



Confusion mentale liée à une forme rare de Microangiopathie cérébrale

Mental confusion related to a rare form of Cerebral microangiopathy

Imene Fatima Bouakaz¹, **Abdelkrim Saadi¹**, **Mohamed Islam Kediha¹**, **Feriel Yasmine Baghdali²**, **LamiaAli Pacha¹**

1-Service neurologie, CHU Mustapha Bacha. Alger

2-Service néphrologie, CHU Mustapha Bacha. Alger

Résumé

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou MALADIE DE MOSCHOWITZ est une microangiopathie généralisée, rare, due à un déficit enzymatique en protéine de clivage des multimères du facteur VON WILLEBRAND ou ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13).

Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 32 ans, qui a présenté une confusion mentale d'installation aiguë, avec hallucinations, vomissements et douleurs abdominales. L'imagerie cérébrale a objectivé quelques hypersignaux au niveau pariétal et du pédoncule cérébral droit d'allure vasculaire. De nombreuses bouffées d'ondes lentes delta diffuses, et des pointes ondes lentes ont été retrouvées à l'électroencéphalogramme. La formule sanguine a objectivé une anémie et une schisocytose au frottis sanguin. Le dosage du facteur ADAMTS 13 a montré un taux effondré. Le diagnostic de PTT d'origine acquise probablement idiopathique a été retenu. Cette patiente a reçu 8 cures d'échanges plasmatiques (EP). L'évolution s'est faite vers l'amélioration nette et rapide avec disparition des signes neurologiques et biologiques.

Devant ce tableau neurologique associé à une bicytopenie (anémie + thrombopénie), le diagnostic de PTT doit être systématiquement évoqué. La recherche d'un déficit sévère en ADAMTS13 est nécessaire pour confirmer le diagnostic de PTT, mais ce dosage ne doit en aucun cas retarder la mise en place du traitement par EP.

Mots clés : Purpura thrombotique thrombocytopénique, ADAMTS13, confusion mentale, plasmaphérèse

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) or MOSCHOWITZ DISEASE is a rare generalised microangiopathy due to an enzymatic deficiency of the multimeric cleavage protein of the VON WILLEBRAND factor called "ADAMTS 13".

We report the observation of a 32-year-old female patient who presented with acute onset mental confusion with hallucinations, vomiting and abdominal pain. Brain imaging showed some hypersignals in the parietal and right cerebral peduncle with a vascular appearance. Delta slow wave puffs and slow wave spikes were found on the electroencephalogram. The blood count showed anaemia and schisocytosis on the blood smear. The ADAMTS 13 factor's rate was very low. The diagnosis of TTP of probably idiopathic acquired origin was retained. This patient received 8 courses of plasma exchange (PEX). The evolution was towards a clear and rapid improvement with disappearance of the neurological and biological signs.

In front of this neurological picture associated with bicytopenia (anaemia + thrombocytopenia), the diagnosis of TTP must be systematically evoked. The search for a severe ADAMTS13 deficiency is necessary to confirm the diagnosis of TTP, but this assay should not delay the initiation of treatment with EP.

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS 13, mental confusion, plasmapheresis

* Auteur Correspondant. Tel.: Dr Bouakaz Tel : 0560255422
Adresse E-mail: ifbouakaz@gmail.com

Date de soumission : 10/01/2022
Date de révision : 01/03/2022
Date d'acceptation : 01/04/2022

DOI : [10.5281/zenodo.6483144](https://doi.org/10.5281/zenodo.6483144)

Introduction

Le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) est une forme rare de microangiopathie thrombotique, caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie périphérique de consommation, ainsi que d'ischémies multiviscérales, pouvant être neurologiques, cardiaques, digestives et rénales ; leur gravité étant variable, pouvant parfois, engager le pronostic vital en l'absence de traitement [1]. Le purpura thrombotique thrombocytopenique est secondaire à un déficit en une protéase plasmatique spécifiquement impliquée dans le clivage des multimères de facteur Willebrand (FW), de très haut poids moléculaire (ou mégamultimères de FW), appelée ADAMTS 13. Ce déficit aboutit à l'accumulation de mégamultimères de FW, qui sont responsables de la formation de thrombi par hyperaggrégabilité plaquettaire. La chute de l'Activité ADAMTS13 est en fait le marqueur biologique unique du purpura thrombotique [2].

Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 32 ans, sans antécédents particuliers, et notamment absence de cas similaires dans la famille ; qui a présenté un tableau clinique de confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale, des hallucinations visuelles et auditives paroxystiques, accompagnées de vomissements incoercibles et de douleurs abdominales, dans un contexte apyrétique ; le tout évoluant depuis une semaine. L'examen neurologique fut difficile, la patiente étant confuse, non coopérante avec désorientation temporo-spatiale. L'examen général était marqué par une asthénie avec pâleur cutanéomuqueuse et hypotension artérielle. L'évaluation neuropsychologique (MMSE, BREF, TNI, test de l'horloge) est revenue sans particularités.

Une angio-IRM cérébrale a été effectuée, objectivant la présence de quelques hypersignaux en séquences T2 et T2 flair, punctiformes et nodulaires mesurant entre 3 et 4 mm au niveau de la substance blanche juxta-corticale pariétale droite et du pédoncule

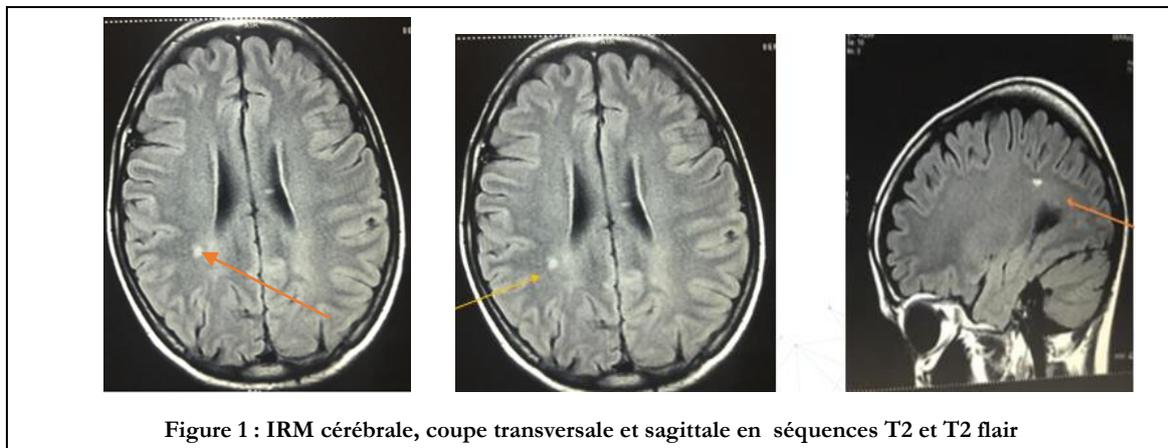


Figure 1 : IRM cérébrale, coupe transversale et sagittale en séquences T2 et T2 flair

Observation

L'électroencéphalogramme a mis en évidence un tracé de fond globalement ralenti, réactif à l'ouverture des yeux, sur lequel on a noté de nombreuses bouffées d'ondes lentes delta diffuses ainsi que de

L'échographie abdominale était normale ainsi que le bilan cardio-vasculaire, à savoir un électrocardiogramme et une échocardiographie transthoracique.

Cette patiente a bénéficié, par ailleurs, d'une formule sanguine objectivant une anémie hémolytique à

cérébral droit ainsi qu'une lésion au niveau du corps calleux, rehaussée après injection de produit de contraste. (Voir figure 1).

nombreuses bouffées de pointes ondes lentes diffuses, majorées par l'hyperpnée et la stimulation lumineuse intermittente.

8,5 gr/dl d'Hémoglobine, un taux de réticulocyte à 400 000/mm³, un taux de LDH élevé à 790 UI/l ainsi qu'un taux d'haptoglobine effondré à 0.02 g/l (0,33 – 2,53), et 15 000 éléments /mm³ de plaquettes. Au frottis sanguin, on a retrouvé une Schisocytose. Le taux de Prothrombine était à 100 % et le temps de Céphaline Kaolin à 27 secondes (témoin à 27 secondes). Le bilan lipidique était anormal, avec un

taux élevé de triglycérides à 2,53 g/l et de cholestérol à 2,12 g/l ; le reste du bilan biologique : inflammatoire (vitesse de sédimentation, C-reactive protein et électrophorèse des protéines sériques), rénal, dosage de la vitamine B12 était ordinaire, ainsi que la protéinurie des 24h. L'étude du liquide céphalorachidien a retrouvé un aspect clair acellulaire ainsi qu'une culture négative du Bacille de Koch ; Le facteur ADAMTS 13 était effondré à 2 % (norme supérieure à 10 %). Le reste du bilan (sérologie VIH, sérologie hépatique, le bilan d'auto-immunité avec dosage des anticorps antinucléaires, anticorps anti DNA, anticorps anti phospholipides, anticorps anti SSA et SSB) était négatif également . Le test de grossesse et le bilan hépatique étaient normaux.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a bénéficié de 8 séances d'échanges plasmatiques, d'un bolus de 1gr de corticoïdes pendant 3 jours et d'un traitement antiépileptique (Lamotrigine) à raison de 100mg/jour, ce qui a entraîné la disparition de la symptomatologie hallucinatoire.

L'évolution, après la première séance de plasmaphérèse, s'est faite vers l'amélioration de l'hémogramme et la disparition des signes neurologiques.

Discussion :

Dans le cas de notre patiente, âgée de 32ans, qui a présenté un premier épisode d'encéphalopathie aigue, s'étant manifestée par une confusion mentale, des hallucinations, des crises d'épilepsies, des anomalies EEG et des hypersignaux punctiformes diffus à l'IRM cérébrale ; associée à une anémie hémolytique <10 g/d et une thrombopénie <120 000/mm³, le diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT) a été évoqué.

Les deux principales pathologies constituant le syndrome de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschowitz), et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ; mais d'autres pathologies peuvent être impliquées telles que : les tumeurs , les infections sévères , les maladies auto-immunes (le lupus érythémateux disséminé , le syndrome des anti-phospholipides, et le syndrome de Gougerot-Sjögren) , l'infection à VIH et d'autres situations cliniques qui peuvent également lui être associées tels que la greffe de cellules souches hématopoïétiques et le HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome)[3].

Chez notre patiente, le syndrome hémolytique urémique n'a pas été retenu devant l'absence de lésion rénale aiguë, il survient habituellement chez l'enfant et à la suite d'une infection, généralement par des bactéries produisant des toxines. Néanmoins, d'autres manifestations ischémiques peuvent s'observer

également chez l'adulte telles que l'atteinte neurologique (25% des cas), cardiaque et la colite hémorragique [4]. Les cinq signes essentiels, rapportés dans les descriptions historiques du syndrome PTT, associent fièvre, manifestations neurologiques, atteinte rénale, anémie hémolytique et thrombopénie périphérique. Ils ne sont présents que chez 40% des patients [5]. Le spectre des manifestations cliniques du PTT est très divers, souvent précédé de quelques jours par une phase prodromique (fièvre, asthénie, arthralgies). Il associe une atteinte neurologique dans 60% des patients ; céphalées, épilepsie, confusion avec obnubilation, jusqu'au coma [6]. Une atteinte cardiaque est notée dans 25 % des cas (anomalies à l'ECG, infarctus du myocarde) [7]. L'Infarctus mésentérique est retrouvé dans 35 % des cas avec douleurs abdominales, diarrhée. L'insuffisance rénale aiguë est inhabituelle dans le PTT mais une protéinurie isolée ou une hématurie peut se voir [8].

Dans notre cas, le diagnostic de PTT a été confirmé par l'atteinte neurologique encéphalique au premier plan, la présence de schizocytes à l'examen du frottis sanguin (même si leur absence n'élimine pas le diagnostic) et surtout le déficit sévère en ADAMTS13 (<5%) à la différence des cas de syndrome hémolytique et urémique ou l'activité ADAMTS13 retrouvée est sensiblement normale [9].

Malheureusement, cet examen n'étant pas disponible en urgence, un diagnostic erroné de PTT est souvent évoqué, à la fois chez les adultes et chez les enfants [7,10].

Le déficit fonctionnel sévère en ADAMTS 13 est d'origine soit acquise soit héréditaire. Le PTT congénital ou « syndrome d'UPSHAW-SCHULMAN » concerne moins de 5% des PTT, (un tiers des PTT à révélation pédiatrique), de transmission autosomique récessif. Il existe une centaine de mutations du gène ADAMTS13 qui sont décrites dans la littérature [11]. La forme acquise auto immune est liée à la présence des anticorps IgG anti ADAMTS13. Elle représente 95 % de l'ensemble des PTT, dont 2/3 des PTT à révélation pédiatrique. Elle peut être idiopathique (50% des cas) ou secondaire à une prise médicamenteuse, un néoplasie ou une connectivité [6].

Notre patiente présente une forme acquise probablement auto-immune, mais le titrage des IgG anti ADAMTS 13 n'a pu être effectué. Le déficit sévère en facteur ADAMTS 13. L'absence de cas similaire dans la famille ou de consanguinité des parents, et le début plutôt tardif sont des éléments qui plaident en faveur de cette origine acquise. Cependant, l'absence d'IgG anti-ADAMTS 13, retrouvée dans 20-25% à la phase aiguë, ne permet

pas d'écarter formellement l'hypothèse de PTT acquise auto-immune [12].

Il s'agit d'une forme acquise et idiopathique, du fait de l'absence de maladies associées auto-immunes, infectieuses, tumorales, d'une grossesse, ou de prise médicamenteuse. Les traitements de première ligne pour le PTT dans sa forme acquise auto-immune en phase aiguë sont les échanges plasmatiques, généralement associés à une corticothérapie. Un traitement additionnel par anticorps monoclonaux anti-CD20 type Rituximab est envisagé en cas de réponse insuffisante à la plasma thérapie ou en cas de rechutes [13]. Le taux de rémission est de 60-80% sous traitement, au cours duquel, les auto-anticorps anti-ADAMTS 13 disparaissent et l'activité ADAMTS 13 se rétablit.

Notre patiente a très bien répondu au traitement sur le plan clinique avec disparition totale de la symptomatologie neurologique, et sur le plan biologique avec normalisation du bilan hématologique après les séances de plasmaphérèse. C'était une réponse complète stable après 8 séances de plasmaphérèse. Néanmoins l'indication du Rituximab à titre préventif d'éventuelles rechutes est à prévoir.

Actuellement, la combinaison d'échanges plasmatiques et de Rituximab est désormais utilisée comme traitement de première intention pour le PTT acquis afin de raccourcir le temps d'hospitalisation, d'éviter les rechutes (25%) et de maintenir un taux de mortalité le plus bas possible, se situant entre 10-20% [10,14,15].

Conclusion

Devant des signes neurologiques, radiologiques en faveur d'une microangiopathie cérébrale associés à une bi cytopénie (anémie + thrombopénie), le diagnostic de PTT doit être systématiquement évoqué. Un frottis sanguin doit être effectué prioritairement. Le traitement par échange plasmatique doit être entamé en urgence sans attendre les résultats du dosage du facteur ADAMTS 13.

Aussi, l'absence d'IgG anti-ADAMTS 13 à la phase aiguë ne permet pas d'écarter formellement l'hypothèse de PTT acquis auto-immun. L'association EP et Rituximab reste la meilleure option thérapeutique permettant une réponse complète, durable et évitant la survenue de rechutes éventuelles.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- 1 - Amorosi EL, Ultmann JE. (1966). Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*; 45:139-59. doi : 10.12669/pjms.326.11274
- 2 - Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 129 (21) :2836–2846. doi : 10.1182/blood-2016-10-709857
- 3- George JN, Nester CM. (2014). Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*; 371: 654–666. doi : 10.1056/NEJMra1312353
- 4- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. (2017) Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*; 390:681—96. doi : 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
- 5- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Betty Cheung , Samuel J Machin. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* ;158 :323—35. DOI : 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
- 6- Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A. (2016). French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. 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*;3(5):e237-45. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27132698.
- 7- Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, Maury E, Pène F, Mira JP, Wynckel A, Presne C, Poullin P, Halimi JM, Delmas Y, Kanouni T, Seguin A, Mousson C, Servais A, Bordessoule D, Perez P, Hamidou M, Cohen A, Veyradier A, Coppo P. (2014). Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015 Feb;13(2):293-302. doi: 10.1111/jth.12790.18. PMID: 25403270.
- 8- Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, Veyradier A, Galicier L, Azoulay E. (2015). Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.*13(3):380-9. doi: 10.1111/jth.12826. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25523333.
- 9- Veyradier A, Meyer D. (2005). Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J*

- Thromb Haemost JTH ;3(11):2420-7. doi : 10.1111/j.1538-7836.2005.01350.x
- 10- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2019). An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*; 12(6):383-395. doi: 10.1080/17474086.2019.1611423.
- 11- Joly BS, Boisseau P, Roose E, Stepanian A, Biebuyck N, Share et al. (2018). ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb Haemost*;118(11):1902-1917. doi : 10.1055/s-0038-1673686.
- 12 - Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2018). Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*;101(4):425-434. doi: 10.1111/ejh.13107.
- 129(21):2836–2846. doi : 10.1182/blood-2016-10-709857.
- 14 - Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A . (2011). A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*;118 (7):1746–1753. doi : 10.1182/blood-2011-03-341131.
- 15- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*.(2016)16;127(24):3092-4. doi: 10.1182/blood-2016-03-703827. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27060171
- 13- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*;