

UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE: 2018

THESE N °:39

**MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE :
ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.../... / 2018

PAR

Mlle WAHBI Nora

Née le 08 Aout 1992 à Casablanca

Pour l'Obtention du doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Microangiopathie, thrombose, purpura thrombotique
thrombocytopénique, Syndrome urémique.

JURY

Mr. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. MESRAR

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie Clinique

JUGES

Mr. M. NAZIH

Professeur d'hématologie biologique

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِذَا نَسَأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
---------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+**

Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie



Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique



Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*

Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. ChekikhZaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique



Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



Ophtalmologie

Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ezzohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie



Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMIHachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezza *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique0.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahrilatifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humain*

Dédicaces



A Allah

Mon Dieu le Tout Puissant et miséricordieux

qui m'a guidé

et aidé pour mener à bien ce modeste travail

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Je dédie cette Thèse...

A mes parents et surtout ma très chère mère

*Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement
tout au long de ces études. A toi papa, pour qui notre avenir
compte tant. A toi maman, pour m'avoir toujours fait confiance
dans mes choix de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

A mes frères, et mes sœurs

*Hasnaa, abdrahim, Hafida, youssef, hamid
Pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix et de
m'encourager.*



A mes ami(e)s de la fac,

*années passées a vos cotes, que ce soit sur les bancs des amphis,
a la BU.*

Et une mention spéciale pour ma binôme !!

Que dieu soit avec nous !



Remerciements



A notre maitre, Président de thèse
Madame le professeur S. BENKIRANE
Professeur d'hématologie à la faculté de médecine et
de pharmacie rabat.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse,
veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.



*A mon directeur de thèse, monsieur MSRAR Azlarab,
chef de service d'hématologie à l'Hôpital Avicenne-
RABAT.*

*Pour m'avoir propose ce sujet, pour avoir accepte de diriger ce
travail et pour le temps que Vous m'avez accorde malgré votre
planning charge, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.*



*A notre maitre, Juge de thèse
Monsieur pr DAMI Abdallah
Professeur de biochimie et responsable
à Hôpital militaire RABAT*

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres
du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère
reconnaissance.*



*A notre maitre, Juge de thèse
Madame, pr NAZIH Mona
professeur d'hématologie biologique*

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres
du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère
reconnaissance.*





ILLUSTRATIONS



LISTE DES TABLAUX

Tableau I: classification des microangiopathie thrombotiques:.....	17
Tableau II: Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT	31
Tableau III: Mesure de l'activité d'ADAMTS13: substrats utilisés, méthodes de détection, kits commerciaux de recherche clinique disponibles.....	35
Tableau IV : Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte. Présentation clinique (d'après Tostivint, et al., NDT, 2002). 55 patients, 37 hommes, 18 femmes. Âge médian: 41 ans (extrêmes 19-88).....	48
Tableau V: Pronostic des patients adultes atteints de syndrome hémolytique et urémique (SHU) en fonction de l'étiologie (1990-1998).....	84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : circulation dans un vaisseau sans lésion tissulaire	5
Figure 2 : Rôle pivot des cellules endothéliales dans l'hémostase, la thrombose et la	11
Figure 3: Frottis sanguin mettant en évidence la présence de schizocytes.....	14
Figure 4: Aspect histopathologique typique de microangiopathie thrombotique (MAT) sur une biopsie rénale (× 1 000)	15
Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques des microangiopathies thrombotiques (MAT).	16
Figure 6: Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT :	20
Figure 7 : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13.....	22
Figure 8: Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13 et interaction avec le facteur Willebrand (VWF).....	23
Figure 9: Clivage protéolytique du facteur von Willebrand (VWF) par ADAMTS13. ADAMTS13 intervient dans la régulation de la taille des multimères du VWF afin de limiter son pouvoir adhésif, dans deux situations distinctes.....	24
Figure 10 : force de cisaillements élevés dans la microcirculation favorisant la conformation pro agrégante de vwf.	26
Figure 11: Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique	29
Figure 12: Bulles intra-buccales.....	29
Figure 13: Saignements intracrâniens	30
Figure 14: Arbre décisionnel. Exploration biologique d'ADAMTS13 devant une suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).....	38

Figure 15: Immunofluorescence indirecte montrant les dépôts glomérulaires et vasculaires de fibrine (A) et de PAI (B) au cours du syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte.	41
Figure 16: physiopathologie de syndrome hémolytique et urémique.....	42
Figure 17 : endothélium : sécrétion vwf très haut pm Plaquettes : activation et fixation au vwf.....	43
Figure 18: présence de dépôts de fibrine est caractéristique du SHU.....	44
Figure 19: Un C3 bas avec un C4 normal chez un patient avec SHU atypique indique une activation sélective de la voie alterne du complément.....	45
Figure 20:Syndrome hémolytique et urémique.....	52
Figure 21: Stratégie thérapeutique devant Traitement des MAT.....	70
Figure 22: Stratégie thérapeutique devant une PTT.....	71
Figure 23:Évolution du taux de plaquettes en fonction de l'existence d'un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS13.....	74



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	3
I-Description histologique de l'endothélium:	4
II-Fonctions physiologiques de l'endothélium :	4
1-Modulation de l'hémostase primaire :	4
2-Rôle dans la coagulation :	6
A-Propriétés anticoagulantes :	6
B-Propriétés procoagulantes :	6
3-Rôle dans la fibrinolyse :	7
4-Régulation du tonus vasomoteur :	8
5-L'Interactions leucocytaires :	9
III-Hétérogénéité endothéliale :	12
PARTIE 2 :SYNDROME DE MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE ESSENTIEL PHYSIOPATHOLOGIE ; DIAGNOSTIQUE	13
I-Définition :	14
II-Diagnostics différentiels :	18
III-Classification des MAT :	19
A-Purpura thrombotique thrombocytopenique	19
a-Définition :	19
b-Physiopathologie:	19
c-Diagnostique:	27
B-Syndrome hémolytique et urémique	40
a-Physiopathologie:	40
b-Diagnostique:	47
C-les microangiopathies secondaires	53
1-Syndrome de microangiopathie thrombotique au cours de la grossesse	53
a-Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome :	54
Physiopathologie:	54
Diagnostique :	55
b-Purpura thrombotique thrombocytopenique :	57
Physiopathologie :	57
-Diagnostic :	57

c-Syndrome hémolytique et urémique :	58
-Physiopathologie :	58
2-Syndrome de microangiopathie thrombotique au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques :	58
a-Physiopathologie:.....	58
b--Diagnostique:	59
3-Microangiopathies thrombotiques chez le sujet infecté par le VIH.....	60
a-Physiopathologie:.....	60
b-Diagnostique:	61
4-microangiopathie thrombotique survenant au cours de cancer	63
a--Physiopathologie:	63
b-Diagnostique :	63
5-Syndrome de microangiopathie thrombotique associé à un médicament ou un toxique	64
PARTIE 3 :LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :	67
I-Élimination des MAT ne relevant pas des échanges plasmatiques :.....	68
II-MAT relevant des échanges plasmatiques :.....	69
III-Bilan à réaliser avant tout traitement :	69
A-purpura thrombotique thrombocytopenique :	70
a-Plasmathérapie :	71
b-Traitements associés :	75
c-Traitement symptomatique :	75
d-Poursuite du traitement :	76
e-Purpuras thrombotiques thrombocytopenique réfractaires :	76
f- La Rechute:.....	77
g-Perspectives thérapeutiques :	77
h-Le pronostic :	79
B-Le syndrome hémolytique et urémique :	81
a-Traitement symptomatique :	81
b-plasmathérapie :	82
c-Immunosuppresseurs :.....	83
d-Autres traitements :	83
e-Pronostic:.....	84
C-Syndrome de microangiopathie thrombotique secondaire :.....	85
a-Syndrome de microangiopathie thrombotique au cours de la grossesse :.....	85
b-Microangiopathie thrombotique au cours des greffes de cellules hématopoïétiques :.....	85

c-Syndrome de microangiopathie thrombotique associé VIH+ :	86
CONCLUSION	89
RESUMES	91

ABREVIATIONS

AC: anticorps

ADAMTS13 : a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats

ADP: adénosine diphosphate

ADP ase : adénosine diphosphatase

AMP : adénosine monophosphate

ARA2: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ARN : acide ribonucléique

C' : complément sérique

CAM : complexe d'attaque membranaire

C3bBb :c3 convertase

C3bBb3b :c5 convertase

CD8 :cluster of differentiation 8

CD46 : cluster of differentiation 46

CE : cellule endothéliale

CH50 : Hemolytic Complement

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CML : cellule musculaire lisse

CMV : cytomégalovirus

CNR : centre national de référence

COX : cyclooxygénase

CSH : cellules souches hématopoïétiques

E.COLI: Escherichia coli

EDTA : éthylène diamine tétracétique

ELISA : enzyme linked immunosorbent assay

eNOS : synthase endothéliale constitutive

EP : échange plasmatique

EPCR : endothelial protein c receptor

ET: endothéline
FB : facteur b
FH: facteur h
FI: facteur I
FRET : Fluorescence Resonance Energy Transfer
FT : facteur tissulaire.
FVW : facteur de von Willebrand
GB3 : globotriaosylcéramide
GMP : guanosine monophosphate.
GP : glycoprotein.
HELLP :hemolysis ,elevated liver enzymes ,low platelet count
HLA : humain leucocyte antigen
13-HODE : 13-hydroxyoctadécadiénoïque
HTA : hypertension artérielle
ICAM-2 : intercellular adhesion molecule
IGG : immunoglobuline type g
IGIV : immunoglobuline par voie intraveineuse
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRA : insuffisance rénale aigue
IRM : imagerie par résonance magnétique
LDH : lactico-déshydrogénase
LPS : lipopolysaccharide
MAT : microangiopathie thrombotique
MCP : membrane cofactor protein
MET : methionine
MVO : maladies veino-occlusive
NO : monoxyde d'azote
NSA : oxyde nitrique synthase
PAF : platelet activating factor
PAR : protease activating factor

PAI : inhibiteur de l'activateur de plasminogène

PCR : polymérase Chain réaction

PDF : produit de dégradation de fibrine

PFC : plasma frais congelé

PGI₂ : prostacycline

PLA₂ : phospholipase A₂

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique

r ADAMTS13 : recombinant a disintegrin and métalloprotéase with thrombospondin type 1 repeats

SCAP : syndrome catastrophique de l'anti phospholipide

SHU : syndrome hémolytique et urémique

TFPI : tissue factor pathway inhibitor

TGF : transforming growth factor

THPM : très haute poids moléculaire

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

TM : thrombomoduline

TNF α : tumor necrosis factor α

T-PA : activateur tissulaire du plasminogène

TXA₂ : thromboxane A₂

TYR : tyrosine

U-PA : urokinase plasminogène activator

VEGF : vascular endothelial growth factor

VIH : virus de l'immunodéficience humaine



INTRODUCTION



Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique de consommation, et de défaillances d'organe de sévérité variable. Sur le plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation.²

Un syndrome de MAT est en général le reflet de pathologies graves engageant le pronostic vital. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ces pathologies afin d'en établir le diagnostic rapidement et d'instituer un traitement adapté en urgence².

Les atteintes neurologique et rénale sont caractéristiques et déterminent les entités de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (avec des manifestations neurologiques polymorphes et parfois fluctuantes) et de syndrome hémolytique et urémique (SHU) où l'atteinte rénale est liée à une néphropathie vasculaire, parfois associée à une glomérulopathie¹.

Un syndrome de MAT peut également s'observer au cours de différentes pathologies tumorales, D'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides, d'une thrombopénie induite par l'héparine de type 2, d'une hypertension artérielle (HTA) maligne, ou encore d'hémangiomes géants ou d'hémangioendothéliomes.²

Ces dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MAT. Ces découvertes ont permis de mieux appréhender les mécanismes par lesquels ces pathologies surviennent, et de comprendre l'efficacité de certains traitements utilisés jusqu'alors de manière empirique. Elles permettent également d'ébaucher une classification définissant des entités pathologiques bien distinctes².



PARTIE 1 :



RAPPELS PHYSIOLOGIQUES



I-DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DE L'ENDOTHELIUM:

L'endothélium est constitué d'une fine couche monocellulaire qui tapisse la face interne de tous les vaisseaux de l'organisme. Les CE sont à l'interface entre les éléments du sang circulant et la paroi vasculaire. Ce sont des cellules aplaties d'environ 0,5 µm d'épaisseur, 100 µm de longueur et 10 µm de largeur. Elles sont de forme losangique et leur juxtaposition forme un tapis arrangé en mosaïque, leur grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement du sang³.

Elles reposent sur une membrane basale riche en collagène et en glycoprotéines. D'emblée, on entrevoit le rôle complexe de ces cellules qui, d'un côté doivent favoriser la circulation du sang et de l'autre, reposent sur un feuillage de collagène, puissant activateur des plaquettes et de la coagulation³.

II-FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'ENDOTHELIUM :

1-Modulation de l'hémostase primaire :

L'hémostase primaire regroupe l'ensemble des phénomènes survenant à la suite d'une lésion vasculaire et aboutissant à la formation d'un caillot plaquettaire stable ou clou plaquettaire. L'activation des protéines de la coagulation vise ensuite à former le caillot définitif, avant que les mécanismes de réparation tissulaire se mettent en place en parallèle de la fibrinolyse⁴.

Les CE ont un rôle à chaque étape de ce processus puisqu'elles participent à l'activation plaquettaire et qu'elles produisent des facteurs de la cascade de la coagulation et du système fibrinolytique.

En cas de lésion vasculaire, le premier temps est appelé temps vasculaire, c'est une vasoconstriction réflexe qui permet une diminution focale du débit sanguin et une concentration de la réparation. Ensuite, vient le temps plaquettaire avec adhésion des plaquettes à la paroi⁵.

L'endothélium, localement détruit, laisse apparaître une matrice riche en collagène et sur laquelle se dépose le facteur von Willebrand, sécrété par les CE avoisinantes. Les plaquettes

adhèrent à la paroi vasculaire via plusieurs glycoprotéines membranaires. Les glycoprotéines GPIa et VI se lie au collagène, cette interaction est rapide et facilement réversible, la glycoprotéine GPIb-IX-V se lie au facteur von Willebrand Au niveau des veines, où les forces de cisaillement sont beaucoup plus faibles⁶.

Les plaquettes adhèrent assez facilement à l'endothélium par le biais de l'intégrine alpha2 beta 3 , Les plaquettes adhérentes s'activent en quelques secondes. Elles passent d'une forme oblongue à une structure étoilée (émission de pseudopodes), expriment des récepteurs à leur surface (P-sélectine, intégrines) et libèrent le contenu de leurs granules dans l'espace extracellulaire (ADP, sérotonine). Tout cela aboutit à l'attraction et à l'activation des plaquettes circulantes pour former un amas plaquettaire solide qui sera renforcé par un réseau de fibrine. Les CE limitent aussi l'hémostase primaire en libérant des substances vasodilatatrices (prostacycline) et des ADPases, qui catabolisent l'ADP, un des plus puissants activateurs plaquettaires.

Le déficit en molécules impliquées dans l'adhésion plaquettaire comme dans la maladie de Bernard-Soulier (dysfonction/déficit en GPIb-IX-V) ou la thrombasthénie de Glanzmann (dysfonction/déficit en $\alpha 2\beta 3$) s'accompagne de saignements spontanés ou déclenchés par des traumatismes minimes³.

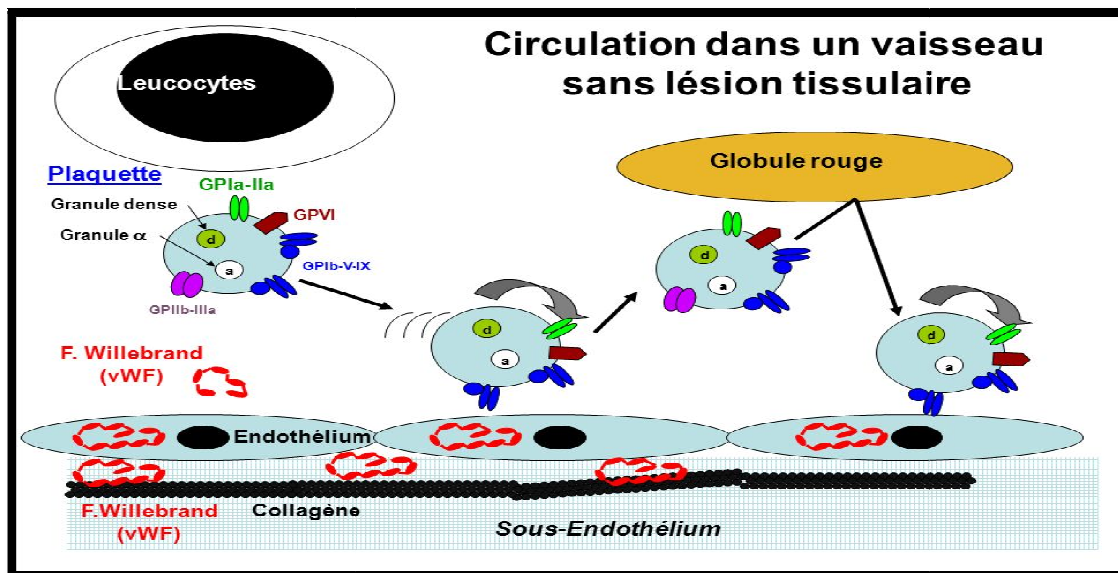


Figure 1³²⁵ : circulation dans un vaisseau sans lésion tissulaire

2-Rôle dans la coagulation³ :

Une des fonctions essentielles de l'endothélium est de maintenir la fluidité sanguine et donc de présenter une surface qui inhibe l'activation plaquettaire et l'activation de la cascade de la coagulation. Cependant, sous l'effet de différents facteurs physiques ou chimiques, les CE peuvent aussi orienter leur programme génétique vers un phénotype procoagulant afin de limiter les dommages créés par une infection, un traumatisme ou une inflammation. Il y a donc en permanence dans l'organisme un équilibre subtil entre un état anticoagulant et un phénotype procoagulant.

A-Propriétés anticoagulantes :

L'activité anticoagulante de l'endothélium veille à limiter la génération permanente de thrombine. Pour se faire, plusieurs acteurs interviennent. L'héparane sulfate et le dermatane sulfate, deux glycosaminoglycans du glycocalyx potentialisent l'activité de deux enzymes anticoagulantes, respectivement l'antithrombin III par un facteur de 100^{7, 8} et le cofacteur II de l'héparine⁹.

L'endothélium produit du *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) qui se lie au facteur X activé et inhibe ensuite le complexe tissulaire—facteur VII activé¹⁰.

Les CE produisent la thrombomoduline (TM) qui est soit fixée à la membrane soit libérée dans la circulation. Il y a des taux plasmatiques élevés dans un certain nombre de pathologies où l'endothélium est lésé, La TM fixe la protéine C en surface et augmente son activité anticoagulante en s'association avec son cofacteur spécifique, la protéine S^{11, 12} Enfin, l'endothélium accélère l'activation de la protéine C en exprimant à sa surface un autre récepteur, *endothelial protein C receptor*, (EPCR)¹³.

La protéine C, une fois activée par l'ensemble de ses cofacteurs, inhibe les facteurs V et VIII. Enfin, la TM possède une activité anticoagulante propre puisque plusieurs travaux ont montré qu'elle est capable de se lier et d'inhiber directement le facteur X activé¹⁴.

B-Propriétés procoagulantes :

L'étape majeure d'acquisition pour l'endothélium d'un phénotype procoagulant passe par l'expression du facteur tissulaire (FT). In vitro, le FT est induit par de nombreux médiateurs

comme la thrombine, l'endotoxine, les cytokines, les forces de cisaillements, l'hypoxie ou encore les lipides oxydés^{15,16}.

Son activité procoagulante est accélérée en présence de phospholipides anioniques qui sont exposés par les cellules apoptotiques^{17,18}. En présence d'agonistes, les taux de protéines et d'ARN messager du FT diminuent rapidement, probablement pour éviter une extension trop rapide de la fibrine. Malgré tous ces résultats in vitro, il est encore difficile de mettre en évidence l'expression endothéliale de FT. Une fois exprimée, le FT rencontre le facteur VII et l'active. Le complexe FT—VIIa active à son tour les facteurs IX et X³.

Ces facteurs sont ancrés par leurs résidus gammacarboxiques aux phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. Cette dernière précision permet de rappeler que les réactions de la cascade de la coagulation ont lieu, non pas en phase liquide dans le plasma, mais en phase solide, généralement sur les membranes cellulaires et les caillots en formation. Par sa position et sa superficie, l'endothélium est la principale surface sur laquelle a lieu la réaction de coagulation qu'elle implique la voie extrinsèque comme précédemment décrit ou la voie intrinsèque³.

Le contact entre les facteurs de la coagulation et la paroi vasculaire a lieu soit de façon non-spécifique via des interactions physiques soit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques que synthétisent les CE. La thrombine se lie en surface à un récepteur appelé *protéase-activating factor* (PAR) et exerce son action sur la formation de fibrine et l'amplification de la cascade de la coagulation. Le récepteur de son côté (PAR-1) induit l'expression de différents gènes (*FT*, *NO*, *PAF*, endothéline [*ET*]¹⁹), illustrant l'intrication complexe des différentes fonctions des CE, à savoir coagulation, régulation du tonus vasomoteur et adhésion leucocytaire. D'autres récepteurs de la thrombine comme PAR-2²⁰ et PAR-3²¹ ont été décrits, ils sont aussi exprimés par d'autres types cellulaires (plaquettes, précurseurs médullaires).

3-Rôle dans la fibrinolyse :

L'endothélium a aussi physiologiquement des effets profibrinolytiques. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), principal activateur intravasculaire de la fibrinolyse, est une protéase libérée par les CE qui transforme le plasminogène en plasmine. Cette réaction a

lieu sur une surface soit cellulaire (endothélium) soit sur un caillot plaquettaire. La plasmine dégrade la fibrine et libère dans la circulation les produits de dégradations de la fibrine (PDF) ou D-dimères. Les travaux *in vitro* ont mis en évidence ces propriétés sur différents types de CE et ont donc attribué la faculté d'exprimer le t-PA à l'ensemble de l'endothélium³.

Cependant, *in vivo* les choses sont moins simples. Les travaux utilisant l'immunohistochimie et l'hybridation *in situ* n'ont mis en évidence le t-PA qu'au niveau de la microcirculation et uniquement dans certains territoires²². Un autre activateur du plasminogène l'u-PA est localisé exclusivement au niveau rénal²³. Il est exprimé uniquement lors des processus de réparation tissulaire et d'angiogénèse, suggérant qu'il a un rôle important dans la migration cellulaire et le remodelage tissulaire³.

L'u-PA a un rôle déterminant dans l'homéostasie vasculaire et la lutte contre les infections puisque la souris invalidée pour ce gène exprime une réponse exagérée après injection de lipopolysaccharide (LPS) avec une inflammation pariétale très importante²⁴ et des thromboses étendues²⁵.

Le système fibrinolytique est contrôlé par deux inhibiteurs : l'alpha 2 antiplasmine (inhibiteur de la plasmine) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1, PAI-2 et PAI-3). PAI-1, produit par le foie et l'endothélium activé, est le plus étudié des inhibiteurs, il semble avoir l'affinité la plus importante pour l'activateur du plasminogène³.

4-Régulation du tonus vasomoteur :

L'endothélium participe grandement à la régulation du tonus vasomoteur, sous l'influence de facteurs physiques et chimiques qui proviennent soit de la lumière vasculaire, soit des tissus environnants. Il libère des substances vasodilatatrices comme le monoxyde des médiateurs vasoconstricteurs comme l'endothéline (ET) et le platelet activating factor (PAF). La production de NO par l'endothélium est constitutive et modulée par différents stimuli alors que la synthèse des autres médiateurs (PGI₂, ET PAF) est inductible³.

Le NO est le principal agent vaso relaxant d'origine endothéliale²⁶, Il est produit à partir de la L-arginine par la NO synthase endothéliale constitutive (eNOS), sensible au calcium et aux phosphorylations²⁷ Les agents capables de stimuler la eNOS via un récepteur spécifique comptent l'ADP, la bradykinine, la substance P et les agonistes muscariniques auxquels

s'ajoutent les agents physiques (forces de cisaillement et contraintes radiales pulsatiles). L'augmentation de l'activité de l'eNOS par les forces de cisaillement permet la vasodilatation induite par une augmentation du débit, lors de l'exercice physique²⁸.

Il y a deux autres formes de NOS, La forme neuronale calcium-dépendante et la NOS inducible (iNOS) ou NOS calcium-indépendante, induite principalement par les cytokines pro-inflammatoires³.

NO diffuse en profondeur et active la guanylate cyclase soluble des cellules musculaires lisses du média, responsable de la formation de GMP cyclique, qui à son tour active la protéine G-kinase i. Cette dernière enzyme diminue le stock de calcium libre cytosolique et inhibe la contraction de la cellule musculaire lisse (CML) en déphosphorylant la myosine²⁹.

Enfin, le NO a d'autres fonctions. Il inhibe l'activation et l'adhésion des plaquettes à l'endothélium, il favorise la désagrégation plaquettaire lors de la formation du clou hémostatique³⁰.

L'endothéline (ET) est produite par l'endothélium uniquement en réponse à un stimulus comme l'hypoxie, les forces de cisaillements³¹. Comme le NO, l'ET diffuse en profondeur et se fixe à son récepteur spécifique présent à la surface des CML. Ce récepteur couplé à une protéine G, favorise la libération de calcium depuis le réticulum endoplasmique et induit la vasoconstriction. Cet effet persiste longtemps après la dissociation d'ET et de son récepteur, par le maintien d'une concentration intracytoplasmique élevée de calcium. La prostacycline PGI₂ est un eïcosanoïde, dérivé de l'acide arachidonique, qui agit de façon paracrine. Elle provoque une vasodilatation et inhibe l'agrégation plaquettaire. La PAF est un phospholipide qui provient aussi du métabolisme de l'acide arachidonique. Il provoque une vasoconstriction et stimule l'adhésion des leucocytes à l'endothélium^{32, 33}.

5-L'Interactions leucocytaires :

Pour éliminer au plus vite un agent pathogène ou nettoyer une zone nécrosée, les CE expriment, selon les situations, des molécules d'adhérence qui régulent le trafic des leucocytes circulants depuis le compartiment sanguin vers le compartiment tissulaire. L'interaction entre les globules blancs et les CE obéit à un scénario qui comporte des contacts

fugaces, des contacts plus prolongés, puis le roulement des leucocytes et enfin leur adhésion ferme avant la migration transendothéliale³⁴.

À chaque étape de ce processus, interviennent différentes molécules d'adhérence membranaire. Les sélectines (E- et L-sélectine) permettent les premières interactions, puisqu'elles résistent aux forces de cisaillements élevées et qu'elles se lient (et se délient) très rapidement³⁴.

Les intégrines $\alpha4\beta7$ et $\alpha4\beta1$ sont plutôt impliquées dans l'adhésion des monocytes et des polynucléaires. Ensuite, le roulement et l'adhérence ferme font intervenir les molécules de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1, ICAM-2 et VCAM)^{35,36} auxquelles s'ajoute PECAM au moment de la diapédèse³⁷.

C'est un phénomène complexe dans lequel intervient la séparation des ponts unissant les cadhérines, au niveau des jonctions serrées³⁸. En plus de son implication dans la réponse immunitaire innée, l'endothélium participe à la réponse adaptative mettant en jeu les lymphocytes T³⁹.

In vitro, les CE en culture expriment le CMH de classe I et peuvent présenter l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques CD8+. De plus, après stimulation par l'interféron gamma, elles expriment le CMH de classe II et peuvent alors interagir avec les lymphocytes CD4+⁴⁰.

Les CE expriment à leur surface LFA-3 (CD58) ou B7.2 (CD86), des molécules de costimulation communes aux autres cellules présentatrices d'antigènes⁴¹.

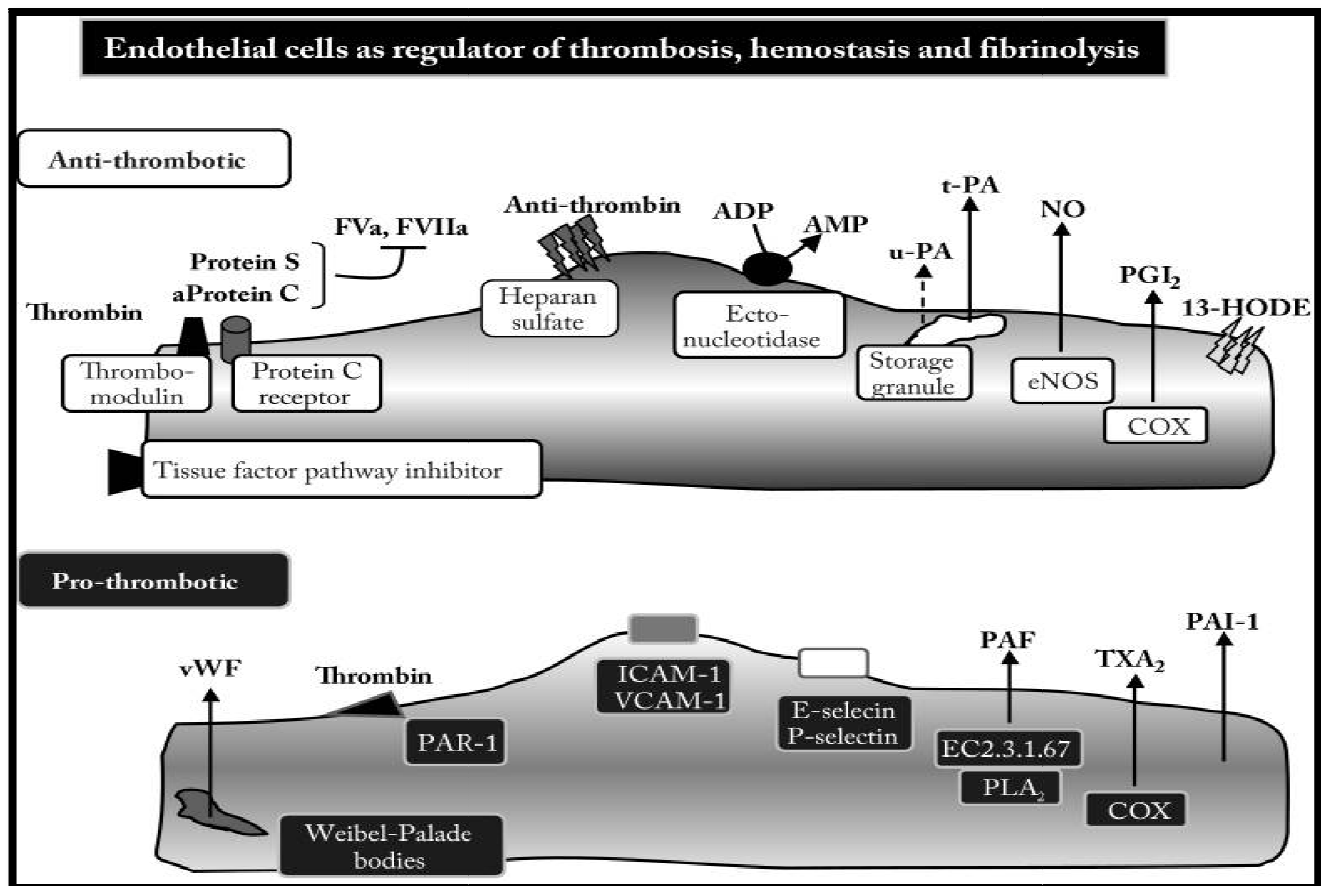


Figure 2³¹⁷ : Rôle pivot des cellules endothéliales dans l'hémostase, la thrombose et la

Panneau supérieur: Dans des conditions normales, les cellules endothéliales présentent un phénotype antithrombotique [dégradation de l'ADP agrégateur avec les ectonucléotidases; prévention de l'hémostase primaire: activation plaquettaire, adhésion et agrégation, en exprimant l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque (13-HODE) et en libérant la prostacycline (PGI₂), et NO], un phénotype anticoagulant [expression du thrombomoduline du récepteur de la thrombine et de la protéine Système C / S, qui convertit la thrombine d'un procoagulant en une enzyme anticoagulante; l'expression de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire et la liaison / activation de l'antithrombine aux molécules analogues à l'héparine de surface cellulaire telles que les glycosaminoglycanes (héparane sulfate) et un phénotype profibrinolytique [libération d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et éventuellement l'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA)].

Panneau inférieur: suite à une lésion vasculaire et dans des conditions pathologiques, l'endothélium passe à un phénotype prothrombotique / procoagulant, en libérant le facteur von Willebrand (vWF), le thromboxane A2 (TXA2) et le facteur plaquettaire (PAF), synthétisés via la voie de remodelage, qui joue un rôle majeur dans le recrutement plaquettaire initial et la formation de thrombus, en exprimant le récepteur de la thrombine activé par la protéase-1 (PAR-1), qui renforce la libération de vWF et renforce l'activation des cellules endothéliales. En favorisant l'expression de molécules d'adhésion à la surface cellulaire (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine, P-sélectine), et en produisant un inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1), qui prévient la fibrinolyse en inhibant la -AP (et u-PA) activité. ADP: adénosine diphosphate; AMP: adénosine monophosphate; COX: cyclooxygénase; NSA: oxyde nitrique synthase; PLA2: phospholipase A.

III-HETEROGENEITE ENDOTHELIALE :

Les CE de l'organisme ont des propriétés communes, mais aussi des caractéristiques propres, à la fois au cours de situations physiologiques et au cours d'une agression. Cette complexité, appelée hétérogénéité endothéliale, est tellement importante qu'il faudrait parler d'endothéliums au pluriel Cette notion a été évoquée En premier par les histologistes qui ont différencié, par exemple, l'endothélium jointif imperméable du cerveau et l'endothélium fenêtré des glandes endocrines³.

Les cliniciens, ensuite, ont montré que l'atteinte endothéliale était différente selon les pathologies. Le diabète affecte surtout la microcirculation rétinienne et rénale ⁴², la maladie veno occlusive du foie se limite aux vaisseaux des sinusoides hépatiques⁴³, les microangiopathies thrombotiques peuvent affecter l'ensemble de la microcirculation à l'exception du foie et des poumons⁴⁴.

La recherche expérimentale a confirmé les différences structurelles des cellules endothéliales en fonction des organes. La microscopie électronique a mis en évidence des différences quant à la localisation du noyau dans la cellule ou la composition du cytoplasme selon le site⁴⁵.



PARTIE 2 :

SYNDROME DE MICROANGIOPATHIE

THROMBOTIQUE ESSENTIEL



PHYSIOPATHOLOGIE ; DIAGNOSTIQUE

I-DEFINITION :

Les MAT définissent des maladies qui associent une triade : anémie hémolytique microangiopathique (schizocytes au frottis sanguin, test de Coombs négatif), thrombopénie et défaillance d'organes de sévérité variable ;⁴⁶ les schizocytes (fragmentocytes) peuvent être absents^{47, 48} ou d'apparition tardive.^{46, 48, 49} la thrombopénie précède souvent l'anémie^{48, 46} Une forme hématologique pure (bicytopénie)⁴⁷ existe .

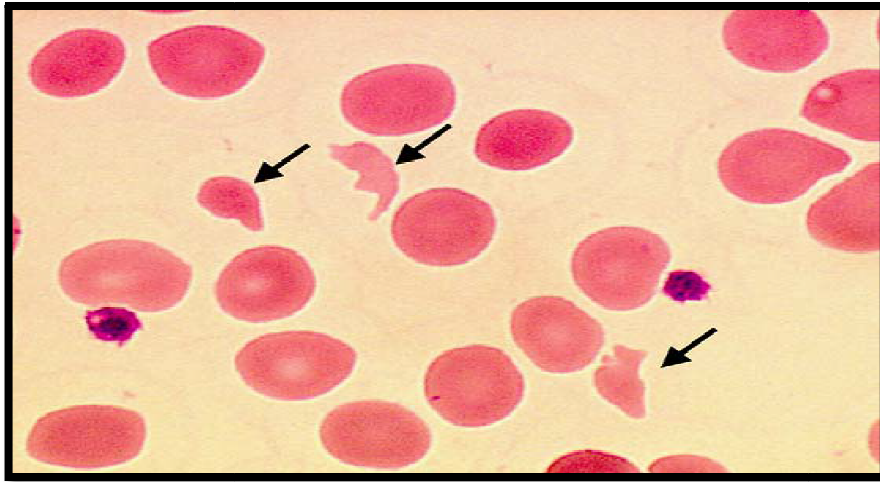


Figure 3: Frottis sanguin mettant en évidence la présence de schizocytes.

Le schizocyte peut subir plusieurs fragmentations, et peut prendre un aspect bicolore, en cimier de casque (fréquemment crénelé), ou de triangle.²

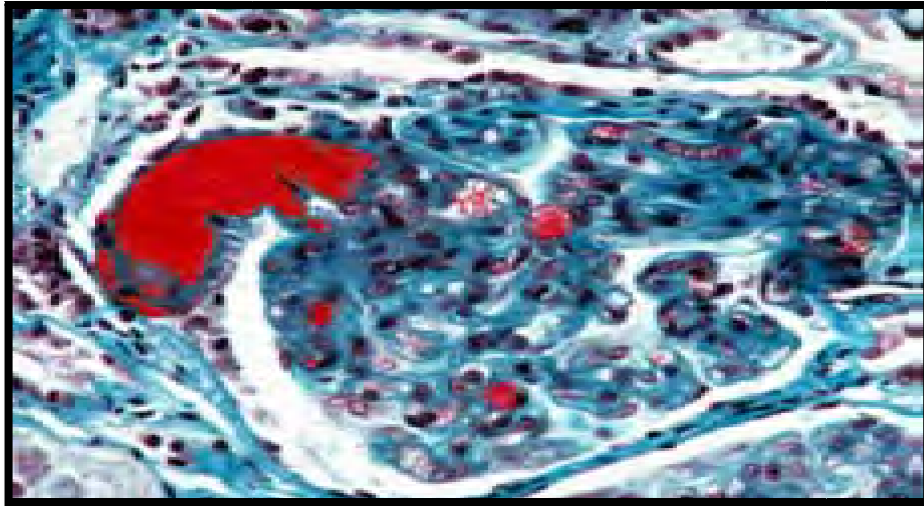


Figure 4: Aspect histopathologique typique de microangiopathie thrombotique (MAT) sur une biopsie rénale (× 1 000)

Les thrombi plaquettaires apparaissent en rouge au niveau de la lumière des capillaires d'un glomérule. On note à gauche une artériole obstruée par un volumineux thrombus. Ces thrombi sont composés de plaquettes, associées à du facteur von Willebrand (FvW) ou à de la fibrine selon le type de MAT⁵⁰.

Il existe Trois entités cliniques et physiopathologiques très importantes répondent à cette définition : purpura thrombotique thrombocytopenique, syndrome hémolytique urémique (SHU) typique, syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique.

La physiopathologie des MAT reste complexe et multifactorielle et est caractérisée par une activation endothéliale secondaire à une agression⁵¹.

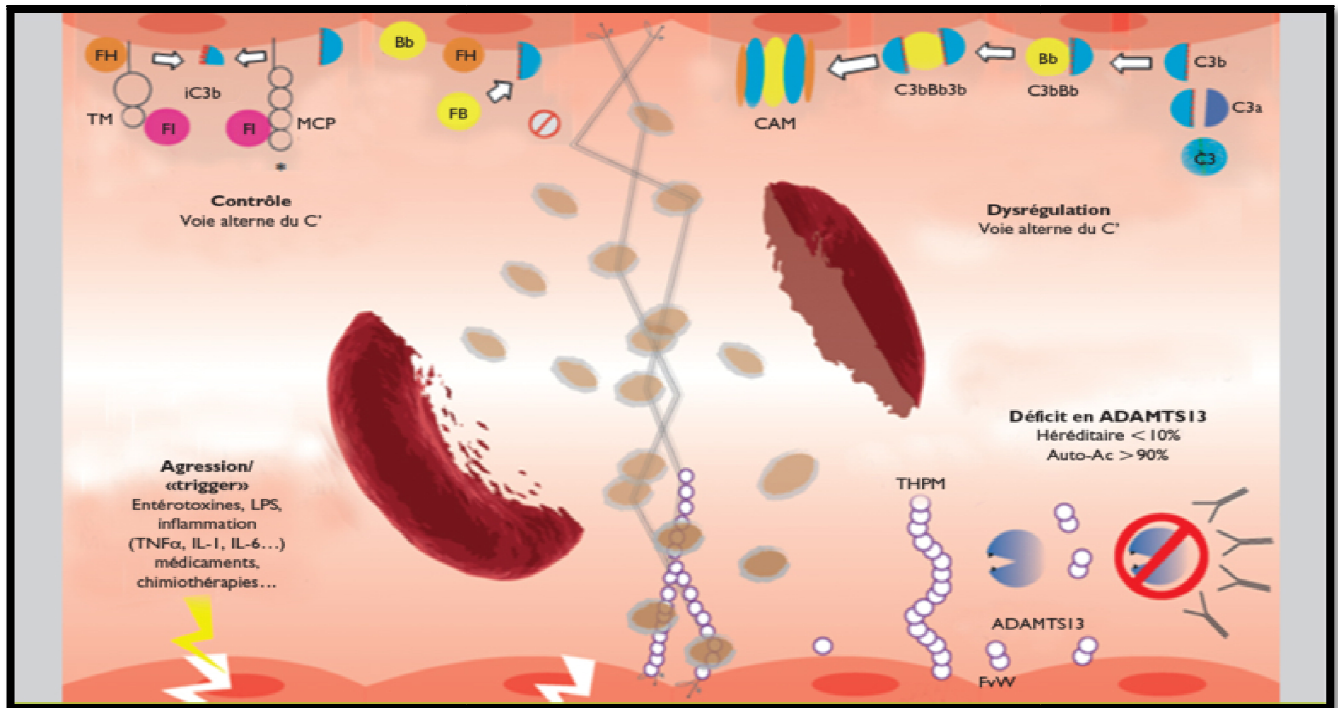


Figure 5⁵¹ : Mécanismes physiopathologiques des microangiopathies thrombotiques (MAT).

FH : Facteur H ; FI : Facteur I ; MCP (CD46) : protéine cofacteur membranaire ; FB : facteur B ; CAM : Complexe d'attaque membranaire ; C3bBb : C3 convertase ; C3bBb3b : C5 convertase ; ADAMTS13 : A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats ; FvW : facteur von Willebrand ; THPM : très haut poids moléculaire (multimères) ; LPS : lipopolysaccharide ; C' : complément sérique ; FD : facteur D ; TM : thrombomoduline.

Dans le PTT, on retrouve une accumulation de facteurs de von Willebrand (FvW) de haut poids moléculaire, cette accumulation est secondaire à un déficit enzymatique en ADAMTS13 (A DISINTEGRIN AND METALLOPROTEASE WITH THROMBOSPONDIN TYPE 1 REPEATS13) Cette accumulation engendre des microthrombi au sein des capillaires et des artéoles de la microcirculation sur lesquels viennent se fragmenter les hématies⁵¹.

Dans le SHU postdiarrhéique dit typique, l'activation endothéliale est secondaire à une agression par une toxine microbienne appelée «shigatoxine» ou «verotoxine»,^{326,327} qui provoque un état cytotoxique, proapoptotique et prothrombotique des cellules endothéliales.

Dans le SHU dit atypique (SHUa), cet état serait dû à une dysfonction des protéines qui régulent les voies communes du complément qui peut être d'origine génétique^{328,329} ou acquise. L'activation des voies commune (classique, lectine) et alterne du complément aboutit à la formation de complexes d'attaque membranaire (CAM : C5-b9)³³⁰ qui sont responsables du dommage endothélial et favorisent les microthromboses.

Microangiopathies thrombotiques	Principales causes et caractéristiques
PTT idiopathique acquis	Déficit acquis secondaire à un autoanticorps anti-ADAMTS 13 Activité de la protéase ADAMTS 13 < 5 % dans environ 33 à 100 % des cas
PTT congénital	Mutation du gène codant ADAMTS13 Activité de la protéase ADAMTS13 < 5 % Typiquement chez l'enfant
SHU typique	Rôle des bactéries sécrétrices de shigatoxine Dans les suites d'une diarrhée sanglante
SHU atypiques	Rôle d'un défaut de régulation de la voie alterne du complément dans 50 % des cas Mutations du facteur H, I, MCP, Facteur B, C3, Thrombomoduline Anticorps antifacteur H
MAT secondaires	Maladies auto-immunes Grossesse Médicaments : quinine, ticlopidine , clopidogrel, mitomycine, gemcitabine, ciclosporine, tacrolimus... Allogreffes de moelle osseuse Néoplasies Infections en particulier VIH

Tableau I: classification des microangiopathie thrombotiques³²⁴ :

II-DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

En réanimation, le principal diagnostic différentiel à envisager devant les anomalies biologiques sus-citées est celui de L'activation de la coagulation dans le cadre d'un sepsis dont le traitement ne relèvera bien évidemment pas des échanges Plasmatiques. L'activation de la coagulation est constante dans les sepsis sévères et entraîne dans 30 % des cas Une thrombopénie. Éventuellement, la formation de microthrombi peut entraîner un certain degré d'hémolyse mécanique.

Devant un tableau biologique pouvant faire évoquer une MAT, une fièvre élevée, la présence de frissons, l'existence D'une atteinte radiologique pulmonaire, et la présence de stigmates de CIVD, avec notamment la diminution du Temps de prothrombine doivent orienter vers un sepsis. Les D-dimères peuvent être présents dans les deux types de Pathologie. Pour laisser un message clair, toutes les fois où il existe un doute entre sepsis sévère avec activation de la Coagulation et MAT, le diagnostic de sepsis est probablement celui qu'il faut plutôt retenir³¹⁸.

Les autres diagnostics différentiels majeurs sont :³¹⁹

–un *accès palustre*, Tout patient ayant séjourné en zone endémique doit bénéficier d'une recherche de *Plasmodium* par frottis et goutte épaisse.

– le syndrome d'Evans qui associe *anémie hémolytique auto-immune* et *purpura thrombopénique auto-immun*. En général, il ne s'associe pas a un taux de schizocytes important. Néanmoins, il est impératif d'éliminer cette pathologie par la réalisation systématique d'un test de Coombs direct ;

– la *carence en vitamine B12* peut, en raison d'une hémolyse intramedullaire, ressembler biologiquement a une MAT avec des stigmates d'hémolyse et de nombreux schizocytes mais l'absence de réticulocytes et la mégalo blastes redressent le diagnostic ;

Les autres diagnostics différentiels sont en général facilement confirmés ou infirmes par des examens biologiques simples. La *coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)* s'associe a des troubles de l'hémostase, qui sont absents Dans la MAT, et ne comporte pas d'anémie hémolytique. La *cirrhose hépatique* entraîne souvent une thrombopénie chronique par hypertension portale et hypersplénisme, et peut s'associer a une anémie hémolytique soit auto-immune, Soit par acantocytose. Le test de Coombs, positif dans le premier cas, et

l'examen attentif du frottis sanguin, qui ne révèle pas de schizocytes dans le second cas, redressent le diagnostic. Enfin, *l'anémie hémolytique mécanique* des valves mécaniques cardiaques n'est pas associée à une thrombopénie³¹⁹.

III-CLASSIFICATION DES MAT :

A-Purpura thrombotique thrombocytopénique

a-Définition :

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par une anémie hémolytique mécanique (associée à la présence de schizocytes), une thrombopénie profonde, et une souffrance d'un ou plusieurs organes (cerveau et cœur en particulier), en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation. Le PTT est une maladie rare, qui résulte au plan physiopathologique d'un déficit sévère en *ADAMTS13*, treizième membre de la famille des métalloprotéases à répétition de type 1 (ADAMTS13), qui est l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur de Willebrand (FW). Ce déficit peut être constitutionnel (en rapport avec des mutations des deux allèles du gène d'ADAMTS13) ou acquis (lié à des anticorps anti-ADAMTS13)⁵².

b-Physiopathologie:

La physiopathologie du PTT est restée obscure jusqu'en 1998 où une équipe suisse et une équipe américaine ont retrouvé, de manière indépendante, un déficit enzymatique sévère (taux plasmatiques inférieurs à 5 %) de la métalloprotéase spécifique de clivage du facteur Willebrand (FW) chez les patients atteints de PTT². Physiologiquement, l'ADAMTS13 clive le FvW de haut poids moléculaire en des multimères de FvW de plus petite taille et de poids moléculaire plus bas³.

1) Rôle du facteur Willebrand :

Le FW est une glycoprotéine multimérique indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à leur agrégation après survenue d'une brèche vasculaire. Ces propriétés

sont exacerbées dans la microcirculation sanguine car les taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents dans cette partie de l'arbre vasculaire rendent le FW plus affine pour les plaquettes que le fibrinogène. Les multimères les plus grands du FW dits « mégamultimères » (leur poids moléculaire pouvant dépasser 20 000 kDa) sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Afin de limiter la taille des multimères de FW en circulation et donc leur capacité adhésive, les mégamultimères de FW sont clivés par une métalloprotéase spécifique appelée ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats)².

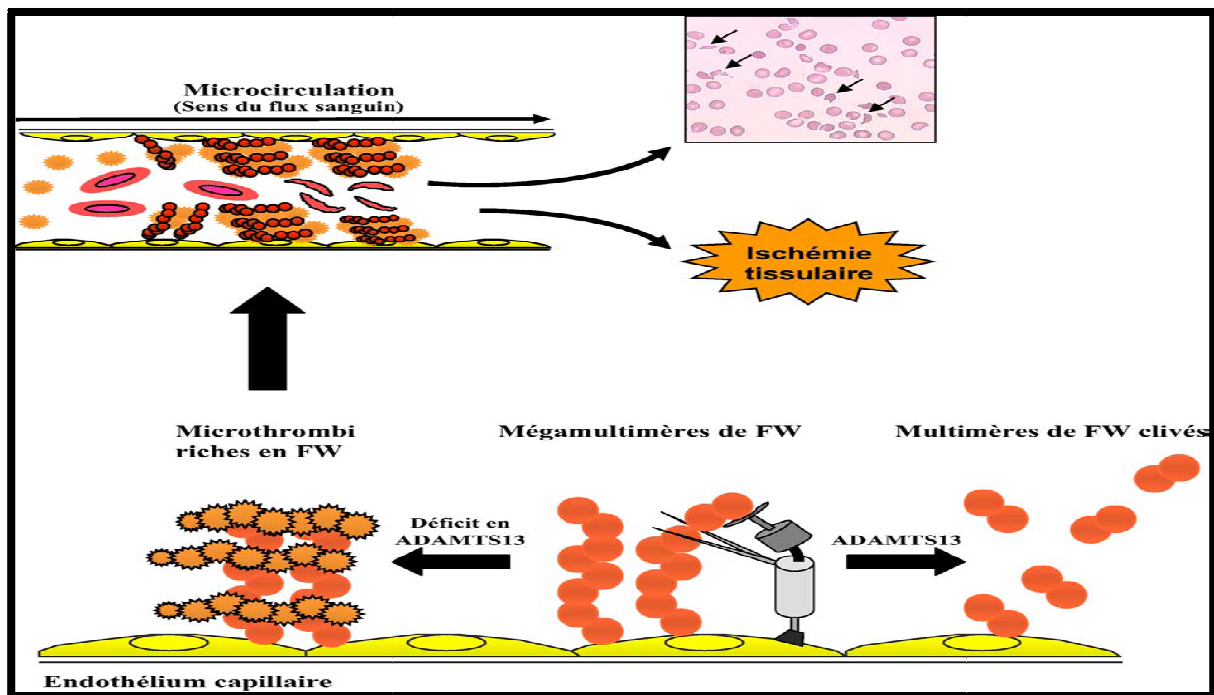


Figure 6²: Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT :

À l'occasion d'une agression (le plus souvent d'origine infectieuse), les cellules endothéliales activées par différents composants libèrent dans le plasma des substances proagrégantes, comme en particulier des mégamultimères de facteur Willebrand (FW) (++++), qui augmentent l'agrégabilité des plaquettes (++++). Dans un contexte de déficit sévère en ADAMTS13, les mégamultimères de FW s'accumulent et favorisent la formation de

microthrombi dans les capillaires de différents organes comme le cerveau, le rein, ou le tube digestif. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes, générant des schizocytes².

2) ADAMTS13

a. Propriétés biochimiques :

En 1996, deux groupes indépendants^{53, 54} purifient partiellement la protéase spécifique de clivage du VWF à partir de plasma humain. Cette enzyme est identifiée comme une métalloprotéase d'environ 200 kDa différente des métalloprotéases matricielles ou des sérine-protéases plasmatiques puisque leurs inhibiteurs habituels n'ont aucun effet sur sa propre activité enzymatique in vitro. Son spectre d'action apparaît étroit puisqu'elle ne dégrade ni le fibrinogène, ni l'albumine, ni le collagène ; en revanche, elle hydrolyse spécifiquement le VWF par scission du pont peptidique Tyr1605-Met1606 situé dans son domaine A2. In vitro, son activité enzymatique est potentialisée par les cations divalents (en particulier le Ca²⁺) et par un pH optimal compris entre 8 et 9 ; elle est bloquée en présence d'éthylène diamine tétracétique (EDTA). Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 1 µg/ml. Sa demi-vie dans le plasma, comprise entre 2 et 3 jours, est inhabituellement longue pour une protéase⁵⁵, ce qui suggère l'existence, en plus de sa forme soluble plasmatique, d'une forme liée à un récepteur cellulaire et/ou à un transporteur plasmatique qui n'est pas encore identifié⁵⁷.

b. Structure

La pré-pro-ADAMTS13 est une monochaîne de 1 427 acides aminés⁵⁶. Elle comprend un peptide signal (33 acides aminés) et un propeptide (41 acides aminés) dont la séquence C-terminale est compatible avec une protéolyse par la furine. La protéase mature est glycosylée, et cela explique probablement la différence entre sa masse moléculaire calculée (145 kDa) et la masse moléculaire apparente de son produit de purification plasmatique (190 kDa). Après clivage du propeptide, la forme mature d'ADAMTS13 comprend un domaine métalloprotéase, un domaine de type désintégrine, un domaine thrombospondine de type 1 (TSP-1), un domaine riche en cystéines contenant une séquence RGDS potentiellement impliquée dans des interactions avec des intégrines, un domaine de type ADAMTS spacer.

L'arrangement séquentiel spécifique de ces précédents domaines définit les protéines de la famille ADAMTS⁵⁷.

En outre, les membres de la famille ADAMTS comprennent une combinaison propre de domaines TSP-1 additionnels et d'autres motifs C-terminaux. Après son domaine spacer, ADAMTS13 contient sept autres domaines TSP-1 et deux domaines CUB. En particulier, ADAMTS13 se distingue des autres membres de la famille ADAMTS par son propeptide particulièrement court et la présence de domaines CUB. La signification fonctionnelle de ces caractéristiques distinctives est inconnue jusqu'à présent⁵⁷.

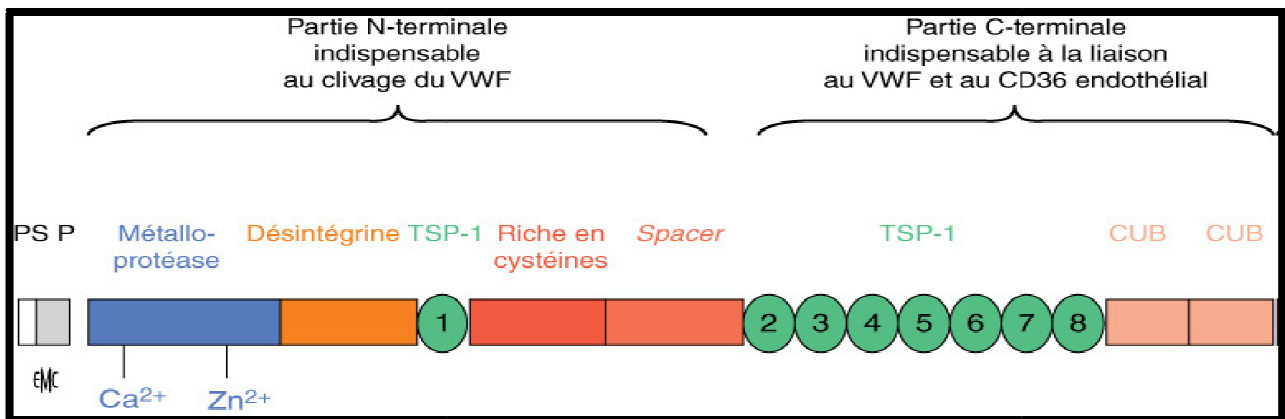


Figure 7⁵⁷ : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13.

c. Clivage protéolytique du VWF

À ce jour, la seule fonction connue d'ADAMTS13 est de cliver spécifiquement le VWF (au niveau du pont peptidique Tyr1605- Met1606) afin de limiter la taille (et ainsi le pouvoir adhésif vis à vis des plaquettes) des multimères de VWF circulant dans le plasma, et par conséquent de réguler la formation du clou plaquettaire en réponse à une brèche vasculaire. Le clivage de son propeptide n'apparaît pas indispensable à l'activité enzymatique d'ADAMTS13⁵⁸.

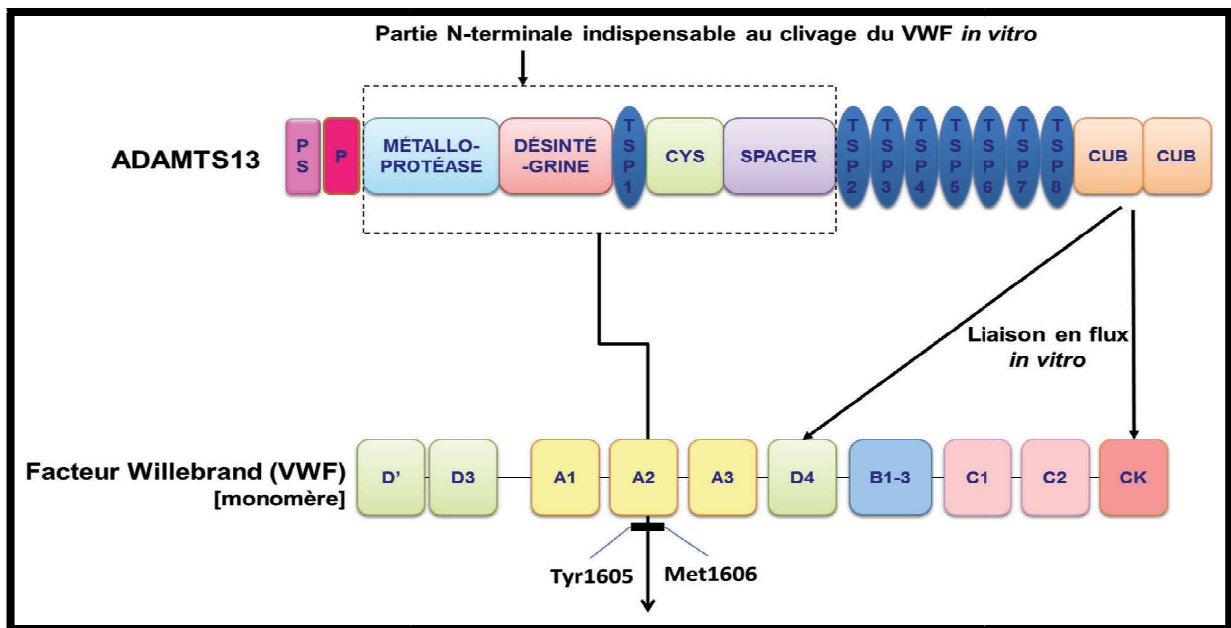


Figure 8: Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13 et interaction avec le facteur Willebrand (VWF).³³³

Le domaine catalytique d'ADAMTS13 (métalloprotéase) inclut le site actif enzymatique H224EXXHXXGXXHD235 de type adamalysine qui contient des sites de liaison aux ions Ca^{2+} et Zn^{2+} ^{59, 60}.

En outre, des études réalisées en conditions statiques *in vitro* à partir de protéines recombinantes tronquées ont montré que l'activité enzymatique d'ADAMTS13 vis-à-vis du VWF ne peut être assurée par le seul domaine métalloprotéase mais requiert au contraire la présence additionnelle d'un domaine riche en cystéines et d'un domaine spacer⁶¹.

Ces domaines sont donc des sites potentiels de fixation d'ADAMTS13 au VWF et sont probablement impliqués dans le mécanisme de reconnaissance du substrat^{62, 63}.

En revanche, les domaines TSP-1 2-8 et les domaines CUB ne sont pas indispensables au clivage du VWF *in vitro*, des petites séquences plus spécifiquement impliquées dans cette liaison⁶⁴. Tous les domaines d'ADAMTS13 sont capables de se lier indépendamment au VWF, mais il existe un phénomène de synergie entre certains domaines d'ADAMTS13 permettant une liaison de haute affinité⁵⁷.

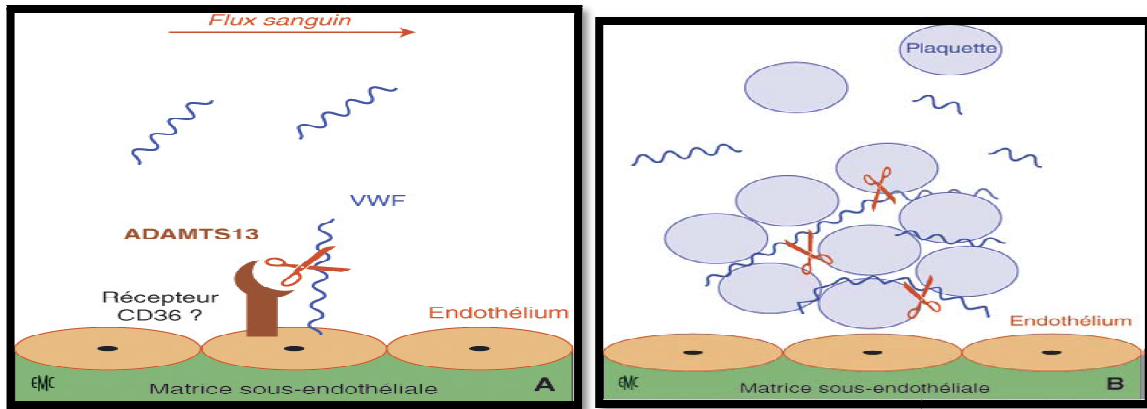


Figure 9⁵⁷ : Clivage protéolytique du facteur von Willebrand (VWF) par ADAMTS13. ADAMTS13 intervient dans la régulation de la taille des multimères du VWF afin de limiter son pouvoir adhésif, dans deux situations distinctes.

- A.** À la phase initiale de la sécrétion du VWF par les cellules endothéliales, ADAMTS13 clive les multimères de très haut poids moléculaire du VWF (limitation immédiate de la taille des multimères du VWF avant sa mise en circulation dans le plasma).
- B.** Deuxièmement, au sein du clou plaquettaire formé pour réparer une brèche vasculaire, ADAMTS13 clive les multimères de haut poids moléculaire du VWF liés aux plaquettes (résorption du clou plaquettaire une fois la brèche vasculaire réparée).

d. Déficit en ADAMTS13 :

Un déficit complet de l'activité de cette protéase a été pour la première fois identifié au cours du PTT en 1997⁶⁵ Depuis, il est apparu qu'un déficit inférieur à 5 % était spécifique du PTT par rapport au SHU et aux principales formes secondaires de MAT^{66, 67, 68, 69, 70, 71, 72}.

Le déficit sévère en ADAMTS13 est expliqué par deux mécanismes l'un est lié à un déficit héréditaire de l'activité d'ADAMTS13 représentent moins de 10 % des cas⁷³, Leur transmission est autosomique récessive. Ils sont liés à des mutations du gène codant pour la protéase situé au niveau du locus 9q34⁷⁴.

À ce jour, plus de 50 mutations, le plus souvent non-sens, ont été identifiées. Quelques cas de mutations homozygotes ont été décrits mais il s'agit le plus souvent de mutations hétérozygotes composites. Ces mutations entraînent essentiellement un défaut de sécrétion de la protéase⁶⁸.

L'autre est acquis, représentent plus de 90 % des cas⁷⁴. Un déficit de l'activité d'ADAMTS13 inférieur à 5 % est présent dans 33 à 100 % des cas selon les séries, en moyenne dans 75 % des cas^{67, 75, 76, 77, 72, 78}. Il est secondaire à la présence d'Autoanticorps inhibiteurs anti ADAMTS13⁷⁶. Il s'agit essentiellement d'anticorps d'isotype IgG dirigés contre les domaines riches en cystéine et spacer de la protéase correspondant au site de liaison avec le domaine A2 du FvW. D'autres autoanticorps non neutralisants in vitro ont également été décrits et pourraient jouer un rôle in vivo, par exemple, en augmentant la clairance d'ADAMTS13 via la formation de complexes immuns rapidement éliminés⁷⁹.

L'activité d'ADAMTS13 pourrait aussi être diminuée par le biais d'autres autoanticorps dirigés contre CD36, potentiel site de liaison de la protéase à la surface endothéliale^{80, 81}.

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparaît comme étant spécifique du PTT, puisque l'activité d'ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans la majorité des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi au cours des autres syndromes de MAT, comme le syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP), le syndrome catastrophique des antiphospholipides et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le sepsis sévère représente cependant une situation particulière, puisque dans ce contexte un déficit profond (< 10 % de l'activité) a pu être parfois retrouvé, probablement en rapport avec une consommation de la protéine ou un clivage par des enzymes protéolytiques⁸².

Les mécanismes à l'origine de la synthèse d'anticorps antiADAMTS13 de type IgG, et en particulier les mécanismes de la rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la protéine ADAMTS13, restent encore mal compris. Cependant, le PTT acquis a été associé à certains loci du système human leucocyte antigen (HLA) comme en particulier le locus portant les allèles DRB1*11 et DQB1*03. À l'inverse, d'autres loci comme le DRB1*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie^{83, 84}.

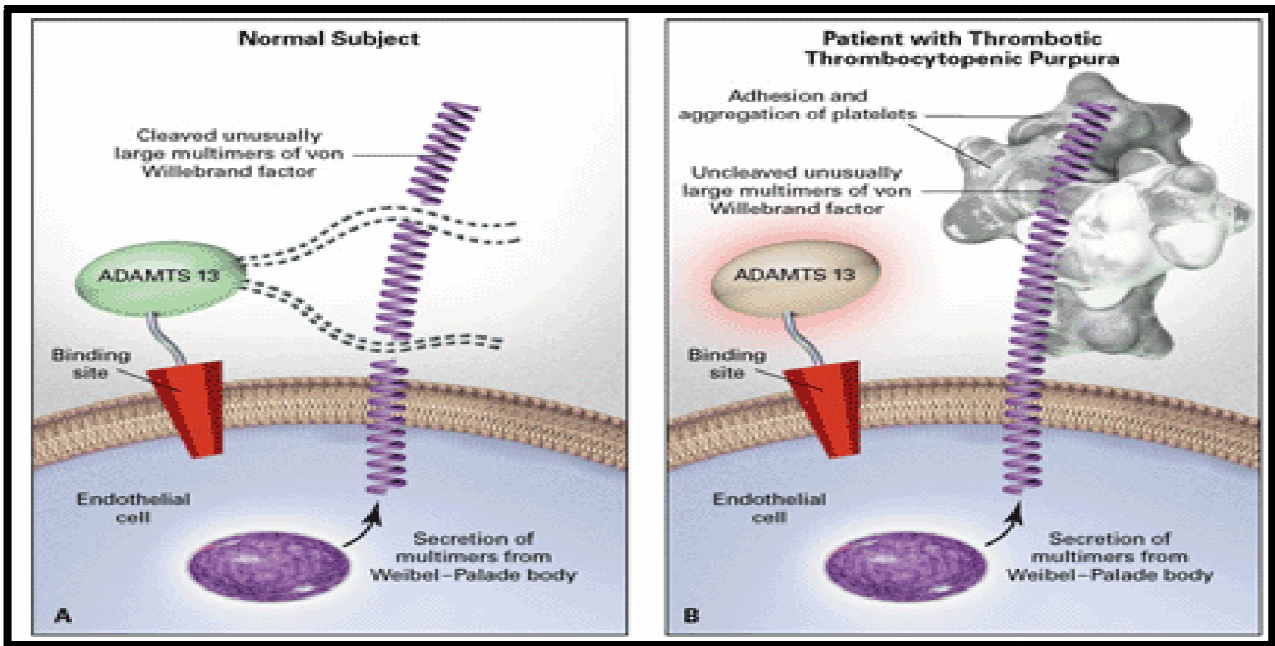


Figure 10⁸⁵ : force de cisaillements élevés dans la microcirculation favorisant la conformation pro agrégante de vwf.

Les souris chez lesquelles le gène d'ADAMTS13 a été inactivé ne développent un syndrome de MAT que dans un fond génétique de prédisposition. Cependant, un tableau de MAT est plus fréquemment obtenu après injection à ces souris d'une toxine capable d'activer l'endothélium (shigatoxine), ce qui souligne l'importance probable des facteurs environnementaux, mais aussi l'importance de l'activation endothéliale en tant que facteur déclenchant (on parle de second hit). Ces résultats suggèrent également l'existence de gènes de susceptibilité autres qu'ADAMTS13, impliqués dans la survenue du PTT⁸⁶.

Cette activation de l'endothélium pourrait être non spécifique, secondaire à une infection mineure qui précède souvent la survenue du PTT⁸⁷.

Une variation saisonnière dans la survenue du PTT a ainsi été observée avec, dans une série d'une centaine de cas, d'avantage de cas survenus pendant l'été, suggérant l'influence d'un facteur environnemental⁸⁸.

Récemment, il a été montré que les taux plasmatiques de myéloperoxydase libérée par les polynucléaires neutrophiles activés, par exemple lors d'un épisode infectieux, étaient augmentés à la phase initiale du PTT et corrélés avec l'évolution du taux de plaquettes sous traitement⁸⁹. D'autres auteurs ont évoqué le rôle possible du complément.

Par ailleurs, un modèle de PTT acquis a été développé chez le primate non humain. Dans ce travail, des anticorps monoclonaux anti-ADAMTS13 développés chez la souris et reconnaissant le domaine catalytique ont été injectés à des babouins. Une thrombopénie a été observée rapidement au cours des 24 heures, suivie d'une anémie hémolytique à 72 heures. Des microthrombi ont été observés au sein de la plupart des organes de manière identique à ce qui a été rapporté chez l'homme. À l'inverse du modèle murin, le modèle de PTT chez le primate non humain suggère qu'un PTT pourrait survenir sans qu'il y ait nécessité constante d'un facteur déclenchant. Cependant, ce modèle ne reproduit pas les formes sévères de PTT observées chez l'homme, ce qui pourrait s'expliquer par l'absence d'un second événement comme une stimulation endothéliale⁹⁰.

Si l'importance des facteurs environnementaux reste encore à déterminer avec précision, ces résultats confirment clairement le rôle majeur du déficit en ADAMTS13 dans la physiopathologie du PTT. En l'absence d'ADAMTS13, les multimères hyperadhésifs libérés par l'endothélium s'accumulent, et sont à l'origine de la formation de microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT.⁹¹

c-Diagnostique:

a Clinique:

1. Purpura thrombotique thrombocytopénique aigue:

Chez l'adulte, le PTT survient préférentiellement chez la femme (trois femmes pour deux hommes), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord semblent d'avantage exposés^{92, 93}.

L'incidence du PTT, évaluée à quatre cas par million d'habitant et par an, est en nette augmentation ces dernières années⁹⁴.

Le début de la maladie est brutal. Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT⁹⁵.

Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes cardinaux: fièvre, manifestations neurologiques, insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique, et thrombopénie périphérique. De manière générale, un PTT devra être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe.⁹⁶

Dans ce contexte, un antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune est également évocateur du diagnostic⁹².

Une étude récente du centre de référence⁹⁷ a permis de montrer une incidence de 21 % de pathologies auto-immunes associées au PTT acquis. L'expérience française a permis de montrer qu'il s'agissait principalement de lupus érythémateux systémique (40 %), de syndrome de Gougerot-Sjögren (13 %), de connectivite mixte ou de thyroïdite auto-immune (10 %)⁹².

Le syndrome hémorragique se manifeste par un purpura pétéchial et ecchymotique, des hématomes, des épistaxis et/ou un saignement viscéral ou cérébro-méningé. Certains cas sont purement hématologiques sans défaillances d'organe.⁹⁸

La fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas. L'atteinte neurologique, observée dans 84 à 92 pour cent des cas, est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité. Elle peut se manifester par un tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Un déficit sensitif ou moteur peut être observé. Vingt pour cent des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique. Une insuffisance rénale, en règle modérée, est retrouvée dans près de la moitié des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie dont le débit est généralement inférieur à 3 g/24 h, ou à une hématurie⁹⁶.

Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales avec vomissements. Des atteintes pancréatiques peuvent être observées. Une atteinte cardiaque est possible, et se manifeste par des douleurs

thoraciques et des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme. Plus rarement, une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes oculaires ont été décrites⁹⁹.

Le PTT ne s'accompagne pas de splénomégalie.une splénomégalie doit donc faire rechercher une pathologie associée. Dans certains contextes, elle doit faire éliminer le diagnostic de paludisme, qui peut parfois mimer un tableau de PTT⁹⁶.



Figure 11³²⁰ : Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique



Figure 12: Bulles intra-buccales³²¹

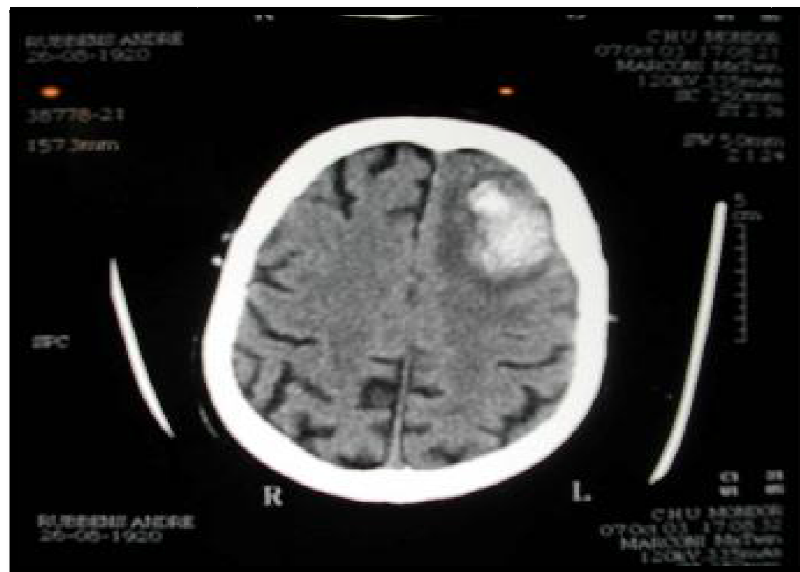


Figure 13: Saignements intracrâniens³²¹

2. purpura thrombotique thrombocytopénique héréditaire :

Dans le PTT héréditaire (anciennement désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 100 mutations génétiques ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double- hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif^{100, 101}.

La première poussée de la maladie a lieu en général avant l'âge de 10 ans, et dans plus de 50% des cas dès la naissance. L'atteinte rénale est d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable). Chez le nouveau-né, l'hémolyse et la thrombopénie inexplicables motivent parfois une exsanguino-transfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives mais après quelques années d'évolution peuvent apparaître en l'absence de plasmathérapie prophylactique une insuffisance rénale chronique (pouvant faire porter à tort le diagnostic de SHU) et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particulier cérébrales, liées aux épisodes ischémiques répétés. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, et associe une hémolyse et une thrombopénie modérées. Dans certains cas, le diagnostic peut être retardé et une attention particulière doit

être portée pour les MAT avec activité ADAMTS13 effondrée survenant dans le contexte de la grossesse, qui se révèlent être des PTT congénitaux dans près de 25% des cas¹⁰².

Caractéristiques cliniques et biologiques	Fréquence
Symptômes initiaux	moyenne (%)
Céphalées, confusion	60
Signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)	50
Asthénie, fièvre	20
Signes hémorragiques (purpura, ecchymoses, ménorrhagies)	20
Signes neurologiques	
Modérés (céphalées, confusion)	25
Sévères (coma, signes focaux, comitialité)	50
Anomalies rénales	
Modérées (protéinurie, insuffisance rénale)	40
Sévères (défaillance rénale aiguë)	5
Anomalies hématologiques	
Numération plaquettaire < 20 G/l	95
Hémoglobine < 8 g/dl	80

Tableau II: Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT

b Piège à éviter:

Si le diagnostic de PTT peut sembler parfois aisé, certaines situations cliniques le rendent bien plus complexe. Outre, les situations où une MAT secondaire est suspectée, comme au cours de la grossesse, lors du VIH ou du cancer où il n'est pas rare d'avoir un authentique PTT, certaines situations cliniques rendent le diagnostic de PTT difficile. En effet, le tableau biologique peut parfois manquer initialement et notamment l'absence de schizocytes à la phase toute initiale du diagnostic n'est pas exceptionnelle. Dans un étude récente du CNR non encore publiée, nous avons montré que dans 20 % des cas de PTT, un autre diagnostic était évoqué essentiellement un syndrome d'Evans ou un purpura thrombotique immunologique¹⁰³.

Parmi les facteurs induisant les praticiens en erreur, l'absence de schizocytes (30 % des cas) et un test à l'antiglobuline direct positif dans 20 % des cas étaient associés à une erreur diagnostique. Également, certaines cytopénies carencielles (carence en folates ou vitamine B12) peuvent s'accompagner d'un avortement intramedullaire responsable d'une réticulocytose et de schizocytes. Le tableau biologique est généralement moins bruyant mais peut égarer le diagnostic¹⁰⁴.

c Examens complémentaires :

1) Biologie de routine:

Les examens complémentaires de routine incluent un ionogramme sanguin complet, une créatininémie et une estimation du débit de filtration glomérulaire, un ionogramme urinaire avec créatininurie, un dosage de la protéinurie des 24 heures, une étude du sédiment urinaire et un bilan hépatique¹⁰⁵.

L'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes $\geq 120 \times 10^9/l$). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies. Le test de Coombs est négatif¹⁰⁶.

L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de lactico-déshydrogénase (LDH) élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique bas ou indosable¹⁰⁷.

Un myélogramme est réalisé s'il existe un doute sur le caractère périphérique de la thrombopénie.¹⁰⁷

La thrombopénie est constante et souvent inférieure à $30 \times 10^9/l$. Une polynucléose neutrophile est fréquente (en général $< 20 \times 10^9/l$)¹⁰⁸.

Un bilan d'hémostase (Temps de céphaline activée, temps de Quick, dosage du fibrinogène plasmatique, dosage des D-dimères); il est le plus souvent normal. Le taux de D-Dimères peut être discrètement élevé¹⁰⁷.

La recherche d'anticorps antinucléaires est utile car ceux-ci sont souvent associés à un déficit acquis en ADAMTS13 et permettent de suggérer fortement le diagnostic de PTT acquis¹⁰⁶.

Une imagerie par IRM est réalisée en cas d'atteinte cérébrale ; L'atteinte cardiaque est sous-estimée et doit être systématiquement recherchée avec un examen clinique, un électrocardiogramme et un dosage de la troponine Ic. D'autres Explorations pourront être discutées selon le tableau clinique (écho-cardiographie, IRM cardiaque, coronarographie)¹⁰⁶.

2) La confirmation diagnostique:

Seule l'étude de l'activité ADAMTS13 permet de porter le diagnostic de certitude de PTT¹⁰⁴.

a-Mesure de l'activité ADAMTS13 : activité protéolytique vis-à-vis du VWF:

L'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématiquement réalisée dans tout syndrome de MAT chez l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente. Par ailleurs, il faut savoir évoquer le diagnostic de PTT chez des enfants ayant apparemment un tableau de purpura thrombopénique idiopathique ou de syndrome d'Evans ne répondant pas aux thérapeutiques classiques. En effet, certains de ces enfants peuvent avoir un authentique PTT, et la mise en évidence d'une activité d'ADAMTS13 indétectable permet alors de redresser le diagnostic¹⁰⁷.

Depuis 1998, plusieurs méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 ont été développées. Elles sont relativement bien standardisées et leur objectif principal est d'avoir une sensibilité suffisante pour la détection des déficits enzymatiques sévères (taux inférieurs à 10 %)¹⁰⁸.

Toutes ces méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 sont basées sur la dégradation d'un substrat exogène, soit du VWF natif (molécule entière ou VWF full-length) purifié à partir de plasma humain ou recombinant, soit de courts peptides synthétiques de VWF (substrat minimal pour ADAMTS13 composé d'une séquence de quelques acides aminés incluant le site de clivage par ADAMTS13), par l'ADAMTS13 du plasma testé¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

Les produits de dégradation du VWF sont mesurés soit par électrophorèse, soit par des techniques immunologiques, soit par des techniques d'agrégation plaquettaire¹¹¹⁻¹¹⁰ (Tableau 3).

Quelle que soit la méthode utilisée, les normes de l'activité d'ADAMTS13 se situent entre 50 % et 150 % (exprimées par rapport à un mélange de plasmas normaux). La sensibilité, spécificité, linéarité et précision de ces différentes méthodes ont été comparées dans différentes études multicentriques^{111, 112-113}.

De manière synthétique, il apparaît que toutes les méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 ont un seuil de détection situé entre 5 % et 10 %, et que leur sensibilité et leur spécificité sont excellents dans la zone de pertinence clinique pour le diagnostic positif de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)¹⁰⁹.

Dans la zone des déficits partiels en ADAMTS13 (entre 15 % et 50 %) dont la pertinence clinique n'est pas établie, il existe une assez grande variabilité inter méthodes, alors que, pour des valeurs normales supérieures à 50 %, les méthodes sont assez bien corrélées. Plus précisément, les méthodes utilisant du VWF full-length comme substrat sont le plus souvent très bien corrélées à celles utilisant des peptides synthétiques^{112, 114}.

Substrats	Méthodes de détection	Kits commerciaux		
VWF	full-length EP (fragment dégradé de 350 kDa)	-	-	-
	EP (profil multimérique du VWF)	-	-	-
	VWF:CBA résiduel du VWF clivé	-	-	-
	VWF:RCo résiduel du VWF clivé	-	-	-
	IRMA (VWF:Ag résiduel non clivé)	-	-	-
	Western blot (profil multimérique du VWF)	-	-	-
VWF A2	Elisa (VWF-A2 marqué non clivé)	-	-	-
	Western blot (VWF-A2 clivé)	-	-	-
VWF-86aa	VWF86-ALEXA FRET substrate	ACTIFLUOR™ assay	ADAMTS13	activity
VWF-78aa	HRP-assay (VWF-78aa clivé)	-	-	-
VWF-73aa	SDS-PAGE (VWF-73aa clivé)	-	-	-
	Elisa (VWF-73aa non clivé marqué)	-	-	-
	FRET (VWF-73aa clivé)	ATS-13® activity assay	TECHNOZYM® ADAMTS-13	-
	Western blot (VWF-73aa Clivé)	-	-	-
	Elisa (VWF-73aa clivé)	TECHNOZYM® ELISA	ADAMTS-13	activit
	SELDI-TOF (VWF-73aa clivé)	ELISA	-	-

Tableau III¹⁰⁹ : Mesure de l'activité d'ADAMTS13: substrats utilisés, méthodes de détection, kits commerciaux de recherche clinique disponibles.

b-Antigène d'ADAMTS13 :

Plusieurs tests (enzyme-linked immunosorbent assay [Elisa] avec détection chromogénique ou western blot) dédiés à la mesure de l'antigène d'ADAMTS13 sont disponibles et ont été adaptés en kits commerciaux de recherche clinique¹¹⁵⁻¹¹⁵. Ils utilisent des anticorps (Ac) anti-ADAMTS13 polyclonaux ou monoclonaux. Les normes de l'antigène d'ADAMTS13 plasmatique sont comprises entre 700 et 1400 ng/ml.

À ce jour, la capacité de ces tests à quantifier les différentes isoformes plasmatiques d'ADAMTS13 n'est pas établie. En outre, on ne sait pas non plus si la présence d'auto-Ac anti-ADAMTS13 libres ou au sein de complexes immuns interfère dans la mesure de l'antigène d'ADAMTS13¹⁰⁹.

c-Auto anticorps anti-ADAMTS13 :

Chez les patients atteints de PTT, la réponse auto-immune dirigée contre ADAMTS13 est polyclonale. Deux types d'auto-Ac anti-ADAMTS13 ont été décrits¹¹⁶⁻¹¹⁷ : des Ac « neutralisants » (ou inhibiteurs) qui agissent par inhibition directe du site catalytique d'ADAMTS13, et des Ac « non neutralisants » qui agissent en se complexant à ADAMTS13 et accélèrent ainsi sa clairance. Ces deux mécanismes coexistent très souvent chez les patients atteints de PTT. Les auto-Ac anti-ADAMTS13 peuvent donc être mesurés soit par des méthodes immunologiques soit par des tests fonctionnels¹⁰⁹.

d-Séquençage du gène d'ADAMTS13 :

L'étude génétique d'ADAMTS13 repose sur un séquençage exhaustif des 29 exons et des jonctions exon-intron du gène d'ADAMTS13 puisqu'il n'existe pas de sites préférentiels de mutations dans le PTT héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman), seule pathologie liée à un défaut génétique d'ADAMTS13¹⁰⁹.

3-Histologie 107 :

Au plan histopathologique, le PTT est caractérisé par l'occlusion des capillaires et des artérioles terminales par des thrombi plaquettaires associés à un matériel hyalin en endothélial et sous endothélial.

Il n'y a ni nécrose, ni lésions de vascularite, ni infiltrat inflammatoire périvasculaire. Ces lésions peuvent être mise en évidence dans la plupart des organes : cerveau, rein, peau, coeur, poumons, oeil, tube digestif, pancréas et surrénales.

Les lésions endothéliales observées ne sont pas spécifiques du PTT, puisqu'elles s'observent aussi au cours des autres MAT. Les lésions observées au cours du PTT sont par contre caractérisées par la présence de thrombi plaquettaires riches en FW, alors que dans le SHU ces thrombi sont plutôt riches en fibrine, ce qui (entre autres) permet de distinguer ces deux entités. En pratique cependant, la documentation histopathologique n'est plus nécessaire pour porter le diagnostic de PTT.

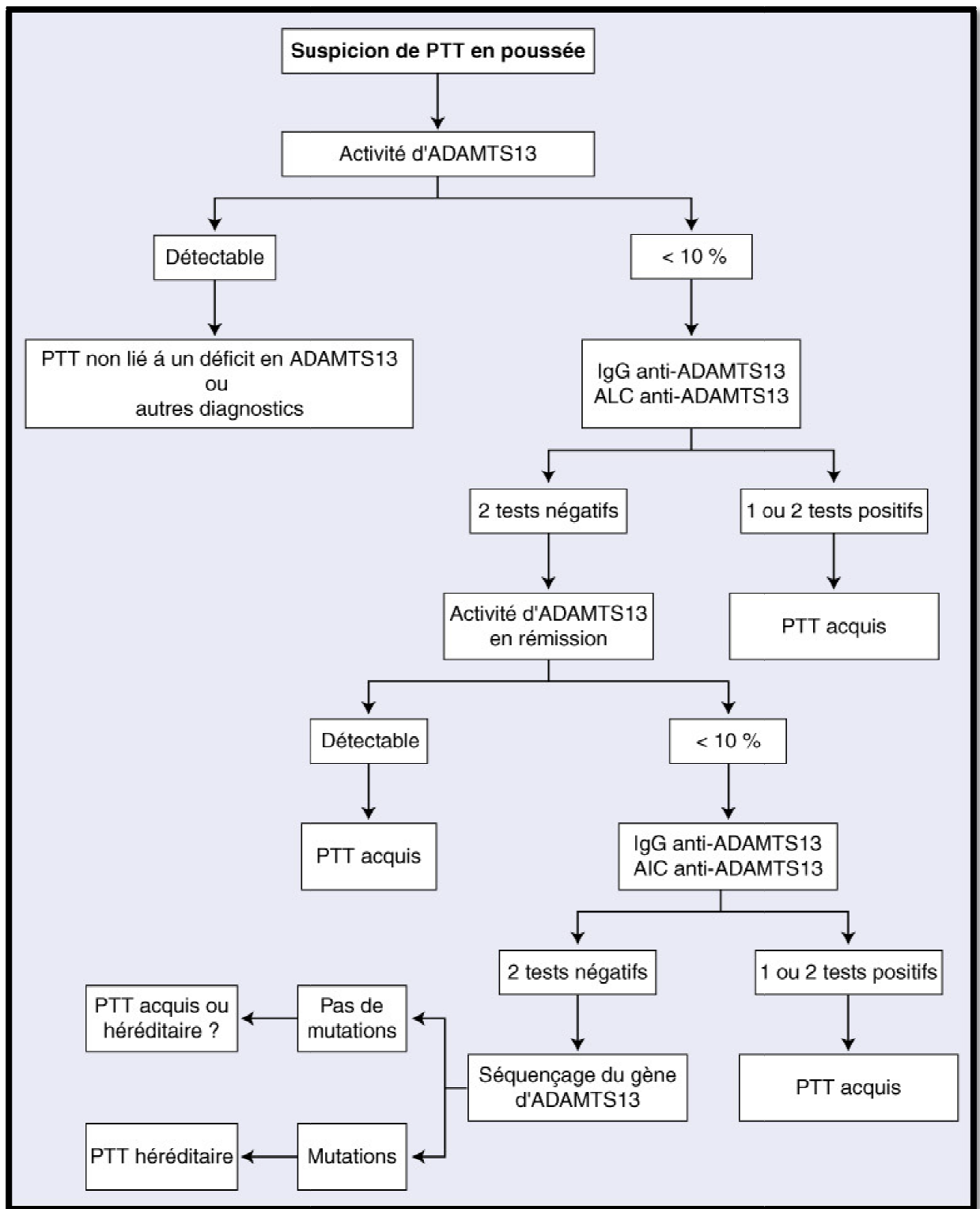


Figure 14: Arbre décisionnel. Exploration biologique d'ADAMTS13 devant une suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)³³⁴.

Devant une suspicion clinique de PTT en poussée, la mesure de l'activité d'ADAMTS13 est réalisée en première intention. En seconde intention, et uniquement si l'activité d'ADAMTS13 est inférieure à 10 %, une recherche d'autoanticorps (auto-Ac) anti-ADAMTS13 est justifiée : titrage des immunoglobulines G (IgG) anti-ADAMTS13 et recherche d'une activité inhibitrice circulante (AIC). En cas de positivité des IgG et/ou de l'AIC, le diagnostic de PTT acquis est retenu. En cas de négativité des IgG et de l'AIC, l'activité d'ADAMTS13 doit être mesurée en rémission. En rémission, si l'activité d'ADAMTS13 est devenue détectable, le diagnostic de PTT acquis est retenu. Si, au contraire, elle est toujours effondrée, une recherche d'auto-Ac anti-ADAMTS13 doit être à nouveau réalisée avant de prescrire une étude génétique d'ADAMTS13 : en effet, dans certains cas, les auto-Ac anti-ADAMTS13 deviennent détectables (alors qu'ils ne l'étaient pas lors de la poussée initiale) et le diagnostic de PTT acquis est alors hautement probable ; dans le cas contraire, le séquençage du gène d'ADAMTS13 est alors justifié. Si des mutations bialléliques sont retrouvées, le diagnostic de PTT héréditaire (syndrome d'Upshaw-Schulman) est retenu. Dans l'hypothèse où aucune mutation du gène d'ADAMTS13 ne serait retrouvée, il est très difficile de faire le diagnostic différentiel entre un PTT acquis relevant d'un mécanisme autre qu'un auto-Ac non IgG/non neutralisant et un PTT héréditaire lié par exemple à des mutations du promoteur du gène d'ADAMTS13, ou encore à des mutations d'un gène modulateur de l'activité d'ADAMTS13 non identifié à ce jour.

B-Syndrome hémolytique et urémique

Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence annuelle chez l'adulte a été estimée à environ 0,1 cas pour 100 000¹¹⁸.

L'incidence dans les pays industrialisés peut être estimée à environ trois cas par million d'habitants¹¹⁹.

Un SHU peut être observé à tout âge, mais le SHU postdiarrhéique est surtout fréquent chez l'enfant, dès l'âge d'un mois, et jusqu'à 18 ans¹²⁰.

a-Physiopathologie:

Deux phénomènes semblent jouer un rôle important : l'agrégation plaquettaire intravasculaire et l'altération des propriétés de la cellule endothéliale qui passe d'une activité antiagrégante plaquettaire, antithrombotique et profibrinolytique, à une activité proagrégante, prothrombotique et antifibrinolytique. Différents agents responsables de microangiopathie thrombotique, toxiques, infectieux ou immunologiques peuvent effectivement entraîner des lésions endothéliales. Un déficit d'activité fibrinolytique local dans les microvaisseaux atteints a été démontré, probablement en rapport avec un excès d'inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI-1)¹²¹.

En immunofluorescence indirecte, nous avons mis en évidence des dépôts de PAI-1 au sein de la fibrine dans les lésions de microangiopathie thrombotique de l'enfant et de l'adulte. Cependant, la cascade d'événements entre la lésion endothéliale et les microthromboses n'est pas toujours claire et semble différente dans le SHU et le PTT. Dans tous les cas, les lésions des cellules endothéliales induisent des agrégats plaquettaires, entraînant des microthromboses^{122, 123, 124}.

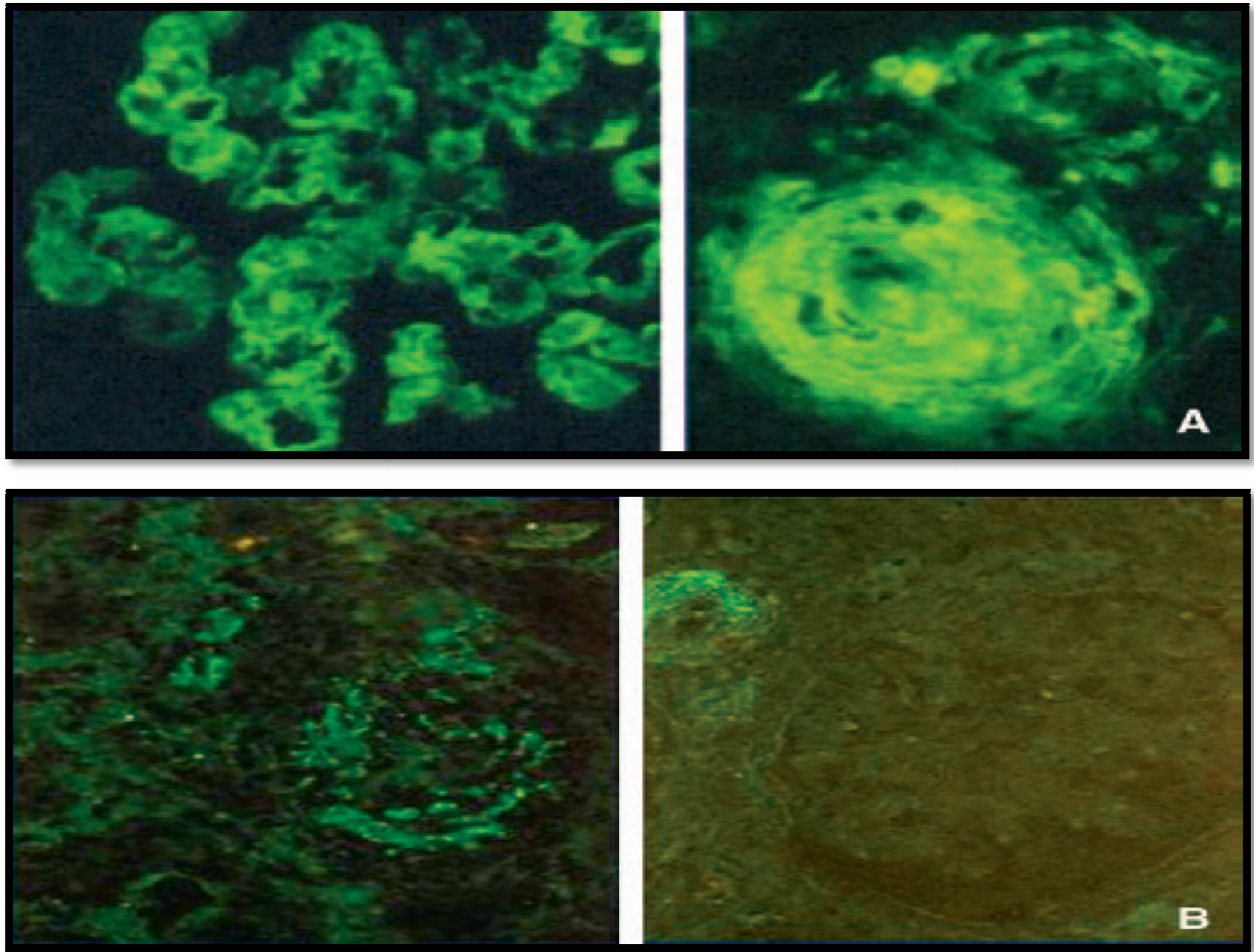


Figure 15¹²⁵: Immunofluorescence indirecte montrant les dépôts glomérulaires et vasculaires de fibrine (A) et de PAI (B) au cours du syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte.

Les SHU sont classés en deux groupes : typiques lorsqu'ils sont associés à une diarrhée infectieuse et atypiques dans les autres cas.

1-Les SHU typiques :

Ils sont les plus fréquents, postdiarrhéique est associé à un épisode de colite à *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Shigella dysenteriae* qui survient dans les dix jours qui précèdent le tableau de SHU. La souche bactérienne d'*E. Coli* O157 : H7 est la plus fréquemment isolée, mais d'autres ont également été décrites. Ces bactéries libèrent des toxines appelées Shiga-

toxines (pour *S. dysenteriae*) et toxines « Shiga-like » (pour *E. coli*), compte tenu de leur analogie structurale. Les bactéries sont contractées à l'occasion de la consommation de produits laitiers, de viande, de charcuterie, ou par l'ingestion d'eau souillée², les shigatoxines 1 et les shigatoxines 2 peuvent se lier à un récepteur de surface cellulaire le globotriaosylcéramide (Gb3), être internalisées dans les endosomes et aller inhiber l'élongation des chaînes protéiques au niveau de l'acide ribonucléique (ARN) de transfert sur les ribosomes. Il en résulte une inhibition de la synthèse protéique dans les cellules cibles telles que les cellules endothéliales glomérulaires¹²⁶.

Le détachement, l'apoptose ou la Nécrose de ces cellules conduit à l'exposition de la membrane basale sous-jacente, thrombogénique, qui va causer l'activation des plaquettes et l'activation de la coagulation, Dans cette forme, les thrombi sont principalement constitués de fibrine, à la différence du PTT où ils sont composés de FvW et de plaquettes¹²⁷.

Cette séquence d'évènements est confirmée par l'observation d'un gonflement endothélial et d'un détachement des cellules endothéliales, d'une adhésion des plaquettes à la membrane basale et de dépôts de fibrine dans les lésions de SHU humain ou animal. Plus récemment, des lésions de SHU ont pu être induites par l'injection de shigatoxine à des souris déficientes en ADAMTS13¹²⁸.

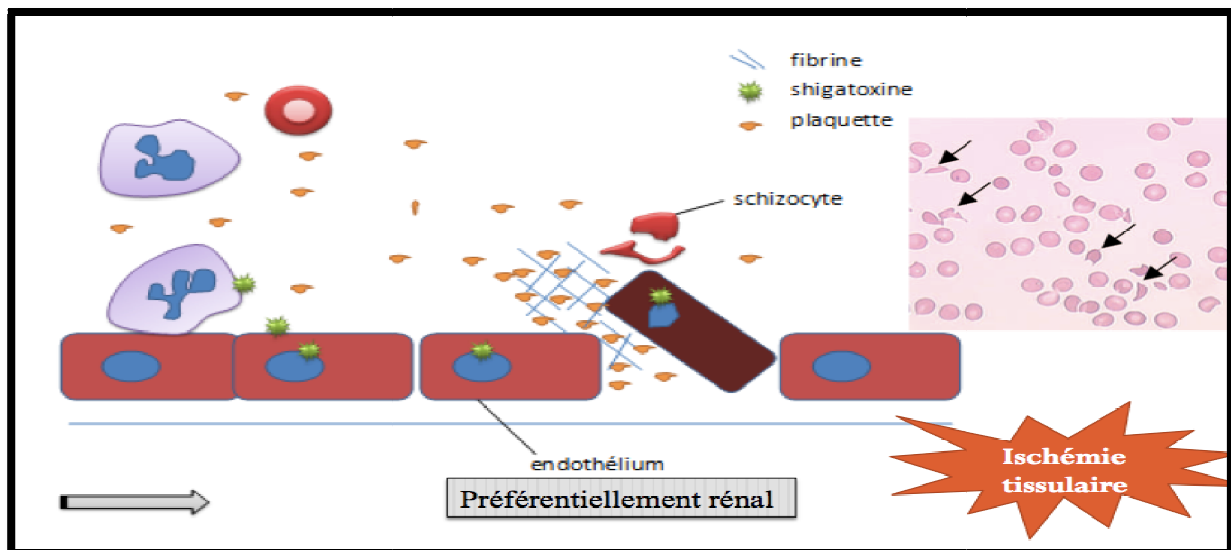


Figure 16³³²: physiopathologie de syndrome hémolytique et urémique.

Les shigatoxines peuvent aussi être cytotoxiques pour les cellules mésangiales et les cellules rénales tubulaires, participant ainsi à la gravité de l'insuffisance rénale. Les shigatoxines augmentent l'expression endothéliale de molécules d'adhésion telles que E sélectine, ICAM-1 ou VCAM-1 et favorisent l'adhésion des leucocytes et des plaquettes. Enfin, les shigatoxines peuvent augmenter l'expression d'interleukine 6 et de MCP1 dans le rein ainsi que l'expression de TNF a et d'interleukine 1b dans les monocytes macrophages. Ces cytokines augmentent l'expression de Gb3 à la surface endothéliale, rendant les cellules plus susceptibles à l'effet cytotoxique des shigatoxines. Il a aussi été montré que les shigatoxines peuvent être transportées par les leucocytes depuis le côlon jusqu'au rein par voie sanguine¹²⁹.

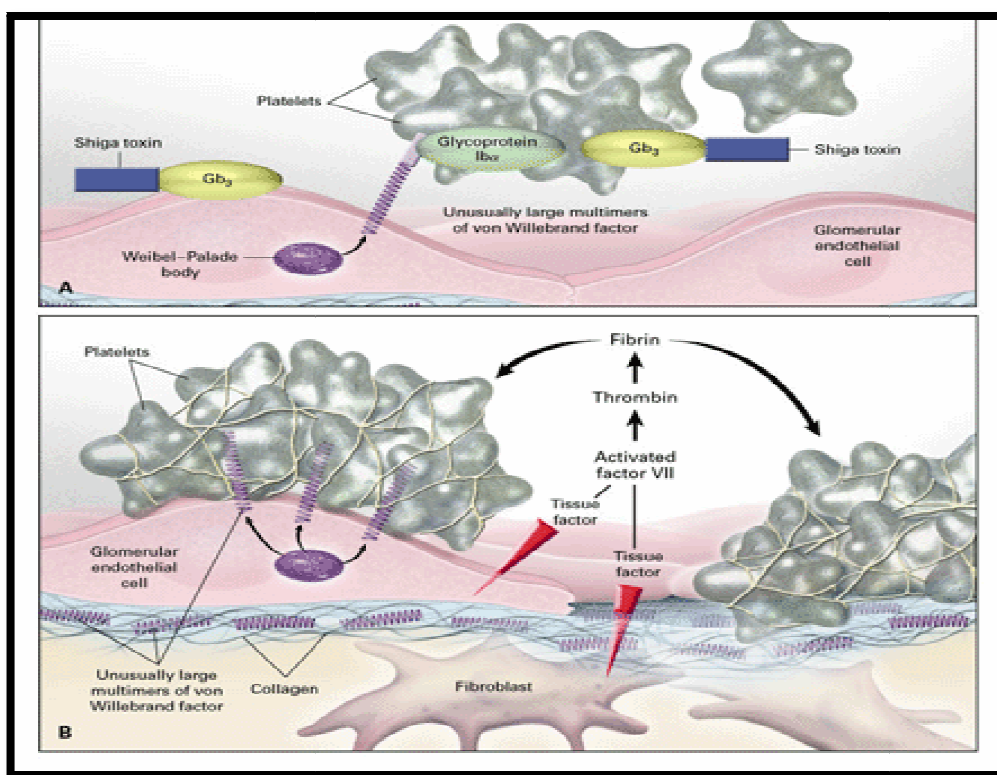


Figure 17¹³⁰ : endothélium : sécretion vwf très haut pm Plaquettes : activation et fixation au vwf

A / endothélium : sécretion vwf très haut pm Plaquettes : activation et fixation au vwf.

B / Destruction endothélium, Exposition sous endothélium et du facteur tissulaire Induction production fibrine, Fixation des plaquettes de la microcirculation rénale.

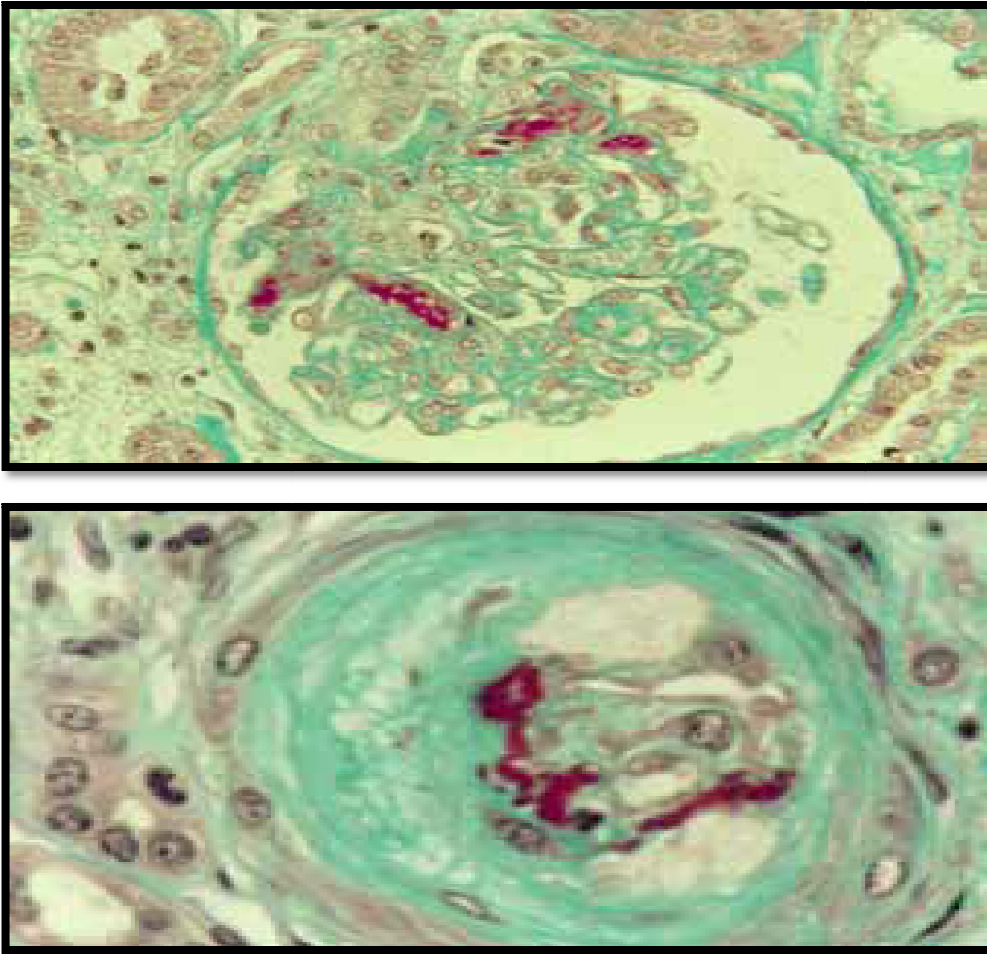


Figure 18¹³¹ : présence de dépôts de fibrine est caractéristique du SHU.

2-SHU atypiques :

Dans le SHU atypique non précédé par une infection à entérobactérie sécrétrice de verotoxine, la pathogénie est différente. Celui-ci peut être génétiquement transmis et est alors souvent récidivant¹³¹.

Les SHU atypiques dans leur forme familiale ont été rapportés à des mutations sur une des trois protéines impliquées dans la régulation de l'activation de la voie alterne du complément^{132, 133, 134- 135}. Certains SHU atypiques sporadiques sont également liés à ce type de mutation. Deux de ces protéines, le facteur H du complément et le cofacteur membranaire CD46^{136- 137} sont des membres de la régulation de la voie alterne du complément dont les gènes sont localisés sur le chromosome 1 en position 1q32 ; Ces deux protéines sont des

Activation de la voie alterne du complément : Le C3 est partiellement clivé en C3b par la C3 convertase. Le C3b peut alors se lier au facteur H et devenir un substrat pour le facteur I, sérine protéase qui dégrade le C3b en dérivés inactifs. Le C3b peut aussi se lier à la protéine membranaire MCP (*membrane cofactor protein*, ou CD46), et être alors clivé par le facteur I en dérivés inactifs. Enfin, le C3b peut se lier au facteur B et ce complexe est alors partiellement clivé par le facteur D et aboutit à la formation de la C3 convertase alterne C3bBb, qui va à son tour cliver le C3 et amplifier la réaction. La C3 convertase permet aussi l'activation de la phase finale du complément et la formation du complexe C5b9⁴⁷.

Ces anomalies génétiques restent parfois asymptomatiques, suggérant qu'il s'agit de facteurs de susceptibilité et que d'autres facteurs, jouant le rôle de facteur déclenchant, sont nécessaires pour l'expression de la maladie. Cependant, parfois l'activation du complément n'est pas toujours présente et certaines mutations ne modifient pas l'expression des protéines mutées. Dès lors, des analyses fonctionnelles ainsi que des études génétiques détaillées sont souvent nécessaires pour démontrer l'implication de la régulation de l'activation du complément dans la pathogénie du SHU¹⁴⁰.

Les SHU atypiques peuvent aussi être liés à des mutations entraînant un gain de fonction de protéines activatrices de la voie alterne du complément : le facteur B et le C3^{141, 142}. Une étude récente a également identifié des mutations dans le gène de la thrombomoduline qui seraient responsables d'environ 5 % des cas de SHU atypiques¹⁴³.

Cette glycoprotéine membranaire endothéliale a des fonctions régulatrices de la fibrinolyse, du trafic leucocytaire et du complément. Les mutations de la thrombomoduline impliquées au cours des SHU entraîneraient un défaut de régulation du complément via une diminution de ses capacités inhibitrices de C3b⁷³.

D'autres mécanismes que génétiques sont impliqués dans la survenue des SHU atypiques. Des anticorps antifacteur H ont été mis en évidence chez 2 à 10 % des patients¹⁴⁴.

Quel que soit le mécanisme sous-tendant le défaut de régulation du complément, ce dernier n'apparaît pas suffisant à lui seul pour induire le SHU. Un facteur déclenchant, souvent infectieux, semble requis.¹⁴⁵

Ces SHU semblent liés à l'expression de l'antigène de Thomsen-Friedenreich à la surface des érythrocytes, des cellules endothéliales, et des glomérules. Cet antigène, normalement

recouvert d'acide sialique, serait démasqué par la neuraminidase sécrétée par le Pneumocoque, et par la suite reconnu par des IgM circulantes, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire ainsi que des lésions endothéliales et glomérulaires.

Enfin, des SHU atypiques ont été décrits chez des patients présentant des anomalies du métabolisme de la vitamine B12. Le mécanisme physiopathologique précis de ces SHU reste à déterminer².

b-Diagnostique:

1-Les Signes clinique :

On distingue les signes suivants¹⁴⁶ :

Signes cliniques révélateurs: peu spécifiques avec asthénie, pâleur, purpura, hématurie ; le diagnostic se fonde sur l'association de signes rénaux et hématologiques ;

❖ signes rénaux:

L'atteinte rénale, au premier plan dans le SHU et très fréquente au cours du PTT, est caractérisée par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique et une protéinurie. L'insuffisance rénale aiguë (IRA), souvent oligoanurique, est associée habituellement à une hypertension artérielle (HTA) sévère et compliquée 10 à 20 % des cas des SHU de l'adulte¹⁴⁷.

❖ signes hématologiques:

l'anémie hémolytique de type mécanique avec présence de schizocytes et test de Coombs négatif, dont les stigmates sont les suivants : LDH élevée, haptoglobulinémie effondrée inférieure à 0,20 g/L, réticulocytes supérieurs à 120 000/ mm³ ; thrombopénie périphérique le plus souvent de l'ordre de 50–70000/mm³, rarement compliquée de syndrome hémorragique, associée à la présence de d-dimères et, rarement, à une coagulopathie de consommation manifeste. Ces signes traduisent l'activation, principalement intrarénale, de la coagulation. Une hyperleucocytose modérée est fréquente¹⁴⁷.

❖ signes d'atteinte d'autres viscères, inconstamment présents :

des signes neurologiques peuvent être présents : confusion, déficits moteurs, convulsions, traduisant probablement l'existence de microthromboses cérébrales; des signes d'atteinte

hépatique cytolitique reflétant l'existence de microthromboses intrahépatiques; des signes d'atteinte myocardique révélés par l'élévation des enzymes cardiaques.

D'autres signes cliniques sont sous la dépendance des circonstances étiologiques : par exemple : infection intestinale, maladie auto-immune sous-jacente.

L'examen du fond d'oeil peut retrouver un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennes et du vitré. Un décollement rétinien est possible¹⁴⁸, une insuffisance respiratoire aiguë en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires¹⁴⁹, un diabète par atteinte pancréatique¹⁵⁰, ou une rhabdomyolyse par atteinte musculaire¹⁵¹.

Signes	
Nombre (%)	
Fièvre	15(27%)
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	112,5
HTA maligne	12 (21 %)
Diarrhée	16 (29 %)
Signes neurologiques	25 (45 %)
Recours à l'hémodialyse	22 (40 %)
Ventilation mécanique	15 (27 %)

Tableau IV ¹⁵² : Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte. Présentation clinique (d'après Tostivint, et al., NDT, 2002). 55 patients, 37 hommes, 18 femmes. Âge médian: 41 ans (extrêmes 19-88).

Ce Tableau rapporte les signes et leur fréquence dans une série personnelle observée à l'hôpital Tenon, et montre que l'HTA maligne, les signes neurologiques, l'IRA sévère, voire la défaillance respiratoire ne sont pas rares.

2-Signes biologiques :

L'anémie hémolytique, au début modérée, de type mécanique due à la fragmentation des hématies sur les microagrégats obstruant les petits vaisseaux, aboutissant à la formation d'hématies fragmentées ou schizocytes.

Parallèlement, la réticulocytose est augmentée, ainsi que le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique, l'hémoglobulinémie, l'hémoglobulinurie, la bilirubine non conjuguée. L'haptoglobine sérique est diminuée^{153, 154, 155}.

Le test de Coombs est négatif. La thrombopénie est constante, parfois très profonde (moins de 10 000 plaquettes/mm³), liée à une consommation périphérique importante non compensée par l'augmentation de production médullaire dont témoigne l'augmentation des mégacaryocytes sur le frottis de moelle.

Il n'y a pas de signe de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les temps de Quick et temps de céphaline activée sont normaux. Les taux de fibrinogène et des autres facteurs de coagulation sont normaux dans plus de 90 % des cas¹⁵⁶.

Il existe cependant une discrète augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) dans le sang et l'urine, témoignant d'une activation minimale de la fibrinolyse. Une diminution de l'agrégabilité plaquettaire in vitro a été montrée¹⁵⁷, liée à la préactivation des plaquettes in vivo.

Une baisse du complément sérique (CH50, C3 et C4) a été observée chez certains malades¹⁵⁸, cela est peu fréquent mais de pronostic défavorable¹⁵⁹.

De même, un dosage d'ADAMTS13, avec recherche d'inhibiteur, doit être effectué, L'activité d'ADAMTS13 est normale ou tout du moins détectable (> 20 % de l'activité normale) dans le SHU¹⁰⁸.

Chez les enfants ayant en apparence un tableau de SHU congénital, un déficit sévère en ADAMTS13 peut parfois être retrouvé. Comme discuté plus haut, ces cas correspondent en fait le plus souvent à des PTT congénitaux, au cours desquels les lésions ischémiques chroniques au niveau des reins peuvent finalement évoluer vers une insuffisance rénale sévère¹⁰⁸.

Le dosage des composants C3 et C4 du complément, et l'étude du complément hémolytique 50 peuvent permettre de mettre en évidence une hypocomplémentémie C3, qui doit motiver¹⁰⁸:

- la recherche d'un déficit en une protéine du complément, ainsi qu'une recherche de mutations au niveau des Gènes correspondants (facteur H, facteur I, CD46/MCP, C3, facteur B) et une étude de l'expression de MCP à la surface des leucocytes.
- la recherche de mutations du gène de la thrombomoduline.
- la recherche d'anticorps antifacteur H.

La souche bactérienne E. coli O157:H7 sera recherchée, ainsi que ses shigatoxines. Les gènes de virulence des Toxines pourront être mis en évidence par une technique de PCR (polymérase Chain réaction) dans les selles ou sur Écouvillonnage rectal. La recherche dans le sérum d'anticorps antilipolysaccharides (LPS) des huit sérogroupes de Shigatoxine le plus souvent responsables de SHU en France est également recommandée¹⁰⁸.

L'infection à E. coli sécrétrice de shigatoxine est documentée sérologiquement et/ou bactériologiquement chez environ 70%des enfants atteints de SHU postdiarrhéique. Le sérotype O157:H7 est retrouvé dans environ 80 % des cas. D'autres types d'E. Coli sécrétrices de shigatoxine sont possibles, avec une fréquence variable selon les pays et les périodes¹⁰⁷.

En cas de syndrome infectieux, les prélèvements bactériologiques sont indispensables. Le test d'activation T est indispensable en cas de SHU lié au pneumocoque¹⁰⁸.

3-Anatomopathologie:

Chez l'enfant, la biopsie rénale n'est pas réalisée de façon systématique parce que le tableau clinique et, chez la plupart d'entre eux, les circonstances étiologiques (le plus souvent un épisode diarrhéique) sont très évocateurs, et parce que le SHU est l'une des causes les plus fréquentes d'IRA. Chez l'adulte, parce que le SHU est rare et que d'autres situations peuvent conduire à un tableau bioclinique voisin (par exemple l'association d'une hémolyse toxique et d'une nécrose tubulaire aiguë)¹⁶⁰.

La ponction-biopsie rénale (PBR) au cours du SHU avec IRA a un intérêt diagnostique et pronostique¹⁶¹, ¹⁶².

La thrombopénie empêche souvent de réaliser ce geste par voie percutanée mais la technique de biopsie rénale par voie transjugulaire permet maintenant d'obtenir de bons fragments de rein chez ces patients¹⁶³.

Les lésions peuvent toucher les glomérules, les artéioles préglomérulaires et les artères intrarénales^{163, 164}.

Les lésions rénales du SHU sont différentes selon l'âge du patient¹⁶⁵.

Les lésions glomérulaires typiques associent un gonflement des cellules endothéliales et un élargissement de l'espace sous endothélial qui réduisent le diamètre des capillaires glomérulaires. Des thrombi obstruent ces capillaires. Ils sont composés de plaquettes agglutinées et dégranulées et de fibrine polymérisée. Des dépôts abondants de PAI1, inhibiteur de la fibrinolyse, peuvent être observés¹⁶⁶.

Les dépôts clairs sous-endothéliaux pourraient correspondre à des protéines plasmatiques s'accumulant à ce niveau du fait de l'augmentation de la perméabilité de la barrière endothéliale. Ils pourraient aussi représenter des extensions des thrombi plaquettaires à partir de la lumière du capillaire lésé^{165, 167}. Rarement, une expansion mésangiale, une nécrose inflammatoire, voire une prolifération extracapillaire sont observées. En immunofluorescence, des dépôts d'immunoglobuline G (IgG), d'IgM et de complément sont présents de façon très inconstante^{168, 169}.

Les lésions artériolaires et artérielles sont irrégulières et constituées de thromboses faites d'agrégats plaquettaires et de fibrine, associées à une prolifération cellulaire intimale. Contrairement aux angéites nécrosantes, il n'y a pas de réaction inflammatoire à l'intérieur et autour de la paroi vasculaire. Cette obstruction artériolaire entraîne une rétraction ischémique des glomérules en aval. Au maximum, une nécrose corticale est possible¹⁶⁵.

Des lésions semblables de la microcirculation ont été démontrées dans d'autres organes. Les lésions artérielles sont de pronostic moins favorable, une insuffisance rénale plus ou moins sévère pouvant persister après l'épisode initial^{162, 163}.

D'autres lésions, glomérulaires ou vasculaires chroniques, préexistantes, peuvent être découvertes à l'occasion du SHU et sont propres à chaque étiologie. L'existence, en revanche, d'une nécrose tubulaire aiguë sur la biopsie est de pronostic favorable¹⁷⁰.

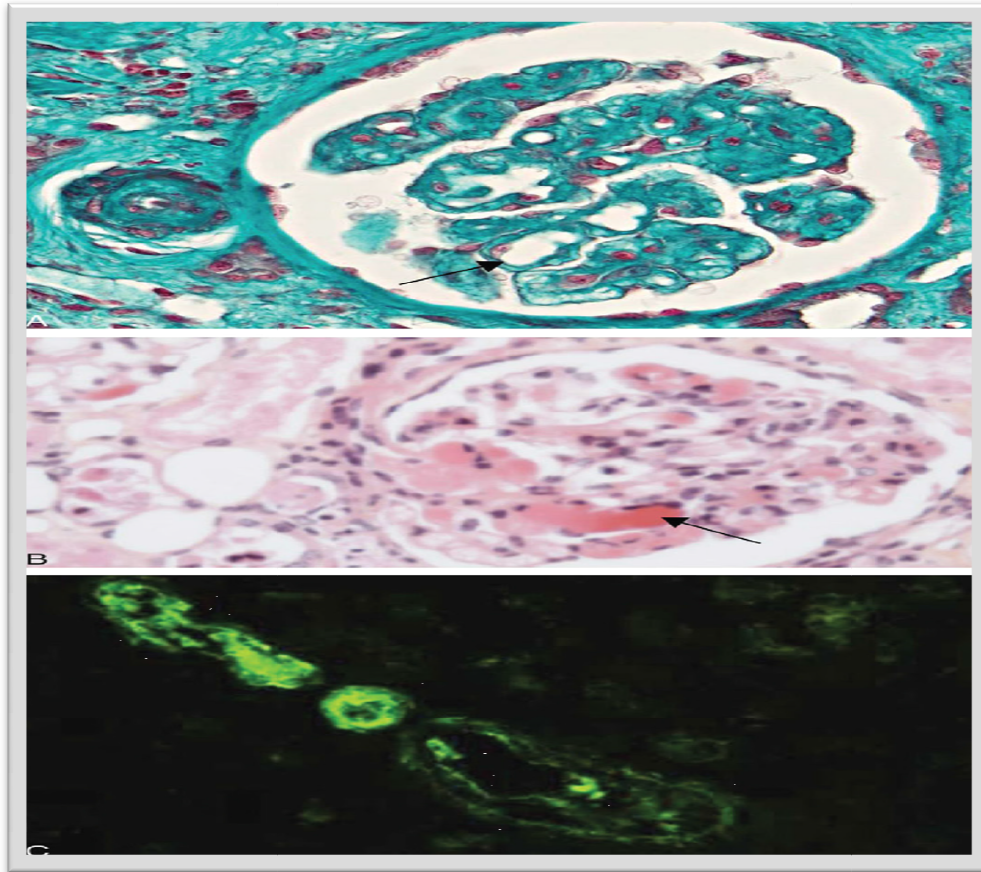


Figure 20¹⁴⁷ :Syndrome hémolytique et urémique.

- A. Microscopie optique. Aspect de microangiopathie thrombotique glomérulaire avec présence de doubles contours (flèche).
- B. Microscopie optique. Lésions de microangiopathie thrombotique glomérulaire avec présence de thromboses intracapillaires (flèche).
- C. Immunofluorescence avec sérum anti-fibrinogène : aspect de dépôts de fibrine artériolaires.

C-les microangiopathies secondaires

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont dites secondaires quand elles s'associent à un contexte particulier responsable en général de leur survenue. Il s'agit principalement des MAT associées à une grossesse, un contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), un cancer, un médicament ou une infection par le VIH. Les MAT secondaires représentent un groupe hétérogène de pathologies dont la présentation clinique est très dépendante du contexte associé. Il est donc important de savoir reconnaître ces contextes puisqu'ils conditionnent la prise en charge et le pronostic de façon majeure¹⁷¹.

Les MAT secondaires représentent encore un défi en termes de prise en charge. Si des progrès importants réalisés dans la compréhension des MAT obstétricales ont permis d'en améliorer le traitement et le pronostic, d'autres formes comme les MAT en contexte d'allogreffe de CSH ou celles secondaires à une chimiothérapie restent de mauvais pronostic. L'étude des mécanismes physiopathologiques doit se poursuivre, en association également avec une approche plus empirique cherchant à évaluer l'intérêt de nouvelles thérapeutiques à niveau de preuve faible, qui peuvent parfois permettre a posteriori d'envisager les mécanismes physiopathologiques en jeu¹⁷².

1-Syndrome de microangiopathie thrombotique au cours de la grossesse

Définition :

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du post-partum. Il peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT, mais aussi parfois d'un SHU ou d'un HELLP syndrome. Ces trois formes de MAT de la grossesse ont bénéficié ces dernières années d'avancées considérables dans le domaine de la physiopathologie et de la thérapeutique, grâce à des travaux issus de registres qui ont permis d'étudier un grand nombre de ces patientes au plan clinique et génétique. Si leur pronostic était historiquement mauvais, celui-ci s'est maintenant considérablement amélioré¹⁷².

a-Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome :

HELLP Il complique 0,2 à 0,8% des grossesses ¹⁷². Les patientes ayant présenté un HELLP syndrome sont à risque de présenter un nouvel épisode au cours d'une nouvelle grossesse. Il existe de plus une prédisposition familiale.

❖ Physiopathologie:

Il s'agit d'une MAT plus spécifique de la grossesse puisque sa physiopathologie est en rapport avec le placenta. Le HELLP syndrome correspond à l'acronyme anglais définissant ses principales caractéristiques cliniques : l'association d'une anémie hémolytique mécanique (hemolysis), d'une cytolyse hépatique (elevated liver enzymes) et d'une thrombopénie de consommation (low platelet count). Une coagulation intravasculaire disséminée est classiquement associée. Le HELLP syndrome est précédé d'un tableau de prééclampsie (hypertension artérielle gravidique et protéinurie) et/ou d'éclampsie (convulsion) dans 70 à 80 % des cas, survenant en seconde partie de grossesse¹⁷³.

En particulier, deux protéines à activité antiangiogénique la forme soluble de la protéine fms-like tyrosine kinase 1 et l'endogline soluble, qui sont respectivement des récepteurs du vascular endothelial growth factor (VEGF) et du transforming growth factor β (TGF β) sont produites en quantité excessive par le placenta chez les femmes développant une prééclampsie. Ces récepteurs circulants à activité antiangiogénique sont responsables d'un dysfonctionnement endothélial à l'origine du tableau d'éclampsie. Par ailleurs, des travaux expérimentaux ont rapporté le rôle important du 2-méthoxyestradiol, stéroïde impliqué dans le développement de la vascularisation placentaire, dans la physiopathologie de la prééclampsie¹⁷⁴ Ainsi, l'hypothèse actuelle est que la prééclampsie et le syndrome HELLP résulteraient au moins en partie d'une anomalie de la stéroïdogénèse placentaire en rapport avec un défaut d'aromatase, qui aboutit à un défaut de synthèse de précurseurs du 2-méthoxyestradiol ¹⁷⁵.

Un autre mécanisme physiopathologique commun à la prééclampsie et au syndrome HELLP serait l'existence de mutations de protéines de la voie alterne du complément, retrouvées chez 18% des patientes atteintes de pré éclampsie et 30% des syndromes HELLP¹⁷⁶.

❖ *Diagnostic :*

-Aspects cliniques et biologiques classique:

Au plan clinique, le syndrome HELLP pose la problématique importante de sa distinction avec le PTT, puisque la prise en charge dans le premier consiste en une extraction foetale, alors que dans le second il s'agit de réaliser une plasmathérapie. Le PTT chez la femme enceinte ayant une fréquence 100 fois plus faible que le syndrome HELLP, ce diagnostic est moins évoqué devant un tableau de MAT de la grossesse. Cependant, l'absence de critères diagnostiques spécifiques ne permet pas d'exclure que certains tableaux de syndrome HELLP puissent en fait correspondre à d'authentiques PTT ou SHU, en particulier dans les formes graves¹⁷⁷.

La MAT réalise au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse un syndrome clinico-biologique très évocateur, associant, à des degrés divers selon les formes cliniques, cinq groupes de signes définissant l'affection décrite il y a près de cent ans par Moschowitz ¹⁷⁸ : une anémie hémolytique de type mécanique, une thrombopénie, des signes d'atteinte rénale et du système nerveux central, et une fièvre¹⁷⁹,
^{180, 181}.

Le premier signe, l'hémolyse intravasculaire, comprend un test de Coombs négatif et une schizocytose significative à plusieurs occasions attestant du caractère microangiopathique de l'hémolyse¹⁸².

Le deuxième signe est une thrombopénie sévère puisque, en règle, les comptes plaquettaires sont toujours très bas dans la MAT, et il n'existe pas de stigmates de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les trois autres signes classiques sont bien moins fréquents : l'insuffisance rénale, les signes neurologiques déficitaires ou irritatifs et la fièvre¹⁸².

L'atteinte hépatique au cours du HELLP syndrome peut être grave et se compliquer d'un hématome sous-capsulaire du foie. Des cas de nécrose hépatocellulaire massive d'évolution fatale ont été décrits¹⁸².

Par conséquent, le diagnostic de MAT doit être envisagé dès qu'une hémolyse est associée à une thrombopénie sévère^{180,181,182}.

À ce jour, la clinique et la biologie standard ne semblent pas pouvoir distinguer clairement un PTT d'un syndrome HELLP sévère, et seule l'étude de l'activité d'ADAMTS13 permet a posteriori de porter le diagnostic de PTT, puisque dans les syndromes HELLP elle est typiquement normale ou modérément diminuée¹⁸³.

Ainsi, le syndrome HELLP est véritablement une microangiopathie de la grossesse, puisqu'il comprend un processus microangiopathique, une atteinte des petits vaisseaux, des hématies déformées, et une atteinte glomérulaire avec protéinurie et élévation de la pression artérielle¹⁸⁴.

-Aspects anatomopathologiques:

La MAT correspond à des lésions anatomopathologiques très caractéristiques sous la forme de thromboses multiples et étendues dans les reins, la peau et la moelle osseuse¹⁸⁵.

Ces thrombi ont la particularité d'être riches en plaquettes et en facteur von Willebrand^{186, 187}.

On objective une atteinte endothéliale avec images « en double contour » correspondant à des dépôts clairs sous-endothéliaux dans les capillaires glomérulaires. Les artérioles peuvent être le siège de lésions majeures dans la forme artériolaire¹⁸⁷. Dans le syndrome HELLP, les lésions anatomopathologiques sont essentiellement représentées au niveau rénal par la lésion caractéristique de la prééclampsie, l'endothéliose glomérulaire, sous la forme d'un gonflement de la cellule endothéliale, sans prolifération cellulaire ni dépôts significatifs en immunofluorescence¹⁸⁸.

Les lésions hépatiques décrites dans les rares études anatomopathologiques sont essentiellement des zones de nécrose périportale ou focale au sein desquelles on peut voir au niveau des sinusoides des thrombi constitués principalement de fibrine, et contenant peu de plaquettes et de facteur Willebrand¹⁸⁹.

Les artérioles sont normales, sauf dans le cas où la prééclampsie, accompagnée d'un syndrome HELLP, vient se surajouter à une hypertension artérielle chronique évoluée. Au niveau du placenta, les lésions sont évocatrices de phénomènes d'atteinte de la circulation placentaire, mais ne permettent pas de distinguer les différents types d'affections vasculaires responsables de ces anomalies d'hypoperfusion placentaire¹⁸⁵.

b-Purpura thrombotique thrombocytopenique :

❖ *Physiopathologie :*

Le PTT peut compliquer 1/25 000 à 1/198 000 grossesses, et les PTT associés à la grossesse représentent 10 à 30% des PTT observés chez les adultes, selon la distinction ou non des femmes en âge de procréer au sein des patientes dans les Registres. Dans tous les cas, le PTT associé à la grossesse est très souvent la première manifestation de la pathologie. Cette forte association entre le PTT et la grossesse peut être expliquée par l'âge et la prédominance féminine générale dans le PTT, et le déséquilibre progressif durant la grossesse entre les taux de FW qui augmentent et ceux d'ADAMTS13 qui diminuent¹⁹⁰.

La grossesse peut être un facteur déclenchant de PTT congénital, révélant un déficit sévère en ADAMTS13 jusqu'alors asymptomatique. Une mutation particulière, R1060 W, a été rapportée comme caractéristique de ces PTT congénitaux révélés à l'âge adulte au cours d'une grossesse. Cette mutation, hétérozygote ou homozygote, se rencontre chez les patients occidentaux alors qu'elle ne semble pas être retrouvée chez les patients asiatiques. Une hypothèse pourrait être que cette mutation s'associe à un taux résiduel d'ADAMTS13 suffisant pour prévenir des épisodes de PTT ; au cours de la grossesse cependant, les taux importants de FW dépasseraient les capacités limitées de clivage d'ADAMTS13, aboutissant à un épisode de PTT³³⁵.

❖ *-Diagnostic :*

Le diagnostic de PTT durant une grossesse est souvent difficile, car il survient souvent chez des patientes sans antécédents, et il n'est associé à aucun signe clinique ou biologique spécifique hormis un déficit sévère en ADAMTS13. Le mauvais pronostic du PTT en l'absence de traitement justifie qu'une patiente enceinte présentant une thrombopénie inexpliquée associée à une hémolyse soit considérée comme atteinte de PTT¹⁹².

c-Syndrome hémolytique et urémique :

❖ -Physiopathologie :

Au plan physiopathologique, la fréquence accrue du SHU durant le post-partum pourrait s'expliquer par l'activation du complément au moment de l'accouchement en rapport avec le stress induit par ce dernier (hémorragie, inflammation, libération de cellules fœtales dans la circulation maternelle, infection, etc.), alors que la régulation de la voie alterne est défectueuse. La grossesse est un facteur déclenchant important de SHU, puisque les SHU associés à une grossesse représentent 20% de l'ensemble des SHU¹⁹¹.

Le SHU au cours de la grossesse est une complication grave. L'atteinte rénale est sévère, avec une nécessité de recourir à la dialyse dans plus de 80% des cas à la phase aiguë, et un risque d'insuffisance rénale terminale dans plus de deux tiers des cas à un mois¹⁹².

Le SHU associé à une grossesse, comme le SHUa survenant hors contexte de grossesse, se caractérise par des mutations de gènes du complément dans près de 80% des cas¹⁹³.

2-Syndrome de microangiopathie thrombotique au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques :

La fréquence des MAT au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), varie de 6 à 39 %, ce qui s'explique surtout par des critères diagnostiques différents entre les études. Le délai de survenue par rapport à la greffe est de 44 jours, avec des extrêmes allant de 13 à 319 jours¹⁷².

a-Physiopathologie:

Les études menées depuis maintenant 15 ans ont permis de montrer clairement que la physiopathologie de cette forme de MAT est très différente de celle du PTT. En effet, alors que le PTT résulte d'un déficit sévère en ADAMTS13, le syndrome de MAT chez le patient allogreffé se caractérise par une activité d'ADAMTS13 normale ou du moins détectable¹⁹³.

Par conséquent, cette pathologie tend actuellement à être individualisée sur les plans non seulement thérapeutique et pronostique, mais aussi physiopathologique. Ce syndrome de MAT particulier est favorisé par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux¹⁹⁴.

Ils comprennent les conditionnements de la greffe comportant une irradiation corporelle totale et/ou du busulfan, les différentes infections survenant chez ces patients immunodéprimés, ou certains médicaments comme les anticalcineurines (ciclosporineA et tacrolimus) ,La maladie du greffon contre l'hôte aiguë de grade 2 à 4 semble également avoir un rôle majeur^{336,337} .

Ces facteurs déclenchant sagissent très probablement en induisant une agression endothéliale disséminée dont les mécanismes restent encore mal compris¹⁹⁵ .

b--Diagnostic:

Cliniquement, le diagnostic de MAT en contexte d'allogreffe peut être difficile car les critères diagnostiques habituels manquent de spécificité: les cytopénies et l'insuffisance rénale peuvent avoir des mécanismes multiples, des schizocytes peuvent se voir (en faible quantité cependant) au décours du conditionnement ou lors d'infections, et l'élévation des taux de LDH et de bilirubine peuvent être également multifactoriels¹⁹⁶ .

À l'inverse, le taux de créatinine plasmatique peut être faussement normal chez ces patients dénutris et en situation d'hypercatabolisme, ce qui peut masquer une insuffisance rénale en rapport avec le syndrome de MAT¹⁹⁷ .

L'activité d'ADAMTS13 n'a pas d'utilité dans ce contexte puisqu'elle est quasi toujours détectable, à l'inverse du PTT. Le diagnostic de MAT en contexte d'allogreffe de CSH est souvent fait avec retard ; par conséquent, une suspicion de MAT doit justifier la mise en route d'un traitement, même si le diagnostic n'est pas certain, afin de ne pas risquer un retard dans la prise en charge. D'autres marqueurs comme une protéinurie et une hypertension artérielle peuvent se révéler utiles¹⁹⁸ .

Une inefficacité transfusionnelle doit également faire évoquer le diagnostic de MAT. Enfin, des manifestations neurologiques peuvent s'observer, typiquement chez des patients traités par anti-calcineurines comme en particulier des encéphalopathies postérieures réversibles .En dehors de ce contexte, une atteinte cérébrale témoigne habituellement d'une forme sévère de MAT et/ou diagnostiquée à un stade tardif. Des atteintes digestives ainsi que des tableaux de polysérites ont également été rapportés Un aspect diagnostique et thérapeutique important est qu'une suspicion de diagnostic de MAT doit justifier la mise en

route d'un traitement, même si le diagnostic n'est pas certain, afin de ne pas risquer un retard dans la prise en charge¹⁹⁸.

3-Microangiopathies thrombotiques chez le sujet infecté par le VIH

Le syndrome de MAT est plus fréquent chez les sujets infectés par le VIH que dans la population générale. Par conséquent, il est indispensable de réaliser une sérologie VIH chez un patient avec un diagnostic récent de MAT¹⁷².

a-Physiopathologie:

❖ Physiopathologiques du PTT-VIH+

Les Caractéristiques physiopathologiques du PTT-VIH+ La survenue de manifestations auto-immunes chez les patients infectés par le VIH semblent dépendre de la profondeur du déficit immunitaire. Ainsi, les manifestations auto-immunes semblent plus fréquemment observées quand le taux de lymphocytes T CD4+ est supérieur à 0,2 G/l et que la charge virale n'est pas contrôlée^{199, 200}.

Cette observation permet d'expliquer que le PTT-VIH+, en rapport avec l'apparition d'anticorps anti-ADAMTS13, survient de façon prépondérante chez les patients les moins immunodéprimés, ayant un taux de lymphocytes T CD4+ en moyenne à 0,2 G/l²⁰¹. À l'inverse, la reconstitution immunitaire survenant après l'institution d'un traitement antirétroviral peut permettre la régression des manifestations auto-immunes en favorisant probablement la reconstitution des différentes sous-populations de lymphocytes T. Comme pour les thrombopénies immunologiques, des cas de PTT ayant guéri seulement après l'introduction d'un traitement antirétroviral ont été rapportés chez le patient infecté par le VIH²⁰².

Le diagnostic de PTT-VIH+ doit ainsi motiver l'introduction rapide d'une thérapie antirétrovirale efficace²⁰³.

❖ **Physiopathologie des MAT-VIH+ à ADAMTS13 détectable :**

Le mécanisme physiopathologique des MAT-VIH+ à activité ADAMTS13 détectable semble en rapport avec une dysfonction endothéliale diffuse au cours de laquelle les cellules endothéliales acquièrent un phénotype proagrégant. Celui-ci est caractérisé par une libération accrue de FW et d'autres molécules proagrégantes, et par l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales favorisant l'interaction entre celles-ci et les cellules sanguines, en particulier les leucocytes et les plaquettes. De plus, les cellules endothéliales au cours de l'infection par le VIH subissent un processus de sénescence accrue, associé à une plus grande sensibilité aux cytokines pro-inflammatoires, favorisant également l'activation de l'endothélium²⁰⁴.

Ces observations permettent de comprendre que les MAT-VIH+ à ADAMTS13 détectable, contrairement aux PTT-VIH+, s'installent progressivement et à des stades tardifs de l'infection. Le VIH peut induire une dysfonction endothéliale directe à travers la sécrétion de protéines virales comme Tat ou la gp120, ou par l'intermédiaire de cytokines libérées par les cellules mononucléées en réponse au virus. Certaines infections opportunistes ayant un tropisme endothélial, Comme le CMV, ont également été associées à la survenue d'une MAT chez le patient infecté par le VIH. Le mécanisme impliqué pourrait être une infection des cellules endothéliales par le CMV, avec pour conséquence une lésion et une activation de l'endothélium^{205, 206}.

b-Diagnostique:

❖ **Caractéristiques cliniques des microangiopathie thrombotique-VIH+:**

Les patients atteints d'un PTT-VIH+ ont une présentation clinique proche de celle des patients ayant un PTT idiopathique. En particulier, la fréquence de l'atteinte cérébrale et de l'insuffisance rénale et la profondeur des cytopénies sont comparables entre ces deux populations. Comme pour le PTT idiopathique, certaines ethnies (noirs africains et antillais) sont plus à risque de développer un PTT VIH+²⁰⁷, sans que l'on sache clairement si cela est en rapport avec une incidence accrue de l'infection par le VIH dans ces populations ou avec une susceptibilité génétique.

Les antécédents de pathologie opportuniste sont moins fréquents que chez les patients VIH+ atteints d'une MAT avec activité d'ADAMTS13 détectable. Ces derniers ont de multiples antécédents de pathologies opportunistes : pneumocystose pulmonaire, infection à CMV, sarcome de Kaposi, candidose digestive, toxoplasmose cérébrale, cryptosporidiose, zona, lymphome et maladie de Castleman multicentrique^{208,209,210, 211}.

De plus, le déficit immunitaire est moins profond chez les patients atteints de PTT-VIH+ que chez les patients atteints de MAT avec activité ADAMTS13 détectable^{212,213,214}. Par conséquent, un diagnostic de MAT doit inciter à rechercher systématiquement une infection par le VIH qui aurait pu être asymptomatique jusqu'alors. Un PTT-VIH+ peut ainsi révéler l'infection par le VIH chez deux patients sur trois²⁰⁸, Par ailleurs, le PTT-VIH+, comme le PTT idiopathique, se caractérise par son installation brutale, alors que chez les patients ayant une MAT avec activité ADAMTS13 détectable, le tableau s'installe plus progressivement, parfois sur plusieurs semaines. Dans ce cas, les cytopénies sont souvent multifactorielles. Elles peuvent ainsi avoir une composante centrale, dans le cadre par exemple d'une dysmyélopoïèse liée au VIH (qui témoigne d'une infection par le VIH avancée), d'une toxicité médicamenteuse, d'un syndrome hémophagocytaire ou d'une hémopathie maligne. Ces situations soulignent la difficulté du diagnostic de MAT dans le contexte d'une infection VIH à un stade avancé, où de multiples diagnostics associés ou différentiels doivent être évoqués. Ainsi, le groupe de l'Oklahoma rapporte que 4 sur 6 patients ayant un diagnostic initial de PTT-VIH+ avaient finalement un autre diagnostic (un cas de sarcome de Kaposi et trois cas d'hypertension artérielle maligne)²¹⁵.

Enfin, les MAT-VIH+ avec activité ADAMTS13 détectable s'associent à une insuffisance rénale plus importante, alors que la fonction rénale au cours des PTT-VIH+ est le plus souvent normale ou modérément altérée. Certains auteurs ont d'ailleurs porté le diagnostic de SHU chez ces malades, en montrant que ces formes de MAT surviennent classiquement à un stade plus évolué de l'infection et s'associe à un pronostic plus péjoratif^{216, 217}. Par analogie avec le SHU atypique^{218, 219}, il n'est pas exclu que le système du complément puisse avoir un rôle dans la physiopathologie des MAT à activité d'ADAMTS13 détectable chez le patient infecté par le VIH. Cette hypothèse prometteuse reste à explorer. L'incidence d'un déficit sévère en ADAMTS13 au cours des MATVIH+ est difficile à

estimer à partir des données de la littérature ; elle peut de plus varier en fonction du type de recrutement et parfois de la technique utilisée pour étudier l'activité d'ADAMTS13^{220, 221}.

4-microangiopathie thrombotique survenant au cours de cancer

a--Physiopathologie:

La physiopathologie des MAT au cours des cancers est mal connue. Elle pourrait être liée à des microembolies tumorales métastatiques, qui pourraient obstruer les vaisseaux de la microcirculation, et favoriser ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. Les mucines sécrétées au cours de certains adénocarcinomes, en favorisant l'expression de protéines proagrégantes et procoagulantes à la surface des leucocytes et des plaquettes (P- et L-sélectines, cathepsine G, P-selectin glycoprotein ligand-1), pourraient favoriser la formation de thrombi²²².

Cette observation intéressante pourrait ainsi expliquer le surcroît d'incidence de MAT au cours des adénocarcinomes. L'activité d'ADAMTS13 dans ce contexte est le plus souvent normale ou modérément diminuée. Quelques cas de déficit sévère en ADAMTS13 acquis ont été rapportés mais restent rares^{223, 224, 225} et suggèrent un mécanisme paranéoplasique. Cependant, la présentation clinique et le pronostic semblent identiques dans les MAT associées au cancer en présence ou non d'une activité ADAMTS 13 détectable.

b-Diagnostique :

Le tableau clinique s'installe progressivement, à la différence du PTT idiopathique, avec une altération de l'état général associant une anorexie, une perte de poids et une asthénie marquée^{226, 227}.

L'atteinte cérébrale et l'insuffisance rénale en rapport avec la MAT sont rares. Par contre, il existe typiquement des érythroblastes circulants et une coagulation intravasculaire disséminée. Ces deux manifestations, assez caractéristiques car absentes dans les autres formes de MAT, doivent donc faire évoquer l'existence d'un cancer sous-jacent le plus souvent étendu. Le myélogramme peut d'ailleurs retrouver des cellules extra-hématopoïétiques²²⁸.

Au plan biologique, la thrombopénie est moins sévère que lors d'un PTT idiopathique. Une CIVD est retrouvée chez environ un tiers des patients, particulièrement en cas de cancer de la prostate, et se complique souvent de manifestations hémorragiques sévères^{227, 228}. L'atteinte rénale est absente ou modérée au cours des MAT associées aux cancers. Il existe cependant une exception que sont les MAT survenant au cours des cancers de la prostate et qui se présentent sous la forme d'un tableau s'apparentant à celui d'un SHUa, avec une atteinte rénale sévère²²⁸.

Une des caractéristiques biologiques qui doit permettre au clinicien d'évoquer un cancer devant un syndrome de MAT est l'existence d'une érythromyélocytémie, quasi constante. L'analyse du myélogramme ou de la biopsie ostéomédullaire montre dans environ 80% des cas des métastases médullaires. Il existe de rares cas de myélofibrose et, de manière encore plus anecdotique dans la littérature, des cas de nécrose médullaire^{227,228,229}.

5-Syndrome de microangiopathie thrombotique associé à un médicament ou un toxique

De nombreux médicaments peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome de MAT²³⁰,

Différents médicaments utilisés en cancérologie peuvent déclencher un syndrome de MAT, comme la mitomycine C, la gemcitabine et les antagonistes du VEGF²³¹.

La mitomycine C est le plus classique d'entre eux, bien que son utilisation soit actuellement plus rare. La fréquence de survenue d'une MAT après traitement par mitomycine C varie de moins de 2 à 10% et paraît dose-dépendante (au-delà de 50 à 70 mg). Ce tableau s'installe 4 à 8 semaines après la dernière injection de mitomycine C, et se caractérise par une hypertension artérielle et un œdème pulmonaire lésionnel. À l'opposé, l'atteinte cérébrale et la fièvre sont rares.

L'activité d'ADAMTS13 est normale ou modérément abaissée. La prise en charge comprend l'arrêt total et définitif du Médicament, et la réalisation d'échanges plasmatiques. L'efficacité de ces derniers est le plus souvent médiocre et le pronostic de ce type de MAT est généralement péjoratif²³¹.

Les MAT associées à la gemcitabine relèvent également d'un mécanisme dose-dépendant (20 g/m²), bien qu'un mécanisme immunoallergique ait également été suggéré. La

fréquence est de 0,015% des patients traités par gemcitabine. La durée médiane de traitement est de 5-8 mois et les signes se développent 1 à 2 mois après la dernière injection. Le tableau de MAT associe une bicytopenie et une insuffisance rénale.

L'activité ADAMTS13 est normale ou modérément diminuée²³².

La réponse à la plasmathérapie est moyenne. Le pronostic est variable selon les séries, avec des taux de mortalité allant de 10 à 70 %, qui dépendent également du pronostic de la pathologie sous-jacente.

Le syndrome de MAT induit par les antinéoplasiques n'est pas toujours dose-dépendant. Des tableaux de MAT induits Par un mécanisme immunoallergique ont été rapportés avec l'oxaliplatine.

Le ciblage de la voie du VEGF a été une révolution dans la prise en charge thérapeutique des patients cancéreux. Les agents anti-VEGF comprenant des anticorps dirigés contre le VEGF (bévacizumab, Avastin1), des récepteurs solubles (VEGF Trap, aflibercept) et des inhibiteurs tyrosines kinases des récepteurs du VEGF (VEGFR-1,-2, 3 ; sunitinib, sorafénib, pazopanib, axitinib.) Les agents anti-VEGF sont responsables d'HTA (deux tiers des patients) et de Protéinurie (un tiers des patients), parfois considéré s comme marqueurs cliniques d'efficacité thérapeutique [64–Plusieurs agents anti-VEGF, comme le bévacizumab le sunitinib et l'aflibercept,³²² sont responsables d'un tableau de MAT caractérisé par une insuffisance rénale au premier plan, associée à une protéinurie. Ces observations, associées à celles réalisées à partir de modèles animaux pour lesquels le gène du VEGF a été inactivé, soulignent l'importance du VEGF dans le contrôle de l'homéostasie vasculaire²³³.

Les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine A et tacrolimus) induisent un tableau de MAT de manière dose-dépendante, qui se caractérise par l'installation progressive d'une insuffisance rénale et d'une hypertension artérielle, parallèles à la thrombopénie périphérique et à l'anémie hémolytique mécanique. Des travaux ont étudié l'effet proagrégant des anticalcineurines. La ciclosporine A est capable de réduire l'activité de la protéine C par le complexe thrombine–thrombomoduline à la surface de cellules endothéliales issues de veines ombilicales humaines. Elle inhibe la production de prostaglandine I2, à des doses représentant la limite supérieure des doses thérapeutiques. La ciclosporine A augmente la synthèse de thromboxane A2 chez les transplantés rénaux ayant développé une néphrotoxicité chronique.

Enfin, la ciclosporine A favorise l'agrégation des plaquettes induite par l'adrénaline, le collagène et l'adénosine diphosphate. Le tacrolimus est capable d'induire la libération de différentes cytokines activant l'endothélium. De plus, le tacrolimus favorise la libération de grandes quantités d'endothéline, qui est un puissant vasoconstricteur. Cette protéine est en particulier responsable de la vasoconstriction de l'artère rénale afférente, entravant le passage des globules rouges et des plaquettes à ce niveau. L'arrêt des anticalcineurines représente le meilleur traitement de ce type de MAT. Une récurrence du tableau de MAT à la réintroduction des anticalcineurines est classique²³³.

Des tableaux de MAT ont été décrits en association aux antiagrégants plaquettaires de la classe des thiéno-pyridines : ticlopidine, clopidogrel et prasugrel. En 2011, la Food and Drug Administration a comptabilisé 97 cas de MAT associées à la ticlopidine, 197 associés au clopidogrel et 14 associés au prasugrel. Des authentiques PTT, associés à un déficit sévère en ADAMTS13 lié à des anticorps anti-ADAMTS13, ont été décrits chez des patients traités par ticlopidine, typiquement 3 à 14 jours après la prise du médicament. Les anticorps inhibent ADAMTS13 indépendamment du médicament, ce qui suggère que ce sont des autoanticorps et non des anticorps immunoallergiques. Une étude a par ailleurs rapporté l'effet cytotoxique de la ticlopidine ou ses métabolites sur l'endothélium, qui aboutit à un processus d'apoptose. Le pronostic est en règle bon sous échanges plasmatiques, avec un taux de réponse aux échanges plasmatiques de plus de 80 %, et les rechutes sont rares. Les MAT associées au clopidogrel ont davantage un profil de SHU puisque l'activité ADAMTS13 est détectable et que l'insuffisance rénale est sévère. Ce tableau s'installe dans les trois mois qui suivent le début du traitement, et parfois dans les premiers jours, ce qui suggère une toxicité directe du clopidogrel sur l'endothélium plutôt qu'un mécanisme immunologique. La réponse aux échanges plasmatiques est moins bonne et les rechutes plus fréquentes. Les mécanismes du syndrome de MAT associé à la prise de prasugrel restent encore à préciser²³³.



PARTIE 3 :

LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :



Les PTT et les SHU relèvent d'un traitement d'urgence par échanges plasmatiques, éventuellement associé à une corticothérapie, et d'un bilan étiologique préalable rigoureux. Une des difficultés en réanimation porte sur l'existence fréquente d'autres formes de MAT dont le traitement repose non sur les échanges mais sur celui de leur cause, une conduite à tenir pratique pour les premiers jours de la prise en charge par les réanimateurs est réalisé avant qu'un contact avec un centre expérimenté, hautement recommandé dans cette pathologie, soit établi²³⁴.

I-ÉLIMINATION DES MAT NE RELEVANT PAS DES ECHANGES PLASMATIQUES :

Une fois le diagnostic de MAT établi, il conviendra de se demander si celle-ci est secondaire à une cause identifiable relevant d'un traitement spécifique²³⁵.

L'hypertension artérielle maligne, éventuellement dans le cadre d'une crise sclérodermique, ne relève pas d'échanges plasmatiques mais d'un contrôle strict de la pression artérielle pour arrêter le processus de microangiopathie. Néanmoins, il peut parfois être difficile de différencier une HTA maligne avec MAT secondaire (néphroangiosclérose maligne), d'une MAT dont l'atteinte rénale est responsable d'une HTA sévère. En cas d'HTA maligne supposée, il faudra donc être particulièrement attentif à l'extinction des signes d'hémolyse après 24–48 heures de contrôle tensionnel, sans quoi le diagnostic devra être reconsidéré²³⁵.

La grossesse et le post-partum constituent une situation favorable au déclenchement des MAT quelle qu'en soit la physiopathologie initiale. En face d'un tableau biologique de MAT, toute la difficulté est de déterminer s'il s'agit d'une « authentique » MAT de type PTT/SHU ou d'une prééclampsie ou d'un HELLP syndrome. Dans cette situation, l'extraction du fœtus est le traitement d'urgence, et les échanges plasmatiques ne seront instaurés qu'en présence de signes neurologiques majeurs, ou en l'absence d'amélioration au troisième jour de la délivrance²³⁵.

Les patients transplantés rénaux peuvent présenter des stigmates de MAT au cours d'un rejet aigu vasculaire, d'une toxicité des anticalcineurines ou du sirolimus, ou lors d'une récurrence de SHU sur le transplant. Après discussion avec un néphrologue transplanteur, il

pourra être proposé la réalisation d'échanges plasmatiques, une modification du traitement immunosuppresseur, ou un traitement spécifique du rejet ou du SHU²³⁵ .

La mortalité des patients développant des signes de MAT, après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, même traités par plasmaphérèse, est très élevée²³⁵ .

L'origine de la MAT est souvent multifactorielle : toxicité médicamenteuse, réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ou infections opportunistes. La cause du décès est fréquemment attribuée à un sepsis. Il est donc déconseillé de recourir aux échanges plasmatiques pour ces patients²³⁵ .

II-MAT RELEVANT DES ECHANGES PLASMATIQUES :

Le PTT liées à une anomalie de l'activité de la protéase ADAMTS-13 et le SHU atypique lié aux anomalies du complément ou typique avec diarrhées entraînées par un germe sécréteur de vérotoxine, Ces pathologies chez l'adulte relèvent toutes d'échanges plasmatiques en urgence, même pour les SHU typiques associés aux diarrhées contrairement à ceux de l'enfant où un traitement conservateur suffit. Cette dernière affirmation repose sur la difficulté en urgence de rapporter une diarrhée au cours d'une MAT à une colite due à un germe sécréteur de vérotoxine plutôt qu'à une atteinte ischémique rentrant dans le cadre de la MAT elle-même, ainsi que sur de bons arguments démontrant le bénéfice chez l'adulte des échanges même en cas de SHU typique²³⁶ .

Certaines formes secondaires de MAT relèvent aussi des échanges plasmatiques : MAT liés aux médicaments, MAT des cancers pour lesquels il n'est pas facile de déterminer si la MAT est secondaire au cancer ou au traitement anticancéreux ou à l'irradiation²³⁵ .

III-BILAN A REALISER AVANT TOUT TRAITEMENT :

Lorsque les diagnostics différentiels ou les causes de MAT ne relevant pas des échanges ont été écartés, la nécessité de réaliser les échanges est donc urgente. Un bilan à visée étiologique des différentes formes de PTT/SHU/MAT secondaires doit cependant impérativement être réalisé avant tout échange ou perfusion de plasma. En effet, le début d'un de ces traitements rend ininterprétable tout prélèvement biologique ultérieur. Le traitement devra être débuté sans attendre les résultats des examens qui peuvent parfois revenir plus d'une semaine après leur envoi²³⁵ .

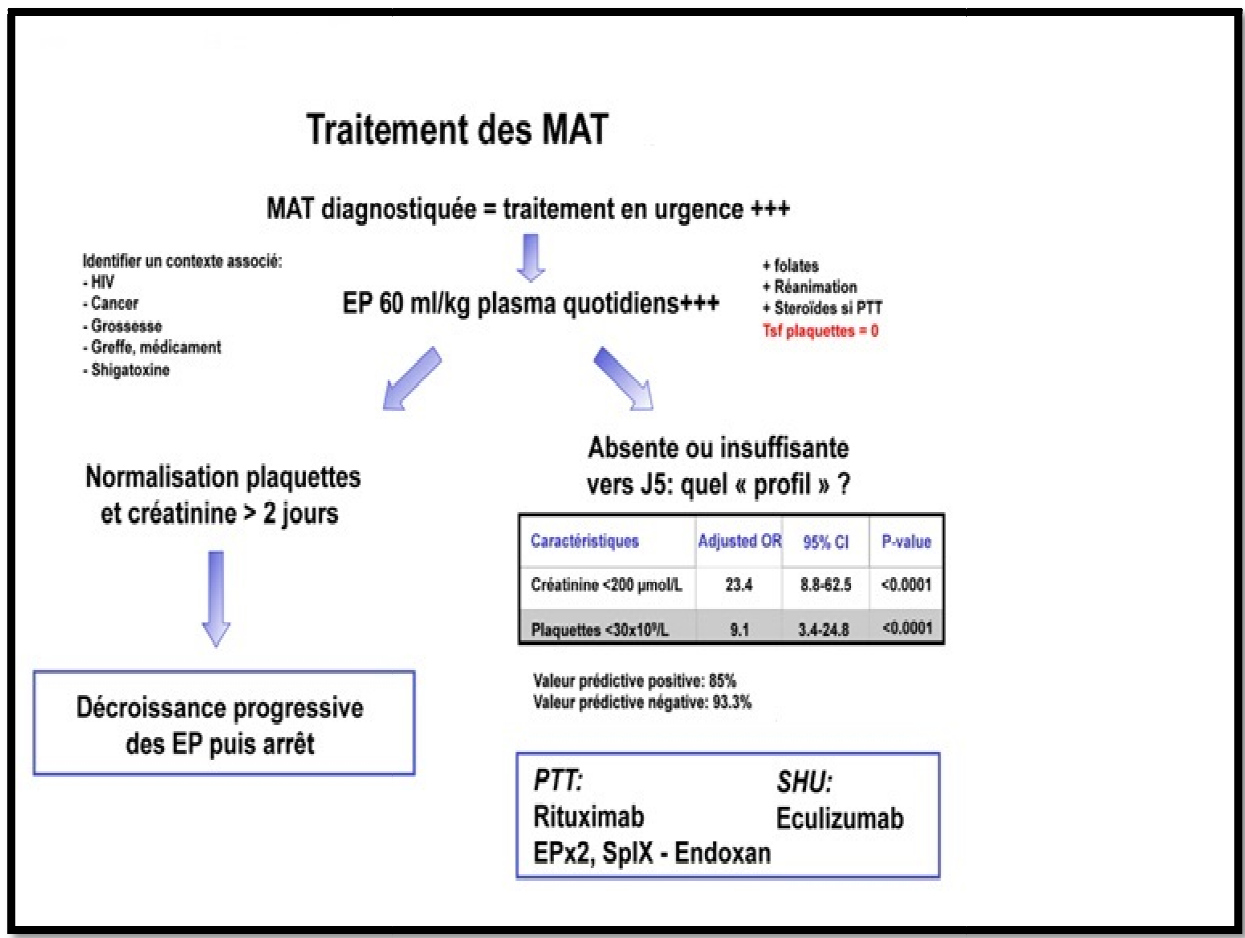


Figure 21: Stratégie thérapeutique devant Traitement des MAT³²³

A-purpura thrombotique thrombocytopénique :

Le traitement du PTT est toujours une urgence .La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et l'évolution potentiellement grave de celles-ci doivent faire préférer une hospitalisation en unité de soins intensifs jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à $50 \times 10^9/l$.²³⁷

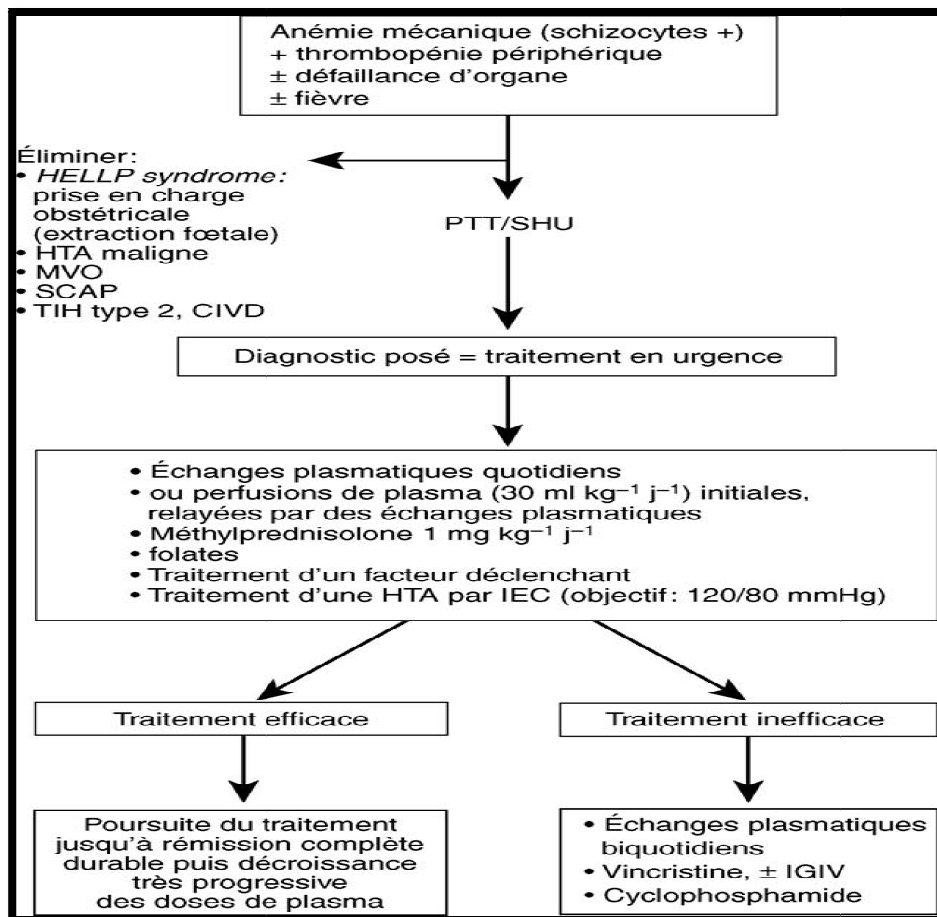


Figure 22²³⁸: Stratégie thérapeutique devant une PTT

purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT); IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* ; MVO : maladie veino-occlusive ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; IGIV : immunoglobulines par voie intraveineuse.

a-Plasmathérapie :

Chez l'adulte, le traitement repose actuellement sur la réalisation d'échanges plasmatiques^{239, 240}, qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc

d'ADAMTS13). Si ceux-ci ne peuvent être réalisés en urgence, des perfusions de grands volumes de plasma (30 ml/kg par jour) pourront être débutées²⁴¹.

L'efficacité des EP au cours des PTT idiopathiques est expliquée par l'épuration plasmatique des anticorps anti ADAMTS13 et l'apport de la protéase déficiente via l'infusion de PFC (plasma frais congelé)^{242, 243}.

Dans les formes familiales de PTT, l'infusion seule de PFC suffit à corriger le niveau d'activité d'ADAMTS 13^{244, 245}.

Les perfusions de plasma à de telles posologies sont cependant responsables de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité²⁴⁶.

L'augmentation de la pression oncotique plasmatique peut elle-même aggraver l'insuffisance rénale. Ainsi, si les seules perfusions de plasma permettent parfois de traiter les PTT sans inhibiteur plasmatique détectable, les PTT associés à un inhibiteur plasmatique nécessitent rapidement des échanges plasmatiques permettant d'apporter des volumes importants de plasma, pendant parfois plusieurs semaines. Furlan a rapporté que les échanges plasmatiques pourraient stabiliser le titre de l'inhibiteur chez certains patients, et ainsi empêcher son augmentation²⁴⁷.

Dans tous les cas, le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation stable du chiffre de plaquettes ($> 150 \times 10^9/L$ pendant au moins 48 heures). Les taux de réticulocytes et de LDH doivent être en cours de décroissance. La durée du traitement peut être très variable. Plusieurs dizaines d'échanges plasmatiques peuvent parfois être nécessaires. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques doit être progressive. Une reprise évolutive doit motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens²⁴⁸.

L'étude du titre de l'inhibiteur d'ADAMTS13 en fin de traitement d'attaque devrait permettre, dans l'avenir, de mieux Adapter la cinétique de décroissance du traitement, et d'anticiper les épisodes d'aggravation²⁴⁹.

Chez l'enfant, la seule option thérapeutique efficace de manière curative mais aussi préventive sur les poussées de PTT est la plasmathérapie dont la fréquence sera guidée par la tolérance du fond chronique de la maladie²⁵⁰.

La dose recommandée de l'échange est entre 40 et 60 ml/kg de poids corporel compensée par du PFC. Une compensation du premier tiers du volume d'échange par de l'albumine permet d'anticiper une pénurie de PFC, notamment chez les patients ayant un groupe sanguin rare. Le rythme proposé est d'un échange quotidien la première semaine. Sur un plasma filtre, un débit sanguin de 150 ml/min permet de réaliser l'échange de 4 000 ml en deux heures. Ce débit requiert l'insertion d'un cathéter double lumière de type épuration extrarénale, L'anticoagulation du circuit est théoriquement problématique chez des patients thrombopénique. L'amorçage du circuit peut se faire avec de l'héparine non fractionnée comme pour une séance d'hémodiafiltration classique²³⁵.

Compte tenu de la durée brève de la séance d'échange, l'anticoagulation pendant cette période par de l'héparine

Intraveineuse ou dans le circuit à la dose de 500 UI/h paraît un risque acceptable. Plusieurs complications des échanges sont à anticiper.²³⁵

Comme pour toute circulation extracorporelle avec cathéter intraveineux, les risques hémorragiques et surtout infectieux, favorisés par l'immunodépression induite par les échanges, sont au premier plan. L'apport de PFC peut se compliquer de réactions allergiques allant de frissons, hyperthermie isolée n'imposant pas l'arrêt de la séance jusqu'à des formes avec retentissement hémodynamique. La première séance est souvent à ce titre la plus mal tolérée : c'est pourquoi, certaines équipes proposent une prémédication systématique par de la polaramine. Le risque de Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) n'est pas non plus négligeable et augmente théoriquement linéairement avec le nombre de PFC perfusés²⁵⁰.

L'apport de citrate par le PFC peut se compliquer d'une alcalose métabolique, d'une hypocalcémie et d'une Hyperphosphorémie. Lorsque les échanges plasmatiques ne sont pas réalisables dans les 24 premières heures du diagnostic, il est recommandé de perfuser du PFC à la dose de 20 à 40 ml/kg, mais cela expose au risque de surcharge vasculaire d'autant plus qu'il existe une atteinte rénale. Cette perfusion doit être considérée comme un traitement d'attente en attendant la réalisation des échanges²³⁵.

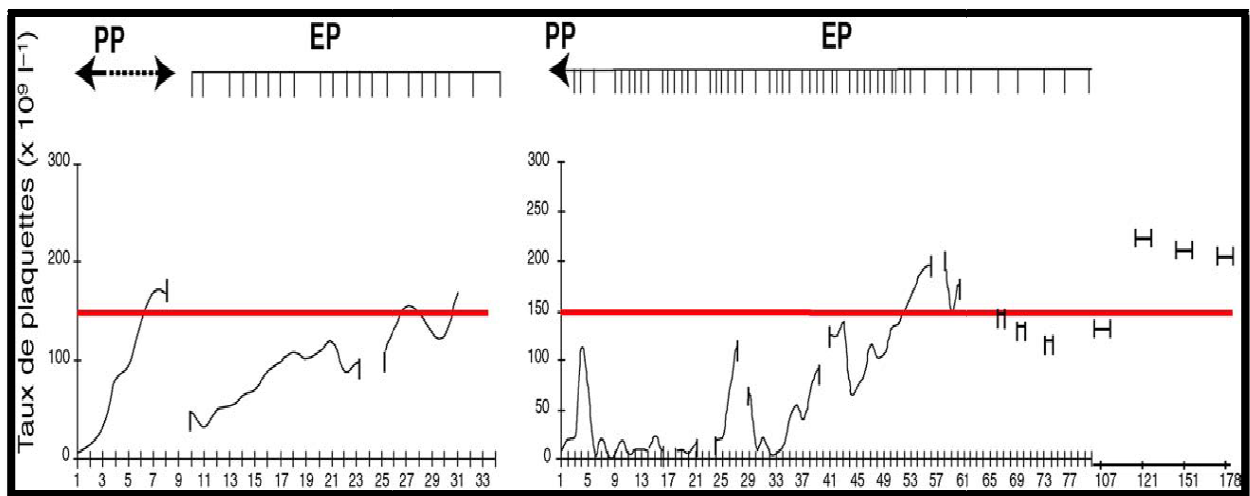
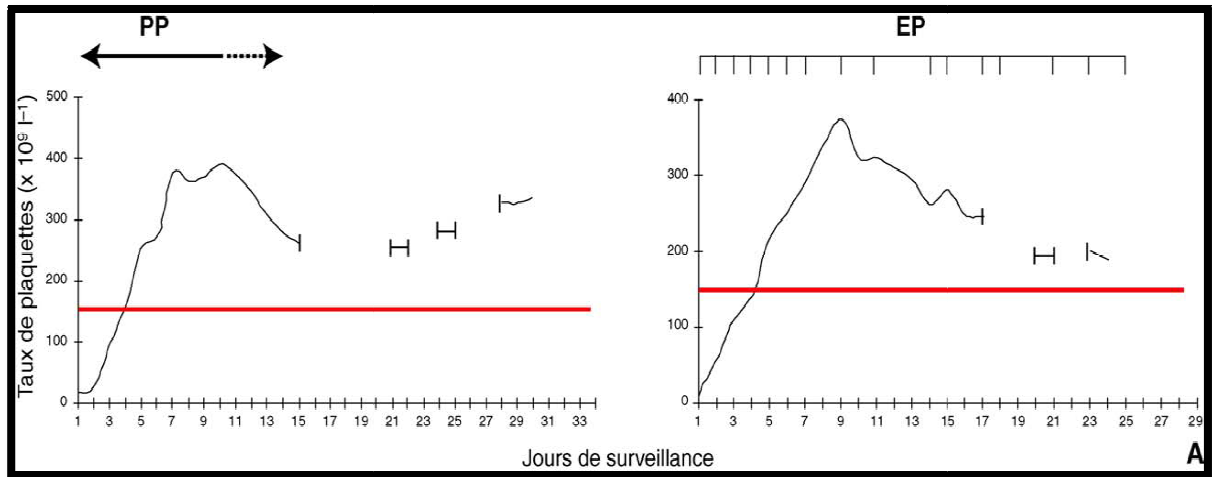


Figure 23²⁵⁰ : Évolution du taux de plaquettes en fonction de l'existence d'un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS13.

Tous les patients représentés sur cette figure avaient un taux d'ADAMTS13 indétectable (< 5 %). En l'absence d'inhibiteur (A), la réponse au traitement est souvent précoce et durable. À l'inverse, la présence d'un inhibiteur (B) s'associe plus souvent à des épisodes d'aggravation malgré un traitement intensif (données du Réseau d'étude des MAT de l'adulte). PP : perfusions de plasma ; EP : échanges plasmatiques. En pointillés : décroissance des doses de plasma.

b-Traitements associés :

Différents traitements ont été proposés en association aux échanges plasmatiques. Les corticoïdes à fortes doses ont été rapportés comme efficaces dans 56 % des PTT purement hématologiques.²⁵¹

Il n'existe cependant pas d'étude randomisée permettant de démontrer clairement leur efficacité.

La corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par jour d'équivalent prednisolone est utilisée par la plupart des équipes en association avec les échanges sauf en cas de microangiopathie secondaire à une prise médicamenteuse ou une infection par germe sécréteur de vérotoxine²³⁵.

Les antiagrégants plaquettaires sont couramment utilisés puisqu'il existe dans le PTT (comme dans toutes les MAT) une hyperagrégabilité plaquettaire²⁵². Ils augmentent cependant le risque de saignement.²⁵³

Ils sont généralement introduits lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50×10^9 l⁻¹. Les autres traitements comme les perfusions d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline ou de vitamine E sont inutiles et parfois dangereux. Certaines études ont rapporté l'efficacité des colonnes de protéine A staphylococcique, en particulier chez des patients Présentant un PTT dans un contexte de cancer²⁵⁴.

c-Traitement symptomatique :

Une supplémentation par folates sera systématiquement réalisée chez ces patients ayant une régénération médullaire importante. Des transfusions de concentrés érythrocytaires seront réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 g/dL. En l'absence de saignement grave, les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées car elles risqueraient d'entretenir et même de majorer la formation de microthrombi²⁵⁵.

Le traitement d'un éventuel facteur déclenchant est indispensable²⁵⁶.

Des mesures de réanimation devront être systématiquement proposées en cas de besoin. Ainsi, des séances d'épuration extrarénale seront proposées dans les situations où l'atteinte rénale est sévère. Une défaillance respiratoire devra motiver un transfert précoce en réanimation afin de mettre en route une ventilation si possible non invasive afin d'éviter une

intubation, particulièrement dangereuse dans ce contexte (risque hémorragique et infectieux)²⁵⁰.

d-Poursuite du traitement :²³⁵

En cas de réponse aux échanges, la modalité de leur diminution et arrêt n'est pas codifiée. La rémission est généralement définie par la normalisation deux jours de suite du nombre de plaquettes et la disparition des signes neurologiques. Il n'existe aucun consensus concernant l'arrêt des échanges, seuls peuvent être proposés ici les avis de quelques experts :

- certains auteurs recommandent une décroissance progressive après un minimum de sept jours consécutifs d'échanges et d'obtention de la rémission : le rythme peut alors passer à trois échanges par semaine pendant deux

Semaines, puis à deux échanges par semaine pendant deux semaines puis à un échange par semaine pendant Encore deux semaines avant d'arrêter les échanges ;

- selon l'expérience de George, les échanges plasmatiques peuvent être interrompus dès l'obtention de la rémission, suivis d'une surveillance bihebdomadaire attentive. La reprise des signes de MAT impose une reprise ou une réintensification des échanges. La décroissance de la corticothérapie est débutée après deux semaines de rémission. En l'absence d'amélioration après quatre à sept jours d'échanges, la stratégie thérapeutique sera rediscutée.

e-Purpuras thrombotiques thrombocytopénique réfractaires :

Suivant les études, une MAT est considérée réfractaire en l'absence de réponse après 7 jours à 3 semaines d'EP quotidiens^{257, 258, 259}.

Ce traitement permet d'obtenir une guérison dans près de 80 % des cas. Chez les patients réfractaires, des échanges plasmatiques biquotidiens peuvent être réalisés, en association à des injections hebdomadaires de vincristine (1,5 à 2 mg)^{260, 261} L'efficacité rapportée serait de 73 %, Le mécanisme d'action de la molécule serait un effet immunosuppresseur ainsi qu'un potentiel rôle immunomodulateur au niveau de la paroi endothéliale. Le schéma d'administration de la molécule varie entre les différentes équipes, le plus fréquemment utilisé consistant en une injection hebdomadaire, répétée de deux à six fois selon la réponse²⁶¹. Le

délai de réponse varie entre quatre et neuf jours, des cas de rémission prolongée ont été rapportés²⁶².

Des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (0,5 g kg⁻¹ j⁻¹, 4 jours) ont été rapportées comme efficaces par certains auteurs.²⁶³

Cependant, la réalisation simultanée d'échanges plasmatiques rend leur utilisation et l'évaluation de leur efficacité difficiles. En l'absence de réponse, chez les patients présentant des signes neurologiques malgré un traitement intensif Par échanges plasmatiques, un traitement par cyclophosphamide a pu être proposé²⁶⁴.

Les doses utilisées de cyclophosphamide varient entre 500 mg et 1 g en bolus mensuels ou entre 50 et 100 mg par jour per os pour une durée variable. Le délai d'action est variable, mais semble de quelques jours à deux semaines. Les effets indésirables sont une toxicité médullaire, vésicale, digestive et gonadique, habituellement modérée aux doses utilisées²⁶⁵.

f- La Rechute:

Une rechute peut survenir dans 20 à 30% des cas. À la phase aiguë, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités qu'au diagnostic, et le rituximab est associé dans un nombre croissant de cas²⁶⁶, Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Son mécanisme d'action est complexe (apoptose, cytotoxicité médiée par le complément et/ou cytotoxicité cellulaire médiée par le complément)²⁶⁷.

Chez les patients présentant des rechutes à répétition, une splénectomie peut également être proposée en rémission. Chez les patients adultes conservant un déficit sévère en ADAMTS13 en rémission, des perfusions de rituximab peuvent se discuter, compte tenu du risque de rechute important²⁶⁸.

g-Perspectives thérapeutiques :

Dans les années à venir, de nouveaux médicaments issus d'une meilleure compréhension de la physiopathologie du PTT devrait complètement compléter l'arsenal thérapeutique, Ceux-ci inclus²⁶⁸ :

Le N-acétylcystéine réduire les multimères de mucine, a été proposé comme adjuvant de traitement pour TTP parce que les multimères vWF ont une certaine commune caractéristique structurale avec des multimères de mucine En effet,²⁶⁹

Le NAC va réduire les multimères de FVW, décroître leur taille, va rapidement dégrader les multimères ultra-larges de FVW, mais va également inhiber le FVW dépendant de l'agglutination des plaquettes et de l'adhésion du collagène. Quelques cas cliniques de PTT d'évolution défavorable sous traitement immunosuppresseurs et plasmathérapie qui se sont améliorés sous NAC ont été rapportés^{270, 271}.

Ces résultats encourageants ont permis la mise en route d'une étude pilote actuellement en cours d'inclusion, qui va s'intéresser à l'efficacité et à la tolérance du NAC dans le PTT²⁷².

Bortezomib est un inhibiteur de l'unité 26S du protéasome, visant à l'épuisement des cellules plasmiques²⁷³, est utilisé dans le traitement du myélome multiple et du rejet à médiation organes solides.

Récemment, il a été proposé pour le traitement de TTP réfractaire, sur la base de l'hypothèse selon laquelle les Les anticorps ADAMTS13 produits par des plasmocytes résistants aux traitements immunosuppresseurs habituels pourraient être éliminés par ce drogue²⁷⁴.

Bien que des cas isolés suggèrent que le Bortezomib soit efficace, la contribution d'autres traitements immunosuppresseurs introduits concomitamment ou même l'histoire naturelle de la maladie ne peut pas être Exclu. Par conséquent, cette approche doit être évaluée essais cliniques prospectifs²⁷⁵.

un inhibiteur de l'interaction VWF-glycoprotéine 1b (caplacizumab, anciennement ALX-0081), a été évalué dans l'essai TITAN, centre, étude randomisée de phase II contrôlée contre placebo chez des patient avec TTP auto-immune.²⁶⁹ Dans cette étude, le caplacizumab en association avec les échanges plasmatiques montrait une efficacité à court terme, d'une part, en raccourcissant le délai de normalisation plaquettaire mais également en diminuant le risque d'exacerbation précoce. Cependant, le risque de rechute ne semblait pas modifié, et il existait une tendance à un sur-risque hémorragique chez les patients traités. Une étude de phase III (HERCULES) internationale multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée contre

placebo est en cours d'inclusion pour étudier l'efficacité et la tolérance du caplacizumab dans le PTT ²⁷³.

ADAMTS13 recombinant :

L'évaluation de la physiopathologie du TTP suggère naturellement question de ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13) serait une stratégie prometteuse. In vitro, l'addition de rADAMTS13 au plasma de 2 patients avec un TTP et un déficit congénital en ADAMTS13 ont conduit à normalisation dose-dépendante de l'activité de clivage du vWF, résultant

dans la dégradation des multimères vWF²⁷⁶.

L'ADAMTS13 recombinant est la première thérapie substitutive utilisée au cours du PTT. Son utilisation a permis in vitro de reconstituer une activité de clivage des multimères de FVW. Dans un modèle murin de PTT avec des souris KO pour le gène de codage de l'ADAMTS13, l'adjonction d'ADAMTS13 recombiné permettait de prévenir l'apparition d'un PTT ²⁷⁶.

Cette thérapeutique pourrait être prometteuse dans les formes congénitales de PTT. Dans les formes acquises de PTT, de fortes doses d'ADAMTS13 recombinant permettraient de dépasser les capacités de liaison des anticorps anti-ADAMTS13 et de garder une activité ADAMTS13 détectable²⁷⁷.

Enfin, une dernière piste en voie de développement serait de créer un « mutant » d'ADAMTS recombiné ne contenant pas la cible antigénique de l'anticorps anti-ADAMTS13, s'affranchissant ainsi de l'activité inhibitrice de l'anticorps²⁷⁸.

h-Le pronostic :

Le pronostic d'un PTT au diagnostic reste difficile à établir. Une étude a tenté d'établir un score pronostique de survie à partir de la sévérité de l'atteinte neurologique et de la biologie standard lors du diagnostic ²⁷⁹.

Une autre étude a rapporté la valeur pronostique de la cinétique de correction des taux de plaquettes et de LDH en début de traitement²⁸⁰.

L'âge semble être un facteur pronostique important, puisque le taux de décès chez les patients de plus de 60 ans est de 23 à 43 %, contre 4 à 17% chez les patients âgés de moins de 60 ans²⁸¹. Ces études pourraient déboucher sur des schémas d'intensification thérapeutique dès le diagnostic pour les patients les plus à risque²⁸².

Le délai thérapeutique est un facteur de mauvais pronostic puisqu'il est associé à un risque de non-réponse aux EP et surtout au risque de décès^{283, 284}.

Cela justifie l'urgence de la mise en place de la plasmathérapie devant toute suspicion de PTT ou de SHU.

La découverte d'ADAMTS13 et de son inhibiteur offrent des perspectives intéressantes qui devraient permettre de préciser le pronostic d'un PTT. Des travaux ont ainsi montré que les patients ayant un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS13 au diagnostic présentent fréquemment des épisodes d'aggravation sous traitement ou lors de la décroissance des doses de plasma, ce qui nécessite de reprendre un traitement intensif^{285,286}.

Par ailleurs, les patients conservant une activité d'ADAMTS13 indétectable en rémission semblent exposés à un risque plus élevé de rechute, ce qui incite à évaluer l'activité d'ADAMTS13 une fois la guérison obtenue. Sur les études publiées jusqu'alors, l'activité d'ADAMTS13 en elle-même ne semble pas avoir de valeur pronostique en termes de réponse au traitement, de rechutes et de survie au sein des MAT idiopathiques^{287,288}.

Des études impliquant d'un plus grand nombre de patients atteints de MAT restent cependant nécessaires afin de confirmer cette observation. D'autres études ont rapporté que les MAT dont l'activité d'ADAMTS13 était détectable, étaient de mauvais pronostic. Dans ces études, ce mauvais pronostic était cependant en grande partie lié au fait que les MAT à protéase détectable s'associaient à une pathologie sous-jacente grave comme un cancer évolutif ou un contexte de greffe²⁸⁹.

B-Le syndrome hémolytique et urémique :

a-Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique est systématique, quel que soit le type de SHU. Compte tenu du caractère souvent sévère de l'atteinte rénale, le recours à des séances d'hémodialyse est fréquent. L'hypertension artérielle est le plus souvent rénine dépendante, et nécessite le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), même si ce contrôle est réalisé transitoirement au détriment du débit de filtration glomérulaire. L'objectif tensionnel doit être de 120/80 mm Hg²⁵⁰.

En cas de surcharge manifeste, des diurétiques à forte dose type furosémide 125 à 500 mg par voie veineuse peuvent être utilisés pour augmenter la diurèse. Leur surdosage peut conduire à des épisodes de déshydratation qui augmentent le risque de microthromboses intrarénale. La dialyse soustractive ou l'ultrafiltration isolée sont en général plus efficaces²⁹⁰.

L'hypertension artérielle doit être traitée avec des agents vasodilatateurs et en particulier par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (IEC/ARAI), associés ou non aux inhibiteurs calciques ou les bêtabloquants ; ils permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et de diminuer l'ischémie Rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. Il s'agit d'un élément essentiel du traitement symptomatique avec un objectif tensionnel strict ne dépassant pas 120 mmHg de systolique. Il est nécessaire également d'éviter tout médicament néphrotoxique et les agents opiacés qui peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale²⁹¹.

Un traitement systématique par acide folique peut être administré pour aider à la correction de l'anémie. Les complications extrarénales du SHU doivent également être systématiquement dépistées. Les complications neurologiques centrales sont parfois graves et sont des facteurs importants de morbidité et de mortalité. Un scanner cérébral ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) est nécessaire en cas de manifestations neurologiques²⁹².

En cas de diarrhée aiguë sanglante, les patients doivent être admis à l'hôpital et isolés. Une réhydratation par voie intraveineuse et le maintien d'un apport hydrique suffisant permettent de limiter la sévérité de l'atteinte rénale, surtout si cette hydratation est débutée avant l'apparition de l'insuffisance rénale²⁹².

L'antibiothérapie est urgente en cas d'infection urinaire/bactériémie à STEC et dans les SHU liés à une infection à *Shigella dysenteriae* type 1 (céphalosporine de 3e génération IV + aminoside). Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont suggéré que les antibiotiques donnés au stade de la diarrhée augmentaient le risque de SHU, probablement par libération des Stx lors de la lyse bactérienne. Deux méta-analyses reprenant la vingtaine d'études publiées (soit ~ 2500 patients ayant ou non reçu des antibiotiques), indiquent qu'il n'est pas possible de conclure de manière formelle. Il reste néanmoins recommandé de ne pas donner d'antibiotiques aux personnes ayant une diarrhée à STEC dans l'entourage des patients ayant un SHU²⁹³.

Les patients qui développent un SHU peuvent devenir assez rapidement sévèrement anémiques et le recours aux transfusions est parfois nécessaire. Celles-ci doivent cependant être prudentes car elles peuvent favoriser l'hypertension artérielle. Il est préférable d'éviter les transfusions de plaquettes, à moins d'une hémorragie clinique significative ou d'un geste invasif envisagé. En effet, les perfusions de plaquettes semblent aggraver les microthromboses²⁹⁴.

b-plasmathérapie :

Lors de SHU atypique, La plasmathérapie est à ce jour le traitement de première ligne. Le plasma frais congelé (PFC) viroinactivé apporte du CFH, CFI, CFB et C3. Les EP soustraient les CFH, CFI, CFB et C3 mutés, les anticorps anti-CFH, et sans doute des facteurs proagrégants, des cytokines ou d'autres facteurs contribuant aux lésions de la microvascularisation. Ils permettent en outre d'apporter de grandes quantités de PFC sans risque de surcharge volémique et de défaillance cardiaque²⁹⁵.

Les échanges plasmatiques avec une substitution par le plasma sont réalisés quotidiennement pendant au moins 5 jours et jusqu'à normalisation des plaquettes et du taux de LDH au moins 48 heures. Les séances d'échange plasmatique sont progressivement espacées. La plasmathérapie ne paraît pas efficace chez les patients qui ont une mutation de MCP, puisque le plasma n'apporte pas de MCP²⁹⁶.

Dans le SHU associé à des mutations du facteur H, des greffes hépatiques ont été proposées par certains auteurs. Cette procédure était initialement associée à un taux de

mortalité élevée. Son pronostic s'est amélioré depuis qu'elle est encadrée par des échanges plasmatiques intensifs²⁹⁷.

Lors de SHU typique, un traitement par plasmathérapie ne semble pas modifier la survie, qui reste excellente sous traitement symptomatique. Cependant, des échanges plasmatiques sont classiquement réalisés chez les patients ayant une souffrance cérébrale²⁹⁷.

c-Immunosuppresseurs :

Pour prévenir un rebond à l'arrêt des échanges plasmatiques ou une rechute après une phase de rémission, on doit prescrire une corticothérapie en plus des échanges plasmatiques (0,5 à 1 mg/kg/j jusqu'à la rémission). Plusieurs études ont confirmé l'intérêt des glucocorticoïdes dans cette maladie même si certains patients ont pu guérir en l'absence de traitement corticoïde²⁹⁷.

D'autres traitements immunosuppresseurs sont aujourd'hui recommandés en cas de forme résistante tels que l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), le cyclophosphamide, la vincristine voire la cyclosporine. Des essais cliniques de qualité manquent pour préciser les indications de ces traitements. La splénectomie ou le rituximab pourraient diminuer la fréquence des rechutes²⁹⁸.

d-Autres traitements :

L'éculizumab : cet anticorps monoclonal est dirigé contre C5 et C5a et empêche la formation du complexe d'attaque du complément ; il est apporté sous forme d'une perfusion intraveineuse une fois par semaine. Il est à l'origine d'améliorations spectaculaires dans quelques cas de SHU post-diarrhéiques ou atypiques, qui seront à confirmer dans des études plus vastes. L'éculizumab favorise la survenue de méningites et doit être associé à une prophylaxie antibiotique anti-méningococcique. Les autres possibilités thérapeutiques sont résumées dans le Tableau. La plupart de ces traitements n'ont été donnés qu'à un petit nombre de patients sans étude randomisée²⁹⁹.

***e-Pronostic*²⁹⁵:**

Le SHU de l'adulte a un pronostic variable selon la cause. Les SHU postinfectieux ne récidivent pas. En revanche, ceux liés à un déficit en facteurs régulateurs de la voie alterne du complément récidivent fréquemment et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. Le pronostic vital est très sombre chez les patients positifs au VIH ayant un SHU, et le pronostic rénal est mauvais chez les patients ayant une néphropathie sous-jacente. Les facteurs indépendants de mortalité étaient la sérologie VIH positive et la nécessité de dialyse. L'hémodialyse chronique est nécessaire en l'absence de récupération de la fonction rénale, et la transplantation rénale ne doit être envisagée qu'après un bilan approfondi.

Étiologies	Nombre	Décès	Survie	
			FR normale	IRC ± HD
SHU et sida (%)	19 (21 %)	8 (42,1 %)	7 (36,8 %)	4
SHU et néphropathies sous-jacentes (%)	11 (63,6 %)	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)	7
SHU et greffes	7 (71,4 %)	0	2 (28,2 %)	5
SHU autres	4 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	2

IRC : insuffisance rénale chronique ; HD : hémodialyse ; FR : fréquence des rechutes. a p < 0,02 comparé aux autres groupes.

Tableau V²⁹⁵: Pronostic des patients adultes atteints de syndrome hémolytique et urémique (SHU) en fonction de l'étiologie (1990-1998).

C-Syndrome de microangiopathie thrombotique secondaire :

a-Syndrome de microangiopathie thrombotique au cours de la grossesse :

1. Syndrome HELLP :

Le traitement du HELLP syndrome est basé sur l'extraction foetale, permettant une régression du tableau clinique le plus souvent dans les 48–72 heures³⁰⁰.

2. Purpura thrombotique thrombocytopenique :

Comporte des échanges plasmatiques quotidiens jusqu'à rémission. Une corticothérapie associée doit être discutée au cas par cas en fonction des effets secondaires possibles sur ce terrain, comme une hypertension artérielle gravidique, un diabète gestationnel ou une prise de poids. Dans les formes graves répondant mal au traitement standard, l'indication du rituximab peut être discutée. Des cas de décès maternel ont été décrits après des transfusions plaquettaires, dans un contexte d'erreur diagnostique³⁰¹.

3. syndrome hémolytique et urémique :

SHU associé à une grossesse comporte des échanges plasmatiques quotidiens jusqu'à obtention d'une Rémission durable. L'utilisation de bloqueurs du complément, au moins dans le post-partum, devrait permettre d'améliorer le pronostic du SHU associé à une grossesse, qui reste défavorable³⁰¹.

b-Microangiopathie thrombotique au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques :

Au plan thérapeutique, la réponse aux échanges plasmatiques de cette forme de MAT est décevante, avec un taux de réponse globale qui n'excède pas 30 %, ce qui est un argument supplémentaire pour suggérer que la MAT en contexte d'allogreffe de CSH est davantage liée à une souffrance endothéliale diffuse plutôt qu'à un déficit en une protéine plasmatique. La prise en charge classique inclut dans la mesure du possible le traitement des facteurs déclenchants³⁰².

Différentes études ont rapporté l'efficacité du défibrotide, qui est un polyribonucléotide simple brin obtenu à partir d'acide désoxyribonucléique de mammifère. Il a la propriété d'augmenter les concentrations plasmatiques de prostaglandine I2 et d'activateur tissulaire du plasminogène, d'inhiber l'agrégation plaquettaire et de protéger les cellules endothéliales contre la mort cellulaire par apoptose médiée par le tumor necrosis factor α (TNF α). Des résultats parfois encourageants ont été rapportés, avec des réponses dans 66% des cas, incluant des réponses complètes dans Près de 40% des cas³⁰³.

Dans le cas des MAT liées à une prise d'anticalcineurines, l'arrêt du traitement par ciclosporineA suffit parfois, à lui seul, à corriger le tableau clinique de MAT. L'efficacité d'un traitement immunomodulateur par rituximab a été suggérée Dans quelques études, avec une réponse complète chez 12 des 15 patients rapportés dans la littérature³⁰⁴.

Ces résultats encourageants nécessitent cependant confirmation dans le cadre d'études prospectives. D'autres approches thérapeutiques ayant pour objectif de cibler les dommages de l'endothélium comme les statines, le bosentan, les antagonistes du TNF α , la thrombomoduline recombinante ou l'administration de monoxyde d'azote pourraient se révéler prometteuses et nécessitent évaluation^{304, 305}.

c-Syndrome de microangiopathie thrombotique associé VIH+ :

À ce jour, l'utilisation du rituximab dans le PTT-VIH+ se limite à quelques cas et ne semble pas avoir été associée à un surcroît de complications infectieuses³⁰⁶.

Enfin, l'instauration précoce du traitement antirétroviral, permettant une reconstitution immunitaire, une diminution de la charge virale, et parfois une régression des manifestations auto-immunes, doit faire partie intégrante du traitement standard. En faveur de cette attitude, une charge virale élevée a été associée à un traitement par échanges plasmatiques plus prolongé. De plus, le traitement par cARV a été associé à un maintien de la réponse du PTT-VIH+ dans le temps. Le choix du traitement s'oriente vers un traitement antirétroviral rapidement efficace, le moins hématotoxique et néphrotoxique possible, avec des posologies adaptées à la fonction rénale. L'évolution de ces patients est de plus marquée par l'apparition de complications opportunistes grevant la survie en l'absence de traitement antirétroviral efficace³⁰².

4. Syndrome de microangiopathie thrombotique associé cancers :

a) Les thérapies immunosuppressives :

La valeur des corticostéroïdes est incertaine³⁰⁷.

b) Le rituximab :

Le rituximab a été utilisé avec efficacité au cours des MAT post-transplantation rénale³⁰⁸, post-GCSH allogénique³⁰⁹ et plus récemment au cours de la MAT liée à la chimiothérapie. Son emploi dans les MAT du cancer ne repose sur aucune argumentation solide. Cependant, trois cas de MAT induite par la chimiothérapie (mitomycine C^{310, 311}, gemcitabine³⁰¹) ont été traités par le rituximab (375 mg/m²/semaine, 4 semaines) avec succès pour deux d'entre eux. Dans le cas non répondeur³⁰⁰, le rituximab avait été administré tardivement, environ 6,5 mois après le début de la MAT. Par conséquent, dans certains cas, le rituximab peut être indiqué dans le traitement précoce de la MAT induite par la chimiothérapie, en particulier lorsque les échanges plasmatiques ne sont pas rapidement efficaces.

c) L'éculizumab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie à la protéine C5 du complément, en inhibant son clivage et en empêchant ainsi la génération du complexe d'attaque du complément terminal C5b-9. La vaccination par *Neisseria meningitidis* est indiquée au moins deux semaines avant le traitement. A ce jour, 9 cas de MAT induite par la gemcitabine et traités par éculizumab ont été rapportés³¹². Starck et Wendtner rapportent, après 4 cures d'éculizumab, la correction d'une MAT résistante à la prednisone 1,5 mg/kg + EP (12 séances) et 2 injections de rituximab [313]. Al Ustwani et al. ont rapporté l'utilisation de l'éculizumab chez 4 patients ayant une MAT induite par la gemcitabine devant l'inefficacité de 3–5 semaines de corticothérapie couplé à l'arrêt de la molécule.

Le traitement par éculizumab a permis, chez tous les patients, la résolution de l'hémolyse microangiopathique et de la thrombopénie, une amélioration significative de la fonction rénale même s'il persistait une IR résiduelle. Aucun des patients n'a eu d'événements indésirables graves³¹³. Il convient de noter que les 4 patients avaient reçu de façon concomitante ou successive une molécule pourvoyeuse de MAT (platine, 3 cas ; bévacizumab, 1 cas) et seul 1 cas avait bénéficié au préalable d'échanges plasmatiques.

Rogier et al. Rapportent une normalisation des paramètres hématologiques et néphrologiques (y compris de la pression artérielle) d'une MAT résistante aux EP, après 7 perfusions d'éculizumab³¹⁴. Turner et al. Rapportent 2 cas de MAT traités avec succès avec éculizumab³¹⁵. La gemcitabine a été réintroduit chez l'un d'eux sans récurrence de la MAT.



CONCLUSION



Les différents types des microangiopathies thrombotiques sont actuellement mieux caractérisés en fonction des mécanismes physiopathologiques cela permettent désormais de proposer une classification fondée sur les différents facteurs déclenchants identifiés. Ces découvertes devraient permettre, dans un futur proche, de mieux structurer les démarches diagnostique et thérapeutique.



RESUMES



RESUME

Titre : microangiopathie thrombotique : actualités et perspectives

Auteur : WAHBI Nora.

Mots clés: Microangiopathie, thrombose, purpura thrombotique thrombocytopénique, Syndrome urémique.

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant différentes pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique, et de défaillances d'organes de sévérité variable.

Parmi ces pathologies, on distingue le purpura thrombotique thrombocytopénique, forme particulièrement grave pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale, et le syndrome hémolytique et urémique, où l'atteinte rénale est prédominante.

Un syndrome de MAT peut également s'observer au cours des cancers, d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, du syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count.

De nouveaux mécanismes physiopathologiques des MAT ont été récemment élucidés et ouvrent la voie à une meilleure classification nosologique.

MAT représentent une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement de première intention repose sur les échanges plasmatiques. D'autres thérapeutiques s'avèrent parfois nécessaires selon le contexte.

ABSTRACT

Title : thrombotic microangiopathy: news and perspectives

Author : WAHBI Nora

Keywords: Microangiopathy, thrombosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, Uremic syndrome.

The term of thrombotic microangiopathy (MAT) defines a syndrome involving different pathologies characterized by the Association of hemolytic anemia mechanical, of thrombocytopenia device, and failures of organ of variable severity.

Among these pathologies, one distinguishes the Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, a particularly serious form that can lead to multiorgan failure, and hemolytic uremic syndrome, where the renal impairment is predominant.

A syndrome of mat can also be observed in the course of cancers , of a registry of hematopoietic stem cells, of infection by the human immunodeficiency virus, of the Syndrome hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count.

New pathophysiological mechanisms of the mat have recently been clarified and open the way to a better classification nosologique.

The MAT represents an Emergency diagnostic and therapeutic. The first line of treatment is based on the plasma exchanges. Other therapies are sometimes required depending on the context.

ملخص

العنوان : اعتلال الأوعية الدقيقة التخثر ي :المستجدات ووجهات النظر.

المؤلف : نورا وهبي.

الكلمات الأساسية : اعتلال الأوعية الدقيقة ، تخثر الدم، فرغية نقص الصفائح الخثرية، متلازمة أورميك.

يعرف مصطلح اعتلال الأوعية الدقيقة التخثر ي متلازمة تجمع مختلف الأمراض التي تتميز باجتماع فقر الدم الانحلالي الميكانيكي، نقص الصفائح الطرفية، وفشل في الأعضاء ذو شدة متفاوتة.

الأعضاء ومن بين هذه الأمراض نميز فرغية نقص الصفائح الخثرية، شكل حاد يؤدي إلى فشل متعدد ومتلازمة انحلال الدم اليوريمي حيث يكون القصور الكلوي سائدا.

ويمكن أيضا ملاحظة متلازمة مات في السرطان، في زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، في عدوى فيروس نقص المناعة البشرية، ومتلازمة انحلال الدم، وارتفاع إنزيمات الكبد، وانخفاض عدد الصفائح الدموية.

وقد تم مؤخرا توضيح الآليات الفيزيولوجية المرضية الجديدة لمات وتمهيد الطريق للحصول على تصنيف أفضل للأمراض.

تمثل مات حالة طوارئ تشخيصية وعلاجية. ويستند العلاج الألى على تبادل البلازما. و قد تكون العلاجات الأخرى ضرورية تبعا للسياق .



BIBLIOGRAPHIE



-
- ¹ Dr Frédéric Pène Réanimation médicale, hôpital Cochin, AP-HP, Paris Université Paris Descartes frederic.pene@cch.aphp.fr Microangiopathies thrombotiques.
 - ² Réanimation 14 (2005) 594–603 Mise au point Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement.
 - 3 H. Ait-Oufella a,b, E. Mauryb,c,d, B. Guidetb,c,d, G. Offenstadt b,c,d L'endothélium : un nouvel organe The endothelium: A new organ.
 - 4 Jackson SP, Mistry N, Yuan Y. Platelets and the injured vessel wall “rolling into action”: focus on glycoprotein Ib/V/IX and the platelet cytoskeleton. Trends Cardiovasc Med 2000;10(5):192—7.
 - 5 Roth GJ. Platelets and blood vessels: the adhesion event. Immunol Today 1992;13(3):100—5.
 - 6 Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. Cell 1996;84(2):289—97.
 - ⁷ Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. Am J Med 1989;87(3B):2S—9S.
 - ⁸ Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. J Clin Invest 1984;74(1):1—6.
 - ⁹ Tollefsen DM, Pestka CA. Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. Blood 1985;66(4):769—74
 - 10 Broze Jr GJ. Tissue factor pathway inhibitor. Thromb Haemost 1995;74(1):90—3.
 - 11 Fukudome K, Esmon CT. Molecular cloning and expression of murine and bovine endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR). The structural and functional conservation in human, bovine, and murine EPCR. J Biol Chem 1995;270(10):5571—7
 - 12 Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. Crit Care Med 2001;29(7 Suppl):S48—51, discussion 2.
 - 13 Fukudome K, Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ, He X, Rezaie AR, Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. Cell surface expression and direct ligand binding by the soluble receptor. J Biol Chem 1996;271(29):17491—8.
 - 14 Thompson EA, Salem HH. Inhibition by human thrombomodulin of factor Xa-mediated cleavage of prothrombin. J Clin Invest 1986;78(1):13—7.

-
- 15 Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, Esmon CT, Bang NU. Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest* 1987;79(1):124—30.
 - 16 Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone Jr MA. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(12): 4533—7.
 - 17 Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89(7):2429—42.
 - 18 Combes V, Simon AC, Grau GE, Arnoux D, Camoin L, Sabatier F, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1999;104(1):93—102.
 - 19 Woolkalis MJ, DeMelfi Jr TM, Blanchard N, Hoxie JA, Brass LF. Regulation of thrombin receptors on human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem* 1995;270(17):9868—75.
 - 20 Mirza H, Yatsula V, Bahou WF. The proteinase activated receptor-2 (PAR-2) mediates mitogenic responses in human vascular
 - 21 Ishihara H, Connolly AJ, Zeng D, Kahn ML, Zheng YW, Timmons C, et al. Protease-activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. *Nature* 1997;386(6624):502—6.
 - 22 Todd AS. The histological localisation of fibrinolytic activator. *J Pathol Bacteriol* 1959;78:281—3.
 - 23 Barnathan ES, Kuo A, Kariko K, Rosenfeld L, Murray SC, Behrendt N, et al. Characterization of human endothelial cell urokinase-type plasminogen activator receptor protein and messenger RNA. *Blood* 1990;76(9):1795—806.
 - 24 Carmeliet P, Schoonjans L, Kieckens L, Ream B, Degen J, Bronson R, et al. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice. *Nature* 1994;368(6470):419—24.
 - 25 Yamamoto K, Loskutoff DJ. Fibrin deposition in tissues from endotoxin-treated mice correlates with decreases in the expression of urokinase-type but not tissue-type plasminogen activator. *J Clin Invest* 1996;97(11):2440—51.
 - 26 Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373—6.
 - 27 Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258(5090):1898—902.

-
- 28 Loscalzo J, Vita JA. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide. Complex physiology and complex molecular adaptations. *Circulation* 1994;90(5):2556—9.
 - 29 Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):109—42.
 - 30 Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-Nacetylcysteine. *J Biol Chem* 1990;265(31):19028—34.
 - 31 Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333(6):356—63.
 - 32 Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Plateletactivating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995;238(1):5—20.
 - 33 Lorant DE, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Plateletactivating factor mediates procoagulant activity on the surface of endothelial cells by promoting leukocyte adhesion. *Semin Cell Biol* 1995;6(5):295—303.
 - 34 Mc Ever RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem* 1995;270(19):11025—8.
 - 35 Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 1995;57:827—72.
 - 36 Languino LR, Plescia J, Duperray A, Brian AA, Plow EF, Geltosky JE, et al. Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1-dependent pathway. *Cell* 1993;73(7):1423—34
 - 37 Muller WA, Weigl SA. Monocyte-selective transendothelial migration: dissection of the binding and transmigration phases by an in vitro assay. *J Expo Med* 1992;176(3):819—28.
 - 38 Dejana E, Corada M, Lampugnani MG. Endothelial cell-to-cell junctions. *Faseb J* 1995;9(10):910—8.
 - 39 Pober JS, Orosz CG, Rose ML, Savage CO. Can graft endothelial cells initiate a host anti-graft immune response ? *Transplantation* 1996;61(3):343—9.
 - 40 Marelli-Berg FM, Hargreaves RE, Carmichael P, Dorling A, Lombardi G, Lechler RI. Major histocompatibility complex class II-expressing endothelial cells induce allospecific nonresponsiveness in naive T cells. *J Expo Med* 1996;183(4): 1603—12.

-
- 41 Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AK, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006;12(2): 178—80.
- 42 Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens* 2001;14(5 Pt 1):475—86.
- 43 Bearman SI. Veno-occlusive disease of the liver. *Curr Opin Oncol* 2000;12(2):103—9.
- 44 Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985;38(5):469—79.
- 45 . Steinsiepe KF, Weibel ER. Electron microscopic studies on specific organelles of endothelial cells in the frog (*Rana temporaria*). *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1970;108(1):105—26.
- 46P Coppo Microangiopathies thrombotiques : de la physiopathologie aux applications thérapeutiques. 2011
- 47 A Hertig C Ridet Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte. *Nephrol Ther* 2010 (6).
- 48 S Fava AC Galizia Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome in the absence of schistocytes. *Br J Haematol* 1995 (89) [Medline].
- 49 N Besbas D Karpman D Landau A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006 (70).
- 50 Paul Coppo Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques paul.coppo@sat.aphp.fr
- 51 Ould Maouloud Hemett, Eric Descombes, Filipe Martins, Daniel Betticher, Daniel Hayoz *Rev Med Suisse* 2014; volume 10. 794-803
- 52 L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement
- 53 Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87:4223-34.

-
- 54 Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235-44
- 55 Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;81:8-13.
- 56 Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001;276:41059-63.
- 57 A. Veyradier, M. Wolf, A. Stepanian, P. Coppo ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- 58 Majerus EM, Zheng XL, Tuley EA, Sadler JE. Cleavage of the ADAMTS13 propeptide is not required for protease activity. *J Biol Chem* 2003;278:46643-8.
- 59 Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, Ishizashi H, Maeda H, Nozaki C, et al. ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for vonWillebrand factor cleavage. *Blood* 2003; 102:3232-7.
- 60 Zheng X, Nishio K, Majerus EM, Sadler JE. Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS13. *J Biol Chem* 2003;278:30136-41
- 61 Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, Ishizashi H, Maeda H, Nozaki C, et al. ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for vonWillebrand factor cleavage. *Blood* 2003; 102:3232-7.
- 62 Ai J, Smith P, Wang S, Zhang P, Zheng XL. The proximal carboxyterminal domains of ADAMTS13 determine substrate specificity and are all required for cleavage of von Willebrand factor. *J Biol Chem* 2005;280:29428-34
- 63 Gao W, Anderson PJ, Majerus EM, Tuley EA, Sadler JE. Exosite interactions contribute to tension-induced cleavage of vonWillebrand factor by the antithrombic ADAMTS13 metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19099-104.
- 64 Dong JF, Moake JL, Bernardo A, Fujikawa K, Ball C, Nolasco L, et al. ADAMTS-13 metalloprotease interacts with the endothelial cellderived ultralarge von Willebrand factor. *J Biol Chem* 2003;278: 29633-9
65. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura

-
- 66 . Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 26 : 1578-84
 - 67 Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 2008 ; 3 : 249-77.
 - 68 Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008 1 ; 112 : 11-8.
 - 69 . Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura : ADAMTS13 activity, anti-ADAMTS13 autoantibodies and risk of recurrent disease. *Haematologica* 2008
 - 70 . Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders : a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002 ; 100 : 710-3.
 71. Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003 ; 102 : 60-8
 - 72 Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies : a study of 111 cases. *Blood* 2001 ; 98 : 1765-72.
 73. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1927-35
 74. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001 ; 413 : 488-94.
 - 75 Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 26 : 1585-94.
 - 76 Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008 1 ; 112 : 11-8
 - 77 Lämmle B, Kremer Hovinga JA, George JN. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura : ADAMTS13 activity, anti-ADAMTS13 autoantibodies and risk of recurrent disease. *Haematologica* 2008

-
- 78 Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies : a study of 111 cases. *Blood* 2001 ; 98 : 1765-72.
79. Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003 ; 102 : 3241-3
80. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 22 : 589-600.
81. Davis AK, Makar RS, Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH. ADAMTS13 binds to CD36 : a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion* 2009 ; 49 : 206-13
- 82 Crawley JT, Lama JK, Rance JB, Mollica LR, O'Donnell JS, Lane DA. Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood* 2005;105:1085-93. 507-10
- 83 Coppo P, Busson M, Veyradier A. HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost* 2010;8:856-9.
- 84 John ML, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2012;91:
- 85 Moak et al. *N Engl J Med* 2002 Urgences ; Néphrologiques Alexandre HERTIG & Transplantation Rénale Hôpital TENON, Paris
- 86 Motto DG, Chauhan AK, Zhu G. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest* 2005;115: 2752-61. activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood* 2012;120:1157-64
- 87 Douglas KW, Pollock KG, Young D, Catlow J, Green R. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apheresis* 2010;25:47-53
- 88 Park YA, Poisson JL, McBee MT, Afenyi-Annan A. Seasonal association of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2012;52:1530-4.
- 89 Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lammle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood* 2012;120:1157-64

-
- 90 Feys HB, Roodt J, Vandeputte N. Thrombotic thrombocytopenic purpura directly linked with ADAMTS13 inhibition in the baboon (*Papio ursinus*). *Blood* 2010;116:2005–10
- 91 L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement
- 92 Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al for the réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult Idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count and mild renal involvement, *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1–12.
- 93 Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Karake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60–8.
- 94 Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, et al. Plasma exchange in France: epidemiology 2001. *Transf Apher Sci* 2003; 29:153–7.
95. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966;45: 139–59.
- 96 P. Coppo a*, A. Veyradier Mise au point Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement Thrombotic microangiopathies: physiopathology, diagnosis, treatment ; *Réanimation* 14 (2005) 594–603
- 97 Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(42):e1598.
- 98 Coppo P, Vernant JP, Veyradier A et al. Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *EMC Hématologie*. 2005; vol 3 : 13-020-D-10. Coppo P, Schwarzing M, Buffet M et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS 13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies. The French TMA reference Center Experience. *PLoS One*. 2010 ; 5(4) : e1028. Doi:10.1371/journal.pone.0010208 Lesesve JF et al. Rôle du biologiste à la recherche de schizocytes. *Ann Biol Clin*. 2003 ; 61 : 505-12.
- 99 Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:413–28.

-
- 100 Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease. *Med Sci* 2012;27:1097–105.
- 101 Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:19–29.
- 102 Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;119:5888–97.
- 103 Y. Benhamoua,b, M. Gralla,b, S. Grangeb,caDépartement comSynthèse de communication en séance plénière : microangiopathies thrombotiques et médecine interneLes microangiopathies thrombotiques : approches diagnostiques et thérapeutiquesDiagnose and treat a thrombotic microangiopathyY.
- 104 Noël N, Maigné G, Tertian G, Anguel N, Monnet X, Michot JM, et al.Hemolysis schistocytosis in the emergency department: consider pseu-dothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *QJM*2013;106(11):1017–22.
- 105 Paul Coppo¹, Agnès Veyradier², Chantal Loirat³ Microangiopathies thrombotiques Référentiels Hémostase/Société Française d’Hématologie
- 106 L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement
- 107 P. Coppo · Centre de référence des Microangiopathies thrombotiques Thrombotic microangiopathy during intensive care — a physiopathological classification for targeted therapies SRLF et Springer-Verlag France 2011
- 108 A. Veyradier, M. Wolf, A. Stepanian, P. Coppo ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- 109 Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
- 110 Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM. A rapid test for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost* 2006;4:333-8.

-
- 111 Kremer-Hovinga J, Mottini M, Lämmle B. Measurement of ADAMTS13 activity in plasma by the FRETs-VWF73 assay: comparison with other assay methods. *J Thromb Haemost* 2006;4: 1146-8.
- 112 Studt JD, Böhm M, Budde U, Girma JP, Varadi K, Lämmle B. Measurement of vonWillebrand factor-cleaving protease (ADAMTS- 13) activity in plasma: a multicenter comparison of different assay methods. *J Thromb Haemost* 2003;1:1882-7.
- 113 Palla R, Valsecchi C, Spreafico M, Bajetta MT, Peyvandi F. Influence of the von Willebrand factor substrate on ADAMTS13 activity measurement. *J Thromb Haemost* 2009;7(suppl2):253.
- 114 Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga J, Konetschny C, Herzog A, Koller L, et al. Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA). *Thromb Haemost* 2006;95:212-20.
- 115 Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Soejima K, Nakagaki T, Fujimura Y. Quantitative Western blot analysis of plasma ADAMTS13 antigen in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Res* 2007;120:381-6.
- 116 Tsai HM, Chun Y, Lian E. Antibodies to vonWillebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
- 117 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;93:232-9.
- 118 Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty-year review. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:350-5.
- 119 V. Frémeaux-Bacchia, Jb, F. Fakhouric, L. Roumeninab, M.-A. Dragon-Dureya, b, C. Loirat d Syndrome hémolytique et urémique lié à des anomalies du complément
- 120 P. Coppo, A. Veyradier / *Réanimation* 14 (2005) 594–603
- 121 Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987;24:71-81.
- 122 Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, Mcclintick JN, Mcgee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-94

-
- 123 Galbusera M, Noris M, Rossi C, Orisio S, Caprioli J, Ruggeri Z, et al. Increased fragmentation of von Willebrand factor, due to abnormal cleavage of the subunit, parallels disease activity in recurrent hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and discloses predisposition in families. *Blood* 1999;94:610-
- 124 Karch H, Bitzan M, Pietsch R, Stenger KO, von Wulffen H, Heesemann J, et al. Purified verotoxins of *Escherichia coli* 0157. H7 decrease prostacyclin synthesis by endothelial cells. *Microb Pathog* 1988;5:215-21
- 125A. Hertig, C. Ridet, E. Rondeau Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte
- 126 Lingwood CA. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron* 1994;66:21-8.
- 127 Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 2008 ; 3 : 249-77
- 128 Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest* 2005; 115:2752-61 .
- 129 Te Loo DM, Monnens LA, Van der Velden TJ, Vermeer M, Preyers F, Demacker PN, et al. Binding and transfer of verotoxin by polynuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrom. *Blood* 2000;95:3396-402
- 130 Moak et al. *N Engl J Med* 2002 Alexandre, HERTIG Urgences Néphrologiques & Transplantation Rénale Hôpital TENON, Paris Microangiopathies thrombotiques Aspects physiopathologiques et thérapeutiques
- 131 Petermann A, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Familial haemolytic-uremic syndrome in three generations. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1063-7.
- 132 Galbusera M, Noris M, Rossi C, Orisio S, Caprioli J, Ruggeri Z, et al. Increased fragmentation of von Willebrand factor, due to abnormal cleavage of the subunit, parallels disease activity in recurrent hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and discloses predisposition in families. *Blood* 1999;94:610-20
- 133 Koster F, Levin J, Walker L, Tung KS. Hemolytic uremic syndrome after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl J Med* 1978;298:927-33
- 134 Chinnakotla S, Leone JP, Fidler ME, Hammeke MD, Tarantolo S. Clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/ hemolytic uremic syndrome in a kidney/pancreas transplant recipient. *Transplantation* 2000;70:550-2.

-
- 135 Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uremic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:359-74.
- 136 Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542-7.
- 137 Fremeaux-Bacchi V, Moulton EA, Kavanagh D, Dragon-Durey MA, Blouin J, Caudy A, et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor (CD46) mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2017-25.
- 138 Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297-307.
- 139 Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical haemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555-63.
- 140 Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uremic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immunopathol* 2005;27:359-74.
- 141 Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 240-5.
142. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008 ; 112 : 4948-52.
- 143 Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies : a study of 111 cases. *Blood* 2001 ; 98 : 1765-72.
- 144 Józsi M, Licht C, Strobel S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008 ; 111 : 1512-4.
- 145 Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 345-57.
- 146 Alain Kanfer Olivier Kourilsky Marie-Noëlle Peraldi Christian Combe *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques*

-
- 147 Eknoyan G, Riggs SA. Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 1986;6:117-31.
- 148 Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 1981;60:413-28.
- 149 Bone RC, Henry JE, Petterson J. Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1978;65:262-70.
- 150 Andreoli SP, Bergstein JM. Acute rhabdomyolysis associated with haemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1983;103:78-80.
- 151 Andreoli SP, Bergstein JM. Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1982;100: 541-5.
- 152A. Hertig, C. Ridel, E. Rondeau Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte
- 153 Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987;24:71-81.
- 154 Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *Prog Hemost Thromb* 1982;6:287-337.
- 155 Byrnes JJ, Moake JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the haemolytic-uraemic syndrome: evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Hematol* 1986;15:413-42.
- 156 Bone RC, Henry JE, Petterson J. Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1978;65:262-70.
- 157 Fong JS, Kaplan BS. Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: evidence for platelet "exhaustion". *Blood* 1982;60: 564-70.
- 158 Kaplan BS, Thomson PC, McNab GM. Serum complement levels in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1973;2:1505-6.
- 159 Hollenbeck M, Kutkuhn B, Aul C, Leschke M, Willers R, Grabensee B. Haemolytic-uremic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:76-81
- 160 Alain Kanfer Olivier Kourilsky Marie-Noëlle Peraldi Christian Combe Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques

-
- 161 French cooperative study group for adult HUS. Adult hemolytic uremic syndrome with renal microangiopathy. Outcome according to therapeutic protocol in 53 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143(suppl1):27-32
- 162 Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer JD, Richet G. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome) clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 1979;15:548-58.
- 163 Mal P, Meyrier A, Callard P, Kleinknecht D, Altmann JJ, Beaugrand M. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int* 1992;41:445-9.
- 164 Kwaan HC. Role of fibrinolysis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987;24:101-9.
- 165 Alain Kanfer Olivier Kourilsky Marie-Noëlle Peraldi Christian Combe Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques
- 166 Rondeau E, Mougnot B, Lacave R, Peraldi MN, Kruithof EK, Sraer JD. Plasminogen activator inhibitor in renal fibrin deposits of human nephropathies. *Clin Nephrol* 1990;33:55-60
- 167 Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985;38:469-79
- 168 Gonzalo A, Mampaso F, Gallego N. Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C3 in the involved renal tissue. *Clin Nephrol* 1981;16:193-9
- 169 Mant MJ, Cauchi MN, Medley G. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of a case with possible immune etiology. *Blood* 1972; 40:416-21.
- 170 Tostivint I, Mougnot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 1228-34.
- 171 Mise au point Microangiopathies thrombotiques secondaires Secondary thrombotic microangiopathies P. Coppo, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) Service d'hématologie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Saint-Antoine, UPMC université Paris 6, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

-
- 172 Références[1] Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;166:117–23.
- 173 microangiopathies P. Coppo , Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) Service d'hématologie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Saint-Antoine, UPMC université Paris 6, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
- 174 Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H. Deficiency in catechol- O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 2008;453:1117–21.
- 175 Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203, 477 e1-9
- 176 Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLOS Med* 2011;8:e1001013
- 177 J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo Microangiopathies thrombotiques
- 178 Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Arch Znt Med* 1925;36:89–93
- 179 Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014;124:211–9.
- 180 George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:644–8.
- 181 George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–66
- 182 P. Coppo , Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) Service d'hématologie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Saint-Antoine, UPMC université Paris 6, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
- 183 J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo Microangiopathies thrombotiques

-
184. O Pourrat Consultation de médecine interne de la grossesse, service de réanimation médicale et médecine interne, hôpital Jean-Bernard, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, CS 90577,86021 Poitiers cedex, France grossesse Thrombotic microangiopathies in pregnancy
- 185 Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Arch Znt Med* 1925;36:89–93
- 186 Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer JD, Richet G. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic uremic syndrome): clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int* 1979;15:548–58
- 187 Tsai HM. The kidney in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Minerva Med* 2007;98:731–47.
- 188 Moulin B, Hertig A, Rondeau E, Collège national des gynécologues et obstétriciens, Société française de médecine périnatale, Société française de néonatalogie, et al. Rein et pré-éclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:e83–90.
- 189 Barton JR, Sibai BM. Gastrointestinal complications of preeclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:179–88.
- 190 Sanchez-Luceros A, Farias CE, Amaral MM. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004;92:1320–6.
- 191 J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo
- 192 Fakhouri F, Roumenina L, Provot F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–67.
- 193 van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG. Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999;93:3798–802.
- 194 J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo
- 195 microangiopathies P. Coppo, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) Service d'hématologie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Saint-Antoine, UPMC université Paris 6, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris

-
196. Coppo P, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) Service d'hématologie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Saint-Antoine, UPMC université Paris 6, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France. *Mise au point Microangiopathies thrombotiques secondaires Secondary thrombotic microangiopathies*
- 197 J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo *Microangiopathies thrombotiques*
- 198 Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015;29:191–204.
- 199 Mounzer K, DiNardo A, Goldstein K. Thrombotic thrombocytopenic purpura during immune reconstitution. *AIDS* 2007;21:2559–60.
- 200 Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1:329–37
- 201 Gilardin L, Malak S, Schoindre Y, Galicier L, Veyradier A, Coppo P. Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *associated thrombotic microangiopathies. Rev Med Interne* 2012;33:259–64
- 202 Salem G, Terebelo H, Raman S. Human immunodeficiency virus associated with thrombotic thrombocytopenic purpura: successful treatment with zidovudine. *South Med J* 1991;84:493–5
- 203 Hart D, Sayer R, Miller R. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura—favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 2011;153:515–9
- 204 Chi D, Henry J, Kelley J, Thorpe R, Smith JK, Krishnaswamy G. The effects of HIV infection on endothelial function. *Endothelium* 2000;7:223–42
- 205 del Arco A, Martinez MA, Pena JM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus infection
- 206 Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;24:350–5.
- 207 Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura—favourable

-
- outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 2011;153:515–9.
- 208 Bachmeyer C, Blanche P, Sereni D, Salmon D, Grateau G, Dreyfus F, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS* 1995;9:532–3.
- 209 del Arco A, Martinez MA, Pena JM, Gamallo C, González JJ, Barbado FJ, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus infection: demonstration of p24 antigen in endothelial cells. *Clin Infect Dis* 1993;17:360–3.
- 210 Rarick MU, Espina B, Mocharnuk R, Trilling Y, Levine AM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with human immunodeficiency virus infection: a report of three cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1992;40: 103–9.
- 211 Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001;98:1765–72
- 212 Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 2008;68:337–44.
- 213 Gunther K, Garizio D, Nesara P. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2007;47:1710–6.
- 214 Park YA, Hay SN, Brecher ME. ADAMTS13 activity levels in patients with human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathy and profound CD4 deficiency. *J Clin Apher* 2009;24:32–6.
- 215 Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, Voskuhl GW, Dezube BJ, Kremer Hovinga JA, et al. Frequency and significance of HIV infection among patients diagnosed with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Infect Dis* 2009;48:1129–37.
- 216 Badesha PS, Saklayen MG. Hemolytic uremic syndrome as a presenting form of HIV infection. *Nephron* 1996;72:472–5.
- 217 Gadallah MF, el-Shahawy MA, Campese VM, Todd JR, King JW. Disparate prognosis of thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients with and without AIDS. *Am J Nephrol* 1996;16:446–50

-
- 218 Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1957–72.
- 219 Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Roumenina L, Dragon-Durey MA, Loirat C. Syndrome hémolytique et urémique atypique associé à des anomalies du complément. *Rev Med Interne* 2011;32:232–40
- 220 Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 2008;68:337–44.
- 221 Gunther K, Garizio D, Nesara P. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2007;47:1710–6.
- 222 Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood* 2011;118:4015–23
- 223 Oberic L, Buffet M, Schwarzinger M. Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 2009;14:769–79.
- 224 Blot E, Decaudin D, Veyradier A, Bardier A, Zagame OL, Pouillart P. Cancer-related thrombotic microangiopathy secondary to Von Willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Thromb Res* 2002;106:127–30.
- 225 Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 2007;12:11–9.
- 138 Dr guillet benoit service d'hémostase bioclinique chu rennes université 1 coagulation et inflammation
- 226 Oberic L, Buffet M, Schwarzinger M. Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 2009;14:769–79.
- 227 [17] Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine* 2012;91:195–205
- 228 Oberic L, Buffet M, Schwarzinger M, Veyradier A, Clabault K, Malot S, et al. Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 2009;14:769–79.

-
- 229 Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 2007;12:11–9.
- 230 Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001;8:286–93
- 231 Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–36.
- 232 Saif MW, McGee PJ. Hemolytic-uremic syndrome associated with gemcitabine: a case report and review of literature. *JOP* 2005;6:369–74.
- 233 Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012;38:845–53.
- 234 A. Duveau · N. Lerolle Thrombotic microangiopathy during intensive care — Initial treatment for adults SRLF et Springer-Verlag France 2011.
- 235 George JN (2008) Hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant* 41(11):917–8
- 236 Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al (1999) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. *Lancet* 354(9187):1327–30
- 237 L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo Purpura thrombotique thrombocytopenique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement
- 238 P. Coppo a,*, J.-P. Vernant b, A. Veyradier c, V. Frémeaux-Bacchi d, J.-P. Mira e, B. Guidet f, E. Azoulay g, E. Rondeau h, A. Bussel i, pour le Réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte.
- 239 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Canadian Apheresis Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393–7.
- 240 Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Alberti C, Le Gall JR, et al. Early high dose plasma infusion vs plasmapheresis as an emergency treatment of thrombotic

-
- thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:27–38.
- 241 Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1228–34.
- 242 Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003 ; 102 : 60-8.
- 243 Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura : a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006 : 415-20
- 244 Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008 1 ; 112 : 11-8
- 245 Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura : a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007 ; 21 : 609-32.
- 246 Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1228–34.
- 247 Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;81:8–13.
- 248 P. Coppo a,* , A. Veyradier b Service d’hématologie et de thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, Paris, France b Service d’hématologie biologique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France Thrombotic microangiopathies: physiopathology, diagnosis, treatment
- 249 P. Coppo a,* , J.-P. Vernant b, A. Veyradier c, V. Frémeaux-Bacchi d, J.-P. Mira e, B. Guidet f, E. Azoulay g, E. Rondeau h, A. Bussel i, pour le Réseau d’étude des microangiopathies thrombotiques de l’adulte Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathy syndromes
- 250 Wallis JP (2007) Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med* 33(Suppl 1):S12–6
- 251 Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kichler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.

-
- 252 Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Canadian Apheresis Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393–7.
- 253 Rosove M, Ho W, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1982;96:27–33.
- 254 Gaddis TG, Guthrie TH, Drew MJ, Sahud M, Howe RB, Mittelman A. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. *Am J Hematol* 1997;55:55–8.
- 255 Harkness D, Byrnes J, Lian E, Williams W, Hensley G. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1981;246:1931–3.
- 256 Creager AJ, Brecher ME, Bandarenko N. Thrombotic thrombocytopenic purpura that is refractory to therapeutic plasma exchange in two patients with occult infection. *Transfusion* 1998;38:419–23
- 257 Scully M, Cohen H, Cavenagh J, 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 : 451-61.
- 258 Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura : a study of 11 cases. *Blood* 2005 ; 106 : 1932-7.
- 259 Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency : a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol* 2009 [Epub ahead of print].
- 260 Gutterman L, Stevenson T. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. *JAMA* 1982;247:1433–6.
- 261 Welborn J, Emrick P, Acevedo M. Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. *Am J Hematol* 1990;35:18–21.
- 262 Ziman A, Mitri M, Klapper E, et al (2005) Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 45(1):41–9
- 263 Wong P, Itoh K, Yoshida S. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;314:385–6.

-
- 264 Bird JM, Cummins D, Machin SJ. Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1990;2:565–6.
- 265 É. Mariotte · E. Azoulay Thrombotic microangiopathy during intensive care — Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.
- 266 L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement.
- 267 Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al (2010) Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* [Epub ahead of print]
- 268 Coppo P. Prise en charge du purpura thrombocytopénique thrombotique. *Transfusion Clinique et Biologique* (2017)
- 269 25. J. Chen, Reheman A, Gushiken FC, et al. N -acetylcysteine réduit la taille et l'activité du facteur de von Willebrand dans le plasma humain et la souris. *J Clin Invest* . 2011; 121 (2): 593-603
- 270 Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion (Paris)* 2014;54(5):1221–4
- 271 Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(4):678–83.
- 272 Y. Benhamoua, b, M. Gralla,b, S. Grangeb,c Les microangiopathies thrombotiques : approches diagnostiques et thérapeutiques Diagnose and treat a thrombotic microangiopathy
- 273] Coppo P, Froissart A. Traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique
- 274 J Shortt, Oh DH, Opat SS. déplétion anticorps ADAMTS13 par bortezomib dans purpura thrombocytopénique thrombotique. *N Engl J Med* . 2013; 368 (1): 90-92
- 275 Traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique au-delà échange de plasma thérapeutique Paul Coppo 1-4 et Antoine Froissart, 1,5 pour le Centre de référence français pour la thrombose Microangiopathies

-
- 276 Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood* 2012;119(25):6128–35.
- 277 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 Haemost* 2011;9(5):936–44.
- 278 [42] Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin S-Y, Kwaan HC, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;119(16):3836–43
- 279 Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987;83:437–44.
- 280 Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994;47: 94–9.
- 281 Benhamou Y, Assie C, Boelle PY. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica* 2012;97:1181–6.
- 282 Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 2006;132:204–9.
- 283 Federici L, Klouche K, Amigues L, et al. Outcome and prognosis of severe thrombotic microangiopathies treated by plasma exchange. *Med Sci Monit* 2006 ; 12 : CR302-CR307.
- 284 Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome : a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995 ; 70 : 319-23.
- 285 Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4043–9.
- 286 Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pène F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E, Azoulay E, Schlemmer B, et al. Réseau d'étude des

-
- microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005 sous presse
- 287 Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. for the réseau d' etude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult Idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1–12.
- 288 Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Karake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60–8.
- 289 Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kichler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403
- 290 A. Hertig, C. Ridel, E. Rondeau Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte
- 291 Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-8.
- 292 A. Hertig, C. Ridel, E. Rondeau Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte
- 293 Paul Coppo, Chantal Loirat Microangiopathies thrombotiques
- 294 A. Hertig, C. Ridel, E. Rondeau Syndromes hémolytiques et urémiques de l'adulte
- 295 Paul Coppo, Chantal Loirat Microangiopathies thrombotiques
- 296 cnr-mat.fr/la-clinique/definition-des-mat/shu/shu-typique.html
- 297 Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403.
- 298 Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932-7.

-
- 299 Marie-Noëlle Peraldia, Alain Kanferb aProfesseur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75010 Paris, France, bMédecin honoraire de l’hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France
- 300 Microangiopathies thrombotique secondaire P. Coppo , Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)Service d’hématologie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, hôpital Saint-Antoine, UPMC université Paris 6, 184, rue duFaubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, Francei
- 301 J. Gay, A. Stépanian, L. Gilardin, L. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo
- 302 [11] Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrowtransplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:641–6.
- 303 Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantationassociated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:709–19.
- 304 Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantationassociated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:709–19.
- 305 Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantationassociated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118: 1452–62.
- 306 Hart D, Sayer R, Miller R. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura–favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 2011;153:515–9
- 307 Fojo AT, DeVita, Vincent T, Hellman S, Lawrence TS, Rosenberg SA. Metabolic emergencies. In: Devita Hellman and Rosenberg’s cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 1822–31.
- 308 Yassa SK, Blessios G, Marinides G, Venuto RC. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening hemolytic-uremic syndrome. *Clin Transpl* 2005;19:423–6.
- 309 Ostronov M, Ostrono VF, Calixto R, Flore^ncio R, Flore^ncio R, Domingues MC. Life-threatening hemolytic-uremic syndrome treated with rituximab in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:649–51.

-
- 310 Kasper S, Neurath MF, Huber C, Theobald M, Scharrer I. Protein A immunoadsorption therapy for refractory, mitomycin C-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion* 2007;47:1263–7.
- 311 Onitilo AA, Engel JM, Clouse LH, Gerndt KM. Successful treatment of mitomycin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab. *Vasc Interv Radiol* 2009;20:275–6.
- 312 Starck M, Wendtner CM. Use of eculizumab in refractory gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol* 2014;164:888–902.
- 313 Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, et al. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:E30–3.
- 314 Rogier T, Gerfaud-Valentin M, Pouteil-Noble C, Taleb A, Guillet M, Noel A, et al. [Clinical efficacy of eculizumab as treatment of gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a case report]. *Rev Med Interne* 2016;37:701–4.
- 315 Turner JL, Reardon J, Bekaii-Saab T, Cataland SR, Arango MJ. Gemcitabine associated thrombotic microangiopathy: response to complement inhibition and reinitiation of gemcitabine. *Clin Colorectal Cancer* 2016. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.09.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.09.004).
- 317 Féléto M. L'endothélium: Partie 1: Fonctions multiples des cellules endothéliales - Focalisation sur les médiateurs vasoactifs dérivés de l'endothélium. San Rafael (Californie): Morgan & Claypool Life Sciences; 2011
- 318 Thrombotic microangiopathy during intensive care Initial treatment for adults A. Duveau N. Lerolle.
- 319 D. Grimaldi, F. Pene, F. Heshmati, J.-P. Mira et A. Cariou Microangiopathies thrombotiques Maladies rares en réanimation.
- 320 Item 330 : Purpura chez l'enfant et chez l'adulte , Collège National des Enseignants de Dermatologie © Université Médicale Virtuelle Francophone.
- 321 KIEFEL V, SANTOSO S, WEISHEIT M. & MUELLER-C E. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987, 70, 6, 1722-1726.
- 322 Thrombotic microangiopathy and cancer Rania Kheder El-Fekih a, Clément Deltombe b, Hassan Izzedine c,*.
- 323 CNR-MAT, Plos One 2010.

-
- 324 Laure Federici^{1,3}, Mario Ojeda-Uribe^{2,3} Microangiopathies thrombotiques : aspects physiopathologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques
- 325 Dr guillet benoit service d'hémostase bioclinique chu rennes université 1 coagulation et inflammation.
- 326 Mechanism of diseases thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 (347) .
- 327 QV Nguyen L Hoschstrasser C Chuard Adult hemolytic-uremic syndrome associated with urosepsis due to Shigatoxin-producing *Escherichia coli* O138 : H-. *Ren Fail* 2007 (29).
- 328 M Lemaire V Fremeaux-Bacchi Recessive mutation in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013 (45) .
- 329 D Kavanagh T Goodship Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol* 2010 (25)
- 330 M Glovsky MA Kaliner F Talaver S Dreskin . Complement related disorder. *Medscape* 2013 Web
- 331 Tsai et al, *Pediatr Res*, 2001, 49, 653-9
- 332 Steven Grangé Cours de DES néphrologie 1 décembre 2011
- 333 B. Joly, A. Stepanian, P. Coppo, A. Veyradier Berangere S. Jolya,b, Alain Stepaniana,b, Paul Coppob,c, Agnes Veyradiera,b,* Exploration d'ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopenique
- 334 A. Veyradier, M. Wolf, A. Stepanian, P. Coppo ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- 335 Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;119:5888–97.
- 336 Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:641–6.
- 337 Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting ,*Bone Marrow Transplant* 2007;40:709–19.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- والله على ما أقول شهيد

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 39

سنة: 2018

اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري : المستجدات ووجهات النظر

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

الآنسة: نورلوهبي

المزادة في 08 غشت 1992 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اعتلال الأوعية الدقيقة ، تخثر الدم، فرقرية نقص الصفيحات الخثرية، متلازمة أورميك.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيسة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي