur année de publication, sont :
  - pour le PTT :
    - *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, international, 2020 (20, 34),
    - *TTP Group of blood coagulation abnormalities research team, research on rare and intractable disease*, Japon, 2017 (12),
    - *British committee for standards in hematology*, Royaume-Uni, 2012 (9) ;
  - pour le SHU :
    - *Korean aHUS working group*, Corée, 2016 (22),
    - *Japanese Society of Nephrology*, Japon, 2014 (35) ;
  - pour le MAT :
    - *Grupo de Microangiopatía Trombótica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia*, Espagne, 2018 (36) ;
- **huit consensus d'experts** concernant le diagnostic +/- le traitement du PTT ou du SHU. La description des méthodes d'élaboration des consensus d'expert figure en Annexe 2. Les organismes ayant produit ces consensus (ou le 1<sup>er</sup> auteur), leur pays et leur année de publication, sont :
  - pour le PTT :
    - *European Renal Best Practice (ERBP)*, européen, 2022 (21)<sup>10</sup>,

<sup>7</sup> Le SHU et notamment le SHU atypique est le principal diagnostic différentiel du PTT (et inversement).

<sup>8</sup> Seules ont été retenues les recommandations de bonne pratique dont la méthode d'élaboration était explicite, incluant une revue de la littérature, le niveau de preuve des études et/ou le grade des recommandations ainsi que les liens d'intérêt des experts.

<sup>9</sup> Seuls ont été retenus les consensus d'experts décrivant la méthode d'obtention du consensus ainsi que les liens d'intérêts des experts. Ceux-ci ont été retenus compte tenu du contexte de maladie rare et du faible niveau de preuve de la littérature.

<sup>10</sup> Recommandations adaptées de celles de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (20).

- *Grupo Español de Aferesis*, Espagne, 2021 (4),
- *International working group on TTP*, international, 2021 (23),
- *International Council for Standardization in Haematology (ICSH)*, international, 2020 (24),
- *International working group on TTP*, international, 2017 (13) ;
- pour le SHU atypique :
  - Claes, Belgique, 2018 (25),
  - Azoulay, international, 2017 (26),
  - Campistol, Espagne, 2015 (27) ;
- **quatre rapports d'évaluation technologique** :
  - trois produits par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS, Québec), concernant la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 par méthode FRET (37) et le dosage des anticorps anti-ADAMTS-13 (38, 39),
  - un avis de la Commission de la transparence de la HAS concernant le Cablivi (caplacizumab) (1) ;
- **deux protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** concernant :
  - le PTT, réalisé par le centre national de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) et la filière Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MARIH) (29),
  - le syndrome hémolytique et urémique (SHU), réalisé par le CNR des maladies rénales rares et le CNR-MAT, publié en 2021 (28).

Aucune méta-analyse n'a été retenue.

N'ont notamment pas été retenus :

- quatre consensus d'experts qui ne donnaient pas d'information sur la méthode d'élaboration du consensus sur les MAT (40) ou le SHU (41-43) ;
- une recommandation de bonne pratique indienne sur le SHU qui s'adressait spécifiquement aux pays en voie de développement (44) ;
- un consensus d'expert sur le PTT n'incluant que trois experts dans le groupe de travail (45) ;
- un consensus d'experts espagnol sur le SHU publié en 2013 mais actualisé en 2015 (46) (voir Campistol *et al.*, 2015) (27) ;
- trois consensus d'experts australien et américains qui ne mentionnaient pas les liens d'intérêts des experts sur les MAT (47, 48) ou le PTT (49) ;
- une revue systématique avec méta-analyse présentée dans l'argumentaire des recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (20) qui évaluait les performances de plusieurs méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 (vs le diagnostic clinique) pour diagnostiquer un PTT. En effet, plusieurs informations concernant la réalisation de la méta-analyse étaient manquantes ou peu détaillées notamment les critères de sélection des études/de la population, les critères cliniques utilisés pour le diagnostic de PTT, les résultats d'hétérogénéité.

La qualité des recommandations de bonne pratique retenues était variable (voir analyse selon la grille Agree-II, Tableau 7 et Tableau 8 en Annexe 2). Les critères de sélection des études ainsi que les forces et limites des preuves sélectionnées étaient souvent mal décrits (conduisant à la sélection d'études parfois non contrôlées, sur des populations diverses, incluant des méthodes de dosage variables), les patients étaient peu ou pas représentés dans les groupes de travail, les recommandations sur le diagnostic étaient rarement assorties d'un grade et il n'était pas possible d'identifier parmi celles-ci celles s'appuyant sur des études cliniques et celles basées sur l'avis d'experts.

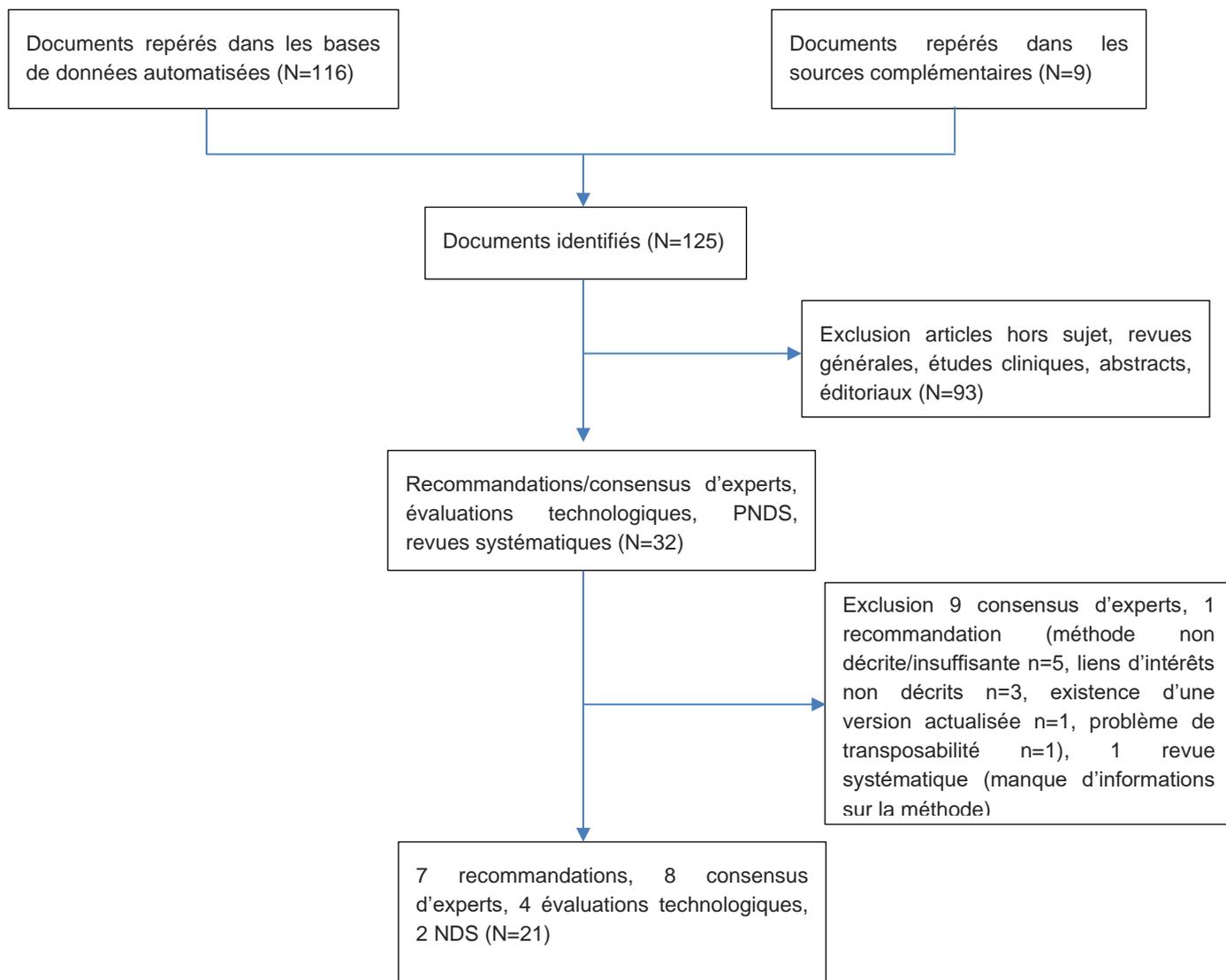


Figure 1. Sélection des documents – diagramme de flux.

### 3.2.2. Recueil du point de vue des organismes professionnels, d'un centre de référence et d'une association de patients

#### 3.2.2.1. Liste des structures sollicitées

Pour recueillir leur point de vue à titre collectif, ont été sollicités :

- le centre national de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) ;
- les conseils nationaux professionnels (CNP) suivants :
  - CNP cardiovasculaire,
  - CNP de biologie médicale,
  - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire,
  - CNP de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale,
  - CNP de médecine intensive et réanimation,
  - CNP de néphrologie,
  - CNP de neurologie,

- CNP de pédiatrie,
  - CNP d'hématologie,
  - CNP des internistes,
  - CNP des sages-femmes,
  - Collège de la médecine générale,
  - Collège français de médecine d'urgence ;
- l'association de patients « ADAMTS-13 ».

### 3.2.2.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5). Elles devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>11</sup>. En pratique, il a été adressé à leurs responsables un questionnaire ouvert rédigé par la HAS ainsi qu'un exemplaire d'une version provisoire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui, à ce stade, en étaient issues. Cette sollicitation a été envoyée entre le 9 et le 16 septembre 2022.

### 3.2.2.3. Résultats

À l'issue de la période de consultation :

- ont complété le questionnaire : le CNR-MAT, l'association ADAMTS-13 ainsi que cinq des treize CNP sollicités : CNP de biologie médicale, CNP de néphrologie, CNP de neurologie, CNP de pédiatrie, CNP des sages-femmes ;
- le CNP d'hématologie a endossé les réponses au questionnaire formulées par le CNR ;
- le Collège de la médecine générale, le CNP de gynécologie-obstétrique et le CNP cardiovasculaire ont indiqué ne pas souhaiter participer à la consultation ;
- les autres CNP n'ont pas répondu à la sollicitation, malgré une relance.

Toutes les réponses reçues sont présentées *in extenso* en Annexe 3. Une synthèse de ces réponses, réalisée par la HAS, est présentée dans le présent rapport à la suite de l'analyse de la littérature dans chacune des parties traitant des trois actes évalués.

---

<sup>11</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

# 4. La mesure de l'activité d'ADAMTS-13

## 4.1. Analyse de la littérature

Six recommandations de bonne pratique (RBP) (internationale (20), espagnole (36), japonaises (12, 35), coréenne (22), britannique (9)), huit consensus d'experts (CE) (internationaux (13, 23, 24, 26), européen (21), espagnols (4, 27) et belge (25)), deux PNDS sur le PTT (29) et sur le SHU (28) (Tableau 2), un rapport d'évaluation technologique québécois (37) et un avis de la Commission de la transparence de la HAS (1) ont été retenus pour évaluer la mesure de l'activité ADAMTS-13.

Tableau 2. Mesure de l'activité d'ADAMTS-13 - Synthèse des RBP, CE et PNDS retenus.

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Diagnostic positif de PTT (ou différentiel de SHU)	Suivi du traitement	Prédiction d'une rechute clinique
<b>Recommandations/consensus sur le PTT</b>			
<i>European Renal Best Practice, Europe, 2022 (21)</i>	Oui (seuil 10 %)	Oui	Oui
<i>CNR-MAT et filière MARIH, France, 2022 (29)</i>	Oui (seuil 10 %)	Oui	Oui
<i>Grupo Espanol de Aferesis, Espagne, 2021 (4)</i>	Oui (seuil 10 %)	Oui	Oui
<i>International working group on TTP, international, 2021 (23)</i>	-	Oui	Oui
<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), international, 2020 (20)</i>	Oui (seuil 10 %)	Oui	Oui
<i>International Council for Standardization in Haematology (ICSH), international, 2020 (24)</i>	Oui (seuil 10 %)	-	Oui
<i>International working group on TTP, international, 2017 (13)</i>	Oui (seuil 10 %)	-	Oui
<i>TTP Group of blood coagulation abnormalities research team, research on rare and intractable disease, Japon, 2017 (12)</i>	Oui (seuil 10 %)	Oui	Oui
<i>British committee for standards in hematology, Royaume-Uni, 2012 (9)</i>	Oui (seuil 5 %)	-	-
<b>Recommandations/consensus sur le SHU</b>			
<i>CNR des maladies rénales rares et CNR-MAT, France, 2021 (28)</i>	Oui (seuil NR)	-	-
<i>Claes, Belgique, 2018 (25)</i>	Oui (seuil 10 %)	-	-
<i>Azoulay, international, 2017 (26)</i>	Oui (seuil 10 %)	-	-
<i>Korean aHUS working group, Corée, 2016 (22)</i>	Oui (seuil 10 %)	-	-
<i>Campistol, Espagne, 2015 (27)</i>	Oui (seuil 5-10 %)	-	-
<i>Japanese society of nephrology, Japon, 2014 (35)</i>	Oui (seuil NR)	-	-
<b>Recommandations/consensus sur les MAT</b>			
<i>Grupo de Microangiopatía Trombótica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Espagne, 2018 (36)</i>	Oui (seuil 10 %)	-	-

NR : non renseigné.

### 4.1.1. Diagnostic de PTT

#### Recommandations de bonne pratique, consensus d'experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Les six RBP (9, 12, 20, 22, 35, 36), sept des huit CE (4, 13, 21, 24-27) (Tableau 2), ainsi que les PNDS sur le PTT (29) et sur le SHU (28) ont abordé le diagnostic de PTT.

**L'ensemble de ces RBP, CE d'experts ainsi que les PNDS s'accordent sur l'indication de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour confirmer un PTT ou exclure un PTT face à un tableau de MAT** (thrombopénie associée à une anémie hémolytique microangiopathique, signes d'ischémie tissulaire) (Tableau 2), y compris chez la femme enceinte (4, 9, 12, 13, 21, 28, 29). La recommandation est gradée 1B<sup>12</sup> par le *British committee for standards in hematology* (9) et le *Korean aHUS working group* (22), le grade n'est pas renseigné dans les autres cas.

Le seuil d'activité d'ADAMTS-13 en-deçà duquel le diagnostic de PTT est confirmé, est précisé dans toutes ces publications sauf deux (35, 39) ; ce seuil retenu est de :

- 10 % pour quatre des six RBP retenues (12, 20, 22, 36), six des sept CE (21) (4, 24-26) (13) et les deux PNDS (28, 29) ;
- 5-10 % pour un consensus espagnol (27) ;
- 5 % pour les recommandations britanniques de 2012 (9).

Il n'est pas précisé de seuil différent chez l'adulte (y compris la femme enceinte) et chez l'enfant dans les documents analysés.

La recommandation est gradée 1B<sup>13</sup> par le *Korean aHUS working group* (22), le grade n'est pas renseigné dans les autres cas.

Une des six RBP sélectionnées et un des sept CE précisent la conduite à tenir en cas d'activité diminuée mais supérieure au seuil permettant de confirmer le diagnostic de PTT. Ainsi :

- si l'activité d'ADAMTS-13 est  $\geq 20$  %, d'autres diagnostics que le PTT sont à envisager (20, 24) (recommandations conditionnelles, faible niveau de preuve) ;
- si l'activité d'ADAMTS-13 est entre 10-20 %, il est recommandé de :
  - confronter le résultat à la clinique,
  - d'envisager un autre diagnostic que le PTT (recommandations conditionnelles, faible niveau de preuve) (20, 24),
  - répéter la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (24).

D'après l'ICSH, si l'activité d'ADAMTS-13 est entre 10-20 %, le dosage des anti-ADAMTS-13 peut être utile car le diagnostic de PTT est plus probable si le taux d'anti-ADAMTS-13 est élevé (24).

En cas de suspicion de PTT héréditaire, les recommandations japonaises, l'ICSH et le PNDS sur le PTT mentionnent que la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 chez les apparentés du patient peut contribuer au diagnostic du patient (grade des recommandations non renseigné) (12, 24, 29). Des parents asymptomatiques d'un patient atteint d'un PTT héréditaire présentant des mutations hétérozygotes peuvent en effet avoir une activité d'ADAMTS-13 variant de 30 à 50 % (12). Ce point n'est pas abordé par les autres RBP et CE.

**Devant une suspicion de SHU (notamment de SHU atypique), la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 est intégrée dans la stratégie diagnostique et permet d'exclure le diagnostic de PTT** selon les

<sup>12</sup> Recommandation forte, niveau de preuve modéré selon le système GRADE.

<sup>13</sup> Recommandation forte, niveau de preuve modéré selon le système GRADE.

deux RBP (22, 35) et trois CE sélectionnés sur le SHU atypique (25-27) ainsi que les PNDS sur le PTT (29) et le SHU (28). La recommandation est gradée 1B<sup>14</sup> par les recommandations coréennes (22), le grade n'est pas renseigné dans les autres cas.

En cas de SHU atypique, une diminution de l'activité d'ADAMTS-13 peut être observée mais elle est > 10 % (22, 26).

Une de ces deux RBP, celle de l'ICSH, rappelle qu'il est important de différencier PTT et SHU car les prises en charge/traitements sont différents : échanges plasmatiques et immunosuppresseurs dans le PTT acquis, inhibiteurs du complément comme l'éculizumab dans le SHU médié par le complément (en général, les échanges plasmatiques sont utilisés jusqu'au diagnostic) (24).

**Cinq des six RBP (12, 20, 22, 36) (9), cinq des sept CE (4, 13, 21, 24) (27) ainsi que les deux PNDS (29) (28) s'accordent sur le fait qu'un échantillon de sang du patient pour mesure de l'activité d'ADAMTS-13 doit être recueilli avant tout échanges plasmatiques ou autre plasmathérapie.** La recommandation est conditionnelle (faible niveau de preuve) pour l'ISTH, le grade n'est pas renseigné dans les autres cas.

D'après l'*International working group on TTP* et l'*European Renal Best Practice*, il faut éviter de tester l'activité d'ADAMTS-13 pendant les échanges plasmatiques car les résultats peuvent être influencés par ceux-ci avec une activité faussement élevée (13, 21).

**Quatre des six RBP (9, 12, 20, 36), deux des sept CE (4, 21) sur le PTT ainsi que les deux PNDS (28, 29) s'accordent sur le fait qu'il ne convient pas d'attendre le résultat de mesure d'activité d'ADAMTS-13 avant de démarrer le traitement en urgence** par échanges plasmatiques +/- autres traitements en cas de suspicion de PTT. Le grade des recommandations n'était pas renseigné. Un délai prolongé pour initier les échanges plasmatiques est un facteur de risque indépendant d'échec du traitement (9, 12).

**Néanmoins, trois des RBP (20) et CE (21, 24) les plus récents jugent important de disposer rapidement des résultats d'ADAMTS-13.** L'ISTH a ainsi considéré que l'obtention des résultats de d'activité d'ADAMTS-13 en moins de 72 heures était idéal, entre trois à sept jours acceptable (20). L'*European Renal Best Practice*, qui a adopté et adapté au contexte européen, les recommandations de l'ISTH préconisent que, dans toute l'Europe, le résultat d'activité d'ADAMTS-13 soit disponible idéalement dans les 24 heures (à 72 heures) après suspicion de PTT de manière à mettre en place un traitement approprié (recommandation non gradée) (21). L'ICSH rappelle également l'importance de disposer rapidement des résultats d'ADAMTS-13 (sans préciser de délai) pour mettre en place rapidement un traitement approprié et éviter l'inconvénient et les effets indésirables des échanges plasmatiques si ceux-ci ne sont pas utiles (24). La recommandation de l'ISTH est conditionnelle et le niveau de preuve faible, le grade n'est pas renseigné dans les autres cas.

## Rapports d'évaluation technologique

L'INESS a publié en 2013 un rapport d'évaluation technologique sur le dosage de l'activité d'ADAMTS-13 par méthode FRETS-VWF73, basé sur une recherche méthodique et une analyse critique de la littérature<sup>15</sup>. L'indication évaluée était les patients porteurs de signes cliniques évocateurs de PTT, soit anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, thrombopénie périphérique, signes d'ischémie multiviscérale (atteintes neurologique et/ou rénale). **À l'issue de l'évaluation, l'INESS a rendu un avis favorable** à « l'introduction de la méthode dans un centre universitaire avec évaluation

<sup>14</sup> Recommandation forte, niveau de preuve modéré selon le système GRADE.

<sup>15</sup> Recherche des études concernant la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 par méthode FRET, indexées dans PubMed et Embase et publiées entre janvier 2005 et décembre 2012.

périodique de la méthode », en **précisant qu’il s’agissait de la méthode la plus sensible existante et que le besoin clinique était tellement important qu’il était justifié de l’introduire même si la validité clinique n’était pas complètement prouvée** » (37).

L’INESSS a évalué la précision de la méthode, sa validité et sa concordance clinique avec les autres méthodes existantes de mesure de l’activité d’ADAMTS-13. À noter que la majorité des études incluses sont anciennes, publiées avant 2010. Les principaux résultats de cette évaluation sont :

- la précision de la méthode a été évaluée dans six études sur 102 échantillons de patients atteints de PTT et 78 échantillons de volontaires sains (50-55). La reproductibilité de la méthode FRET semblait meilleure pour des niveaux d’activité élevée (coefficients de variation [CV] inter-essais/intra-essais < 10 %) (quatre études). Pour des niveaux d’activité faible (< 10 %), les CV inter et intra-essais étaient plus élevés mais en général  $\leq 20\%$  (sauf 60 % dans une étude (53)) ;
- pour ce qui est de la validité de la méthode : parmi les études analysées, seule l’étude de Groot *et al.* précisait la sensibilité et la spécificité de la méthode FRET-VWF73. L’étude incluait 79 patients présentant une anémie hémolytique avec test de Coombs négatif et une thrombopénie. Le diagnostic final établi par le clinicien, sans prendre en compte l’activité d’ADAMTS-13, était PTT primaire ou lié à la grossesse pour 27 patients et MAT d’autre cause pour 52 patients. Par rapport au diagnostic du clinicien, la méthode FRET-VWF73 détectait l’absence d’activité d’ADAMTS-13 avec une sensibilité de 89 % (24/27) et une spécificité de 100 % (56) ;
- le coefficient de corrélation entre la méthode FRET-VWF73 et le test de liaison au collagène (CBA *full length*) variait de 0,83 à 0,90 (51, 55) ; le coefficient de corrélation entre la méthode FRET-VWF73 et la méthode ELISA (Technoclone) était de 0,95 (55) ;
- la concordance clinique entre la méthode FRET-VWF73 et les autres méthodes de mesure de l’activité d’ADAMTS-13 (test de liaison au collagène, méthodes électrophorétiques) a été évaluée à partir de trois études (55-57) : la concordance entre la méthode FRET-VWF73 et le test de liaison au collagène était de 72 % globalement, 90 % pour les niveaux d’activité non détectables dans l’étude de Palla *et al.* (55) ; elle était de 100 % entre la méthode FRET-VWF73 et les méthodes électrophorétiques pour les niveaux d’activité < 20 % (57) ou indétectable (56). Au-delà de 20 %, la concordance était plus faible entre la méthode FRET-VWF73 et le test de liaison au collagène (55) ou les méthodes électrophorétiques (56).

#### 4.1.2. Suivi de la réponse au traitement et son adaptation

### Recommandations de bonne pratique, consensus d’experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Parmi la littérature sélectionnée, seuls deux RBP (12, 20) ainsi que trois CE (21, 23) (4) et le PNDS sur le PTT (29) ont abordé cette question (Tableau 2). Les RBP japonaises et de l’ISTH étaient gradées ; le grade des recommandations n’est pas renseigné dans les autres cas.

Le consensus le plus récent de l’*International working group on TTP* a intégré l’activité d’ADAMTS-13 dans l’évaluation de la réponse au traitement et le suivi de l’activité du PTT auto-immun. Il a redéfini la réponse au traitement et l’exacerbation clinique et différencie la rémission clinique/rémission ADAMTS-13 ainsi que la rechute clinique/rechute ADAMTS-13 (voir encadré 1) (23). Les recommandations japonaises (12) ont préconisé de mesurer l’activité d’ADAMTS-13 en plus de la numération plaquettaire pour ajuster les doses/la durée du traitement des échanges plasmatiques (grade 1A)<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> Recommandation forte, niveau de preuve élevé selon la méthode GRADE.

Encadré 1. PTT auto-immun - Nouvelles définitions de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement selon l'*International working group on TTP* (23).

- réponse clinique : numération plaquettaire  $\geq 150 \times 10^9/L$  de manière soutenue, LDH  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale et aucun signe clinique de lésion ischémique nouvelle ou progressive d'un organe ;
- exacerbation clinique : après une réponse clinique et avant une rémission clinique, le nombre de plaquettes diminue à moins de  $150 \times 10^9/L$  (après avoir exclu les autres causes de thrombopénie), avec ou sans signe clinique de lésion ischémique nouvelle ou progressive d'un organe, dans les 30 jours après l'arrêt des échanges plasmatiques ou du traitement anti-FVW ;
- rémission :
  - rémission clinique : réponse clinique soutenue, soit sans échanges plasmatiques et sans traitement anti-FVW depuis au moins 30 jours, soit avec l'obtention d'une rémission ADAMTS-13 (partielle ou complète),
  - rémission partielle ADAMTS-13 : activité d'ADAMTS-13  $\geq 20\%$  et  $<$  limite inférieure de la normale,
  - rémission complète ADAMTS-13 : activité d'ADAMTS-13  $\geq$  limite inférieure de la normale ;
- rechute :
  - rechute clinique : après une rémission clinique, la numération plaquettaire diminue à moins de  $150 \times 10^9/L$  (les autres causes de causes de thrombopénie exclues), avec ou sans preuve clinique de nouvelles lésions ischémiques. Une rechute clinique doit être confirmée par la documentation d'un déficit sévère en ADAMTS-13,
  - rechute ADAMTS-13 : après une rémission clinique (partielle ou complète), l'activité d'ADAMTS-13 diminue à moins de 20 %.

Parmi les six documents, quatre concernaient spécifiquement le suivi du traitement par caplacizumab (4, 20, 21) (29) :

- les quatre documents ont retenu la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 pour décider de durée du traitement par caplacizumab. L'*European Renal Best Practice* et le consensus espagnol recommandent de surveiller l'activité d'ADAMTS-13 chaque semaine jusqu'à normalisation (recommandations non gradées) (4, 21). Le PNDS sur le PTT recommande une surveillance toutes les semaines après l'arrêt des EP jusqu'à confirmation d'une activité d'ADAMTS-13  $\geq 20\%$  sur deux prélèvements consécutifs ; par la suite, un nouveau contrôle à 28 jours est réalisé pour confirmer la normalisation (idéalement à des taux  $\geq 50\%$ ). L'ISTH n'a pas précisé de fréquence (20) ;
- l'ISTH (20) et le consensus européen (21) (qui est une adaptation des recommandations de l'ISTH) ont, par ailleurs, pris en compte la disponibilité de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 ainsi que la probabilité pré-test de PTT pour l'indication du caplacizumab (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve) :
  - si le résultat d'activité d'ADAMTS-13 peut être rapidement obtenu (au mieux dans les 72 heures ou entre 72 heures et 7 jours), il est recommandé d'envisager une administration précoce du caplacizumab avant d'avoir les résultats de l'activité d'ADAMTS-13 plasmatique pour les patients avec une forte suspicion clinique de PTT auto-immun ; il est recommandé d'attendre le résultat d'activité d'ADAMTS-13 avant de commencer le caplacizumab pour les patients avec une suspicion clinique de PTT auto-immun intermédiaire ou faible,
  - si le dosage de l'activité d'ADAMTS-13 ne peut pas être obtenu, il est recommandé de ne pas utiliser le caplacizumab, quel que soit la probabilité pré-test de PTT, compte tenu de la balance bénéfique/risque de celui-ci.

## Rapports d'évaluation technologique

Dans son avis du 6 octobre 2021 concernant le CABLIVI (caplacizumab)<sup>17</sup>, la Commission de la transparence a précisé que la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 était nécessaire pour indiquer ou non la poursuite du traitement par CABLIVI « CABLIVI (caplacizumab) est débuté par une injection intraveineuse avant l'échange plasmatique, puis par une administration sous-cutanée quotidienne à la fin de chaque échange plasmatique pendant toute la durée du traitement quotidien par échange plasmatique, suivie d'une injection sous-cutanée quotidienne pendant 30 jours après l'arrêt du traitement par échange plasmatique. [...] Si, à la fin de cette période de 30 jours, certains signes indiquent que l'activité de la maladie n'est pas résolue, il est recommandé d'optimiser le traitement immunosuppresseur et de continuer l'administration sous-cutanée quotidienne de CABLIVI (caplacizumab) jusqu'à ce que les signes de la maladie sous-jacente soient résolus (notamment la normalisation maintenue du taux d'activité d'ADAMTS13) ». La CT a également indiqué que le traitement par CABLIVI devait être instauré précocement au cours du traitement standard comprenant des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs, dès la présomption clinique de l'épisode de PTT acquis, sans attendre sa confirmation (1).

Aucun autre rapport d'évaluation technologique sélectionné ne traite de cette question.

### 4.1.3. Évaluation du risque de rechute

#### Recommandations de bonne pratique, consensus d'experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Parmi la littérature sélectionnée, seuls deux RBP (12, 34) ainsi que cinq CE (4, 13, 21, 23, 24) et le PNDS sur le PTT (29) ont abordé cette question (Tableau 2). Aucune recommandation n'était gradée.

Tous s'accordent sur le fait qu'un déficit sévère en activité d'ADAMTS-13 pendant la période de rémission est associé à un risque significatif de rechute clinique (4, 12, 13, 21, 23, 24, 34)(29), et peut indiquer un traitement préemptif afin de prévenir toute nouvelle rechute chez des patients avec un PTT auto-immun (13, 23, 34)(29). L'ISTH souligne que la mise en place d'un traitement préemptif pendant la rémission qui ne s'appuierait pas sur la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 pourrait conduire à une surutilisation du médicament (34).

Il est donc recommandé selon ces RBP, CE et le PNDS, de réaliser des mesures d'activité d'ADAMTS-13 à intervalles réguliers pendant la rémission afin de fournir des données concernant le risque de rechute et la persistance de l'activité subclinique de la maladie (4, 12, 13, 21, 23, 24, 29, 34), y compris pendant la grossesse (9, 21). Il n'y a pas de recommandation formelle concernant la fréquence de la mesure de l'activité ADAMTS-13 et l'ISTH rappelle qu'il n'y a pas de preuve permettant de définir l'intervalle approprié pour effectuer les mesures d'activité d'ADAMTS-13 (34). Néanmoins, deux CE proposent, une fois l'activité ADAMTS-13 normalisée, de mesurer cette activité mensuellement, puis tous les 3 mois, puis tous les 6 à 12 mois (4, 13). Après rémission, le PNDS sur le PTT recommande une surveillance d'au moins tous les 3 mois « durant plusieurs années [...] ». Ce n'est qu'après plusieurs

---

<sup>17</sup> La Commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement de CABLIVI (caplacizumab) dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de PTT acquis conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. CABLIVI est positionné comme est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention des épisodes de PTT acquis de l'adulte en association à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs. Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg, la Commission de la transparence a considéré que ce traitement n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

années d'activité ADAMTS-13 normale ( $\geq 50\%$ ) qu'un espacement de la surveillance à une fois tous les six mois, voire une fois par an peut être envisagé » (29).

Le seuil d'activité d'ADAMTS-13 retenu par l'*International working group on TTP* pour définir la rechute ADAMTS-13 est de 20 % (recommandation non gradée) (23). C'est également le seuil défini par le PNDS sur le PTT (29). Aucune autre RBP ou autre CE n'a défini de seuil.

## Rapports d'évaluation technologique

Aucun rapport d'évaluation technologique n'a été identifié sur cette question.

### 4.1.4. Conditions de réalisation

**La majorité des recommandations et consensus d'experts estiment que l'activité d'ADAMTS-13 doit être mesurée de préférence sur du plasma citraté** mais en aucun cas sur du plasma EDTA (qui inhibe l'activité d'ADAMTS-13 *in vitro*) (4, 13, 22, 24, 27, 36). D'après l'ICSH et l'*International working group on TTP*, la mesure de l'activité ADAMTS-13 sur sérum ou plasma hépariné est possible (13, 24), à condition d'avoir validé la méthode sur ce type d'échantillon (24).

Les échantillons doivent être centrifugés et le plasma/sérum séparé des cellules le plus rapidement possible après le prélèvement ; puis, si les dosages ne sont pas effectués immédiatement, les échantillons doivent être congelés. La centrifugation doit permettre d'obtenir un plasma déplété en plaquettes ; l'ICSH propose une centrifugation à 2000 g pendant 15 minutes (24).

L'ICSH recommande d'utiliser, dans la mesure du possible, la même méthode de dosage de l'activité d'ADAMTS-13 lors du suivi d'un patient (24).

Enfin, lors de l'interprétation des résultats, l'ICSH estime qu'il est important de confronter les résultats d'activité d'ADAMTS-13 à la clinique (24).

À noter que le CNR-MAT a mis à disposition un formulaire concernant les informations cliniques à recueillir et les conditions de prélèvement pour la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (disponible sur le lien suivant : <https://www.cnr-mat.fr/le-centre-cnr-mat/publications-du-cnr/documents-a-telecharger/formulaire-demande-dexploration-dadamts13.html>).

### 4.1.5. Synthèse de l'analyse de la littérature

Six RBP (internationale, japonaises, coréenne, espagnole et britannique), huit CE (internationaux, européen, espagnols et belge, deux PNDS sur le PTT et sur le SHU, un rapport d'évaluation technologique québécois et un avis de la Commission de la transparence de la HAS ont été retenus.

**Tous s'accordent sur l'intérêt de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour confirmer ou exclure un diagnostic de PTT chez un patient (adulte, enfant, femme enceinte) présentant un syndrome de MAT.** La majorité (quatre des six RBP, six des huit CE et les deux PNDS) estime que le diagnostic de PTT est confirmé si l'activité d'ADAMTS-13 est  $< 10\%$  (recommandation forte, niveau de preuve modéré). Si l'activité d'ADAMTS-13 est  $\geq 20\%$ , d'autres diagnostics que le PTT sont à envisager (une RBP, un CE) (recommandations conditionnelles, faible niveau de preuve). Si elle est entre 10-20 %, il est recommandé de confronter le résultat à la clinique, envisager un autre diagnostic que le PTT, répéter la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (une RBP, un CE) (recommandations conditionnelles, faible niveau de preuve).

**Quatre des six RBP, deux des huit CE et les deux PNDS s'accordent sur le fait qu'il ne convient pas d'attendre le résultat de mesure d'activité d'ADAMTS-13 avant de démarrer le traitement en urgence** par échanges plasmatiques +/- autres traitements en cas de suspicion de PTT. Il est néanmoins nécessaire de prélever un échantillon de sang (de préférence sur tube citraté mais en aucun cas sur EDTA) avant tout traitement (grade des recommandations non renseigné). À noter que trois des recommandations les plus récentes jugent important de disposer rapidement des résultats d'ADAMTS-13 (au mieux dans les 72 heures) afin d'éviter l'inconvénient et les effets indésirables des échanges plasmatiques si ceux-ci ne sont pas utiles et de mettre en place rapidement un traitement approprié (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible).

**Le consensus le plus récent de l'International working group on TTP a intégré l'activité d'ADAMTS-13 dans l'évaluation de la réponse au traitement. Plus spécifiquement, une RBP, deux CE, le PNDS sur le PTT et la Commission de la transparence de la HAS s'accordent sur l'intérêt de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour déterminer la réponse au traitement par caplacizumab et sa durée.** Deux CE et le PNDS sur le PTT proposent de réaliser une mesure d'activité d'ADAMTS-13 chaque semaine pendant le traitement jusqu'à normalisation de cette activité (recommandations non gradées) ou jusqu'à l'obtention d'une activité  $\geq 20\%$  selon le PNDS. L'ISTH recommande de ne pas utiliser le caplacizumab si le dosage de l'activité d'ADAMTS-13 ne peut pas être obtenu.

**Deux des six RBP, cinq des huit CE et le PNDS sur le PTT abordent la question de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 chez les sujets en rémission. Tous s'accordent sur son intérêt pour évaluer le risque de rechute clinique.** Une activité d'ADAMTS-13  $< 20\%$  est associée avec un risque plus élevé de rechute clinique (un seul CE et le PNDS sur le PTT, recommandation non gradée). Aucune autre RBP ou autre CE n'a défini de seuil.

Il n'y a pas de recommandation formelle concernant la fréquence de la mesure d'activité d'ADAMTS-13. Néanmoins, deux CE proposent, une fois l'activité ADAMTS-13 normalisée, une mesure de cette activité mensuellement, puis tous les 3 mois pendant la période de rémission, puis tous les 6 à 12 mois (grade des recommandations non renseigné). Le PNDS sur le PTT recommande une surveillance tous les 3 mois ; après plusieurs années d'activité ADAMTS-13 normale ( $\geq 50\%$ ), un espacement de la surveillance à une fois tous les six mois voire une fois par an peut être envisagé.

**Un seul CE (aucune RBP) a établi des préconisations concernant les méthodes de dosage en soins courants. Les méthodes recommandées par l'International Council for Standardization in Haematology sont les méthodes immuno-enzymatiques (ELISA) ou fluorimétriques (FRET) utilisant le substrat VWF73** (grade des recommandations non renseigné).

L'*International Council for Standardization in Haematology* précise également que des méthodes automatisées de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 par chimiluminescence et des tests rapides unitaires ont été développés récemment. Il est rappelé qu'un plasma standard international pour l'activité d'ADAMTS-13 est disponible.

L'*International Council for Standardization in Haematology* recommande par ailleurs (sans préciser le grade des recommandations) :

- de recueillir l'échantillon de sang avant tout traitement sur tube citraté mais jamais sur EDTA ;
- de centrifuger les échantillons afin d'obtenir un plasma déplété en plaquettes et de séparer le plasma des cellules le plus rapidement possible après le prélèvement ; puis, si les dosages ne sont pas effectués immédiatement, de congeler les échantillons ;
- d'utiliser, dans la mesure du possible, la même méthode de dosage de l'activité d'ADAMTS-13 lors du suivi d'un patient ;

- de confronter les résultats de mesure d'activité d'ADAMTS-13 au tableau clinico-biologique lors de l'interprétation des résultats.

## 4.2. Avis des parties prenantes

D'un point de vue général, les structures participantes ont trouvé le rapport clair, complet et les conclusions adaptées. Selon elles, les publications pertinentes ont toutes été prises en compte dans le rapport. Le CNR-MAT a transmis le PNDS sur le PTT, finalisé en septembre 2022 en même temps que cette sollicitation ; ce PNDS a été publié depuis et a été intégré dans l'analyse de la littérature des versions ultérieures du rapport (29).

Concernant l'utilité clinique de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13, l'ensemble des sept structures participantes (CNR-MAT, Association ADAMTS-13, CNP de biologie médicale, de neurologie, de néphrologie, de pédiatrie, des sages-femmes) ont complété le questionnaire ; le CNP d'hématologie a déclaré endosser les réponses formulées par le CNR.

Elles étaient toutes en accord avec la conclusion provisoire dans les trois indications proposées pour :

- confirmer ou infirmer un diagnostic de PTT lors d'un épisode aigu de MAT ; le CNP de pédiatrie a souligné le caractère rare du PTT chez l'enfant, les pédiatres font plutôt face à des situations de diagnostic différentiel pour un SHU atypique. D'après ce CNP, les délais d'obtention des résultats devraient être inférieurs à 72 heures ;
- adapter le traitement lors d'un épisode aigu de PTT ; le CNR-MAT précise i) que l'initiation du caplacizumab est conditionnée par la disponibilité de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 et un résultat inférieur à 10 % ; ii) que la mesure d'activité d'ADAMTS-13 est également indiquée pour l'ajustement de la durée du traitement par caplacizumab dont l'arrêt est recommandé lorsque l'activité d'ADAMTS-13 devient supérieure ou égale à 20 %, et iii) que dans cette indication, la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 est à commencer une semaine après le dernier échange plasmatique, à un rythme d'une mesure hebdomadaire ;
- évaluer le risque de rechute lors du suivi des patients en rémission ; d'après le CNR-MAT, un traitement préemptif par rituximab<sup>18</sup> est recommandé lorsque l'activité d'ADAMTS-13 décroît en deçà de 20 % ; l'association ADAMTS-13 souligne que le suivi de l'activité d'ADAMTS-13 permet d'anticiper une rechute aiguë et ainsi éviter un épisode difficile pour le patient, une charge de traitement plus lourde qu'un traitement préemptif, de limiter les séquelles et les conséquences des crises aiguës.

Concernant la fréquence de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes, six des sept structures participantes (CNR-MAT, Association ADAMTS-13, CNP de biologie médicale, de neurologie, de néphrologie, des sages-femmes) ont complété le questionnaire :

- fréquence de mesure en cas de traitement par caplacizumab : quatre structures (CNR-MAT, CNP de neurologie, de néphrologie et des sages-femmes) ont trouvé la fréquence proposée (chaque semaine pendant le traitement jusqu'à normalisation de cette activité) adaptée ; les autres structures n'ont pas commenté ce point particulier ;
- fréquence de mesure en cas de rémission : trois structures (CNR-MAT, CNP de neurologie, et des sages-femmes) ont trouvé la fréquence proposée (mesure de cette activité mensuellement, puis tous les 3 mois pendant la période de rémission, puis tous les 6 à 12 mois) adaptée ; le CNP de

---

<sup>18</sup> Hors AMM.

néphrologie n'a pas commenté ce point particulier ; le CNR-MAT, le CNP de biologie médicale et l'association ADAMTS-13 ont fait des propositions alternatives : ainsi, en rémission, la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 est réalisée :

- d'après le CNR-MAT, au moins tous les 3 mois les premières années du suivi puis tous les 6 à 12 mois quelques années après la normalisation durable de l'activité d'ADAMTS-13,
- d'après le CNP de biologie médicale, la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 est réalisée chaque mois pendant une durée qui dépend de la forme et de l'évolution initiales, puis tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 à 3 ans, puis tous les ans ; le CNP a rappelé qu'il n'y avait pas de recommandations formelles sur cette fréquence,
- d'après l'association ADAMTS-13, tous les 6 mois au maximum et de manière plus rapprochée si on observe une baisse du taux de l'activité d'ADAMTS-13.

Concernant la compatibilité entre les indications/la fréquence de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes avec l'organisation et l'offre de soins actuelle, cinq des sept structures participantes ont complété le questionnaire (CNR-MAT, association ADAMTS-13, CNP de biologie médicale, de neurologie, des sages-femmes) :

- trois structures (CNR-MAT, CNP de neurologie, CNP des sages-femmes) ont estimé compatible les indications et la fréquence de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ; le CNR-MAT précise que « cette fréquence est compatible avec l'offre de soins actuelle car les prélèvements sanguins en vue de l'investigation biologique d'ADAMTS-13 sont réalisés dans un environnement hospitalier selon une organisation mettant en jeu d'abord une hospitalisation complète pour la prise en charge de l'épisode aigu puis des consultations externes hospitalières (praticien hospitalier spécialiste) pour le suivi en rémission. Cette prise en charge hospitalière est réalisée grâce à l'offre de soins et l'organisation des soins mises en place pour les maladies rares (maillage territorial imposé par le Plan National Maladies Rares) » ; le CNP des sages-femmes précise que la fréquence est compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelles des niveaux 3, pour ce qui est des Pôles Mère-Enfant ;
- deux structures (Association ADAMTS-13 et CNP de biologie médicale) ont apporté des réponses nuancées :
  - l'association ADAMTS-13 note que les patients ne rencontreraient pas de difficulté d'accès à la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 auprès des hôpitaux compétents dans le suivi du PTT ; elle a précisé qu'« En revanche, le suivi ne pouvant se faire dans un laboratoire en ville et beaucoup de patients n'habitant pas à proximité de l'hôpital, le temps nécessaire pour aller à l'hôpital ainsi que la fréquence des dosages peuvent générer des difficultés de temps, de fatigue... et peuvent être difficilement compatibles avec un travail salarié »,
  - le CNP de biologie médicale note que le dosage en urgence (24-72h) de l'activité d'ADAMTS-13 est faisable mais que le suivi toutes les semaines jusqu'à normalisation des patients sous caplacizumab est contraignant ; néanmoins, il mentionne que les laboratoires devront s'adapter aux nouvelles recommandations et que cette adaptation sera facilitée par les nouvelles techniques de chimioluminescence, plus rapides mais plus coûteuses.

Concernant le nombre d'actes dans les indications retenues, quatre des sept structures participantes ont apporté des précisions (CNR-MAT, CNP de biologie médicale, de neurologie, des sages-femmes) :

- ce nombre était évalué en 2021 entre 4 600 actes/an par le CNR-MAT ; le CNP de biologie médicale et le CNR-MAT estiment que le nombre d'actes de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 devrait largement atteindre 5 000/an en France, « compte tenu du caractère de plus en plus systématique de la prescription de caplacizumab et de l'arrivée vraisemblablement proche d'un second médicament innovant (RhADAMTS-13, ADAMTS-13 recombinante humaine) » ;

- d'après le CNP des sages-femmes, dans le cadre d'un diagnostic différentiel pendant la grossesse devant un tableau clinique de HELLP Syndrome, le nombre d'actes devrait atteindre au maximum 380 cas par an, sans considérer le suivi nécessaire en cas de diagnostic de PTT ;
- le CNP de neurologie a fait part d'un probable sous-diagnostic du PTT en neurologie et d'une enquête nationale en cours pour déterminer le nombre de patients répondant aux critères de thrombopénie et anémie hémolytique à l'admission pour AVC.

Concernant les conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13, cinq des sept structures participantes ont répondu à la question et trois ont apporté des précisions (CNR-MAT<sup>19</sup>, CNP de biologie médicale, CNP de neurologie) :

- phase pré-analytique :
  - prélèvement : d'après le CNR-MAT, prélèvement sur tube citraté avant tout traitement (pas sur EDTA ou héparine), double centrifugation, congélation à -20°C jusqu'à envoi, envoi en carboglace ; le CNP de biologie médicale a également suggéré d'ajouter un point sur la centrifugation qui a pour but d'obtenir un plasma déplété en plaquettes < 10,109/L ; pour rappel, l'ICSH propose 2 000 G pendant 15 minutes à température ambiante,
  - renseignements cliniques : d'après le CNR-MAT, recueil d'information sur la MAT suspectée, les antécédents de MAT, le contexte spécifique (notion de grossesse, prise de médicaments, cancer, infection, greffe, maladie auto-immune, etc.), les signes cliniques, les signes biologiques (notamment bilan rénal, signes d'anémie hémolytique, thrombopénie, bilan d'hémostase), les traitements en cours ; d'après le CNP de neurologie, en cas d'AVC, le type d'AVC doit être précisé (ischémique vs hémorragique), ainsi que sa localisation, son association avec une occlusion artérielle intracrânienne ainsi que le bilan étiologique disponible (MAT et bilan cardio-embolique) ;
- choix de la technique à utiliser :
  - les méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 les plus appropriées en 2022 sont, d'après le CNR-MAT, les méthodes dites de 2<sup>ème</sup> génération utilisant un petit peptide de VWF (fragment VWF73) comme substrat : méthode fluorimétrique FRET-S-VWF73 et les méthodes chromogéniques ELISA (kits commerciaux) :
    - le CNR-MAT et le CNP de biologie médicale s'accordent sur le fait que la méthode fluorimétrique FRET-S-VWF73 est considérée comme la méthode de référence,
    - d'après le CNR-MAT et le CNP de biologie médicale, les méthodes chromogéniques ELISA sont un peu moins sensibles et spécifiques que la méthode de référence FRET-S-VWF73 ; le CNP de biologie médicale souligne que la technique chromogénique a tendance à sous-estimer les valeurs de l'activité d'ADAMTS-13 par rapport à la méthode de référence FRET-S-VWF73 et montre une variabilité des mesures pour les valeurs > 10 % ; le CNP de biologie médicale a précisé également que toute discordance avec la clinique et/ou les valeurs proches du seuil diagnostic (10-20 %) pouvait faire l'objet d'une analyse par la technique FRET-S-VWF73 au sein du laboratoire de référence du CNR-MAT ;
  - la méthode de 3<sup>ème</sup> génération automatisée, par chimiluminescence (automate Acustar Werfen IL) est, d'après le CNR-MAT, « très prometteuse au vu des très bons résultats des évaluations réalisées depuis 2019 mais nous n'avons que quelques années de recul sur son utilisation en pratique courante. La question de la pérennité de la qualité des réactifs Werfen IL (production, reproductibilité de la qualité des lots...) notamment, demeure en suspens, là encore en raison du faible recul d'utilisation en vie réelle dont nous disposons en 2022 » ; le CNP de biologie médicale souligne que la méthode par chimiluminescence « paraît très adaptée au suivi biologique car a des

<sup>19</sup> Le CNR-MAT a fourni un exemple de formulaire concernant les renseignements cliniques nécessaires et le traitement des échantillons en pré-analytique.

performances analytiques fortes dans la zone 0-25 % et comme le souligne le rapport, elle est rapide » ; d'après le CNR-MAT et le CNP de biologie médicale, les méthodes par chimiluminescence restent un peu moins sensibles et spécifiques que la méthode de référence FRETTS VWF73,

- les méthodes de 1<sup>ère</sup> génération utilisant du VWF entier comme substrat sont, d'après le CNR-MAT, « laborieuses et soumises à une expertise technique qui reste exceptionnellement disponible au sein des laboratoires de biologie médicale hospitaliers. On peut raisonnablement considérer qu'elles sont devenues obsolètes pour les soins en 2022. De manière très exceptionnelle, ces méthodes de 1<sup>ère</sup> génération (notamment le *Collagen Binding Assay* ou CBA) peuvent s'avérer utiles pour documenter les (ultra)rarissimes cas de PTT congénital où des mutations exclusivement C-terminales du gène ADAMTS-13 pourraient mettre en défaut les méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS-13 de 2<sup>ème</sup> génération »,
  - le CNP de neurologie fait remarquer que la méthode doit être adaptée pour être réalisable soit dans tous les laboratoires de biologie des centres hospitaliers dotés d'unités neurovasculaires, soit doit permettre une évaluation centralisée avec une réponse rapide ;
- la phase post-analytique : d'après le CNR-MAT et le CNP de biologie médicale, il est nécessaire de préciser dans le compte-rendu la méthode d'analyse, les valeurs de référence, l'interprétation du résultat en s'appuyant sur la confrontation clinico-biologique (fourni par le document de renseignements cliniques accompagnant l'échantillon et parfois complété par un dialogue avec le clinicien prescripteur).

# 5. La recherche et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

## 5.1. Analyse de la littérature

Trois RBP (internationale (20), japonaise (12) et britannique (9)), quatre CE (européen (21), espagnol (4) et internationaux (13, 24)), le PNDS sur le PTT (29) (Tableau 3) et deux rapports d'évaluation technologique québécois ont été retenus pour évaluer la recherche et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13.

Tableau 3. Titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 - Synthèse des RBP et CE retenus.

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Diagnostic de PTT auto-immun (méthode de mesure)	Suivi du traitement	Prédiction de rechute
<i>European Renal Best Practice, Europe, 2022 (21)</i>	Oui (IgG ELISA ou activité inhibitrice circulante)	-	-
<i>CNR-MAT et filière MARIH, France, 2022 (29)</i>	Oui (IgG ELISA+/- activité inhibitrice circulante)	-	-
<i>Grupo Espanol de Aferesis, Espagne, 2021 (4)</i>	Oui (IgG ELISA ou activité inhibitrice circulante)	-	-
<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), internationale, 2020 (20)</i>	Oui (IgG ELISA ou activité inhibitrice circulante)	-	-
<i>International Council for Standardization in Haematology (ICSH), international, 2020 (24)</i>	Oui (IgG ELISA ou activité inhibitrice circulante)	-	-
<i>International working group on TTP, international, 2017 (13)</i>	Oui (IgG ELISA ou activité inhibitrice circulante)	-	-
<i>TTP Group of blood coagulation abnormalities research team, research on rare and intractable disease, Japon, 2017 (12)</i>	Oui (activité inhibitrice circulante)	Oui	Oui
<i>British committee for standards in hematology, Royaume-Uni, 2012 (9)</i>	Oui (IgG ELISA ou activité inhibitrice circulante)	-	-

### 5.1.1. Diagnostic de PTT acquis auto-immun

#### Recommandations de bonne pratique, consensus d'experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Les trois RBP (9, 12, 20), les quatre CE retenus (4, 13, 21, 24) et le PNDS sur le PTT (29) ont abordé ce sujet. À l'exclusion des recommandations britanniques de 2012, les recommandations sur cette question ne sont pas gradées.

**Toutes les RBP et tous les CE retenus ainsi que le PNDS sur le PTT s'accordent sur l'intérêt du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 pour différencier PTT auto-immun et héréditaire une fois le diagnostic de PTT confirmé par un déficit sévère d'activité d'ADAMTS-13 (4, 9, 12, 13, 20, 21, 24, 29) (Tableau 3) (grade des recommandations non renseigné).**

Selon deux des trois RBP (9, 20) et les quatre CE (4, 13, 21, 24), il s'agit de mesurer les anticorps neutralisants (études de mélange) ou les IgG anti-ADAMTS-13 (ELISA) ; d'après le PNDS sur le PTT, la mesure concernait essentiellement les IgG anti-ADAMTS-13 (ELISA) (29) ; seules les recommandations japonaises n'évoquent que la recherche des anticorps neutralisants (Tableau 3) (grade des recommandations non renseigné) (12).

**D'après les trois RBP, les quatre CE retenus et le PNDS sur le PTT :**

- **la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 (IgG ELISA ou anticorps neutralisants) permet de confirmer le diagnostic de PTT auto-immun** (grade des recommandations non renseigné) (4, 9, 12, 13, 20, 21, 24) (29) ;
- **l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13 oriente vers un PTT héréditaire** (grade 1A pour Scully *et al.* (9), grade des recommandations non renseigné dans les autres cas). Néanmoins, deux des quatre CE et le PNDS sur le PTT précisent **qu'une absence d'anticorps ne permet pas d'écartier formellement un PTT acquis** (grade des recommandations non renseigné) (4, 13) (29). Le consensus espagnol précise qu'un résultat négatif d'anticorps (IgG ELISA et neutralisants) ne signifie pas forcément un diagnostic de PTT héréditaire puisque dans 20 à 25 % des PTT acquis, des anti-ADAMTS-13 ne sont pas identifiés à la phase aiguë (4). La persistance d'une activité d'ADAMTS-13 effondrée en période de rémission et l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13 détectable contribuent au diagnostic de PTT héréditaire (4, 13, 29).

**Deux des trois RBP (9, 20), un des quatre CE (4) ainsi que le PNDS sur le PTT (29) précisent qu'un échantillon de sang du patient pour mesurer les anticorps anti-ADAMTS-13 doit être recueilli avant tout échange plasmatique ou autre plasmathérapie** (grade des recommandations non renseigné).

## Rapports d'évaluation technologique

L'INESSS a publié successivement en 2015 et 2017 deux rapports d'évaluation technologique sur le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 par méthode ELISA, basé sur une recherche méthodique et une analyse critique de la littérature<sup>20</sup>. Les deux rapports évaluaient l'intérêt diagnostique, pronostique et pour le suivi du traitement de ce titrage chez les patients présentant des manifestations cliniques de MAT et une activité d'ADAMTS-13 effondrée (< 10 %) ; 15 études ont été incluses au total dans ces rapports (Tableau 4) (38, 39).

- Dans l'évaluation de 2015, huit études étaient retenues (Tableau 4). À l'issue de l'évaluation, la technique avait été reconnue innovante mais un complément de données d'utilité et de validité était souhaité (38).
- Dans l'évaluation de 2017, neuf études ont été retenues au total (Tableau 4). À l'issue de l'évaluation, l'INESSS a rendu un avis favorable à la prise en charge de l'acte. L'INESSS notait que la définition du PTT différait selon les articles retenus et ne tenait pas toujours compte du niveau d'activité d'ADAMTS-13. Les anticorps détectés étaient le plus souvent des IgG ; les valeurs seuils étaient variables et exprimées dans différentes unités (39).

<sup>20</sup> Recherche des études concernant la mesure des anti-ADAMTS-13, indexées dans PubMed, Embase, EBM Reviews et publiées de 2007 à avril 2017 pour l'évaluation 2017 ; études concernant la mesure des anti-ADAMTS-13, indexées dans PubMed et publiées de 2008 à novembre 2014 pour l'évaluation 2015. Les critères de sélection des études n'étaient pas renseignés.

Tableau 4. Études incluses dans les rapports INESSS 2015 et 2017 sur le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (38, 39).

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Nb de patients / type d'étude	Définition PTT	Méthode de titrage des anticorps	Rapport INESSS
<b>Benhamou, France, 2016 (58)</b>	24 PTT / Étude prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anémie hémolytique négative au test de Coombs avec présence de schizocytes sur un frottis sanguin</li> <li>– Thrombopénie sans autre cause apparente</li> <li>– Activité d'ADAMTS-13 inférieure à 10 %</li> </ul>	Détection des IgG par méthode ELISA indirecte TECHNOZYM® ADAMTS13 INH	2017
<b>Nakashima, États-Unis, 2016 (59)</b>	34 PTT 83 non PTT 39 plasmas normaux / Étude transversale	NR	Détection des IgG par méthode ELISA indirecte TECHNOZYM® ADAMTS-13 INH ou IMUBIND® ADAMTS13	2017
<b>Ferrari, international, 2014 (60)</b>	78 PTT (épisode aigu : n=68 et/ou rémission : n=28) / Étude rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombopénie</li> <li>– Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>– Activité d'ADAMTS-13 &lt; 10 %</li> </ul>	Détection des IgG par méthode maison ELISA indirecte	2015
<b>Bovet, France, 2013 (33)</b>	11 PTT / Étude rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombopénie</li> <li>– Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>– Activité d'ADAMTS-13 &lt; 10 %</li> </ul>	Détection des IgG (et sous-classes) par méthode ELISA indirecte TECHNOZYM®	2015
<b>Bettoni, Italie, 2012 (61)</b>	115 PTT / Étude rétrospective	<p>Au moins trois des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– thrombopénie sans autre cause apparente ;</li> <li>– anémie hémolytique négative au test de Coombs avec présence de schizocytes sur un frottis sanguin ;</li> <li>– LDH élevée (&gt; 2 ÉT au-dessus de la limite supérieure) ;</li> <li>– signes et symptômes compatibles avec une ischémie d'organe principalement mais pas exclusivement au système nerveux central.</li> </ul>	Détection des IgG/IgA/IgM par méthode maison ELISA indirecte de type sandwich	2017
<b>Plaimauer, international, 2011 (62)</b>	36 PTT (34 épisodes aigus ou rechutes, 2 rémissions cliniques) / Étude prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombopénie</li> <li>– Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>– Activité d'ADAMTS-13 &lt; 10 %</li> <li>– Présence d'un inhibiteur d'ADAMTS-13</li> </ul>	Détection des IgG par méthode maison ELISA indirecte	2015
<b>Scully, Royaume-Uni, 2011 (63)</b>	40 PTT / Étude prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombopénie</li> <li>– Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>– Coagulation normale</li> <li>– LDH élevée (&gt; 1,5 fois la valeur de la limite normale supérieure)</li> </ul>	Détection des IgG par méthode maison ELISA de type indirecte	2017
<b>Zheng, 2010 (64)</b>	67 PTT acquis idiopathiques / Étude prospective	NR	Détection des IgG par méthode ELISA indirecte TECHNOZYM® ADAMTS-13 INH ou IMUBIND® ADAMTS13	2015

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Nb de patients / type d'étude	Définition PTT	Méthode de titrage des anticorps	Rapport INESSS
<b>Ferrari, international, 2009 (65)</b>	58 PTT acquis (33 idiopathiques, 2 associés à la grossesse, 1 au lupus, 1 à un cancer) / Étude rétrospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>- Activité d'ADAMTS-13 &lt; 10 %</li> </ul>	Détection des IgG/IgA/IgM/IgE par méthode maison ELISA indirecte	2015
<b>Jin, Etats-Unis, 2008 (66)</b>	24 PTT / Étude prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>- Activité d'ADAMTS-13 inférieure à 10 %</li> </ul>	Détection des IgG par méthode ELISA indirecte IMUBIND® ADAMTS13	2017
<b>Peyvandi, international, 2008 (67)</b>	109 PTT / Étude rétrospective	<p>Au moins trois des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- thrombopénie sans autre cause apparente ;</li> <li>- anémie hémolytique négative au test de Coombs avec présence de schizocytes sur un frottis sanguin ;</li> <li>- LDH élevée (&gt; 2 ÉT au-dessus de la limite supérieure) ;</li> <li>- signes et symptômes compatibles avec une ischémie d'organe principalement mais pas exclusivement au système nerveux central.</li> </ul>	Détection de toutes classes d'Ig par Western-blot	2017
<b>Ferrari, France, 2007 (68)</b>	35 PTT (épisodes aigus) / Étude prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>- Activité d'ADAMTS-13 &lt; 5 %</li> </ul>	<p>Détection des IgG/IgA/IgM par méthode maison ELISA indirecte de type sandwich (Cf. Rieger)</p> <p>Détection IgG par ELISA indirecte TECHNOZYM® ADAMTS13 INH</p>	2015
<b>Scully, Royaume-Uni, 2007 (69)</b>	25 PTT / Étude prospective	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>- Coagulation normale et présence de schizocytes sur un frottis sanguin</li> <li>- LDH augmentée</li> <li>- Évidence clinique ou objective d'ischémie d'organe</li> </ul>	Détection des IgG par méthode maison ELISA de type indirecte	2017
<b>Tsai, Etats-Unis, 2006 (70)</b>	53 PTT 61 MAT autre 40 plasmas normaux / Étude transversale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>- Créatinine inférieure à 3,5 g/dL</li> </ul>	Détection des IgG par méthode ELISA indirecte IMUBIND® ADAMTS13	2015 et 2017
<b>Rieger, international, 2005 (71)</b>	36 PTT 15 MAT autre 111 plasmas normaux 50 thrombopénies sans MAT / Étude transversale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Anémie hémolytique microangiopathique</li> <li>- Dominance de symptômes d'ischémie neurologique focale</li> </ul>	Détection des IgG/IgM par méthode maison ELISA indirecte de type sandwich	2015 et 2017

L'INESSS a évalué la fiabilité de la méthode, la corrélation et la concordance clinique entre les titres d'anticorps anti-ADAMTS-13 mesurés par ELISA et l'activité inhibitrice mesurée par tests fonctionnels ainsi que ses performances diagnostiques.

Dans les rapports 2015 et 2017, la fiabilité de la méthode ELISA pour le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 a été évaluée à partir de quatre études (546 patients) :

- deux études ont évalué la fiabilité de la méthode ELISA IMUBIND® (66, 70) :
  - les CV intra-essais et inter-essais étaient de 6,7 % et de 7,8 % respectivement pour des mesures d'anticorps anti-ADAMTS-13 de 2 à 60 unités arbitraires/mL dans l'étude de Tsai *et al.* (70),
  - les CV intra-essais et inter-essais étaient < 16 % pour dix essais, pour des mesures d'anticorps anti-ADAMTS-13 variant de 37,5 à 12 000 µg/mL dans l'étude de Jin *et al.* (66) ;
- Rieger *et al.* ont utilisé un protocole ELISA maison détectant les IgG et les IgM de façon séparée. Le coefficient de variation (CV) inter-essais était inférieur à 20 % pour les deux immunoglobulines (71) ;
- Nakashima *et al.* ont utilisé un protocole maison basé sur la trousse TECHNOZYM®. Seules les IgG étaient détectées. Les CV inter-essais et intra-essais de l'échantillon contenant 16,7 U/mL étaient de 14,6 % et 15,5 % respectivement, alors qu'ils étaient de 3,3 % et 4,9 % pour l'échantillon contenant 71,6 U/mL (59).

Dans ses travaux publiés en 2015, l'INESSS a évalué la corrélation et la concordance clinique entre les résultats d'anticorps anti-ADAMTS-13 mesurés par ELISA et les anticorps neutralisants de l'activité d'ADAMTS-13 mesurés par des tests fonctionnels à partir de trois études (38) :

- dans l'étude de Plaimauer *et al.* (36 patients), le coefficient de Spearman (r) entre titre d'IgG anti-ADAMTS-13 (méthode ELISA) et anticorps neutralisants (méthode de type Bethesda avec mesure de l'activité résiduelle par FRET-S-VWF73) était de 0,502;  $p < 0,001$  ; tous les patients avec anticorps neutralisants présentaient également des IgG anti-ADAMTS-13 (62) ;
- dans l'étude de Ferrari *et al.*, les titres d'anticorps neutralisants anti-ADAMTS-13 et d'IgG/A/M anti-ADAMTS-13 mesurés par ELISA (méthode de Rieger) étaient moyennement corrélés chez 29/35 patients avec activité d'ADAMTS-13 < 5 % (précision des auteurs, pas de données chiffrées) ; chez quatre patients, sans anticorps neutralisants, une immunoglobuline anti-ADAMTS-13 était retrouvée ; chez deux patients, les anticorps neutralisants et les immunoglobuline étaient négatifs (68) ;
- dans l'étude de Rieger *et al.*, chez six patients avec présence d'anti-ADAMTS-13 en ELISA, la recherche d'anticorps neutralisants anti-ADAMTS-13 par d'autres méthodes (mesure de l'activité résiduelle par immunoblot, ristocetin cofactor, test de liaison au collagène) a donné des résultats négatifs (71).

Concernant les performances diagnostiques, sept études ont été incluses dans le rapport 2015, totalisant 319 patients adultes atteints de PTT acquis avec une activité d'ADAMTS-13 < 10 %. Seules deux de ces études comportaient un groupe contrôle (70, 71). Ces deux études ont été incluses dans l'analyse réalisée en 2017 :

- des IgG anti-ADAMTS-13 étaient retrouvés chez 97 à 100 % des patients avec une activité d'ADAMTS-13 < 10 % en phase aiguë dans les sept études analysées. Dans l'étude de Tsai *et al.*, les IgG anti-ADAMTS-13 n'étaient retrouvés que dans 75 % des cas de PTT après échange plasmatique et dans 45 % des cas chez des patients en rémission. Aucun des huit patients atteints de MAT héréditaire n'avait d'anticorps dans l'étude de Rieger *et al.* (71) ;
- la spécificité était imparfaite ; dans les deux études avec groupe contrôle, des IgG anti-ADAMTS-13 ont été retrouvés chez des patients sans PTT : des IgG anti-ADAMTS-13 étaient retrouvés chez 11 % des patients atteints d'autres MAT et 10 % des sujets sains sans MAT dans l'étude de Tsai *et al.* (70) ; dans l'étude de Rieger *et al.*, des IgG anti-ADAMTS-13 ont été retrouvés chez 20 % des

patients avec une MAT et une activité d'ADAMTS-13 > 10 %, chez 3,6 % des sujets sains, chez 13 % de patients avec un lupus et chez 8 % de patients avec un syndrome des anti-phospholipides (71).

### 5.1.2. Suivi de la réponse au traitement et son adaptation

#### Recommandations de bonne pratique, consensus d'experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Seule une RBP japonaise (12) a abordé cette question ; la place des anti-ADAMTS-13 dans le suivi et l'adaptation des traitements n'était pas traitée dans les deux autres RBP, les quatre CE et le PNDS sur le PTT (29).

Les recommandations japonaises préconisent la mesure des anticorps neutralisants anti-ADAMTS-13 pour le suivi du traitement (efficacité, effets indésirables) et/ou son adaptation (12) :

- en cas de PTT acquis :
  - une fois que le patient a atteint une rémission complète, il est recommandé d'arrêter les corticoïdes en se basant sur la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 et sur les titres d'anticorps neutralisants (recommandation non gradée),
  - en cas de PTT réfractaire avec rechute précoce (plaquettes < 50 X 10<sup>9</sup>/L), il est recommandé de refaire les titrages des anticorps neutralisants car les échanges plasmatiques peuvent induire une augmentation des taux d'anticorps neutralisants (recommandation non gradée) ;
- en cas de PTT héréditaire : il est recommandé de détecter des anticorps neutralisants anti-ADAMTS qui auraient été induits par les perfusions de plasma (recommandation non gradée).

#### Rapports d'évaluation technologique

Le rapport d'évaluation technologique de l'INESSS publié en 2017 a déterminé l'intérêt du titrage d'anti-ADAMTS-13 pour le suivi du traitement (39). Trois études prospectives (89 patients) ont été incluses et ont montré que le titrage d'anti-ADAMTS-13 diminuait à la suite de l'initiation d'un traitement par rituximab et était inversement corrélée avec l'activité d'ADAMTS-13 (63, 69).

- En 2011, Scully *et al.* ont publié une étude multicentrique de phase II chez des patients atteints de PTT acquis aigu traité par rituximab. Le titrage des anti-ADAMTS-13 faisait partie des critères d'efficacité secondaires. Au total, 40 patients ont été inclus et ont reçu des échanges plasmatiques jusqu'à l'obtention d'une numération plaquettaire supérieure à 150 x 10<sup>9</sup>/L plus quatre à huit perfusions de rituximab selon l'activité d'ADAMTS-13 et la concentration d'anti-ADAMTS-13. Sous traitement, la réduction du titre d'IgG anti-ADAMTS-13 était corrélée avec l'augmentation de l'activité d'ADAMTS-13 (coefficient de Pearson de -0,72)(63).
- En 2007, la même équipe avait montré une relation de réciprocité entre les niveaux d'anticorps anti-ADAMTS-13 et l'activité d'ADAMTS-13 après traitement par rituximab chez 25 adultes atteints de PTT acquis idiopathique réfractaire aux échanges plasmatiques ou récidivant. Le titre d'anti-ADAMTS-13 IgG médiane était de 55 % (15 à 140 %) avant le traitement au rituximab et de 6 % (2 à 21 %) trois mois après son instauration (p < 0,0001) (69).
- Benhamou *et al.*, en 2016, ont également montré une réduction du titre d'IgG anti-ADAMTS-13 dans une étude multicentrique de phase II ayant évalué l'efficacité du rituximab ; la diminution des anti-ADAMTS-13 était corrélée avec l'augmentation de l'activité d'ADAMTS-13 (coefficient de Pearson de -0,58) (58).

### 5.1.3. Évaluation du risque de rechute

#### Recommandations de bonne pratique, consensus d'experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Seule une RBP japonaise (12) a abordé cette question ; la place des anti-ADAMTS-13 pour évaluer le risque de rechute n'était pas traitée dans les deux autres RBP, les quatre CE et le PNDS sur le PTT (29).

D'après la RBP japonaise, un déficit sévère en ADAMTS-13 ou la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 en période de rémission serait associé à un risque plus élevé de rechute en cas de PTT acquis (en se référant à l'étude de Peyvandi (67)) sans pour autant recommander expressément un suivi des anticorps en rémission.

#### Rapports d'évaluation technologique

Les rapports d'évaluation technologique de l'INESSS publiés en 2015 et 2017 ont évalué l'intérêt pronostique des anticorps anti-ADAMTS-13 (quatre études incluses, 283 patients) (38, 39). Les résultats étaient discordants selon les études.

Dans le rapport de 2017 (39), trois études ont été retenues pour évaluer la capacité du titrage d'anti-ADAMTS-13 en rémission à prédire une rechute (61, 66, 67).

- Deux des trois études (études rétrospectives) ont montré que les patients ayant des auto-anticorps pendant la période de rémission avaient un risque trois à quatre fois plus élevé de faire une rechute :
  - Bettoni *et al.* ont évalué rétrospectivement la relation entre les anti-ADAMTS-13 de différentes classes ou anticorps neutralisants anti-ADAMTS-13 et le risque de rechute sur une cohorte internationale de 115 patients atteints de PTT (dont 54 avaient un PTT aigu à l'inclusion et 61 étaient en rémission). La durée médiane de suivi était de 5,8 ans pour les patients inclus avec un PTT aigu et 3,4 ans pour ceux inclus en rémission. Lors du suivi, 10/54 patients avec PTT aigu et 20/61 en rémission ont eu une rechute. Des analyses de survie (modèle de Cox) ont montré que le risque de rechute était quatre à cinq fois plus élevé en présence d'IgG anti-ADAMTS-13 (HR=4,99 ; IC95 % 2,08 à 12,00) ou d'anticorps neutralisants (HR=4,30 ; IC95 % 2,00 à 9,21) en rémission (61) ;
  - Peyvandi *et al.* ont également retrouvé rétrospectivement un risque trois fois plus élevé de rechute de PTT en présence d'anti-ADAMTS-13 lors de la rémission. L'étude rétrospective incluait 109 patients. Les critères de diagnostic du PTT n'incluaient pas la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 et ne permettaient pas d'exclure les cas de SHUa. Parmi les 109 patients, après les échanges plasmatiques, 63 sont demeurés en rémission pendant une durée médiane de 22 mois (13 à 134) et 46 ont eu au moins une rechute de PTT : pendant la rémission, des anti-ADAMTS-13 ont été retrouvés chez 64 % des patients ayant eu une rechute et 36 % de ceux sans rechute (OR=3,1 ; IC95 % 1,4 à 7,3 ; p = 0,006) (67).
- En revanche, dans l'étude prospective de Jin *et al.*, le niveau d'anti-ADAMTS-13 IgG lors de la rémission ne permettait pas de prédire la rechute de PTT. Dans cette étude, ils ont suivi le niveau d'anti-ADAMTS-13 tous les trois mois chez 24 patients atteints de PTT acquis primaire en rémission après traitement (traitement NR). Le suivi moyen était de 23 mois (3 à 39). Parmi les 24 patients, six ont eu une récurrence du PTT. L'analyse de régression linéaire n'a pas montré de relation entre la concentration d'anti-ADAMTS-13 et le risque de rechute (66).

Le rapport 2015 de l'INESSS incluait également l'étude de Ferrari *et al.* publiée en 2007. Cette étude prospective a évalué la valeur pronostique des anticorps anti-ADAMTS-13 chez 35 patients ayant un épisode aigu de PTT. Après traitement par échanges plasmatiques et corticoïde, 32/35 patients étaient

en rémission et trois patients sont décédés en phase aiguë. La présence en phase aiguë d'IgG anti-ADAMTS-13 associée avec des titres élevés d'anticorps neutralisants d'ADAMTS-13 était significativement plus élevée chez les patients avec une activité d'ADAMTS-13 < 5 % en rémission vs ceux avec une activité d'ADAMTS-13 > 15 %. Par ailleurs, le taux de rechutes était significativement plus élevé chez les patients (38,5 %) dont l'activité d'ADAMTS-13 demeurait non détectable en phase de rémission *versus* ceux (5 %) qui présentaient une activité d'ADAMTS-13 détectable (38, 68).

#### 5.1.4. Conditions de réalisation

**Trois des quatre CE (aucune des trois RBP) ont abordé la question des conditions de réalisation du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (4, 13, 24).**

**D'après les trois CE, l'activité inhibitrice d'ADAMTS-13 doit être mesurée de préférence sur du plasma citraté** et en aucun cas sur du plasma EDTA (grade des recommandations non renseigné) (4, 13, 24)

**Un seul des trois CE a fait des préconisations sur le choix de la technique** : l'*International Council for Standardization in Haematology* recommande de préférer la recherche d'IgG anti-ADAMTS-13 (anticorps neutralisants et non neutralisants) par méthode ELISA (quand celle-ci est disponible), à la recherche d'une activité inhibitrice circulante par méthode fonctionnelle (grade des recommandations non renseigné) (24).

L'*International Council for Standardization in Haematology* rappelait également l'importance de **confronter les résultats des anti-ADAMTS-13 au tableau clinico-biologique** lors de l'interprétation des résultats (grade des recommandations non renseigné) (24).

#### 5.1.5. Synthèse de l'analyse de la littérature

Trois RBP (internationale, japonaise et britannique), quatre CE (européen, espagnol et internationaux), un PNDS sur le PTT et deux rapports d'évaluation technologique québécois ont été retenus pour évaluer la recherche et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13.

**Tous s'accordent sur l'intérêt du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (titrage des IgG par méthode ELISA ou recherche d'une activité inhibitrice circulante par méthode fonctionnelle) pour diagnostiquer un PTT acquis auto-immun ou orienter vers un PTT héréditaire** chez un sujet présentant un déficit sévère en activité d'ADAMTS-13 (< 10 %) (grade des recommandations non renseigné). D'après les trois RBP, les quatre CE retenus et le PNDS :

- la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 (IgG ELISA ou anticorps neutralisants) permet de confirmer le diagnostic de PTT auto-immun (grade des recommandations non renseigné) ;
- l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13 en phase aiguë oriente vers un PTT héréditaire (grade 1A). Néanmoins, deux des quatre CE et le PNDS précisent que cette absence d'anticorps ne permet pas d'écartier formellement un PTT acquis ; dans 20 à 25 % des cas de PTT acquis, des IgG anti-ADAMTS-13 ne sont pas détectés en phase aiguë (grade des recommandations non renseigné).

D'après les rapports d'évaluation technologiques analysés, la spécificité des anticorps anti-ADAMTS-13 était imparfaite : ils ont été retrouvés chez 11 à 20 % des patients atteints d'autres MAT, chez 8 à 13 % de ceux atteints de syndrome des anti-phospholipides ou de lupus et chez 3 à 10 % des sujets sains sans MAT (deux études prospectives). La concordance clinique entre titrage des IgG par méthode ELISA et titrage des anticorps neutralisants par méthode fonctionnelle était imparfaite (trois études, 77 patients) : tous les patients avec anticorps neutralisants avaient des

anticorps positifs en ELISA alors que certains patients avec des anticorps positifs en ELISA ne présentaient pas d'anticorps neutralisants.

**La recherche/titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 pour le suivi du traitement et son adaptation n'a été abordée que dans une seule des trois RBP (aucun des CE, ni dans le PNDS) et dans un rapport d'évaluation technologique québécois.** Ainsi :

- les recommandations japonaises préconisaient le suivi des anticorps neutralisants en plus de l'activité d'ADAMTS-13 pour adapter le traitement par corticoïde, voire pour détecter des anticorps induits par les plasmathérapies (grade des recommandations non renseigné) ;
- le rapport d'évaluation technologique de l'INESSS de 2017 notait une diminution de la concentration d'anti-ADAMTS-13 sous rituximab, inversement corrélée avec l'activité d'ADAMTS-13 (trois études prospectives, 89 patients).

**La recherche/titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 pour évaluer le risque de rechute n'a été abordée que dans une seule des trois RBP (aucun des CE, ni dans le PNDS) et dans deux rapports d'évaluation technologique québécois :**

- les recommandations japonaises mentionnaient le risque de rechute qui serait associé à la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 en période de rémission en cas de PTT acquis sans pour autant recommander expressément un suivi des anticorps en rémission ;
- les rapports d'évaluation technologique de l'INESSS de 2015 et 2017 ont retrouvé des résultats discordants : parmi les quatre études retenues, deux études rétrospectives (n=224) ont retrouvé un risque trois à quatre fois plus élevé de faire une rechute chez les patients ayant des auto-anticorps en rémission ; une étude prospective (n=24) n'a pas montré de relation entre la concentration d'anti-ADAMTS-13 en rémission et le risque de rechute ; une étude prospective (n=35) a retrouvé plus souvent un titre élevé d'anti-ADAMTS-13 en phase aiguë chez les patients avec une activité d'ADAMTS-13 < 5 % en rémission vs ceux avec une activité d'ADAMTS-13 > 15 %.

**La question des conditions de réalisation du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 n'a été abordée que dans trois des quatre CE (aucune des trois RBP) et le grade des recommandations n'était pas renseigné :**

- les trois CE ont recommandé de mesurer l'activité inhibitrice d'ADAMTS-13 de préférence sur du plasma citraté et en aucun cas sur du plasma EDTA ;
- un seul CE a fait des préconisations sur le choix de la technique : l'*International Council for Standardization in Haematology* recommandait ainsi de préférer les dosages d'auto-anticorps (IgG) par méthode immunologique, quand ils sont disponibles ;
- l'*International Council for Standardization in Haematology* rappelait également l'importance de confronter les résultats des anti-ADAMTS-13 au tableau clinico-biologique lors de l'interprétation des résultats.

## 5.2. Avis des parties prenantes

Concernant l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13, l'ensemble des sept structures participantes (CNR-MAT, Association ADAMTS-13, CNP de biologie médicale, de neurologie, de néphrologie, de pédiatrie, des sages-femmes) ont complété le questionnaire ; le CNP d'hématologie a déclaré endosser les réponses formulées par le CNR.

Elles étaient toutes en accord avec la conclusion provisoire, à savoir : « indication dans un but uniquement diagnostique lors d'un épisode aigu du PTT qui vient d'être confirmé par une activité

d'ADAMTS-13 mesuré inférieure à 10 % ». Le CNR-MAT a précisé que la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 étaient utiles pour établir le caractère auto-immun du PTT (si les anticorps anti-ADAMTS13 sont positifs) ou pour orienter vers une suspicion de PTT héréditaire (si les anticorps anti-ADAMTS13 sont négatifs), à la restriction près que la négativité des auto-anticorps anti-ADAMTS13 ne permet pas d'écartier définitivement un PTT acquis (qu'il soit auto-immun ou d'un autre mécanisme acquis) : en effet, dans environ 20 % des cas de PTT acquis en phase aiguë, les auto-anticorps anti-ADAMTS13 ne sont pas détectables *in vitro*.

Selon l'association ADAMTS-13, les patients ne rencontreraient pas de difficulté d'accès à cet examen.

Concernant le nombre d'actes dans les indications retenues, quatre des sept structures participantes (CNR-MAT, CNP de biologie médicale, des sages-femmes, de neurologie) ont apporté des précisions. Le nombre d'actes est évalué à 650 (données 2021) et 1 700 actes/an, respectivement par le CNR-MAT et le CNP de biologie médicale ; le CNP des sages-femmes, dans sa population cible, évoque environ 90 actes/an. Le CNP de neurologie a fait part d'une enquête nationale en cours pour déterminer le nombre de patients répondant aux critères de thrombopénie et anémie hémolytique à l'admission pour AVC.

Concernant les conditions de réalisation de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13, trois des sept structures participantes ont apporté des précisions (CNR-MAT, CNP de biologie médicale, CNP de neurologie) :

- phase pré-analytique<sup>21</sup> (précisions du CNR-MAT) :
  - prélèvement sur tube citraté avant tout traitement (pas sur EDTA ou héparine), double centrifugation, congélation à -20°C jusqu'à envoi, envoi en carboglace,
  - renseignements cliniques : MAT suspectée, antécédent de MAT, contexte spécifique (notion de grossesse, prise de médicaments, cancer, infection, greffe, maladie auto-immune, etc.), signes cliniques, signes biologiques (notamment bilan rénal, signes d'anémie hémolytique, thrombopénie, bilan d'hémostase), traitements en cours ;
- choix de la technique à utiliser (méthode immunologique ou méthode fonctionnelle) (précisions du CNR-MAT et du CNP de biologie médicale) :
  - d'après le CNR-MAT, la méthode de recherche/titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 la plus appropriée est la méthode immunologique ELISA détectant les IgG anti-ADAMTS-13 ; il précise en effet que : « Cette méthode est très spécifique (des titres à la limite du seuil de positivité et sans aucun effet sur l'activité d'ADAMTS-13 ont été rapportés chez moins de 5 % des sujets sains et de patients atteints de maladies auto-immunes autres que le PTT auto-immun). En revanche, concernant la sensibilité, le suivi des cohortes de patients atteints de PTT acquis montre qu'environ 20 % des PTT acquis en phase aiguë n'ont pas d'IgG anti-ADAMTS-13 détectables. Chez 20 % de ces patients particuliers (donc 4 % des PTT acquis), les IgG anti-ADAMTS-13 se positivent à l'occasion d'une poussée ultérieure de la maladie ; en revanche, elles restent négatives chez les 80 % restants (soit 16 % des PTT acquis). Ces résultats ne sont pas obligatoirement imputables stricto sensu à un défaut de sensibilité des méthodes ELISA : en effet, la négativité des IgG anti-ADAMTS-13 peut être liée à un autre mécanisme acquis expliquant le déficit en ADAMTS-13 (dégradation d'ADAMTS-13 par des enzymes du sepsis notamment, inhibition du site catalytique par des cytokines...) ou encore à la présence, exceptionnellement isolée, d'un autre isotype d'Ig (A ou M) anti-ADAMTS-13 » ; le CNR-MAT considère de plus qu'en 2022, les méthodes fonctionnelles ou de « recherche/titrage d'une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS-13 » sont

<sup>21</sup> Le CNR-MAT a fourni un exemple de formulaire concernant les renseignements cliniques nécessaires et le traitement des échantillons en pré-analytique.

- considérées comme un peu obsolètes (aspect laborieux de la réalisation technique, moindre sensibilité que la méthode ELISA) et n'ont plus de place appropriée dans le cadre des soins,
- d'après le CNP de biologie médicale, en revanche, « il est effectivement important de laisser la possibilité aux laboratoires qui ne disposent pas actuellement de la méthode immunologique et à ceux ayant développé une grande expérience technique et d'interprétation de la méthode fonctionnelle de pouvoir continuer à utiliser cette technique » ;
- phase post-analytique (précisions du CNR-MAT, CNP de biologie médicale et du CNP de neurologie) : préciser dans le compte-rendu la méthode d'analyse, les valeurs de référence avec le seuil de positivité (en général 15 UI/ml selon le CNR-MAT), l'interprétation du résultat en s'appuyant sur la confrontation clinico-biologique (fourni par le document de renseignements cliniques accompagnant l'échantillon et parfois complété par un dialogue avec le clinicien prescripteur).

# 6. La recherche de mutation du gène d'ADAMTS-13

## 6.1. Analyse de la littérature

Deux RBP (japonaise (12) et britannique (9)), quatre CE sur le PTT (internationaux (13, 24), européen (21) et espagnol (4)) et le PNDS sur le PTT (29) ont abordé cette question ; un document méthodologique de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire a également été retenu sur les conditions de réalisation (10).

### 6.1.1. Indications

#### Recommandations de bonne pratique, consensus d'experts et protocoles nationaux de diagnostic et de soins

Les deux RBP (9, 12), les quatre CE (4, 13, 21, 24) et le PNDS sur le PTT (29) s'accordent sur la nécessité de rechercher des mutations (homozygotes ou hétérozygotes composites) du gène d'ADAMTS-13 pour confirmer le diagnostic face à une suspicion de PTT héréditaire, devant un tableau clinique de MAT, avec un déficit sévère persistant en activité d'ADAMTS-13 et l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13 (en phase aiguë et en rémission) (13). Cette recommandation est gradée 1A<sup>22</sup> par les recommandations britanniques (9) ; le grade des recommandations n'est pas renseigné dans les autres cas.

Parmi les RBP et CE retenus, les recommandations britanniques et le consensus de l'*International Council for Standardization in Haematology*, préconisent d'envisager la recherche d'une mutation du gène d'ADAMTS-13 chez les frères et sœurs ainsi que les apparentés au 1<sup>er</sup> degré (enfants, parents), notamment pour confirmer le caractère héréditaire du PTT et mettre en place un conseil génétique (9, 24) ; ce point n'est pas abordé dans les autres documents. Le grade des recommandations n'est pas renseigné.

#### Rapports d'évaluation technologique

Aucune évaluation technologique ou revue systématique n'a été identifiée.

### 6.1.2. Conditions de réalisation

D'après le PNDS sur le PTT, en vue de l'étude génétique d'ADAMTS-13, il est nécessaire de prélever un tube EDTA, de le congeler sans centrifugation préalable et de le transporter en carboglace. Le prélèvement doit être accompagné des informations cliniques et biologiques pertinentes ainsi que du consentement du patient ou des parents (29).

Aucune autre préconisation concernant les conditions de réalisation n'a été identifiée dans les RBP ou CE retenus.

En France, l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire précise que le rendu des résultats de l'analyse génétique d'ADAMTS-13 doit être réalisé en confrontant phénotype (clinique et biologique) et génotype (recommandation non gradée) (10).

À noter que le CNR-MAT a mis à disposition un formulaire concernant les conditions de prélèvement pour l'étude génétique d'ADAMTS-13 ainsi qu'un formulaire d'information du patient et de recueil de

<sup>22</sup> Recommandations forte, niveau de preuve élevé.

consentement (disponibles sur le lien suivant : <https://www.cnr-mat.fr/le-centre-cnr-mat/publications-du-cnr/documents-a-telecharger/formulaire-demande-dexploration-dadamts13.html>).

### 6.1.3. Synthèse de l'analyse de la littérature

Deux RBP (japonaise et britannique), quatre CE sur le PTT (internationaux, européen et espagnol), le PNDS sur le PTT et un document méthodologique de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire ont été retenus. Aucun rapport d'évaluation technologique n'a été identifié.

Les deux RBP, les quatre CE et le PNDS s'accordent sur le fait que seule la découverte de mutations du gène d'ADAMTS-13 chez le patient permet de confirmer le diagnostic de PTT héréditaire lorsque celui-ci est suspecté chez l'enfant ou chez l'adulte (devant un tableau clinique de MAT, avec un déficit sévère en activité d'ADAMTS-13 et l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13, en phase aiguë et en rémission) (grade 1A).

Une RBP et un CE préconisent de rechercher des mutations chez les frères et sœurs ainsi que les apparentés au 1<sup>er</sup> degré (grade des recommandations non renseigné). Chez le cas index, la recherche des mutations repose sur le séquençage haut débit des 29 exons du gène d'ADAMTS-13 ; chez les apparentés, seul(s) le ou les exons mutés chez le cas index sont séquencés.

D'après le PNDS sur le PTT, en vue de l'étude génétique d'ADAMTS-13, il est nécessaire de prélever un tube EDTA, de le congeler sans centrifugation préalable et de le transporter en carboglace. Le prélèvement doit être accompagné des informations cliniques ainsi que du consentement du patient ou des parents. Un document méthodologique de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire rappelle l'importance de confronter le génotype au phénotype (clinique et biologique) lors de l'interprétation des résultats (grade des recommandations non renseigné). Aucune autre préconisation concernant les conditions de réalisation n'a été identifiée dans les RBP ou CE retenus.

## 6.2. Avis des parties prenantes

Concernant l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 par séquençage, l'ensemble des sept structures participantes (CNR-MAT, Association ADAMTS-13, CNP de biologie médicale, de neurologie, de néphrologie, de pédiatrie, des sages-femmes) était en accord avec la conclusion proposée ; le CNP d'hématologie a déclaré endosser les réponses formulées par le CNR.

Chez les frères/sœurs et apparentés, le CNP de biologie médicale a souhaité que soit précisé que la recherche de mutations d'ADAMTS-13 n'était indiquée qu'en cas de mutation mise en évidence chez le patient. Le CNR-MAT a, par ailleurs, précisé que chez le propositus, la totalité du gène ADAMTS-13 (régions promotrices 5' et 3', exons et jonctions introniques) était séquencé alors que chez les frères/sœurs et parents du propositus, seules les variations de séquence génétique retrouvées chez le propositus (mutations et SNPs) étaient recherchées.

Selon l'association ADAMTS-13, les patients ne rencontreraient pas de difficulté d'accès à cet examen.

Concernant le nombre d'actes dans les indications retenues, quatre des sept structures participantes (CNR-MAT, CNP de biologie médicale, des sages-femmes, de neurologie) ont fourni des précisions : le nombre d'actes était évalué entre 15 et 30/an par le CNR-MAT, le CNP de biologie médicale et le CNP des sages-femmes. Le CNP de neurologie a fait part d'une enquête nationale en cours pour déterminer le nombre de patients répondant aux critères de thrombopénie et anémie hémolytique à l'admission pour AVC.

Concernant les conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 par séquençage, trois des sept structures participantes ont apporté des précisions (CNR-MAT, CNP de biologie médicale, CNP de neurologie) :

- phase pré-analytique<sup>23</sup> (précisions du CNR-MAT et du CNP de biologie médicale) :
  - prélèvement sur tube EDTA, pas de traitement pré-analytique des échantillons, envoi des échantillons à température ambiante si envoi immédiat (< 6 heures), ou échantillons congelés si envoi différé (> 6 heures),
  - nécessité d'une information et d'un consentement signé par le patient (ou par ses parents s'il s'agit d'un enfant), comme pour toute analyse génétique,
  - importance de disposer d'une synthèse des renseignements cliniques, comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation accompagnant le prélèvement ;
- phase analytique : le CNR-MAT a précisé que la recherche de mutations du gène d'ADAMTS-13 se faisait par séquençage direct avec la méthode Sanger : « La forme congénitale héréditaire de PTT est liée à un panel de mutations extrêmement large, sans hotspot pour les formes pédiatriques. Les formes de PTT congénital révélés à l'âge adulte montrent des mutations différentes des formes pédiatriques et sont également liées à un panel très large même si une substitution particulière (R1060W) est retrouvée dans près de 75 % des cas. Il n'y a pas de problème de sensibilité ou de spécificité de cette méthode : des mutations génétiques d'ADAMTS-13 sont retrouvées chez 100 % des patients ayant un phénotype clinico-biologique de PTT congénital et aucune mutation génétique d'ADAMTS-13 n'a été retrouvée à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez des patients atteints de PTT acquis ou d'autres MAT (ou des sujets sains) » ;
- phase post-analytique :
  - importance de la confrontation génotype/phénotype menant à la conclusion de diagnostic positif ou d'exclusion de PTT congénital (CNR-MAT),
  - préciser dans le compte-rendu : la notification de présence du consentement signé, la méthode d'analyse, la sensibilité analytique et les limitations techniques, les mutations/variants identifiés (CNR-MAT et CNP de biologie médicale), la prédiction probabiliste du caractère délétère des mutations (CNR-MAT et CNP de neurologie).

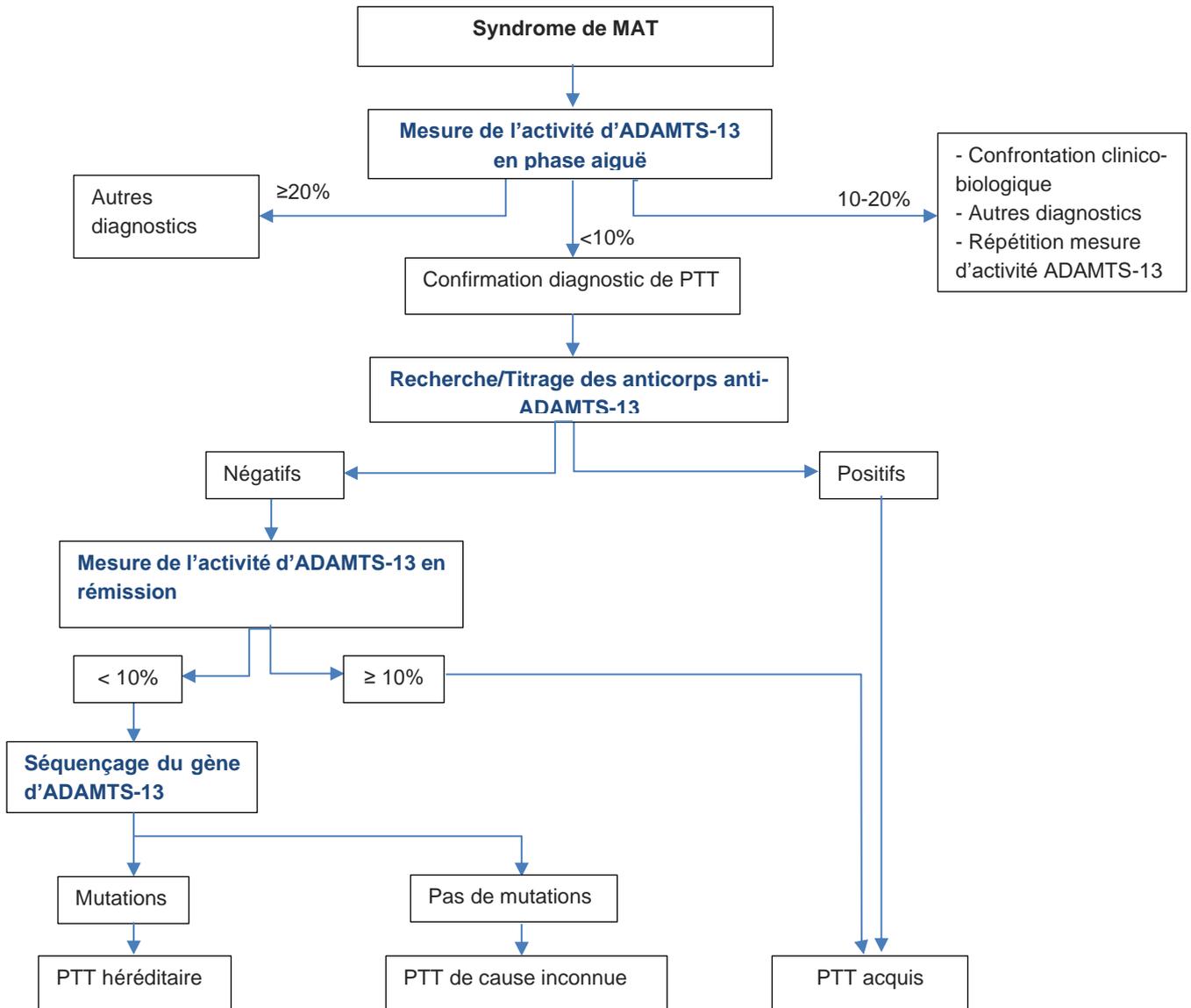
---

<sup>23</sup> Le CNR-MAT a fourni un exemple de formulaire le traitement des échantillons en pré-analytique et un autre sur l'information du patient et recueil du consentement.

# 7. Algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT

## 7.1. Analyse de la littérature

Sur la base de la littérature analysée, en particulier des recommandations de l'ISTH (20), des consensus de l'ICSH (24), de l'*International group on TTP* (13) et du consensus espagnol (4), un algorithme a été élaboré pour placer les trois actes analysés dans le parcours diagnostique du PTT.



## 7.2. Avis des parties prenantes

L'ensemble des sept structures participantes (CNR-MAT, Association ADAMTS-13, CNP de biologie médicale, de neurologie, de néphrologie, de pédiatrie, des sages-femmes) étaient en accord avec l'algorithme proposé. Le CNP de biologie médicale a par ailleurs précisé que dans le cas où l'activité d'ADAMTS-13 serait entre 10 et 20 %, en fonction du contexte clinico-biologique, la répétition des mesures pourrait être complétée par un dosage utilisant une autre méthode (FRETS-VWF73).

## 8. Synthèse et conclusion générale

Les conclusions de ce rapport de la HAS sont fondées sur :

- une analyse critique des recommandations de bonne pratique et consensus d'experts ainsi que des rapports d'évaluation technologique abordant les problématiques concernées, identifiés par une recherche systématique et sélectionnés sur des critères explicites, soit sept recommandations de bonne pratique, huit consensus d'expert, quatre rapports d'évaluation technologique et deux protocoles nationaux de diagnostic et de soins ;
- le recueil du point de vue collectif :
  - du centre national de référence des microangiopathies thrombotiques,
  - des conseils nationaux professionnels (CNP) des spécialités médicales concernées ayant répondu à la sollicitation de la HAS : CNP de biologie médicale, CNP de néphrologie, CNP de neurologie, CNP de pédiatrie, CNP d'hématologie, CNP des sages-femmes,
  - de l'association de patients ADAMTS-13.

**Sur cette base, il apparaît médicalement pertinent de réaliser une mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour :**

- confirmer ou infirmer un diagnostic de PTT chez un patient présentant un épisode aigu de MAT; le diagnostic de PTT est confirmé si l'activité d'ADAMTS-13 est  $< 10\%$ , il est exclu si l'activité d'ADAMTS-13 est  $\geq 20\%$  ; si l'activité d'ADAMTS-13 est entre  $10-20\%$ , il est recommandé de confronter le résultat à la clinique, d'envisager un autre diagnostic que le PTT, de répéter la mesure d'activité d'ADAMTS-13 ; en cas de suspicion de PTT, il est rappelé qu'il ne convient pas d'attendre le résultat de mesure d'activité d'ADAMTS-13 avant de démarrer le traitement en urgence par échanges plasmatiques (+/- autres traitements), il est néanmoins nécessaire de prélever sans délai un échantillon de sang avant tout traitement pour réaliser ultérieurement la mesure d'activité d'ADAMTS-13. Dans la mesure du possible, il est souhaitable que le résultat d'activité d'ADAMTS-13 soit rendu dans les 72 heures ;
- suivre la réponse au traitement et l'adapter chez un patient traité pour un épisode aigu de PTT : en cas de traitement par caplacizumab, il est recommandé de réaliser une mesure d'activité d'ADAMTS-13 chaque semaine, en démarrant ce suivi une semaine après le dernier échange plasmatique, jusqu'à normalisation de cette activité ;
- évaluer le risque de rechute lors du suivi de patients en rémission : une activité d'ADAMTS-13  $< 20\%$  est en effet associée avec un risque plus élevé de rechute clinique ; après normalisation de l'activité d'ADAMTS-13, il est proposé de réaliser une mesure de cette activité au moins tous les 3 mois les premières années du suivi puis tous les 6 à 12 mois quelques années après la normalisation durable de l'activité d'ADAMTS-13.

Il est par ailleurs recommandé de :

- recueillir un échantillon de sang avant tout traitement de préférence sur tube citraté mais jamais sur EDTA ;
- centrifuger les échantillons (afin d'obtenir un plasma déplété en plaquettes) et séparer le plasma des cellules le plus rapidement possible après le prélèvement ; puis, si les dosages ne sont pas effectués immédiatement, de congeler les échantillons ;
- accompagner le prélèvement des informations pertinentes cliniques (notamment antécédents de microangiopathie thrombotique, notion de grossesse, prise de médicaments, cancer, infection, greffe, maladie auto-immune ; si un accident vasculaire cérébral est révélateur, caractéristiques de

celui-ci) et biologiques (notamment bilan rénal, signes d'anémie hémolytique, thrombopénie, bilan d'hémostase) ;

- utiliser la même méthode de dosage de l'activité d'ADAMTS-13 lors du suivi d'un patient. Il est rappelé que les méthodes de première génération utilisant du Facteur Von Willebrand entier ne devraient plus être utilisées en soins courants ;
- préciser dans le compte-rendu la méthode d'analyse, les valeurs de référence, l'interprétation du résultat en s'appuyant sur la confrontation des résultats de mesure d'activité d'ADAMTS-13 au tableau clinico-biologique.

**Toujours sur la base de ces mêmes éléments, il apparaît également médicalement pertinent de réaliser une recherche et un titrage d'anticorps anti-ADAMTS-13** chez un patient présentant un déficit sévère en activité d'ADAMTS-13 (< 10 %) pour diagnostiquer un PTT acquis auto-immun ou orienter vers un PTT héréditaire : la présence d'anticorps anti-ADAMTS-13 permet de confirmer le diagnostic de PTT auto-immun ; l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13 en phase aiguë oriente vers un PTT héréditaire mais ne permet pas d'écarter formellement un PTT acquis ; dans 20 à 25 % des cas de PTT acquis en phase aiguë, des anticorps anti-ADAMTS-13 ne sont pas détectables *in vitro*.

L'intérêt de la recherche et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 n'est pas démontré pour le suivi/l'adaptation du traitement et l'évaluation du risque de rechute.

Il est par ailleurs recommandé de :

- recueillir un échantillon de sang avant tout traitement de préférence sur tube citraté mais jamais sur EDTA. Le prélèvement doit être accompagné des informations cliniques et biologiques pertinentes ;
- préférer les méthodes immunologiques (recherche d'auto-anticorps IgG, neutralisants ou non) aux méthodes fonctionnelles (recherche d'une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS-13) ;
- préciser dans le compte-rendu la méthode d'analyse, les valeurs de référence avec le seuil de positivité, l'interprétation du résultat en s'appuyant sur la confrontation des résultats de mesure d'anticorps anti-ADAMTS-13 au tableau clinico-biologique.

**Ces éléments permettent enfin de conclure qu'il apparaît médicalement pertinent de réaliser une recherche des mutations du gène d'ADAMTS-13** par séquençage pour confirmer ou exclure le diagnostic de PTT héréditaire :

- chez un patient suspect de PTT héréditaire, devant un tableau clinique de MAT, associé à un déficit sévère en activité d'ADAMTS-13 en phase aiguë et persistant en rémission, en l'absence d'anticorps anti-ADAMTS-13 détectable ; dans ce cas, la totalité du gène ADAMTS-13 est séquencé (régions promotrices 5' et 3', exons et jonctions introniques) ;
- chez les frères et sœurs et apparentés au 1<sup>er</sup> degré de ce patient (cas index) si une mutation a été mise en évidence chez celui-ci ; chez les frères et sœurs et apparentés au 1<sup>er</sup> degré, seules les variations de séquence génétique retrouvées chez le cas index sont recherchées.

Il est par ailleurs recommandé de :

- recueillir un échantillon de sang sur EDTA, le congeler sans centrifugation préalable et le transporter en carboglace. Le prélèvement doit être accompagné des informations cliniques et biologiques pertinentes ainsi que du consentement signé par le patient (ou par ses parents s'il s'agit d'un mineur) ;
- confronter le génotype au phénotype (clinique et biologique) lors de l'interprétation des résultats ;
- préciser dans le compte-rendu : notamment la notification de présence du consentement signé, la méthode d'analyse, les mutations/variants identifiés, la prédiction probabiliste du caractère délétère des mutations.

S'agissant d'un examen de génétique constitutionnelle, il convient de se conformer à l'ensemble des règles entourant ce type d'examen.

Compte tenu des éléments précédents, la stratégie d'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT est représentée au niveau de la Figure 2 ci-dessous.

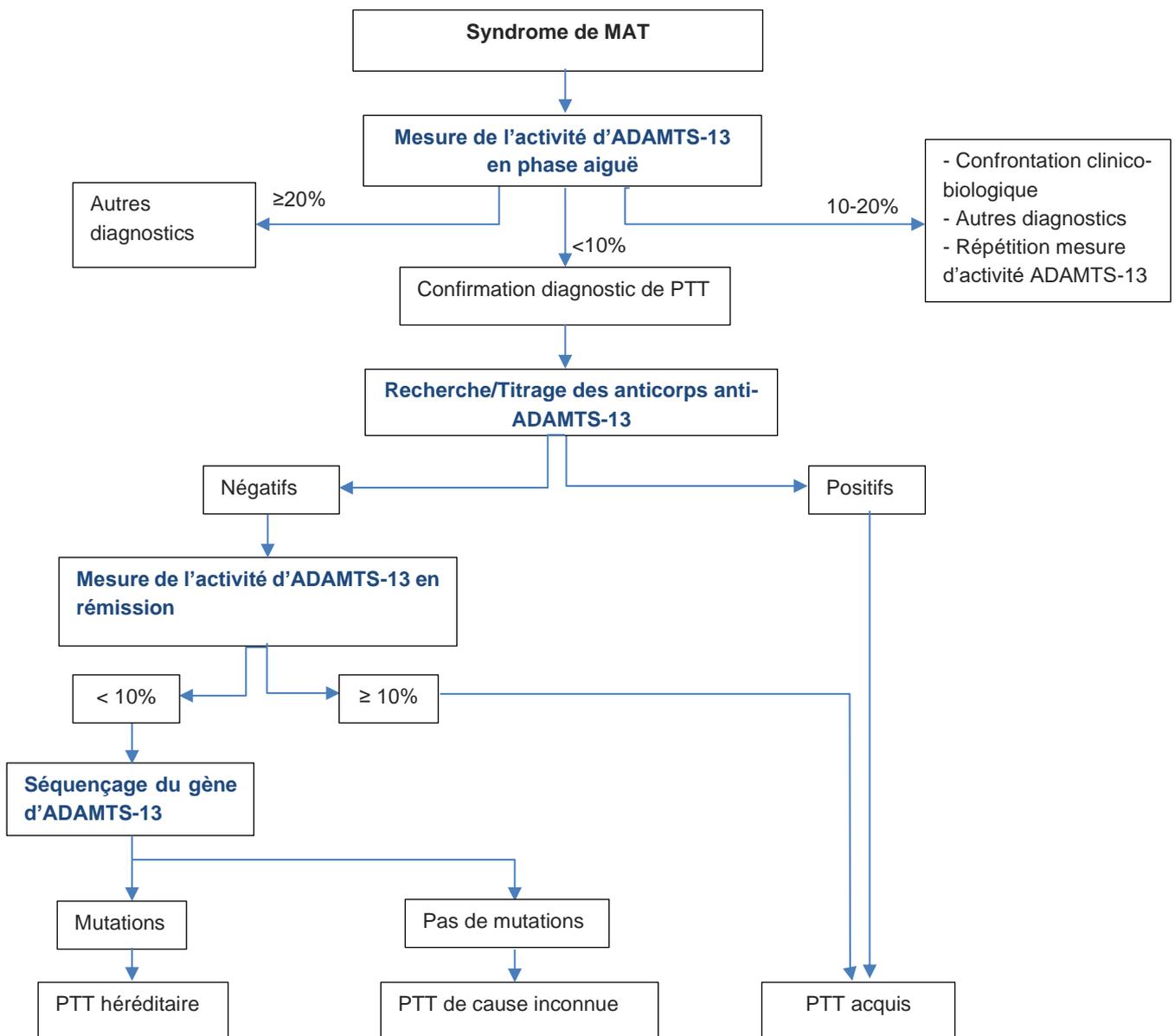


Figure 2. Exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT, d'après l'ISTH (20), l'ICSH (24), l'International group on TTP (13) et Mingot-Castellano *et al.* (4).

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Stratégie de recherche documentaire	53
Annexe 2.	Description des recommandations de bonne pratique et consensus d'experts retenus pour l'évaluation	55
Annexe 3.	Réponses au questionnaire des organismes professionnels, du centre national de référence et de l'association de patients consultés pour l'évaluation	63

## Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- Embase
- Cochrane library
- International HTA database
- Science direct
- Lissa

Tableau 5. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		
"ADAMTS13 Protein"[MeSH Terms] OR "adamts13 protein human"[Supplementary Concept] OR "adamts13 activity"[Title/Abstract] OR "adamts13 gen*"[Title/Abstract] OR "adamts13 inhib*"[Title/Abstract] OR "adamts13 antibod*"[Title/Abstract] AND "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Quantitative Review" OR "pooled analysis" OR scoping review Field: Title/Abstract	01/2012-08/2022	11
<b>Recommandations</b>		
"Hemolytic-Uremic Syndrome"[MeSH Terms] OR "purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR "Thrombotic Microangiopathies"[MeSH Terms] OR "ADAMTS13 Protein"[MeSH Terms] OR "adamts13 protein human"[Supplementary Concept] OR "thrombotic microangiopath*"[Title] OR "upshaw schulman syndrome"[Title] OR "Hemolytic-Uremic Syndrome"[Title] OR "adamts13 activity"[Title/Abstract] OR "adamts13"[Title] OR "adamts13 gen*"[Title/Abstract] OR "adamts13 inhib*"[Title/Abstract] OR "adamts13 antibod*"[Title/Abstract] AND Guideline*[title] OR Recommend*[title] OR Guidance[title] OR Guide[title] OR Consensus[title]	01/2012-08/2022	105

116 références ont été obtenues.

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en août 2022.

### Sites Internet

Les sites Internet français et internationaux pertinents cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

- Adelaide Health Technology Assessment
- Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
- Agency for Healthcare Research and Quality

- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
- *Alberta Health Services,*
- *American College of Physicians*
- *American Medical Association*
- *Australian Government - Department of Health and Ageing*
- *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*
- *Bibliothèque médicale Lemanissier*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Centre national de référence des microangiopathies thrombotiques*
- *Centres de références des maladies rénales rares*
- *Centres de références des maladies rares immuno-hématologiques*
- *CISMeF*
- *CMAInfobase*
- *Collège des Médecins du Québec*
- *Cochrane Library Database*
- *Centre for Review and Dissemination databases*
- *Department of Health (UK)*
- *ECRI Institute*
- *ETSAD*
- *Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision*
- *Euroscan*
- *GIN (Guidelines International Network)*
- *Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose*
- *Haute Autorité de santé*
- *Horizon Scanning*
- *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux*
- *Institut national de veille sanitaire*
- *Iowa Healthcare collaborative*
- *National Comprehensive Cancer Network*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
- *National Horizon Scanning Centre*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Health committee*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institutes of Health*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Orphanet*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Société Française d'Hématologie*
- *Société française d'hémaphérèse*
- *Société Française de Médecine d'Urgence*
- *Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*
- *World Health Organization*

## Annexe 2. Description des recommandations de bonne pratique et consensus d'experts retenus pour l'évaluation

Tableau 6. Objectifs, champs et méthode d'élaboration des recommandations de bonne pratique et consensus d'experts retenus.

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Titre	Objectifs et champs	Méthode d'élaboration
<b>Purpura thrombotique thrombocytopénique</b>			
<b>European Renal Best Practice, Europe, 2022 (21)</b>	<i>European Renal Best Practice endorsement of guidelines for diagnosis and therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura published by the International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>	Préciser le diagnostic et le traitement chez des patients suspects de PTT acquis ou héréditaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adoption et adaptation des recommandations publiées en 2020 par l'<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH) (20)</li> <li>– Évaluation de la qualité méthodologique de la recommandation de l'ISTH (grille Agree-II)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en néphrologie, hématologie, pédiatrie, médecine interne</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>CNR des microangiopathies thrombotiques et filière Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MARIH), France, 2022 (29)</b>	<i>Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Purpura thrombotique thrombocytopénique</i>	Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins des patients atteints de PTT acquis ou héréditaire, enfants ou adultes, y compris pendant la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue de la littérature : oui (base : PubMed, période de recherche : 1990-2021)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de médecins spécialistes en hématologie, néphrologie, médecine interne, biologie, réanimation, spécialiste de l'aphérèse</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>Grupo Espanol de Aferesis, Espagne, 2021 (4)</b>	<i>Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpuratrombocitopénica trombótica</i>	Préciser les définitions utiles, la stratégie diagnostique et thérapeutique du PTT acquis ou héréditaire, chez l'enfant et l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases NR, période de recherche : 2011 à 2021)</li> <li>– Groupe de travail constitué de spécialistes en hématologie</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>International working group on TTP, international, 2021 (23)</b>	<i>Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report</i>	Actualiser la définition des critères d'activité de la maladie et d'efficacité du traitement dans le PTT acquis auto-immun (classe d'âge NR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : PubMed, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en hématologie/hémostase/transfusion, médecine interne, biologie, épidémiologie-statistiques</li> <li>– Consensus obtenu par Delphi modifié</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Titre	Objectifs et champs	Méthode d'élaboration
<b>International Council for Standardization in Haematology (ICSH), international, 2020 (24)</b>	<i>International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13</i>	Préciser les bonnes pratiques pré-analytiques, de validation des performances et de présentation des résultats ainsi que les indications des dosages d'activité d'ADAMTS-13, des anticorps anti-ADAMTS-13 et de l'antigène ADAMTS-13 (classe d'âge NR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : NR, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail constitué de spécialistes en hématologie</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), international, 2020 (20)</b>	<i>ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Préciser le diagnostic et la prise en charge initiale chez des patients suspects de PTT acquis auto-immun, chez l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : Ovid MedLine, Embase, période de recherche : jusqu'en février 2019)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en hématologie, transfusion, anatomocytopathologie, neurologie, réanimation, méthodologie et de membres d'associations de patients</li> <li>– Consultation publique ouverte aux membres de l'ISTH et aux associations de patients</li> <li>– Recommandations gradées : méthode GRADE<sup>24</sup></li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), international, 2020 (34)</b>	<i>ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Préciser la stratégie de traitement du PTT acquis ou héréditaire en aigu, en rémission et lors d'une rechute	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : Ovid MedLine, Embase, période de recherche : jusqu'en février 2019) + analyse des données de 8 des 19 registres existants</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en hématologie, transfusion, anatomocytopathologie, neurologie, réanimation, méthodologie et de membres d'associations de patients</li> <li>– Consultation publique ouverte aux membres de l'ISTH et aux associations de patients</li> <li>– Recommandations gradées : méthode GRADE</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>

<sup>24</sup> GRADE i.e. « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation » : force des recommandations : forte (1) ou faible (2), niveau de preuve des études : élevé (A), modéré (B), faible (C), très faible (D) ; recommandations : inconditionnelles (données scientifiques robustes, pas de biais importants), ou conditionnelles (données scientifiques moins solides, biais potentiels sérieux).

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Titre	Objectifs et champs	Méthode d'élaboration
<b>International working group on TTP, international, 2017 (13)</b>	<i>Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies</i>	Préciser les éléments du diagnostic positif et différentiel du PTT acquis ou héréditaire, chez l'adulte et l'enfant, les investigations diagnostiques initiales, les d'activité de la maladie et d'efficacité du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : NR, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en hématologie/transfusion, médecine interne, biologie</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>TTP Group of blood coagulation abnormalities research team, research on rare and intractable disease, Japon, 2017 (12)</b>	<i>Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan</i>	Préciser la stratégie diagnostique et le traitement des patients atteints de PTT acquis ou héréditaire (classe d'âge NR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : NR, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en hématologie, transfusion, biologie, médecine interne</li> <li>– Recommandations gradées : méthode GRADE</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>British committee for standards in hematology, Royaume-Uni, 2012 (9)</b>	<i>Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies</i>	Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique du PTT acquis ou héréditaire et des autres microangiopathies thrombotiques, chez l'enfant et l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : MedLine, Embase, période de recherche : 2003-2011)</li> <li>– Groupe de travail constitué de spécialistes en hématologie</li> <li>– Relecture par des membres du <i>committee for standards in hematology</i> et de la <i>British society of Haematology</i></li> <li>– Recommandations gradées : méthode GRADE</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>Syndrome hémolytique et urémique</b>			
<b>CNR des maladies rénales rares et CNR des microangiopathies thrombotiques, France, 2021 (28)</b>	<i>Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Le syndrome hémolytique et urémique</i>	Préciser la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins des patients atteints de SHU, enfants ou adultes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares (HAS, 2012)</li> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : PubMed, période de recherche : 2003-2019)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de médecins spécialistes en pédiatrie, néphrologie, biologiste, hématologie, d'une infirmière puéricultrice, d'un membre d'une association de patients</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts consultables sur le site Internet des centres de référence</li> </ul>

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Titre	Objectifs et champs	Méthode d'élaboration
<b>Claes, Belgique, 2018 (25)</b>	<i>Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome.</i>	Préciser le diagnostic et traitement des patients suspects de SHU atypique chez l'enfant et l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : NR, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de médecins spécialistes en pédiatrie, néphrologie, biologie, génétique</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>Azoulay, international, 2017 (26)</b>	<i>Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome</i>	Préciser à destination des médecins de soins intensifs le diagnostic et traitement des patients suspects de SHU atypique chez l'adulte uniquement	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : PubMed, période de recherche : janvier 2009 à mars 2016)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de médecins spécialistes en soins intensifs, hématologie</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>Korean aHUS working group, Corée, 2016 (22)</b>	<i>Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea</i>	Préciser le diagnostic et traitement des patients suspects de SHU atypique chez l'adulte et l'enfant	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : NR, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail constitué de spécialistes en pédiatrie, néphrologie, hématologie/hémostase</li> <li>– Recommandations gradées : méthode GRADE</li> <li>– Liens d'intérêts non disponibles dans la publication mais il est précisé que les experts ne présentent pas de conflit d'intérêts</li> </ul>
<b>Campistol, Espagne, 2015 (27)</b>	<i>Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso</i>	Préciser le diagnostic et traitement des patients suspects de SHU atypique, chez l'enfant et l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : NR, période de recherche : NR)</li> <li>– Groupe de travail constitué de spécialistes en néphrologie et biologie</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>
<b>Japanese society of nephrology, Japon, 2014 (35)</b>	<i>Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome</i>	Préciser le diagnostic et traitement des patients suspects de SHU (y compris SHU atypique), chez l'enfant et l'adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : PubMed et <i>the Japana Centra Revuo Medicina</i> (Ichushi), période de recherche : 1992 à aout 2012)</li> <li>– Groupe de travail constitué de spécialistes en néphrologie, neurologie, pédiatrie, infectiologie</li> <li>– Relecture externe par une association de patients, consultation publique des membres de la <i>Japanese Society of Nephrology</i>, la <i>Japanese Society of Child Neurology</i>, <i>Japanese Society for Pediatric nephrology</i></li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts recueillis mais non disponibles dans la publication</li> </ul>

1 <sup>er</sup> auteur, pays, année	Titre	Objectifs et champs	Méthode d'élaboration
<b>Microangiopathie thrombotique</b>			
<b>Grupo de Microangiopatía Trombótica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Espagne, 2018 (36)</b>	<i>Guía práctica de tratamiento urgente de la microangiopatía trombótica</i>	Identifier précocement et traiter en urgence les MAT chez l'adulte et l'enfant, affiner le diagnostic étiologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Revue systématique de la littérature : oui (bases : PubMed, période de recherche : jusqu'en septembre 2017)</li> <li>– Groupe de travail pluridisciplinaire constitué de spécialistes en hématologie, pédiatrie, soins intensifs, médecine interne, néphrologie, urgentiste, microbiologie</li> <li>– Recommandations non gradées</li> <li>– Liens d'intérêts disponibles dans la publication</li> </ul>

Tableau 7. Description de la grille Agree-II (72).

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables

		ITEM
		score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés
		score (%)
Évaluation générale		Qualité générale de la recommandation
		Recommandation de l'utilisation

Tableau 8. Analyse des recommandations de bonne pratique retenues selon la grille Agree-II.

	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH), international, 2020 (20, 34)	<i>Grupo de Microangiopatía Trombótica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia</i> , Espagne, 2018 (36)	<i>TTP Group of blood coagulation abnormalities research team, research on rare and intractable disease</i> , Japon, 2017 (12)	<i>Korean aHUS working group</i> , Corée, 2016 (22)	<i>Japanese society of nephrology</i> , Japon, 2014 (35)	<i>British committee for standards in hematology</i> , Royaume-Uni, 2012 (9)
<b>Domaine 1. Champs et objectifs</b>						
Item 1	5	7	6	4	6	5
Item 2	7	7	4	4	7	4
Item 3	7	5	7	4	5	4
Total	19	20	17	12	18	13
Score	19/21 soit 90 %	19/21 soit 90 %	17/21 soit 81 %	12/21 soit 57 %	18/21 soit 86 %	13/21 soit 62 %
<b>Domaine 2. Participation des groupes concernés</b>						
Item 4	7	7	6	6	5	3
Item 5	7	1	1	1	5	1
Item 6	7	4	2	4	5	5
Total	21	12	9	11	15	9
Score	21/21 soit 100 %	12/21 soit 57 %	9/21 soit 43 %	11/21 soit 52 %	15/21 soit 71 %	9/21 soit 43 %
<b>Domaine 3. Rigueur d'élaboration de la RPC</b>						
Item 7	7	6	6	1	7	5
Item 8	1	2	1	1	5	1
Item 9	5	2	5	1	7	1
Item 10	7	7	7	7	7	7
Item 11	6	5	3	5	5	4
Item 12	6	5	5	6	7	5
Item 13	7	1	1	1	6	6
Item 14	1	1	1	1	1	1
Total	40	29	29	23	45	30
Score	40/56 soit 71 %	29/56 soit 52 %	29/56 soit 52 %	23/56 soit 41 %	40/56 soit 80 %	30/56 soit 54 %

	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), international, 2020 (20, 34)</i>	<i>Grupo de Microangiopatía Trombótica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, Espagne, 2018 (36)</i>	<i>TTP Group of blood coagulation abnormalities research team, research on rare and intractable disease, Japon, 2017 (12)</i>	<i>Korean aHUS working group, Corée, 2016 (22)</i>	<i>Japanese society of nephrology, Japon, 2014 (35)</i>	<i>British committee for standards in hematology, Royaume-Uni, 2012 (9)</i>
<b>Domaine 4. Clarté et présentation</b>						
Item 15	5	6	4	6	6	7
Item 16	7	5	4	5	5	5
Item 17	7	7	4	7	7	7
Total	19	18	12	18	18	19
Score	19/21 soit 90 %	18/21 soit 86 %	12/21 soit 57 %	18/21 soit 86 %	18/21 soit 86 %	19/21 soit 90 %
<b>Domaine 5. Applicabilité</b>						
Item 18	6	3	3	1	1	1
Item 19	6	3	3	3	4	3
Item 20	6	1	1	3	1	1
Item 21	1	1	1	1	1	1
Total	19	8	8	8	6	6
Score	19/28 soit 68 %	8/28 soit 29 %	8/28 soit 29 %	8/28 soit 29 %	7/28 soit 25 %	6/28 soit 21 %
<b>Domaine 6. Indépendance éditoriale</b>						
Item 22	6	1	6	1	7	1
Item 23	7	7	7	5	4	5
Total	13	8	13	6	11	6
Score	13/14 soit 93 %	8/14 soit 57 %	13/14 soit 93 %	6/14 soit 43 %	11/14 soit 79 %	6/14 soit 43 %
<b>Qualité générale du guide</b>						
	6/7	5/7	4/7	4/7	5/7	4/7

## Annexe 3. Réponses au questionnaire des organismes professionnels, du centre national de référence et de l'association de patients consultés pour l'évaluation

### Réponses du Conseil national professionnel de biologie médicale



#### QUESTIONNAIRE ENVOYE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ET AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

#### « Purpura thrombotique thrombocytopenique – Exploration d'ADAMTS-13 »

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser  **votre réponse au plus tard le 2 octobre 2022**  par voie électronique.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

## Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

*Réponse : Le rapport est clair et structuré.*

**Q2** Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

*Réponse : Après étude de la bibliographie, les publications pertinentes y compris les plus récentes ont été prises en compte.*

## Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

*Réponse : La conclusion est adaptée au contexte actuel de diagnostic et suivi du PTT. Il s'agit d'une pathologie qui engage le pronostic vital si elle n'est pas reconnue et traitée rapidement. L'activité ADAMTS13 permet de distinguer le PTT des autres formes de MAT et ainsi d'adapter spécifiquement la prise en charge thérapeutique. Celle-ci a considérablement évolué ces dernières années. Ainsi, d'un rôle essentiellement à la phase diagnostique, le dosage de l'activité ADAMTS13 a pris une place incontournable dans le suivi et la gestion des thérapies innovantes comme le caplacizumab dont l'utilisation est approuvée dans la prise en charge initiale du patient désormais. Le dosage d'ADAMTS13 est maintenant communément réalisé dans l'évaluation de la réponse au traitement puis régulièrement en phase de rémission. Depuis 2021, l'activité ADAMTS13 est même un critère entrant dans les définitions de la rémission (Cuker A Blood, 2021). L'utilité clinique est donc certaine*

et les indications précises de mesure de l'activité ADAMTS13 apparaissent clairement dans la conclusion provisoire.

**Q4** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes chez un patient pris en charge pour un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). La fréquence proposée vous paraît-elle pertinente ? Vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

Réponse :

La fréquence de mesure de l'activité ADAMTS13 en période de rémission clinique n'est pas précise. Cependant, comme il est noté dans le rapport, il n'existe pas de recommandation formelle sur ce point. Dans la pratique, l'activité ADAMTS13 a tendance à être réalisée chaque mois pendant une durée qui dépend de la forme et de l'évolution initiales, puis tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 à 3 ans, puis tous les ans.

La fréquence proposée par le rapport est justifiée d'après l'utilité du résultat dans l'évaluation de l'efficacité du traitement et du risque de rechute. Cependant, l'organisation actuelle doit s'adapter à ces nouvelles exigences. En pratique, le dosage de l'activité ADAMTS13 au diagnostic est une urgence et nécessite une réorganisation du service pour réaliser le test dans les 24-72 heures, comme le mentionne le rapport. La technique est réalisée par un technicien sur une demi-journée, en horaires ouvrables 5j/7, pour ce qui est de la technique chromogénique, la plus répandue actuellement dans les CHU. Pour ce qui est du suivi toutes les semaines jusqu'à normalisation, cette cadence est contraignante. Les laboratoires devront s'adapter : des délais de réalisation plus longs permettant de grouper les dosages, notamment dès que l'activité est > 20-30%, le recours au laboratoire du CNR-MAT dans certains cas. L'adaptation est en cours et va être facilitée par l'arrivée des techniques de mesures par chimiluminescence, plus rapides, adaptée à cette étape de suivi, mais plus coûteuses.

**Q5** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42 (en prenant en compte les mesures itératives dans le suivi des traitements et la détection de rechutes), combien d'actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : L'ordre de grandeur du nombre d'actes de mesures d'activité d'ADAMTS13 réalisés par an en France est environ de 5000 (référence : données présentées par le laboratoire ADAMTS13 national de Lariboisière aux réunions annuelles du CNR-MAT).

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- **Q6a** : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil (tube citraté, autre ?), traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- **Q6b** : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Quelle(s) méthode(s) peuvent-elles considérée(s) comme méthode(s) de référence ? Les techniques de 1<sup>ère</sup> génération sur VWF entier (méthodes électrophorétiques, *VWF ristocetin cofactor*, *collagen binding assay*, etc.) conservent-elles des indications en soins courants ?
- **Q6c** : Éléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse :

Q6a : Les données préanalytiques sont bien détaillées dans le rapport, on peut juste ajouter la centrifugation qui a pour but d'obtenir un plasma déplété en plaquettes < 10.10<sup>9</sup>/L. L'ICSH propose 2000 G pendant 15 minutes à température ambiante (IJLH, 2020).

Q6b : Les performances des différentes techniques ont bien été rappelées dans le rapport. La technique FRETTS-VWF73 est la technique de référence en France, utilisée par le laboratoire du CNR-MAT.

Nous précisons qu'en comparaison, la technique chromogénique a tendance à sous-estimer les valeurs de l'activité d'ADAMTS13 et montre une variabilité des mesures pour les valeurs > 10% (Joly B, *Thromb. Res.*, 2014). Les techniques chromogéniques et par chimiluminescence ont mis en évidence aussi des faux négatifs (Beranger N, *Res Pract Thromb haemost*, 2021). Ainsi, au sein du réseau du CNR-MAT, toute discordance avec la clinique et/ou les valeurs proches du seuil diagnostic (10-20%) peut faire l'objet d'une analyse par la technique FRETTS-VWF73 au sein du laboratoire de référence du CNR-MAT. La technique par chimiluminescence paraît très adaptée au suivi biologique car a des performances analytiques fortes dans la zone 0-25% et comme le souligne le rapport, elle est rapide.

Les interférences ont aussi été rappelées dans le rapport, en particulier les valeurs élevées de bilirubine > 100 µmol/L qui interfèrent avec la mesure de la fluorescence de la technique FRETTS VWF-73, conduisant à une sous-estimation de l'activité d'ADAMTS13 (SC Meyer, *JTH*, 2007). Alors que la méthode chromogénique n'est pas affectée par la bilirubine.

Le rapport rappelle clairement les indications limitées restantes des techniques de première génération, en particulier en cas de forme pédiatrique.

Q6c : Nous ajoutons que le compte rendu doit mentionner la technique utilisée et ses valeurs de référence, ainsi qu'une interprétation du résultat, rendue possible grâce aux renseignements cliniques fournis.

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?

Réponse : Pas d'autre commentaire.

### Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Q8** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Nous sommes d'accord avec la conclusion provisoire indiquant que la recherche d'anti-ADAMTS13 est pertinente uniquement dans un but diagnostique afin d'orienter vers une possible forme héréditaire.

**Q9** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : L'ordre de grandeur du nombre d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 réalisés par an en France est environ de 1700 (référence : données présentées par le laboratoire ADAMTS13 national de Lariboisière aux réunions annuelles du CNR-MAT).

**Q10** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q10a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement, conservation et transport des échantillons, etc...

- Q10b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (méthodes immunologiques pour recherche des anticorps neutralisants ou non de classe IgG, méthodes fonctionnelles pour recherche et titrage des anticorps neutralisants), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Reste-t-il une place pour les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ?

- Q10c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse :

Q10a : Les données préanalytiques sont bien détaillées dans le rapport.

Q10b : Le rapport conseille de préférer les méthodes immunologiques, si disponibles, aux méthodes fonctionnelles, comme proposé par l'ICSH. Il est effectivement important de laisser la possibilité aux laboratoires qui ne disposent pas actuellement de la méthode immunologique et à ceux ayant développé une grande expérience technique et d'interprétation de la méthode fonctionnelle de pouvoir continuer à utiliser cette technique. Leurs données devraient certainement être valorisées.

Q10c : Nous ajoutons que le compte rendu doit mentionner la méthode utilisée et ses valeurs de référence, ainsi qu'une interprétation du résultat, rendue possible grâce aux renseignements cliniques fournis.

**Q11** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?

Réponse : Pas d'autre commentaire.

### Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

**Q12** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Dans la synthèse et conclusion générale (p.42), concernant la proposition de rechercher des mutations du gène d'ADAMTS13 chez les frères et sœurs et apparentés au 1<sup>er</sup> degré du patient, il faut préciser : en cas de mutation mis en évidence chez le patient.

**Q13** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : L'ordre de grandeur du nombre d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 réalisés par an en France est environ de 20 (référence : données présentées par le laboratoire ADAMTS13 national de Lariboisière aux réunions annuelles du CNR-MAT).

**Q14** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q14a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q14b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (chez les cas index, les apparentés), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ?
- Q14c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse :

Q14a, b : Le rapport mentionne l'absence de préconisation concernant les conditions de réalisation. Dans la pratique courante et de manière générale, les analyses génétiques se font sur sang total prélevé sur tube EDTA et sont accompagnées d'un consentement signé par le patient.

Q14c : Nous ajoutons que les éléments du compte rendu doivent comporter : la méthode d'analyse, la sensibilité analytique et les limitations techniques, les mutations/variants identifiés, selon l'association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM).

**Q15** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?

Réponse : Pas d'autre commentaire.

## ALGORITHME

**Q16** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT (voir page 43). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cet algorithme ?

*Réponse :*

*Nous ajoutons que devant un résultat entre 10 et 20%, en fonction du contexte clinico-biologique, la répétition des mesures est effectivement nécessaire et peut aussi être complétée par un dosage utilisant une autre méthode (FRETS-VWF73, laboratoire CNR-MAT).*

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse : Pas d'autre remarque.*



### QUESTIONNAIRE ENVOYE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ET AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

#### « Purpura thrombotique thrombocytopénique – Exploration d'ADAMTS-13 »

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **votre réponse au plus tard le 2 octobre 2022** par voie électronique.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Nom de l'organisme répondeur : CNP de néphrologie

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

Réponse :NON

**Q2** Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisfieraient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Réponse :NON

### Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : NON

**Q4** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes chez un patient pris en charge pour un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). La fréquence proposée vous paraît-elle pertinente ? Vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

Réponse : Oui tant que le patient est sous CAPLACIZUMAB

**Q5** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42 (en prenant en compte les mesures itératives dans le suivi des traitements et la détection de rechutes), combien d'actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : NSP

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q6a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil (tube citraté, autre ?), traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q6b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Quelle(s) méthode(s) peuvent-elles considérée(s) comme méthode(s) de référence ? Les techniques de 1<sup>ère</sup> génération sur VWF entier (méthodes électrophorétiques, *VWF ristocetin cofactor*, *collagen binding assay*, etc.) conservent-elles des indications en soins courants ?
- Q6c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : NON

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?

Réponse : NON

### Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Q8** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : NON

**Q9** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : NSP

**Q10** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q10a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement, conservation et transport des échantillons, etc...

- Q10b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (méthodes immunologiques pour recherche des anticorps neutralisants ou non de classe IgG, méthodes fonctionnelles pour recherche et titrage des anticorps neutralisants), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Reste-t-il une place pour les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ?

- Q10c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : NON

**Q11** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?

Réponse : NON

## Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

**Q12** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : NON

**Q13** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : *NSP*

**Q14** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q14a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q14b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (chez les cas index, les apparentés), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ?
- Q14c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : *NON*

**Q15** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?

Réponse : *NON*

## ALGORITHME

**Q16** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT (voir page 43). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cet algorithme ?

Réponse : *NON*

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : *NON*



### QUESTIONNAIRE ENVOYE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ET AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

#### « Purpura thrombotique thrombocytopénique – Exploration d'ADAMTS-13 »

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **votre réponse au plus tard le 2 octobre 2022** par voie électronique.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Nom de l'organisme répondeur : CNP de pédiatrie

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

*Réponse : ce rapport est très clair, très précis, bien argumenté avec une bibliographie complète.*

**Q2** Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

*Réponse : non. Il semble que l'ensemble des données scientifiques soit recensé.*

### Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

*Réponse : pas de commentaire*

**Q4** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes chez un patient pris en charge pour un purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT). La fréquence proposée vous paraît-elle pertinente ? Vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

2

Réponse : la fréquence de mesure d'activité est liée à la fréquence de la pathologie. Pathologie rare chez l'enfant. La problématique se posera des délais d'obtention des résultats qui à notre sens doivent être < 3 jours.

**Q5** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42 (en prenant en compte les mesures itératives dans le suivi des traitements et la détection de rechutes), combien d'actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : le côté exceptionnel de cette pathologie en pédiatrie rend impossible une réponse pour le CNP de pédiatrie.

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q6a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil (tube citraté, autre ?), traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q6b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Quelle(s) méthode(s) peuvent-elles considérée(s) comme méthode(s) de référence ? Les techniques de 1<sup>ère</sup> génération sur VWF entier (méthodes électrophorétiques, *VWF ristocetin cofactor*, *collagen binding assay*, etc.) conservent-elles des indications en soins courants ?
- Q6c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : pas de commentaire

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?

Réponse : non

## Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Q8** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires

sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : non

**Q9** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : impossible de répondre à cette question.

**Q10** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q10a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement, conservation et transport des échantillons, etc...
- Q10b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (méthodes immunologiques pour recherche des anticorps neutralisants ou non de classe IgG, méthodes fonctionnelles pour recherche et titrage des anticorps neutralisants), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Reste-t-il une place pour les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ?
- Q10c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : non

**Q11** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?

Réponse : non

## Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

**Q12** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41

4

à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : non

**Q13** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : idem impossible de déterminer la fréquence.

**Q14** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q14a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q14b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (chez les cas index, les apparentés), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ?
- Q14c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : non

**Q15** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?

Réponse : non

## ALGORITHME

**Q16** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT (voir page 43). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cet algorithme ?

Réponse : pas de commentaire. Algorithme clair, validé par des publications internationales au vu de la littérature.

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** | **Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse : Le CNP de pédiatrie se réjouit de ce travail même s'il s'les pédiatres sont peu impliqués dans cette pathologie. Il s'agit essentiellement de situations de diagnostic différentiel pour un SHU atypique.*



### QUESTIONNAIRE ENVOYE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ET AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

#### « Purpura thrombotique thrombocytopénique – Exploration d'ADAMTS-13 »

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **vos réponses au plus tard le 2 octobre 2022**.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

*Réponse : Aucun, le rapport provisoire est très clair.*

**Q2** Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

*Réponse : Non, pas à notre connaissance, en considérant notre champ d'expertise limité dans le domaine de la recherche de mutation via le séquençage haut débit des 29 exons du gène d'ADAMTS-13.*

### Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

*Réponse : Non, aucun, la conclusion provisoire est logique, argumentée et diffusable en l'état.*

**Q4** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes chez un patient pris en charge pour un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). La fréquence proposée vous paraît-elle pertinente ? Vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

*Réponse : Oui, la fréquence proposée nous paraît pertinente dans la mesure où elle se justifie au travers de l'évolution clinique possible et des hypothèses diagnostiques, en fonction desquelles la conduite à tenir en termes de traitement et de suivi diffèrera.*

**Cette fréquence est compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelles des Niveaux 3, pour ce qui est des Pôles Mère-Enfant.**

**Q5** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42 (en prenant en compte les mesures itératives dans le suivi des traitements et la détection de rechutes), combien d'actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

*Réponse : En 1<sup>ère</sup> intention, dans le cadre d'un diagnostic différentiel pendant la grossesse devant un tableau clinique de Hellp Syndrome, au grand maximum 380 cas par an, sans considérer le suivi nécessaire en cas de diagnostic de PTT.*

**Avec une incidence, évaluée à la hausse, d'une centaine de nouveaux cas-actes par an, en population générale et hors gravidité.**

**Nos évaluations ne tiennent pas compte du suivi mensuel, puis trimestriel, puis semestriel puis annuel.**

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q6a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil (tube citraté, autre ?), traitement/conservation/transport des échantillons, etc...

- Q6b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Quelle(s) méthode(s) peuvent-elles considérée(s) comme méthode(s) de référence ? Les techniques de 1<sup>ère</sup> génération sur VWF entier (méthodes électrophorétiques, VWF ristocetin cofactor, collagen binding assay, etc.) conservent-elles des indications en soins courants ?

- Q6c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : Préciser Q6b, en effet. Pour Q6a, cela est déjà traité en partie, resterait à préciser le traitement, la conservation, le transport des échantillons. Q6c : Pas particulièrement.

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?

Réponse : Non.

### Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Q8** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Aucun.

**Q9** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : Environ 90 nouveaux par an en France.

**Q10** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q10a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement, conservation et transport des échantillons, etc...

- Q10b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (méthodes immunologiques pour recherche des anticorps neutralisants ou non de classe IgG, méthodes fonctionnelles pour recherche et titrage des anticorps neutralisants), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Reste-t-il une place pour les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ?

- Q10c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

---

Réponse : Cf. réponses Q6.

**Q11** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?

---

Réponse : Non.

## Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

**Q12** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

---

Réponse : Aucun.

**Q13** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

---

Réponse : En termes de population cible et non d'actes, 30 nouveaux cas par an en considérant la fratrie apparentée au 1<sup>er</sup> degré du patient.

**Q14** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q14a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q14b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (chez les cas index, les apparentés), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ?
- Q14c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : Cf, réponses fournies à la Q6.

**Q15** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?

Réponse : Non.

## ALGORITHME

**Q16** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT (voir page 43). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cet algorithme ?

Réponse : Non, il est clair et bien lisible. Il synthétise bien la démarche scientifique qui le précède.

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : Non.



### QUESTIONNAIRE ENVOYE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ET AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

#### « Purpura thrombotique thrombocytopénique – Exploration d'ADAMTS-13 »

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **votre réponse au plus tard le 2 octobre 2022**.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

### Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

Réponse : Document clairement rédigé, conclusions adaptées

**Q2** Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Réponse : Non

### Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Accord avec les conclusions

**Q4** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes chez un patient pris en charge pour un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). La fréquence proposée vous paraît-elle pertinente ? Vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

Réponse : Fréquence pertinente : oui ; Compatible avec l'offre de soins : oui

**Q5** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42 (en prenant en compte les mesures itératives dans le suivi des traitements et la détection de rechutes), combien d'actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

*Réponse : Absence de données en pathologie neurovasculaire donc impossible de répondre. Enquête nationale en cours pour déterminer le nombre de patients répondant aux critères de thrombopénie et anémie hémolytique à l'admission pour AVC. A ce jour l'entité est probablement sous-diagnostiquée*

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q6a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil (tube citraté, autre ?), traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q6b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Quelle(s) méthode(s) peuvent-elles considérée(s) comme méthode(s) de référence ? Les techniques de 1<sup>ère</sup> génération sur VWF entier (méthodes électrophorétiques, VWF ristocetin cofactor, collagen binding assay, etc.) conservent-elles des indications en soins courants ?
- Q6c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

*Réponse : Le type d'AVC doit être précisé (ischémique vs hémorragique), ainsi que sa localisation, son association avec une occlusion artérielle intracrânienne ainsi que le bilan étiologique disponible (macroangiopathie et cardio-embolique).*

*La SFNV n'a pas la compétence pour se prononcer sur la méthode à utiliser.*

*Le point clé du compte rendu est le taux de l'activité ADAMTS-13.*

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?

*Réponse : Non mais la méthode doit être adaptée pour être réalisable soit dans tous les laboratoires de biologie des centres hospitaliers dotés d'UNV soit une évaluation centralisée avec réponse rapide est indispensable*

## Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Q8** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Non, données adaptées

**Q9** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : Idem réponse sur dosage ADAMTS-13 Q5

**Q10** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q10a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement, conservation et transport des échantillons, etc...
- Q10b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (méthodes immunologiques pour recherche des anticorps neutralisants ou non de classe IgG, méthodes fonctionnelles pour recherche et titrage des anticorps neutralisants), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Reste-t-il une place pour les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ?
- Q10c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : Données cliniques à recueillir : notion de maladie systémique, cancer, infection récente pour préciser le contexte de survenue.

La SFNV n'a pas la compétence pour se prononcer sur la méthode à utiliser.

Le point clé du compte rendu est la positivité des anticorps avec précision d'un seuil de positivité significatif.

**Q11** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?

Réponse : Non

## Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

**Q12** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Non

**Q13** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : Idem réponse Q5

**Q14** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q14a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q14b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (chez les cas index, les apparentés), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ?
- Q14c : Éléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse : Le caractère pathogène des mutations observées devrait être précisé, même si l'association ADAMTS-13 bas avec mutation laisse peu de doute quant à l'imputabilité.

**Q15** | Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?

---

*Réponse : Non*

## ALGORITHME

**Q16** | Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT (voir page 43). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cet algorithme ?

---

*Réponse : Algorithme semblant adapté*

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** | Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

---

*Réponse : Non*



## QUESTIONNAIRE ENVOYE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE ET AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

### « Purpura thrombotique thrombocytopénique – Exploration d'ADAMTS-13 »

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **votre réponse au plus tard le 2 octobre 2022**.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Nom de l'organisme répondeur : Centre National de Référence (Maladies Rares) des MicroAngiopathies Thrombotiques (CNR-MAT)

## Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

Réponse : Ce rapport est d'une grande clarté et il s'appuie sur une documentation exhaustive et tout à fait adaptée. Le bien-fondé de la demande est parfaitement analysé et conduit à une synthèse/conclusion en totale adéquation avec la réalité de terrain dédiée à la prise en charge des patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

**Q2** Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Réponse : A notre connaissance, toutes les publications pertinentes satisfaisant les critères de sélection établis ont bien été prises en compte dans ce rapport à l'heure où sa version provisoire a été écrite (septembre 2022). Notre suggestion est de référencer dans ce document le PNDS du PTT, rédigé par le CNR-MAT et que nous avons soumis le 27 septembre à la HAS. Ce PNDS du PTT (en PJ) constitue une publication supplémentaire pertinente sur laquelle ce rapport pourrait s'appuyer.

## Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Réponse : Le CNR-MAT valide le paragraphe p. 41 dédié à la pertinence de la mesure de l'activité d'ADAMTS13 dans les 3 situations suivantes :

- lors d'un épisode aigu de MAT pour confirmer ou infirmer un diagnostic de PTT ;
- lors du traitement d'un épisode aigu du PTT pour adapter le traitement par caplacizumab : initiation du caplacizumab conditionnée par la disponibilité de la mesure de l'activité d'ADAMTS13 et un résultat inférieur à 10% + ajustement de la durée du traitement par caplacizumab dont l'arrêt est recommandé lorsque l'activité d'ADAMTS13 devient supérieure ou égale à 20% (monitoring de l'activité d'ADAMTS13 à commencer une semaine après le dernier échange plasmatique, à un rythme d'une mesure hebdomadaire) ;
- lors du suivi des patients PTT en rémission pour évaluer le risque de rechute et par conséquent guider la prescription d'un traitement préemptif par rituximab recommandé lorsque l'activité d'ADAMTS13 décroît en deçà de 20% (monitoring de l'activité d'ADAMTS13 au moins tous les 3 mois les premières années du suivi puis tous les 6 à 12 mois quelques années après la normalisation durable de l'activité ADAMTS13)

Le paragraphe précisant 4 recommandations ancillaires est également parfaitement pertinent et adapté.

**Q4** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des traitements et la détection des rechutes chez un patient pris en charge pour un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). La fréquence proposée vous paraît-elle pertinente ? Vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

Réponse : Les conclusions proposées concernant la fréquence de mesure de l'activité d'ADAMTS13 pour le suivi du traitement par caplacizumab et pour la détection des rechutes chez un patient PTT (p. 41 du rapport) paraît tout à fait pertinente (cf notre réponse à la Q3 ci-dessus).

Cette fréquence est compatible avec l'offre de soins actuelle car les prélèvements sanguins en vue de l'investigation biologique d'ADAMTS13 sont réalisés dans un environnement hospitalier selon une organisation mettant en jeu d'abord une hospitalisation complète pour la prise en charge de l'épisode aigu puis des consultations externes hospitalières (praticien hospitalier spécialiste) pour le suivi en rémission. Cette prise en charge hospitalière est réalisée grâce à l'offre de soins et l'organisation des soins mises en place pour les maladies rares (maillage territorial imposé par le Plan National Maladies Rares).

**Q5** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42 (en prenant en compte les mesures itératives dans le suivi des traitements et la détection de rechutes), combien d'actes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : Depuis la mise en place du traitement préemptif des rechutes par rituximab (2010) et l'addition du caplacizumab à l'arsenal thérapeutique des épisodes aigus de PTT (2019), le nombre annuel d'actes de mesure d'ADAMTS13 réalisés dans le cadre des soins ne cesse de croître en France : en 2021, la plateforme ADAMTS13 nationale du CNR-MAT de Lariboisière a réalisé ainsi près de 3200 actes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 pour ~70% du territoire national, ce qui permet d'extrapoler à un total de ~4600 actes pour l'ensemble du territoire national.

Compte tenu du caractère de plus en plus systématique de la prescription de caplacizumab et de l'arrivée vraisemblablement proche d'un second médicament innovant (RhADAMTS13, ADAMTS13 recombinante humaine), il est hautement probable que le nombre d'actes annuel de mesure de l'activité d'ADAMTS13 va largement atteindre 5000 en France.

**Q6** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q6a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil (tube citraté, autre ?), traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q6b : Quelles méthodes de mesure d'activité d'ADAMTS-13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Quelle(s) méthode(s) peuvent-elles considérée(s) comme méthode(s) de référence ? Les techniques de 1<sup>ère</sup> génération sur VWF entier (méthodes électrophorétiques, VWF ristocetin cofactor, collagen binding assay, etc.) conservent-elles des indications en soins courants ?
- Q6c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse :

Q6a : la plateforme biologique ADAMTS13 du CNR-MAT a établi un formulaire de demande de l'activité d'ADAMTS13/titrage des anticorps anti-ADAMTS13 qui inclut effectivement un mini-questionnaire synthétisant des renseignements cliniques, les modalités de prélèvement, de traitement, de conservation et d'acheminement de l'échantillon sanguin (cf document joint en PJ Doc2). Compte tenu du caractère hyperspécialisé de cet examen biologique, il nous paraît en effet pertinent de préciser ces informations dans le rapport d'évaluation.

Q6b : Les méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 les plus appropriées en 2022 sont des méthodes dites de 2<sup>ème</sup> génération utilisant un petit peptide de VWF

(fragment VWF73) comme substrat : méthode fluorimétrique FRET-VWF73 (adaptée de Kokame et al, Br J Haematol 2005) considérée comme la méthode de référence internationale (gold-standard) et les méthodes chromogéniques ELISA (kits commerciaux). La méthode de 3<sup>ème</sup> génération automatisée, par chimiluminescence (automate Acustar Werfen IL) est très prometteuse au vu des très bons résultats des évaluations réalisées depuis 2019 mais nous n'avons que quelques années de recul sur son utilisation en pratique courante. La question de la pérennité de la qualité des réactifs Werfen IL (production, reproductibilité de la qualité des lots...) notamment, demeure en suspens, là encore en raison du faible recul d'utilisation en vie réelle dont nous disposons en 2022.

Les évaluations des méthodes chromogéniques ELISA et chimiluminescente ayant été majoritairement réalisées en comparaison avec le FRET-VWF73 comme référence, elles restent un peu moins sensibles et spécifiques que cette référence.

Les méthodes de 1<sup>ère</sup> génération utilisant du VWF entier comme substrat sont laborieuses et soumises à une expertise technique qui reste exceptionnellement disponible au sein des laboratoires de biologie médicale hospitaliers. On peut raisonnablement considérer qu'elles sont devenues obsolètes pour les soins en 2022. De manière très exceptionnelle, ces méthodes de 1<sup>ère</sup> génération (notamment le collagen binding assay ou CBA) peuvent s'avérer utiles pour documenter les (ultra)rarissimes cas de PTT congénital où des mutations exclusivement C-terminales du gène ADAMTS13 pourraient mettre en défaut les méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 de 2<sup>ème</sup> génération.

Q6c : le compte rendu du résultat de l'activité d'ADAMTS13 doit inclure non seulement les normes (50-150%) mais aussi un commentaire du biologiste habilité aidant à l'interprétation en s'appuyant sur la confrontation au contexte clinico-biologique (fourni par le document de renseignements cliniques accompagnant l'échantillon et parfois complété par un dialogue avec le clinicien prescripteur).

**Q7** | **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?**

Réponse : pas de commentaire supplémentaire.

### **Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13**

**Q8** | **Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13**

**(voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?**

Réponse : Le CNR-MAT valide le paragraphe p. 41-42 dédié à la pertinence de la recherche et titrage des anticorps anti-ADAMTS13 uniquement dans l'indication suivante :

- lors d'un épisode aigu du PTT qui vient d'être confirmé par une activité d'ADAMTS13 mesurée inférieure à 10% :

. pour établir le caractère auto-immun du PTT (si les anticorps anti-ADAMTS13 sont positifs), en d'autres termes diagnostiquer un PTT autoimmun

. pour éventuellement orienter vers une suspicion de PTT héréditaire (si les anticorps anti-ADAMTS13 sont négatifs) à la restriction près que la négativité des autoanticorps anti-ADAMTS13 ne permet pas d'écarter définitivement un PTT acquis (qu'il soit autoimmun ou d'un autre mécanisme acquis) : en effet, dans environ 20% des cas de PTT acquis en phase aiguë, les autoanticorps anti-ADAMTS13 ne sont pas détectables *in vitro*.

Le paragraphe p. 42 précisant 3 recommandations ancillaires est également parfaitement pertinent et adapté.

**Q9 Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?**

Réponse : en 2021, la plateforme ADAMTS13 nationale du CNR-MAT de Lariboisière a réalisé près de 450 actes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 pour ~70% du territoire national, ce qui permet d'extrapoler à un total de ~650 actes pour l'ensemble du territoire national.

**Q10** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- **Q10a** : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement, conservation et transport des échantillons, etc...

- **Q10b** : Quelles méthodes de mesure des anticorps anti-ADAMTS13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (méthodes immunologiques pour recherche des anticorps neutralisants ou non de classe IgG, méthodes fonctionnelles pour recherche et titrage des anticorps neutralisants), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ? Reste-t-il une place pour les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ?

- **Q10c** : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse :

Q10a : la plateforme biologique ADAMTS13 du CNR-MAT a établi un formulaire de demande de l'activité d'ADAMTS13/titrage des anticorps anti-ADAMTS13 qui inclut effectivement un mini-questionnaire synthétisant des renseignements cliniques, les modalités de prélèvement, de traitement, de conservation et d'acheminement de l'échantillon sanguin (cf document joint en PJ Doc2). Compte tenu du caractère hyperspécialisé de cet examen biologique, il nous paraît en effet pertinent de préciser ces informations dans le rapport d'évaluation.

Q10b : la méthode de recherche/titrage des anticorps anti-ADAMTS13 la plus appropriée est la méthode immunologique ELISA détectant les IgG anti-ADAMTS13, que celles-ci soient neutralisantes ou pas. Cette méthode est très spécifique (des titres à la limite du seuil de positivité et sans aucun effet sur l'activité d'ADAMTS13 ont été rapportés chez moins de 5% des sujets sains et de patients atteints de maladies autoimmunes autres que le PTT autoimmun). En revanche, concernant la sensibilité, le suivi des cohortes de patients atteints de PTT acquis montre qu'environ 20% des PTT acquis en phase aiguë n'ont pas d'IgG anti-ADAMTS13 détectables. Chez 20% de ces patients particuliers (donc 4% des PTT acquis), les IgG anti-ADAMTS13 se positivent à l'occasion d'une poussée ultérieure de la maladie ; en revanche, elles restent négatives chez les 80% restants (soit 16% des PTT acquis). Ces résultats ne sont pas obligatoirement imputables stricto sensu à un défaut de sensibilité des méthodes ELISA : en effet, la négativité des IgG anti-ADAMTS13 peut être liée à un autre mécanisme acquis expliquant le déficit en ADAMTS13 (dégradation d'ADAMTS13 par des enzymes du sepsis notamment, inhibition du site catalytique par des cytokines...) ou encore à la présence, exceptionnellement isolée, d'un autre isotype d'Ig (A ou M) anti-ADAMTS13.

En 2022, les méthodes fonctionnelles de recherche et titrage des anticorps neutralisants ou plus exactement « recherche/titrage d'une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS13 » sont considérées comme un peu obsolètes : aspect laborieux de la réalisation technique et moindre sensibilité que la méthode ELISA de

détection des IgG anti-ADAMTS13. Par conséquent, ces méthodes fonctionnelles n'ont plus de place appropriée dans le cadre des soins en 2022.

Q10c : le compte rendu du résultat du titrage des anticorps anti-ADAMTS13 doit inclure non seulement le seuil de positivité (en général 15 UI/mL) mais aussi un commentaire du biologiste habilité aidant à l'interprétation en s'appuyant sur la confrontation au contexte clinico-biologique (fourni par le document de renseignements cliniques accompagnant l'échantillon et parfois complété par un dialogue avec le clinicien prescripteur).

**Q11 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?**

Réponse : pas de commentaire supplémentaire.

### Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

**Q12 Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?**

Réponse : Le CNR-MAT valide le paragraphe p. 42 dédié à la pertinence du séquençage du gène d'ADAMTS13 dans les 2 situations suivantes :

- Chez un patient (propositus ou cas index) suspect de PTT héréditaire devant un tableau clinique de MAT associé à un déficit sévère en ADAMTS13 en phase aiguë et persistant en rémission, en l'absence d'anticorps anti-ADAMTS13 détectable. NB : chez le propositus, la totalité du gène ADAMTS13 (régions promotrices 5' et 3', exons et jonctions introniques) est séquencé.
- Chez les membres de sa fratrie et ses parents. NB : chez les apparentés, seules les variations de séquence génétique retrouvées chez le propositus (mutations et SNPs) sont recherchées.

La recommandation de réaliser une confrontation du génotype au phénotype biologique et à la présentation clinique est également parfaitement pertinente et adaptée.

**Q13** Selon votre organisme, dans les indications telles que formulées en pages 41 à 42, combien d'actes de recherche de mutations d'ADAMTS-13 seraient réalisés par an en France ?

Réponse : En moyenne, 15 à 20 actes de recherche de mutations d'ADAMTS13 sont réalisés en France chaque année.

**Q14** Selon votre organisme, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

- Q14a : Renseignements cliniques indispensables, milieu de recueil, traitement/conservation/transport des échantillons, etc...
- Q14b : Quelles méthodes de recherche de mutations d'ADAMTS13 sont éventuellement la/les plus appropriée(s) (chez les cas index, les apparentés), quels problèmes de sensibilité/spécificité faut-il prendre en compte... ?
- Q14c : Eléments indispensables du compte-rendu, ...

Réponse :

Q14a : la plateforme biologique ADAMTS13 du CNR-MAT a établi un formulaire de demande de séquençage du gène d'ADAMTS13 qui inclut effectivement un mini-questionnaire synthétisant des renseignements cliniques, les modalités de prélèvement, de traitement, de conservation et d'acheminement de l'échantillon sanguin ainsi qu'un consentement à signer par le patient ou ses parents si patient pédiatrique (cf document joint en PJ Doc3 et 3bis). Compte tenu du caractère hyperspécialisé de cet examen biologique, il nous paraît en effet pertinent de préciser ces informations dans le rapport d'évaluation.

Q14b : la méthode de recherche de mutations du gène d'ADAMTS13 est le séquençage direct par méthode Sanger. NB : la forme congénitale héréditaire de PTT est liée à un panel de mutations extrêmement large, sans hotspot pour les formes pédiatriques. Les formes de PTT congénital révélés à l'âge adulte montrent des mutations différentes des formes pédiatriques et sont également liées à un panel très large même si une substitution particulière (R1060W) est retrouvée dans près de 75% des cas. Il n'y a pas de problème de sensibilité ou de spécificité de cette méthode : des mutations génétiques d'ADAMTS13 sont retrouvées chez 100% des patients ayant un phénotype clinico-biologique de PTT congénital et aucune mutation génétique d'ADAMTS13 n'a été retrouvée à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez des patients atteints de PTT acquis ou d'autres MAT (ou des sujets sains).

Q14c : le compte rendu de génétique d'ADAMTS13 est réalisé sur la base d'une confrontation génotype/phénotype menant à la conclusion de diagnostic positif ou d'exclusion de PTT congénital. A cette confrontation est systématiquement joint le compte-rendu de séquençage génétique « brut » incluant la notification de présence

*du consentement signé, la méthodologie, les variations de séquence retrouvées (mutations et SNPs) ainsi que la prédiction probabiliste du caractère délétère des mutations grâce aux systèmes d'analyse in silico.*

**Q15** **Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?**

*Réponse : pas de commentaire supplémentaire.*

## ALGORITHME

**Q16** **Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du PTT (voir page 43). Votre organisme aurait-il des commentaires à formuler sur cet algorithme ?**

*Réponse : cet algorithme d'exploration d'ADAMTS13 dans le diagnostic du PTT est parfaitement exact et correspond bien aux pratiques d'investigation d'ADAMTS13 en vie réelle dans le cadre des soins.*

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** **Votre organisme a-t-il d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse : ce rapport est d'une excellente qualité et reflète parfaitement les pratiques et recommandations de l'investigation d'ADAMTS13 préconisée dans le PTT en 2022 en France et dans la majorité des pays du monde.*



**QUESTIONNAIRE ENVOYE A L'ASSOCIATION ADAMTS-13**  
**« Purpura thrombotique thrombocytopénique –**  
**Exploration d'ADAMTS-13 »**

**9 septembre 2022**

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, le document qui vous a été transmis demeure par conséquent **strictement confidentiel**.

Comme indiqué dans la lettre d'accompagnement, nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser **vos réponses au plus tard le 2 octobre 2022**.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

## Point de vue général sur la version provisoire du rapport d'évaluation

**Q1** Votre association aurait-elle des commentaires concernant la clarté du rapport provisoire qui lui a été adressé ?

*Les synthèses en bleu et en exergue sont très appréciées pour faciliter la compréhension.*

**Q2** Existe-t-il selon votre association, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

RAS

## Point de vue sur la mesure d'activité d'ADAMTS-13

**Q3** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologiques ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre association aurait-elle des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

Concernant la fréquence du dosage de l'activité Adamts13 dans l'évaluation du risque de rechute chez des patients en rémission et après normalisation du taux, nous recommandons que la fréquence ne dépasse pas 6 mois et qu'elle soit rapprochée dès la baisse du taux entre 3 mois et 1 mois puisque un dosage régulier permet d'anticiper les rechutes aigües.

**Q4** Selon votre association, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la mesure d'activité d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

2

**Q5** Selon votre association, les patients rencontrent-ils des difficultés pour faire réaliser la mesure d'activité d'ADAMTS-13 compte tenu de l'organisation et de l'offre de soins actuelle ?

*L'association n'a pas connaissance de difficultés pour faire réaliser la mesure de l'activité Adamts 13 auprès des hôpitaux compétents dans le suivi du PTT.*

*En revanche, le suivi ne pouvant se faire dans un laboratoire en ville et beaucoup de patients n'habitant pas à proximité de l'hôpital, le temps nécessaire pour aller à l'hôpital ainsi que la fréquence des dosages peuvent générer des difficultés de temps, de fatigue... et peuvent être difficilement compatibles avec un travail salarié.*

**Q6** Selon votre association, la fréquence de mesure d'activité d'ADAMTS-13 pour le suivi des patients proposée dans la conclusion provisoire pages 41 à 42, vous paraît-elle compatible avec l'organisation et l'offre de soins actuelle ?

*La fréquence proposée nous semble compatible avec l'offre de soins et nous recommandons une fréquence de suivi rapprochée de 6 mois maximum et plus rapprochée si baisse du taux de l'activité Adamts13 entre 3 mois et 1 mois puisqu'un dosage permet d'anticiper une rechute aigüe.*

**Q7** Votre association aurait-elle d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la mesure de l'activité d'ADAMTS-13 ?

*Une fréquence régulière de dosage à adapter en fonction du taux de l'activité Adamts 13 permet d'anticiper une rechute aigue et ainsi éviter un épisode difficile pour le patient et une charge de traitement plus lourde qu'en pré-emptif.*

*Ce dosage est acte courant nécessaire au bon suivi du patient, il permet de le soigner correctement limitant ainsi les séquelles et conséquences des crises aigües.*

## Point de vue sur la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13

**Q8** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre association aurait-elle des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

RAS

- Q9** Selon votre association, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de détection et titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

RAS

- Q10** Selon votre association, les patients rencontrent-ils des difficultés pour faire réaliser la détection et le titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 compte tenu de l'organisation et de l'offre de soins actuelle ?

*Pas à notre connaissance.*

- Q11** Votre association aurait-elle d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la détection et du titrage des anticorps anti-ADAMTS-13 ?

*Cet acte permet de diagnostiquer et soigner correctement les différentes formes de PTT.*

### Point de vue sur la recherche de mutations d'ADAMTS-13

- Q12** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique, consensus d'experts, rapports d'évaluation technologique ou méta-analyses) ont permis à ce stade de proposer des conclusions provisoires sur l'utilité clinique de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 (voir pages 41 à 42). Votre association aurait-elle des commentaires à formuler sur cette conclusion provisoire ?

RAS

- Q13** Selon votre association, y aurait-il des éléments relatifs aux conditions de réalisation de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 qui devraient être complétés/précisés dans le rapport d'évaluation ?

RAS

**Q14** Selon votre association, les patients rencontrent-ils des difficultés pour faire réaliser la recherche de mutations d'ADAMTS-13 compte tenu de l'organisation et de l'offre de soins actuelle ?

---

*Pas à notre connaissance.*

**Q15** Votre association aurait-elle d'autres commentaires à ajouter sur le sujet de la recherche de mutations d'ADAMTS-13 ?

---

RAS

## ALGORITHME

**Q16** Les données de la littérature colligées dans le rapport (recommandations de bonne pratique/consensus d'experts) ont permis à ce stade d'élaborer un algorithme sur l'exploration d'ADAMTS-13 dans le diagnostic du purpura thrombotique thrombocytopénique (voir page 43). Votre association aurait-elle des commentaires à formuler sur cet algorithme ? Vous paraît-il adapté au parcours de soins des patients ?

---

RAS

## COMMENTAIRES LIBRES

**Q17** Votre association a-t-elle d'autres remarques à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

---

RAS

# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de santé, Commission de la transparence. CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Nouvelle indication. Réévaluation. Avis de la commission de la transparence du 6 octobre 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19237\\_CABLIVI\\_PIC\\_EI\\_AVIS%20def\\_CT19234\\_19237.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19237_CABLIVI_PIC_EI_AVIS%20def_CT19234_19237.pdf)
2. Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(2):216-24.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835e7888>
3. Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *Medicine sciences : M/S* 2011;27(12):1097-105.  
<http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20112712016>
4. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreira D, Sebastián E, *et al.* Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)* 2021; 158(12): 630.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.040>
5. Joly BS, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A. Exploration d'ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopenique. *Rev Fr Lab* 2017;2017(494):33-40.  
[http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(17\)30271-X](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S1773-035X(17)30271-X)
6. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol* 2019;12(6):383-95.  
<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2019.1611423>
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, *et al.* Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet. Haematol* 2016;3(5):e237-45.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(16\)30018-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30018-7)
8. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, *et al.* Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet. Haematol* 2016;3(11):e537-e46.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(16\)30125-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30125-9)
9. British Committee for Standards in Haematology, Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323-35.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>
10. Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM). Syndrome d'Upshaw Schulman (USS). Paris: ANPGM; 2016.  
[https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM\\_127-syndrome\\_dUpshaw\\_Schulman\\_USS.pdf](https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_127-syndrome_dUpshaw_Schulman_USS.pdf)
11. Joly BS, Boisseau P, Roose E, Stepanian A, Biebuyck N, Hogan J, *et al.* ADAMTS13 Gene mutations influence adams13 conformation and disease age-onset in the french cohort of Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Haemost* 2018;118(11):1902-17.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1673686>
12. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, *et al.* Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017;106(1):3-15.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-017-2264-7>
13. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, *et al.* Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemostasis* 2017;15(2):312-22.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.13571>
14. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-46.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857>
15. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2018;2018(1):530-8.  
<http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.530>
16. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, *et al.* Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS ONE* 2010;5(4):e10208.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010208>
17. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, *et al.* Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet. Haematol* 2017;4(4):e157-e64.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(17\)30026-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30026-1)
18. Bentley MJ, Wilson AR, Rodgers GM. Performance of a clinical prediction score for thrombotic thrombocytopenic purpura in an independent cohort. *Vox Sang* 2013;105(4):313-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/vox.12050>
19. Nieto JM, De La Fuente-Gonzalo F, González FA, Villegas A, Martínez R, Fuentes ME, *et al.* Development and validation of a multivariable prediction rule for detecting a severe acquired ADAMTS13 activity deficiency in patients with thrombotic microangiopathies. *Clin Chem Lab Med* 2018;56(2):294-302.  
<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0437>
20. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, *et al.* ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2486-95.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.15006>
21. Eller K, Knoebl P, Bakkaloglu SA, Menne JJ, Brinkkoetter PT, Grandt L, *et al.* European Renal Best Practice endorsement of guidelines for diagnosis and therapy of

thrombotic thrombocytopenic purpura published by the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(7):1229-34.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac034>

22. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2016;31(10):1516-28.  
<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1516>

23. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, *et al.* Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood* 2021;137(14):1855-61.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020009150>

24. International Council for Standardization in Haematology (ICSH), Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, *et al.* International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol* 2020;42(6):685-96.  
<http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13295>

25. Claes KJ, Massart A, Collard L, Weekers L, Goffin E, Pochet JM, *et al.* Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg* 2018;73(1):80-9.  
<http://dx.doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>

26. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, *et al.* Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest* 2017;152(2):424-34.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.055>

27. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, *et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421-47.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>

28. Centres de références des maladies rénales rares (SORARE N, MARHEA), , Centres de références des maladies rares immuno-hématologiques (CNR des microangiopathies thrombotiques). Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Sous l'égide de la filière ORKid et de la filière MaRIH ; 2021.  
<https://www.filiereorkid.com/wp-content/uploads/2021/02/pndsSHU08022021.doc.pdf>

29. Coppo P, Veyradier A, Benhamou Y, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR MAT). Purpura thrombotique thrombocytopenique. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Paris; 2022.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3375723/fr/purpura-thrombotique-thrombocytopenique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375723/fr/purpura-thrombotique-thrombocytopenique)

30. Coppo P. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion clinique et biologique : J Soc Fr Transfus Sanguine* 2017;24(3):148-53.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2017.05.015>

31. Moore GW, Meijer D, Griffiths M, Rushen L, Brown A, Budde U, *et al.* A multi-center evaluation of TECHNOSCREEN(®) ADAMTS-13 activity assay as a screening tool for detecting deficiency of ADAMTS-13. *J Thromb Haemostas* : 2020;18(7):1686-94.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14815>

32. Hubbard AR, Heath AB, Kremer Hovinga JA. Establishment of the WHO 1st International Standard ADAMTS13, plasma

(12/252): communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemostas* : 2015;13(6):1151-3.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.12881>

33. Bovet J. Etude retrospective de 11 patients de 2006 à 2012 suivis pour purpura thrombotique thrombocytopenique au centre hospitalier du Mans [thèse] Angers: Université d'Angers; 2013.  
<https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20106886/2013MCEM2119/fichier/2119F.pdf>

34. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, *et al.* ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemostas* 2020;18(10):2496-502.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jth.15010>

35. Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, *et al.* Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Experiment Nephrol* 2014;18(4):525-57.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-014-0995-9>

36. Romero S, Sempere A, Gómez-Seguí I, Román E, Moret A, Jannone R, *et al.* Practice guidelines for the emergency treatment of thrombotic microangiopathy. *Med Clin (Barc)* 2018;151(3):123 e1- e9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.013>

37. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Dosage de l'activité d'ADAMTS-13 par la méthode fret (fluorescence resonance energy transfert). Québec: INESSS; 2013  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/lab-tests/01\\_Measurement\\_of\\_ADAMTS-13\\_Activity\\_f.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/lab-tests/01_Measurement_of_ADAMTS-13_Activity_f.pdf)

38. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Détection des anticorps anti ADAMTS 13. Référence 2014.03. Avis d'évaluation. Québec: INESSS; 2015.

39. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Dosage des anticorps anti-ADAMTS-13. (Référence - 2017.01.014). Québec: INESSS; 2017.

40. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)* 2015;144(7):331 e1- e13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.013>

41. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2016;31(1):15-39.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>

42. Azevedo A, Faria B, Teixeira C, Carvalho F, Neto G, Santos J, *et al.* Portuguese consensus document statement in diagnostic and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Port J Nephrol Hypert* 2018;32(211-232).

43. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim HJ, *et al.* Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):25-40.  
<http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2019.388>

44. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, Thergaonkar R, Vasudevan A, Sharma J, *et al.* Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2019;34(8):1465-82.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-019-04233-7>

45. Gómez-Seguí I, Pascual Izquierdo C, de la Rubia Comos J. Best practices and recommendations for drug regimens and plasma exchange for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol* 2021;14(8):707-19.

<http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1956898>

46. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, *et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013;33(1):27-45.

<http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781>

47. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM, *et al.* Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology* 2018;23(6):507-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/nep.13234>

48. Go RS, Winters JL, Leung N, Murray DL, Willrich MA, Abraham RS, *et al.* Thrombotic microangiopathy care pathway: A consensus statement for the mayo clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc* 2016;91(9):1189-211.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.015>

49. American Society for Apheresis (ASFA), Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apheresis* 2014;29(3):148-67.

<http://dx.doi.org/10.1002/jca.21302>

50. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETTS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005;129(1):93-100.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05420.x>

51. Shelat SG, Smith P, Ai J, Zheng XL. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance *in vivo*. *J Thromb Haemostas* 2006;4(8):1707-17.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x>

52. Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lämmle B. Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRETTS-VWF73 assay: comparison with other assay methods. *J Thromb Haemostas* 2006;4(5):1146-8.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01904.x>

53. Tripodi A, Peyvandi F, Chantarangkul V, Palla R, Afrasiabi A, Canciani MT, *et al.* Second international collaborative study evaluating performance characteristics of methods measuring the von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13). *J Thromb Haemostas* 2008;6(9):1534-41.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03099.x>

54. Crist RA, Rodgers GM. A Comparison of Two Commercial ADAMTS13 Activity assays with a reference laboratory method. *Laboratory Medicine* 2009;40(4):232-5.

<http://dx.doi.org/10.1309/LM95OQN0GLZPYHBP>

55. Palla R, Valsecchi C, Bajetta M, Spreafico M, De Cristofaro R, Peyvandi F. Evaluation of assay methods to measure plasma ADAMTS13 activity in thrombotic microangiopathies. *Thromb Haemost* 2011;105(2):381-5.

<http://dx.doi.org/10.1160/th10-06-0417>

56. Groot E, Hulstein JJ, Rison CN, de Groot PG, Fijnheer R. FRETTS-VWF73: a rapid and predictive tool for thrombotic

thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemostas* 2006;4(3):698-9.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01767.x>

57. Kobayashi T, Wada H, Kamikura Y, Matsumoto T, Mori Y, Kaneko T, *et al.* Decreased ADAMTS13 activity in plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;119(4):447-52.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2006.04.007>

58. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, *et al.* Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol* 2016;91(12):1246-51.

<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24559>

59. Nakashima MO, Zhang X, Rogers HJ, Vengal L, Gibson B, Jr., Daly TM, *et al.* Validation of a panel of ADAMTS13 assays for diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura: activity, functional inhibitor, and autoantibody test. *International J Lab Hematol* 2016;38(5):550-9.

<http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.12542>

60. Ferrari S, Palavra K, Gruber B, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Caron C, *et al.* Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2014;99(4):779-87.

<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.094151>

61. Bettoni G, Palla R, Valsecchi C, Consonni D, Lotta LA, Trisolini SM, *et al.* ADAMTS-13 activity and autoantibodies classes and subclasses as prognostic predictors in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemostas* 2012;10(8):1556-65.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04808.x>

62. Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, *et al.* Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemostas* 2011;9(5):936-44.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04224.x>

63. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, *et al.* A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118(7):1746-53.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-341131>

64. Zheng XL, Wu HM, Shang D, Falls E, Skipwith CG, Cataland SR, *et al.* Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2010;95(9):1555-62.

<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.019299>

65. Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemostas* 2009;7(10):1703-10.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03568.x>

66. Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, *et al.* Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol* 2008;141(5):651-8.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07107.x>

67. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, *et al.* ADAMTS13 and anti-

ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008;93(2):232-9.  
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.11739>

68. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, *et al.* Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 2007;109(7):2815-22.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-006064>

69. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, *et al.* Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136(3):451-61.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x>

70. Tsai HM, Raoufi M, Zhou W, Guinto E, Grafos N, Ranzurmal S, *et al.* ADAMTS13-binding IgG are present in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2006;95(5):886-92.

71. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, *et al.* ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005;106(4):1262-7.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-11-4490>

72. The AGREE Research Trust, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille AGREE II). London: AGREE Research Trust; 2009.  
[https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_French.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_French.pdf)

# Participants

---

## Parties prenantes

Les organismes professionnels, centre national de référence et association de patients suivants ont été sollicités :

- Centre national de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) ;
- Conseil national professionnel cardiovasculaire ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale ;
- Conseil national professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire ;
- Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale ;
- Conseil national professionnel de médecine intensive et réanimation ;
- Conseil national professionnel de néphrologie ;
- Conseil national professionnel de neurologie ;
- Conseil national professionnel de pédiatrie ;
- Conseil national professionnel d'hématologie ;
- Conseil national professionnel des internistes ;
- Conseil national professionnel des sages-femmes ;
- Collège de la médecine générale ;
- Collège français de médecine d'urgence ;
- Association de patients ADAMTS-13.

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

<b>ADAMTS-13</b>	<i>A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13</i>
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>CBA</b>	<i>Collagen binding assay</i>
<b>CE</b>	Consensus d'experts
<b>CV</b>	Coefficient de variation
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
<b>EP</b>	Echanges plasmatiques
<b>ERBP</b>	<i>European Renal Best Practice</i>
<b>FWW</b>	Facteur Von Willebrand
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>ICSH</b>	<i>International Council for Standardization in Haematology</i>
<b>ISTH</b>	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
<b>LED</b>	Lupus érythémateux disséminé
<b>MAT</b>	Microangiopathie thrombotique
<b>NR</b>	Non renseigné
<b>NS</b>	Non significatif
<b>PTT</b>	Purpura thrombotique thrombocytopénique
<b>RBP</b>	Recommandation de bonne pratique
<b>SHU</b>	Syndrome hémolytique et urémique

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

