



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 384

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE : AVANCEES ACTUELLES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Hamza EL OUAGARI

Né le 25 Octobre 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Purpura thrombotique thrombocytopenique; Microangiopathie thrombotique;
Maladie de MOSCHCOWITZ ; ADAMTS 13 ; Echanges plasmatiques

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 13

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. 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 Abdelmajid belmahi
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim lekehal
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes rahali
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE l'enseignement SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. Belkouchi Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des</i>

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. Soulaymani Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. Du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. Ahallat Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. El OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. Fellat Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

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

EMPA

Pr. El AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. Essakali Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Iahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. Bentahila Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Ialla Ouafae
Pr. Lakhdar Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. Abouqual Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. El MESNAOUI Abbes
Pr. Essakali HOUSSYNI leila
Pr. IBEN ATTYA andaloussi Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. Belkacem Rachid
Pr. Boulanouar Abdelkrim
Pr. El alami El FARICHA El Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR El Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. Alami Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. Fellat Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. Lahlou Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI malki Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ali
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. Benjelloun Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. El FTOUH Mustapha
Pr. El MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI mezalek Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI alaoui Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. Balkhi Hicham*
Pr. Benabdeljlil Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

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. 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. KABIRI El Hassane*
 Pr. Lamrani Moulay Omar
 Pr. Lekehal Brahim
Est.
 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. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. El alami El Fellous Sidi Zouhair
 Pr. El HAOURI Mohamed *

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

 Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. Filali ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. Kriouile Yamina
Pr. MOUSSAOUI rahali Driss*
Pr. Oujilal Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. Abdellah El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. Moughil Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. Allali Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI leila
Pr. HESSISSEN leila
Pr. Jidal Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. Laaroussi Mohamed
Pr. Lyagoubi Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. Achemlal lahsen*
Pr. Belmekki Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. Boulahya Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.l
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. Fellat Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRISS lahlou Amine*
Pr. JROUNDI laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. Kili Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. Laatiris Abdelkader*
Pr. Lmimouni Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. Soualhi Mouna
Pr. Tellal Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. Balouch lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. El bekkali Youssef *
Pr. El ABSI Mohamed
Pr. El MOUSSAOUI Rachid
Pr. El OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. Ismaili Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. Louzi lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ali Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. Allali Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. Belyamani lahcen *
Pr. BJJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* Enseignants Militaires

Ophthalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
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 lamy
Pr. Lamsaouri Jamal *
Pr. MARMADE lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. Alilou Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. Belaguid Abdelaziz
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
Pr. Lamalmi Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. Abouelalaa Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. El alaoui MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. El OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT El CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. Belayachi Jihane	Réanimation Médicale
Pr. Belkhadir Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF El KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF El KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. Elfatemi Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. El GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. El HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. El JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. El KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. El KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. El khloufi Samir	Anatomie
Pr. El KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-nouali Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG laila	Physiologie

* Enseignants Militaires

Pr. FIKRI Meryem
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 *

Avril 2013

Pr. El KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. El KABBAJ Driss *
Pr. El MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

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 *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. Lemnouer Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. Oulahyane Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. Abilkacem Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. Bekkali Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. Bouabdellah Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. Doblali Taoufik
Pr. El AYOUBI El IDRISSE Ali
Pr. El GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. El MARJANY Mohammed*
Pr. Fejjal Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. Lakhal Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. El ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.I
O.R.I

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. Asfalou Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. El GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.I
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. Amellal Mina
Pr. Souly Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. Andaloussi SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA Allah
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. Boufettal MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. Bouzelmat Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF El ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. Elalaoui Sidi-Yassir
Pr. El ANNAZ Hicham *
Pr. El HASSANI Moulay El Mehdi *
Pr. El HJOUJI Aabderrahman *
Pr. El KAOUI Hakim *
Pr. El wali Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. Laraqui Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.I
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI Allah Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. Obtel Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. 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 .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. Bouklouze Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. Oulad BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

** Enseignants Militaires*



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 Mohammed et Rachida

Pour m'avoir soutenu 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, m'encourager et prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

*A mon frère Ilias El OUAGARI
et mon grand-père BADI*

*Pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix et de m'encourager dans
tout ce que j'ai entrepris.*

Mon frère, même si ton corps est loin mais ton cœur est très proche.

*A tous mes oncles et tantes,
cousins et cousines*

*Et surtout mon oncle Khalid El OUAGARI, un grand amoureux de la médecine
et mon tonton le Dr Adnane rhazali.*

Merci pour m'avoir soutenu tout au long de mes études.

A ma défunte Grand-mère Mima

L'un de mes souhaits les plus chères étaient de me voir devenu docteur en médecine mais on t'a perdu il y a maintenant neuf mois.

Cependant, je sais que tu me regardes là où tu es et que tu es très fière de moi.

Allah y rehimek

A mes défunts grands-parents paternels

Je ne vous ai jamais vu en vrai mais j'ai entendu beaucoup de bien sur vous. Je dédie cette thèse à vous.

Allah y rhamkoum

A mes amis :

Sidi Ahmed Filali, Fatima Zahra Fettouche, Youssef Saidi, Hicham Boulaghnam, Zeid Benaddou, Fahd Rouri, Mohammed Amine Bibat, Youssef Absa, Othman Arsalan, Oualid Assouab, Melek Bourehla, Ines Benslimane, Omar Bennouna, Ayoub Khtira, Yassine Gounni, Rania Alaalmaoui, Reda et Youssef El Azzouzi, Yassine Abouricha, Omar El Khyari, Marwane Mekkaoui, Younes Chagar, Hicham Benmassoud, Oussama Brini, Tariq Ayad

Nombreux sont les noms à citer, toutes les personnes autour de moi comptent énormément et m'ont toujours encouragés



Remerciements



*A notre maitre, Président de thèse,
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR,
Chef de service d'Hématologie biologique
à l'Hôpital Avicenne- RABAT.*

*Pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury ainsi
que pour votre enseignement. Et nous vous sommes très reconnaissants de bien
vouloir porter intérêt à ce travail.*

*A mon directeur de thèse,
Madame le professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie biologique
à la faculté de médecine et de pharmacie rabat.*

*Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le
temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici
mes sincères remerciements.*

A notre maitre, Juge de thèse
Madame le professeur Pr NAZIH Mona
Professeur d'hématologie biologique
A la faculté de médecine et de pharmacie rabat.

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A notre maitre, Juge de thèse
Monsieur le professeur Pr JE AIDI Anass,
Professeur d'hématologie biologique
A l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V - Rabat.

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence parmi les
membres du jury, Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de notre grande
estime et de notre sincère reconnaissance.*



Liste des abréviations



Ac	: Anticorps
ADAMTS13	: A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type I repeats-13
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénosine diphosphate
AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
ARN	: Acide ribonucléique
Arnm	: ARN messenger
Béta-HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CE	: Cellules endothéliales
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CNR-MAT	: Centre national de référence des microangiopathie thrombotiques
E coli	: Escherichia Coli
ECG	: Électrocardiogramme
EDTA	: Éthylène diamine tétracétique
EP	: Échanges plasmatiques
EPCR	: Endothelial protein C receptor
ET	: Endothéline
FT	: Facteur tissulaire
FVW	: Facteur de Von Willebrand
GMP	: Guanosine monophosphate
HELLP SD	: Hemolysis Elevated liver enzymes low Platelet count Syndrome
HLA	: Human leucocyte antigen
HPCT	: Greffe de cellules souches hématopoïétiques

HTA	: Hypertension artérielle
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
INR	: International normalized ratio
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JAAM	: Japanese Association for Acute Medecine
LDH	: lactate déshydrogénase
LEAD	: lupus érythémateux aigu disséminé
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MCP	: Membrane Cofactor Protein
MCV	: Volume corpusculaire moyen
MGG	: May Grünwald Giemsa
MVO	: Maladie veino-occlusive
NAC	: N-Acétylcystéine
NAI	: Neuotropénie immunologique
NFS	: Numération de la formule sanguine
NO	: Monoxyde d'azote
PAF	: Platelet activating factor
PAI	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PAR	: Protéase-activating factor
PBR	: Ponction biopsie rénale
PEX	: Plasma Exchange
PFC	: Plasma frais congelé
PRES	: Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
rADAMTS13	: Recombinant-A disintegrin and mellatoproteinase with thrombospondin type-1 motifs-13
SCAP	: Syndrome catastrophique des antiphospholipides
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
SHU D+	: Syndrome hémolytique et urémique associé aux diarrhées
SHU-STEC	: SHU associé à Escherichia Coli produisant des shigatoxines
SHUa	: Syndrome hémolytique et urémique atypique
T-PA et u-PA	: Activateurs du plasminogène
TCA	: Temps de céphaline activée
TDA	: Test direct à l'anti-globuline
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor
THPM	: Très haut poids moléculaire
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TIP	: Thrombopénie immunologique
TM	: Thrombomoduline
TNF-α	: Tumor necrosis factor alpha
TP	: Taux de prothrombine
TSP-1	: Domaine thrombospondine de type 1
TTP	: Thrombotic thrombocytopenic purpura
USS	: Uphsaw-Schulman syndrom
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VWF	: Von Willebrand Factor



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : le Docteur américain Eli MOSCHCOWITZ (1879 – 1964).....	6
Figure 2 : Circulation dans un vaisseau sans lésion tissulaire.....	10
Figure 3 : Mécanismes aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT	17
Figure 4 : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13	19
Figure 5 : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13 et interaction avec le Facteur de Von Willebrand (FVW)	20
Figure 6 : Clivage protéolytique du FVW par ADAMTS13.....	21
Figure 7 : Force de cisaillements élevée dans la microcirculation favorisant la conformation pro agrégante de FVW	23
Figure 8 : Gène ADAMTS13.....	24
Figure 9 : PTT en fonction de l'âge d'apparition et du mécanisme de carence en ADAMTS13	36
Figure 10 : Principaux contextes cliniques associés identifiés lors de l'épisode aigu initial de PTT dans des rapports impliquant plus de 50 patients (adultes et enfants).....	37
Figure 11 : Facteurs impliqués dans la survenue du PTT	38
Figure 12 : Tâches purpuriques dans le cadre d'un PTT.....	42
Figure 13 : Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique.....	43
Figure 14 : Bulles intra-buccales	43
Figure 15 : Saignements intracrâniens	44
Figure 16 : Frottis sanguin avec coloration au May Grünwald Giemsa (MGG) mettant en évidence la présence de schizocytes	51
Figure 17 : Diagnostic biologique du PTT en poussée	57
Figure 18 : Arbre décisionnel – Exploration biologique d'ADAMTS13 devant une suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	58
Figure 19 : Coupe axiale en séquence T2 flair mettant en évidence une leucopathie sous forme d'hypersignal postérieur (flèches blanches) en rapport avec un PRES syndrome [160]	60

Figure 20 : Coupe axiale scannographique mettant en évidence des infarctus cérébraux sous formes d'hypodensités bi-frontales et pariéto-occipitales (flèches blanche et noir) avec remaniement hémorragique	60
Figure 21 : Aspect histologique typique de microangiopathie thrombotique sur biopsie rénale mettant en évidence la présence d'un thrombi plaquettaire apparaissant en rouge (flèche blanche) au niveau de la lumière d'un glomérule à la coloration trichrome de masson (x1000)	61
Figure 22 : Classification des MAT en fonction de l'activité d'ADAMTS13	64
Figure 23 : Diagramme montrant la survenue du SHU-STECS en fonction de l'âge	66
Figure 24 : Physiopathologie du SHU D+ ou typique	67
Figure 25 : Score plasmic	80
Figure 26 : Interprétation du Score plasmic.....	80
Figure 27 : Survie globale des patients selon score plasmic et les échanges plasmatiques (PEX) [204]	81
Figure 28 : Score de bentley	82
Figure 29 : Interprétation du score de bentley	83
Figure 30 : Stratégie thérapeutique devant le PTT.....	86
Figure 31 : Plasmaphérèse	88
Figure 32 : octaplasg®.....	89
Figure 33 : Comparaison de l'échange de plasma avec la perfusion de plasma	90
Figure 34 : Évolution du taux de plaquettes en fonction de la présence ou non d'un inhibiteur d'ADAMTS13	91
Figure 35 : Traitement du PTT à la phase aigue	94
Figure 36 : Schémas de prescription du Rituximab	101
Figure 37 : Traitement préemptif du PTT	106
Figure 38 : Bases physiopathologiques du traitement du PTT.....	109
Figure 39 : l'administration prophylactique de NAC chez la souris KO A13 prévient la survenue d'un PTT	110

Figure 40 : l'administration thérapeutique de NAC chez la souris KO A13 ne corrige pas le tableau de PTT (malgré une diminution des multimères de FVW THPM).....	110
Figure 41 : Étude TITAN : Phase II.....	112
Figure 42 : Thrombopénie prévenue avec l'administration de rhADAMTS13.....	114
Figure 43 : lésions d'organe et thrombopénie corrigées par l'administration thérapeutique de rhADAMTS13	115

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Classification des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques (PTT) et des autres microangiopathies.....	26
Tableau II: Médicaments qui auraient une association certaine avec les MAT.....	32
Tableau III: Catégories cliniques lors de la présentation initiale de 301 patients consécutifs au PTT-SHU (1989-2003) sur la base des conditions associées et des étiologies potentielles	34
Tableau IV: Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT	46
Tableau V: Mesure de l'activité d'ADAMTS13 : substrats utilisés, méthodes de détection, kits commerciaux de recherche clinique disponibles.....	54
Tableau VI: Différence entre PTT et SHU sur les plans clinique et biologique	69
Tableau VII: Tableau comparatif entre le PTT/SHU et le syndrome HELLP chez une femme enceinte.....	72
Tableau VIII: Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)	75
Tableau IX: Score de gravité de ROSE & eldor.....	84
Tableau X: Principales complications des échanges plasmatiques.....	92
Tableau XI: Complications majeures du traitement d'échange plasmatique pour PTT : expérience du registre PTT-SHU de l'Oklahoma avec 249 patients consécutifs traités pour un diagnostic de PTT ou SHU (1996-2008).....	93



Sommaire



Introduction	1
Historique	4
Physiopathologie du PTT	7
I. Rappels physiologiques	8
1. Rappel histologique de l'endothélium	8
2. Principales fonctions de l'endothélium.....	8
2.1. Rôle dans l'hémostase primaire	8
2.2. Rôle dans la coagulation.....	10
2.2.1. Propriétés anticoagulantes.....	10
2.2.2. Propriétés procoagulantes	11
2.3. Rôle dans la fibrinolyse.....	12
2.4. Régulation du tonus vasomoteur	13
II. Physiopathologie.....	15
1. Forme auto-immune acquise du PTT.....	15
1.1. Rôle du Facteur de Von Willebrand (FVW)	16
1.2. ADAMTS13	18
1.2.1. Propriétés biochimiques	18
1.2.2. Structure	18
1.2.3. Clivage protéolytique du FVW	19
1.2.4. Déficit en ADAMTS13	22
2. Forme héréditaire du PTT	24
2.1. Généralités.....	24
2.2. Aspects moléculaires et corrélations génotype-phénotype	25
3. Formes secondaires du PTT.....	26
3.1. Grossesse	27
3.2. Greffes de cellules souches hématopoïétiques	27
3.3. Virus de l'immunodéficience humaine	28
3.4. Cancer.....	28
3.5. Médicaments	29
Epidémiologie du PTT	32
Aspects cliniques du PTT	40

I. Forme acquise idiopathique du PTT	41
II. Forme héréditaire du PTT	45
III. Formes secondaires du PTT	47
1. Grossesse	47
2. Greffes de cellules souches hématopoïétiques	47
3. Virus de l'immunodéficience humaine	48
4. Cancer	48
5. Médicaments	48
Diagnostic biologique du PTT	50
I. Tests biologiques non spécifiques (de première intention)	51
II. Tests biologiques spécifiques	53
1. Mesure de l'activité ADAMTS13	53
2. Antigène ADAMTS13	55
3. Auto anticorps anti-ADAMTS13	55
4. Séquençage du gène d'ADAMTS13	56
5. Indications de l'exploration biologique d'ADAMTS13 [156].....	56
III. Arbre décisionnel (Figure 18).....	58
IV. Autres examens complémentaires	59
Diagnostic différentiel du PTT	62
I. Syndrome hémolytique et urémique (SHU)	65
1. Définition et épidémiologie.....	65
2. Physiopathologie (Figure 24).....	66
3. Aspects clinico-biologiques (Tableau VI)	67
II. Autres diagnostics différentiels	70
1. Hemolysis Elevated liver enzymes low Platelet count (HELLP) Syndrome.....	70
2. Syndrome d'EVANS.....	72
3. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	74
Évolution et pronostic du PTT	76
I. Évolution globale	77
II. Score plasmic	78
III. Score de bentley	81
IV. Score pronostique de ROSE & eldor	83

Traitement du PTT	85
I. PTT à la phase aiguë	87
1. Plasmaphérèse	87
2. Traitements associés.....	95
2.1. Corticothérapie systémique	95
2.2. Antiagrégants plaquettaires	96
2.3. Vincristine	96
2.4. Autres traitements.....	96
3. Traitement symptomatique [239].....	97
4. Poursuite du traitement [240].....	97
II. PTT réfractaire et ré-évolutivité précoce	98
1. Rituximab.....	Erreur ! Signet non défini.
2. Echanges plasmatiques intensifs [252]	102
3. Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse [253].....	102
4. Cyclophosphamide.....	102
5. Splénectomie	103
III. La rechute	103
1. Rituximab.....	Erreur ! Signet non défini.
2. Splénectomie	104
3. Ciclosporine, Azathioprine et Mycophénolate mofétil	104
4. Bortezomib.....	Erreur ! Signet non défini.
5. Prévention de la rechute	107
IV. Perspectives thérapeutiques	109
1. N-acétylcystéine (NAC).....	109
2. Caplacizumab : l'objectif mortalité nulle [273,274].....	111
3. ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13).....	113
Conclusion	117
Résumés	119
Bibliographie	123



Introduction



Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une maladie multisystémique rare, décrit pour la première fois en 1924 par le docteur Eli Moschcowitz, d'où son appellation « maladie de Moschcowitz » [1]. C'est une forme de microangiopathie thrombotique (MAT), caractérisée par des lésions thrombotiques microvasculaires généralisées [2].

Le PTT est un désordre affectant l'agrégation plaquettaire due à un défaut de clivage protéolytique du Facteur de Von Willebrand (FVW) en raison d'un déficit – héréditaire ou acquis – de l'enzyme ADAMTS13 « A Disintegrin And Metalloprotease with thrombospondin type I motifs, 13^e membre ») [3].

Le tableau clinico-biologique du PTT associe une thrombopénie de modérée à sévère, une anémie hémolytique, des affections neurologiques fluctuants et réversibles, ainsi que dans quelques cas de la fièvre et une insuffisance rénale [4-7].

Le diagnostic différentiel du PTT se fait surtout avec les autres types de MAT, notamment le syndrome hémolytique et urémique (SHU). La distinction entre ces deux syndromes est fondée surtout sur la clinique et l'épidémiologie : le PTT s'observe plus volontiers chez l'adulte l'atteinte neurologique y est prédominante, tandis que le SHU s'observe plus chez l'enfant avec une atteinte rénale prédominante.

Le PTT est une maladie grave, mais son pronostic peut être amélioré si la prise en charge a été rapide et bien adaptée. Le traitement en urgence consiste à réaliser des échanges plasmatiques (EP) de façon quotidienne jusqu'à disparition des souffrances d'organe et normalisation durable des plaquettes. Grâce aux eps seuls ou associés aux immunosuppresseurs, 75% des patients atteints de PTT survivent sans séquelle ; alors qu'avant l'apparition des eps, la mortalité était de

90% [8]. De manière de plus en plus croissante, des traitements immunomodulateurs, comme en particulier le Rituximab, sont utilisés. Une protéine ADAMTS13 recombinante devrait bénéficier d'une évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques [9].

L'objectif de notre étude est de :

- Déterminer la physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique et les avancées actuelles ;
- Diagnostiquer et traiter en urgence.
- Différencier un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) des autres formes de Microangiopathies thrombotiques (MAT)
- Déterminer les avancées actuelles en matière de traitement du PTT.



Historique



Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) a été dévoilée au jour par le docteur américain Eli Moschcowitz (1879-1964) (*Figure 1*) comme pathologie systémique rapidement mortelle, retrouvée chez une patiente présentant de la fièvre, un purpura pétéchial et une hémiparésie du bras gauche, puis d'un coma et d'une atteinte multiviscérale. L'histopathologie avait révélé « une thrombose hyaline des artérioles et capillaires terminales » dans plusieurs organes. Moschcowitz avait attribué injustement la maladie à une cause toxique [10].

Quelques années après, Von Gasser a rapporté cinq cas de syndrome hémolytique urémique (SHU) accompagnés de signes d'insuffisance rénale aiguë, d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie [11]. Contrairement à l'histopathologie courante, le chevauchement des signes cliniques entre le PTT et le SHU a incité W. Symmers à les rassembler en une seule entité : microangiopathie thrombotique (MAT) en 1952. [12].

Ce n'est que depuis 1966 que le PTT est reconnu comme entité clinique à travers cinq signes cliniques : anémie hémolytique micro-angiopathique, thrombocytopénie de consommation, troubles neurologiques, troubles rénaux et fièvre [13].

En 1982, la découverte de l'accumulation de larges multimères du facteur de Von Willebrand (FVW) chez des patients présentant un PTT [14] a amené à la découverte d'une enzyme responsable du clivage de ce facteur, la protéine ADAMTS13 [15]. En 1998, le PTT a été identifié pour la première fois comme étant lié à un déficit sévère de l'activité de la protéase ADAMTS13 [16,17].

Durant ces dernières années, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques du PTT. Ces découvertes ont permis de mieux appréhender les mécanismes par lesquels le PTT survient et de comprendre l'efficacité de certains traitements utilisés. Elles ont également permis de classer le PTT en deux formes en fonction de l'origine héréditaire ou acquise du déficit en cause [18].

Au Maroc, les microangiopathies thrombotiques n'ont été vraiment connus qu'après une première étude rétrospective incluant toutes les ponctions biopsies rénales PBR natives lues au service d'anatomie pathologie du CHU Ibn-Rochd de Casablanca du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2014 qui a pour but de déterminer les étiologies principales des glomérulopathies. Cette étude a montré une augmentation significative de 5.5% des MAT (surtout le SHU) au cours de la dernière décennie au Maroc [19].



Figure 1 : le Docteur américain Eli MOSCHOWITZ (1879 – 1964) [20]



*Physiopathologie
du PTT*



I. Rappels physiologiques

1. Rappel histologique de l'endothélium

L'endothélium est constitué d'une fine couche monocellulaire qui tapisse la face interne de tous les vaisseaux de l'organisme. Les cellules endothéliales (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 sang [21].

Elles reposent sur une membrane basale riche en glycoprotéines et en collagène. Le rôle de ces cellules est très complexe. Ils doivent, d'un côté, favoriser la circulation du sang et de l'autre, reposent sur un feuillage de collagène, puissant activateur des plaquettes et de la coagulation (*Figure 2*) [21].

2. Principales fonctions de l'endothélium

2.1. Rôle dans 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 fibrinolyse [22].

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 paroi [23].

L'endothélium, localement détruit, laisse apparaître une matrice riche en collagène et sur laquelle se dépose le facteur von Willebrand, sécrété par les cellules endothéliales avoisinantes. Les plaquettes adhèrent à la paroi vasculaire via plusieurs glycoprotéines membranaires. Les glycoprotéines gpIa et VI se lient 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 faibles [24]

Les plaquettes adhèrent assez facilement à l'endothélium par le biais de l'intégrine $\alpha_2\beta_3$, les plaquettes adhérentes s'activent en quelques secondes. Elles passent d'une forme discoïde à une forme sphérique avec 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. [25].

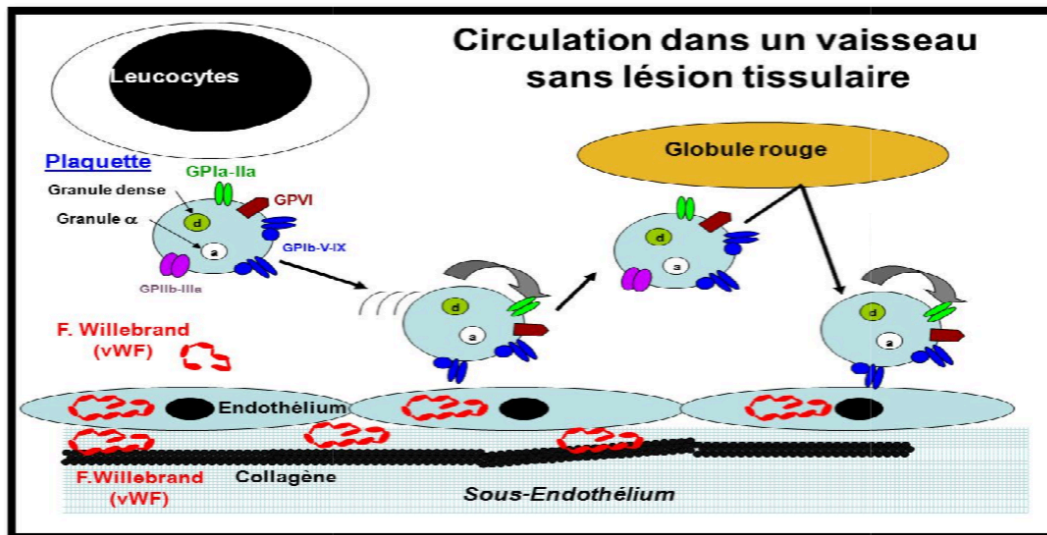


Figure 2 : Circulation dans un vaisseau sans lésion tissulaire [26]

2.2. Rôle dans la coagulation

Maintenir la fluidité sanguine est une des fonctions essentielles de l'endothélium. Il permet 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 cellules endothéliales peuvent aussi orienter leur programme génétique vers un phénotype procoagulant afin de limiter les dommages créés par une inflammation, une infection ou un traumatisme. Il y a donc en permanence dans l'organisme un équilibre subtil entre un état anticoagulant et un phénotype procoagulant [27].

2.2.1. Propriétés anticoagulantes

L'activité anticoagulante de l'endothélium veille à limiter la génération permanente de thrombine. Plusieurs acteurs y interviennent : l'héparane sulfate et le dermatane sulfate, deux glycosaminoglycans du glycocalyx potentialisent l'activité de deux enzymes anticoagulantes, respectivement l'antithrombin [28,29], et le cofacteur II de l'héparine [30].

L'endothélium produit du *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) qui se lie au facteur X activé et inhibe ensuite le complexe tissulaire-facteur VII activé [31].

Les cellules endothéliales produisent la thrombomoduline (TM) qui est soit fixée à la membrane soit libérée dans la circulation. La TM fixe la protéine Ca en surface et augmente son activité anticoagulante en s'associant avec son cofacteur spécifique, la protéine S [32,33]. Enfin, l'endothélium accélère l'activation de la protéine C en exprimant à sa surface un autre récepteur, *endothelial protein C receptor*, (EPCR) [34]. 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 sa capacité de se lier et d'inhiber directement le facteur X activé [35].

2.2.2. 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 [36,37].

Son activité procoagulante est accélérée en présence de phospholipides anioniques qui sont exposés par les cellules apoptotiques [38,39]. 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—vii_a active à son tour les facteurs IX et X [40].

Ces facteurs sont ancrés par leurs résidus gammacarboxiques aux phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. 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 intrinsèque [40].

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 cellules endothéliales. 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*] [41]), illustrant la complexité des différentes fonctions des cellules endothéliales, à savoir coagulation, régulation du tonus vasomoteur et adhésion leucocytaire. D'autres récepteurs de la thrombine comme PAR-2 [42] et PAR-3 [43] ont été décrits, ils sont aussi exprimés par d'autres types cellulaires (plaquettes, précurseurs médullaires).

2.3. Rôle dans la fibrinolyse

L'endothélium a aussi des effets profibrinolytiques. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), principal activateur intravasculaire de la fibrinolyse, est une protéase libérée par les cellules endothéliales, 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 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'endothélium [44].

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 territoires [45]. Un autre activateur du plasminogène l'u-PA est localisé exclusivement au niveau rénal [46]. Il est exprimé uniquement lors des processus de réparation tissulaire et d'angiogenèse, suggérant qu'il a un rôle important dans la migration cellulaire et le remodelage tissulaire [47].

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 importante [48] et des thromboses étendues [49].

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 plasminogène [50].

2.4. 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 d'azote (NO) 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 inductible [50].

Le NO est le principal agent vaso relaxant d'origine endothéliale [51], Il est produit à partir de la l-arginine par la NO synthase endothéliale constitutive (enos), sensible au calcium et aux phosphorylations [52]. 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 physique [53] .

Il y a deux autres formes de NOS, la forme neuronale calcium-dépendante et la NOS inductible (inos) ou NOS calcium-indépendante, induite principalement par les cytokines pro-inflammatoires [54].

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 diminue le stock de calcium libre cytosolique et inhibe la contraction de la cellule musculaire lisse en déphosphorylant la myosine [55]. Le NO inhibe aussi l'activation et l'adhésion des plaquettes à l'endothélium et favorise la désagrégation plaquettaire lors de la formation du clou hémostatique [56].

L'endothéline (ET) est produite par l'endothélium uniquement en réponse à un stimulus comme l'hypoxie, les forces de cisaillements [57]. Comme le NO, elle diffuse en profondeur et se fixe à son récepteur spécifique présent à la surface des cellules musculaires lisses. 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 [58,59].

II. Physiopathologie

Le PTT est communément connu comme une maladie d'origine auto-immun dans laquelle le système immunitaire crée des anticorps qui détruisent une enzyme : ADAMTS13. Lorsque cette enzyme est déficiente, les plaquettes coagulent de façon inappropriée dans les vaisseaux sanguins, le nombre de plaquettes dans le sang diminue, et les organes dans lesquels les caillots se forment peuvent être endommagés [60].

Le PTT est souvent idiopathique d'origine auto-immun, mais il est possible que certains patients développent cette maladie après avoir pris certains médicaments (surtout la quinine, la ciclosporine et la mitomycine C), après certains types d'infections intestinales, pendant la grossesse, ou rarement dans le cas d'une maladie héréditaire [60].

1. Forme auto-immune acquise du PTT

Aussi appelée forme idiopathique du PTT, due à un auto-anticorps inhibiteur qui rend inactive la métalloprotéase spécifique du clivage du Facteur de Von Willebrand (FVW) : ADAMTS13. Ceci entraîne la formation de multimères du FVW et une formation anormalement élevée de thrombi dans les microvaisseaux. Physiologiquement, l'ADAMTS13 clive le FVW de haut poids moléculaire en des multimères de FVW de plus petite taille et de poids moléculaire plus bas [61].

1.1. Rôle du Facteur de Von Willebrand (FVW)

Le FVW est une glycoprotéine indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à leur agrégation après survenue d'une brèche vasculaire. Ce rôle est surtout présent dans la microcirculation sanguine car les taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents rendent le FVW plus affine pour les plaquettes que le fibrinogène.

Les mégamultimères FVW (Poids moléculaire >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 FVW en circulation et donc leur capacité adhésive, les mégamultimères de FVW sont clivés par la protéine ADAMTS13 (*Figure 3*) [62].

En cas d'agression, les CE activées libèrent dans le plasma des substances proagrégantes. Parmi elles : les mégamultimères de FVW qui augmentent l'agrégabilité des plaquettes. A l'occasion d'un déficit sévère en ADAMTS13, les mégamultimères de FVW s'accumulent favorisant ainsi la formation de microthrombi dans les capillaires de différents organes comme le cerveau ou le rein. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes, générant des schizocytes [62].

1.2. ADAMTS13

1.2.1. Propriétés biochimiques

L'ADAMTS13 est la protéase spécifique de clivage du FVW. Elle a été purifiée partiellement en 1996 à partir de plasma humain [64,65]. Cette enzyme est identifiée comme une métalloprotéase d'environ 200 kda différente des autres métalloprotéases puisque leurs inhibiteurs habituels n'ont aucun effet sur sa propre activité enzymatique *in vitro*. Elle a un spectre d'action étroit puisqu'elle ne dégrade ni le fibrinogène, ni l'albumine, ni le collagène. Cependant, elle hydrolyse de façon spécifique le FVW par scission du pont peptidique Tyr1605-Met1606 situé dans son domaine A2.

In vitro, son activité enzymatique est potentialisée par les cations, surtout le Ca^{2+} et par un pH compris entre 8 et 9. ADAMTS13 est bloquée en présence d'éthylène diamine tétracétique (EDTA). Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 1 μ g/ml. Sa demi-vie dans le plasma, comprise entre 2 et 3 jours, est longue pour une protéase [66], ceci laisse suggérer l'existence, d'une forme liée à un récepteur cellulaire et/ou à un transporteur plasmatique qui n'est pas encore identifié, en plus de la forme soluble plasmatique [67].

1.2.2. Structure

La pré-pro-ADAMTS13 est une monochaîne de 1 427 acides aminés [68]. 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. Après clivage du propeptide, la forme mature d'ADAMTS13 présente un domaine métalloprotéase, un de type désintégrine, un autre domaine thrombospondine de type 1 (TSP-1) ainsi qu'un domaine riche en cystéines contenant une séquence RGDS impliquée dans des interactions avec des

intégrines et un dernier domaine de type ADAMTS spacer. L'arrangement séquentiel spécifique de ces domaines définit les protéines de la famille ADAMTS [69].

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 comporte sept autres domaines TSP-1 et deux domaines CUB. Elle se distingue des autres membres de la famille ADAMTS par son propeptide notamment court et la présence de domaines CUB. La signification fonctionnelle de ces caractéristiques distinctives est inconnue jusqu'à présent (*Figure 4*) [69].

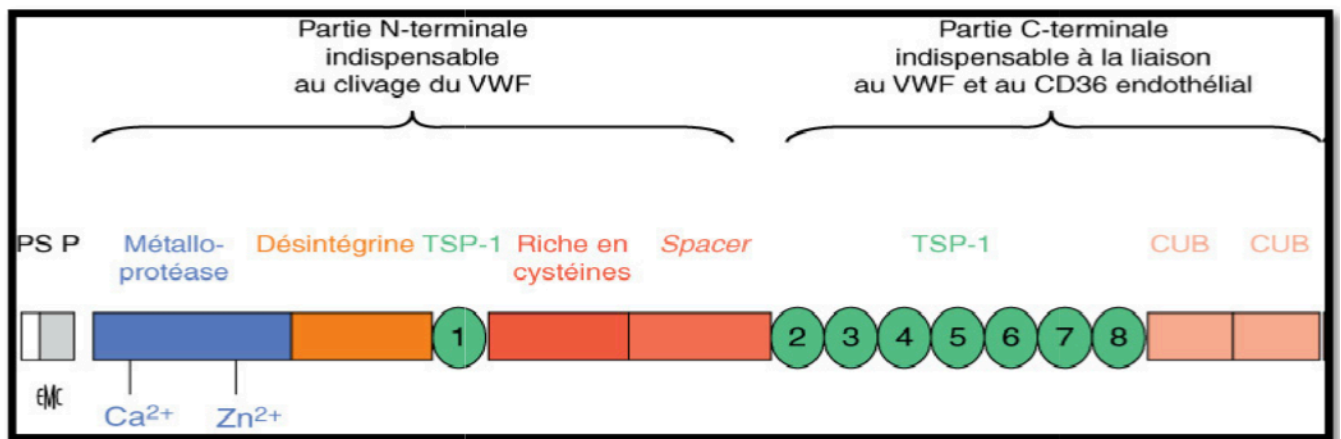


Figure 4 : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13 [69]

1.2.3. Clivage protéolytique du FVW

À ce jour, la seule fonction connue d'ADAMTS13 est de cliver spécifiquement le FVW afin de limiter la taille des multimères de FVW 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'ADAMTS13 [70].

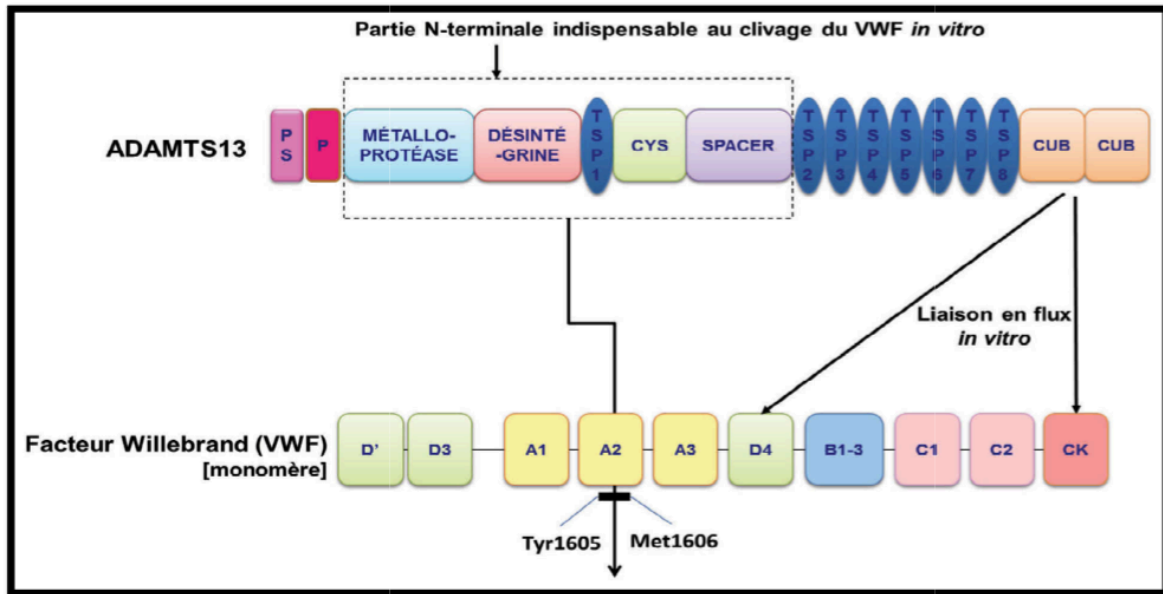


Figure 5 : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13 et interaction avec le Facteur de Von Willebrand (FVW) [71]

Le domaine catalytique d'ADAMTS13 inclut le site actif enzymatique H224EXXHXXGXXHD235 de type adamalysine qui contient des sites de liaison aux ions Ca^{2+} et Zn^{2+} [72,73].

En outre, des études réalisées *in vitro* ont montré que l'activité enzymatique d'ADAMTS13 sur le FVW ne peut pas être assurée par le domaine métalloprotéase seul mais requiert au contraire la présence d'un domaine riche en cystéines et d'un domaine spacer (*Figure 5*) [74]. Ces domaines sont donc des sites potentiels de fixation d'ADAMTS13 au FVW et sont probablement impliqués dans le mécanisme de reconnaissance du substrat [75,76].

Tous les domaines d'ADAMTS13 sont capables de se lier indépendamment au FVW, mais il existe un phénomène de synergie entre certains domaines d'ADAMTS13 permettant une liaison de haute affinité (*Figure 6*) [77].

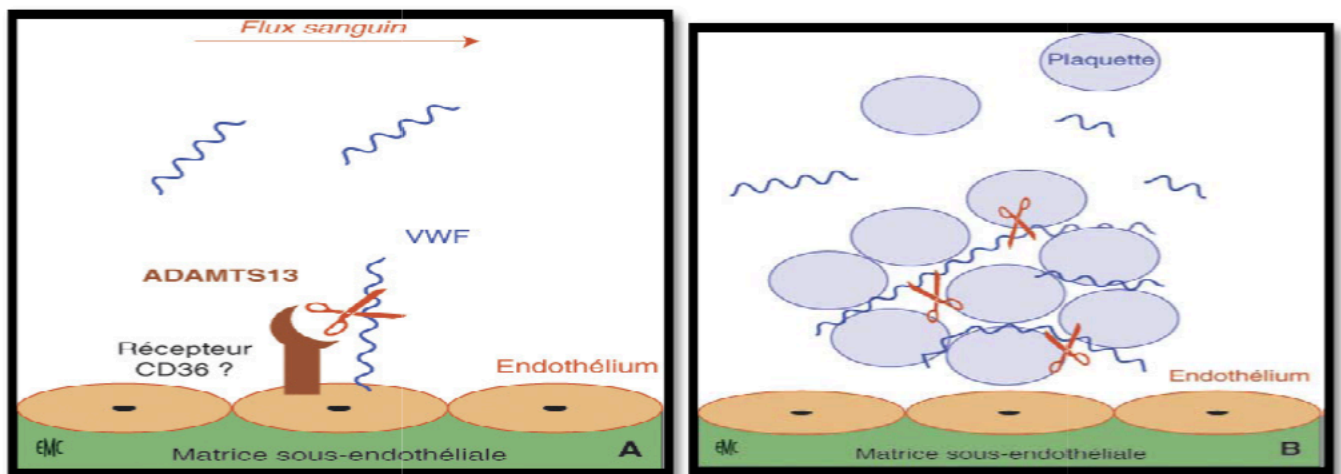


Figure 6 : Clivage protéolytique du FVW par ADAMTS13 [77]

ADAMTS13 régule la taille des multimères du FVW, dans deux situations :

- A. À la phase initiale de la sécrétion du FVW par les CE, ADAMTS13 clive les multimères de très haut poids moléculaire du FVW avant leur mise en circulation dans le plasma.
- B. Au sein du clou plaquettaire formé pour réparer une brèche vasculaire, ADAMTS13 clive les multimères de haut poids moléculaire du FVW liés aux plaquettes.

1.2.4. Déficit en ADAMTS13

Le déficit en ADAMTS-13 est la pierre angulaire, conduisant à l'accumulation du FVW avec la formation de microthrombus riches en plaquettes qui peuvent emboliser et occlure les artérioles [78].

Le déficit sévère en ADAMTS13 est expliqué par deux mécanismes l'un est liés à un déficit héréditaire de l'activité d'ADAMTS13 représentent moins de 10 % des cas [79], leur transmission est autosomique récessive. Ils sont liés à des mutations du gène codant pour la protéase situé au niveau du locus 9q34 [80].

L'autre est acquis, représentent plus de 90 % des cas [80]. Il est secondaire à la présence d'Auto-anticorps inhibiteurs anti ADAMTS13 [81]. Il s'agit essentiellement d'anticorps de type 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 auto-anticorps 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 éliminés [82].

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 [83,84].

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparaît comme étant spécifique du PTT, puisque l'activité d'ADAMTS13 a été retrouvée normale dans la majorité des cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi au cours des autres syndromes de MAT [85].

Les mécanismes à l'origine de la synthèse d'anticorps antiADAMTS13, restent encore mal connus. Cependant, le PTT acquis a été associé à certains loci du système humain leucocyte antigène (HLA) comme en particulier le locus portant les allèles drbl*1b et dqbl*03. Cependant, d'autres loci comme le drbl*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie [86,87].

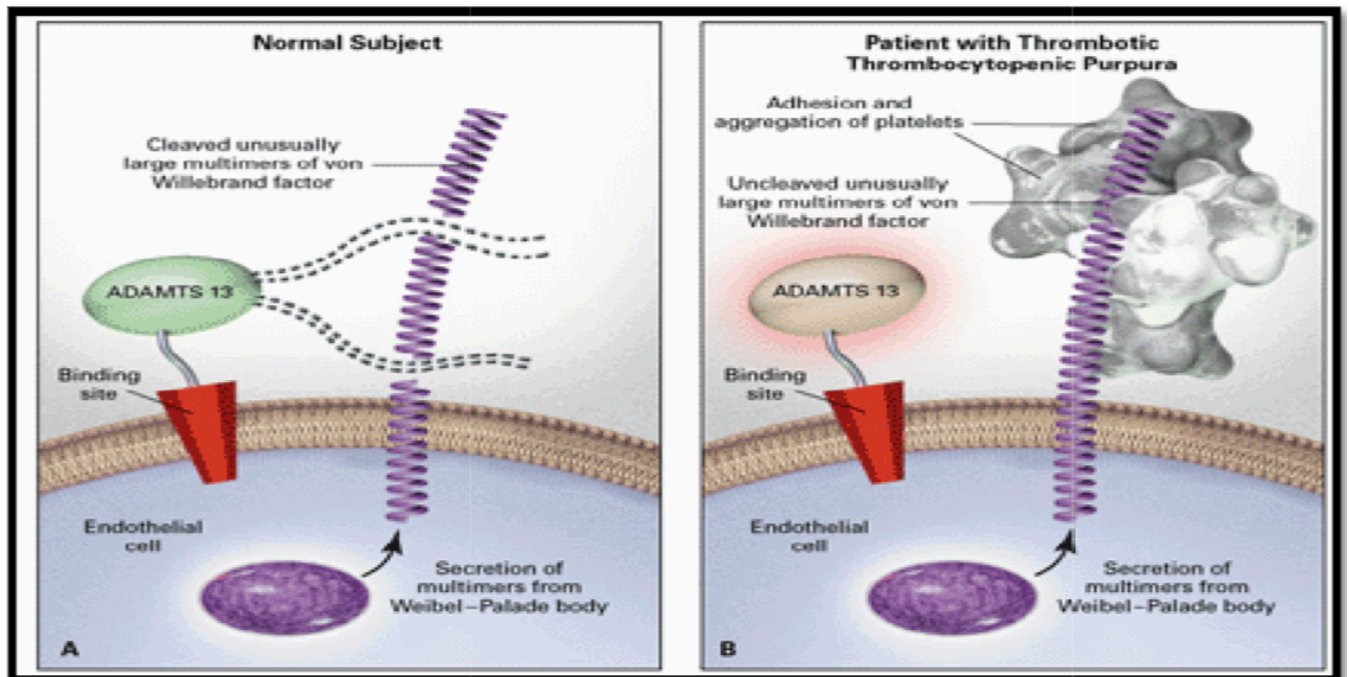


Figure 7 : Force de cisaillements élevée dans la microcirculation favorisant la conformation pro agrégante de FVW [88]

2. Forme héréditaire du PTT

2.1. Généralités

On appelle la forme héréditaire du PTT le Syndrome d'Upshaw-Schulman (USS). Elle est due à une insuffisance héréditaire en ADAMTS13, lié à des mutations du gène d'ADAMTS13 réparties sur toute la longueur du gène et transmises sur un mode autosomique récessif. Ce syndrome prédispose à l'accumulation de grands multimères du FVW dans le plasma et donc à la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans les microvaisseaux [89].

Le gène de la protéase spécifique du FVW a été identifié simultanément grâce au séquençage de l'extrémité N-terminale de la protéine et à une stratégie de clonage qui a conduit à la découverte du 13ème membre de la famille ADAMTS. Le gène codant pour ADAMTS13 est localisé sur le chromosome 9q34 et s'étend sur 37 kb incluant 29 exons. (Figure 8) [90].

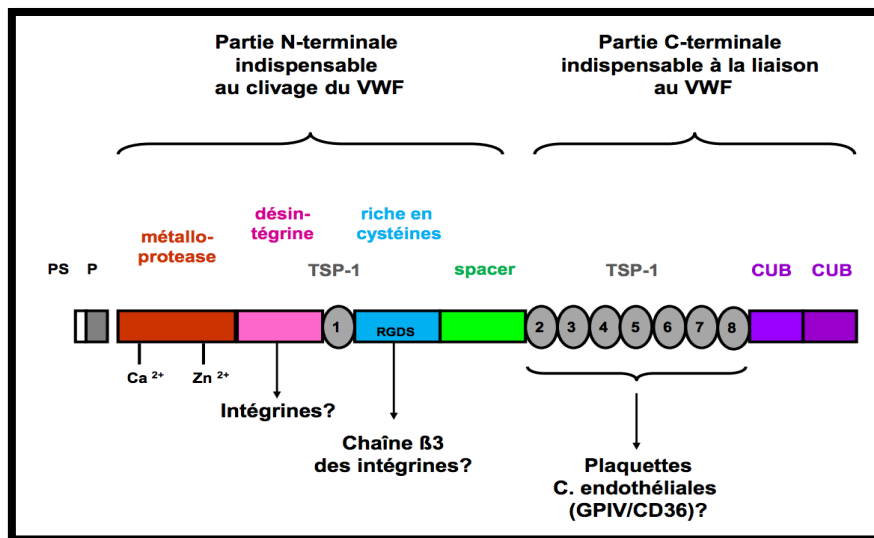


Figure 8 : ADAMTS13 [90]

2.2. Aspects moléculaires et corrélations génotype-phénotype

Près de 150 mutations génétiques différentes d'ADAMTS13 ont été rapportées. Les mutations sont disséminées sur toute la longueur du gène ADAMTS13, sans hotspot évident. Les mutations d'ADAMTS13 sont des substitutions dans environ deux tiers des cas et des mutations tronquantes dans environ un tiers des cas [90].

A ce jour, des mutations ADAMTS13 retrouvées chez des PTT congénitaux ont été exprimées dans des protéines recombinantes. Ces dernières ont une caractérisation fonctionnelle qui a montré que l'absence de protéolyse du FVW par ADAMTS13 pouvait être due soit à un défaut de synthèse ou de sécrétion d'ADAMTS13, soit à une ADAMTS13 non fonctionnelle. Cependant, la majorité des mutations décrites jusqu'à présent restent hypothétiques en l'absence d'expression et de caractérisation des protéines recombinantes mutées correspondantes [91].

En outre, aucune analyse rigoureuse de la corrélation phénotype/génotype sur de grandes séries de PTT héréditaire lié à des mutations génétiques d'ADAMTS13 n'a été publiée à ce jour. Cependant des études ont montré que les mutations d'ADAMTS13 localisées dans la partie N-terminale de la protéine ADAMTS13 seraient associées à un phénotype biologique plus sévère avec une activité d'ADAMTS13 $< 5\%$ et potentiellement à une symptomatologie clinique également plus sévère [91].

3. Formes secondaires du PTT

Dans certains cas, une PTT peut être associée à une autre pathologie, comme des cancers, des infections notamment le VIH, à une greffe de moelle, ou à la prise de certains médicaments comme en particulier des anti-cancéreux (*Tableau I*).

L'atteinte de l'endothélium vasculaire est considéré par plusieurs littératures comme étant le facteur principal des PTT secondaires par le fait que les agents qui entraînent la microangiopathie thrombotique sont toxiques pour l'endothélium et que le plasma des patients atteints de PTT induit l'apoptose des CE humaines du rein et de la micro-circulation cérébrale [92]. Plusieurs facteurs déclenchants sont incriminés [93].

Tableau I: Classification des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques (PTT) et des autres microangiopathies [94]

<p><i>Formes idiopathiques</i></p> <ul style="list-style-type: none">- PTT (PTT aigu, PTT résistant à la plasmathérapie ou PTT récidivant, PTT chronique)- SHU- Forme familiale de PTT/SHU <hr/> <p><i>Formes secondaires</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Infections virales (VIH, cytomégalovirus), bactériennes (Shigella, E. Coli, Yersinia, streptocoques...), fongiques (aspergillose)- Maladies systémiques associées (lupus érythémateux aigu disséminé, syndrome de Sjögren, syndrome des antiphospholipides, sclérodermie, syndrome de Sharp)- Cancers (adénocarcinomes de l'estomac, du sein, du poumon, hémopathies)- Médicaments (ticlodipine, clopidogrel, quinine....) et chimiothérapies (Mitomycine Bléomycine, Cisplatine, Aracytine, Dauxorubicine....)- Transplantations d'organes et / ou traitement par ciclosporine- Grossesse- Autres (vaccination, inhalation de toxiques, morsure de chiens...) <hr/> <p>PTT : purpura thrombotique thrombopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.</p>
--

3.1. Grossesse

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. Cette forte association entre le PTT et la grossesse peut être expliquée par l'âge et la prédominance du sexe féminin dans le PTT. De plus, durant la grossesse, il y a un déséquilibre entre les taux de FVW qui augmentent et ceux d'ADAMTS13 qui diminuent.

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 FVW dépasseraient les capacités limitées de clivage d'ADAMTS13, aboutissant à un épisode de PTT [95].

3.2. Greffes de cellules souches hématopoïétiques

Alors que la forme typique du 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 détectable. Ce syndrome de MAT particulier est favorisé par de nombreux facteurs qui peuvent s'associer entre eux, tel que les conditionnements de la greffe comportant une irradiation corporelle totale et/ou un anti-cancéreux de type busulfan. Mais aussi, les

différentes infections survenant chez ces patients immunodéprimés, ou certains médicaments tel que les anticalcineurines. Ces facteurs induisent une agression endothéliale disséminée dont les mécanismes restent mal connus [96].

3.3. Virus de l'immunodéficience humaine

L'association du VIH et les MAT est de plus en plus fréquentes. Les cytokines libérées par les cellules B exposées au VIH ont trois principaux mécanismes.

La toxicité directe du VIH sur les CE entraîne un effet cytopathique et/ou un trouble des fonctions immunitaires de ces cellules. Les cytokines ont donc un effet procoagulant et antifibrinolytique local.

Les patients infectés par le VIH présentent un taux élevé de complexes immuns circulants, de FVW et des igg antiplaquettaires et donc hyperagrégabilité plaquettaire.

Enfin, l'activation des polynucléaires neutrophiles favorise l'agression des CE. Les infections opportunistes (CMV, pneumocystose), de nombreux médicaments et certaines hémopathies pourraient agir comme facteurs précipitants [97].

3.4. Cancer

La physiopathologie des MAT au cours des cancers pourrait être liée à des microembolies métastatiques, qui pourraient obstruer les vaisseaux de la microcirculation, et favoriser ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. Au cours de certains adénocarcinomes, des mucines sont sécrétées. Elles pourraient favoriser la formation de thrombi en stimulant l'expression de protéines proagrégantes et procoagulantes à la surface des

leucocytes et des plaquettes (P- et I-sélectines, cathepsine G, P-selectin glycoprotein ligand-1) [98].

Cette observation intéressante pourrait ainsi expliquer l'incidence élevée de MAT au cours des adénocarcinomes. L'activité d'ADAMTS13 dans ce contexte est généralement normale ou modérément diminuée.

3.5. Médicaments

De nombreux médicaments peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome de MAT surtout ceux utilisés en cancérologie comme la Mitomycine C, la Gemcitabine et les antagonistes du VEGF (*Tableau II*).

La Mitomycine C est le plus classique d'entre eux. 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).

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. 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.

Les agents anti-VEGF sont responsables d'hta (deux tiers des patients) et de Protéinurie (un tiers des patients), parfois considérés comme marqueurs cliniques d'efficacité thérapeutique. Plusieurs agents anti-VEGF, comme le Bévacizumab le Sunitinib et l'Aflibercept, 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 vasculaire.

Les inhibiteurs de calcineurine (Ciclosporine A et Tacrolimus) induisent un tableau de MAT de manière dose-dépendante. Des travaux ont étudié l'effet proagrégant des anticalcineurines.

Des tableaux de MAT ont été décrits en association aux antiagrégants plaquettaires de la classe des thiényridines : ticlopidine, clopidogrel et prasugrel. Une étude a rapporté l'effet cytotoxique de la ticlopidine ou ses métabolites sur l'endothélium, qui aboutit à un processus d'apoptose. Les MAT associées au clopidogrel ont davantage un profil de SHU puisque l'activité ADAMTS13 est détectable et que l'insuffisance rénale est sévère. [99].

Tableau II: Médicaments qui auraient une association certaine avec les MAT

[100]

Drug	Individual patient data			
	Immune		Toxic	
	Definite evidence	Probable evidence	Definite evidence	Probable evidence
	No. of patients reported			
Bevacizumab	0	0	3	1
Cocaine	0	0	1	0
Cyclosporine	0	0	15	1
Docetaxel	0	0	1	0
Everolimus	0	0	1	0
Gemcitabine	1	0	4	5
Interferon α	0	0	6	0
Interferon β	0	0	3	2
Interferon polycarboxylate	0	0	1	0
Mitomycin	0	0	3	3
Muromonab-CD3	1	0	0	0
Oxaliplatin	1	1	0	0
Penicillin	1	0	0	0
Pentostatin	0	0	2	1
Quetiapine	1	0	0	0
Quinine	34	7	0	0
Sirolimus	0	0	8	1
Sulfisoxazole	1	0	0	0
Sunitinib	0	0	2	0
Tacrolimus	0	0	12	9
Trielina	1	0	0	0
Vincristine	0	0	1	0



Epidémiologie du PTT



Le PTT rentre dans le cadre des «microangiopathies thrombotiques» (MAT) avec le syndrome hémolytique et urémique associé aux diarrhées (SHU D+ ou SHU «typique») ainsi que le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa). La difficulté du diagnostic dans la phase aiguë appuie cette classification [101].

L'épidémiologie des MAT est saisie le plus fiablement dans le «Oklahoma TTP-HUS Registry», un registre dédié au PTT et au SHUa seulement, le SHU D+ y est exclu. Il s'agit d'une base de données comportant tout individu ayant nécessité un échange plasmatique dans le cadre d'un PTT ou d'un SHUa suspecté, dans une région géographiquement délimitée à l'Etat d'Oklahoma (Etats-Unis) depuis 1989, et permet ainsi d'estimer leur incidence. La suspicion clinique de PTT ou de SHUa est estimée à environ 11/1 million, l'incidence des formes idiopathiques du PTT ou SHUa à environ 5/1 million et celle des formes associées à un déficit sévère d'ADAMTS13 à environ 2/1 million d'habitants par année [102].

Le PTT est donc une affection peu fréquente, avec une incidence annuelle de 3 à 11 cas par million de personnes et une prévalence annuelle de 10 cas par million de personnes. Aux États-Unis, le pic d'incidence se situe au cours de la cinquième décennie ; pendant ce temps, en Europe, son pic est dans la troisième décennie. Il est aussi prédominant chez les femmes, avec une relation de 2/1 à 3,5/1 [103].

Le premier épisode aigu touche des adultes dans 90% des cas. Dans ce sous-groupe, la forme acquise est la plus fréquente. Les formes d'apparition infantile représentent jusqu'à 10%, dont la majorité sont d'origine génétique via des mutations héréditaires récessives. Les femmes enceintes sont une exception, car elles montrent

une fréquence élevée de formes héréditaires d'environ 33%, qui peut atteindre 25% à 66% si l'on considère uniquement la première grossesse [104,105].

D'après le « Oklahoma TTP-HUS Registry », des critères cliniques reproductibles ont été créés pour différencier les catégories de patients, en fonction des caractéristiques cliniques, l'heure à laquelle les patients se présentent pour la première fois avec leur épisode initial de PTT. Ces catégories décrivent les conditions associées et les étiologies potentielles que les médecins rencontrent (*Tableau III*) [106].

Tableau III: Catégories cliniques lors de la présentation initiale de 301 patients consécutifs au PTT-SHU (1989-2003) sur la base des conditions associées et des étiologies potentielles [106].

Clinical category*	Number
HPCT	23
Pregnancy/postpartum	25
Drug-associated	36
<i>Immune-mediated</i>	(19)
<i>Dose-dependent toxicity</i>	(17)
Bloody diarrhea prodrome	19
Additional or alternative disorder	79
Idiopathic	119

Certaines études, comme le « Oklahoma TTP-HUS Registry », suggèrent que l'incidence du purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT) serait plus

élevée dans les populations d'origine africaine. Cependant, il n'existe que peu de données en ce sens dans la littérature.

Une étude a été donc menée pour permettre la description de l'épidémiologie du PTT et de ses caractéristiques cliniques et biologiques dans la population afrocaribéenne de la Martinique. Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective descriptive, regroupant l'ensemble de patients présentant un PTT pris en charge au CHU de Martinique entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2015. L'ensemble des patients ayant un dosage de l'activité ADAMTS-13 était analysé.

Dix patients (femme/homme) étaient finalement inclus pour calculer l'incidence, soit une incidence annuelle moyenne brute de 3,2 cas/million d'habitants/an, deux fois plus élevée qu'en métropole (1,58 cas/million d'habitants/an à Grenoble) ou dans la population européenne de l'Oklahoma (1,76 cas/million d'habitants/an et 9,29 fois plus fréquent dans les populations noires/européens). L'âge médian au diagnostic était de 51 ans (DS 15,68 ans). 30% des patients avaient un terrain auto-immun connu : un neurolupus, une sclérose concentrique de Balo, une polyarthrite rhumatoïde séronégative destructrice. [107].

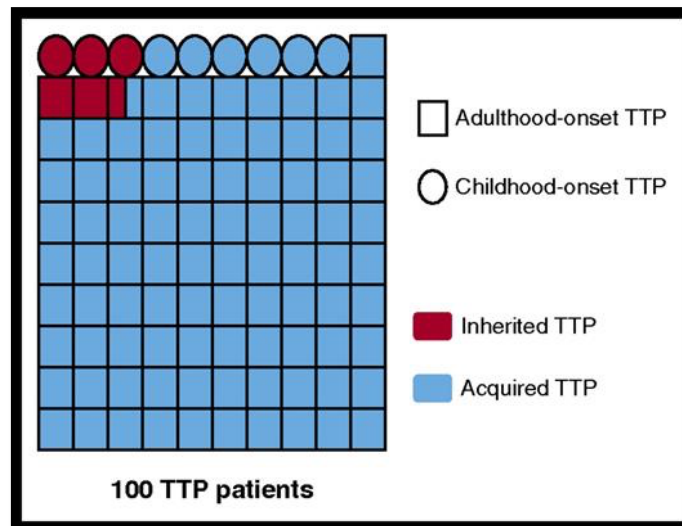


Figure 9 : PTT en fonction de l'âge d'apparition et du mécanisme de carence en ADAMTS13 [108]

Des proportions de PTT à l'âge adulte / infantile et de PTT acquis / héréditaire ont été calculées à partir des données du Registre français du PTT (840 patients). Ces données sont en accord avec diverses données démographiques rapportées dans la littérature par d'autres équipes.

Le diagramme (*Figure 9*) montre 100 patients atteints de PTT, chaque patient étant représenté par un symbole, soit un carré pour les patients à l'âge adulte (91%), soit un cercle pour les patients atteints de PTT infantile (9%). Le PTT acquis est présenté en bleu (94,5%) et le PTT hérité (USS) en rouge (5,5%). Fait intéressant, la proportion d'uss est très faible (2,5%) dans le PTT à l'âge adulte, alors qu'elle atteint 33% dans l'uss à l'enfance [108].

Série (année)	USS,%	Idiopathique,%	Infection * et VIH,%	Maladie auto- immune, %	Cancer et / ou greffe d'organe / HSPC,%	Grossesse et post- partum,%	Autre, %	Drogues, %
Scully et al (2008) ³ [N = 176]	5	77	<1 et 7	-	2	5 †	4	<1
Kremer Hovinga et al (2010), Deford et al (2013) ^{6'8} [N = 60]	0	77	sept	5	2 et 2	5	3	0
Lotta et al (2010) ⁴ [N = 136]	0	79	0	sept	0	9	1	4
Fujimura et al (2010) ⁵ [N = 326]	12	60	0	14	2 et 0	1	4	sept
Jang et al (2011) ⁷ [N = 66]	0	59	9	6	8 et 1	6	3	8
Blombery et al (2016) ⁹ [N = 57]	0	75	3 et 0	18	0	2	0	2
Coppo et al (2016) ¹⁰ [N = 772]	3	49	12 et 3	11	9 et 4	5	3	1

Figure 10 : Principaux contextes cliniques associés identifiés lors de l'épisode aigu initial de PTT dans des rapports impliquant plus de 50 patients (adultes et enfants) [108]

- **VIH**, virus de l'immunodéficience humaine;
- **HPSC**, cellule souche hématopoïétique;
- **N**, nombre de patients.
- * Diagnostic spécifique posé.
- † Grossesse et pilule contraceptive orale combinée.

Ce tableau (Figure 10) représente les contextes cliniques associés identifiés lors de l'épisode initial de PTT impliquant plus de 50 patients. Les PTT «non idiopathiques» représentent environ 50% de tous les PTT. Les formes les plus fréquentes associées au PTT sont les infections bactériennes et les maladies auto-immunes (principalement le lupus érythémateux systémique [led], mais aussi le syndrome des antiphospholipides, le syndrome de Gougerot-Sjögren), la grossesse, les médicaments (Mitomycine C, cyclosporine, quinine , clopidogrel, ticlopidine), infection à VIH, pancréatite, cancers et transplantation d'organes, certains d'entre eux étant probablement impliqués dans le mécanisme de déclenchement de l'épisode de PTT. En revanche, ~50% des PTT ont une présentation idiopathique [108].

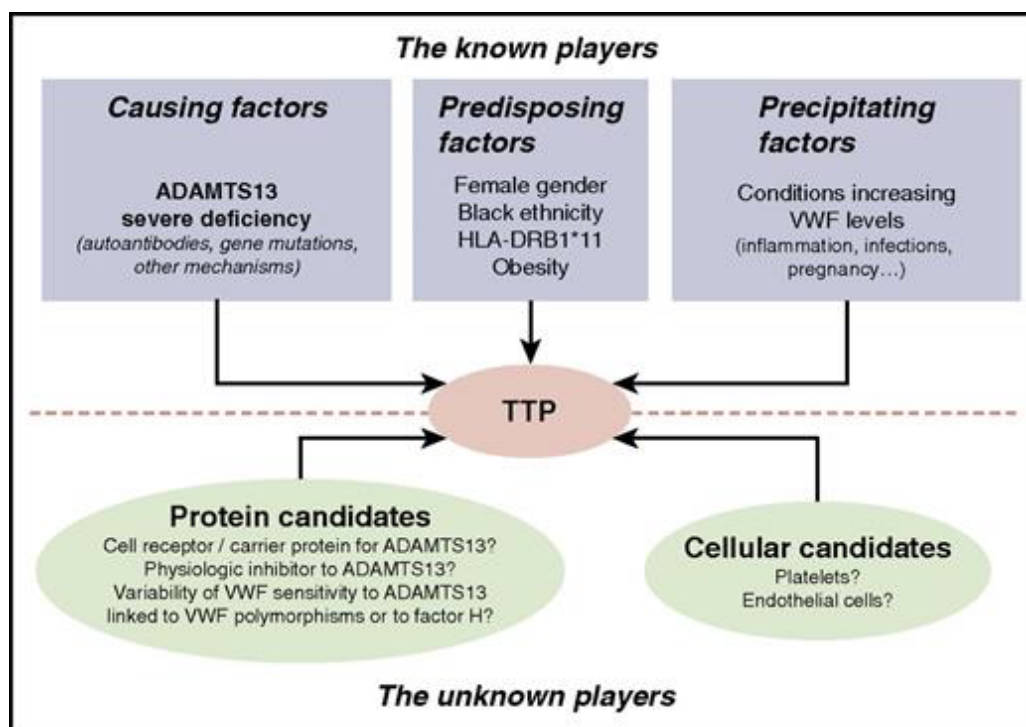


Figure 11 : Facteurs impliqués dans la survenue du PTT [108]

Parmi les acteurs connus impliqués dans la survenue du PTT (*Figure 11*) la carence sévère en ADAMTS13, acquise via des auto-anticorps spécifiques ou héritée via des mutations du gène ADAMTS13, est le seul facteur causal identifié à ce jour. D'autres facteurs sont bien établis en tant que facteurs prédisposant au PTT acquis (c.-à-d. Le sexe féminin, l'origine ethnique noire, HLA-drbl * 11 et l'obésité). De plus, les conditions physiopathologiques augmentant les taux plasmatiques de FVW telles que l'inflammation, la septicémie ou la grossesse sont connues pour agir potentiellement comme des facteurs précipitants d'épisodes aigus de PTT acquis ou hérité. D'autres acteurs encore inconnus sont soupçonnés d'être impliqués dans la survenue de PTT: il peut s'agir soit de protéines du système ADAMTS13 / FVW, soit de candidats cellulaires tels que des plaquettes ou des cellules endothéliales [108].



Aspects cliniques du PTT



I. Forme acquise idiopathique du PTT

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une MAT définie par la formation spontanée dans la microcirculation sanguine, de thrombi plaquettaires responsables d'une anémie hémolytique de type mécanique, d'une thrombopénie de consommation et de signes d'ischémie multiviscérale touchant principalement le rein et le cerveau [109].

Le PTT idiopathique acquis est la forme typique du PTT, le début de la maladie est aigu et brutal. Des prodromes comme une asthénie, arthralgies, myalgies ou des douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, peuvent souvent précéder la survenue du PTT [110].

Il existe cinq signes cardinaux : fièvre, troubles neurologiques, insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique, et thrombopénie de type périphérique. En d'autres termes, le PTT doit être systématiquement évoqué devant une bicytopénie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe [111].

Le syndrome hémorragique se manifeste par un purpura pétéchial et ecchymotique (*Figure 12 et 13*), des hématomes, des épistaxis et/ou un saignement viscéral ou cérébro-méningé (*Figure 15*). Certains cas sont purement hématologiques sans défaillances d'organe [112].

Une thrombopénie dans un contexte clinique compatible doit faire réaliser un examen du frottis sanguin afin de rechercher les schizocytes : cellules compatibles avec une anémie mécanique.

L'interrogatoire du patient est indispensable pour situer le diagnostic hématologique. Il faut surtout demander si la schizocytose se présente dans le cadre d'une maladie contagieuse (par exemple une gastroentérite hémorragique),

ou d'une maladie systémique sous-jacente. Il faut aussi rechercher une anamnèse familiale évocatrice (comme le décès précoce d'un frère ou d'une sœur) ou d'autres explications de la présence des schizocytes : fragmentation mécanique iatrogène si hémodialyse par exemple) [113].



Figure 12 : Tâches purpuriques dans le cadre d'un PTT [114]



Figure 13 : Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique [115]



Figure 14 : Bulles intra-buccales [116]

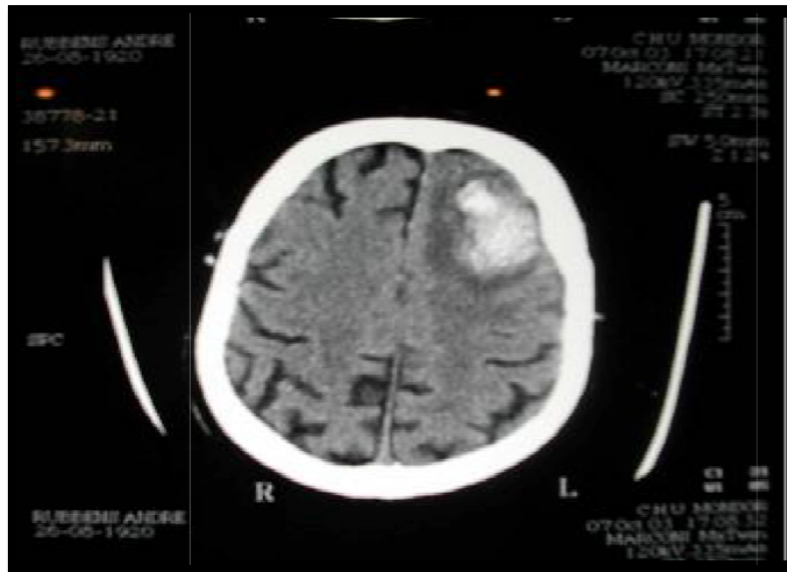


Figure 15 : Saignements intracrâniens [117]

Les signes cliniques du PTT sont différents. La fièvre est présente dans 60 à 95 % des cas. L'atteinte neurologique est observée dans 85% des cas. Elle est brutale et fugace avec tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Un déficit sensitif ou moteur sont possibles. Des crises convulsives de sévérité variable sont possibles.

Une insuffisance rénale modérée est retrouvée dans 50% des cas avec présence d'une protéinurie inférieure à 3 g/24 h ou d'une hématurie [118].

Les autres signes présents dans le PTT témoignent de son caractère disséminé, notamment une atteinte digestive est possible caractérisée par des douleurs abdominales avec vomissements et d'une atteinte du pancréas.

Le cœur peut être touché aussi. Ceci se manifeste par des douleurs thoraciques et des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme (ECG). Plus rarement, une atteinte pulmonaire et oculaire ont été observés [119].

Le PTT peut mimer un tableau du paludisme dont le diagnostic doit être éliminé par la palpation de la rate : la splénomégalie est absente dans le PTT [120].

Une étude récente a montré une incidence de 21 % de pathologies auto-immunes associées au PTT acquis [121]. En France, il s'agit du lupus érythémateux systémique (40 %), de syndrome de Gougerot-Sjögren (13 %), de connectivite mixte ou de thyroïdite auto-immune (10 %) [122].

II. Forme héréditaire du PTT

Dans le PTT héréditaire ou Syndrome d'Upshaw- Schulman (USS) : près de 100 mutations génétiques ont été rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif [123,124].

La première poussée a lieu soit avant l'âge de 10 ans, soit dès la naissance. L'atteinte rénale est variable, elle peut se manifester par une protéinurie et/ou une hématurie et/ou une insuffisance rénale de sévérité variable. Au début, les poussées sont totalement régressives mais après quelques années d'évolution peuvent apparaître une insuffisance rénale chronique et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particulier cérébrales, liées aux ischémies répétitives. L'atteinte hématologique est souvent chronique associant une hémolyse et une thrombopénie modérées.

Le diagnostic est retardé dans certains cas et il faut se méfier des MAT avec activité ADAMTS13 effondrée survenant dans le contexte de grossesse, qui se révèlent être des PTT congénitaux dans 20% des cas [125]. Le tableau (*Tableau IV*) ci-dessous résume les signes cliniques et biologiques du PTT.

Tableau IV: Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT [125]

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

III. Formes secondaires du PTT

Si le diagnostic de PTT peut sembler parfois aisé, certaines situations cliniques le rendent bien plus complexe. Outre, les situations où une PTT secondaire est suspectée, comme au cours de la grossesse, lors du VIH ou du cancer où il n'est pas rare d'avoir une présentation typique du PTT, certaines situations cliniques rendent le diagnostic de PTT difficile.

1. Grossesse

Durant une grossesse, le diagnostic de PTT peut s'avérer difficile, car il survient chez des patientes sans antécédents, ne présentant 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 associée à une hémolyse soit considérée comme atteinte de PTT [126].

2. Greffes de cellules souches hématopoïétiques

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 multifactoriels [127].

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 MAT [128].

3. Virus de l'immunodéficience humaine

Les patients atteints d'un PTT-VIH+ ont une présentation clinique proche de celle des patients ayant un PTT idiopathique. 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) sont plus à risque de développer un PTT VIH+ [129].

4. Cancer

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 [130,131].

L'atteinte cérébrale et l'insuffisance rénale en rapport avec la MAT sont rares. Cependant, il existe 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-hématopoïétiques [132].

5. Médicaments

Bien que rares, les formes secondaires à la prise de médicaments doivent être systématiquement recherchées chez tout patient hospitalisé pour un PTT. A titre d'exemple, un cas de PTT secondaire à l'utilisation du clopidogrel, rapporté par le Dr Karkowski en France. Il s'agit d'un homme de 50ans traité par clopidogrel pour un infarctus aigu du myocarde. L'imputabilité du clopidogrel est formelle, car le test de réintroduction était positif. Les signes de

microangiopathie thrombotique apparaissaient une dizaine de jours après le début du traitement par clopidogrel et les signes neurologiques étaient prédominants [133].



*Diagnostic biologique
du PTT*



I. Tests biologiques non spécifiques (de première intention)

L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS) montre une anémie profonde (parfois $<7\text{g/dl}$), normochrome normocytaire et régénérative (taux de réticulocytes $\geq 120 \times 10^9/l$), une thrombopénie qui est constante et souvent inférieure à $30 \times 10^9/l$, une polynucléose neutrophile est fréquente (en général $< 20 \times 10^9/l$) [134].

Le frottis sanguin (*Figure 16*) met en évidence des schizocytes (fragments de globules rouges). Leur présence traduit le caractère mécanique de l'hémolyse. L'examen de recherche de schizocytes doit être répété. Le test de Coombs ou test direct à l'anti-globuline (TDA) est négatif, ce qui élimine la nature auto-immune de l'hémolyse [135].

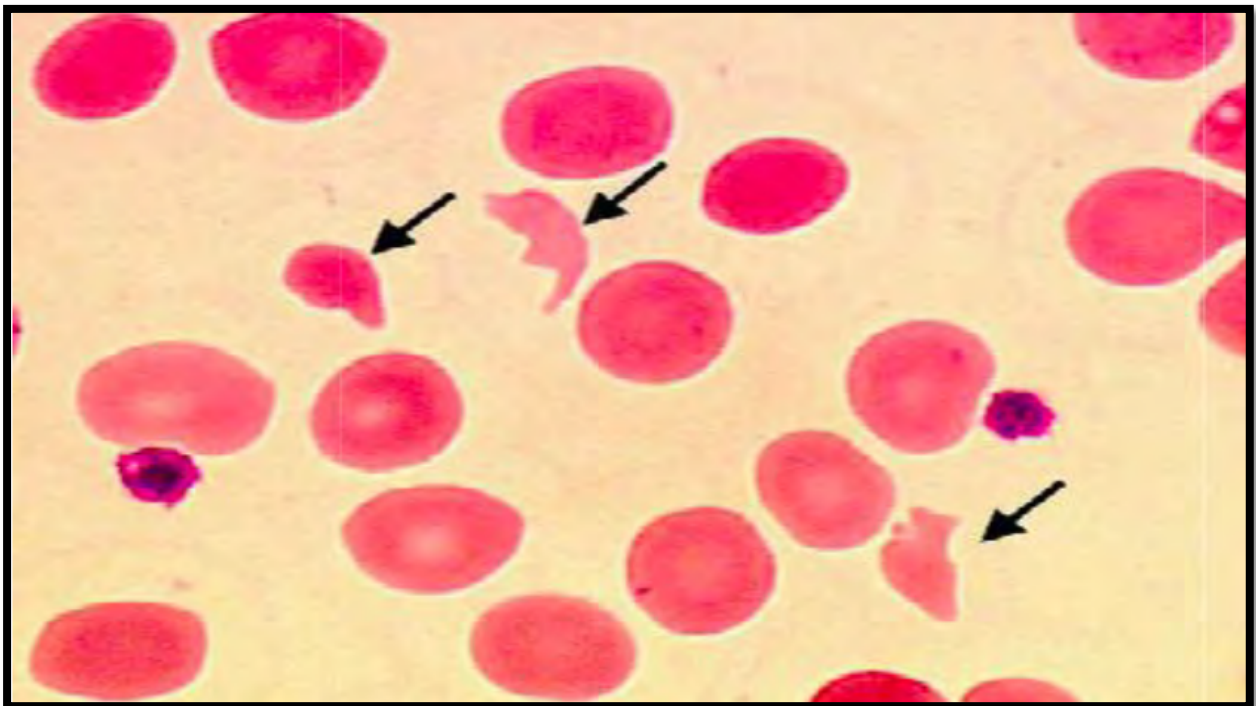


Figure 16 : Frottis sanguin avec coloration au May Grünwald Giemsa (MGG) mettant en évidence la présence de schizocytes [136]

L'hémolyse est caractérisée par une augmentation du taux de bilirubine libre et de lactico-déshydrogénase (LDH) et une diminution du taux d'haptoglobine sérique. A noter que la souffrance viscérale peut donner un LDH élevé [136].

Un ionogramme sanguin complet, une créatininémie et une estimation du débit de filtration glomérulaire DFG, un ionogramme urinaire avec créatininurie, un dosage de la protéinurie des 24 heures, une étude du sédiment urinaire et un bilan hépatique font également partie des examens biologiques de routine devant un syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) [137].

Un myélogramme peut être utile s'il existe un doute sur le caractère périphérique de la thrombopénie. Il est surtout réalisé chez les patients ayant ou chez qui on suspecte une pathologie associée comme une infection par le VIH ou une pathologie maligne.

Un bilan d'hémostase comportant : Temps de céphaline avec activateur, temps de Quick, dosage du fibrinogène plasmatique et des D-dimères est normal dans la majorité des cas hormis les D- Dimères qui peuvent être élevés [138].

Comme ces investigations standard ne sont pas spécifiques au PTT, elles doivent être complétées par une analyse d'ADAMTS13, l'unique marqueur sensible et spécifique du PTT.

II. Tests biologiques spécifiques

Les examens biologiques spécifiques au dépistage du PTT comporte l'étude de l'activité ADAMTS13 qui permet, à elle seule, de porter le diagnostic de certitude de PTT (*Figure 17*) [139].

1. Mesure de l'activité ADAMTS13

Chez l'enfant, l'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématique pour ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente. Par ailleurs elle permet de différencier le PTT d'autres pathologies comme le syndrome d'EVANS. En effet, l'activité ADAMTS13 y est indétectable [140].

Depuis le début des années 2000, plusieurs méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 ont été développées ayant pour objectif principal une sensibilité suffisante pour la détection des déficits enzymatiques sévères (taux inférieurs à 10 %).

Toutes ces méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 sont basées sur la dégradation d'un substrat exogène par l'ADAMTS13 du plasma test. Ce substrat peut être, soit un FVW natif (molécule entière ou FVW full-length) purifié à partir de plasma humain ou recombinant, soit un FVW synthétique (substrat minimal pour ADAMTS13 composé d'une séquence de quelques acides aminés incluant le site de clivage par ADAMTS13) [141,142].

Les produits de dégradation du FVW sont mesurés soit par électrophorèse, soit par des techniques immunologiques, soit par des techniques d'agrégation plaquettaire [142,143].

Quelle que soit la méthode utilisée, l'activité d'ADAMTS13 doit être située entre 50 % et 150 %. [143, 144,145]. De manière synthétique, il apparaît que toutes les méthodes (*Tableau V*) ont un seuil de détection situé entre 5 % et 10 %, et que leur sensibilité et leur spécificité sont excellents pour le diagnostic positif du PTT[146].

Tableau V: Mesure de l'activité d'ADAMTS13 : substrats utilisés, méthodes de détection, kits commerciaux de recherche clinique disponibles [149]

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™ ADAMTS13 activity assay
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® ADAMTS-13 activit
	SELDI-TOF (VWF-73aa clivé)	ELISA
		-

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 entre les méthodes. Tandis que pour des valeurs normales supérieures à 50 %, les méthodes sont assez bien corrélées. Plus précisément, les méthodes utilisant du FVW full-length comme substrat sont le plus souvent très bien corrélées à celles utilisant des peptides synthétiques [147,148]

2. Antigène ADAMTS13

Plusieurs tests (enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] avec détection chromogénique ou western blot) permettant la mesure de l'antigène d'ADAMTS13 sont disponibles et ont été adaptés en kits commerciaux de recherche clinique [150]. 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.

La capacité de ces tests à quantifier les différentes isoformes plasmatiques d'ADAMTS13 n'est toujours 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'ADAMTS13 [151].

3. Auto anticorps anti-ADAMTS13

Chez les patients atteints de PTT, la réponse auto-immune dirigée contre ADAMTS13 est polyclonale. Deux types anticorps anti-ADAMTS13 ont été décrits [152,153] : des Ac « neutralisants » (ou inhibiteurs) qui agissent en inhibant directement le site catalytique d'ADAMTS13, et des Ac « non neutralisants » qui agissent en formant des complexes avec ADAMTS13 permettant ainsi d'accélérer sa clairance. Les auto-Ac anti-ADAMTS13 peuvent être mesurés soit par des méthodes immunologiques soit par des tests fonctionnels [154].

4. Séquençage du gène d'ADAMTS13

L'étude génétique d'ADAMTS13 repose sur un séquençage de 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 (USS) seule pathologie liée à un défaut génétique d'ADAMTS13 [155].

5. Indications de l'exploration biologique d'ADAMTS13 [156]

L'exploration biologique d'ADAMTS13 est réalisée devant certaines indications. Au diagnostic du PTT, en cas de déficit sévère en ADAMTS13, la négativité des IgG anti-ADAMTS13 et de l'activité inhibitrice tend vers le PTT héréditaire. L'exploration génétique d'ADAMTS13 sera envisagée si l'activité d'ADAMTS13 reste $>10\%$ en rémission (en l'absence d'anticorps anti-ADAMTS13 détectables).

En outre, après obtention de la rémission clinique et hématologique, si l'activité d'ADAMTS13 atteinte un taux $< 10\%$, elle témoigne d'un déficit acquis ; la normalisation du taux s'associe à un risque de rechute $>5\%$ la première année. Au contraire, la persistance d'une activité d'ADAMTS13 $>10\%$ en rémission constituerait un facteur prédictif de rechute, surtout si des anticorps anti-ADAMTS13 sont présentes.

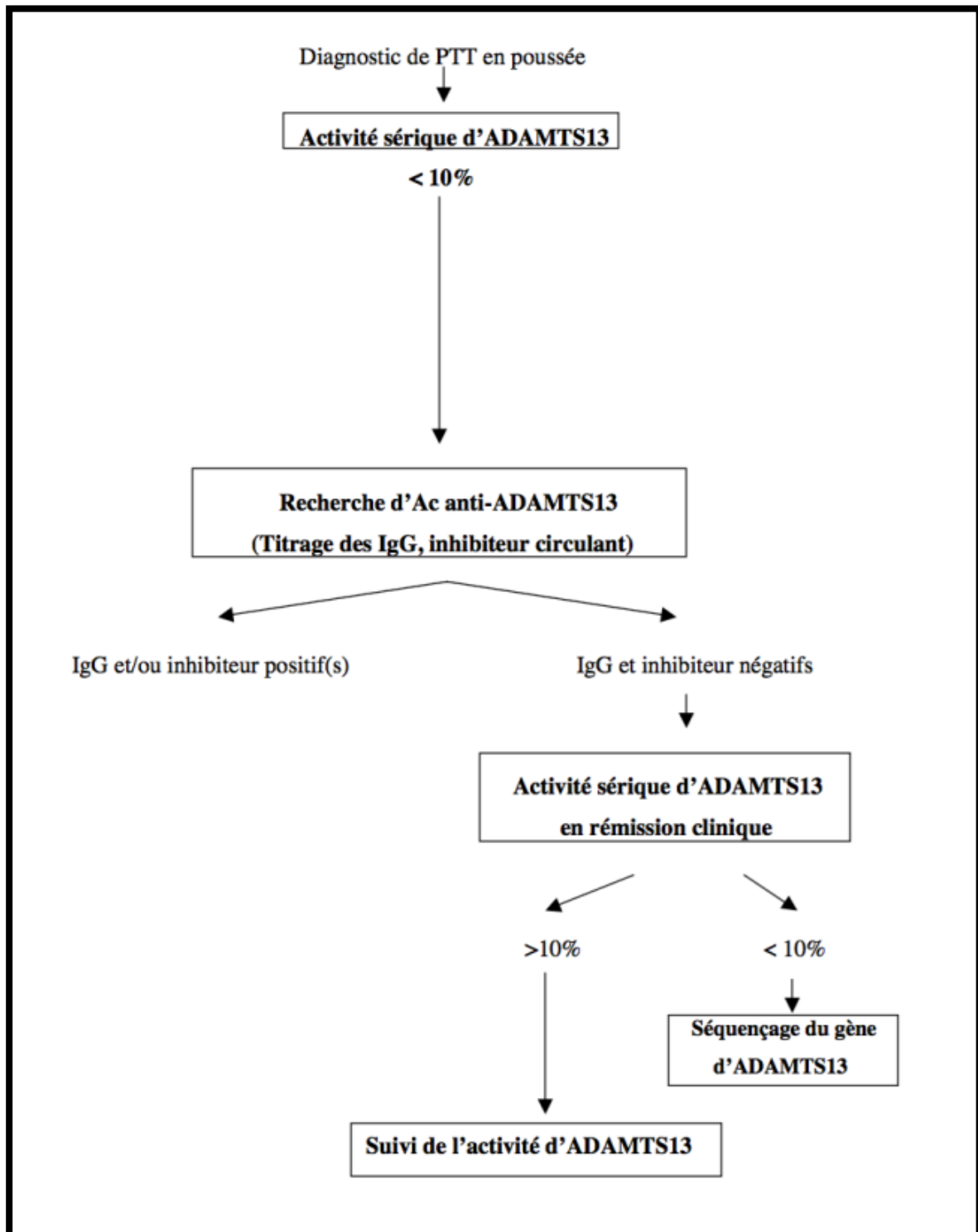


Figure 17 : Diagnostic biologique du PTT en poussée [156]

III. Arbre décisionnel (Figure 18)

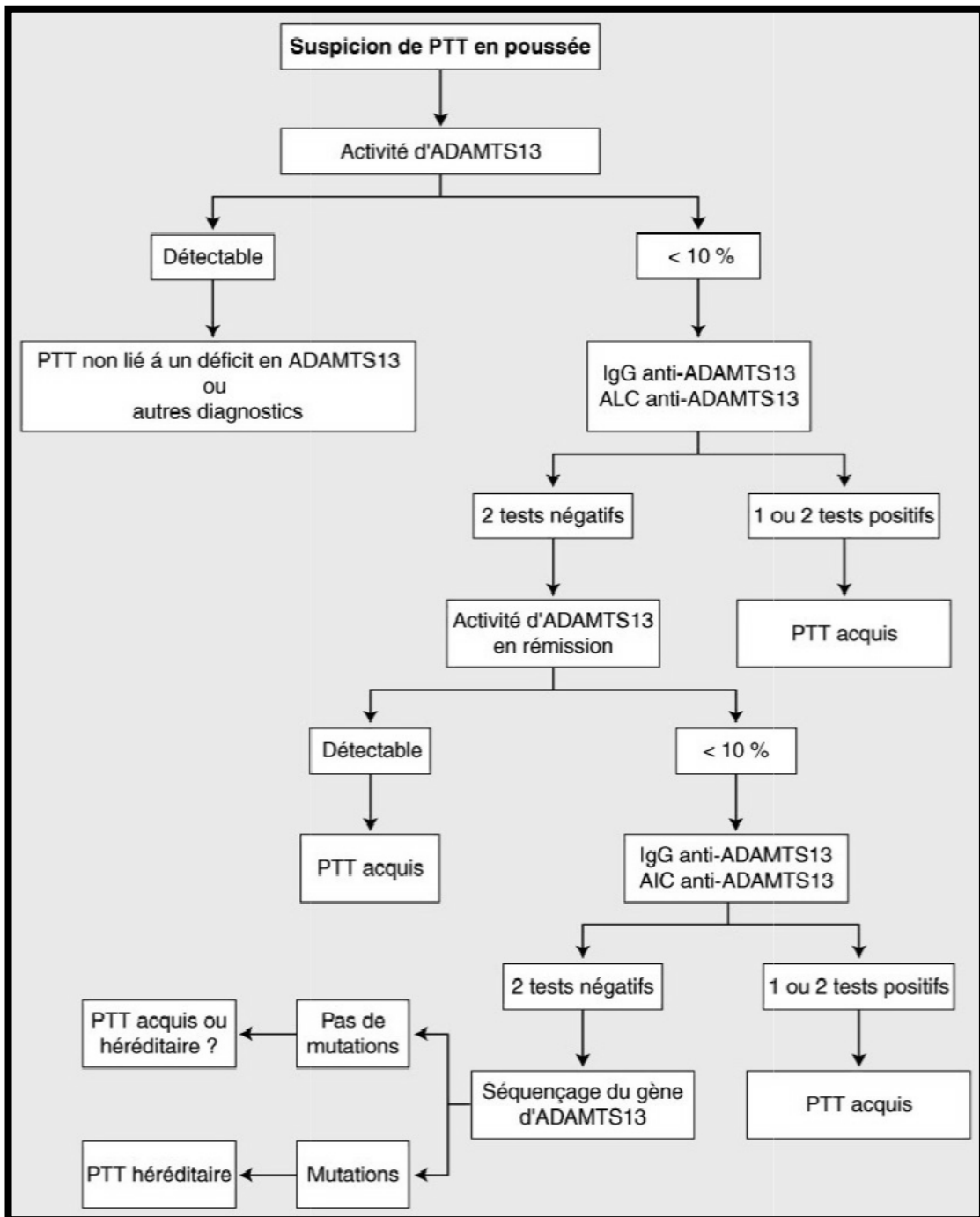


Figure 18 : Arbre décisionnel – Exploration biologique d’ADAMTS13 devant une suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) [157]

IV. Autres examens complémentaires

Plusieurs examens pourront être utiles devant un PTT, notamment la sérologie VIH qui est systématique car l'infection peut être révélée par le PTT, un dosage de la bêta-HCG plasmatique chez les femmes en âge de procréer et la recherche d'anticorps antinucléaires car ils sont souvent associés à un déficit acquis en ADAMTS13 et permettent de suggérer fortement le diagnostic de PTT acquis [158].

D'autres examens qui explorent surtout l'atteinte multiviscérale du PTT peuvent être utiles comme une IRM cérébrale en cas d'atteinte cérébrale ainsi qu'un électrocardiogramme et un dosage de la troponine Ic en cas d'atteinte cardiaque. D'autres explorations pourront être discutées : échocardiographie, IRM cardiaque, coronarographie.

Les lésions cérébrales en imagerie peuvent être en rapport avec des infarctus cérébraux (*Figure 20*), des hémorragies cérébrales ou une encéphalopathie postérieure réversible (PRES Syndrome) (*Figure 19*) [159].

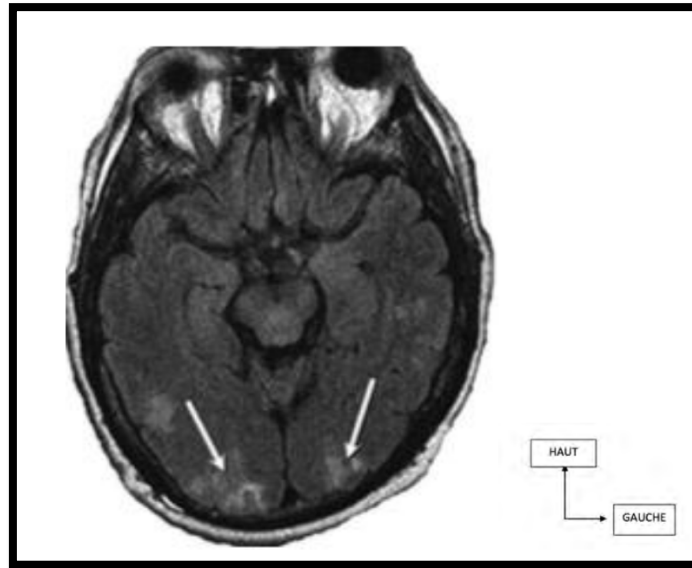


Figure 19 : Coupe axiale en séquence T2 flair mettant en évidence une leucopathie sous forme d'hypersignal postérieur (flèches blanches) en rapport avec un PRES syndrome [160]



Figure 20 : Coupe axiale scannographique mettant en évidence des infarctus cérébraux sous formes d'hypodensités bi-frontales et pariéto-occipitales (flèches blanche et noir) avec remaniement hémorragique [160]

Sur le 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. La nécrose, les lésions de vascularite et l'infiltrat inflammatoire périvasculaire sont absentes (*Figure 21*). 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..

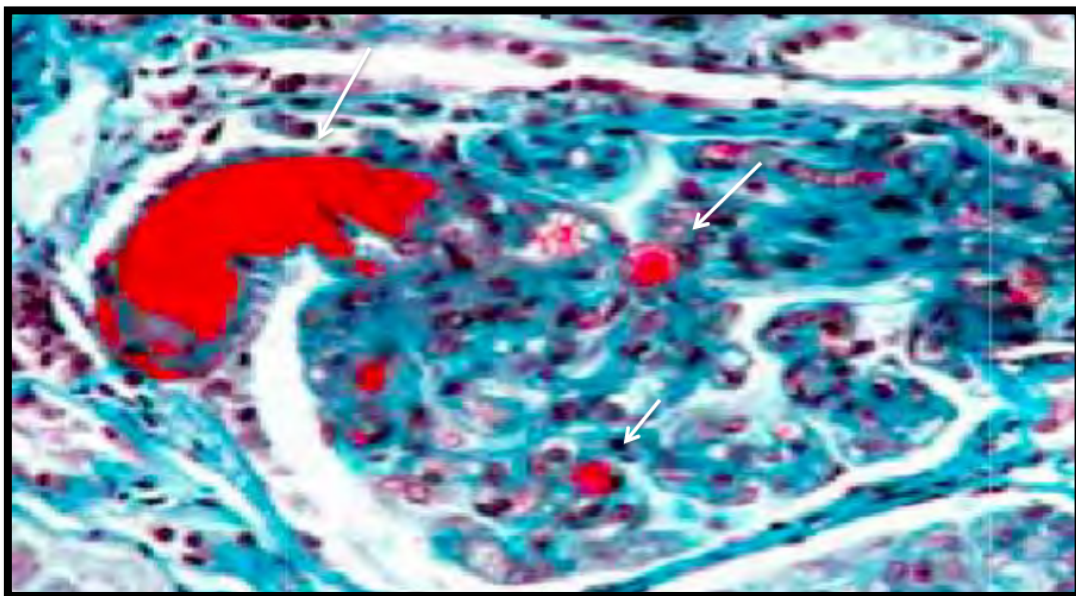


Figure 21 : Aspect histologique typique de microangiopathie thrombotique sur biopsie rénale mettant en évidence la présence d'un thrombi plaquettaire apparaissant en rouge (flèche blanche) au niveau de la lumière d'un glomérule à la coloration trichrome de masson (x1000) [161]



*Diagnostic différentiel
du PTT*



Le principal diagnostic différentiel du PTT est le syndrome hémolytique et urémique (SHU), une autre MAT lié surtout à *Escherichia coli* producteur de Shigatoxines. C'est une affection grave atteignant principalement les enfants (de moins de trois ans surtout).

Les autres diagnostics différentiels du PTT sont les autres syndromes de MAT (*Figure 22*). La plupart d'entre eux sont associés à une autre maladie comme le cancer, la transplantation d'organes, la septicémie ou la grossesse pour la pré éclampsie et le HELLP Syndrome qui 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).

D'autres diagnostics possibles d'être confondues avec le PTT sont les anomalies hématologiques (Syndrome d'Evans ou thrombocytopénie isolée ou anémie hémolytique isolée), les coagulopathies de consommation (CIVD) et les manifestations ischémiques liées à des maladies auto-immunes, principalement le lupus érythémateux aigu disséminé (lead).

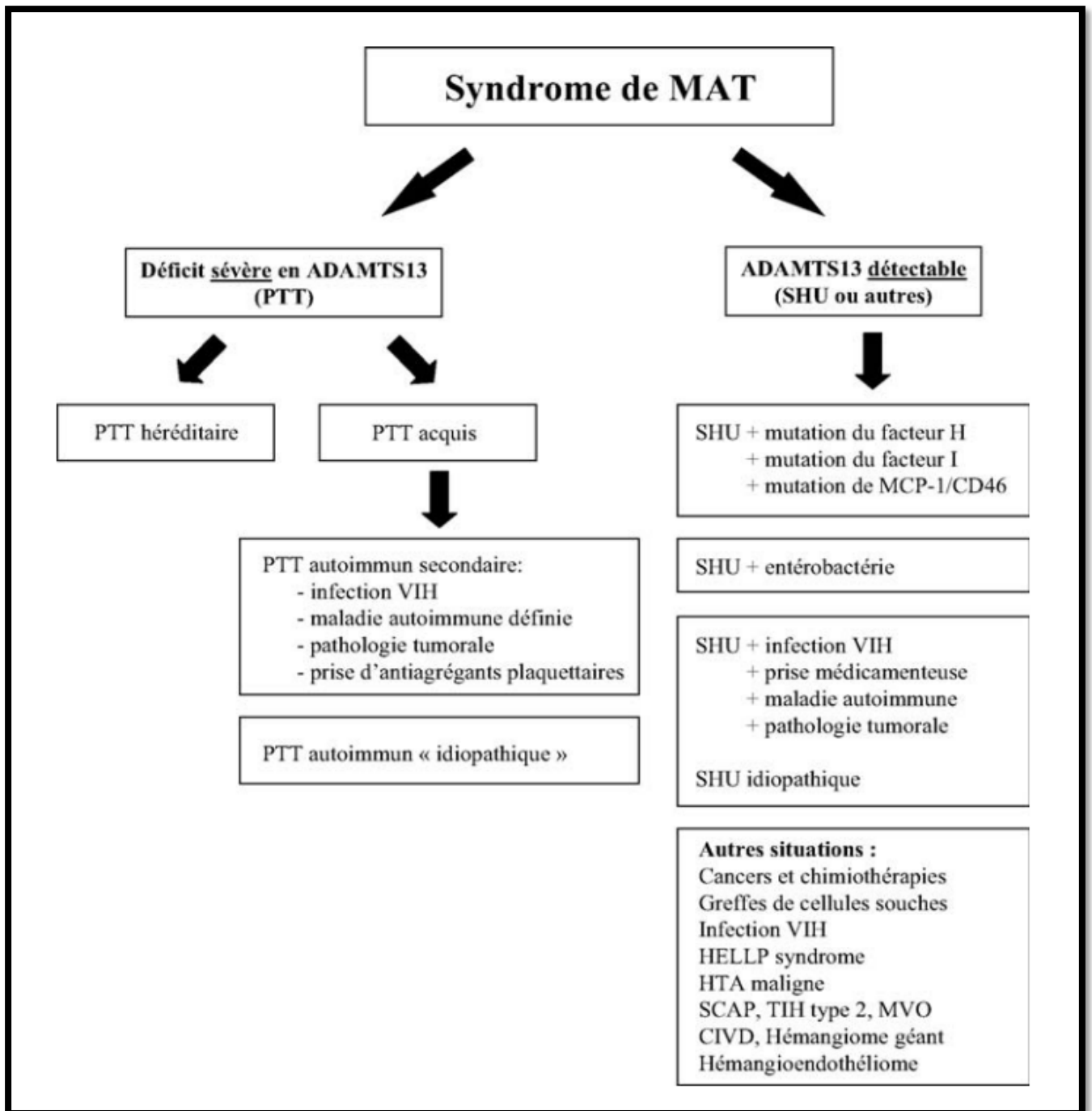


Figure 22 : Classification des MAT en fonction de l'activité d'ADAMTS13 [162]

I. Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

1. Définition et épidémiologie

Le SHU est un autre syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT). On distingue le SHU épidémique ou post-diarrhéique (SHU D+) qui est le plus fréquent (environ 90% des cas de SHU) et le SHU survenant en dehors de tout contexte de diarrhée appelé SHU atypique (SHUa) [162]

L'agent bactérien responsable du SHU D+ appartient à l'espèce *Escherichia coli*, souvent de sérotype O157:H7. La maladie est causée par la production de shigatoxines. On peut retrouver ces bactéries sous diverses appellations : STEC (*Escherichia coli* produisant des shigatoxines) ou VTEC (*Escherichia coli* produisant des verotoxines).

Les intestins des bovins constituent le principal réservoir de STEC. La contamination est le plus souvent alimentaire par ingestion d'un aliment consommé cru ou peu cuit, la viande hachée surtout et les produits à base de lait cru [163].

Contrairement à la forme typique du PTT, le SHU-STECC touche surtout les enfants, en particulier moins de 5 ans (*Figure 23*). Il survient par petites épidémies généralement saisonnières, rarement par des épidémies de grandes envergures comme en 1982 aux USA ou en 2005 en France [164].

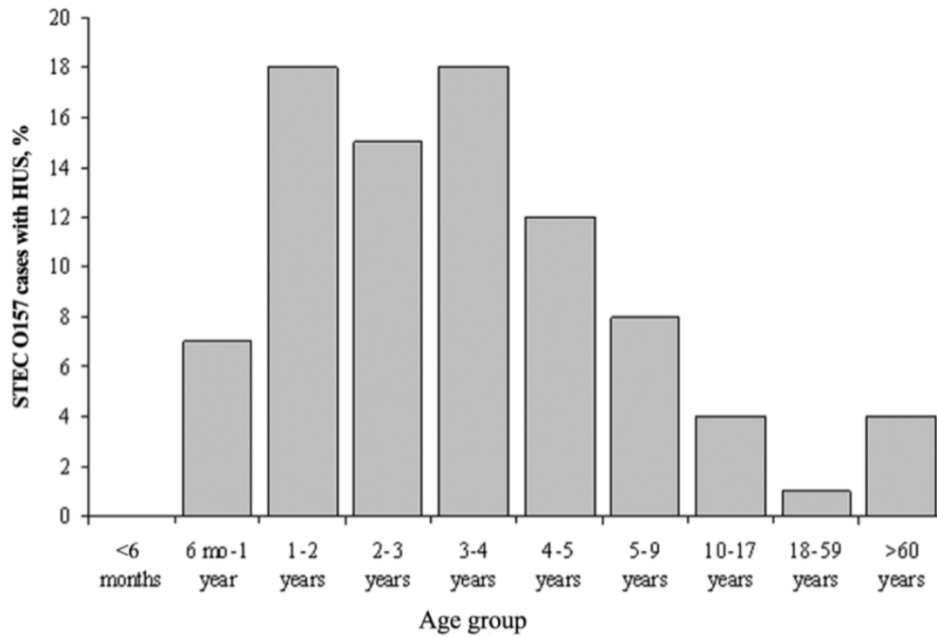


Figure 23 : Diagramme montrant la survenue du SHU-STE_C en fonction de l'âge
[164]

2. Physiopathologie (Figure 24)

Le SHU postdiarrhéique (SHU D+) est associé à un épisode de colite à *Escherichia coli* (*E. Coli*) ou *Shigella dysenteriae* dans les jours qui précèdent le tableau de SHU. La contamination se fait par ingestion de produits laitiers, viande, charcuterie ou eau souillée. Ces bactéries libèrent des toxines : Shigatoxines (pour *S. Dysenteriae*) et toxines « Shiga-like » (pour *E. Coli*). Ces toxines libérées dans la lumière du tube digestif traversent la bordure en brosse et sont transportées par les polynucléaires neutrophiles jusqu'aux cellules endothéliales des capillaires de la microcirculation rénale. Elles entraînent la mort par apoptose des cellules endothéliales et l'expression de facteur tissulaire

à la surface de ces cellules, ce qui aboutit à la formation de microthrombi dans les capillaires rénaux [165].

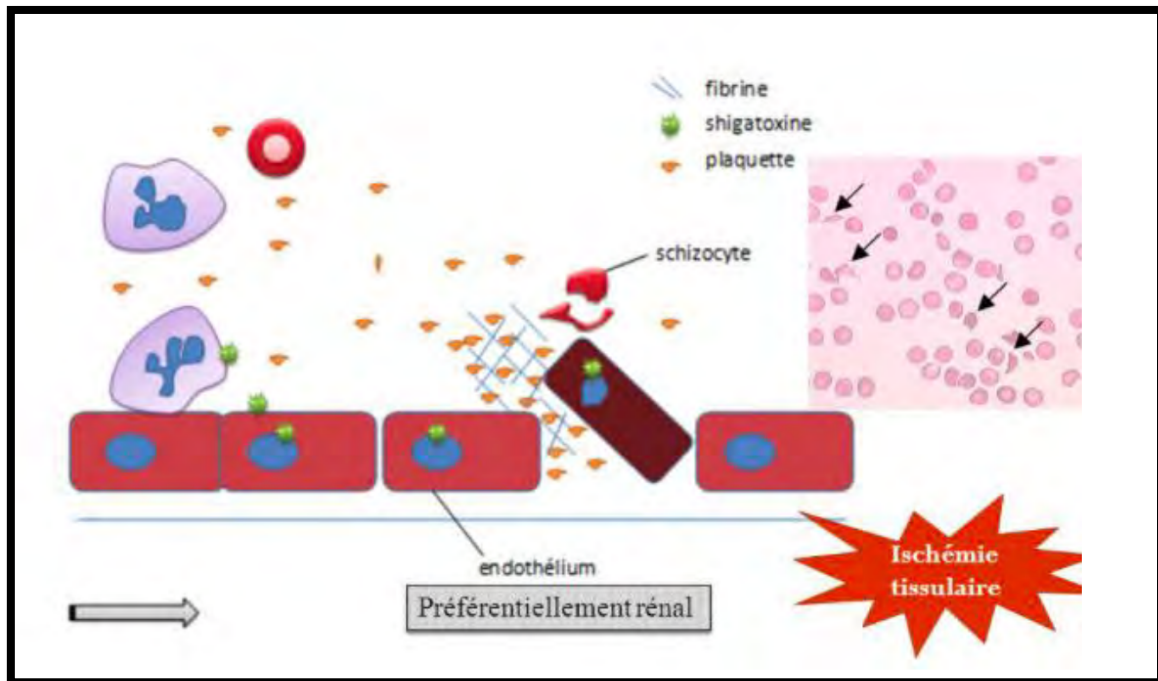


Figure 24 : Physiopathologie du SHU D+ ou typique [166]

Le SHU atypique (SHUa) peut se rencontrer dans différentes situations comme une grossesse, une infection par le VIH, une maladie auto-immune, un cancer ou une chimiothérapie, ou un contexte de greffe. Dans sa forme idiopathique, il peut s'associer à des mutations. [167].

3. Aspects clinico-biologiques (Tableau VI)

Cliniquement, l'atteinte rénale est au premier plan dans le SHU. Elle est caractérisée par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique et une protéinurie à la bandelette urinaire. L'insuffisance rénale aiguë (IRA),

souvent oligoanurique, est associée habituellement à une hypertension artérielle (HTA) sévère et complique 10 à 20% des cas des SHU de l'adulte [168].

Un syndrome anémique est souvent retrouvé et est en rapport avec la sévérité de l'hémolyse.

Des signes neurologiques peuvent être présents mais sont plus rares que dans le cas du PTT. Ils traduisent probablement l'existence de microthromboses cérébrales.

L'examen du fond d'œil retrouve un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennes et de l'humeur vitré. Un décollement rétinien est aussi possible.

Une insuffisance respiratoire aiguë en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires ou un diabète par atteinte pancréatique sont possibles [169], ainsi que des signes d'atteinte hépatique cytolytique qui reflètent l'existence de microthromboses intrahépatiques [170].

Les autres signes cliniques sont sous la dépendance des circonstances étiologiques notamment une infection intestinale ou une maladie auto-immune sous-jacente.

Sur le plan biologique, le SHU, comme le PTT, se caractérise par une anémie hémolytique (haptoglobine basse, taux de LDH élevé, réticulocytose, hyperbilirubinémie indirecte), mécanique (présence de schizocytes) associée à une thrombopénie [171,172].

L'ionogramme sanguin permet d'évaluer l'atteinte rénale et son retentissement sur l'équilibre électrolytique. Les tests urinaires retrouvent une hématurie et une protéinurie associée à une oligurie (Diurèse < 1,5ml/kg/h).

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 cas [173].

Un dosage d'ADAMTS13, avec recherche d'inhibiteur, doit être effectué, l'activité d'ADAMTS13 est normale ou détectable (> 20 % de l'activité normale) dans le SHU [174].

Tableau VI: Différence entre PTT et SHU sur les plans clinique et biologique [175]

Paramètres	PTT	SHU
Atteinte rénale	±	+++
Anémie	+++	++
Thrombopénie (%)	100	50 à 60 au début
Haptoglobine	Diminuée	Diminuée
Fer sérique	Augmenté	Augmenté
LDH	Augmentée	Augmentée
Bilirubine	Augmentée	Augmentée
Fibrinogène	Normal	Normal
HTA	±	++
Atteinte neurologique	+++	±
Fièvre	++	±
Purpura	++	±

II. Autres diagnostics différentiels

1. Hemolysis Elevated liver enzymes low Platelet count (HELLP) Syndrome

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). Il constitue une menace vitale pour la mère et/ou l'enfant. Environ 15% des femmes qui ont une prééclampsie développent un HELLP syndrome. Il constitue un diagnostic différentiel du PTT chez la femme enceinte.

C'est une MAT spécifique de la grossesse car il est le résultat d'une anomalie de la placentation avec déficit ou défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées et/ou de lésions plus ou moins diffuses de l'endothélium vasculaire. Les signes cliniques maternelles sont la conséquence d'une souffrance vasculaire endothéliale et de microangiopathie aboutissant à l'activation placentaire et à une activation localisée ou disséminée de la cascade de la coagulation [176,177].

Ce syndrome est précédé d'une prééclampsie (hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie) et/ou d'une éclampsie (signes neurologiques) dans 70 à 80% des cas, survenant en seconde partie de grossesse.

Sur le plan clinique, le syndrome HELLP, comme le PTT, se caractérise par une hémolyse intravasculaire avec un test de Coombs négatif et la présence de schizocytes [182].

La thrombopénie est sévère avec absence de stigmates de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Cependant, les autres signes rénaux et neurologiques de MAT sont moins fréquents. La fièvre se voit plus rarement que dans le PTT [178].

Le syndrome HELLP cliniquement se confond avec le PTT. Il est important de les distinguer puisque leurs prises en charge sont différentes (*Tableau VII*). Effectivement, dans le HELLP syndrome, elle consiste en une extraction foetale, alors que dans le PTT il s'agit de réaliser une plasmathérapie. Le PTT chez la femme enceinte ayant une fréquence plus faible que le syndrome HELLP, ce diagnostic est moins évoqué devant un tableau de MAT de la grossesse. Cependant, l'absence de critères de diagnostic spécifiques ne permet pas d'exclure que certains syndromes HELLP puissent correspondre à un PTT ou SHU, surtout quand il s'agit des formes graves.

Les examens biologiques standards ne permettent pas de différencier le PTT et le syndrome HELLP. Seule l'étude de l'activité d'ADAMTS13 permet de distinguer les deux syndromes puisqu'elle est normale ou légèrement diminuée dans le syndrome HELLP, alors qu'elle est typiquement effondrée dans le PTT (<5%) [179].

Tableau VII: Tableau comparatif entre le PTT/SHU et le syndrome HELLP chez une femme enceinte [180]

Disease Manifestations and Management	Severe Preeclampsia/HELLP	TTP/HUS
Timing of onset		
2nd trimester	+	++
3rd trimester	++	+
Postpartum	+	+
Signs and symptoms		
Fever	-	+
HTN	+++	+
Neurological symptoms	+	++
Purpura	-	++
Laboratory abnormalities		
AKI	+	+++
Hemolytic anemia	++	+++
Thrombocytopenia	++	+++
Transaminitis	++	+
DIC	+	-
Elevated PT	++	-
Hypoglycemia	-	-
ADAMTS13 deficiency	+	++
Treatment		
Delivery/supportive	+++	-
Plasmapheresis	-	+++
Steroids	+*	+/-

2. Syndrome d'EVANS

Le syndrome d'Evans (SE) est défini par la présence de deux ou plusieurs cytopénies auto-immunes survenant de façon simultanée ou séquentielle avec un délai d'apparition et une durée variable. Il s'agit souvent de l'association d'une anémie hémolytique (AHAI) et d'une thrombopénie immunologique (TIP) ou rarement d'une AHAI et d'une neutropénie auto-immune (NAI). Il s'agit d'une condition qui est le plus souvent idiopathique ou secondaire à un syndrome lymphoprolifératif ou une connectivite [181]. Le SE est une pathologie rare : 0,8 à 3,7 % des patients avec PTI ou AHAI [182].

Le diagnostic du syndrome d'Evans est surtout biologique par la mise en évidence par l'hémogramme d'une anémie hémolytique associée à une thrombopénie et/ou neutropénie d'intensité variable. Le frottis sanguin fournit des informations qualitatives de type anisocytose avec polychromatophilie avec une absence de schizocytes contrairement aux MAT où ils sont présents. Le caractère auto-immun de l'anémie est confirmé par le test de Coombs direct ou test direct à l'anti-globuline (TDA) qui est positif dans ce cas et signe la présence d'auto-anticorps fixés à la surface des globules rouges [183,184].

Le principal diagnostic différentiel du syndrome d'Evans est la microangiopathie thrombotique (MAT) et en particulier le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). En présence d'une anémie hémolytique avec thrombopénie, la présence de schizocytes en grand nombre sur le frottis sanguin est clairement en faveur du diagnostic de MAT à type soit de PTT soit de SHU typique ou atypique en cas d'atteinte rénale prédominante [185].

La difficulté tient au fait qu'un teste de Coombs direct faiblement + peut parfois s'observer dans un contexte de PTT auto-immun et qu'inversement il n'est pas exceptionnel de voir quelques schizocytes sur le frottis sanguin dans un authentique syndrome d'Evans. Dans ces cas difficiles, la présence de manifestations neurologiques (PTT) et/ou rénales (SHU) et/ou de fièvre (PTT), et l'absence de syndrome hémorragique cutanéomuqueux en dépit d'une thrombopénie parfois profonde sont autant d'arguments qui plaident en faveur d'une MAT plutôt que d'un syndrome d'Evans [186]. A noter que dans certains contextes tels que le lupus systémique, les patients ont un risque accru à la fois de PTT et de syndrome d'Evans [187].

3. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou syndrome de défibrination ou coagulopathie de consommation est une activation pathologique de la coagulation. Elle est systémique, diffuse et non contrôlée. Cette activation intravasculaire disséminée de la coagulation a de multiples conséquences comme la formation intravasculaire de dépôts de fibrine responsable de manifestations thrombotiques ou la consommation des facteurs de l'hémostase pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques. L'activation de la coagulation va de plus interagir avec les voies de l'inflammation et ainsi contribuer à la physiopathologie des défaillances d'organes.

La CIVD se manifeste cliniquement par une tendance aux saignements et aux ecchymoses, une fièvre, un ictère, une hypotension artérielle ainsi que d'autres signes de défaillance multiviscérale (foie, cœur, système nerveux central, reins et poumons). Ainsi, la clinique peut faire confondre ce syndrome avec un syndrome de PTT.

Le diagnostic biologique de la CIVD repose sur un hémogramme qui permet de déceler une thrombopénie, suivi d'un bilan complet d'hémostase qui est anormal contrairement au PTT où il est normal. En effet, le temps de Quick est allongé avec augmentation du taux de fibrinogène plasmatique et des produits de dégradation de la fibrine. Plusieurs scores ont été proposés pour le diagnostic parmi eux le score établi par la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) (*Tableau VIII*) [188].

Tableau VIII: Score diagnostique de la CIVD selon la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) [188]

Critères de réponse inflammatoire systémique	Points
≥ 3	1
0–2	0
Numération plaquettaire (G/L)	
< 80 ou diminution > 50% en 24 heures	3
≥ 80 et < 120 ou diminution > 30% en 24 heures	1
≥ 120	0
Fibrinogène (g/L)	
< 3,5	1
$\geq 3,5$	0
Temps de Quick (ratio patient/témoin)	
$\geq 1,2$	1
< 1,2	0
Produits de dégradation de la fibrine (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 et < 25	1
< 10	0
CIVD si le score est ≥ 5	



*Évolution et pronostic
du PTT*



I. Évolution globale

Le PTT est une maladie généralement aiguë mais dans 20% des cas, les malades présentent un PTT chronique réfractaire, défini par « une absence d'amélioration de la thrombopénie après 5 jours de traitement ».

Certains patients présentent aussi une ré-évolutivité précoce, définie par « une aggravation clinique et/ou biologique faisant suite à un début de réponse au traitement (malgré la poursuite d'un traitement intensif, ou alors que les échanges plasmatiques commençaient à être espacés), ou alors qu'une rémission récente (< 30 jours) avait été obtenue. »

En outre, une rechute peut survenir aussi dans 20-30% des cas. Il s'agit de « la réapparition des signes cliniques et biologiques \geq 30 jours après la disparition des signes cliniques et la normalisation du taux de plaquettes (avant le 30^{ème} jour, il s'agit d'une ré-évolutivité). »

Avec l'initiation rapide des échanges plasmatiques, le taux de survie moyen d'un premier épisode de PTT est de 80% à 90% [189,190]. Un âge plus avancé ; un niveau très élevé de lactate déshydrogénase (LDH) reflétant principalement des dommages aux organes ; et une augmentation du taux de troponine cardiaque au moment du diagnostic ($> 0,25$ ng / ml) sont associées à la mort et à la réfractarité du traitement [191,192,193].

Malgré un examen physique normal et des paramètres de laboratoire [194], une proportion importante de survivants du PTT ont signalé une guérison incomplète, avec des déficits de qualité de vie liée à la santé [195] : les déficits neurocognitifs, l'hypertension artérielle et la dépression majeure seraient plus

fréquents que prévu chez les survivants du PTT par rapport à la population en bonne santé, ce qui pourrait se traduire par une mortalité accrue [196].

En outre, les patients atteints de PTT sont également susceptibles de développer des maladies du tissu conjonctif associées (principalement atteints de led et syndrome de Gougerot-Sjögren), qui nécessitent une identification précoce au cours du suivi [197].

Le suivi à long terme des patients atteints de PTT, y compris la consultation médicale, la biologie standard et la surveillance de l'activité d'ADAMTS13, est également justifié par le risque de rechute de cette maladie. Dans 40% des cas, les patients atteints de PTT auto-immune subissent 1 ou plusieurs rechutes [198,199,200]. Ces rechutes résultent d'une grave carence en ADAMTS13 causée par la persistance ou la récurrence d'anticorps anti-ADAMTS13 [201]. Jusqu'à présent, ADAMTS13 est le seul marqueur biologique spécifique capable de prédire les rechutes de PTT lors du suivi en rémission clinique [202].

II. Score plasmic

La mortalité du PTT en l'absence de traitement était, il y a quelques années, supérieure à 90%. Elle a été réduite à environ 10-20% avec les thérapeutiques actuelles comprenant les échanges plasmatiques (EP) et les traitements visant à diminuer production des anticorps anti-ADAMTS13 (corticothérapie et rituximab). Mais le PTT reste une urgence diagnostique et thérapeutique dont le délai de diagnostic ne doit pas être retardé, et nécessite donc un démarrage immédiat du traitement, mais pour laquelle le test de diagnostic standard prend 3 à 5 jours.

Par conséquent, le score plasmic (*Figure 25*) a été proposé par le Pr BENDAPUDI, et qui est destiné à être utilisé uniquement chez les patients présentant une thrombocytopénie (plaquettes <150) et des signes d'anémie hémolytique auto-immune (schistocytes) sur frottis sanguin [203].

Le score plasmic permet de stratifier le risque de PTT chez ces patients (*Figure 26*) : s'il est ≤ 4 : le risque est faible, il faut envisager des diagnostics alternatifs ; s'il est à 5 : le risque est intermédiaire, il faut envoyer le patient pour le test ADAMTS-13, garder une observation étroite, obtenir une consultation d'experts, envisager un échange de plasma si aucune autre cause n'a été identifiée. Et enfin, si le score est ≥ 6 : il faut envoyer pour le test ADAMTS-13, obtenir une consultation d'experts et débiter un échange immédiat de plasma [203]

L'évolution des patients a été montrée dans une étude (*Figure 27*) d'une cohorte de 112 patients hospitalisés consécutifs avec suspicion de microangiopathie thrombotique et tests ADAMTS-13 appropriés (dont 21 patients avec diagnostic de PTT). Le score plasmic a prédit une grave carence en ADAMTS-13 avec une statistique alternative de 0,94. Lorsqu'il est dichotomisé à un risque élevé (scores 6-7) par rapport à un risque intermédiaire faible (scores 0-5), le modèle prédit une grave carence en ADAMTS-13 avec une valeur prédictive positive 72%, une valeur prédictive négative 98%, une sensibilité 90% et une spécificité 92 %. Dans le groupe à risque intermédiaire faible (scores de 0 à 5), il n'y a pas eu d'amélioration significative de la survie globale associée à l'échange plasmatique. Le score plasmic présentait une excellente applicabilité, discrimination et calibration pour prédire une grave carence en ADAMTS-13 [204].

*The PLASMIC Score for TTP Prediction	
Component	Point
Platelet count <30 x 10 ⁹ per L	1
HemoLysis (indirect bilirubin >2 mg/dL, uncorrected reticulocyte > 2.5%, OR undetectable haptoglobin)	1
No Active cancer in previous year	1
No history of Solid-organ or Stem-cell transplant	1
MCV <90 fL	1
INR <1.5	1
Creatinine <2.0 mg/dL	1

Figure 25 : Score plasmic [204]

Score PLASMIC	Groupe de risque	Risque de grave carence en ADAMTS13 *
0-4	Faible	0%
5	Intermédiaire	6%
6-7	Haute	72%

* Une carence sévère a été définie comme un niveau d'activité ADAMTS13 <15%.

Figure 26 : Interprétation du Score plasmic [204]

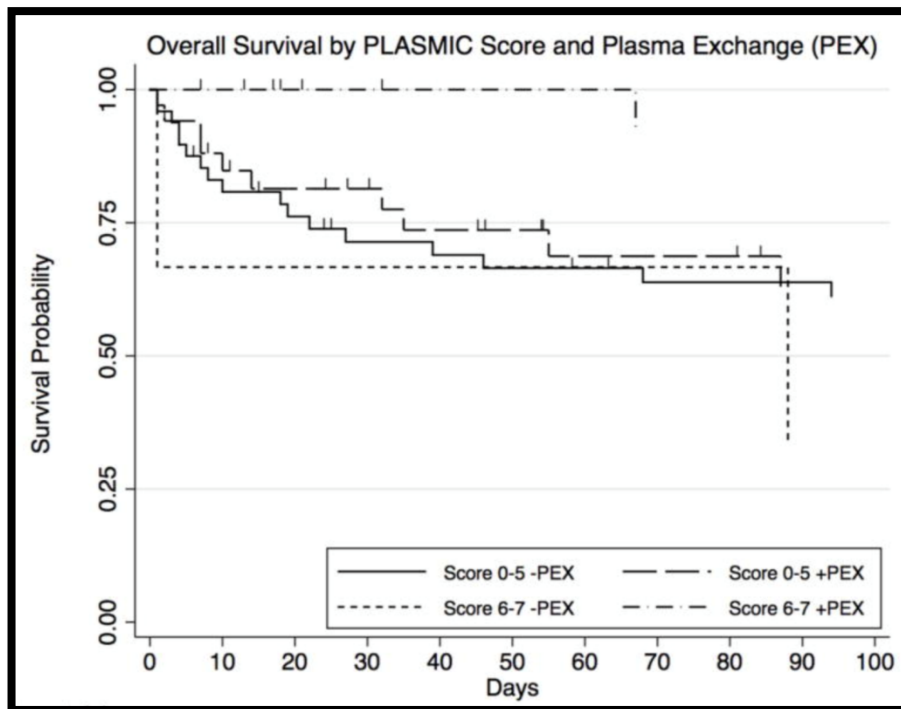


Figure 27 : Survie globale des patients selon score plasmic et les échanges plasmatiques (PEX) [204]

III. Score de bentley

Une étude comprenant l'évaluation de multiples variables cliniques et biologiques chez les patients atteints de PTT cliniquement suspecté pour lesquels le test ADAMTS 13 a été effectué. Cinq variables se sont révélées avoir un pouvoir prédictif significatif. Cela a permis le développement d'un système de notation basé sur des points pour déterminer efficacement la probabilité de PTT et la réponse à l'échange de plasma chez un patient donné : le Score de bentley (*Figure 28*) considéré comme un modèle de prédiction du risque pour le PTT [205].

Chacun des cinq paramètres de ce score est variable et correspond à un nombre de points. Le but est de calculer la somme des points correspondants aux cinq paramètres et d'avoir un nombre de points final qui sera interprété. Si ce nombre total est inférieur à 10 : le risque de PTT est de 0% ; s'il est entre 20-30 : le risque de PTT est de 40% ; et s'il est supérieur à 30 : le risque de PTT est de 100% (Figure 29) [206].

Créatinine > 2,0 mg / dL
<input type="radio"/> -11,5 points
Numération plaquettaire > 35×10^9 / L
<input type="radio"/> -30 points
D-dimère > 4,0 µg / mL
<input type="radio"/> -10 points
Nombre de réticulocytes > 3%
<input type="radio"/> 21 points
Bilirubine [indirecte] non conjuguée > 1,5 mg / dL
<input type="radio"/> 20,5 points

Figure 28 : Score de bentley [207]

Interprétation	
<10 points	0% de risque de TTP
20-30 points	40% de risque de TTP
> 30 points	100% de risque de TTP

Figure 29 : Interprétation du score de bentley [207]

IV. Score pronostique de ROSE & eldor

Le pronostic d'un PTT au diagnostic reste difficile à établir. Un score a été proposé par Dr ROSE.M et le Dr eldor.A [208] sur une étude réalisée en 1987. Depuis cette date, ce score est utilisé au sein des services d'Hématologie du monde entier. Il permet d'évaluer les patients atteints du PTT selon quatre paramètres (*Tableau IX*) : les signes neurologiques cliniques qui vont de la confusion au coma ; l'insuffisance rénale évaluée par le taux d'urée (BUN : Blood Urea Nitrogen), la créatinine, la protéinurie et la présence ou non d'une hématurie ; le taux de plaquettes et de l'hémoglobine au moment de la présentation [209]

Le score de ROSE & eldor est la somme des points pour les résultats neurologiques, l'insuffisance rénale, la numération plaquettaire et le taux d'hémoglobine. Le score minimum est de 0 et le maximum peut atteindre 8. Plus il est élevé, plus l'implication est grave. Les patients mourants ayant des scores plus élevés que les survivants. Des conditions concomitantes telles que la pneumonie, la septicémie ou la pancréatite peuvent affecter les résultats du patient [210].

Tableau IX: Score de gravité de ROSE & eldor [210]

Paramètre	Découverte	Points
découvertes neurologiques	aucun	0
	confusion, léthargie, changements de comportement	1
	déficits neurologiques focaux. convulsions. stupeur, coma	2
insuffisance rénale	aucun	0
	BUN> 30 et <70 mg / dL, et / ou créatinine> 1,5 mg / dL et <2,5 mg / dL, et / ou protéinurie> 2 g par jour et / ou hématurie	1
	BUN> = 70 mg / dL et / ou créatinine> = 2,5 mg / dL et / ou dialyse	2
numération plaquettaire à la présentation	> 100 000 par μ L	0
	20 000 - 100 000 par μ L	1
	<20 000 par μ L	2
taux d'hémoglobine à la présentation	> 12 g / dL	0
	9 à 12 g / dL	1
	<9 g / dL	2



Traitement du PTT



La prise en charge du PTT est une urgence. Les échanges plasmatiques quotidiens sont la pierre angulaire du traitement. D'autres moyens thérapeutiques de maintien peuvent être envisagés dépendamment de l'évolution clinique et de l'étiologie. Une hospitalisation en USI est possible jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à $50 \times 10^9/l$, s'il existe des souffrances viscérales avec évolution grave.[211]

En outre, une réponse complète au traitement est définie par une numération plaquettaire supérieure à $150 \times 10^9/l$ pendant 2 jours consécutifs, avec une LDH normale ou normalisante et une récupération sur le plan clinique. Une réponse de traitement durable dure au moins 30 jours après l'arrêt des échanges plasmatiques. Une maladie récurrente dans les 30 jours après avoir atteint la réponse au traitement définit une ré-évolutivité précoce ou exacerbation, et une maladie récurrente 30 jours ou plus après avoir atteint la réponse au traitement est une rechute. Une maladie réfractaire est définie par aucune réponse au traitement au 30^{ème} jour et / ou aucune réponse au traitement durable au 60^{ème} jour (*Figure 30*) [212].

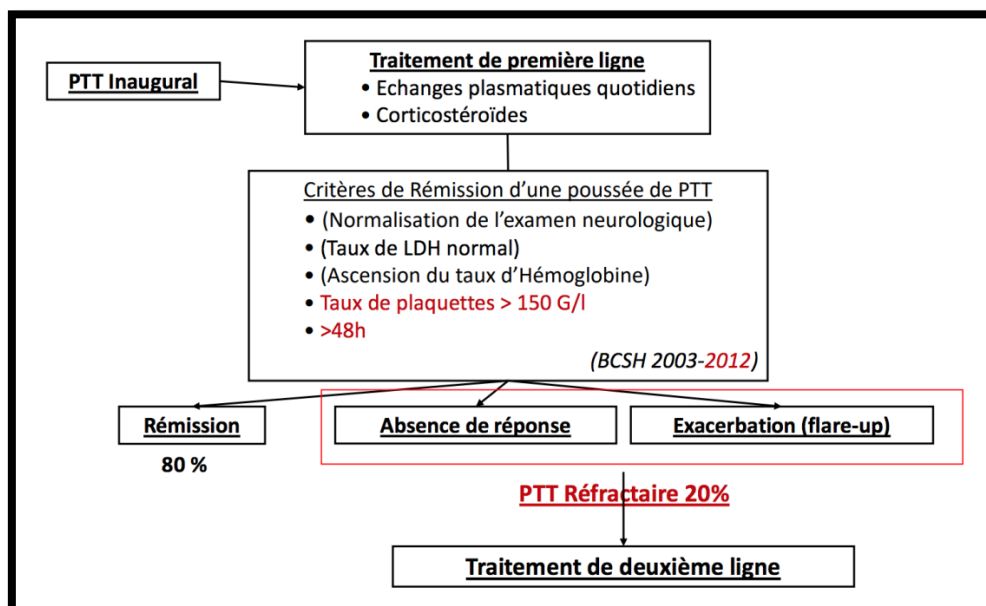


Figure 30 : Stratégie thérapeutique devant le PTT [213]

I. PTT à la phase aigue

Les patients atteints de PTT aigu sont instables cliniquement et peuvent présenter une détérioration clinique soudaine, rapide et imprévisible. C'est pour cette raison que le PTT doit être exclu en urgence chez tout patient présentant une anémie hémolytique microangiopathique et une thrombocytopénie. Initialement, le patient doit être réanimé et tout dysfonctionnement d'organe critique stabilisé [214].

Ainsi, le traitement de première ligne peut être lancé et qui est l'échange plasmatique par du plasma frais congelé (PFC). Il est souvent associé à une corticothérapie et à une substitution en acide folique. Son but est de permettre de neutraliser les auto-anticorps et de reconstituer ainsi le taux d'ADAMTS13 [215].

Par ailleurs, le PTT congénitale ou syndrome d'Upshaw-Schulman est traité par la transfusion de PFC sans nécessité d'échange plasmatique [216].

1. Plasmaphérèse

La plasmaphérèse ou les échanges plasmatiques (EP) sont le seul traitement reconnu comme efficace et devraient être commencés dès que le diagnostic de PTT est établi ou même suspecté. Ils permettent l'apport de plasma et donc de protéase du FVW mais également la clairance des multimères de grandes tailles de FVW et des auto anticorps anti ADAMTS13.

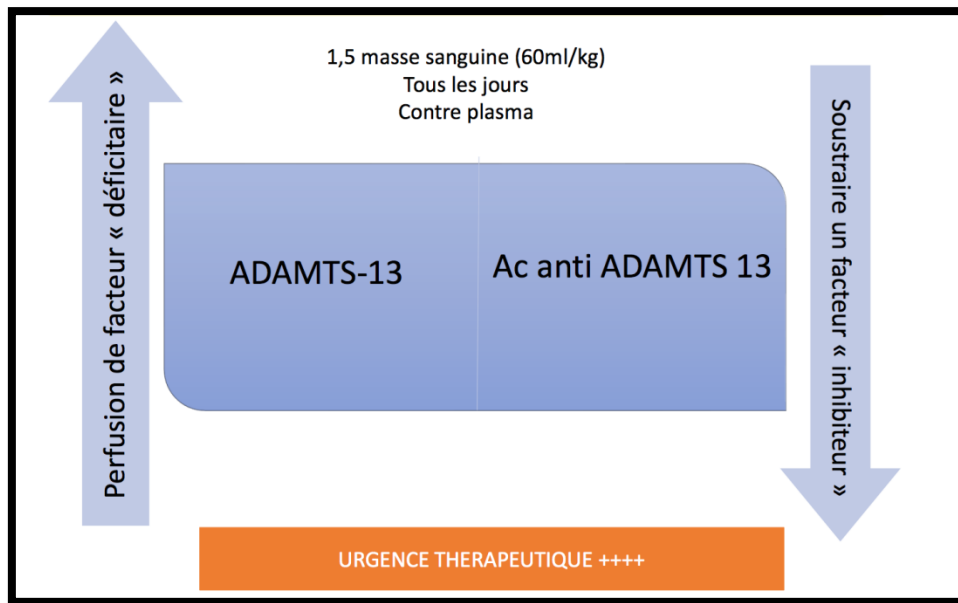


Figure 31 : Plasmaphérèse [217]

Le volume plasmatique échangé est de 1,5 masse plasmatique, , ce qui est égale à environ 60 ml/kg. Le liquide de substitution est uniquement du plasma durant les premiers jours. La quantité de plasma peut être réduite à 1.3 masse plasmatique, puis à 1 en fonction de l'évolution [218].

Si les échanges plasmatiques ne peuvent pas être réalisés en urgence, il est possible d'utiliser de grands volumes de plasma (30 ml/kg/j). En revanche, ceci peut être responsable de protéinuries de surcharge, de surcharges hydrosodées, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité [218].

Le rythme des EP 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

Le circuit peut être amorcé avec un anticoagulant : l'héparine non fractionnée comme pour une séance d'hémodiafiltration, à la dose de 500 UI/h. [219].

Les échanges plasmatiques sont réalisés quotidiennement jusqu'à ce que les caractéristiques liées à l'atteinte des organes (manifestations cérébrales, insuffisance rénale, augmentation du niveau de troponine, douleurs abdominales résultant d'une entérite ou d'une pancréatite) soient résolues, la numération plaquettaire se soit stabilisée et l'hémolyse a cessé.

Différents plasmas thérapeutiques sont disponibles : plasma frais congelé (PFC) en quarantaine, plasma atténué viralement avec un solvant / détergent (octaplaslg) (*Figure 32*) ou un dérivé de psoralène (amotosalen) (plasma Intercept, Cerus). Tous ces plasmas sont considérés comme équivalents [220]. Le plus utilisé au Maroc est le PFC.



Figure 32 : octaplaslg® [221]

Une supériorité théorique du plasma cryosupérant, qui est appauvri en multimères FVW de haut poids moléculaire, a été suggérée [222]. Cela n'a pas été corroboré ; cependant, dans un petit essai randomisé, l'équipotence avec le

plasma a été démontrée [223]. De plus, ce plasma n'est pas disponible dans tous les pays ; par conséquent, l'expérience clinique rapportée est plus limitée.

C'est en 1991 qu'une étude randomisée (*Figure 33*) a comparé un traitement par plasma frais congelé seul (PFC) et un traitement par PFC associé à des EP. Elle a montré une supériorité des échanges plasmatiques sur la survie à 6 mois [224].

Une autre étude plus récente (*figure 34*) a comparé aussi les deux traitements.

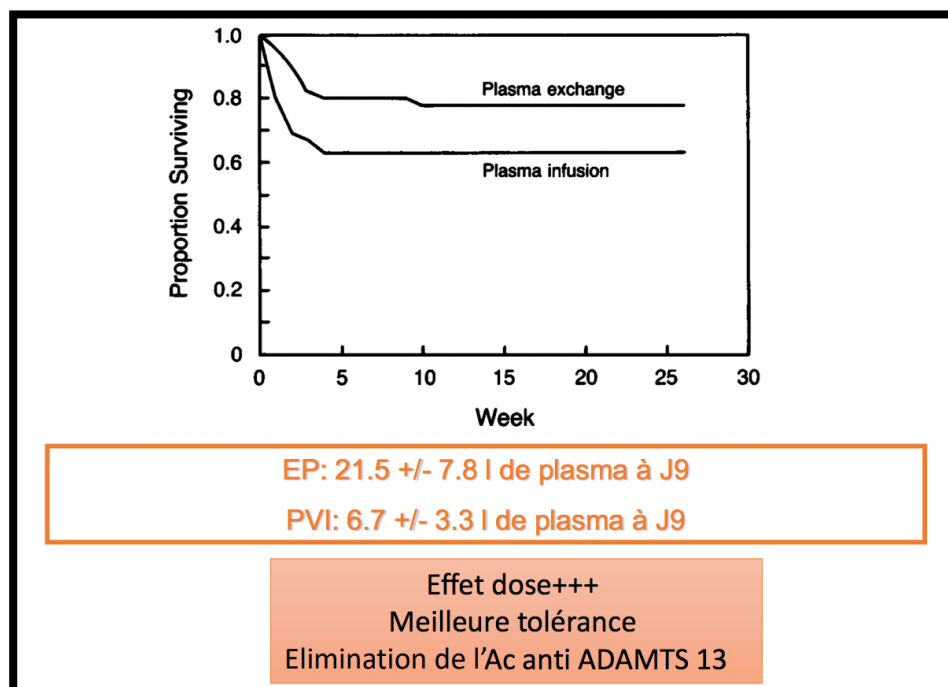


Figure 33 : Comparaison de l'échange de plasma avec la perfusion de plasma [224]

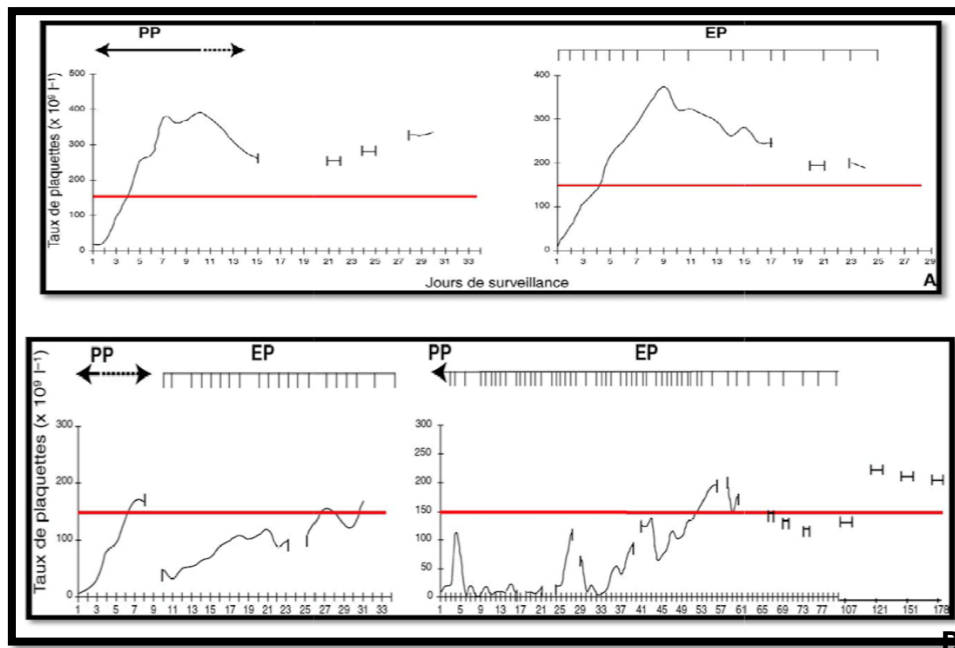


Figure 34 : Évolution du taux de plaquettes en fonction de la présence ou non d'un inhibiteur d'ADAMTS13 [225]

Tous les patients représentés sur cette *figure 34* 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 [225].

En revanche plusieurs complications sont à anticiper pour l'utilisation des échanges plasmatiques. Elles peuvent survenir immédiatement au cours des séances, dans les 12 à 24 premières heures, ou plus tard. Elles sont souvent liées à l'état initial du malade, à la circulation extracorporelle ou à la nature des produits de remplacement. L'ensemble de ces complications est rapporté dans les *Tableaux X et XI*. Certaines sont mineures et n'entraînent pas l'arrêt du traitement, d'autres plus graves mettent en jeu le pronostic vital. Mais le risque d'accident mortel au cours des échanges reste faible [226].

D'où l'importance d'une bonne surveillance : la tension artérielle et le rythme cardiaque seront régulièrement contrôlés, la stabilité de la volémie devra être assurée. Un bilan pré-échange plasmatique devrait être réalisé aussi. Ce bilan comporte comportant un examen clinique, avec un examen cardiovasculaire, un ECG, une radiographie pulmonaire et un examen biologique comprenant une NFS, ionogramme sanguin (Calcémie) et un bilan de coagulation (TP, TCA, Fibrinogène). L'intérêt principal de ce bilan est d'éliminer toute contre-indication à la réalisation de la séance : Une infection, un trouble de la crase sanguine, une coronaropathie non stabilisée, un accident vasculaire cérébral récent et une instabilité hémodynamique [227]

Tableau X: Principales complications des échanges plasmatiques [228]

Type	Complications
allergiques	Œdème de Quincke Urticaire Frisson, Hyperthermie Choc anaphylactique
Métaboliques	Hypocalcémie Surcharge en citrate Hypoprotidémie Anémie
Infectieuses	Septicémie Viroses
Troubles de l'hémostase	Hémorragie Thrombose veineuse Embolie pulmonaire
Cardiovasculaires et pulmonaires	Hypotension artérielle Troubles de rythme Arrêt cardiaque Œdème pulmonaire lésionnel

Tableau XI: Complications majeures du traitement d'échange plasmatique pour PTT : expérience du registre PTT-SHU de l'Oklahoma avec 249 patients consécutifs traités pour un diagnostic de PTT ou SHU (1996-2008)
[229,230,231,232]

Complication	Non. (%)	Commentaires (nombre de patients)
Mort	7 (3)	Septicémie bactérienne (n = 4); hémorragie de l'insertion du cathéter (n = 3)
Arrêt cardiaque non fatal	2 (1)	Perforation du ventricule droit par un fil guide d'insertion de cathéter avec tamponnade cardiaque (n = 1); réaction allergique plasmatique (n = 1)
Complications d'insertion du cathéter	5 (2)	Hémorragie pulmonaire (n = 2) et rétropéritonéale (n = 1) nécessitant une transfusion; pneumothorax nécessitant une sonde thoracique (n = 2)
Infection systémique	29 (12)	Bactériémie documentée (n = 24) ou fongémie (n = 2); bactériémie suspectée traitée avec des antibiotiques systémiques (n = 3)
Obstruction du cathéter	17 (7)	Exiger le retrait du cathéter et l'insertion d'un nouveau cathéter
Hypotension	7 (3)	Exiger un traitement vasopresseur
La thrombose veineuse	5 (2)	Exiger un traitement anticoagulant

La décision de commencer l'échange de plasma est un équilibre entre la confiance dans le diagnostic et les risques de la procédure. Pour les patients chez qui il existe un doute sur le diagnostic de PTT, les risques d'échange plasmatique sont suffisamment importants pour qu'une hésitation puisse être prudente. Une étude prospective (*Tableau XI*) des complications de l'échange plasmatique chez 249 patients traités pour leur premier épisode de PTT, de 1996 à 2008 ; 64 (26%) patients ont eu 83 complications majeures, dont 7 (2,8%) décès (4 dus à une septicémie liée au cathéter veineux central, 3 à une hémorragie provoquée par l'insertion d'un cathéter) et 2 arrêts cardiaques avec une activité électrique sans pouls [229,230,231,232].

Certains groupes ont suggéré de diminuer progressivement les séances des échanges plasmatiques généralement dans les 3 semaines pour éviter des exacerbations sévères [233]. Cependant, cette attitude reste controversée, d'autant plus que l'utilisation croissante du Rituximab devrait mieux prévenir de telles complications. La décroissance du rythme des EPs devrait être progressive sur quelques semaines. La surveillance d'une éventuelle reprise évolutive est importante, dans ce cas, des échanges plasmatiques quotidiens doivent être à nouveau réalisés [234] (Figure 35).

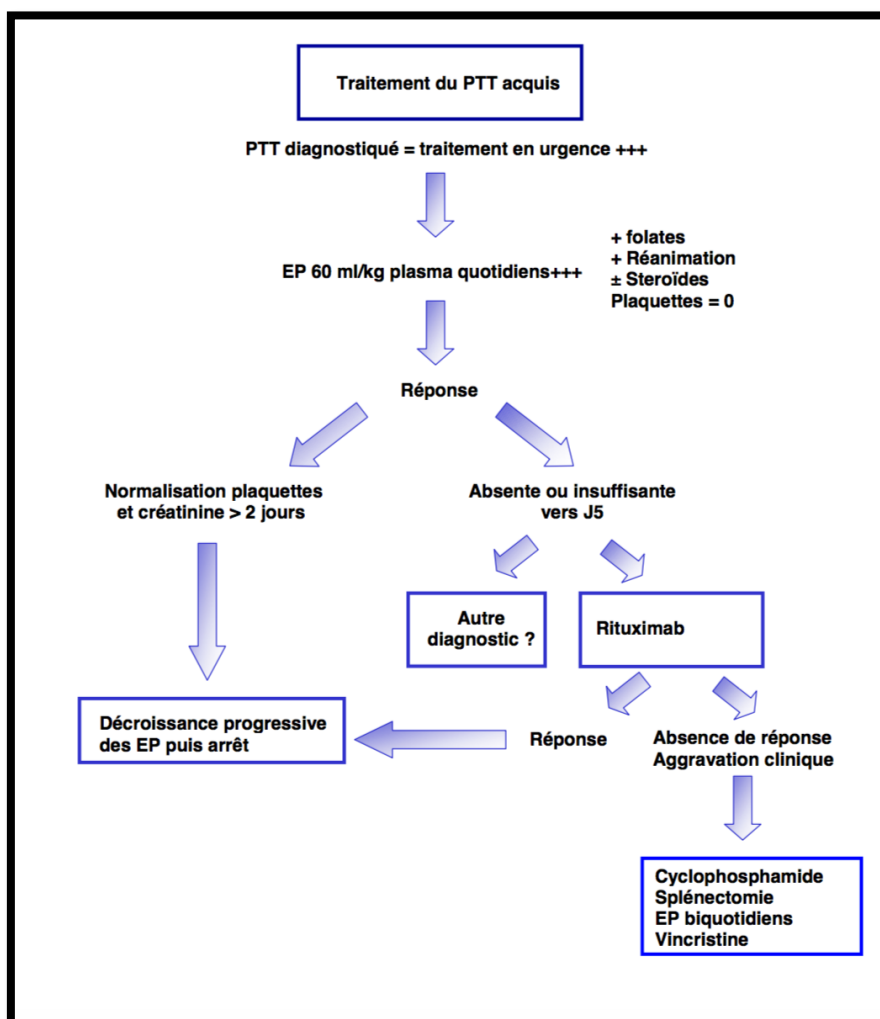


Figure 35 : Traitement du PTT à la phase aiguë [234]

2. Traitements associés

2.1. Corticothérapie systémique

Après avoir commencé l'échange plasmatique, la prochaine décision est de savoir s'il faut commencer les corticostéroïdes. Leur valeur peut être la suppression des auto-anticorps inhibant l'activité d'ADAMTS13, et leur bénéfice potentiel peut être limité aux patients présentant un déficit sévère en ADAMTS13. Les patients qui ont peu de chances de présenter une carence sévère en ADAMTS13, tels que les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou des antécédents et des signes cliniques suggérant un PTT associé au médicament ou une infection à *E coli* O157: H7, ne sont pas traités avec des corticostéroïdes. Les patients dont l'étiologie n'est pas claire sont traités avec des corticostéroïdes. Les critères cliniques sont suffisants pour cette décision [235].

La place de la corticothérapie systémique est débattu. Cependant, l'origine auto-immune de la maladie ainsi que l'efficacité prouvée des corticostéroïdes à forte dose conduisent à proposer les corticoïdes. Et ceci, en l'absence de contre-indications, comme une septicémie incontrôlée: méthylprednisolone intraveineuse, 1 à 2 mg / kg / jour ou prednisone 1 à 2 mg / kg / jour par voie orale pendant une période de 3 semaines, avec une diminution progressive [236].

Certains auteurs n'utilisent la corticothérapie qu'après l'échec de l'échange plasmatique seul. Une étude récente a comparé la corticothérapie à forte dose à la corticothérapie standard dans le traitement du PTT. Elle a trouvé un échec plus élevé dans le groupe recevant une corticothérapie à dose standard. Elle montre ainsi l'efficacité de la corticothérapie dans les PTT acquis [237].

2.2. Antiagrégants plaquettaires

Leur mécanisme d'action est distinct du mécanisme de formation de thrombus dans les MAT et donc dans le PTT. En outre, les preuves de l'efficacité leur efficacité est insuffisant pour les introduire systématiquement.

2.3. Vincristine

La vincristine est un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) utilisé comme traitement de chimiothérapie, dans la lutte contre les cancers.

Des auterus rapportent l'efficacité de la vincristine associée aux échanges plasmatiques. Mais, les preuves de son efficacité sont encore faibles et insuffisants pour l'introduire en première intention. Par ailleurs, dans les formes réfractaires qui ne répondent pas aux Rituximab, la Vincristine peut être proposée (1,5 mg/m /semaine pendant 3 à 4 semaines) [238].

2.4. Autres traitements

Des colonnes de protéine A staphylococcique ont été rapportés comme étant efficaces par certaines études, en particulier chez les patients ayant un PTT dans le cadre d'un cancer

L'utilisation de l'Héparine, des fibrinolytiques, ou de la vitamine E est souvent inutile et même parfois dangereuse.

3. Traitement symptomatique [239]

Si nécessaire, des mesures de réanimation doivent être systématiquement prévues. En cas de lésions rénales sévères par exemple, des séances d'épuration extra-rénal seront proposées. L'insuffisance respiratoire doit motiver un transfert précoce vers l'unité de soins intensifs afin que la ventilation puisse être démarrée de manière non invasive si possible pour éviter l'intubation : dans ce cas, cela est particulièrement dangereux (risque de saignement et d'infection). En outre, un inhibiteur de la pompe à proton en prévention de l'ulcère de stress est prescrit chez les patients hospitalisés en réanimation.

Les patients présentant une régénération médullaire significative recevront une supplémentation en acide folique par voie systémique. Afin de maintenir des taux d'hémoglobine supérieurs ou égaux à 8 g / dl, des concentrés de globules rouges seront transfusés. En l'absence de saignements sévères, les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées car elles peuvent entretenir voire augmenter la formation de microthrombi.

Il faut traiter le facteur déclenchant. En cas d'infection par le VIH par exemple, un traitement antirétroviral peut améliorer la réponse du PTT à son traitement.

4. Poursuite du traitement [240]

La méthode de réduction et d'arrêt des EP n'a pas été codifiée. La rémission est généralement définie par la normalisation de la numération plaquettaire et la disparition des symptômes neurologiques pendant deux jours consécutifs. Il n'y a pas de consensus sur l'arrêt des EP mais certains auteurs recommandent de la réduire progressivement après au moins sept jours

consécutifs d'échanges : alors elle peut être réduite à 3 EP/ semaine pendant deux semaines puis 2 EP/ semaine pendant deux semaines ensuite 1 EP/ semaine pendant encore deux semaines avant d'arrêter.

Selon l'expérience du Pr. George du Collège de santé publique de l'Université de l'Oklahoma, les échanges plasmatiques peuvent être interrompus une fois la rémission atteinte, puis surveillés attentivement deux fois par semaine. La reprise des signes d'une microangiopathie thrombotique nécessite une réintégration ou une réintensification des eps. Après deux semaines de rémission, il faut commencer à réduire la corticothérapie. S'il n'y a pas d'amélioration après quatre à sept jours d'échanges, la stratégie de traitement sera à nouveau discutée.

II. PTT réfractaire et ré-évolutivité précoce

80% des patients guérissent après le traitement standard. Mais dans 20% des cas, ils peuvent développer un PTT réfractaire : absence d'amélioration de la numération plaquettaire après 5 jours de traitement.

Une ré-évolutivité précoce est possible. Il s'agit d'une détérioration clinique et / ou biologique après le début de la réponse au traitement (malgré un traitement intensif ou alors que les EP ont commencé à être espacé), ou alors qu'une rémission de moins de 30 jours avait été obtenue.

Dans tout les cas, des immunosuppresseurs doivent être utilisés pour appuyer le traitement [241].

1. Rituximab

Le Rituximab est une immunoglobuline iggl (la chaîne gamma de l'anticorps monoclonal homme-souris chimérique anti-CD20 humain : IDEC-C2B8), un dimère sulfure avec la chaîne kappa de l'anticorps monoclonal chimérique IDEC-C2B8 homme-souris. Le Rituximab se lie à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B et B matures et conduit à leur lyse. Son indication concerne l'hémopathie lymphoïde de type B et certaines maladies auto-immunes. Les principaux effets indésirables du Rituximab sont : syndrome pseudo-grippal, cytopénie de gravité variable (neutropénie, thrombocytopénie, anémie) et toujours transitoire, réactions d'hypersensibilité, nausées, urticaire, éruption cutanée, prurit localisé ou généralisé, céphalées, hypotension, voire collapsus, bronchospasme [242].

Le Rituximab ou l'anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, a été introduit pour la première fois chez des patients présentant une réponse sous-optimale au traitement conventionnel par le PTT (c'est-à-dire une exacerbation ou une réfractarité de la maladie), tandis que la plasmaphérèse était généralement poursuivie quotidiennement [243].

Dans 4 études rétrospectives, 57 patients atteints de PTT ont été traités avec du Rituximab (dans la plupart des cas, 375 mg / m² en 4 doses hebdomadaires) après une réponse sous-optimale au traitement standard [244,245]. La rémission a été obtenue dans 51/57 (89%) cas, généralement en moins de 4 semaines. Six patients n'ont pas répondu au traitement et 3 sont décédés. Dans 2 études prospectives, impliquant 47 patients atteints d'une maladie réfractaire ou récurrente, le Rituximab 375 mg / m² administré dans les 2 à 3 semaines a entraîné une rémission dans 98% des cas au cours du premier mois de diagnostic [246,247].

L'indication du Rituximab à la phase aigüe est encore débattue. Le Rituximab était initialement associé à un EP quotidien chez les patients présentant une réponse sous-optimale au traitement standard. Cependant, les taux de réponse élevés rapportés avec cette thérapie ont donné confiance en son utilisation et ont incité les enquêteurs à l'administrer plus tôt dans la gestion de la maladie. À cet égard, le groupe britannique [248] a rapporté en 2011 que le traitement de première ligne par le Rituximab avait entraîné une hospitalisation plus courte et moins de rechutes survenues plus tard par rapport à un groupe historique non traité par le Rituximab. Des rechutes moins nombreuses et plus tardives ont également été observées chez les patients traités au Rituximab par le réseau français de centres de référence MAT et le registre PTT de l'Oklahoma [249]. Par conséquent, le traitement de première ligne par le Rituximab est une indication raisonnable, bien qu'il puisse exposer les patients à un sur-traitement, car dans jusqu'à 50% des cas, le PTT acquis se rétablit avec un traitement standard [250].

Ainsi, l'association du Rituximab et des échanges plasmatiques (poursuivis tous les jours) permet d'obtenir des réponses cliniques et hématologiques dans la plupart des cas, tout en corrigeant partiellement ou totalement le déficit en ADAMTS13 et en faisant disparaître l'effet inhibiteur du plasma et diminuer le taux d'anticorps Anti-ADAMTS13.

L'administration du Rituximab se fait par perfusion intraveineuse à la dose de 375 mg/m² pendant 6 heures (première perfusion) ou 3 heures (perfusions suivantes), au décours immédiat des EP jours Jx, Jx+3, et éventuellement Jx+14 suivant l'établissement d'une réponse non optimale (Jx est le jour où la réponse non optimale est constatée) (1 à 2 jours de décalage des perfusions par rapport à

ces dates peuvent être tolérés). Il sera respecté un délai d'environ 24 h entre la fin de la perfusion de Rituximab et l'ép suivant. Une prémédication par polaramine (et méthyprednisolone 30 mg ivl si le malade n'est pas par ailleurs sous corticoïdes) précédera chaque perfusion [251].

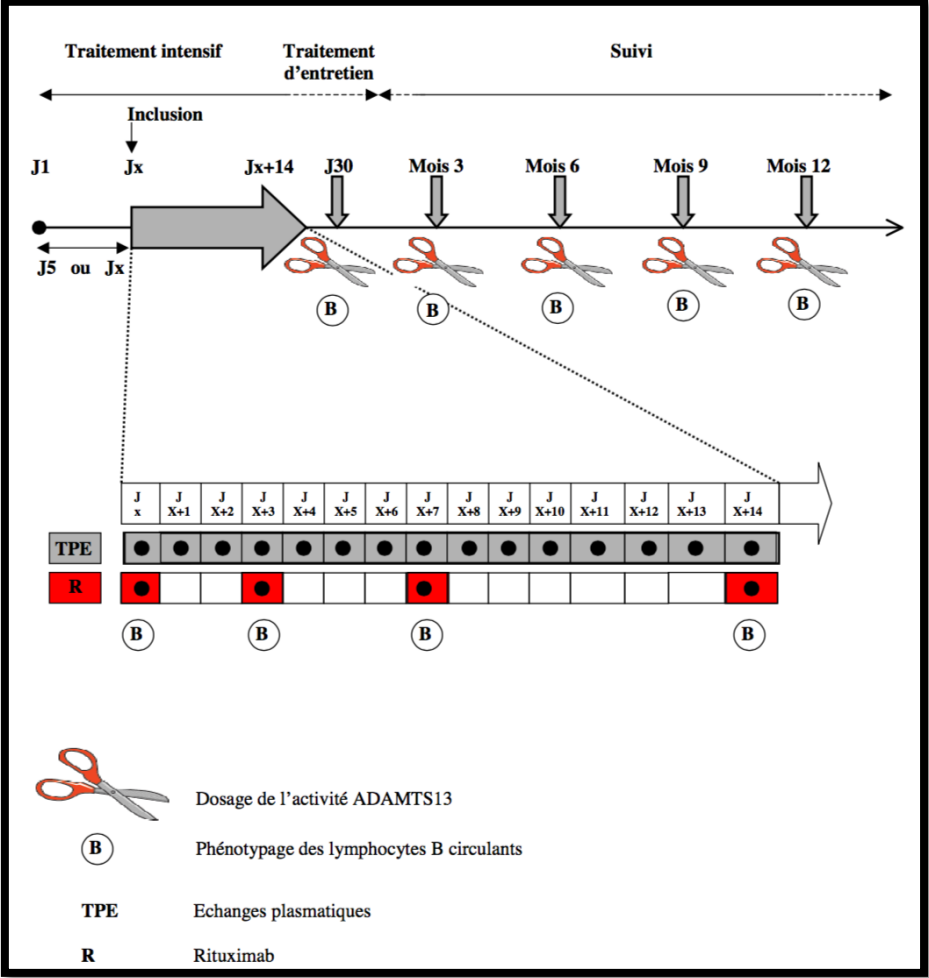


Figure 36 : Schémas de prescription du Rituximab [252]

2. Echanges plasmatiques intensifs [252]

Chez les patients atteints de PTT réfractaire, certains recommandent un échange plasmatique deux fois par jour. Ce traitement intensif a été combiné avec d'autres thérapies. Par conséquent, il est difficile d'évaluer l'efficacité exacte de la procédure. Les EPs intensifs ne doivent être utilisés qu'après échec de 4 perfusions de Rituximab et / ou après une détérioration clinique malgré le traitement par du Rituximab. Dans ce cas, l'utilisation de vincristine, ou dans les formes les plus sévères, de cyclophosphamide ou la réalisation d'une splénectomie peuvent être envisagés.

3. Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse [253]

Selon certains auteurs, la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes (0,5 g / kg / jour pendant 4 jours) est efficace. Dans une étude rétrospective, 17 patients ont reçu une thérapie d'immunoglobuline en plus des thérapies standard. Sur les 8 patients qui se sont rétablis, 4 ont semblé répondre à la perfusion d'immunoglobulines, tandis que les 4 autres ne l'ont pas fait. Les patients de l'étude et leurs traitements sont hétérogènes (2 cas de PTT liés au cancer ou à la Mitomycine, traités par antiagrégants plaquettaires et héparine variable) ; par conséquent, les preuves de l'efficacité des immunoglobulines est insuffisante pour son utilisation dans le PTT. Dans le cas où tous les autres traitements sont inefficaces, ce traitement peut être proposé à titre exceptionnel.

4. Cyclophosphamide [254]

Le Cyclophosphamide seul a également été utilisé pour traiter le PTT surtout chez les patients réfractaires ou ayant des rechutes. Les résultats ont été très satisfaisants puisque ce traitement a conduit à une rémission.

Il peut être utile surtout pour les patients réfractaires, surtout si une souffrance viscérale est présente.

5. Splénectomie [255]

La splénectomie semble avoir permis une rémission chez des cas de PTT réfractaires, avec des effets secondaires acceptables. Bien que certains patients subissent une aggravation du PTT pendant la période postopératoire, cette méthode peut être utilisée dans les cas de maladies qui ne peuvent être guéries par aucun autre traitement.

III. La rechute

Une rechute est retrouvée chez les patients atteints de PTT dans 20 à 30% des cas. Il s'agit de la réapparition des symptômes cliniques et biologiques ≥ 30 jours après la rémission clinique et la normalisation de la numération des plaquettes.

Dans la phase aiguë, ces patients peuvent être traités de la même manière qu'ils ont été diagnostiqués. Afin d'éviter une nouvelle rechute, des mesures de traitement supplémentaires peuvent être prévues, comme en particulier une thérapie immunomodulatrice [256].

1. Rituximab

Deux études prospectives ont été faites : l'une sur 5 patients en rechute et l'autre sur 11 patients en rechute. Tous ces patients avaient eu un PTT plus de 6 mois avant le recrutement. Ils ont montré que le traitement au Rituximab est efficace sur le plan clinique et biologique avec une rémission rapidement obtenue : la médiane est de 11 jours. De plus, l'activité ADAMTS13 a été corrigée et le taux d'anticorps anti-ADAMTS13 a été diminué.

Cependant, le traitement par Rituximab n'empêche pas la récurrence pendant plus d'un an, après quoi il n'y a plus d'anticorps anti-CD20 en circulation. Par conséquent, il peut être discuté que le Rituximab prévient la récurrence à court et moyen terme [257].

2. Splénectomie

Plusieurs auteurs ont rapporté les avantages de la splénectomie pour les patients atteints de PTT récidivant. Une analyse rétrospective de 6 patients splénectomisés a montré des résultats encourageants : le taux de rechute annuel est passé de 2,3 +/- 2,0 à 0,1 +/- 0,1 événements après splénectomie en rémission.

Le taux de rechute chez 33 patients après splénectomie a été analysé rétrospectivement, il passe de 0,74 rechute / patient / an après splénectomie à 0,10. Par conséquent, si le Rituximab ne peut pas prévenir efficacement la rechute, une splénectomie peut être proposée en période de rémission [258].

3. Ciclosporine, Azathioprine et Mycophénolate mofétil

La Cyclosporine A est apparemment efficace dans le traitement du PTT réfractaire avec des rechutes sévères. Bien que la rémission spontanée ne puisse être exclue, les réponses cliniques et biologiques ont été obtenues dans tous les cas dans les 7 à 14 jours suivant le début du traitement.

Une étude comparative de patients atteints de PTT traités par échange plasmatique et Ciclosporine a évalué l'efficacité et la durée sans rechute un mois après l'arrêt de l'échange plasmatique après une corticothérapie ou une ciclosporine en phase aiguë. Les résultats étaient prometteurs : 16/18 patients

ont été guéris, ce qui suggère que la ciclosporine réduirait le taux de rechutes précoces (ré-évolutivités) [259].

Dans quelques cas cliniques, l'efficacité d'autres immunosuppresseurs, tels que le Mycophénolate mofétil et l'Azathioprine, a été rapportée chez des patients atteints de PTT avec des rechutes multiples malgré un traitement conventionnel [260].

4. Bortezomib

La gestion et la réponse au traitement du PTT réfractaire sont variables, le Rituximab et d'autres immunosuppresseurs étant souvent utilisés. Les rapports de cas ont suggéré un avantage de l'inhibiteur du protéasome, le Bortezomib, probablement en raison de l'élimination des plasmocytes autoréactifs produisant des anticorps anti-ADAMTS13.

Une étude a évalué l'effet du Bortezomib chez une série de patients atteints de PTT réfractaire primaire ne répondant pas à un traitement intensif. Elle a identifié six patients traités au Bortezomib sur 51 cas consécutifs de PTT aigu acquis. Tous les patients ont reçu des échanges plasmatiques, de la méthylprednisolone et du Rituximab. Cinq des six ont obtenu une rémission complète avec le Bortezomib, et un est décédé d'un arrêt cardiaque en raison d'une maladie sous-jacente. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé. Le temps de suivi moyen après la sortie de l'hôpital était de 17 mois (extrêmes : 3-33). Le Bortezomib semble efficace dans le traitement d'un sous-groupe de cas de PTT sévère et réfractaire [261].

Un schéma thérapeutique (*Figure 37*) a été proposé par le centre national de référence des microangiopathies thrombotiques en France (CNR-MAT) chez un patient présentant un déficit sévère d'ADAMTS13 durant le suivi. Le Rituximab est utilisé en premier : une injection unique ou 4 perfusions hebdomadaires. En cas d'échec, intensification des perfusions de Rituximab (4 à 6 perfusions supplémentaires puis une perfusion tous les deux mois durant 2 ans) ou injections de Bortezomib. En dernier recours, une splénectomie est proposée [262].

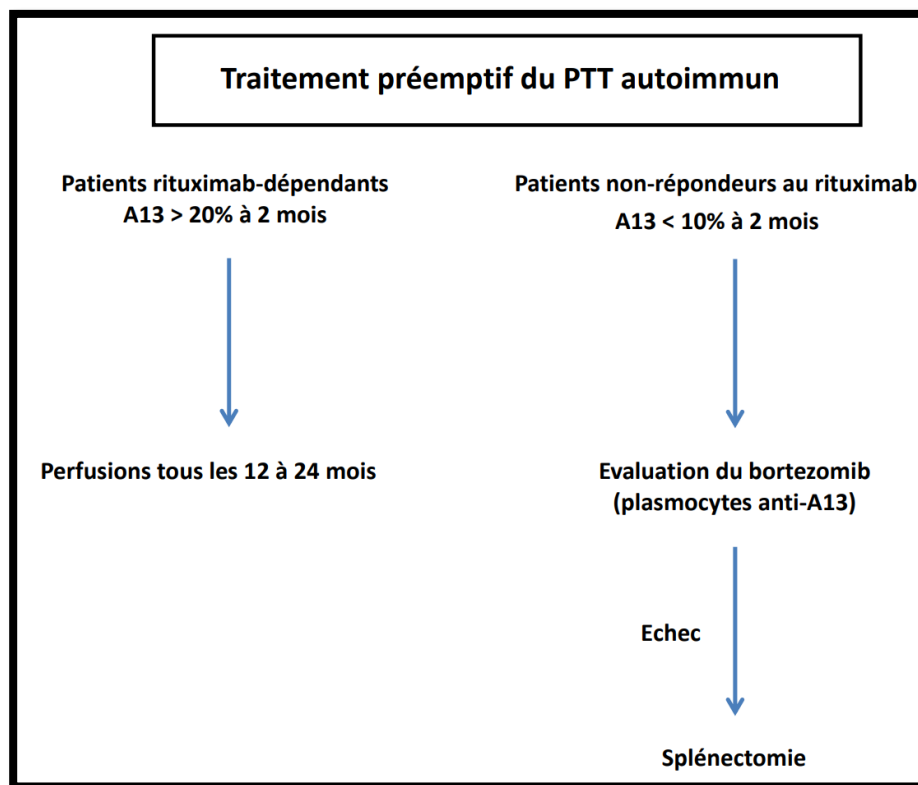


Figure 37 : Traitement préemptif du PTT [262]

5. Prévention de la rechute

Chaque rechute expose le patient à la mort et à des complications liées à l'ép ou à l'hospitalisation en unité de soins intensifs [263]. Par conséquent, la prévention des rechutes dans le PTT représente un objectif majeur.

Ces déclarations ont fourni une justification pour évaluer l'efficacité du Rituximab dans le PTT auto-immun en tant que traitement préventif pour les patients en rémission clinique, mais avec un déficit persistant en ADAMTS13 sévère ou chez qui ADAMTS13 surveillé régulièrement pendant le suivi devient inférieur à 10%. Dans ce contexte, le Rituximab réduit remarquablement l'incidence de la rechute du PTT en diminuant la production d'anticorps anti-ADAMTS13 et en restaurant l'activité d'ADAMTS13, ce qui est parallèle à l'épuisement des cellules B périphériques. Cependant, chez 30% de ces patients, la récupération d'ADAMTS13 n'est pas soutenue et des cycles supplémentaires de Rituximab ont été nécessaires pour maintenir une activité ADAMTS13 détectable. Bien que plusieurs perfusions de Rituximab puissent exposer les patients à des infections ou à d'autres complications à long terme, les effets indésirables rapportés à ce jour rapportés jusqu'à présent sont minimes [264]. La splénectomie aurait également diminué de manière significative les rechutes [265]. Une comparaison de l'efficacité de la splénectomie par rapport au Rituximab pour prévenir les rechutes mérite d'autres études.

Dans le PTT hérité (USS), les perfusions de plasma sont généralement suffisantes pour inverser les caractéristiques cliniques. Seuls certains patients atteints de USS peuvent être dépendants de perfusions de plasma régulières toutes les 2 à 3 semaines [266] Des perfusions de plasma prophylactique sont également nécessaires chez les femmes enceintes atteintes de USS pour prévenir

les rechutes, ce qui est nocif pour la mère et le fœtus. Plus généralement, la thérapie plasmatique doit être intensifiée pour couvrir les facteurs déclenchants les plus fréquents d'épisode aigu de PTT chez les patients pédiatriques atteints d'uss, tels que les infections, les procédures chirurgicales et les vaccinations [267]. ADAMTS13 recombinant humain (rADAMTS13) pourrait être une future thérapie de remplacement alternative pour le PTT hérité.

IV. Perspectives thérapeutiques

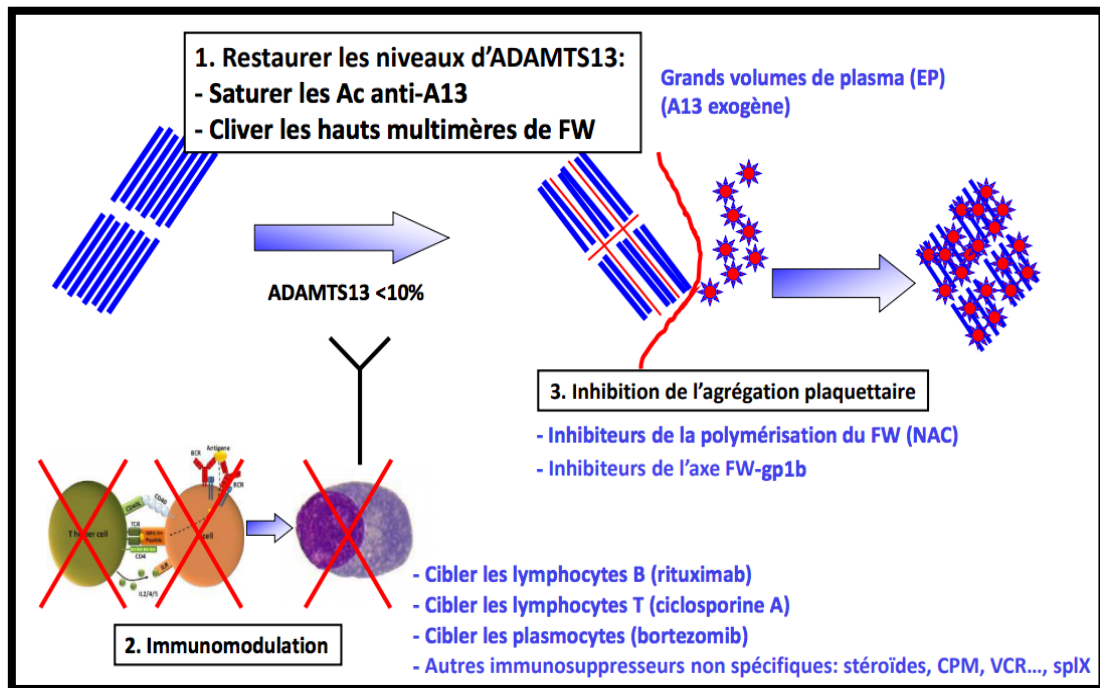


Figure 38 : Bases physiopathologiques du traitement du PTT [268]

1. N-acétylcystéine (NAC)

Le N-acétylcystéine (NAC) permet de réduire les multimères de mucine. Ce traitement a été proposé comme adjuvant du traitement pour PTT parce que les multimères FVW ont une certaine commune caractéristique structurale avec des multimères de mucine [269].

En effet, Le NAC va réduire les multimères de FVW et décroître leur taille. Cependant, il 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].

Une étude d'un modèle pré-clinique chez la souris et le babouin a montré l'efficacité du NAC dans la prévention du PTT plus que dans son traitement. En effet, l'administration prophylactique de NAC chez la souris prévient la survenue d'un PTT (*Figure 39*). Cependant, son administration thérapeutique chez la souris et le babouin ne corrige pas le tableau de PTT malgré une diminution des multimères de FVW (*Figure 40*) [272].

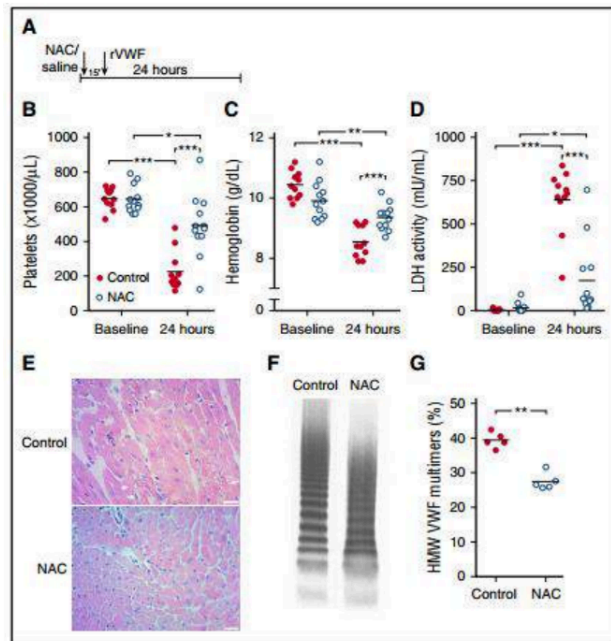


Figure 39 : l'administration prophylactique de NAC chez la souris KO A13 prévient la survenue d'un PTT [272]

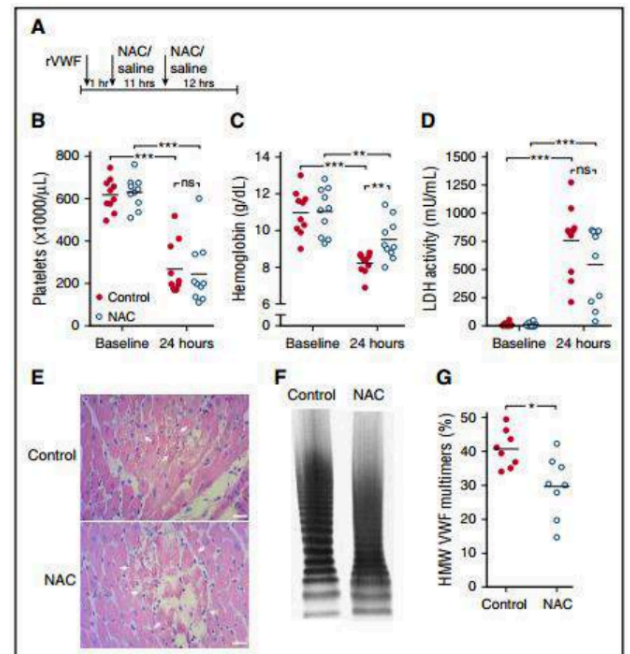


Figure 40 : l'administration thérapeutique de NAC chez la souris KO A13 ne corrige pas le tableau de PTT (malgré une diminution des multimères de FVW THPM) [272]

2. Caplacizumab : l'objectif mortalité nulle [273,274]

Le Caplacizumab est un inhibiteur de l'interaction FVW-glycoprotéine Ib. Il peut prévenir le stade initial de la thrombose et augmenter le taux de clairance du FVW, ce qui illustre son intérêt potentiel dans les premiers stades du PTT.

Le Caplacizumab est un nanoanticorps qui se lie à l'extrémité N-terminale du domaine FVW A1, empêchant ainsi la fixation des plaquettes et la formation de thrombus. Plusieurs études (TITAN, hercules-I) ont démontré l'efficacité et l'innocuité du Caplacizumab dans le traitement du PTT.

L'étude TITAN (*Figure 41*) est une étude multicentrique, randomisée et contrôlée par placebo de phase 2 chez des patients atteints de PTT acquis. Avec le Caplacizumab, le délai de récupération des plaquettes était significativement plus court et les biomarqueurs reflétant les lésions ischémiques des organes avaient tendance à se normaliser plus rapidement. De plus, l'incidence des exacerbations a été réduite. Les saignements ont été légers. Étant donné que le Caplacizumab ne traite pas de la physiopathologie auto-immune sous-jacente, il y avait un taux élevé de rechute après l'arrêt du Caplacizumab 30 jours après la dernière séance d'ep.

Time to platelet normalisation	Caplacizumab	Placebo
Median days (95% CI), NO prior PE	3.0 (2.7, 3.9) N = 34	4.9 (3.2, 6.6) N = 35
	N = 36	N = 39
Overall hazard rate ratio (95% CI) caplacizumab vs. placebo	2.2 (1.3, 3.8) N = 75	
Stratified log-rank test p-value*	0.005	

Proportion (number) of subjects (ITT population)	Caplacizumab N = 36	Placebo N = 39
Remission	81% (29)	46% (18)
Exacerbation	8% (3)	28% (11)
Exacerbation and/or relapse up to 1 month follow-up	28% (10)	28% (11)
Deaths	0	2

Résultats encourageants → Etude HERCULES

Figure 41 : Étude TITAN : Phase II [275]

Le Caplacizumab a ensuite été évalué dans l'étude hercules, une étude multicentrique de phase III qui a montré qu'une administration précoce de ce traitement permet une meilleure réponse avec diminution des rechutes et un profil de toxicité acceptable. Bien que ce ne soit pas le critère d'évaluation principal, il peut être noté que c'est la première fois qu'une étude sur le PTT a connu si peu de décès voire aucun chez les patients sous traitement par Caplacizumab dans cet essai de stade III ou de stade II précédent.

Le Caplacizumab, en association avec un traitement standard, permet de réduire le temps de numération plaquettaire, de réduire la formation de thrombus et de réduire les lésions ischémiques consécutives des organes et les échanges plasmatiques ainsi que la durée du séjour en USI et à l'hôpital. Afin de prévenir les rechutes, il est important de prendre soin des patients et de surveiller l'activité d'ADAMTS13.

Sur la base de ces études, l'autorisation de mise sur le marché européenne du Caplacizumab a été délivrée en 2018. L'indication principale est le « traitement du PTT acquis : thérapie combinée avec échanges plasmatiques et agents immunosuppresseurs ».

Par conséquent, dans le traitement initial du PTT acquis chez l'adulte, il est raisonnable d'utiliser Caplacizumab dès maintenant, en accordant une attention particulière aux facteurs de risque hémorragiques. Ainsi, afin d'évaluer la toxicité et le risque hémorragique et de déterminer la durée du traitement, un observatoire utilisant le Caplacizumab apparaît nécessaire dans des situations réelles (sauf pour la recherche industrielle).

3. ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13)

Bien que le traitement du PTT par perfusion plasmatique soit généralement efficace, le traitement est souvent compliqué par des réactions allergiques et anaphylactiques ou une surcharge volumique. Les perfusions de plasma comportent également des risques d'infection en raison de pathogènes transmissibles par le sang. De plus, les perfusions de plasma effectuées à l'hôpital ou en ambulatoire sont lourdes et prennent du temps, et peuvent être stressantes pour les patients plus jeunes. En tant que tel, le développement d'un ADAMTS-13 recombinant (BAX 930; SHP 655; rADAMTS-13) représente une nouvelle option thérapeutique potentielle pour améliorer la norme de soins actuelle.

L'évaluation de la physiopathologie des PTT suggère naturellement que l'ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13) serait une stratégie prometteuse. In vitro, l'administration de rADAMTS13 au plasma de 2 patients atteints de PTT et d'un déficit congénital en ADAMTS13 a entraîné une normalisation dose-dépendante de l'activité lytique du FVW, ce qui a entraîné la dégradation des multimères de FVW [276].

ADAMTS13 recombinant est la première thérapie substitutive utilisée dans le PTT. Son utilisation permet de reconstituer l'activité de clivage de multimères FVW in vitro. Dans le modèle de souris PTT avec des souris KO pour le gène d'ADAMTS13, l'ajout d'ADAMTS13 recombinant empêche l'apparition du PTT [276]. (Figure 42)

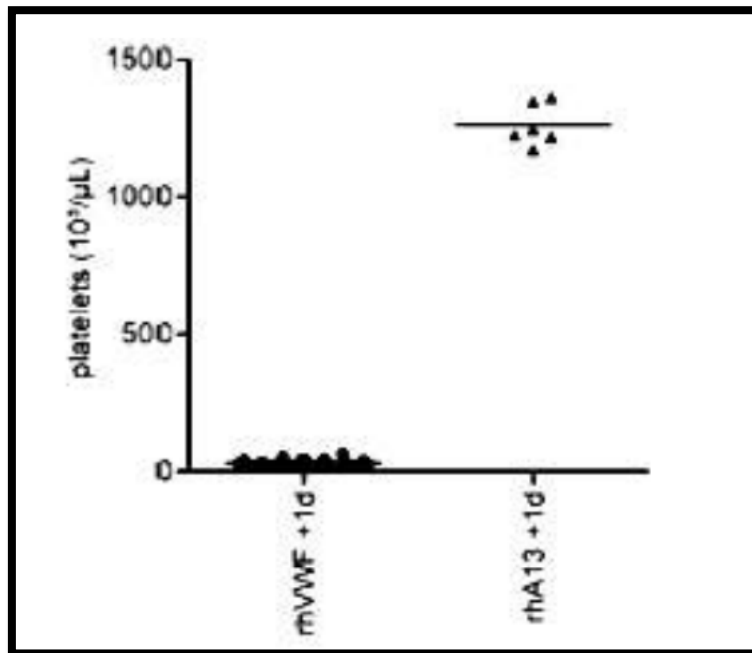


Figure 42 : Thrombopénie prévenue avec l'administration de rhADAMTS13 [277]

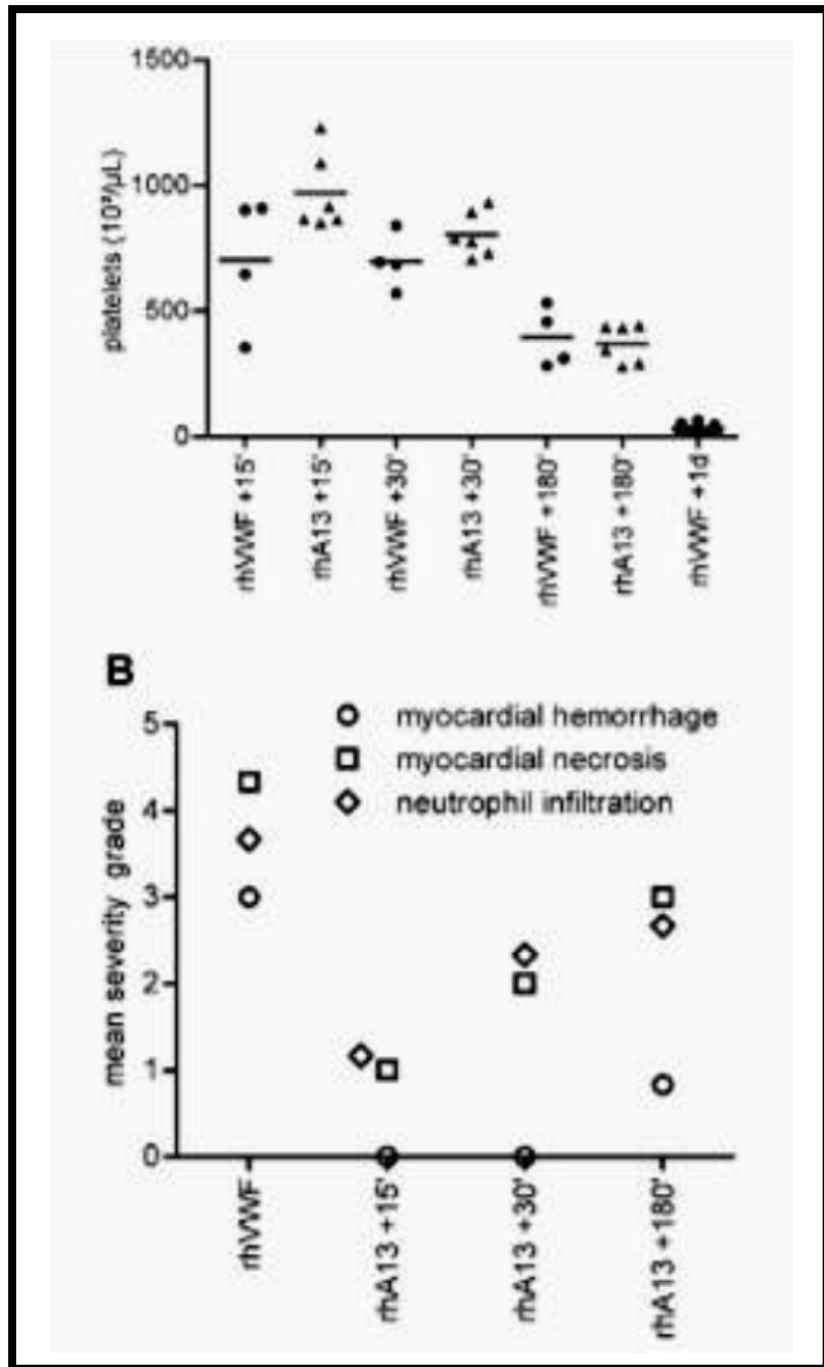


Figure 43 : lésions d'organe et thrombopénie corrigées par l'administration thérapeutique de rhADAMTS13 [278]

Chez l'Homme, une première étude de phase 1 de l'ADAMTS-13 recombinant ou BAX 930 chez 15 patients diagnostiqués avec une grave déficience congénitale d'ADAMTS-13 (activité plasmatique ADAMTS-13 <6%). Elle a conclu que le BAX 930 semble être sûr et bien toléré sur une plage de doses de 5 à 40 U / kg chez les patients atteints de PTT, et il n'y a aucune preuve d'une réponse immunitaire à BAX 930 après une perfusion unique. De plus, il y a des preuves d'activité BAX 930 in vivo, y compris des effets sur les multimères FVW, la numération plaquettaire et la LDH sérique. Ces données fournissent la base pour procéder à une étude pivot de phase 3 dans le PTT, en utilisant des schémas posologiques prophylactiques et thérapeutiques précédemment prévus [279].

Ce traitement pourrait être utile dans le PTT d'origine congénital car il pourrait apporter de fortes doses de rADAMTS13, ce qui pourra dépasser la capacité de liaison des anticorps anti-ADAMTS13 et donc avoir toujours une activité ADAMTS13 détectable[280].

Une des solutions en cours de développement est la création d'une mutant d'ADAMTS13 recombiné, qui ne contient pas la cible antigénique des anticorps. Par conséquent, il pourra échapper à l'activité inhibitrice des l'anticorps [281].



Conclusion



Le purpura thrombotique thrombocytopénique est une pathologie caractérisée par un déficit en ADAMTS13 d'origine auto-immune dans la plupart des cas. Elle peut être acquise ou congénitale (USS).

Le tableau clinico-biologique du PTT associe une thrombopénie de modérée à sévère, une anémie hémolytique, des troubles neurologiques, et dans certains des cas, de la fièvre et une insuffisance rénale.

Les examens biologiques spécifiques au dépistage du PTT comporte l'étude de l'activité ADAMTS13 qui permet, à elle seule, de porter le diagnostic de certitude de PTT.

La prise en charge du PTT est une urgence nécessitant des échanges plasmatiques quotidiens. D'autres thérapeutiques de maintien peuvent être envisagés dépendant de l'évolution surtout.

Un des traitements récents les plus prometteurs est le Caplacizumab. Il prévient la formation du thrombus et augmente la clairance du FVW, ce qui explique son potentiel intérêt à la phase précoce du PTT.

Le pronostic du PTT est lié aux atteintes ischémiques d'organes. Par conséquent, il est primordial de traiter les microthrombi. Les anticoagulants sont contre indiqués et les antiagrégants plaquettaires n'ont pas encore prouvé leur efficacité. Tandis que le développement d'un ADAMTS-13 recombinant (BAX 930; SHP 655; rADAMTS-13) représente une nouvelle option thérapeutique potentielle pour améliorer la norme de soins actuelle.



Résumés



RESUME

Titre : Purpura thrombotique thrombocytopénique : Avancées actuelles

Auteur : EI OUAGARI HAMZA

Directeur : Pr. BENKIRANE SOUAD

Mots Clés : Purpura thrombotique thrombocytopénique – Microangiopathie thrombotique – Maladie de MOSCHCOWITZ – ADAMTS13 – Échanges plasmatiques.

Le Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou Maladie de MOSCHCOWITZ est une microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par la formation spontanée dans la microcirculation sanguine de thrombi riches en plaquettes et en facteur de Von Willebrand (FVW) responsables d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie de consommation et de signes d'ischémie multiviscérale.

L'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques du PTT.

Les sujets atteints sont préférentiellement des femmes et l'âge moyen de la première poussée de la maladie est de 40 ans. Le PTT est associé à une protéase spécifique du clivage du FVW : l'ADAMTS13 dont le déficit est pathognomonique du PTT. Dans près de deux tiers des cas, différentes conditions cliniques (infections, maladies auto-immunes, cancers, prise de médicaments, grossesse...) sont synchrones des poussées de PTT et potentiellement impliquées dans le déclenchement de la maladie. En dehors de ces circonstances, les poussées sont dites idiopathiques.

Le traitement du PTT est basé sur l'administration en urgence de grands volumes de plasma par l'intermédiaire d'échanges plasmatiques, qui permettent un apport exogène d'ADAMTS13 active. D'autres traitements comme le Rituximab ou le Caplacizumab sont généralement nécessaires selon l'indication.

Le PTT reste une maladie rare mais grave et potentiellement mortelle en l'absence de traitement précoce et spécifique.

ABSTRACT

Title : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : Current Advances

Author : El OUAGARI HAMZA

Director : Pr. BENKIRANE SOUAD

Keywords : Thrombotic thrombocytopenic purpura - Thrombotic microangiopathy - MOSCHCOWITZ disease - ADAMTS13 - Plasma exchanges.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) or MOSCHCOWITZ Disease is a thrombotic microangiopathy characterized by the spontaneous formation in the blood microcirculation of thrombi rich in platelets and Von Willebrand Factor (VWF) responsible for mechanical hemolytic anemia, thrombocytopenia and signs of multiorgan ischemia.

The objective of our work is to focus on the pathophysiological, epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of TTP.

The affected subjects are generally women and the average age of the first outbreak of the disease is 40 years. The TTP is associated to a specific protease for the cleavage of VWF : ADAMTS13. The deficit of which is pathognomonic for TTP. In nearly two thirds of cases, different clinical conditions (infections, autoimmune diseases, cancers, medication, pregnancy, etc.) Are synchronous with TTP surges and potentially involved in triggering the disease. Apart from these circumstances, relapses are said to be idiopathic.

The treatment of TTP is based on the emergency administration of large volumes of plasma through plasma exchanges, which allow an exogenous supply of active ADAMTS13. The duration of treatment for an episode of TTP is often several weeks, which requires several tens of liters of plasma. Other treatments such as Rituximab or Caplacizumab are generally necessary depending on the indication.

The TTP remains a rare disease but serious and potentially fatal in the absence of early and specific treatment.

ملخص

العنوان : فرقرية نقص الصفيحات التخثرية: التطورات الحالية

المؤلف : الوكاري حمزة

تحت إشراف : الأستاذة سعاد بن كيران

الكلمات الأساسية : فرقرية نقص الصفيحات التخثرية - اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري - مرض مسشكووتز "MOSCHCOWITZ" - أدمتس 13 "ADAMTS13" - مبادلات البلازما.

فرقرية نقص الصفيحات الخثارية أو مرض مسشكووتز "MOSCHCOWITZ" هو اعتلال الأوعية الدقيقة يتميز بالتكوين التلقائي في دوران الأوعية الدقيقة للدم من جلطات دموية غنية بالصفائح الدموية، ولعامل فونفيلبيرانت المسؤول عن فقر الدم الانحلالي الميكانيكي، لقلة الصفيحات الاستهلاكية ولعلامات إقفار متعدد الأجهزة.

الهدف من عملنا هو التركيز على الجوانب المرضية والوبائية والسريية والتشخيصية والعلاجية لفرقرية نقص الصفيحات التخثرية.

وتعد النساء أكثر إصابة بهذا المرض ويبلغ متوسط عمر أول ظهور للمرض 40 عامًا.

ويرتبط فرقرية نقص الصفيحات الخثارية ببروتياز فلزي المسؤول عن تشتيت العديد من متعددات التسيماات لعامل فون فيليبيرانت إلى وحدات أصغر وهو ADAMTS13. وتنشأ معظم الحالات من تثبيط تكاثف الأجسام المضادة لهذا الأنزيم. وتتزامن، في ما يقارب الثلثين، الحالات السريية المختلفة (العدوى، وأمراض المناعة الذاتية، والسرطانات، والأدوية، والحمل، وما إلى ذلك) مع تقشي هذا المرض، ويحتمل أن تشارك في إثارته. وخارج هذه الظروف، يُقال إن الانتكاسات مجهولة السبب.

ويعتمد علاج مرض مسشكووتز "MOSCHCOWITZ" على تبديل البلازما، مما يسمح بإمداد خارجي من ADAMTS13. وغالبًا ما تكون مدة العلاج عدة أسابيع، الأمر الذي يتطلب عشرات اللترات من البلازما. عادة ما تكون هناك حاجة إلى علاجات أخرى مثل بريتوكسيماب أو كابلاسيوزوماب اعتمادًا على المؤشرات العلاجية.

يعتبر هذا المرض نادرًا ولكنه خطير. ويمكن أن يؤدي إلى الوفاة في غيب علاج مبكر ومحدد.



Bibliographie



- [1]. **Moschowitz E.** An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. Arch Intern Med
- [2]. **Retornaz F et Al.** Le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique ou syndrome de Moschowitz : actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. Rev Med Interne 2000
- [3]. **Marcel Adler, Johanna A. Kremer Hovinga, Bernhard lämmle.** Le purpura thrombotique thrombocytopénique – un diagnostic méconnu. Rev Med Suisse 2014; volume 10. 2280-2284
- [4]. **Amorosi E, Altmann JE.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature.
- [5]. **Zacharski Jr, Beck JR.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: Analysis of 48 unselected cases. Semin Thromb Hemost.
- [6]. **Petitt RM.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: A thirtyyear review. Semin Thromb Hemost.
- [7]. **Ridolfi R, Bell W.** Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature.
- [8]. **Rock GA et al.** Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1991 ; 325 : 393-7.
- [9]. **Gilardin I, Stépanian A, Veyradier A, Coppo P.** Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic, traitement. CNR MAT [13-020-D-10]
- [10]. **Moschowitz E.** An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease
- [11]. **R Oechs- lin** Hämolytisch-urämische Syndrome : bilaterale Nierinnenekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 1955 (85)
- [12]. **WS Symmers** Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. Br Med J 1952 (2)
- [13]. **Marcel Adler, Johanna A. Kremer Hovinga, Bernhard lämmle.** Le purpura

- thrombotique thrombocytopénique – un diagnostic méconnu. Rev Med Suisse 2014
- [14]. **Moake JI et al.** Unusually large Plasma Factor VIII: von Willebrand Factor Multimers in Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
- [15]. **Lamie B, Furlan M, Robles R.** Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis.
- [16]. **Solenthaler M, Wassmer M, Furlan M, Robles R, Sandoz P, lämmle B.** Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [17]. **Tsai HM.** Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion.
- [18]. **Réanimation 14** (2005) 594–603 Mise au point Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement.
- [19]. **M. Bourial, N. Bennani Guebessi, S. Taieb, M. Bouhaja, A. Rezzaki, M. Naoufal, S. El Khayat, M. Zamd, G. Medkouri, M. Benghanem, B. Ramdani.** Registre des glomérulopathies au Maroc et transition épidémiologique entre 2005 et 2014.
- [20]. **Johnston M, Cadogan M.** Eli Moschcowitz. Life in the fastlane. www.liffl.com/eli-moschcowitz/
- [21]. **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.
- [22]. **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.
- [23]. **Roth GJ.** Platelets and blood vessels: the adhesion event. Immunol Today 1992;13(3):100—5.
- [24]. **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.
- [25]. **Ait-Oufella, H., Maury, E., Guidet, B., & Offenstadt, G. (2008).**

- L'endothélium : un nouvel organe. In *Reanimation* (Vol. 17, Issue 2, pp. 126–136).
- [26]. **Dr Guillet B.** Service d'hémostase bioclinique CHU Rennes université I. Coagulation et inflammation.
- [27]. **Ait-Oufella, H., Maury, E., Guidet, B., & Offenstadt, G. (2008).** L'endothélium : un nouvel organe. In *Reanimation* (Vol. 17, Issue 2, pp. 126–136).
- [28]. **Rosenberg RD.** Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989;87(3B):2S—9S.
- [29]. **Rosenberg RD, Rosenberg JS.** Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984;74(1):1—6.
- [30]. **Tollefsen DM, Pestka CA.** Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. *Blood* 1985;66(4):769—74.
- [31]. **Broze Jr GJ.** Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74(1):90—3.
- [32]. **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
- [33]. **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.
- [34]. **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.
- [35]. **Thompson EA, Salem HH.** Inhibition by human thrombomodulin of factor Xa-mediated cleavage of prothrombin. *J Clin Invest* 1986;78(1):13—7.
- [36]. **Moore KI, Andreoli SP, Esmon NI, 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.

- [37]. **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.
- [38]. **Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM.** Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89(7):2429—42.
- [39]. **Combes V, Simon AC, Grau GE, Arnoux D, Camoin I, 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.
- [40]. **H. Ait-Oufella a,b, E. Mauryb,c,d, B. Guidetb,c,d, G. Offenstadt b,c,d**
l'endothélium : un nouvel organe
- [41]. **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.
- [42]. **Mirza H, Yatsula V, Bahou WF.** The proteinase activated receptor-2 (PAR-2) mediates mitogenic responses in human vascular
- [43]. **Ishihara H, Connolly AJ, Zeng D, Kahn MI, Zheng YW, Timmons C, et al.** Protease- activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. *Nature* 1997;386(6624):502—6.
- [44]. **Ait-Oufella, H., Maury, E., Guidet, B., & Offenstadt, G. (2008).**
L'endothélium : un nouvel organe. In *Reanimation* (Vol. 17, Issue 2, pp. 126–136).
- [45]. **Todd AS.** The histological localisation of fibrinolysin activator. *J Pathol Bacteriol* 1959;78:281—3.
- [46]. **Barnathan ES, Kuo A, Kariko K, Rosenfeld I, 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.
- [47]. **H. Ait-Oufella a,b, E. Mauryb,c,d, B. Guidetb,c,d, G. Offenstadt b,c,d**

l'endothélium : un nouvel organe

- [48]. **Carmeliet P, Schoonjans I et al.** Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice. *Nature* 1994;368(6470):419—24.
- [49]. **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.
- [50]. **H. Ait-Oufella a,b, E. Mauryb,c,d, B. Guidetb,c,d, G. Offenstadt b,c,d**
l'endothélium : un nouvel organe
- [51]. **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.
- [52]. **Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J.** Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992;258(5090):1898—902.
- [53]. **Loscalzo J, Vita JA.** Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide. Complex physiology and molecular adaptations. *Circulation* 1994;90(5):2556—9.
- [54]. **Ait-Oufella, H., Maury, E., Guidet, B., & Offenstadt, G. (2008).** L'endothélium : un nouvel organe. In *Reanimation* (Vol. 17, Issue 2, pp. 126–136).
- [55]. **Moncada S, Palmer RM, Higgs EA.** Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):109—42.
- [56]. **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.
- [57]. **Levin ER.** Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333(6):356—63.
- [58]. **Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA.** Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995;238(1):5—20.
- [59]. **Lorant DE, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM.** Platelet-activating factor mediates procoagulant activity on the surface of endothelial cells by promoting leukocyte adhesion. *Semin Cell Biol* 1995;6(5):295—303.

- [60]. **David J. Kuter, MD, Dphil**, Harvard Medical School. Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et syndrome hémolytique-urémique (SHU). MSD, Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.
- [61]. **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.
- [62]. **Coppo P, Veyradier A**. Mise au point des microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement ; *Réanimation* 14 (2005) 594–603
- [63]. **Coppo, P**. Microangiopathies Thrombotiques: De la physiopathologie aux thérapeutiques ciblées. Service d’Hématologie-Hôpital Saint-Antoine AP-HP et Université Pierre & Marie Curie Réunion inter-régionale Bourgogne-Franche-Comté; filière MARIH, 13 avril 2017.
- [64]. **Furlan M et Al**. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis.
- [65]. **Tsai HM**. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*.
- [66]. **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.
- [67]. **P. Coppo, M. Wolf, A. Stepanian, P. Coppo**. ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- [68]. **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.
- [69]. **M. Wolf et Al**. ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- [70]. **Majerus EM, Zheng XI, Tuley EA, Sadler JE**. Cleavage of the ADAMTS13 propeptide is not required for protease activity. *J Biol Chem* 2003;278:46643-8.

- [71]. **Joly, A. Stepanian, P. Coppo, A. Veyradier Berangere S. Jolya,b, Alain Stepaniana,b, Paul Coppob,c, Agnes V eyradiera,b,*.** Exploration d'ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique
- [72]. **Soejima K, Matsumoto M, Ishizashi H, Maeda H, Nozaki C, et al.** ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for vonwillebrand factor cleavage.
- [73]. **Zheng X, Nishio K, Sadler JE.** Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS13.
- [74]. **Nozaki C et al.** ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for vonwillebrand factor cleavage.
- [75]. **Smith P, Zhang P, Zheng XI.** The proximal carboxyterminal domains of ADAMTS13 determine substrate specificity and are all required for cleavage of von Willebrand factor
- [76]. **Anderson PJ, Gao W, Majerus EM.** Exosite interactions contribute to tension-induced cleavage of vonwillebrand factor by the antithrombic ADAMTS13 metalloprotease.
- [77]. **P. Coppo et AL.** ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- [78]. **Adrian Nunez,J, Khaddour. K.** Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management - statpearls - NCBI Bookshelf. (n.d.).
- [79]. **George JN.** Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*2006 ; 354 : 1927-35
- [80]. **Nichols WC, lian EC, et al.** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [81]. **Sadler JE.** Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [82]. **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.
- [83]. **Moake JI.** Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*2002 ; 22 : 589-600

- [84]. **Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH.** ADAMTS13 binds to CD36 : a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13.
- [85]. **Rance JB, Mollica Jr, O'Donnell JS, Lane DA.** Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin.
- [86]. **Coppo P, et AL.** HLA-drbl*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians.
- [87]. **Hitzler W, Scharrer I, John ML.** The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. -
- [88]. **Moak et al.** *N Engl J. Med* 2002 Urgences ; Néphrologiques Alexandre HERTIG & Transplantation Rénale Hôpital TENON, Paris
- [89]. **Veyradier. A, loirat. C , Girma. JP, Ribba. AS, Wolf.M, Coppo.P, Meyer.D.** Purpura thrombotique thrombocytopénique par déficit héréditaire en ADAMTS13 : actualités et perspectives. *Hématologie de John Libbey Eurotext. Volume 11, Numéro 5, Octobre 2005.*
- [90]. **Lian EC, et al.** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [91]. **Cairo A, Peyvandi F, et AL.** ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [92]. **Remuzzi G et AL.** Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [93]. **Kwaan HC.** Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy.
- [94]. **F. Retornaz, J. Soubeyrand.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology and treatment. *Reanimation, 11, 5, 2002*
- [95]. **Amaral MM et AL.** Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non pregnant women, pregnant and post-delivery women.
- [96]. **Huizinga EG.** Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrowtransplantation- associated, thrombotic thrombocytopenic purpura.

- Blood 1999;93:3798–802.
- [97]. **F. Retornaz, J. Soubeyrand.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology and treatment. *Reanimation*, 11, 5, 2002
- [98]. **Shao B, Wahrenbrock MG, Yao I.** Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood* 2011;118:4015–23
- [99]. **Jacob S, Dunn BI, Qureshi ZP.** Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions.
- [100]. **Al-Nouri, Z. L., Reese, J. A., Terrell, D. R., Vesely, S. K., & George, J. N.** Brief Report Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports.
- [101]. **Marcel Adler, Johanna A. Kremer Hovinga, Bernhard lämmle.** Le purpura thrombotique thrombocytopénique – un diagnostic méconnu. *Rev Med Suisse* 2014; volume 10. 2280-2284
- [102]. **SK Vesely et Al.** The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : All patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency.
- [103]. **Hunt, B. J., Benjamin, S., liesner, R., Rose, P., Peyvandi, F., Cheung, B., & Machin, S. J.** Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. In *British Journal of Haematology* 2012.
- [104]. **George JN.** La remarquable diversité du purpura thrombotique thrombocytopénique: une perspective. *Blood Adv.* 26 juin 2018; 2 (12): 1510-1516.
- [105]. **Joly BS, Coppo P, Veyradier A.** Purpura thrombotique thrombocytopénique pédiatrique. *EUR. J. Haematol.* Oct 2018; 101 (4): 425-434.
- [106]. **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.

- [107]. **Patient M, Moinet F, Polomat K, Valentino R, Meniane J, Mary J , Blettery M, Brunier I, Arfi S, & Deligny, C.** Épidémiologie et caractéristiques du purpura thrombocytopénique thrombotique en Martinique. *La Revue de Médecine Interne*, 37, A134–A135. (2016).
- [108]. **Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2017).** Thrombotic thrombocytopenic purpura. In *Blood* (Vol. 129, Issue 21, pp. 2836–2846). American Society of Hematology
- [109]. **Agnès Veyradier, Chantal Loirat, Paul Coppo et Al.** Purpura thrombotique thrombocytopénique par déficit héréditaire en ADAMTS13 (syndrome d’Upshaw-Schulman) : actualités et perspectives.
- [110]. **Ulmann JE et Al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature.
- [111]. **Coppo P, Veyradier A.** Mise au point des microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement ; *Réanimation* 14 (2005) 594–603
- [112]. **Coppo P, Vernant JP, Veyradier A et al.** Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. EMC
- [113]. **Marcel Adler, Johanna A. Kremer Hovinga, Bernhard Iämmle.** Le purpura thrombotique thrombocytopénique – un diagnostic méconnu. *Rev Med Suisse* 2014; volume 10. 2280-2284.
- [114]. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) – Syqana. (n.d.).
- [115]. Item 330 : Purpura chez l'enfant et chez l'adulte, Collège National des Enseignants de Dermatologie © Université Médicale Virtuelle Francophone
- [116]. **Kiefel V, Santoso S, Weishet 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.
- [117]. **Kiefel V, Santoso S, Weishet M. & Mueller-C E.** Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens
- [118]. **Coppo P, Veyradier A.** Mise au point des microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement ; *Réanimation* 14 (2005) 594–603

- [119]. **Ridolfi RI et Al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature.
- [120]. **Coppo P, Veyradier A.** Mise au point des microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement
- [121]. **Barbet C, Azoulay E, Galicier I, et al.** Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [122]. **Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al** 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.
- [123]. **Veyradier A et Al.** ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease.
- [124]. **Loirat C, Girma JP et Al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children.
- [125]. **Garrec C et Al.** Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [126]. **Roumenina I, Provot F et Al.** Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations.
- [127]. **Coppo.P et Al .** Mise au point Microangiopathies thrombotiques secondaires.
- [128]. **J. Gay, A. Stépanian, I. Gilardin, I. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo** Microangiopathies thrombotiques
- [129]. **Edwards S, Kelly A, Baglin T, Hart D et al.** Human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura–favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy.
- [130]. **Schwarzinger M et Al .** Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies.
- [131]. **Obermeier HI.** Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases.
- [132]. **Oberic I, Veyradier A, Malot S et Al.** Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies.

- [133]. **Karkowski, I., Wolf, M., Iescampf, J., Coppérré, B., Veyradier, A., Ninet, J., & Hot, A. (2011).** Purpura thrombotique thrombocytopénique secondaire à l'utilisation du clopidogrel. *Revue de Medecine Interne*, 32(12), 762–765.
- [134]. **A. Stepanian et Al.** ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- [135]. **L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo.** Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement
- [136]. **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
- [137]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques.
- [138]. **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
- [139]. **Noël N, Maigné G, Tertian G, Anguel N, Monnet X, Michot JM, et al.** Hemolysis schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *QJM*2013;106(11):1017–22.
- [140]. **P. Coppo** · a physiopathological classification for targeted therapies srlf et Springer-Verlag France 2011
- [141]. **Lian EC et Al.** Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura
- [142]. **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.
- [143]. **lämmle B et Al.** Measurement of ADAMTS13 activity in plasma by the FRETTS-VWF73 assay: comparison with other assay methods
- [144]. **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.
- [145]. **Palla R, Valsecchi C, Spreafico M, bajettamt, Peyvandi F.** Influence of the von Willebrand factor substrate on ADAMTS13 activity measurement. *J Thromb Haemost* 2009;7(supp12):253.
- [146]. **Tsai HL et Al.** Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [147]. **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.
- [148]. **Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga J, Konetschny C, Herzog A, Koller I, 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.
- [149]. **Lian EC.** Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [150]. **Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Soejima K, Nakagaki T, fujimuray.** Quantitative Western blot analysis of plasmaADAMTS13 antigen in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Res* 2007;120:381-6.
- [151]. **Tsai HM, lian EC.** Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [152]. **Eric Chun – Yet Lian et Al.** Antibodies to vonwillebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [153]. **Vanhoorelbeke K et al.** ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission.
- [154]. **Tsai HM.** Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
- [155]. **Lian et Al.** Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute

thrombotic thrombocytopenic purpura.

- [156]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques.
- [157]. **P. Coppo et Al.** ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- [158]. **L. Gilardin, A. Stépanian, A. Veyradier, P. Coppo.** Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement
- [159]. **Vernant JP et al.** Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique.
- [160]. **George JN, Nester CM.** Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014 ; 371(7) : 654-66
- [161]. **George JN, Nester CM.** Syndromes of thrombotic microangiopathy.
- [162]. **Coppo P, Veyradier A.** Mise au point des microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement ; *Réanimation* 14 (2005) 594–603
- [163]. **Ministère des Solidarités et de la Santé.** Syndrome hémolytique et urémique (SHU). <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladiesinfectieuses/article/syndrome-hemolytique-et-uremique-SHU>
- [164]. **Garnier. A.** Le syndrome hémolytique et urémique typique. (n.d.). DESC « Pathologie infectieuse et tropicale ». Paris le 16/04/2015.
- [165]. **Coppo P, Veyradier A.** Mise au point des microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement ; *Réanimation* 14 (2005) 594–603
- [166]. **Karpman D, Sartz I, Johnson S.** Pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010 ; 36 (6) : 575-85
- [167]. **Réanimation 14 (2005) 594–603** Mise au point Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement.
- [168]. **George JN.** Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology* 2011 ; 25 : 908-14.
- [169]. **Veyradier A.** Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique.

- [170]. **George JN.** Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology* 2011 ; 25 : 908-14.
- [171]. **Rogier T, Gerfaud-Valentin M.** Clinical efficacy of Eculizumab as treatment of Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy : a case report. *Rev Med Interne* 2016 ; 37 : 701-4
- [172]. **Izzedine H, Perazella MA.** Thrombotic microangiopathy, cancer and drugs. *AM J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 857-68.
- [173]. **Bone RC, Henry JE, Petterson J.** Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [174]. **M. Wolf, et Al.** ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur von Willebrand
- [175]. **Bahloul, M., Dammak, H., Kallel, H., Khlaf-Bouaziz, N., Ben Hamida, C., Chaari, A., Chelly, H., Rekik, N., & Bouaziz, M.** (2007). Les microangiopathies thrombotiques. Incidence, physiopathologie, tableau clinique, prise en charge thérapeutique et pronostic.
- [176]. **Hnativk.I, Schmidt-mutter .C, Diemunsch.P.** Le HELLP syndrome. *Cah. Anesthésiol*, 1998, 46 (2) : 105-112.
- [177]. **Maquoi. E, Schaaps J.P, Jacobs .Jl, Foidart .J.M.** la prééclampsie est la conséquence d'un déficit de placentation : de la biologie aux considérations cliniques. *Rev .Med. Liège*, 1997, 52, 478-484
- [178]. **Coppo. P.** Microangiopathies. Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)
- [179]. **J. Gay, A. Stépanian, I. Gilardin, I. Galicier, A. Veyradier, P. Coppo** Microangiopathies thrombotiques
- [180]. **Acharya et Al.** *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May ; 20(3) : 215-22
- [181]. **Chenbah, W., Ben Sayed, N., Guermazi, M., Emna, B., Kmira, Z., Achour, B., Ben Youssef, Y., & Khelif, A.** (2019). Syndrome d'Evans : étude rétrospective de 37 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 40, A121.
- [182]. **Eddou, H., Helissey, C., Konopacki, J., Souleau, B., De Revel, T., & Malfuson, J. V.** (2012). Syndrome d'Evans: Attention aux diagnostics par excès.

Revue de Medecine Interne, 33(3), 155–158.

- [183]. **Aladjidi N, Fernandes H, leblanc T, Vareliette A, Rieux-laucat F, Bertrand Y et al.** Evans Syndrome in Children: long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr.* 2015 Sep 29;3:79.
- [184]. **Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino I, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andres E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F.** The spectrum of Evans' syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009 ;114: 3167-3172.
- [185]. **Norton A, Roberts I.** Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2005 ; 12 : 1600-7.
- [186]. **Norton A, Roberts I.** Management of Evans syndrome.
- [187]. **Zhang I, Wu X, Wang I, li J, Chen H, Zhao Y, Zheng W.** Clinical Features of Systemic lupus Erythematosus Patients Complicated With Evans Syndrome: A Case-Control, Single Center Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(15):e3279.
- [188]. **Lerolle, N., Borgel, D., & Diehl, J.-I.** (2008). Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée Appraisal of the diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation MOTS clés. 17, 348–354
- [189]. **Goodnough It et Al.** Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.*
- [190]. **George JN 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.
- [191]. **Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, et al;** Reference Center for Thrombotic Microangiopathies; Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [192]. **Hughes C et al.** Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and igg antibodies to ADAMTS 13

- [193]. **Benhamou Y, Assié C, Boelle P-Y, et al;** Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [194]. **George JN.** How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [195]. **Lewis QF, Ianneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN.** Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [196]. **Reese JA et al.** Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [197]. **Landais Met al.** French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [198]. **Vesely SK, lämmle B et Al.** Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [199]. **Ferrari S et al.** French Clinical and Biological Network on Adult Thrombotic Microangiopathies. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity.
- [200]. **Hie M, Gay J, Galicier I, et al;** French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [201]. **Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al;** French Clinical and Biological Network on Adult Thrombotic Microangiopathies. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity.
- [202]. **Hie M, Gay J, Galicier I, et al;** French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.

- [203]. **Bendapudi, P. K., Hurwitz, S., Fry, A., Marques, M. B., Waldo, S. W., Li, A., Sun, L., Upadhyay, V., Hamdan, A., Brunner, A. M., Gansner, J. M., Viswanathan, S., Kaufman, R. M., Uhl, L., Stowell, C. P., Dzik, W. H., & Makar, R. S.** (2017). Derivation and external validation of the plasmic score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology*, 4(4), e157–e164.
- [204]. **Li, A., Khalighi, P. R., Wu, Q., & Garcia, D. A.** (2018). External validation of the plasmic score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(1), 164–169.
- [205]. **Bentley MJ, Lehman CM et al.** L'utilité des caractéristiques des patients pour prédire la déficience grave en ADAMTS13 et la réponse aux échanges plasmatiques. *Transfusion*. 2010; 50: 1654-64.
- [206]. **Bentley MJ, Wilson AR et al.** Performance d'un score de prédiction clinique pour purpura thrombotique thrombocytopénique dans une cohorte indépendante. *Vox sanguinis*. 2013; 105: 313-8.
- [207]. **Bendapudi PK, Upadhyay V et al.** Systèmes de notation clinique dans les microangiopathies thrombotiques. *Semin Thromb Hemost*. 2017; 43: 540-8.
- [208]. **Eldor A et al.** High incidence of relapses in thrombocytopenic purpura : Clinical study of 38 patients.
- [209]. **Egerman RS, Witlin AG, et al.** Thrombotic thrombocytopenia purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy : Review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 ; 175 : 950-956
- [210]. **Lara PN Jr, Coe TL, et al.** Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome.
- [211]. **Coppo, P., & Veyradier, A.** (2012). Microangiopathies thrombotiques : Référentiels hémostase/Société française d'hématologie. *Hématologie*, 18(4), 221–232.
- [212]. **Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al.** Purpura thrombocytopénique thrombotique: Conférence de consensus 2012 de l'American Society for Apheresis

- (ASFA) sur la classification, le diagnostic, la gestion et les recherches futures
- [213]. **Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2017).** Thrombotic thrombocytopenic purpura. In *Blood* (Vol. 129, Issue 21, pp. 2836–2846). American Society of Hematology.
- [214]. **Scully, M., & Blombery, P. (2014).** Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *Journal of Blood Medicine*, 5, 15.
- [215]. **NA Buskard et al.** Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [216]. **E Costa et al.** Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease.
- [217]. **Zafrani, I. (2018).** Update dans la prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopénique.
- [218]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques. *Référentiels Hémostase/Société Française d’Hématologie*.
- [219]. **George JN (2008).** Hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant* 41(11):917–8
- [220]. **Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, et al.** Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion*. 2015;55(10):2445-2451.
- [221]. **Zafrani, I. (2018).** Update dans la prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopénique.
- [222]. **Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC;** Membres du Canadian Apheresis Group. Cryosupernatant comme fluide de remplacement des échanges plasmatiques dans le purpura thrombocytopénique thrombotique
- [223]. **Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, et al;** North American TTP Group. Un plasma pauvre en cryoprécipité n'améliore pas la réponse précoce dans le purpura thrombopénique thrombotique primaire (PTT) de l'adulte

- [224]. **Rock, G. A., Shumak, K. H., Buskard, N. A., Blanchette, V. S., Kelton, J. G., Nair, R. C., & Spasoff, R. A. (1991).** Comparaison de l'échange de plasma avec la perfusion de plasma dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique.
- [225]. **Wallis JP (2007)** Transfusion-related acute lung injury (trali): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med* 33(Suppl 1):S12–6
- [226]. **Korach JM, Berger P, Giraud C, le Perff-Desman C, Chillet P, the French Registry Study Group.** Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med.* 2002; 24:452–458.
- [227]. **Médecine transfusionnelle : les échanges plasmatiques II/1998.** [Www.hematounice.fr](http://www.hematounice.fr)
- [228]. **Lefevre P, Lassale B.** Echange plasmatiques EMC. *Anesthésie-réanimation* 1995; 36-738- A-10
- [229]. **Rizvi MA, Vesely SK, George JN, et al.** Complications de l'échange plasmatique chez 71 patients consécutifs traités pour un syndrome purpura-hémolytique-urémique thrombotique cliniquement suspecté.
- [230]. **McMinn JR, Thomas IA et Al.** Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: an additional study of 78 consecutive patients.
- [231]. **Howard MA et Al.** Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: III. An additional study of 57 consecutive patients, 2002–2005
- [232]. **Nguyen I et Al.** Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura: IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005–2008.
- [233]. **Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al** Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange.
- [234]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques. *Référentiels Hémostase/Société Française d'Hématologie.*

- [235]. **George, J. N. (2010).** How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. In *Blood* (Vol. L16, Issue 20, pp. 4060–4069). American Society of Hematology.
- [236]. **Ness PM et Al.** Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients.
- [237]. **R., M. Jin, et al. (2007).** An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura
- [238]. **Ziman, A et Al.** Association vincristine et échange plasmatique comme traitement initial chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique: expérience d'une institution et revue de la littérature
- [239]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques. Référentiels Hémostase/Société Française d'Hématologie.
- [240]. **George JN (2008).** Hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant* 41(11):917–8
- [241]. **Benjamin S, Starke R, et Al.** Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in iga antibodies to ADAMTS-13.
- [242]. **Reff, M. E., Carner, K., Chambers, K. S., Chinn, P. C., Leonard, J. E., Raab, R., Newman, R. A., Hanna, N., & Anderson, D. R. (1994).** Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*, 83(2), 435–445.
- [243]. **Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JI, 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;83(4):365-372.
- [244]. **Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales I, Poiesz B.** Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher.* 2008;23(5):151-156.
- [245]. **Page EE et Al.** Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic

thrombocytopenic purpura.

- [246]. **Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al;** Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange.
- [247]. **Cohen H al.** Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in igg antibodies to ADAMTS-13.
- [248]. **Scully M et al.** A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [249]. **Cuker A.** Adjuvant rituximab to prevent TTP relapse.
- [250]. **Lim W et Al.** The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [251]. **Coppo . P (2010).** Etude « PTTRITUX » : Utilisation du rituximab en association aux échanges plasmatiques dans le purpura thrombotique thrombocytopenique autoimmun.
- [252]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques. Référentiels Hémostase/Société Française d'Hématologie.
- [253]. **Porta C et Al.** Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose immunoglobulins. Results in 17 patients.
- [254]. **Strutz, F et al.** Treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide pulse therapy.
- [255]. **Kappers-Klunne, M. C. et al.** Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura
- [256]. **Paul Coppo, Agnès Veyradier, Chantal loirat.** Microangiopathies thrombotiques. Référentiels Hémostase/Société Française d'Hématologie.
- [257]. **Mcdonald V et Al.** A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [258]. **Kremer Hovinga, J. A., J. D. Studt, et al. (2004).** "Splenectomy in relapsing and plasma- refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura."

- [259]. **Cataland, S.** An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [260]. **Ahmad, H. N et al.** Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [261]. **Patriquin, C. J., Thomas, M. R., Dutt, T., mcguckin, S., Blombery, P. A., Cranfield, T., Westwood, J. P., & Scully, M. (2016).** Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 173(5), 779–785.
- [262]. https://www.cnr-mat.fr/upload/by_document/pdf/178-compte-rendu-journee-cnr-mat-2016.pdf
- [263]. **Nguyen I.** Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005 to 2008.
- [264]. **Hie M, Gay J, Galicier I, et al;** French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [265]. **Veltman GA, Brand A, leeksma OC, ten Bosch GJ, van Krieken JH, Briët E.** The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [266]. **Costa E et al.** Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease.
- [267]. **Veyradier A et Al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children.
- [268]. **Coppo, P.** Microangiopathies Thrombotiques: De la physiopathologie aux thérapeutiques ciblées Service d’Hématologie-Hôpital Saint-Antoine AP-HP et Université Pierre & Marie Curie Réunion inter-régionale Bourgogne-Franche-Comté; filière MARIH, 13 avril 2017.

- [269]. **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.
- [270]. **Moake JI et al.** Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report.
- [271]. **Rund D et Al.** The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [272]. **Tersteeg, C., Roodt, J., Van Rensburg, W. J., Dekimpe, C., Vandeputte, N., Pareyn, I., Vandenbulcke, A., Plaimauer, B., lamprecht, S., Deckmyn, H., Lopez, J. A., De Meyer, S. F., & Vanhoorelbeke, K. (2017).** N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 129(8), 1030–1038.
- [273]. <https://www.srlf.org/reactu/caplacizumab-dans-le-ptt-lobjectif-mortalite-nulle-semble-atteignable/>
- [274]. **Scully, M., Cataland, S. R., Peyvandi, F., Coppo, P., Knöl, P., Kremer Hovinga, J. A., Metjian, A., De la Rubia, J., Pavenski, K., Callewaert, F., Biswas, D., De Winter, H., & Zeldin, R. K. (2019).** Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [275]. **Peyvandi, F., Scully, M., Kremer Hovinga, J. A., Cataland, S., Knöbl, P., Wu, H., Artoni, A., Westwood, J.-P., Mansouri Taleghani, M., Jilma, B., Callewaert, F., Ulrichs, H., Duby, C., & Tersago, D. (2016).** Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
- [276]. **Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, rottensteinerh, et al.** A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13.
- [277]. **Scheiflinger, F., Schwarz, H. P et Al.** A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: Correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13.
- [278]. **De Meyer, S. F., Savchenko, A. S., Haas, M. S., Schatzberg, D., Carroll, M. C., Schiviz, A., Dietrich, B., Rottensteiner, H., Scheiflinger, F., & Wagner, D. D. (2012).** Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial

ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood*, 120(26), 5217–5223.

- [279]. **Kremer Hovinga, J. A., Kajiwara, M., Fujimura, Y., Maggiore, C., Doralt, J., Hibbard, C., Martell, I., & Ewenstein, B.** Recombinant ADAMTS-13: First-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.
- [280]. **Plaimauer B et al.** Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies.
- [281]. **Skipwith CG et al.** Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. la santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2020
أطروحة رقم: 384

فرغرية نقص الصفيحات التخثرية: المستجدات الحالية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد حمزة الوكاري
المزاد في 25 أكتوبر 9519 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرغرية نقص الصفيحات التخثرية؛ اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري؛
مرض مسشكووتز؛ أدمتس 13؛ مبادلات البلازما

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيدة منى نزيه
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد أنس الجعدي
أستاذ في علم الدم البيولوجي