



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



Année: 2023

Thèse N°:22

MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES : AVANCEES ACTUELLES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Yousra SHISAH
Née le 26 Février 1997 à Larache

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Microangiopathie thrombotique ; Purpura thrombotique
thrombocytopénique; ADAMTS13; Echanges plasmatiques

Membres du Jury :

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie biologique

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale

Monsieur Mohamed Rida TAGAJDID

Professeur de Virologie

Monsieur Yassir SBITTI

Professeur d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

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*

**Enseignant militaire*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

**Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS 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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
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. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

**Enseignant militaire*

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

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
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 Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
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

**Enseignant militaire*

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
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
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

**Enseignant militaire*

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

Pharmacie

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*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

**Enseignant militaire*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

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*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

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 Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-physiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



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...

À mes très chers parents : Touraya et Abdelilah

*Ces phrases n'exprimeront jamais toute la gratitude que j'éprouve envers vous.
Merci pour votre écoute, votre patience, votre soutien et surtout la foi que vous
avez en moi.*

*Vos prières et bénédictions m'ont été d'un grand guide pour mener à bien mes
études.*

Merci pour les valeurs que vous avez sues me transmettre.

*À toi maman merci pour toute les privations et les sacrifices consentis, pour faire
de moi une femme modèle.*

*À toi papa merci de m'avoir transmis ton intelligence émotionnelle et ton
assistance affective.*

*Merci pour les encouragements que vous m'offrez chaque jour. Je vous dois tout
ce que je suis et tout ce que je serai. Que cette thèse soit le meilleur cadeau que je
puisse vous offrir.*

*Que Dieu, Le Tout Puissant, vous protège et vous procure santé, bonheur et
prospérité.*

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour le plus profond.

À mes sœurs : Hind, Imane et Chaimae

Vous êtes mes alliées, mes confidentes et mes meilleures amies.

À tous nos rires contagieux, nos taquineries et nos nombreuses aventures.

Pour nos souvenirs d'enfance, nos bêtises, nos bagarres et notre complicité qui restera intacte toute notre vie.

Merci pour vous toutes d'être bienveillantes à mon égard.

À la mémoire de mes chers grands parents

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

J'aurais aimé que vous soyez présents, que je puisse partager avec vous ces moments de ma vie.

J'invoque et prie Dieu, d'avoir vos âmes dans Sa Sainte Miséricorde.

Je dédie cette thèse à vous.

Allah y rhamkoum

À mes tantes et oncles maternelles et paternelles, cousins et cousines

Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez, merci pour votre soutien et vos conseils. Merci pour vos encouragements. Veuillez trouver dans ce travail l'affirmation de ma gratitude, je vous souhaite bonheur et prospérité.

À mon cher

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour ton soutien et ton affection dont tu m'as toujours entouré.

J'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à tes encouragements que ce travail a pu voir le jour...

Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

***À mes amis, ma deuxième famille : Nihal, Aya, Yousra, Bouchra, Khouloud,
Oumaima, Souhaila, Nadia.***

Je m'estime chanceuse d'avoir croisé vos chemins. Nos amitiés sont véridiques, car elles n'ont pas besoin de proximité ou d'une conversation quotidienne, elles vivent dans nos cœurs. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et des liens solides qui nous unissent.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

Je vous adore.

À toutes les personnes qui, d'une quelconque manière, m'ont apporté leur amitié, leurs encouragements, leur appui et leur assistance.



Remerciements

À notre maître et président du jury

Monsieur le Professeur EL ANNAZ Hicham

Professeur agrégé en Virologie

Service du laboratoire de Virologie de l'HMIMV – Rabat

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Pour l'écoute toute particulière que vous apportez aux étudiants et pour votre bonne humeur communicative. Veuillez accepter mes remerciements et trouver ici l'expression de mon admiration et mon plus grand respect.

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur BELMEKKI Abdelkader

Professeur en Hématologie-Biologique

Chef du Centre de Transfusion sanguine de l'HMIMV – Rabat

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de la réalisation de ce travail. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines sont connues de tous. Veuillez trouver dans ces lignes toute l'expression de ma gratitude et ma sincère reconnaissance. Soyez assuré de ma considération et de mon respect.

À notre maître et co-rapporteur de thèse

Dr. ENNEFAH Lamyaa

Responsable U.F qualification biologique des dons

Centre de Transfusion Sanguine de l'HMIMV – Rabat

*Pour la confiance que vous m'avez accordée et les conseils que vous m'avez
prodigués tout au long de la rédaction de celle-ci.*

*Pour votre patience sans faille et votre implication tout au long de la réalisation
de ce travail.*

Veillez trouver ici mes sincères remerciements.

À notre maître et membre du jury
Monsieur le Professeur DENDANE Tarik
Professeur en Anesthésie-Réanimation
Au Chu IBN-SINA Rabat

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans ce jury, pour la gentillesse et la patience dont vous faites preuve lors de votre enseignement.

Veillez accepter mes remerciements et trouver ici l'expression de mon admiration et mon plus grand respect.

À notre maître et membre du jury

Monsieur le Professeur TAGAJDID Mohamed Rida

Professeur agrégé en Virologie

Service du laboratoire de Virologie de l'HMIMV - Rabat

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Pour la pédagogie dont vous savez faire preuve lors de vos enseignements. Veuillez accepter mes remerciements et trouver ici l'expression de mon admiration et mon plus grand respect.

À notre maître et membre du jury

Monsieur le Professeur SBITTI Yassir

Professeur agrégé en Oncologie Médicale à l'HMIMV – Rabat

Je vous remercie de la spontanéité et de la simplicité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail. Je garderai de vous l'image d'un maître dévoué et serviable.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.



Liste des abréviations

Abréviations

Ac	: Anticorps
ADAMTS13	: A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type I repeats-13
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénosine diphosphate
Ag	: Antigène
AIC	: Activité inhibitrice circulante
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
CAM	: Cell adhesion molecule
CE	: Cellules endothéliales
CFH	: Facteur H du complément
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CML	: Cellule musculaire lisse
CNR-MAT	: Centre national de référence des microangiopathie thrombotiques
Covid-19	: Coronavirus disease 2019
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
DGKE	: Diacylglycerol Kinase Epsilon
E coli	: Escherichia Coli
ECA-2	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2
ECG	: Electrocardiogramme
EDTA	: Ethylène diamine tetracétique
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: NO synthase endothéliale constitutive
EP	: Echanges plasmatiques
EPCR	: Endothelial protein C receptor
ET	: Endothéline
FT	: Facteur tissulaire
FVW	: Facteur de Von Willebrand
FVW	: Facteur de Von Willebrand
Gb	: Globotriaosylcéramide

GC	: Guanylate cyclase
GCSH	: Greffe des cellules souches hématopoïtiques
GMP	: Guanosine monophosphate
GP	: Glycoprotéine
GTP	: Guanosine triphosphate
GVHa	: La maladie aiguë du greffon contre l'hôte
HELLP	: Hemolysis Elevated liver enzymes low Platelet count Syndrome
HLA	: Human leucocyte antigen
HTA	: Hypertension artérielle
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ITK	: Inhibiteurs de la tyrosine kinase
LDH	: Lactate déshydrogénase
LED	: Lupus érythémateux disséminé
LPS	: Lipopolysaccharide
MASP-2	: Mannan-binding lectin-associated serine protease-2
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MCP	: Membrane Cofactor Protein
MGG	: May Grunwald Giemsa
MMACHC	: methylmalonic aciduria cobalamin deficiency with homocystinuria.
m-TOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NAC	: N-Acétylcystéine
NFS	: Numération de la formule sanguine
NO	: Monoxyde d'azote
NTA	: Nécrose tubulaire aiguë
PAF	: Platelet activating factor
PAI	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PAR	: Protease-activating factor
PBR	: Ponction biopsie rénale
PCR	: Polymerase chain reaction

PFC	: Plasma frais congelé
PG	: Prostacycline
PP	: Propeptide
PPTi	: Purpura thrombotique thrombocytopénique immunologique
PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
PTT	: Purpura Thrombotique thrombocytopénique
PTTc	: Purpura thrombotique thrombocytopénique congénital
rADAMTS13	: Recombinant-A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs-13
SARS-Cov-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SELDI-TOF	: Surface-enhanced laser desorption/ionization with time-of-flight
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
SHU D+	: Syndrome hémolytique et urémique associé aux diarrhées
SHUa	: Syndrome hémolytique et urémique atypique
SHU-STEAC	: SHU associé à Escherichia Coli produisant des shiga-toxines
SLT	: Toxine shiga-like
SP	: Peptide signal
STEAC	: Infections à E. coli producteurs de shiga-toxine
TCA	: Temps de céphaline activée
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor
TM	: Thrombomoduline
T-PA et u-PA	: Activateurs du plasminogène
TRALI	: Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel
TSP-1	: Thrombospondine 1
TSP-1	: Domaine thrombospondine de type 1
TTIV	: thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin
USS	: Syndrome d'Uphsaw-Schulman
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Chronologie des événements clés de l'histoire de la MAT	6
Figure 2: Exploration de la fonction biologique de la cellule endothéliale	14
Figure 3: Répartition du PTT par âge et par sexe d'après le registre de l'Oklahoma	17
Figure 4: PTT en fonction de l'âge d'apparition et du mécanisme de déficience en ADAMTS13	17
Figure 5: Classification récente des microangiopathies thrombotiques (MAT)	20
Figure 6: Définition et caractéristiques des MAT	22
Figure 7: Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	25
Figure 8: Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13	28
Figure 9: Interactions entre ADAMTS13 et le facteur von Willebrand : domaines structuraux et fonctionnels	28
Figure 10: Clivage protéolytique du FVW par ADAMTS13	30
Figure 11: Nouvelles perspectives dans la physiopathologie du PTT à médiation immunitaire.....	34
Figure 12: Mutations du gène d'ADAMTS13 dans le syndrome d'Upshaw-Schulman (forme héréditaire du PTT)	38
Figure 13: Représentation simplifiée du trafic intracellulaire et des mécanismes de cytotoxicité de la toxine shiga-like	43
Figure 14: Les 3 voies d'activation du système du complément	45
Figure 15: Mécanismes conduisant à une régulation altérée de la voie alternative dans le SHUa	48
Figure 16 : Purpura thrombotique thrombocytopénique pétéchiial	66
Figure 17: Hémorragies intracrâniennes	67
Figure 18: Frottis sanguin à la coloration MGG mettant en évidence la présence de nombreux schizocytes	70
Figure 19: Arbre décisionnel. Exploration biologique d'ADAMTS13 devant une suspicion.....	75
Figure 20 : Syndrome hémolytique et urémique en vue microscopique	77

Figure 21: Immunofluorescence indirecte montrant les dépôts glomérulaires et vasculaires de fibrine (A) et de PAI (B) au cours du syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte	79
Figure 22 : Représentation schématique d'un échange thérapeutique de plasma	92
Figure 23 : Le séparateur MCS+ d'Haemonetics à flux discontinu utilisé par le CTS	98
Figure 24: Stratégie thérapeutique du PTT à la phase aigüe	105
Figure 25: Traitement préemptif du PTT	109

Liste des tableaux

Tableau 1: Tumeurs associées à l'anémie hémolytique microangiopathique	58
Tableau 2: Liste des médicaments impliqués dans les MAT	62
Tableau 3: Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT	69
Tableau 4 : Différences cliniques et biologiques entre le PTT et le SHU	80
Tableau 5 : Le score PLASMIC prédit la probabilité d'un déficit sévère en ADAMTS13 chez un patient suspecté de PTT	89
Tableau 6 : Principales complications des échanges plasmatiques.	96
Tableau 7 : Présentation synthétique des observations des deux patientes	99
Tableau 8 : Cibles thérapeutiques dans les syndromes de MAT.....	111



Sommaire

Introduction	1
Historique	3
Partie 1 : Généralités et incidences	7
I. Rappels physiologiques	8
A. Description histologique de l'endothélium	8
B. Principales fonctions de l'endothélium	8
1. Modulation de l'hémostase primaire	8
2. Rôle dans la coagulation	9
a. Propriétés anticoagulantes	10
b. Propriétés procoagulantes	11
3. Rôle dans la fibrinolyse	11
4. Régulation du tonus vasomoteur	12
C. Hétérogénéité endothéliale	15
II. Epidémiologie des MAT	16
Partie 2 : De la physiopathologie à la classification des syndromes des MAT	19
I. Classification des MAT	20
A. Purpura thrombotique thrombocytopénique	23
1. Définition	23
2. Forme auto-immune acquise du PTT	23
a. Rôle du facteur de von willebrand (FVW)	23
b. ADAMTS13	26
1) Propriétés biochimiques	26
2) Structure	27
3) Clivage protéolytique du FVW	28
4) Déficit en ADAMTS13	31

3. Forme héréditaire du PTT	35
a. Généralités	35
b. Aspects moléculaires et corrélations génotype-phénotype	35
B. Syndrome hémolytique et urémique	39
1. Définition	39
2. SHU typiques ou post-diarrhéiques	39
3. SHU atypiques	44
C. Microangiopathies thrombotiques secondaires	49
1. Syndrome des MAT au cours de la grossesse	49
a. Syndrome PE / HELLP.....	49
b. Purpura thrombotique thrombocytopénique	50
c. Syndrome hémolytique et urémique	51
2. Syndrome des MAT au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques	51
3. Microangiopathies thrombotiques au cours des infections	53
a. Microangiopathies thrombotiques chez le sujet infecté par le VIH	53
b. Microangiopathies thrombotiques chez le sujet infecté par le virus SARS-COV-2 (Covid 19)	54
4. Microangiopathies thrombotiques chez les patients atteints de cancers	56
5. Syndrome des MAT associée à une prise médicamenteuse ou de toxique	59
II. Diagnostic différentiel	63
Partie 3 : Du diagnostic à l'attitude thérapeutique des syndromes des MAT	64
I. Diagnostic clinique et biologique	65
A. Purpura thrombotique thrombocytopénique	65
1. Aspects cliniques	65
a. Forme auto-immune acquise du PTT	65
b. Forme héréditaire du PTT	68
2. Diagnostic biologique	70

a. Bilans standards	70
b. Biomarqueurs d'ADAMTS13	72
1) Mesure de l'activité d'ADAMTS13	72
2) Évaluation de l'antigène d'ADAMTS13	73
3) Auto-anticorps anti-ADAMTS13	73
4) Séquençage du gène d'ADAMTS13	74
B. Syndrome hémolytique et urémique	76
1. Aspects cliniques	76
2. Diagnostic biologique	77
3. Anatomopathologie	78
C. Microangiopathies thrombotiques secondaires	80
1. Syndrome des MAT au cours de la grossesse	81
2. Syndrome des MAT au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques	83
3. Microangiopathies thrombotiques au cours des infections	84
4. Microangiopathies thrombotiques chez les patients atteints de cancers	85
5. Syndrome des MAT associée à une prise médicamenteuse ou de toxique	86
II. Evolution-Pronostic	87
III. Traitement des microangiopathies thrombotiques	90
A. Échanges plasmatiques	90
1. Elimination des MAT ne relevant pas des échanges plasmatiques	90
2. Plasmathérapie	91
a. Principe du traitement	91
b. Bilan pré-échange plasmatique	92
c. Posologie et durée	92
d. Indications de la plasmathérapie	93
1) Purpura thrombotique thrombocytopénique	93

2) Syndrome hémolytique et urémique	94
e. Complications des échanges plasmatiques	95
3. Expérience du centre de transfusion sanguine (CTS) de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV) (269)	97
B. Traitement étiologique	100
1. Corticothérapie	100
2. Immunosuppresseurs	100
a. Rituximab	101
b. Vincristine, Cyclophosphamide et Splénectomie	102
c. Ciclosporine, Azathioprine et Mycophénolate mofétil	102
3. Autres traitements	103
C. Traitement symptomatique	103
D. Rechutes	106
E. Perspectives thérapeutiques	107
1. N-acétylcystéine (NAC)	107
2. Caplacizumab	107
3. Bortezomib	108
4. ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13)	110
Conclusion.....	112
Résumés.....	114
Bibliographie.....	118



Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont des syndromes cliniques définis par la présence d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique et une ischémie des organes liée à la formation spontanée de thrombi au niveau de petites artérioles et capillaires de la microcirculation. Les reins et le cerveau sont généralement les plus touchés, mais pratiquement tous les organes peuvent l'être.

Parmi ces pathologies, on distingue le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), décrite pour la première fois par Moschcowitz (1924) (2), qui est une forme particulièrement grave pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale. De plus, le syndrome hémolytique et urémique (SHU), où l'atteinte rénale est prédominante. Historiquement, le PTT ou le SHU étaient les seules entités cliniques spécifique de la MAT. Il est désormais reconnu maintenant qu'un grand nombre de conditions différentes peuvent entraîner une MAT, notamment la grossesse et la greffe des cellules souches hématopoïétiques.

Récemment, de nouveaux concepts physiopathologiques des MAT ont été élucidés ouvrant la voie à une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. En effet, le PTT est caractérisé par un déficit en une enzyme plasmatique (ADAMTS13) qui régule la taille du facteur Willebrand, une protéine indispensable à l'agrégation plaquettaire. Dans le SHU, on distingue des formes épidémiques où certaines bactéries sont impliquées (SHU typique), et des formes associées à des anomalies de certaines protéines du complément (SHU atypique).

Le traitement repose majoritairement sur les échanges plasmatiques. D'autres thérapeutiques s'avèrent parfois nécessaires selon le contexte. Le pronostic global des MAT reste difficile à établir compte tenu de l'hétérogénéité des différentes entités cliniques concernées.

Au Maroc, la situation réelle des microangiopathies thrombotiques est mal définie, en raison du manque d'études pertinentes à ce sens ainsi de l'absence d'une base de données de référence nationale des MAT.

L'objectif de ce travail sera donc, de faire le point sur les données physiopathologiques actuelles des MAT, de déterminer les principaux aspects cliniques et biologiques, et de présenter à la lumière des publications récentes, les nouvelles stratégies diagnostiques et recommandations thérapeutiques élaborées.



La microangiopathie thrombotique a vu le jour grâce au docteur américain ELI MOSCHCOWITZ (1924) (2), par la description d'un cas du purpura thrombotique thrombocytopénique comme étant une pathologie systémique rapidement mortelle, retrouvée chez une patiente de 16 ans présentant une fièvre aiguë, un purpura pétéchial, une hémiparésie du bras et du membre inférieur gauche, puis un coma et une atteinte multiviscérale. « L'histopathologie post-mortem avait révélé une thrombose hyaline des artérioles et capillaires terminales. » dans plusieurs organes. Moschcowitz avait attribué injustement la maladie à une étiologie toxique (1).

Quelques années plus tard, plusieurs auteurs ont décrit des cas similaires à celui de Moschcowitz jusqu'à ce que VON GASSER (1955) (2), a rapporté en 1955 cinq cas de syndrome hémolytique urémique (SHU) regroupant les signes d'insuffisance rénale aiguë associés à une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie (2).

La spécificité de la localisation et des lésions histologiques caractéristiques, malgré les aspects inconstants et controversés de l'entité clinique, a incité W.Symmers d'accorder au PTT et le SHU le terme : Microangiopathie Thrombotique (MAT) en 1952 (3).

Ce n'est qu'en 1966 que le PTT est reconnu comme une entité clinique associant cinq signes cliniques : une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie de consommation, des manifestations neurologiques, une atteinte rénale et fièvre (4).

En 1982, grâce à l'observation de l'effet bénéfique de la transfusion de plasma frais congelé (PFC) chez un patient souffrant d'une forme récurrente de PTT, que le mécanisme pathogénique du PTT a pu être élucidé. La découverte de l'accumulation plasmatique de larges multimères du facteur de Von Willebrand (FVW) chez ces patients (5) a permis d'identifier, en 1966, une protéase sérique responsable du clivage de ce facteur, la protéine ADAMTS13 (6).

En 1998, une équipe suisse et une équipe américaine ont établi, de manière indépendante, la relation étroite entre le PTT et un déficit sévère en l'activité biologique de la protéase ADAMTS13 (7,8).

Durant ces dernières décennies, des progrès significatifs ont été réalisés pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des MAT. Ces réalisations ont ouvert le chemin pour la compréhension des processus par lesquels ces pathologies surviennent, ainsi la perception de l'efficacité des traitements utilisés à ce jour. Elles ont également amené à débiter une classification nosologique définissant des entités pathologiques bien distinctes (9).

Au Maroc, une première étude rétrospective incluant toutes les ponctions biopsies rénales (PBR) natives lues au sein du service d'anatomie-pathologie du CHU Ibn-Rochd de Casablanca étalée sur dix ans, du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2014, qui visent à déterminer les étiologies principales des glomérulopathies. Cette étude a dévoilé la situation actuelle des microangiopathies thrombotiques au Maroc avec un taux d'augmentation de 5,5%, notamment le SHU, au cours de la dernière décennie (10).

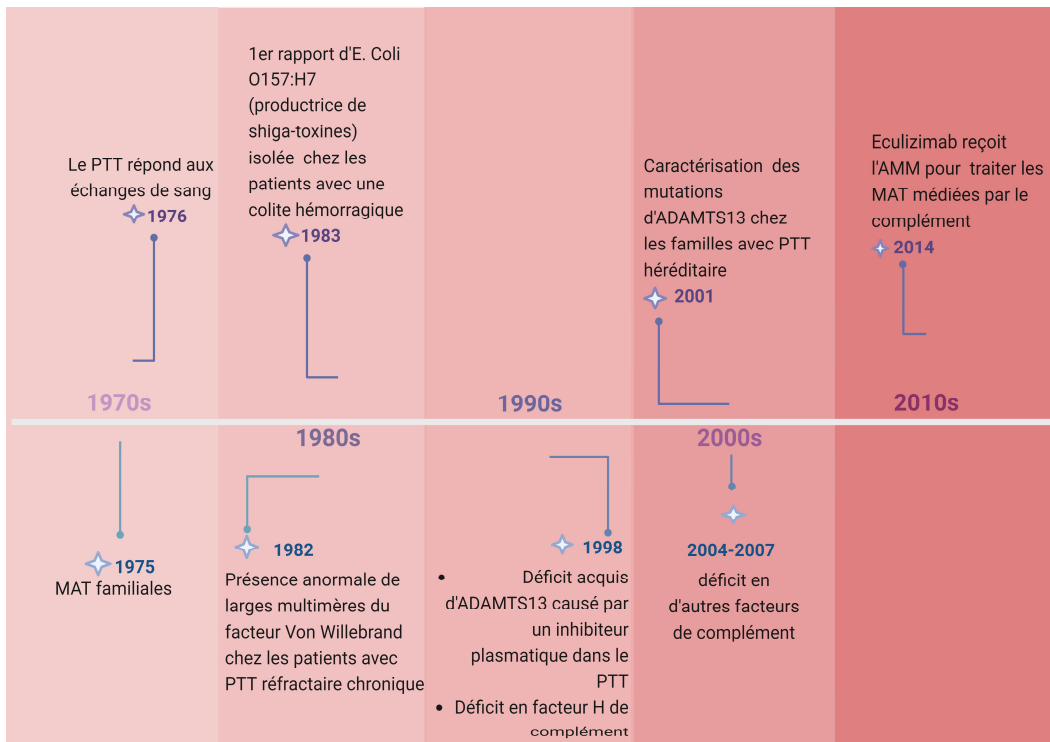
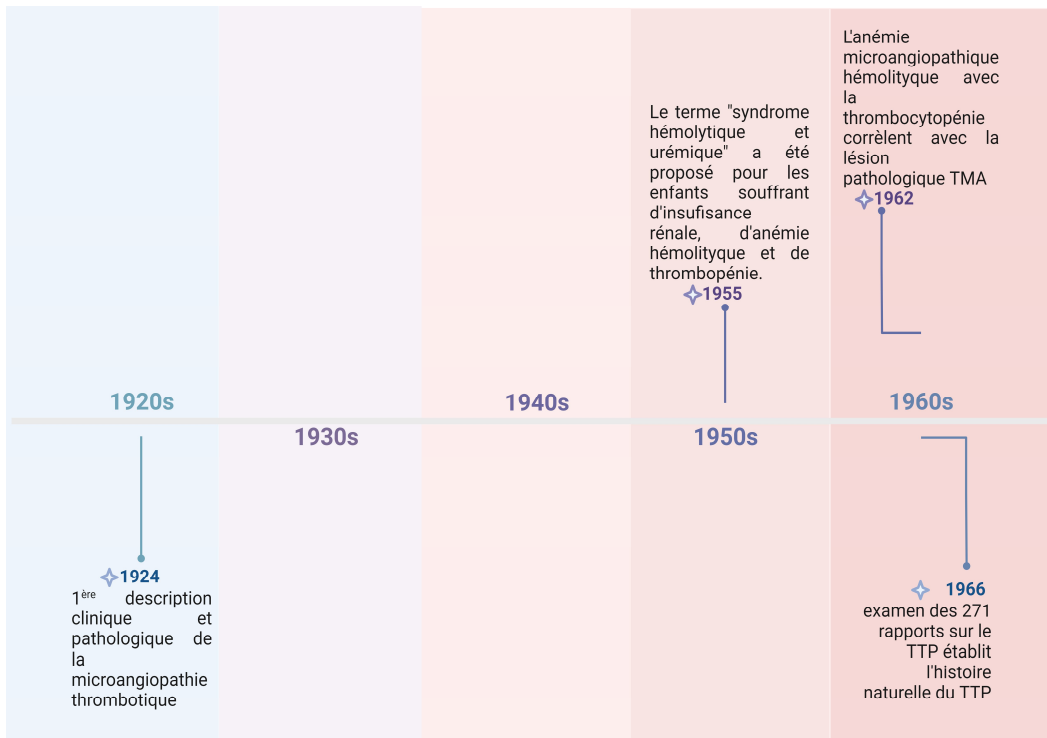


Figure 1: Chronologie des événements clés de l'histoire de la MAT (11).



Partie 1 :
Généralités et incidences

I. Rappels physiologiques :

A. Description histologique de l'endothélium :

Dans le système circulatoire, la paroi vasculaire est constituée de trois couches. L'endothélium vasculaire est représenté par une couche fine monocellulaire qui tapisse la face interne des vaisseaux sanguins de l'ensemble de l'organisme. Les cellules endothéliales (CE) sont la limite qui sépare la paroi vasculaire des éléments du sang circulants. 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 (12).

Elles sont issues à partir des cellules progénitrices appelées angioblastes qui se différencient du mésoderme embryonnaire (13).

L'endothélium n'est pas inerte, celle-ci a été mise en évidence par les travaux de Furchgott et Zawadzki (1980) (14). Les CE jouent un rôle majeur dans plusieurs processus physiologiques, reposant sur une membrane basale riche en protéines et en glycoprotéines, elles favorisent la circulation du sang et le contrôle du tonus vasomoteur d'un côté, et de l'autre la croissance de nouveaux vaisseaux, l'activation des plaquettes et de la coagulation (12,14,15).

B. Principales fonctions de l'endothélium :

1. Modulation de l'hémostase primaire :

L'hémostase primaire est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à stopper un saignement lors d'une brèche vasculaire et aboutissant à la formation d'un caillot plaquettaire stable ou clou plaquettaire. L'activation des protéines de la coagulation a pour but de former le caillot définitif, avant que les processus de réparation tissulaire se mettent en place simultanément avec la fibrinolyse (16).

Les CE sont impliquées à chaque étape de ce mécanisme, en participant à l'activation plaquettaire et en mettant en jeu de nombreux facteurs de la cascade de coagulation et du système fibrinolytique.

Lors d'une brèche vasculaire, une vasoconstriction réflexe survient afin de permettre une diminution du débit sanguin locale et une concentration de la réparation tissulaire, cette étape est dite temps vasculaire. Ensuite, vient le temps plaquettaire avec une adhésion des plaquettes à la paroi (17).

À la suite de la lésion vasculaire, la membrane basale qui est riche en collagène apparaît au site d'accident, et sur laquelle se dépose le facteur Von Willebrand sécrété par les cellules endothéliales adjacentes. 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 GPIIb-IIIa est toujours exprimée à la surface des plaquettes au repos, se lie au facteur von Willebrand au niveau des veines, là où les forces de cisaillement sont beaucoup plus faibles (18).

Le facteur von Willebrand endothélial se lie à la GP Ib-IX et à la GP IIb-IIIa. Une fois ces éléments liés, la portion cytoplasmique du complexe GP Ib-IX entraîne une activation des filaments d'actine par le biais de l'intégrine α IIb β 3 avec contraction des plaquettes et formation de pseudopodes.

Les plaquettes activées expriment des récepteurs à leur surface (P-sélectine, intégrines) et libèrent le contenu 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 vasodilatrices (prostacycline) et des ADPases, qui catabolisent l'ADP, un des plus puissants activateurs plaquettaires. Le déficit en molécules impliquées dans l'adhésion plaquettaire comme dans la maladie de Bernard-Soulier (dysfonction/déficit en GP Ib-IX-V) ou la thrombasthénie de Glanzmann (dysfonction/déficit en α IIb β 3) s'accompagne de saignements spontanés ou déclenchés par des traumatismes minimes (12).

2. Rôle dans la coagulation (12):

Hormis l'hémostase primaire, l'endothélium joue un rôle essentiel dans la maintenance de la fluidité sanguine, la perfusion continue des tissus et donc présenter une surface qui inhibe l'activation plaquettaire et l'activation de la cascade de coagulation.

La réponse endothéliale dépend des besoins spécifiques des tissus et s'adapte aux stress locaux. Les CE orientent leur programme génétique vers un phénotype procoagulant en réponse à des dommages créés, notamment, par une infection, traumatisme ou une inflammation. Par conséquent il y'a en permanence un équilibre subtil entre le profil anticoagulant et procoagulant des CE dans l'organisme.

a. Propriétés anticoagulantes :

Dans des conditions physiologiques, l'endothélium forme une surface anticoagulante qui veille à maintenir le sang à l'état fluide, à limiter la génération permanente de thrombine et la formation des caillots sanguins. Ce phénomène implique plusieurs mécanismes :

La prostacycline (PGI-2) est synthétisée par les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses comme un produit du métabolisme de l'acide arachidonique. La prostacycline inhibe l'activation, la sécrétion et l'agrégation des plaquettes. De même, le monoxyde d'azote (NO) inhibe l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes (19).

L'héparane sulfate et le dermatane sulfate, deux glycosaminoglycans du glycocalyx potentialisent l'activité de deux enzymes anticoagulantes, l'antithrombine (20,21) et le cofacteur II de l'héparine (22).

Le tissue factor pathway inhibitor (TFPI), sécrété par les granules apicaux des cellules endothéliales, se lie au facteur X activé et inhibe ensuite le complexe tissulaire—facteur VII activé (23).

Les cellules endothéliales produisent la thrombomoduline (TM) qui est soit fixée à la membrane soit libérée dans la circulation. La TM fixe la protéine C en surface et augmente son activité anticoagulante en s'associant avec son co-facteur spécifique, la protéine S (24,25).

Enfin, l'endothélium accélère l'activation de la protéine C en exprimant à sa surface un autre récepteur endothélial protein C receptor, (EPCR) (26). 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 (27).

b. Propriétés procoagulantes :

Du côté procoagulant, l'endothélium doit passer par une étape majeure qui est l'expression du facteur tissulaire (FT) pour l'acquisition de ce phénotype. In vitro, l'expression du 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 (28,29).

En présence d'agonistes, les taux de protéines et d'ARN messenger du FT diminuent rapidement, probablement pour éviter une extension trop rapide de la fibrine. Malgré tous ces résultats in vitro, il est encore difficile de mettre en évidence l'expression endothéliale de FT. Une fois exprimée, le FT rencontre le facteur VII et l'active. Le complexe FT—VIIa active à son tour les facteurs IX et X (12).

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 cascade de coagulation par sa voie extrinsèque comme précédemment décrit ou la voie intrinsèque (12).

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.

3. Rôle dans la fibrinolyse :

L'endothélium participe aussi à la régulation de la fibrinolyse puisqu'il est le lieu de synthèse exclusif de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et un des sites producteurs de son inhibiteur principal, le PAI-1. Le t-PA, principal activateur intravasculaire de la fibrinolyse, transforme le plasminogène en plasmine soit sur une surface cellulaire (endothélium) soit sur un caillot plaquettaire. La plasmine dégrade la fibrine et libère dans la circulation les produits de dégradation de la fibrine ou D-dimères.

Plusieurs études in vitro ont démontré ces propriétés sur différents types de CE, et par conséquence ont attribué la faculté d'exprimer le t-PA à l'ensemble de l'endothélium (12).

Par ailleurs, les travaux *in vivo* 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 (30). Un autre activateur du plasminogène l'u-PA est localisé exclusivement au niveau rénal (31). Il est exprimé uniquement lors des processus de compensation tissulaire et d'angiogenèse, avec un effet sur la migration cellulaire et le remodelage tissulaire (12).

L'u-PA participe activement dans l'homéostasie vasculaire et la lutte contre les agressions tels que les infections et l'inflammation. Une étude menée sur une souris dépourvue du gène exprimant cette protéase, a démontré une réponse exagérée après injection de lipopolysaccharide (LPS), avec une inflammation pariétale très importante (32) et des thromboses étendues (33).

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 (34).

4. Régulation du tonus vasomoteur :

Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire, par la production de plusieurs médiateurs vasoactifs. Le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI₂), l'endothéline (ET) et le platelet activating factor (PAF), sont des substances vasoactives puissantes libérées par l'endothélium en réponse à des stimuli humoraux et mécaniques, et peuvent affecter profondément la fonction et la structure du muscle lisse vasculaire sous-jacent. La production de NO par l'endothélium est constitutive et modulée par différents stimuli alors que la synthèse des autres médiateurs (PGI₂, ET et PAF) est inductible (35,12).

Le NO est le principal agent vasorelaxant d'origine endothéliale (14). La production constitutive du NO par l'endothélium maintient le système vasculaire dans un état de vasodilatation. Des NO synthase endothéliale constitutive (eNOS) de type II (inductibles par les cytokines) et de type III (constitutives de l'endothélium) (35), qui catalysent la conversion de la L-arginine en monoxyde d'azote (Fig. 3) sensible au calcium et aux phosphorylations (36), ont été découvertes dans les cellules endothéliales. 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 la eNOS par les forces de cisaillement permet la vasodilatation induite par une augmentation du débit, lors de l'exercice physique (37).

On note deux autres formes de eNOS, La forme neuronale calcium-dépendante et la NOS inductible (ieNOS) ou eNOS calcium-indépendante, induite principalement par les cytokines pro-inflammatoires (12).

NOS de type III catalyse la production de monoxyde d'azote à partir de l'acide aminé cationique L-arginine. L'enzyme est activée par des modifications du calcium intracellulaire en réponse à des variations des forces de cisaillement ou par un processus médié par les récepteurs. Le NO libéré active la guanylate cyclase (GC) soluble dans les cellules musculaires lisses, convertissant le GTP en GMPC. Cela active une protéine G-kinase qui diminue le stock de calcium libre cytosolique et inhibe la contraction de la cellule musculaire lisse (CML) en déphosphorylant la myosine, ce qui réduit le développement de la tension du muscle lisse et provoque une vasodilatation (38).

Enfin, le NO a d'autres fonctions. Il inhibe l'activation et l'adhésion des plaquettes à l'endothélium, il favorise la désagrégation plaquettaire lors de la formation du clou hémostatique (39).

L'endothéline (ET) est également produite par l'endothélium uniquement en réponse à un stimulus comme l'hypoxie, les forces de cisaillements (40). Il existe trois types d'ET, mais les cellules endothéliales vasculaires ne produisent que l'ET-1, mais la distribution des récepteurs de l'ET s'étend à tout l'organisme. En plus de provoquer une vasoconstriction, l'ET a des effets pléiotropes sur les tissus non vasculaires (35).

Comme le NO, l'ET diffuse en profondeur et se fixe à son récepteur spécifique présent à la surface des CML. Ce récepteur couplé à une protéine G, favorise la libération de calcium depuis le réticulum endoplasmique et induit la vasoconstriction. Cet effet persiste longtemps après la dissociation d'ET et de son récepteur, par le maintien d'une concentration intracytoplasmique élevée de calcium. La PAF est un phospholipide qui provient du métabolisme de l'acide arachidonique. Il provoque une vasoconstriction et stimule l'adhésion des leucocytes à l'endothélium (41,42).

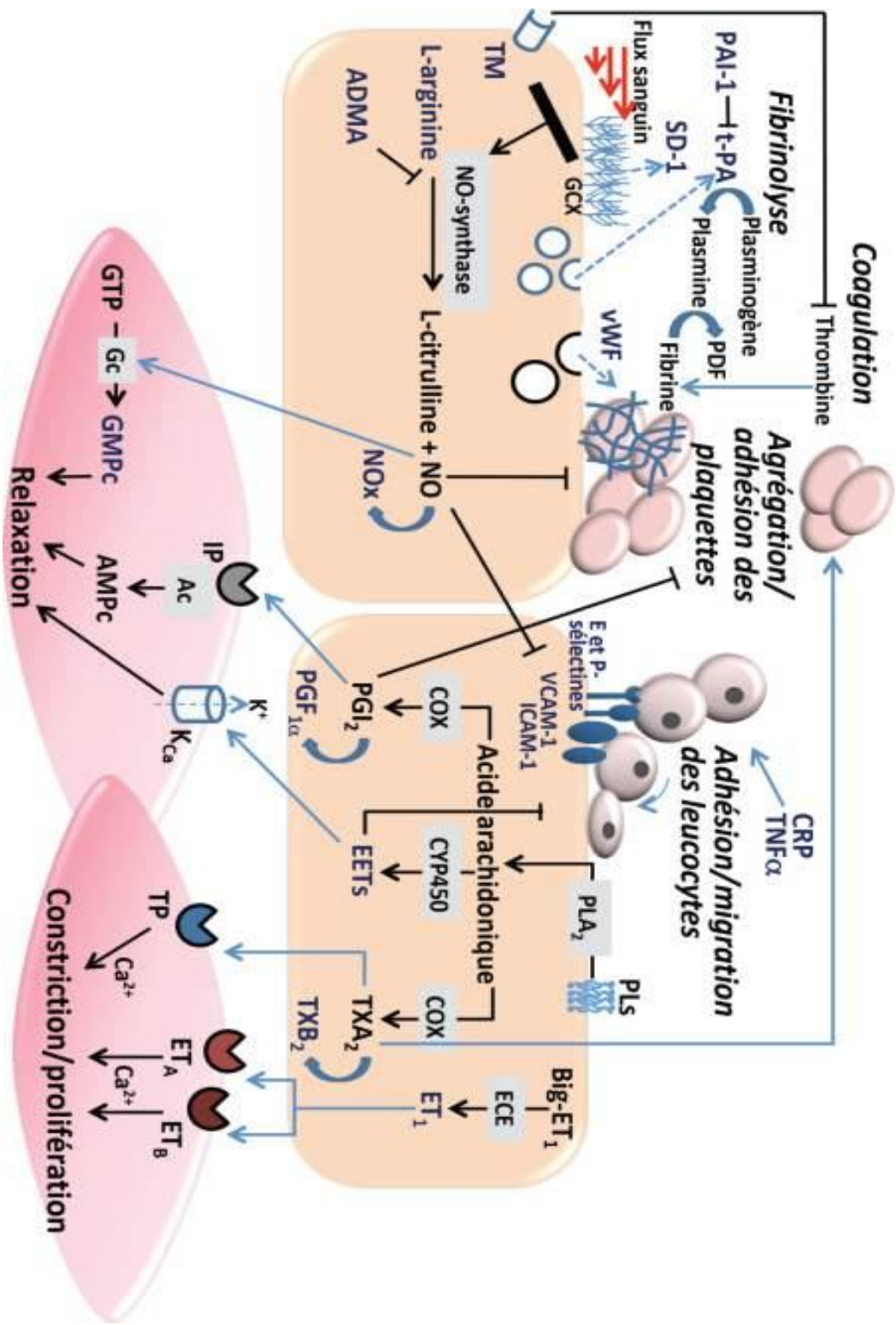


Figure 2: Exploration de la fonction biologique de la cellule endothéliale (48).

C. Hétérogénéité endothéliale :

Les CE de l'organisme ont des propriétés communes, mais aussi des caractéristiques propres, à la fois au cours de situations physiologiques et au cours d'une agression. Cette complexité, appelée hétérogénéité endothéliale, est tellement importante qu'il faudrait parler d'endothéliums au pluriel (12).

Cette notion a été évoquée en premier par les histologistes qui ont différencié sur la base de la morphologie, l'endothélium microvasculaire de l'organisme adulte normal a été divisé en différents phénotypes : continu, fenestré et discontinu (43), par exemple, l'endothélium jointif imperméable du cerveau et l'endothélium fenêtré des glandes endocrines. Les différences morphologiques sont en corrélation avec la perméabilité vasculaire.

Les cliniciens, ensuite, ont montré que l'atteinte endothéliale était différente selon les pathologies. Le diabète affecte surtout la microcirculation rétinienne et rénale (44), la maladie veno-occlusive du foie se limite aux vaisseaux des sinusoides hépatiques (45), les microangiopathies thrombotiques peuvent affecter l'ensemble de la microcirculation à l'exception du foie et des poumons (46).

La recherche expérimentale a confirmé les différences structurelles des cellules endothéliales en fonction des organes. La microscopie électronique a mis en évidence des différences quant à la localisation du noyau dans la cellule ou la composition du cytoplasme selon le site (47).

Toutes ces différentes caractéristiques reflètent les voies de différenciation potentielles des cellules endothéliales qui forment les capillaires dans un organe ou un tissu donné par vasculogénèse ou angiogénèse. L'interaction des types d'endothélium avec l'environnement de l'organe et du tissu, soit par des facteurs solubles, soit par une interaction cellule-cellule, conduit au phénotype particulier de l'endothélium. Il n'est pas clair si l'endothélium dérivé d'un organe est déjà prédéterminé pour différencier des caractéristiques spécifiques à l'organe (13).

La différenciation des cellules endothéliales en fonction de l'organe est réversible. Les fenestrations et les propriétés de la barrière hémato-encéphalique du cerveau, par exemple, sont perdues par les cellules endothéliales qui envahissent différents autres organes et tumeurs (48,49).

II. Epidémiologie des MAT :

Les microangiopathies thrombotiques sont des maladies rares (environ dix cas par 1 million de personnes par an). Elles se présentent sous deux formes : le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique mettant en jeu le pronostic vital. Le taux de mortalité estimé de ces maladies est de 20 % malgré un traitement approprié, consistant principalement en échanges plasmatiques, parfois associé à des immunomodulateurs (50).

Au cours des dernières années, plusieurs bases de données sur les microangiopathies thrombotiques ont été créées dans le monde entier et ont permis des avancées majeures dans la compréhension et la connaissance des microangiopathies thrombotiques chez les patients d'Amérique du Nord, d'Europe, et d'Asie. Les études menées en Europe et en Asie ont, soit, évalué collectivement diverses microangiopathies thrombotiques (PTT et SHU), soit se sont concentrées sur des sous-groupes spécifiques de purpura thrombocytopénique thrombotique, tels que idiopathique ou acquis ou la forme pédiatrique du SHU (51).

L'incidence annuelle du PTT est estimée de 3 à 11 cas par 1 million d'habitants avec une prévalence annuelle de 10 cas par 1 million d'habitants. Cette pathologie survient préférentiellement chez la femme avec un sex-ratio de 3,2 et une médiane d'âge de 40 ans. Certaines études suggèrent qu'il existe une augmentation des taux d'incidence dans les populations d'origine africaine (52).

Selon le « Oklahoma TTP-HUS Registry » ; registre épidémiologique le plus fiable en matière de PTT et SHUa ; le taux d'incidence annuelle standardisé du PTT avec déficit acquis sévère du ADAMTS-13 est de 0.09×10^6 chez les enfants et de 3% chez l'adulte. Les données les plus récentes ont prouvé que le taux d'incidence annuelle chez tout âge confondu est de 2.17×10^6 par an ; basées sur une étude menée sur des patients avec une activité d'ADAMTS-13 inférieure à 10% (53).

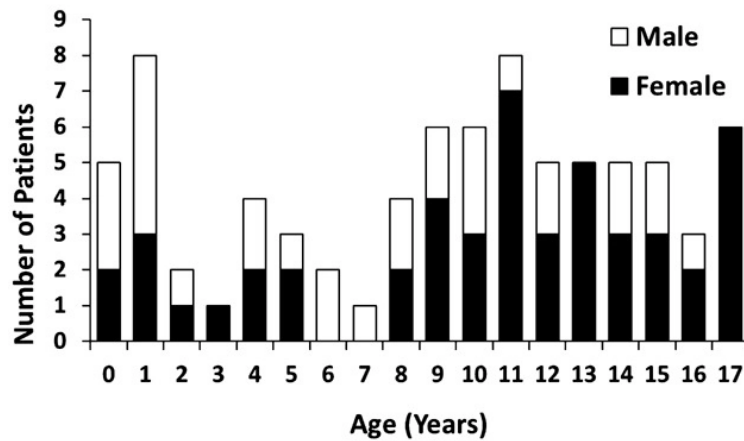


Figure 3: Répartition du PTT par âge et par sexe d'après le registre de l'Oklahoma (53).

Le premier épisode aigu du PTT survient le plus souvent à l'âge adulte (90 % de tous les cas de PTT), mais il existe également des formes apparaissant chez l'enfant et l'adolescent (10 % de tous les cas de PTT), dont la majorité sont d'origine génétique via des mutations héréditaires récessives. Son évolution clinique est caractérisée par une tendance aux rechutes (54,55).

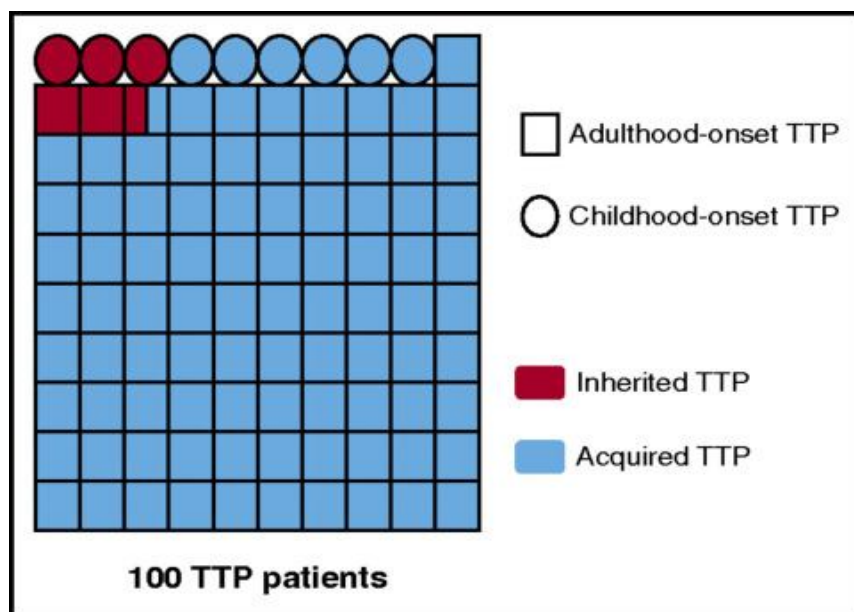


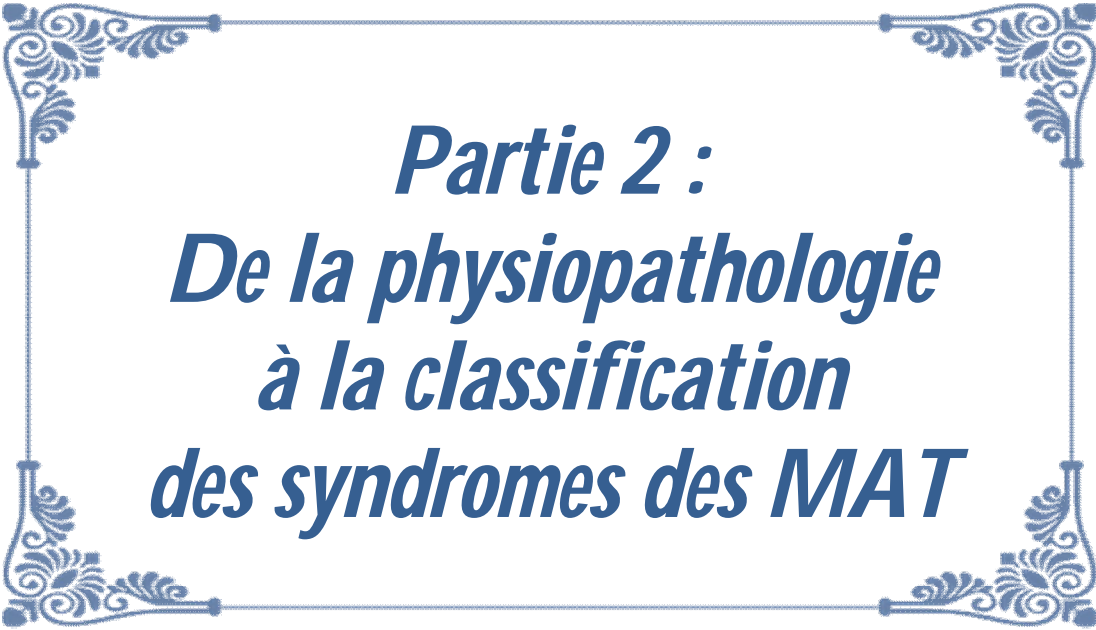
Figure 4: PTT en fonction de l'âge d'apparition et du mécanisme de déficience en ADAMTS13 (54).

Parmi les acteurs connus impliqués dans la survenue du PTT le déficit sévère en ADAMTS13, acquis via des auto-anticorps spécifiques ou héritée à travers des mutations du gène ADAMTS13, est le seul facteur causal identifié à ce jour. D'autres acteurs encore inconnus sont également soupçonnés d'être impliqués, notamment des protéines du système ADAMTS13 / FVW et de candidats cellulaires tels que des plaquettes ou des cellules endothéliales (54).

Le SHU est l'une des principales causes de l'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de trois ans (56). Son incidence est estimée à 2,1 cas sur 100 000 personnes par an. En revanche, l'incidence la plus basse (0,5 cas sur 100 000 personnes par an) est observée chez l'adulte entre 50 et 59 ans (57). Cette incidence suit parallèlement l'incidence et les variations saisonnières des infections par *Escherichia coli*, avec un pic de survenue aux mois de juin et de septembre (58).

Durant l'enfance la maladie se déclenche dans 56 à 70 % des cas avant 2 ans et dans 25 % des cas avant 6 mois. Dans ce contexte la grande majorité des poussées de SHU surviennent essentiellement par les infections banales de l'enfance et, chez la femme, la grossesse. Les grossesses rendent compte à elles seules de 20 % des poussées de SHU atypique. Les deux sexes sont touchés de façon égale durant l'enfance tandis qu'il existe une prédominance féminine à l'âge adulte (59).

En dépit qu'on a trouvé peu de données en terme d'étude épidémiologique du purpura thrombocytopénique thrombotique-syndrome hémolytique et urémique (PTT-SHU), il est important d'avoir des estimations précises de l'incidence de ces syndromes rares, afin d'évaluer les ressources nécessaires aux traitements standards actuels et d'anticiper le nombre de patients susceptibles de bénéficier de nouveaux traitements potentiels, tels que le traitement de substitution par l'ADAMTS-13 recombinant (60).



***Partie 2 :
De la physiopathologie
à la classification
des syndromes des MAT***

I. Classification des MAT :

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) représentent un groupe hétérogène des syndromes, caractérisées par des microthrombi disséminés au niveau des petites artérioles et des capillaires. Elles se présentent avec une triade clinique d'anémie hémolytique microangiopathique (schizocytes au frottis sanguin, test de coombs négatif), de thrombocytopénie et des lésions ischémiques d'organes dont l'atteinte rénale et cérébrale sont les plus fréquentes (61).

Au cours des dernières décennies, deux syndromes majeurs avec une physiopathologie distincte ont été reconnus : le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) dits MAT primaires. Cependant, de nombreuses autres conditions telles qu'une transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, des médicaments, une grossesse (syndrome HELLP), une hypertension maligne et des tumeurs malignes peuvent être associées au développement de la MAT dites : MAT secondaires (62).

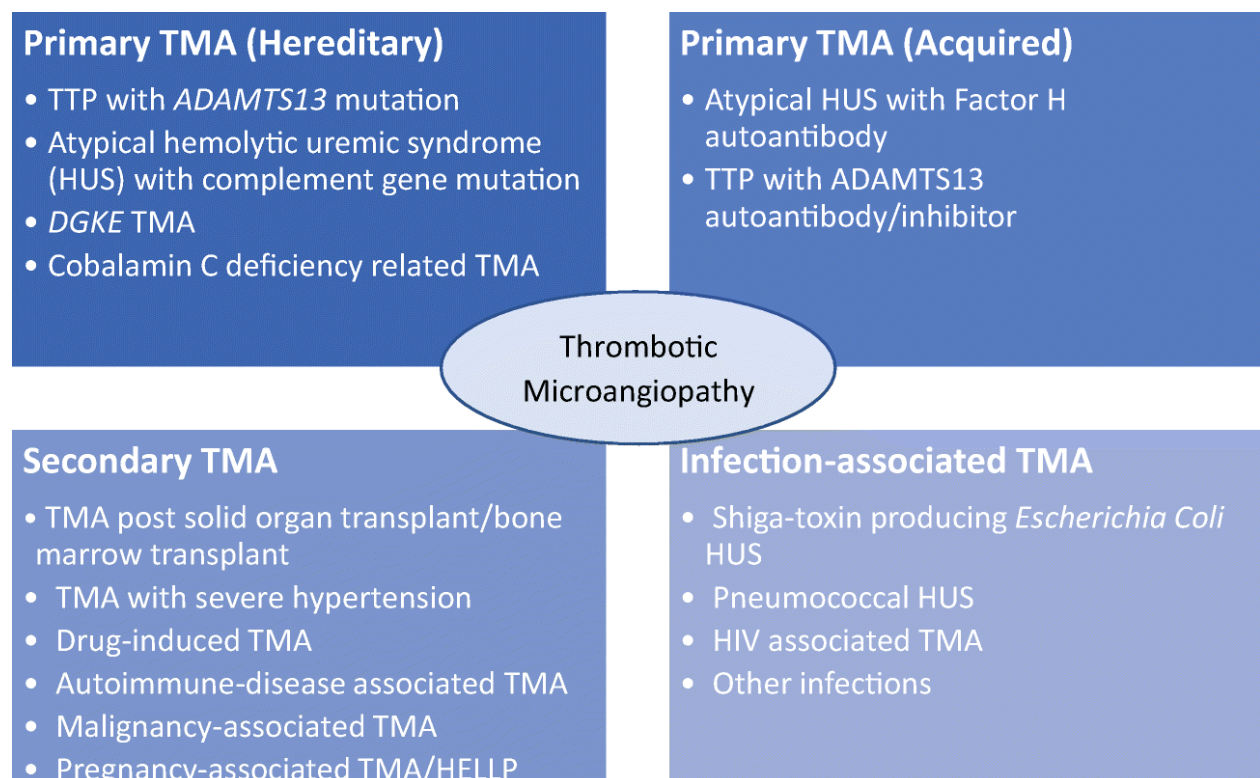


Figure 5: Classification récente des microangiopathies thrombotiques (MAT) (63).

La compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la pathogénie des syndromes de MAT s'est amplement améliorée, notamment le déficit sévère de l'enzyme ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motifs, member 13) a été établie comme la caractéristique clé du PTT, ainsi le syndrome hémolytique et urémique causé par *Escherichia coli* producteur de la toxine Shiga-like (STEC-HUS), ont permis l'individualisation des entités ayant une physiopathologie spécifique aboutissant à une classification nosologique (62).

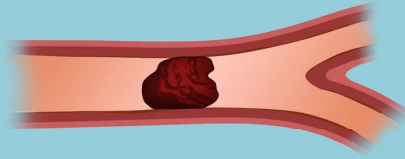
Parallèlement à la compréhension physiopathologique des MAT, la classification des MAT s'est enrichie de nouvelles entités comme le cas de la maladie à coronavirus-19 (COVID-19) qui fait toujours l'objet d'une enquête (64), et le cas d'une autre cause de thrombocytopénie est également apparue récemment : thrombocytopénie immunitaire thrombotique induite par le vaccin (TTIV) (65). Ceci a permis d'identifier de multiples facteurs favorisants, proposant de classer des formes héréditaires et acquises et de les classer en fonction du contexte génétique ou des conditions sous-jacentes (**figure 5**) (62).

Étant donné que ces syndromes ayant une physiopathologie différente présentent le phénotype clinique de la MAT, le diagnostic différentiel était souvent difficile comme l'ont souligné Brocklebank et al (2018) (66). Pour cette raison la classification des MAT a ouvert la voie pour un diagnostic précis et éventuellement une meilleure prise en charge (66).

Definition & Characteristics

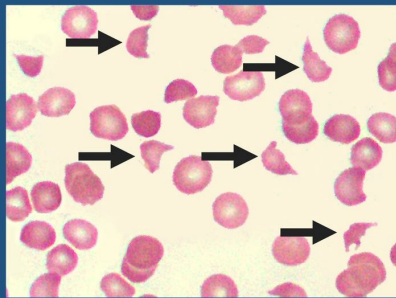
Thrombotic Microangiopathy (TMA)

is an overarching term that encompasses a highly diverse group of disorders with unique pathophysiologies.



- Describes occlusive microvascular or macrovascular disease, often with intraluminal thrombus formation [1,2], characterized by:

Microangiopathic Hemolytic Anemia (MAHA)



Classically characterized by many of the following:

- ↑ Lactate dehydrogenase
- ↓ Haptoglobin
- ↑ Indirect bilirubin
- ↑ Reticulocytes
- Negative direct antiglobulin test

- **Microangiopathy:** fragmented red blood cells seen on peripheral smear (schistocytes)

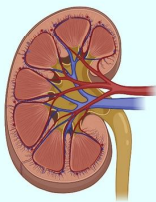
and

Non-Immune Thrombocytopenia

and/or

End-Organ Ischemia

- Varying degrees of organ ischemia/infarction (e.g. brain, heart, kidneys), often associated with high morbidity or mortality



- Focal TMA refers to microvascular thrombosis seen histologically, without peripheral MAHA or thrombocytopenia

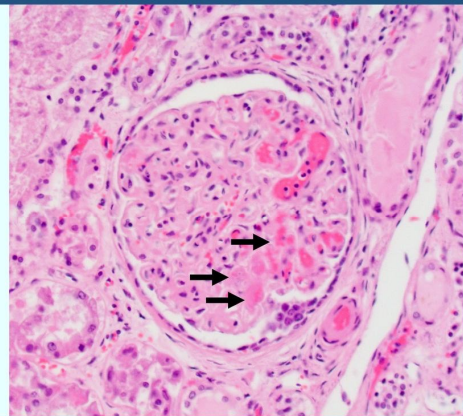


Figure 6: Définition et caractéristiques des MAT (67).

A. Purpura thrombotique thrombocytopénique :

1. Définition :

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une entité clairement définie des microangiopathies thrombotiques (MAT). Le concept physiopathologique actuel considère le PTT comme étant un déficit sévère en l'enzyme plasmatique **ADAMTS13** (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats) ; une protéase clivant le facteur Von Willebrand (FVW), qui entraîne une altération de la transformation et de l'accumulation des multimères ultra large du facteur de Von Willebrand (**FVW**) et la formation de microthrombi (61,68).

Ce déficit peut être causé par des anomalies génétiques résultant de mutations de l'ADAMTS13 appelée PTT héréditaire ou congénital (ou PTTc). Souvent, le PTT est acquis et dû à des auto-anticorps qui inhibent l'activité plasmatique de l'ADAMTS13, appelé PTT à médiation immunitaire idiopathique (ou PTTi).

Le caractère auto-immun du PTT de l'adulte et sa survenue au sein de certaines populations particulières suggèrent l'existence de facteurs génétiques de prédisposition. Des études devraient permettre de mettre en évidence des gènes candidats, comme cela a été réalisé pour d'autres pathologies auto-immunes.

Par conséquent, la compréhension de la physiopathologie sous-jacente du PTT a permis des avancées significatives dans le diagnostic et la gestion clinique de ces patients (69).

2. Forme auto-immune acquise du PTT :

a. Rôle du facteur de von willebrand (FVW) (4,9,70):

Le facteur von Willebrand (**FVW**) occupe une place essentielle au sein de nombreuses protéines indispensables à l'hémostase primaire et à la formation du clou plaquettaire après la survenue d'une brèche vasculaire. Le gène du FVW se situe sur le chromosome 12.

C'est une glycoprotéine multimérique stockée dans les granules alpha des plaquettes et dans les corps de Weibel-Palade après sa synthèse par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales, puis il est sécrété vers le sous- endothélium et vers le plasma. À l'occasion d'un

processus d'activation plaquettaire et endothéliale, ces cellules vont libérer le contenu de leurs granules dans le plasma. Les multimères les plus grands du FVW dits « mégamultimères » (leur poids moléculaire pouvant dépasser 20 000 kDa) libérés se lient alors à la glycoprotéine Iba, puis aux complexes glycoprotéiques IIb/IIIa, induisant l'agrégation et l'adhésion des plaquettes en présence de forces de cisaillement élevées dans la microcirculation.

Depuis les travaux de Moake, il a été démontré que le FVW joue un rôle majeur dans la physiopathologie du PTT. En effet, Moake avait observé qu'au moment d'un épisode de PTT, le plasma des patients contenait de grandes quantités de FVW. En période de rémission, les FVW disparaissaient chez les patients ayant présenté un PTT sporadique. À l'inverse, chez les patients présentant un PTT récidivant, les FVW persistaient pendant les périodes de rémission. Sur la base de cette différence de profil multimérique du FVW, Moake a soulevé l'hypothèse de l'existence d'une protéine plasmatique, qui a été ultérieurement identifiée par Furlan et al, impliquée dans la régulation de la taille des multimères de FVW et donc leur capacité adhésive, dont le déficit transitoire ou permanent serait à l'origine d'un PTT.

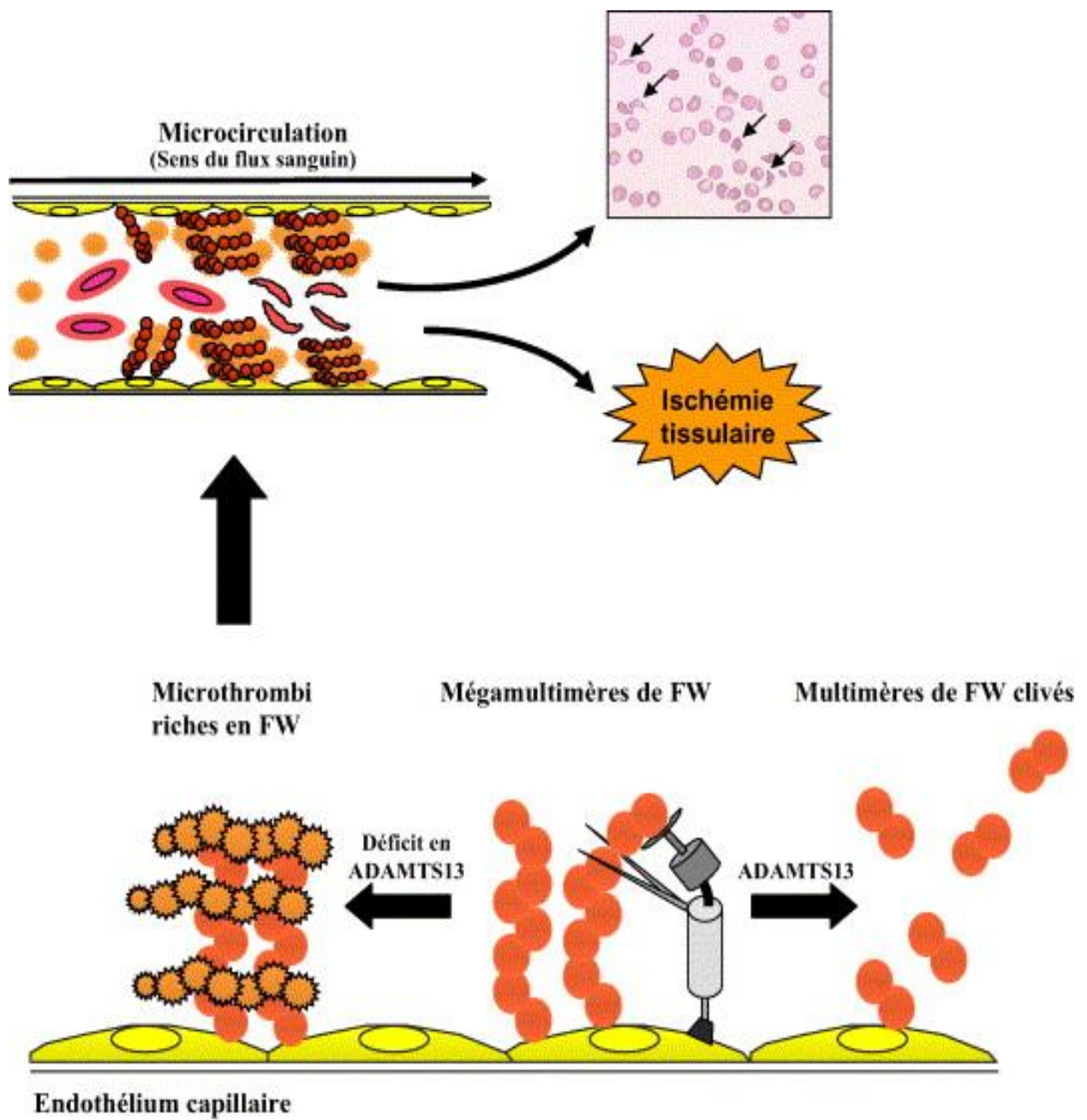


Figure 7: Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (9).

Actuellement, le rôle du déficit enzymatique d'une métalloprotéase spécifique de la famille ADAMTS (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin) clivant le facteur de Von Willebrand : ADAMTS type 1 de motif 13 « ADAMTS13 » est bien admis, dont le déficit sévère (<10%) mène à l'accumulation de mégamultimères hyperadhésifs à l'origine de la formation des microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation responsables d'une ischémie viscérale disséminée, la fragmentation des érythrocytes et la génération des schizocytes (**figure 7**).

b. ADAMTS13 :

1) Propriétés biochimiques :

L'ADAMTS13 est la protéase spécifique de clivage du FVW. Elle a été découverte simultanément en 1996 par Furlan (6) et Tsai (8), purifiée à partir du plasma humain. Cette enzyme est identifiée comme la 13ème nouvelle métalloprotéase de la famille ADAMTS (d'environ 200 kDa) différente des métalloprotéases matricielles ou des sérines protéases plasmatiques puisque leurs inhibiteurs habituels n'ont aucun effet sur sa propre activité enzymatique in vitro.

Son spectre d'action apparaît étroit puisqu'elle ne dégrade ni le fibrinogène, ni l'albumine, ni le collagène ; en revanche, elle hydrolyse spécifiquement le FVW par scission du pont peptidique Tyr1605-Met1606 (la tyrosine1605 et la méthionine 1606) du domaine A2 du FVW.

In vitro, son activité enzymatique est potentialisée par les cations divalents (en particulier le Ca²⁺) et par un pH optimal compris entre 8 et 9 ; elle est bloquée en présence d'éthylène diamine tétracétique (EDTA). Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 1 µg/ml. Sa demi-vie dans le plasma, comprise entre 2 et 3 jours (71), est inhabituellement longue pour une protéase, ce qui suggère l'existence, en plus de sa forme soluble plasmatique, d'une forme liée à un récepteur cellulaire et/ou un transporteur plasmatique qui n'est pas encore identifié (72).

2) Structure (72,73) :

La pré-pro-ADAMTS13 est une monochaîne de 1427 acides aminés principalement synthétisée dans les cellules stellaires hépatiques du foie. Le gène ADAMTS13, situé sur le chromosome 9 dans la région 9q34, contient 29 exons.

Elle est constituée de plusieurs domaines : un peptide signal (SP) (33 acides aminés) et un propeptide (PP) (41 acides aminés) dont la séquence C- terminale est compatible avec une protéolyse par la furine dans l'appareil de Golgi. Après clivage du propeptide, la forme mature d'ADAMTS13 présente un domaine métalloprotéase (M), un domaine de type désintégrine (D), un autre domaine thrombospondine de type 1 (TSP-1) ainsi qu'un domaine riche en cystéines (C) contenant une séquence RGDS impliquée dans des interactions avec des intégrines et un dernier domaine de type ADAMTS spacer (S). L'arrangement séquentiel spécifique de ces domaines définit les protéines de la famille ADAMTS.

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 partie C-terminale de l'ADAMTS13 contient trois régions de liaison (L) situées entre T2 et T3 (L1), T4 et T5 (L2) et T8 et CUB1, qui introduisent beaucoup de flexibilité dans la molécule, ce qui rend difficile la résolution de la structure cristalline de l'ADAMTS13. Les répétitions distales de TSP1 et les domaines CUB semblent jouer un rôle régulateur dans le maintien de la latence enzymatique de l'ADAMTS13 pour la liaison au ligand ou pour l'association à la membrane.

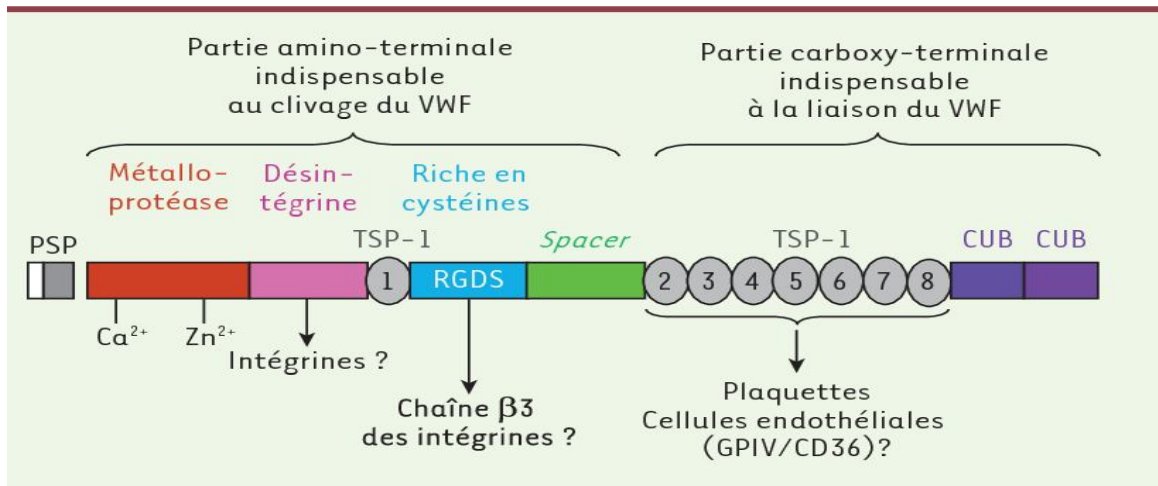


Figure 8: Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS13 (72).

3) Clivage protéolytique du FVW :

Jusqu'à présent, la seule fonction connue d'ADAMTS13 est le clivage spécifique du FVW, en particulier dans sa forme multimérique au niveau du plasma. Ce clivage protéique est indispensable à la prévention de la formation spontanée d'agrégats plaquettaire dans la microcirculation et à la limitation de la taille du clou plaquettaire formé après la survenue d'une brèche vasculaire. Le clivage de son propeptide n'apparaît pas indispensable à l'activité enzymatique d'ADAMTS13 (74).

ADAMTS13

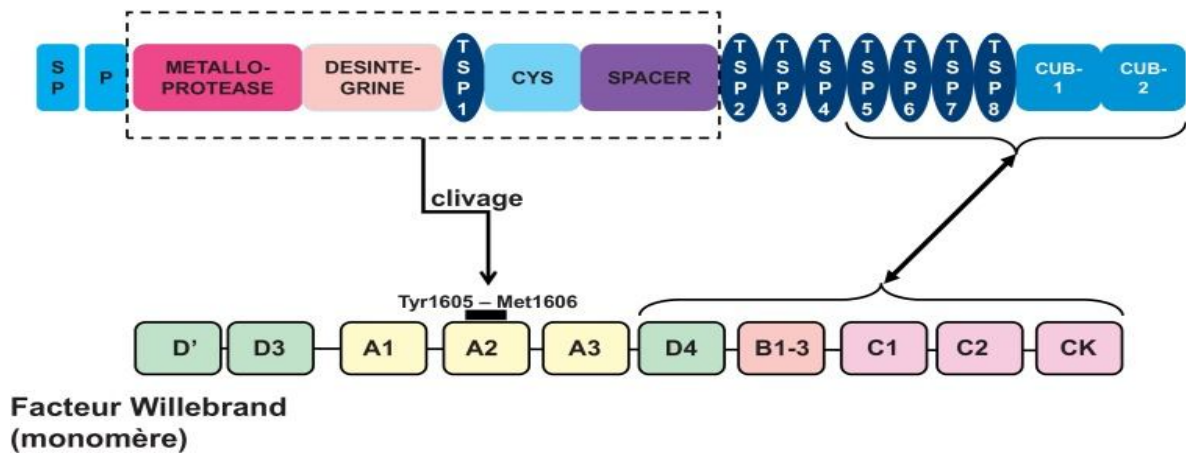


Figure 9: Interactions entre ADAMTS13 et le facteur von Willebrand : domaines structuraux et fonctionnels (55).

Le domaine métalloprotéase d'ADAMTS13 inclut le site actif enzymatique H224EXXHXXGXXHD235 de type adamlysine qui contient des sites de liaison aux ions Ca^{2+} et Zn^{2+} (75,76).

Sous l'effet de cisaillement, les multimères de FVW se défont, exposant ainsi leur site de liaison et de clivage ADAMTS13 Tyr1605-Met1606 (situé dans le domaine A2 de VWF). Dans des conditions physiologiques normales, ADAMTS13 circule dans une conformation fermée où les domaines spacer et T8-CUB2 interagissent. Une interaction initiale entre le FVW et les domaines T5-CUB2 active de manière allostérique l'ADAMTS13, induisant une conformation ouverte de l'ADAMTS13 dans laquelle l'interaction entre les domaines spacer et CUB est abrogée. La reconnaissance du FVW par l'ADAMTS13 est régulée par des exosites présents dans le domaine spacer, le domaine riche en cystéine et le domaine de type désintégrine (73).

Récemment, une étude (82) a montré que les exosites dans les domaines de type désintégrine, riche en cystéine et spacer contribuent principalement à la reconnaissance du substrat de FVW. Cependant, l'exosite situé dans le domaine de type désintégrine exerce également une influence majeure sur l'efficacité catalytique de la protéolyse du FVW (77). En effet, la liaison du domaine analogue à la désintégrine au FVW active de manière allostérique le domaine métalloprotéase, par ailleurs, donnant au FVW l'accès à la fente du site actif, ce qui entraîne la protéolyse du FVW (77).

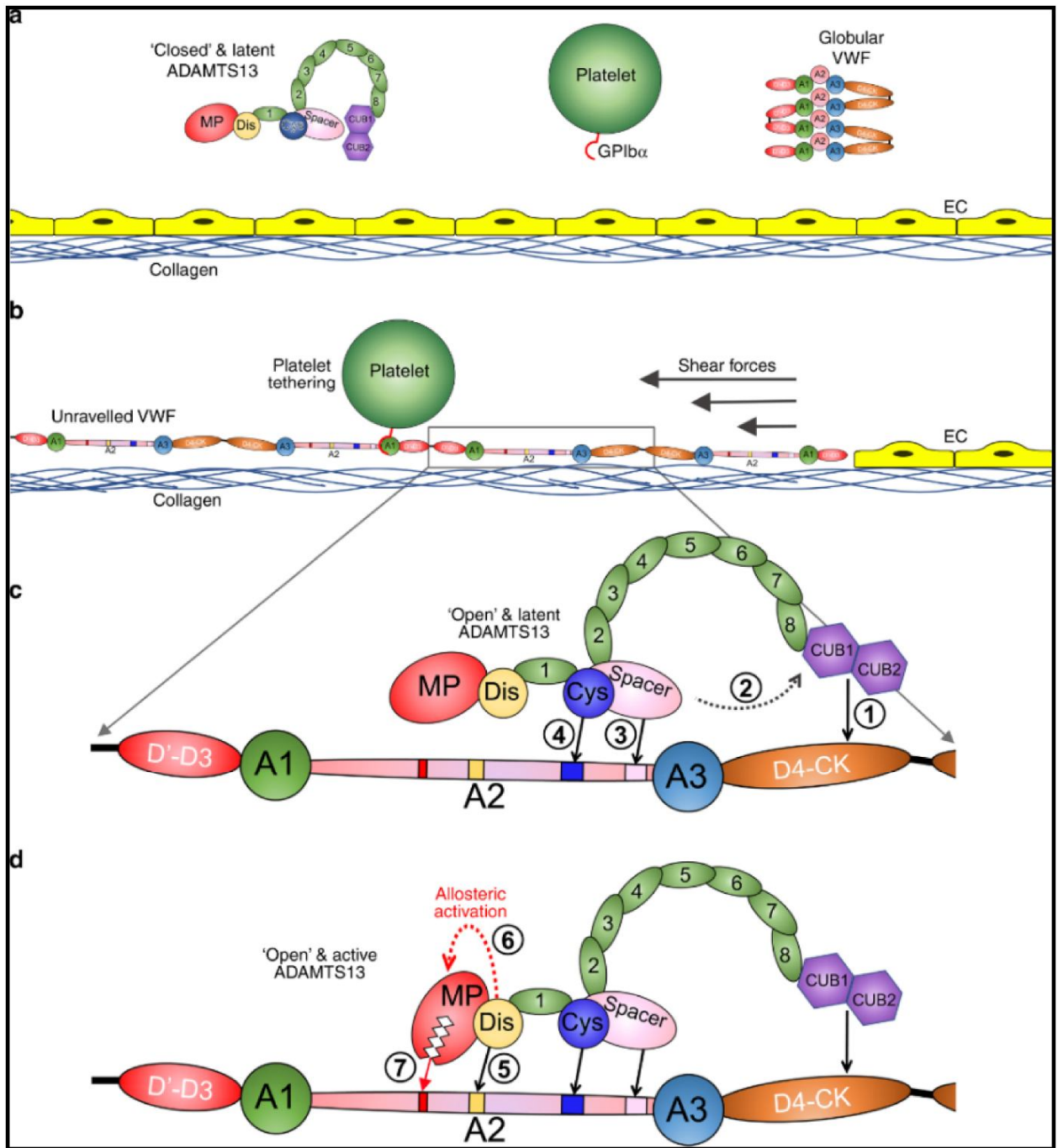


Figure 10: Clivage protéolytique du FvW par ADAMTS13 (78).

4) Déficit en ADAMTS13 :

Lorsque l'activité de l'ADAMTS13 est potentiellement altérée, les multimères de FVW commencent à s'accumuler. Les plaquettes peuvent se lier à ces derniers et former des thrombi riches en FVW/plaquettes qui provoquent une occlusion microvasculaire et une ischémie d'organe (11).

Le déficit sévère en ADAMTS13 peut être héréditaire comme dans le cas du PTT congénital (PTTc, ou syndrome d'Upshaw-Schulman) représentant moins de 5% des cas transmis selon un mode autosomique récessif par le biais de mutations bialéliques dans le gène codant pour la protéase ADAMTS13 (79–81).

Plus fréquemment, ce déficit est acquis, à médiation immunitaire dans plus de 95% des cas et secondaire à une réponse auto-immunitaire par la présence d'autoanticorps contre l'ADAMTS13. Les auto-anticorps anti-ADAMTS13 sont divisés en deux catégories : inhibiteurs et non-inhibiteurs. Les anticorps inhibiteurs neutralisent l'activité protéolytique de l'ADAMTS13 et les anticorps non-inhibiteurs se lient à la protéase, ce qui accélère son élimination du plasma via des complexes immuns (82–85).

La classe ou les sous-classes isotypiques des auto-anticorps anti-ADAMTS13 ont également été étudiées. Les auto-anticorps anti-ADAMTS13 sont principalement de l'isotype de l'immunoglobuline G (IgG), mais on trouve également des IgA et des IgM chez 20 % des patients atteints de PTT. Des titres élevés d'anticorps IgA anti-ADAMTS13 ont été associés à un pronostic plus défavorable, car ils étaient corrélés à une numération plaquettaire plus faible, à une gravité et à une mortalité accrue (86–88).

Auparavant, il était largement admis que les anticorps inhibiteurs étaient la principale cause du déficit en ADAMTS13, mais des études récentes ont démontré que la déplétion antigénique, responsable d'une diminution des taux d'antigène (Ag) de l'ADAMTS13 chez la plupart des patients, contribuait également de manière significative au déficit (89). Dans le plasma des patients atteints de PTT, des niveaux variables d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 ont été détectés. Ceci indique que même une petite quantité de ces auto-anticorps peut induire un déficit en ADAMTS13, indiquant une réponse immunitaire polyclonale. Cependant, le domaine spacer de l'ADAMTS13 a été identifié comme une région immunogène, car des anticorps anti-spacer sont présents chez la plupart des patients atteints (73).

Récemment, Roose et al. (2020) ont décrit des auto-anticorps anti-ADAMTS13 induisant la conformation ouverte de l'ADAMTS13 ont été identifiés. Ils modifiaient la conformation de l'ADAMTS13 en un état "ouvert" à partir d'un état natif "fermé", conduisant ainsi à l'exposition d'épitopes cryptiques dans la région du domaine spacer. Le rôle que jouent ces anticorps modifiant la conformation dans la physiopathologie du PTT et leur signification clinique sont encore en cours d'exploration (90,91).

Bien que les patients atteints de PPT aient développé une réponse immunitaire contre l'ADAMTS13, les mécanismes à l'origine de la synthèse d'anticorps antiADAMTS13, restent encore mal identifiés. Des facteurs, aussi bien génétiques qu'environnementaux, tels que le sexe féminin, l'obésité ou l'origine ethnique/race ainsi que la variation saisonnière peuvent prédisposer au PTT acquis (51,53,92).

L'antigène leucocytaire humain (**HLA**) est un facteur prédisposant bien établi pour les PPT acquis, en plus des facteurs environnementaux. Les allèles DRB1*11 et DQB1*03 du locus de classe II sont surreprésentés chez les patients blancs atteints de PTT, tandis que l'allèle HLA-DRB1*04 était protecteur. La fréquence de l'allèle HLA-DRB1*04 est nettement réduite dans les populations d'ascendance africaine, ce qui pourrait expliquer le taux d'incidence huit fois plus élevé de la PTT chez les noirs aux États-Unis (93,94). Contrairement aux patients blancs, les allèles HLA-DRB1*11 ou HLADRB1*04 n'ont pas eu d'effet prédisposant ou protecteur dans une population de patients japonais chez laquelle HLA-DRB1*, HLA-DRB3/4/5*, HLA-DQA1* et HLA-DQB* sont identifiés comme des facteurs potentiellement prédisposants (95).

D'autres études ont démontré une corrélation entre la présence de multimères de FVW et des niveaux plus élevés des C5b-9, C3a et C5a (96).

Alors que près de 100 % des patients atteints de PTT aiguë présentent des auto-anticorps anti-ADAMTS13 libres, des complexes immuns spécifiques de l'ADAMTS13 ont été trouvés chez 30 à 97 % d'entre eux, ce qui pourrait suggérer une activation du complément par les complexes immuns antigène-anticorps de l'ADAMTS13 (voie classique) ou par la voie alterne (97).

Le déficit en ADAMTS13 et le dérèglement du complément ont également des effets synergiques qui ont été mis en évidence dans un modèle de souris par Zheng et al (2019) (98). Les souris présentant une mutation ADAMTS13 homozygote ou hétérozygote hyperfonctionnelle du facteur H du complément (CFH) seules sont restées asymptomatiques. Cependant, les souris qui étaient à la fois ADAMTS13 homozygote et hétérozygote ont développé des signes cliniques de MAT.

Sur le plan clinique, il a également été signalé que l'activation du complément a été associée à une augmentation de la mortalité à la suite d'un épisode de PTT aigu (98). La signification clinique de l'activation du complément dans le PTT n'est pas encore claire, mais elle soutient l'hypothèse d'un "second coup" selon laquelle un autre facteur de stress physiologique, associé à une déficience sévère en ADAMTS13, est nécessaire pour induire le syndrome clinique (99,100).

Quoiqu'aucune infection bactérienne ou virale ne soit connue pour entraîner directement une PTT, le mimétisme moléculaire entre un agent pathogène (Influenza A, Helicobacter pylori, Brucella, Legionella, ...) et l'ADAMTS13 a également été proposé comme une possibilité d'évoquer une réponse immunitaire contre l'ADAMTS13 (78).

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparait 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 (101).

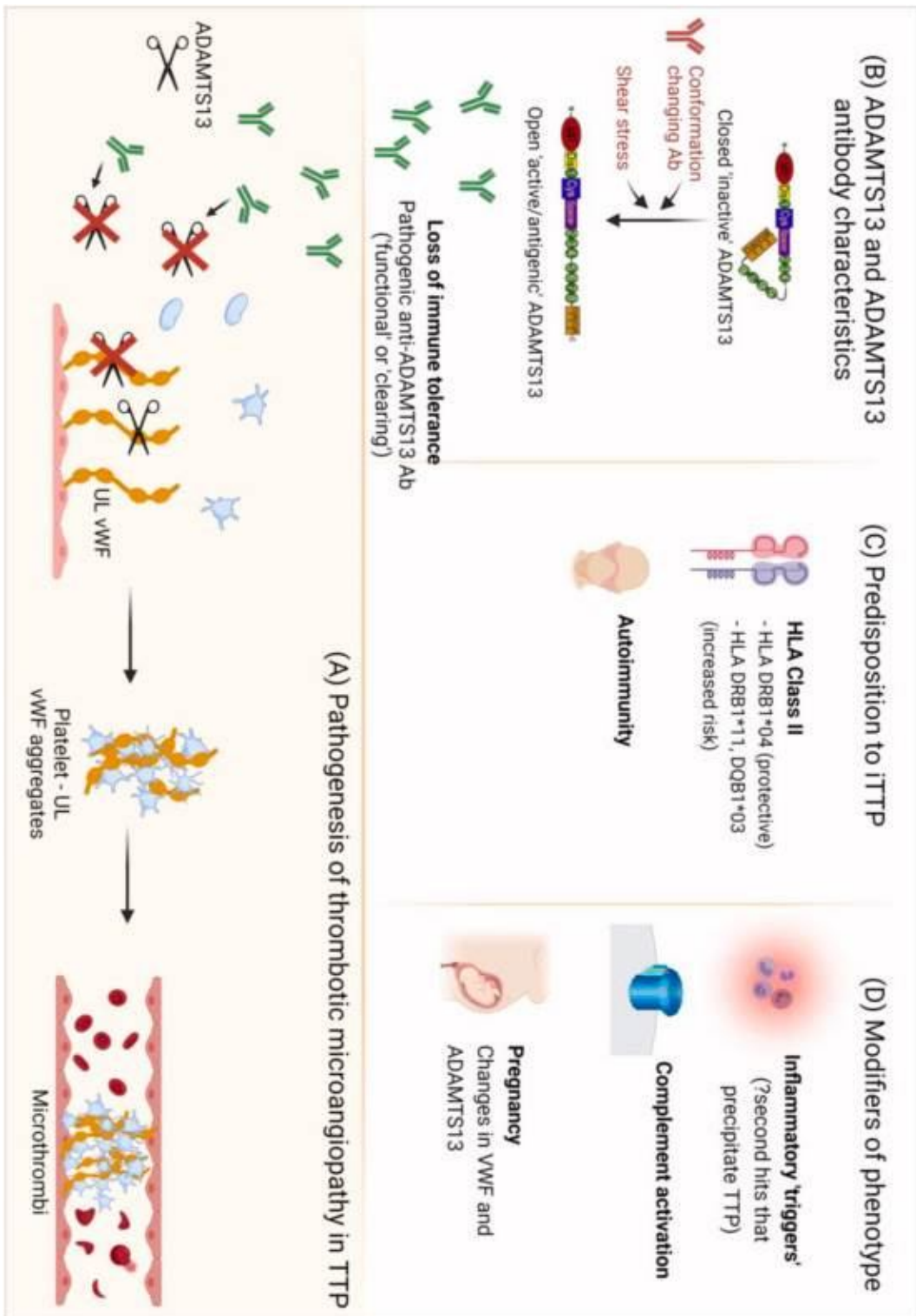


Figure 11: Nouvelles perspectives dans la physiopathologie du PTT à médiation immunitaire (61).

3. Forme héréditaire du PTT :

a. Généralités :

Le purpura thrombotique thrombocytopénique héréditaire ou congénital (PTTc) également connu sous le nom de syndrome d'Upshaw-Schulman (USS), est une MAT héréditaire autosomique récessive, qui peut se manifester par des épisodes aigus et par des rechutes fréquentes mettant en jeu le pronostic vital.

Le syndrome USS est dû à des mutations bi-alléliques du gène codant pour l'ADAMTS13. Il s'agit de mutations hétérozygotes composites ou plus rarement homozygotes (en particulier lorsqu'il existe une consanguinité familiale) réparties sur l'ensemble du gène ADAMTS13 et transmises sur un mode autosomique récessif (102,103).

À ce jour, plus de 200 différentes mutations chez 150 des patients ont été décrites. On distingue des cas avec des manifestations cliniques survenant durant la période néonatale ou la jeune enfance (early onset) et les formes survenant à plus de vingt ans (late onset), surtout chez les femmes, souvent lors de la première grossesse. Dans la plupart des cas, ces mutations entraînent un défaut de synthèse ou de sécrétion, mais elles peuvent également influencer l'activité de l'ADAMTS13 (78,79).

En l'absence d'ADAMTS13 fonctionnel, les larges chaînes multimériques du facteur von Willebrand ne sont pas clivées en chaînes de taille normale. Par conséquent, les plaquettes adhèrent à ces multimères hyperadhésifs, ce qui entraîne une thrombose microvasculaire occlusive (104).

b. Aspects moléculaires et corrélations génotype-phénotype :

Le PTT congénital (PTTc) est une maladie très rare, qui touche environ une personne sur 1 000 000. Sa rareté rend difficile l'élucidation des facteurs qui contribuent à sa présentation clinique et à son évolution complexe (81) .

Selon Yang et al. (2022) (105), plus de 150 mutations de gène d'ADAMTS13 ont été signalées dans le monde. Ces mutations sont diverses, tant par leur type que par leur localisation dans le gène, mais elles affectent largement l'activité ou la sécrétion de l'ADAMTS13 (105).

Cette grande variété de mutations est répartie sur toute la longueur du gène sans hotspot. Il s'agit de mutations faux-sens (substitutions) dans 70 % des cas et de mutations de terminaison (codons stop, anomalies du site d'épissage, insertions, délétions partielles) dans 30 % des cas (106).

Le début du gène code pour un peptide signal et un court propeptide à l'extrémité N-terminale, mais ce propeptide n'exerce aucun contrôle régulateur sur le repliement ou l'activité, à la différence des autres protéines de la famille ADAMTS. L'ADAMTS13 est constituée d'une structure multi-domaine avec les domaines N-terminaux (MDTCS) responsables de la protéolyse à travers une série d'exosites pour la liaison et le clivage du FVW, tandis que les domaines C-terminaux régulent la latence de la protéine. La forme circulante d'ADAMTS13 est la forme fermée avec une latence obtenue à la fois au niveau du domaine, dans le domaine métalloprotéase (MP) et au niveau de la protéine par l'interaction entre les domaines Spacer-CUB empêchant l'accès aux exosites.

Bien qu'aucune relation précise entre le génotype et le phénotype n'ait été établie, l'apparition précoce de la maladie semble être liée à des mutations de séquence plus précoces dans la région pré-spacer de l'ADAMTS13. Les résultats de mesure de l'activité résiduelle de l'ADAMTS13 de différents génotypes ont montré qu'une activité < 3% était corrélée à un âge plus précoce d'apparition de la maladie (78).

D'autres 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 (107). Cependant, cela n'explique pas entièrement les différences phénotypiques dans la PTTc, car des travaux ont montré que de nombreux patients homozygotes pour la mutation c.4143_4144dupA présentaient une activité ADAMTS13 < 1% avec des évolutions cliniques très variables (108).

La corrélation phénotype/génotype dans le PTT héréditaire demeure très difficile à analyser en raison du faible nombre de patients, de la multiplicité des mutations et de l'hétérogénéité de l'expression clinique (âge de révélation de la maladie, sévérité et fréquence des poussées...), cela même au sein d'une famille donnée. Néanmoins, alors que la première

poussée de PTTc a lieu le plus souvent dans la petite enfance (souvent dès la naissance), de très rares formes se révèlent à l'âge adulte et semblent être associées à une mutation particulière (**R1060W**).

Parmi les autres facteurs susceptibles de moduler l'expression des mutations d'ADAMTS13, citons certains polymorphismes d'ADAMTS13 et aussi des gènes impliqués dans la régulation du taux de FVW plasmatique (72).

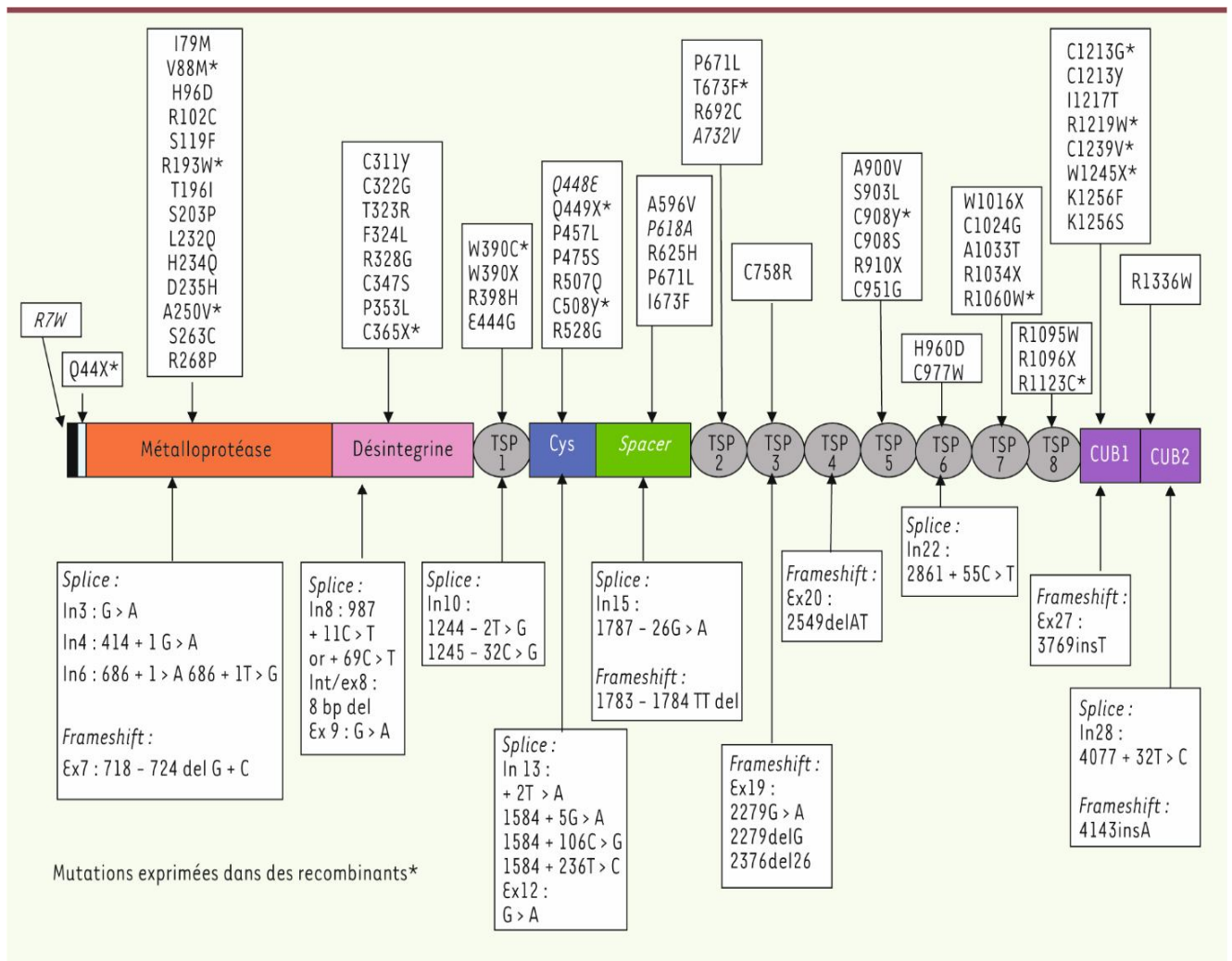


Figure 12: Mutations du gène d'ADAMTS13 dans le syndrome d'Upshaw-Schulman (forme héréditaire du PTT) (72) :

Une centaine de mutations du gène d'ADAMTS13 ont été décrites dans le syndrome d'Upshaw-Schulman. Ces mutations sont localisées sur toute la longueur du gène (absence de *hotspot*) et conduisent principalement à des substitutions d'aa ou à des codons *stop* (indiqués sur la partie supérieure de la figure). Elles consistent plus rarement en des délétions, insertions ou des mutations de sites d'épissage (indiquées sur la partie inférieure de la figure).

B. Syndrome hémolytique et urémique :

1. Définition :

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une MAT définie par une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique non-immune et une insuffisance rénale aiguë. C'est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant, touchant entre 0,2 et 4,28 personnes par 100 000 dans le monde. On distingue le SHU épidémique ou post-diarrhéique (SHU D+), et le SHU survenant en dehors de tout contexte de diarrhée appelé SHU atypique (SHUa) (109).

La forme la plus fréquente (environ 90% des cas de SHU) est associée à des infections par des bactéries productrices de toxines Shiga-like (SHU-STECC). Des cas plus rares sont déclenchés par *Streptococcus pneumoniae* produisant de la neuraminidase (SHU-pneumococcique) avec des variations saisonnières et augmentation des cas en été.

Le SHUa désigne une maladie primaire résultant de variantes génétiques du système du complément liées à un trouble de la régulation de la voie alterne du complément et d'altérations acquises. Le SHU atypique représente 5 à 10 % des SHU chez l'enfant, mais la majorité des SHU chez l'adulte. Des données récentes ont suggéré l'implication du système du complément dans la pathogenèse du SHU-STECC et du SHU-pneumococcique (110,111).

2. SHU typiques ou post-diarrhéiques :

Ce SHU, dit « typique », est associé à un épisode d'entérocolite hémorragique causé par une shiga-toxine produite le plus souvent par les bactéries *E. coli* (SHU STECC) ou *Shigella dysenteriae* dans les jours qui précèdent le tableau de SHU.

Les SHU liés à *E. coli* entérohémorragique représentent 95 % des SHU de l'enfant. Les cas peuvent survenir sporadiquement ou sous forme d'épidémies, le plus souvent d'ampleur limitée. La contamination se fait principalement par la consommation de produits laitiers, de viande, de charcuterie, ou par l'ingestion d'eau souillée mais également par le contact avec les animaux excréteurs, leur environnement et la transmission interhumaine (112).

La souche bactérienne d'E. coli de sérotype O157 : H7 est la plus fréquemment isolée, mais d'autres ont également été décrites. Les toxines sécrétées par les shigelles sont appelées shiga-toxines.

Les toxines sécrétées par E. coli ont des analogies structurelles avec les shiga-toxines, et sont, pour cette raison, appelées toxines Shiga-like (coombs). Deux types de toxines existent : SLT1 et SLT2. SLT2 est la toxine qui possède l'activité cytopathogène la plus importante.

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 (70).

La production de shiga-toxine, caractéristique des SHU STEC, représente l'élément clef de la physiopathologie des SHU STEC. La shiga-toxine est composée d'une seule sous-unité enzymatique active (A) associée à 5 sous-unités (B). On distingue classiquement deux types de shiga-toxines 1 et 2 codées par des bactériophages et qui présentent une homologie quasi complète avec la toxine de *S. dysenteriae*. Le récepteur de shiga-toxines 1 et 2 est le globotriaosylceramide (Gb3) exprimé à la surface des différents types de cellules rénales mais également dans d'autres organes.

Les entérocytes normaux n'expriment pas Gb3. On pense donc que la shiga-toxine traverse la jonction serrée de l'épithélium intestinal en se liant à Gb3 exprimé sur les cellules de Paneth, qui se trouvent dans les cryptes profondes de l'intestin grêle. Il est probable que les deux toxines sont véhiculées directement depuis le tractus digestif aux sites lésionnels, étant donné que la documentation d'une bactériémie à E. coli au cours des SHU STEC reste un phénomène marginal.

Ces toxines sont capables de se fixer à la surface des polynucléaires neutrophiles et des monocytes-macrophages qui participent ainsi à leur transport. Une fois internalisée au sein de l'endothélium, la toxine subit un clivage protéolytique au niveau de l'acide ribonucléique (ARN) de transfert sur les ribosomes, libérant ainsi la sous-unité A. Cette dernière exerce

alors un effet cytotoxique aux dépens de la sous-unité ribosomale 60s. Il en résulte une interruption du processus de synthèse protéique dans les cellules cibles, telles que les cellules endothéliales glomérulaires, et enfin, la mort cellulaire par apoptose (59,113).

Les shigatoxines peuvent aussi être cytotoxiques pour les cellules mésangiales et les cellules rénales tubulaires, participant ainsi à la gravité de l'insuffisance rénale.

Les toxines induisent également la production de chimiokines comme l'interleukine 18 (IL-18), le monocyte chimio-attractant protéine-1 (MCP-1) ainsi que des protéines d'adhésion (VCAM, PCAM-1 et ICAM) qui vont activer le recrutement leucocytaire. Ces phénomènes engendrent un véritable « switch » phénotypique des cellules endothéliales qui adoptent un phénotype pro-agrégant ; elles deviennent ainsi capables d'activer les plaquettes (114).

L'autre mécanisme par lequel les shiga-toxines participent à la survenue d'un SHU pourrait résulter de leur interaction avec le système du complément. Ainsi, le SHU lié à EHEC peut s'accompagner d'une activation du complément comme en atteste l'accumulation de C3 et les taux plasmatiques de Cb et de C5b-9 (deux produits de la voie du complément) dans le sang et sous forme de dépôts glomérulaires.

En plus de ses effets cytotoxiques, la shiga-toxine présente la particularité de fixer le facteur H du complément (CFH) ; régulateur crucial de la voie alterne de ce dernier, et de diminuer de l'expression de C5b-9, qui est un autre facteur régulateur du complément à la surface cellulaire.

De plus, la shiga-toxine 2 induit l'expression de la sélectine P à la surface des cellules endothéliales microvasculaires humaines, qui se lie au C3 et l'active par la voie alternative, entraînant la formation de thrombus dans un modèle murin de SHU-STEC. Enfin, des souris dépourvues du domaine lectine-like de la thrombomoduline, une glycoprotéine endothéliale ayant des propriétés anticoagulantes, anti-inflammatoires et cytoprotectives, présentent des dépôts glomérulaires de C3 plus élevés et une mortalité plus importante après injection intrapéritonéale de shiga-toxine 2 + lipopolysaccharides (LPS).

Une activation incontrôlée du complément conduirait à la formation du complexe terminal (ou complexe d'attaque membranaire) qui aggravent les lésions endothéliales. Ces résultats sont cependant essentiellement issus de travaux in vitro et méritent la confirmation sur d'autres modèles (115–117).

Certains SHU de l'enfant ont été associés à des infections à Pneumocoque. Ces SHU semblent liés à l'expression de l'antigène de Thomsen-Friedenreich (antigène T) à la surface des érythrocytes, des cellules endothéliales et des glomérules. Cet antigène, normalement recouvert d'acide sialique, serait démasqué par la neuraminidase sécrétée par le Pneumocoque, et par la suite reconnu par des IgM circulantes ; ce qui entraîne une agrégation plaquettaire ainsi que des lésions endothéliales et glomérulaires.

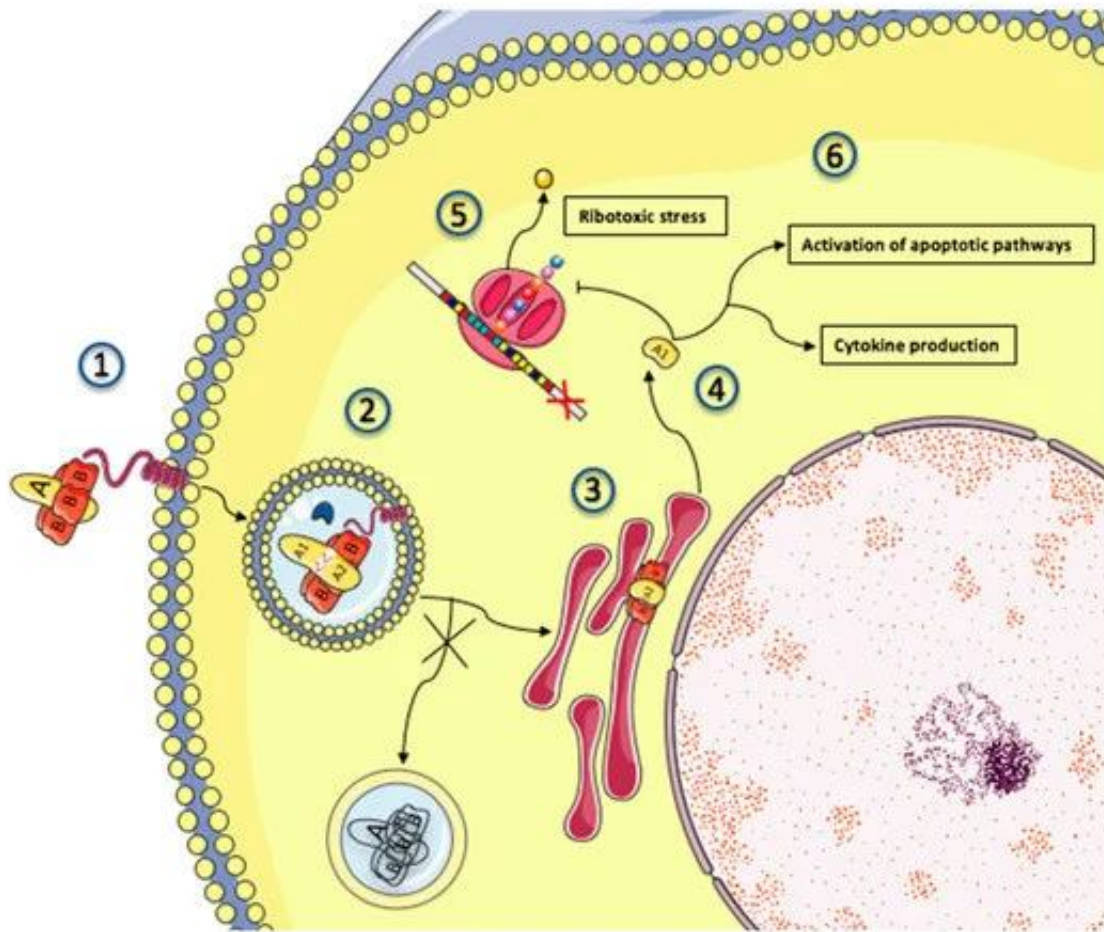


Figure 13: Représentation simplifiée du trafic intracellulaire et des mécanismes de cytotoxicité de la toxine shiga-like (113) :

- 1) La sous-unité B de la toxine shiga-like se lie au globotriaosylceramide (Gb3), présent dans les radeaux lipidiques à la surface de la cellule cible.
- 2) La toxine Shiga et son récepteur sont internalisés (endocytose), et la toxine Shiga est activée par le clivage de la sous-unité A en 2 fragments par la protéase furine (représentée par un croissant bleu).
- 3) La toxine de Shiga évite la voie lysosomale et est dirigée vers le réticulum endoplasmique (transport rétrograde) où la liaison disulfure est réduite.
- 4) La sous-unité A1 transloque dans le cytoplasme (transport antérograde) où elle peut exercer ses effets cytotoxiques.
- 5) Le fragment A1 transformé clive un résidu adénine de l'ARN 28S de la sous-unité ribosomale 60S, inhibant ainsi la synthèse des protéines.
- 6) La toxine Shiga active de multiples voies de signalisation du stress et d'apoptose, et est responsable de la production de cytokines inflammatoires par les cellules cibles.

3. SHU atypiques :

Dans le SHU atypique (SHUa) non précédé par une infection à entérobactérie sécrétrice de toxines, la pathogénie est différente. Celui-ci peut être génétiquement transmis et est alors souvent récidivant. Des progrès impressionnants ont été réalisés au cours de la dernière décennie, montrant que 4 protéines régulatrices de la voie alternative du complément, le facteur H du complément (CFH), la protéine cofacteur membranaire (MCP ou CD46), le facteur I (CFI), la thrombomoduline (TM), la diacylglycérol kinase epsilon (DGKE), deux protéines de la C3 convertase, le C3 et le facteur B (CFB), avaient un rôle dans la pathogénèse du SHUa (110).

Le SHU atypique est principalement causé par un dérèglement du système du complément. Environ 50 à 70 % des cas de SHUa présentent une anomalie génétique sous-jacente héréditaire ou acquise des protéines régulatrices de la voie du complément. Ces anomalies peuvent être caractérisées par une mutation de perte de fonction des facteurs régulateurs ou par une mutation de gain de fonction des facteurs effecteurs, dont les gènes sont localisés sur le chromosome 1 en position 1q32 (118,119).

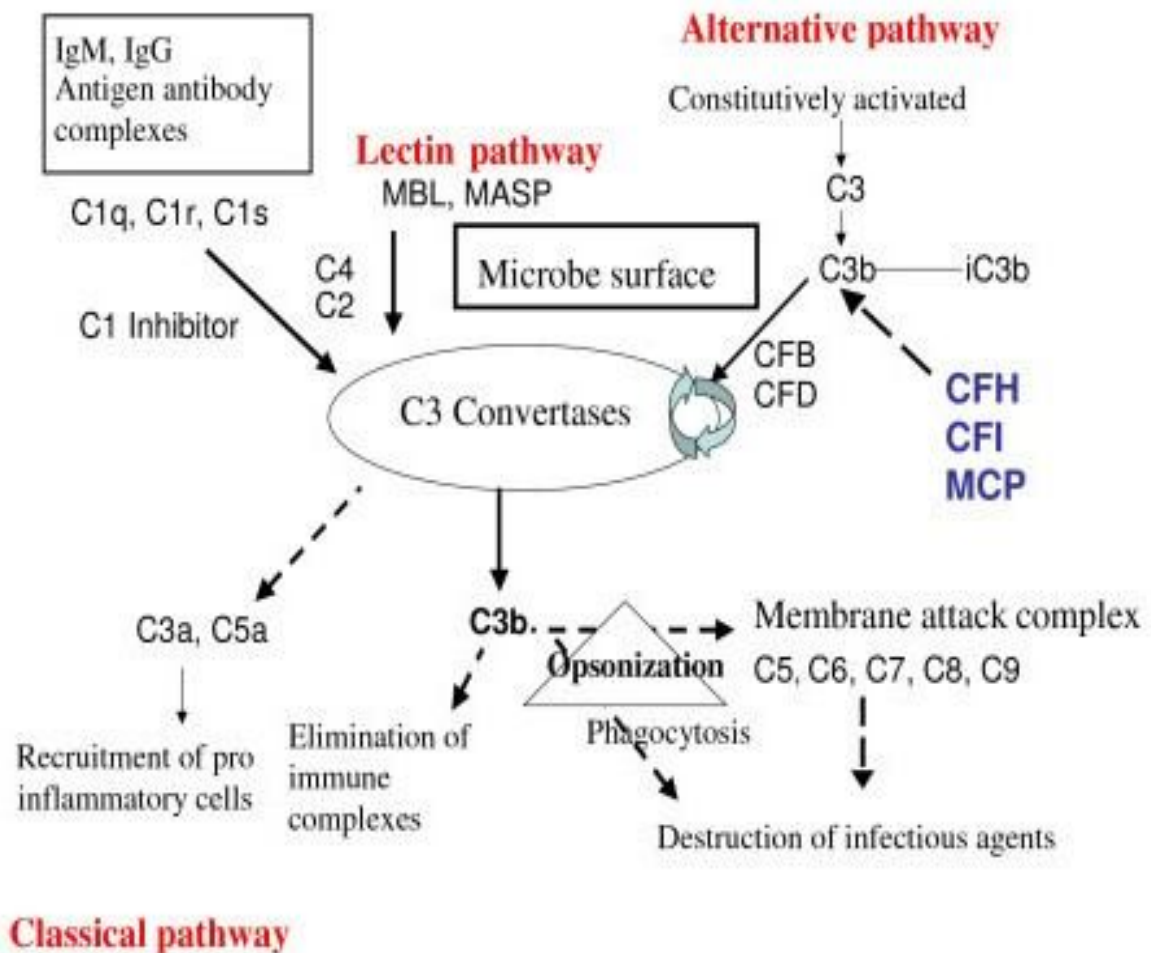


Figure 14: Les 3 voies d'activation du système du complément (110) :

Les voies classique, lectinique et alternative convergent au point d'activation du C3. La voie lytique conduit ensuite à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire qui détruit les agents infectieux. Les régulateurs de la voie alternative CFH, CFI et MCP coopèrent pour inactiver le C3b lié à la surface des cellules endothéliales, protégeant ainsi les cellules endothéliales de l'attaque du complément. CFH : facteur H ; CFI : facteur I ; CFB : facteur B ; CFD : facteur D ; MCP : protéine cofacteur membranaire.

Il existe 4 catégories physiopathologiques de SHUa selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent :

- les mutations inactivatrices des protéines régulatrices de la voie alterne du complément, à savoir le facteur H (CFH ; 20–30 % des cas), MCP (membrane cofactor protein ; 10 % des cas) et le facteur I (CFI ; 10 % des cas) ;
- les mutations de type gain de fonction des deux protéines de la C3 convertase, le facteur B (CFB ; 1 % des cas) et la protéine C3 (10 % des cas) ;
- les mutations de la TM (protéine de surface membranaire endothéliale) isolées ou en association avec d'autres types de mutations, notamment celles du diacyl glycerol Kinase epsilon (DGKE) et du cobalmine C ;
- la présence des auto-anticorps anti-CFH de façon prédominante chez l'enfant (11 % des cas chez l'enfant et 1 % des cas chez l'adulte) et de façon encore plus exceptionnelle des cas de SHUa liés à des anticorps anti-CFI rapportés (moins de 2 % des cas) (120).

Dans la grande majorité des SHUa d'origine génétique, il s'agit de mutations hétérozygotes de transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Un des 2 parents est porteur de la mutation (les mutations de novo sont exceptionnelles). Il est probable qu'à côté des mutations, d'autres facteurs de susceptibilité génétiques interviennent. Différents polymorphismes nucléotidiques affectant les CFH et MCP ont été proposés comme facteurs favorisant la survenue des SHUa.

Des mutations combinées (3 % des cas des SHUa) ont bien été décrites (120). Dans ce dernier cas, elles sont associées à une pénétrance accrue de la maladie. Par ailleurs, il existe de très rares cas de mutations homozygotes du facteur H ou de MCP identifiées dans des familles consanguines.

Les anticorps anti-CFH interfèrent avec la voie alterne du complément en interagissant avec différents épitopes du facteur H. Ils sont associés à une délétion homozygote de gènes associés au facteur H (CFHR1 et CFHR3) dans 90 % des cas. La relation entre ces anomalies génétiques et la présence d'anticorps anti-CFH n'est pas connue. La découverte d'auto-

anticorps anti-CFH ne s'accompagne pas d'autres manifestations auto-immunes en dehors de la détection d'anticorps antinucléaires. À ce jour, dans près 30 à 40 % des cas de SHUa, aucune cause n'a été identifiée (59,121,122).

Des auteurs ont montré que les cellules exprimant le TM mutant ont une capacité réduite à dégrader le C3b et à générer l'inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine qui clive le C3a et le C5a. Les niveaux de C3 sont diminués chez la moitié des patients mutés.

La perte de fonction de DGKE aboutit à l'accumulation en dérivés de l'acide arachidonique conduisant à l'activation de la protéine kinase C ; responsable d'un état prothrombotique et proinflammatoire. Les anomalies génétiques de la thrombomoduline, ainsi que la perte de fonction de la DKGE, entraînent une augmentation et une expression du facteur de von Willebrand (110,123).

Le déficit en cobalamine C est une cause rare de SHUa, dont la conséquence de différentes mutations homozygotes ou hétérozygotes composites affectant le gène MMACHC (methylmalonic aciduria cobalamin deficiency with homocystinuria) avec un mode de transmission autosomique récessif. Ces mutations se traduisent par l'hyperhomocystéinémie et l'accumulation d'acide méthylmalonique sanguin et urinaire (124).

Ces résultats illustrent le caractère multifactoriel de la maladie dans laquelle les anomalies génétiques complexes ne constituent pas le seul et unique déterminant. Néanmoins, la compréhension des voies du complément et la documentation des mutations génétiques ont permis aux chercheurs de prédire la progression de la maladie et de développer des thérapies mécanistiques ciblées.

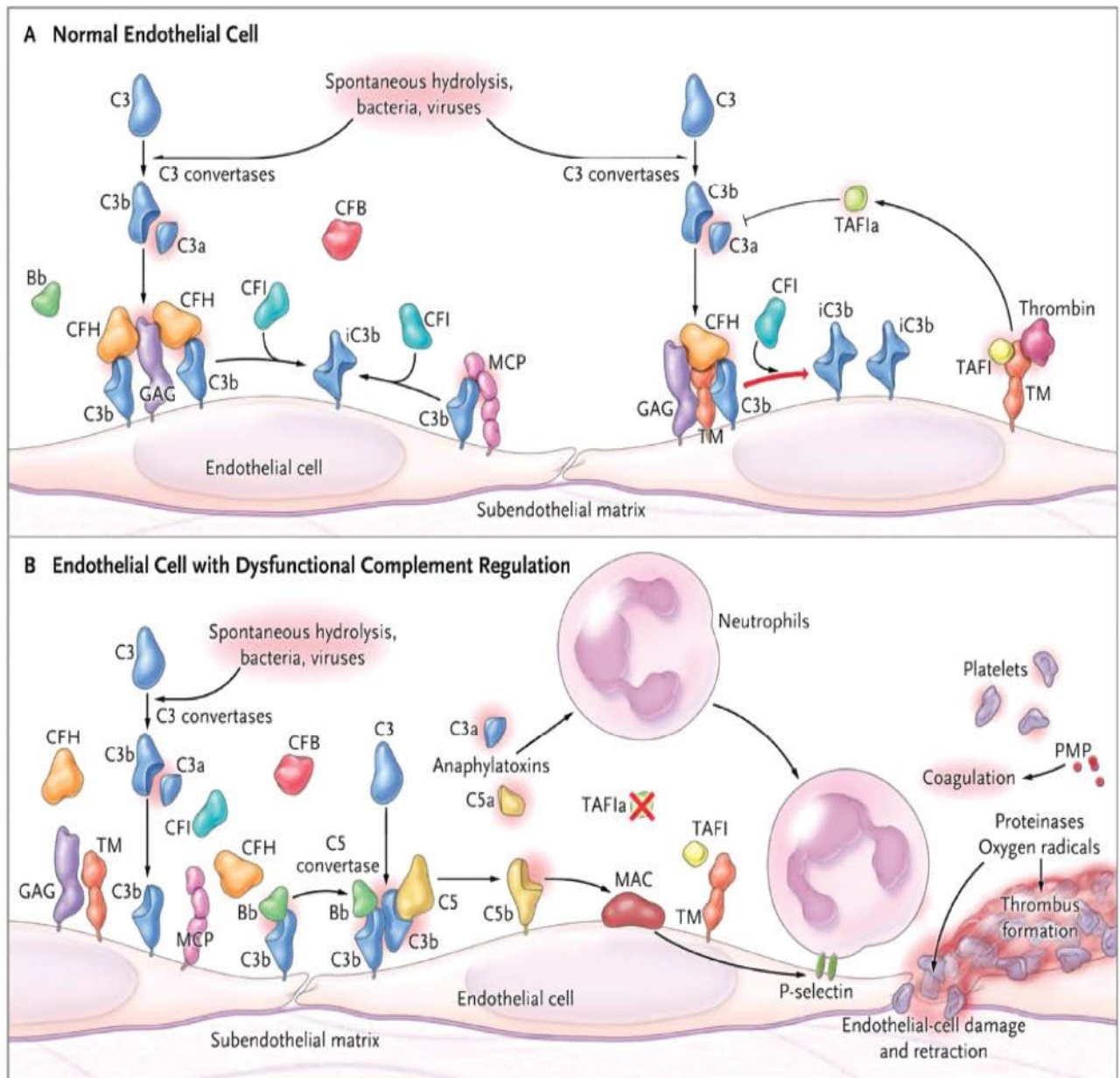


Figure 15: Mécanismes conduisant à une régulation altérée de la voie alternative dans le SHUa (125).

C. Microangiopathies thrombotiques secondaires :

Les MAT sont dites secondaires lorsqu'elles sont associées à un contexte spécifique responsable de leur survenue. Elles regroupent principalement les MAT associées à la grossesse, à un contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), aux cancers, aux médicaments, aux maladies auto-immunes ou une infection par le VIH et plus récemment par le virus SARS-COV-2.

Les MAT secondaires représentent un groupe hétérogène de maladies dont la présentation clinique est en fonction du contexte sous-jacent. Une meilleure connaissance de ces pathologies et de leurs mécanismes a un impact significatif sur la prise en charge et le pronostic (126).

1. Syndrome des MAT au cours de la grossesse :

La grossesse est une période à haut risque pour le développement de différents types de MAT(127). Trois syndromes majeurs doivent être recherchés : le PTT, le SHU et le syndrome de prééclampsie / hémolyse, tests de fonction hépatique élevés, plaquettes basses (PE/HELLP).

Elle est considérée comme un déclencheur reconnu du PTT à l'âge adulte chez les femmes présentant un déficit génétique en ADAMTS13. La plupart des cas de PTT héréditaire associés à la grossesse sont liés à un groupe de variants d'ADAMTS13.

La différenciation des MAT qui se manifestent pendant la grossesse peut s'avérer difficile sur le plan clinique, mais elle est essentielle pour assurer une prise en charge correcte en raison de l'impact sur les issues fœtales et maternelles (128).

a. Syndrome PE / HELLP:

Il s'agit d'une MAT plus spécifique de la grossesse puisque sa physiopathologie est en rapport avec le placenta. Le syndrome HELLP est précédé d'un tableau de pré-éclampsie et touche 2 à 7 % des femmes pendant leur grossesse. Elle est définie par la combinaison d'une hypertension (pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg) et d'une protéinurie (supérieure à 300 mg/j) survenant après 20 semaines de grossesse.

L'atteinte hépatique au cours du syndrome HELLP peut être grave et se compliquer d'un hématome sous-capsulaire du foie. Des cas de nécrose hépatocellulaire massive d'évolution fatale ont été décrits. Un tableau grave de PE peut être confondu avec une crise d'épilepsie et un syndrome HELLP (129).

Le syndrome PE/HELLP est plus fréquent que le PTT et le SHU, mais la plupart du temps, disparaît après l'accouchement. C'est une continuité de prééclampsie sévère et d'hypoxie et de facteurs anti-angiogéniques d'origine placentaire qui créent une dysfonction endothéliale généralisée. Des taux circulants élevés de médiateurs anti-angiogéniques, issus du trophoblaste, ont été détectés dans le syndrome PE /HELLP (130,131). Ces derniers empêchent leur liaison aux récepteurs innés des cellules endothéliales entraînant leur dysfonctionnement, et par conséquent une hypertension et une protéinurie.

Après l'accouchement et le retrait du placenta, leurs taux diminuent rapidement dans les jours qui suivent, aboutissant à une endothéliose glomérulaire et une occlusion microvasculaire rénale ; lésions caractéristiques du syndrome PE/HELLP (132).

Au-delà de l'activation de la coagulation, une dérégulation génétique de la voie alternative du complément est détectée chez 18% des patientes atteintes de pré éclampsie et 30% des syndromes HELP (133,134).

b. Purpura thrombotique thrombocytopénique :

Le PTT peut compliquer 1/25 000 à 1/198 000 grossesses (135). La grossesse est un déclencheur connu pour les déficits génétiques de l'ADAMTS13. Une proportion importante du PTT se produit au cours des deuxième et troisième trimestres, car l'activité ADAMTS13 diminue progressivement et se réduit à moitié à l'approche de l'accouchement (136). L'augmentation physiologique du FVW consomme l'ADAMTS13 pendant la grossesse ; et en raison de cette condition de demande accrue d'ADAMTS13 chez ceux qui ont un déficit basal, elle descend suffisamment pour que le PTT évolue (135).

Une mutation particulière, **R1060W**, a été rapportée comme caractéristique de ces PTT congénitaux révélés au cours d'une grossesse. Cette mutation est plus fréquemment retrouvée dans les pays occidentaux par rapport aux pays asiatiques. Une hypothèse pourrait être que

cette mutation s'associe à un taux résiduel d'ADAMTS13 suffisant pour prévenir des épisodes du PTT. Quoique, des taux importants de FVW dépasseraient les capacités limitées de clivage, aboutissant à un épisode aigu (137).

c. Syndrome hémolytique et urémique :

La grossesse est un facteur de risque du développement d'un SHU atypique chez des patients présentant des facteurs de susceptibilité. Le SHU obstétrical représente ainsi 10 à 20 % des cas.

Le SHUa est moins fréquent que les autres formes de MAT, il représente environ 16-20% des femmes atteintes et résulte principalement d'une anomalie du système du complément (138,139). Il survient le plus souvent à la fin du troisième trimestre ou pendant la période post-partum. Cependant, il peut survenir à tout moment de la grossesse et même être confondue avec le PE/HELLP (138,135). L'atteinte rénale est typiquement sévère, avec la nécessité de réaliser des dialyses chez plus de 80 % des patients.

Pendant une grossesse normale, de grandes quantités de complexes immuns sont produites car le trophoblaste fœtal est une source antigénique importante (140). La grossesse est une condition d'activité accrue de toutes les voies du système du complément, y compris les voies classique, lectinique et alternative, qui visent toutes à débarrasser la circulation maternelle des complexes immuns (141). Ainsi, le déficit génétique sous-jacent du système de régulation du complément ou des anticorps anti-complément devient cliniquement évident pendant la grossesse et la période post-partum (142). La période postnatale semble présenter un grand risque d'activité de la maladie (143,138).

2. Syndrome des MAT au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (126,144,145) :

La microangiopathie thrombotique associée à la greffe des cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est un syndrome d'activation anormale des cellules endothéliales présentant des caractéristiques du PTT et du SHU.

Les caractéristiques principales sont les lésions endothéliales et l'activation du complément, sans la déplétion de l'ADAMTS13 comme dans le PTT primaire. Par conséquent, cette pathologie tend actuellement à être individualisée, non seulement sur le plan thérapeutique et pronostique, mais aussi physiopathologique.

Divers facteurs déclenchants dans le processus de transplantation conduisent au développement d'une lésion endothéliale vasculaire systémique et à l'activation du complément qui s'ensuit, à la formation de thrombus riches en plaquettes et à une anémie hémolytique microvasculaire qui finit par entraîner un dysfonctionnement de l'organe final.

Une hypothèse à trois coups a été proposée : une prédisposition sous-jacente à l'activation du complément ou à une lésion endothéliale préexistante (coup 1), un régime de conditionnement toxique provoquant une lésion endothéliale (coup 2), suivi d'autres agressions, notamment des médicaments, l'alloréactivité et/ou des infections (coup 3).

L'accumulation des trois coups franchit un seuil qui déclenche l'activation de la cascade du complément et la formation de microthrombus.

Une grande variété d'infections causées par des agents bactériens, fongiques et viraux ont été signalées en association avec MAT associé à l'allogreffe des CSH. La maladie fongique invasive post-transplantation est liée à un risque accru de survenue de cette dernière.

Une association entre la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa) et MAT associé à l'allogreffe des CSH a été rapportée. Elle est liée au rôle potentiel des inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine A et tacrolimus) et/ou des inhibiteurs de la m-TOR utilisés pour la prévention cette maladie. Les lésions endothéliales peuvent être secondaires à leurs effets combinés avec des infections actives et à une chimiothérapie à forte dose ou des cytokines libérées pendant la prise de greffe.

Les chercheurs ont conclu que les lésions endothéliales peuvent résulter des cytokines circulantes dans le cas d'une GVHa de grade III-IV, de l'activation de la voie de la coagulation ou des lésions endothéliales directes causées par les cellules T cytotoxiques du donneur. D'autre part, d'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence de relations causales entre la GVHa et cette condition.

3. Microangiopathies thrombotiques au cours des infections :

Les infections sont reconnues comme des déclencheurs ou des causes de MAT depuis plus de 70 ans. Selon des études récentes, ces infections sont principalement dues à la Shiga-toxine sécrétée par E.coli (STEC) et autres bactéries, le Streptococcus pneumoniae, le VIH et plus récemment des études ont rapporté le rôle du coronavirus 2 (**SARS-CoV-2**) dans la survenue de cette maladie (146,147).

a. Microangiopathies thrombotiques chez le sujet infecté par le VIH :

Le syndrome de MAT est plus fréquent chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) que dans la population générale. Par conséquent, il est indispensable de réaliser une sérologie VIH chez un patient avec un diagnostic récent de MAT (126).

Différents mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'un syndrome de MAT chez les individus infectés par le VIH. Le premier mécanisme possible est la survenue d'autoanticorps anti-ADAMTS13 dans le cadre d'un PTT associé au VIH. Cette situation est particulièrement classique chez les patients positifs et jusqu'alors asymptomatiques, le PTT auto-immun est ainsi à considérer comme une des pathologies auto-immunes pouvant être favorisées par l'infection VIH (148).

La survenue du PTT-VIH+ en rapport avec l'apparition d'anticorps anti-ADAMTS13, arrive de façon prépondérante chez les patients les moins immunodéprimés, ayant un taux de lymphocytes T CD4+ en moyenne à 0,2 g/l. En outre, l'installation des manifestations auto-immunes semblent dépendre de la profondeur du déficit immunitaire et lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est supérieur à 0,2 G/l et la charge virale n'est pas contrôlée.

À l'inverse, la reconstitution immunitaire survenant après l'instauration d'un traitement antirétroviral permet la régression des manifestations auto-immunes en favorisant probablement la reconstitution des différentes sous-populations de lymphocytes T. Comme pour les thrombopénies immunologiques, des cas de PTT ayant guéri seulement après l'introduction d'un traitement antirétroviral ont été rapportés chez le patient infecté par le VIH (149,150).

Le dysfonctionnement endothélial dans la MAT associée au VIH avec une activité d'ADAMTS13 détectable, au cours duquel les cellules endothéliales acquièrent un phénotype pro-agrégant ; a été proposé comme le principal moteur de la maladie microvasculaire. Des études montrant un impact direct dû aux peptides des sous-unités du VIH sur les cellules endothéliales comme **Tat** ou la **gp120** (151).

Un certain nombre de déclencheurs secondaires de la MAT associée au VIH ont été proposés, notamment de multiples infections opportunistes, à titre d'exemple le virus de l'hépatite C, le cytomegalovirus, virus de l'herpès.

Récemment, la contribution d'autres facteurs innés, dont le système de complément, a également été mise en évidence. L'activation du complément, couramment associée à l'infection par le VIH, provoque également l'activation des plaquettes et le recrutement de leucocytes sur le site de l'inflammation, entraînant le développement d'une thrombose qui peut se présenter sous la forme d'une MAT.

De plus, les cellules endothéliales au cours de l'infection par le VIH subissent un processus de sénescence accrue, associé à une plus grande sensibilité aux cytokines pro-inflammatoires, favorisant également l'activation de l'endothélium (148,151).

b. Microangiopathies thrombotiques chez le sujet infecté par le virus SARS-COV-2 (Covid 19) (147,152):

L'infection par le coronavirus 2019 (**COVID-19**) s'est énormément propagée depuis sa première apparition en décembre 2019 avec plus de 100 millions de cas dans le monde et plus de 2 millions de décès. Elle s'est imposée comme une urgence de santé publique.

Le syndrome respiratoire aigu sévère au corona virus-2 (**SARS-CoV-2**), un virus appartenant à la famille des coronaviridae (groupe de virus à ARN simple, brin à sens positif). Il est responsable des maladies liées au COVID-19. Alors que l'on pensait initialement que la maladie se limitait aux voies respiratoires, on s'est rapidement rendu compte qu'il s'agissait d'une maladie multi-systémique ; surtout lorsqu'elle est sévère provoquant, notamment une MAT, une insuffisance rénale, un dysfonctionnement hépatique, des arythmies et une insuffisance cardiaque.

La maladie grave est plus fréquente chez les personnes âgées et chez celles qui présentent des comorbidités. L'infection par le SARS-CoV-2 dans la MAT peut agir, soit comme un déclencheur d'une condition préexistante, soit comme une cause directe de la MAT.

Bien que la physiopathologie ne soit pas encore entièrement comprise, il semble que les pics de glycoprotéine à la surface du SARS-CoV-2 engagent les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ECA-2) sur les cellules humaines.

L'engagement des récepteurs entraîne l'entrée du virus, sa réplication et une lyse cellulaire, ce qui déclenche un processus inflammatoire avec la libération de cytokines pro-inflammatoires et des réactifs de la phase aiguë (procalcitonine, protéine C-réactive, fibrinogène, etc.).

Chez certains patients, il s'ensuit un état d'inflammation "systémique" avec une tempête de cytokines exubérante, qui déclenche la coagulopathie associée au COVID-19. Dans les cas graves, les lésions endothéliales et la présence d'anticorps antiphospholipides sont associées à un temps de céphaline activée (TCA) prolongé dans les cas COVID-19, ce qui aggrave encore la situation, en particulier, chez les patients gravement malades et qui évolue vers un état de thromboses généralisées.

Comme pour d'autres infections, il a été supposé que le COVID-19 peut déclencher le PTT. En effet, des cas dus à des auto-anticorps dirigés contre l'ADAMTS13 ont été sporadiquement signalés chez les patients COVID-19, mais semblent être très rares par rapport aux autres formes de MAT. En outre, on pense que le COVID-19 peut démasquer un défaut associé du complément et déclencher un SHUA. Il peut provoquer soit une rechute d'un SHUA connu, soit la présentation d'un SHUA non diagnostiqué auparavant.

Il a été démontré que la voie alternative du complément est un facteur contribuant à la pathogenèse des maladies liées au COVID-19 et peut prédisposer aux MAT qui leurs sont associées.

Une thrombose microvasculaire dans la peau et les poumons associée à un dépôt de complexe d'attaque membranaire (Cb5-9), de CD4 et de mannan-binding lectin serine peptidase 2 (MASP-2) dans la microvasculature à l'autopsie ; confirme que les dommages endothéliaux médiés par le complément sont l'un des mécanismes potentiels de la pathogenèse des maladies liées au COVID-19.

Cependant, dans la majorité des cas publiés à ce jour, d'autres facteurs liés au COVID-19 peuvent également être impliqués dans la survenue des MAT. Par exemple, dans un sous-ensemble des cas rapportés, l'utilisation concomitante d'hydroxychloroquine pourrait provoquer une MAT d'origine médicamenteuse, ce qui a été souligné par d'autres auteurs. Un cas unique de coexistence d'une infection par le SRAS-CoV-2, d'une prise d'hydroxychloroquine et d'une grossesse, a également été signalé.

Un autre groupe de cas a été rapporté. C'est celui de la MAT associée au COVID-19 chez des patients avec des reins transplantés traités avec des inhibiteurs de calcineurine ou du sirolimus.

De plus, un cas de MAT a été décrit chez un patient atteint de COVID-19 et d'un cholangiocarcinome métastatique simultané traité par gemcitabine où la malignité et la gemcitabine pourraient être associées à la survenue de la MAT.

Enfin, il existe un rapport de MAT associée au COVID-19 dans lequel la crise hypertensive pourrait être une cause concomitante.

4. Microangiopathies thrombotiques chez les patients atteints de cancers :

La MAT peut être une manifestation de la tumeur maligne elle-même ou une complication de son traitement (153).

Un syndrome de MAT peut être observé au cours de différents cancers, mais la plupart des cas de MAT associées à un cancer ont été rapportés chez des patients atteints d'adénocarcinome produisant de la mucine et chez ceux présentant des tumeurs malignes disséminées. Elle a également été décrite dans des cas d'invasion isolée de la moelle osseuse par la tumeur (154).

Dans une étude approfondie de Lechner et al. (2012) (155), l'adénocarcinome a été présenté comme le sous-type histopathologique le plus fréquent chez les patients présentant une MAT associée à un cancer. Le carcinome gastrique était le plus fréquent (26,2 %), suivi par le cancer du sein (21,4 %), de la prostate (13,7 %) et du poumon (9,5 %) (155). Elle a également été signalée dans l'adénocarcinome pancréatique, le lymphome ainsi que d'autres affections malignes (**Tableau 1**) (156).

La physiopathologie des MAT au cours des cancers semble être liée en grande partie à des micro-emboles tumoraux métastatiques qui obstruent les vaisseaux de la microcirculation, favorisant ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. On pense que les cellules tumorales activent la cascade de coagulation directement par le biais du facteur tissulaire (FT) ainsi que par l'induction de cytokines inflammatoires. Les mucines sécrétées au cours de certains adénocarcinomes, favorisent l'expression de protéines pro-agrégantes et pro-coagulantes à la surface des leucocytes et des plaquettes (157).

Le dérèglement du complément a été associé à la MAT. L'activation directe du système du complément par la voie de la lectine, impliquant la sérine protéase de la lectine se liant au mannan, peut se produire dans la leucémie des cellules T adultes, où le galactose-mannose est exprimé sur la membrane de la cellule tumorale (158).

La chimiothérapie peut provoquer une MAT par deux mécanismes ; une réaction aiguë à médiation immunitaire ou une toxicité dose-dépendante. Les plus classiques sont la mitomycine C, la gemcitabine et les antagonistes du VEGF (159).

Tableau 1: Tumeurs associées à l'anémie hémolytique microangiopathique (153).

Les tumeurs solides	
Tumeurs gastro-intestinales	Cancer de l'estomac Cancer du côlon Carcinome du canal anal Carcinome appendiculaire métastatique
Cancer du sein	
Cancer du poumon	Adénocarcinome Carcinome épidermoïde Cancer du poumon à petites cellules
Tumeurs génito-urinaires	Cancer de la prostate Cancer ovarien Carcinome des cellules rénales Tumeur de la vésicule séminale
Cancers hépto-biliaires	Carcinome hépatocellulaire Cancer du pancréas Cholangiocarcinome
Tumeurs endocrines	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Pheochromocytome. Tumeur neuroendocrine. Adénome hypophysaire producteur de prolactine.
Autres	Sarcome de Kaposi. Carcinome d'origine inconnue.
Hémopathies malignes	
Lymphome non hodgkinien. Leucémie aiguë lymphoblastique. Syndrome myélodysplasique. Lymphome hodgkinien. Myélome multiple	

5. Syndrome des MAT associée à une prise médicamenteuse ou de toxique :

Il y a vingt ans, George et al. (1998) (160) ont introduit le terme "thrombocytopénie induite par les médicaments" (160). De nombreux médicaments peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome de MAT (**Tableau 2**).

Plusieurs cas atteints de syndromes de MAT, notamment le PTT et le SHU, ont été signalés comme ayant une étiologie médicamenteuse. De nombreux médicaments différents ont été suspectés d'être à l'origine de la MAT, y compris des vaccins, des médicaments complémentaires ou alternatives, des remèdes à base de plantes, des toxines et des substances illégales (161).

Différents médicaments utilisés en oncologie et en hématologie peuvent déclencher un syndrome de MAT. Les plus classiques sont la mitomycine C, la gemcitabine et les antagonistes du VEGF.

Les médicaments utilisés en chimiothérapie ont été les premiers à être impliqués dans l'apparition des MAT. La mitomycine C et la gemcitabine ont fait l'objet de nombreux rapports ; la mitomycine C est le plus classique d'entre eux, bien que son utilisation soit actuellement plus rare.

La fréquence de survenue d'une MAT après traitement par mitomycine C varie de moins de 2 à 10% et paraît dose-dépendante (au-delà de 50 à 70 mg). La mitomycine C diminue également la production de prostacycline par les cellules endothéliales en culture, ce qui participe à l'hyper-agrégabilité plaquettaire. Les concentrations plasmatiques de thrombomoduline, d'activateur tissulaire du plasminogène et de son inhibiteur (PAI1) sont élevées, comme dans le PTT et le SHU (162–164).

Des études ont rapporté la survenue de SHU induit par la gemcitabine ; la plupart des patients développent un SHU dans le un à deux mois suivant la dernière perfusion à une dose cumulative médiane de 20 g/m².

Cependant, un mécanisme immunoallergique a également été suggéré. Il se produirait en raison d'une activation incontrôlée de la voie alternative proximale du complément. Cela conduit à une augmentation du complexe d'attaque membranaire terminale donnant lieu à une activation des cellules endothéliales (165).

En outre, des cas de MAT aiguës et présumées à médiation immunitaire ont été rapportés avec l'Oxaliplatine. Des anticorps plaquettaires dépendants de l'Oxaliplatine ont été documentés chez des patients présentant une thrombocytopénie aiguë induite par cette dernière (159).

Les autres molécules chimiothérapeutiques qui ont été impliquées dans l'étiologie du SHU comprennent, le 5-fluorouracile, la bléomycine, le cisplatine, la cytosine arabinoside, la daunomycine, la désoxycoformycine et l'estramustine (166).

Les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) sont utilisés pour le traitement de diverses tumeurs malignes. De nombreux cas ont rapporté une MAT à la suite de l'utilisation du bévacicumab et l'Avastin1 ; qui sont des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le VEGF (167,168).

Ainsi, il a été décrit dans la littérature l'implication des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), qui sont efficaces dans le traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides et qui ciblent le VEGFR-1,-2, 3, notamment, sunitinib, sorafénib, pazopanib, axitinib. Or, le mécanisme n'est pas dose-dépendant, et l'arrêt du traitement permet le plus souvent une régression du tableau clinique (169).

De nombreux rapports impliquent la ciclosporine A et le tacrolimus dans l'apparition d'une MAT dose-dépendante (161). La plupart de ces rapports décrivent la MAT induite par les inhibiteurs de la calcineurine chez des patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes solides. La MAT induite par les inhibiteurs de la calcineurine affecte principalement les reins (170).

Les inhibiteurs de la cible mécaniste de la rapamycine (mTOR), peuvent également provoquer une MAT, plus fréquemment associée à l'administration de sirolimus ou de tacrolimus, que d'évérolimus.

Le tacrolimus est capable d'induire la libération de différentes cytokines activant l'endothélium. De plus, il favorise la libération de grandes quantités d'endothéline ; protéine responsable de la vasoconstriction de l'artère rénale afférente, entravant le passage des globules rouges et des plaquettes à ce niveau (171).

Des tableaux de MAT sous formes de PTT ont été décrits chez des patients traités par les antiagrégants plaquettaires de la classe des thiéno-pyridines : ticlopidine, clopidogrel et prasugrel. Les manifestations cliniques apparaissent typiquement 3 à 14 jours après l'administration du médicament.

En 2011, la **Food and Drug Administration** a comptabilisé 97 cas de MAT associées à la ticlopidine, 197 associés au clopidogrel et 14 associés au prasugrel. Les anticorps inhibent l'ADAMTS13, indépendamment du médicament ; ce qui suggère que ce sont des autoanticorps et non des anticorps immunoallergiques.

Par ailleurs des travaux ont mentionné la toxicité de la ticlopidine ou ses métabolites sur les cellules endothéliales, aboutissant à un processus d'apoptose. Le clopidogrel a plus de tendance pour un profil de SHU ; puisque l'activité ADAMTS13 est détectable et l'insuffisance rénale est sévère. Les mécanismes du syndrome de MAT associée à la prise de prasugrel restent encore mal compris (172).

L'utilisation intraveineuse d'oxymorphone et d'oxycodone ; opioïdes à libération prolongée et reformulés avec de l'oxyde de polyéthylène (PEO), peut provoquer la MAT induite par la prise d'un médicament ou d'un toxique chez de nombreux patients (173). De plus, la cocaïne et l'ecstasy ont aussi été signalés d'induire la MAT chez des usagers récréatifs (174,175).

Le développement de vaccins pour lutter contre le COVID-19 a été une réussite médicale remarquable. Cependant, cet effort mondial d'immunisation a été compliqué par un effet secondaire rare lié au vaccin. Il a été caractérisé par une thrombocytopénie et une thrombose en association avec des anticorps anti- facteur 4 activant les plaquettes ; définissant le terme « thrombocytopénie thrombotique induite par le vaccin (TTIV) ».

Des rapports de thrombose en relation avec la vaccination contre le SARS-CoV-2 ont commencé à apparaître fin février 2021. Des cas de TTIV ont été signalés presque exclusivement après les vaccins adénoviraux d'**AstraZeneca-Oxford** et de **Johnson & Johnson**, la plupart après la première vaccination. Cependant aucun rapport de cas confirmé n'a été publié après le vaccin à ARNm de **Pfizer-BioNTech** (176).

D'autres classes thérapeutiques ont été mentionnées dans la littérature à avoir un rôle potentiel dans l'apparition des syndromes de MAT tels les anticonvulsivants, les anticorps monoclonaux et les agents anti-infectieux comme les antibiotiques (169).

Tableau 2: Liste des médicaments impliqués dans les MAT (169).

Médicament	Type	Spécialité
Docetaxel Doxorubicin DCR-MYC Gemcitabine Oxaliplatine Pentostatine Vincristine	Chimiothérapie	Hématologie / Oncologie
Bevacizumab Ramucirumab Cetuximab Imatinib	VEGF, et des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)	
Cyclosporine Rapamycine Tacrolimus	Les anticalcineurines et les inhibiteurs de la mTOR	
Adalimumab Certolizumab pegol Emicizumab+aPCC Golimumab OKT3 Ustekinumab	Les anticorps monoclonaux	Hématologie/ Oncologie/ Rhumatologie
Cocaïne / Ecstasy Oxymorphone / Oxycodone Polyéthylène oxide (PEO)	Les Opioïdes et Drogues d'abus	Toxicologie
Valproate de sodium	Les anticonvulsivants	Neurologie
Ciprofloxacine Fluoroquinolone Métronidazole Pénicilline	Les anti-infectieux / antibiotiques	Les maladies infectieuses

II. Diagnostic différentiel (177):

Devant un tableau biologique pouvant évoquer une MAT, il faut chercher une autre cause de bicytopenie. Le diagnostic qui doit être absolument éliminé est un accès palustre ; car il mime parfaitement la symptomatologie biologique et clinique de la MAT. Tout patient ayant séjourné en zone endémique doit bénéficier d'une recherche de Plasmodium par frottis et goutte épaisse.

En réanimation, le principal diagnostic différentiel à envisager est celui de l'activation de la coagulation dans le cadre d'un sepsis. Ce dernier entraîne, dans 30 % des cas, une thrombopénie avec un certain degré d'hémolyse mécanique dont le traitement ne relèvera bien évidemment pas des échanges plasmatiques.

Les autres diagnostics différentiels majeurs sont :

- *Le syndrome d'Evans* qui associe anémie hémolytique auto-immune et purpura thrombopénique auto-immun. En général, il ne s'associe pas à un taux de schizocytes important. Néanmoins, il est impératif d'éliminer cette pathologie par la réalisation systématique d'un test de Coombs direct ;
- *La carence en vitamine B12* peut, en raison d'une hémolyse intramédullaire, ressembler biologiquement à une MAT avec des stigmates d'hémolyse et de nombreux schizocytes. Cependant, l'absence de réticulocytes et la mégalo-blastose redressent le diagnostic. Les autres diagnostics différentiels sont, en général, facilement confirmés ou infirmés par des examens biologiques simples.
- *La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)* s'associe à des troubles d'hémostase ; absents dans la MAT et ne comportant pas d'anémie hémolytique.
- *La cirrhose hépatique* entraîne souvent une thrombopénie chronique par hypertension portale et hypersplénisme. Elle peut s'associer à une anémie hémolytique soit auto-immune, soit par acanthocytose. Le test de Coombs est positif dans le premier cas et l'absence de schizocytes dans frottis sanguin, dans le second cas, redressent le diagnostic.

Enfin, l'anémie hémolytique mécanique des valves mécaniques cardiaques n'est pas associée à une thrombopénie.



***Partie 3 :
Du diagnostic à l'attitude
thérapeutique des syndromes
des MAT***

I. Diagnostic clinique et biologique :

A. Purpura thrombotique thrombocytopénique :

1. Aspects cliniques :

a. Forme auto-immune acquise du PTT :

Sur le plan clinique, le PTT est une maladie à début le plus souvent aigu et brutal. Une phase prodromique consistant en un syndrome grippal, une asthénie, d'arthralgies et de myalgies ou de douleurs abdominales/lombaires, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT (178).

Cliniquement, le PTT a été défini par une « pentade » qui associe cinq signes cardinaux : fièvre, anémie hémolytique microangiopathique, thrombopénie périphérique, troubles neurologiques et insuffisance rénale. Aujourd'hui, cette pentade semble obsolète, car plusieurs études de cohorte ont clairement démontré que ces 5 symptômes étaient présents chez moins de 10 % des patients présentant un PTT aigu.

Les signes presque constants du PTT sont : une thrombocytopénie sévère et une anémie hémolytique microangiopathique caractérisée par des schizocytes au frottis sanguin (**Figure 18**), souvent associées aux symptômes correspondants à une défaillance d'organes (51,179–183).

Les symptômes témoignant de l'ischémie des organes concernent principalement le cerveau ; 60 % des patients présentent des symptômes neurologiques au moment de la présentation, allant des céphalées et de la confusion avec obnubilation à l'accident vasculaire cérébral, au coma et aux crises d'épilepsie. Un déficit sensitif ou moteur à type d'hémiplégie, de dysarthrie, d'aphasie peut être observé. Les réflexes ostéotendineux sont souvent vifs (184,78).

La fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas. Elle pourrait être liée à la libération de substances pyogènes au cours de l'ischémie tissulaire, ou à un processus infectieux.

L'insuffisance rénale aiguë est inhabituelle dans le PTT. Les manifestations rénales dans le PTT sont modérées et consistent principalement en une protéinurie/hématurie isolées. Cependant, l'insuffisance rénale aiguë ne doit pas exclure le diagnostic de PTT car certaines études portant sur des patients atteints de PTT sévère ont rapporté 10 à 27 % de lésions rénales aiguës (185).

L'ischémie cardiaque est également fréquente chez 25 % des patients, allant d'anomalies électrocardiographiques isolées à l'arythmie et l'infarctus du myocarde (186). L'ischémie mésentérique provoque des douleurs abdominales, parfois, pseudo-chirurgicales, une diarrhée et des atteintes pancréatiques avec une hépato-splénomégalie. Dans des cas rares, une atteinte pulmonaire est observée avec une défaillance respiratoire. Aussi, des atteintes oculaires ont également été décrites (51).

Les manifestations hématologiques consistent en un purpura, des ecchymoses, des hématomes, voire un saignement viscéral ou cérébro-méningé, ou encore une asthénie évoquant un syndrome anémique. Quelquefois, ce syndrome peut être non associé à une défaillance d'organes, le PTT est alors purement hématologique (70).



Figure 16 : Purpura thrombotique thrombocytopénique pétéchiol (187).

En plus de ces manifestations spécifiquement liées à la dissémination des microthrombi généralisés, certains patients peuvent présenter d'autres signes liés à une autre situation clinique préexistante ou concomitante à la survenue du PTT. Ces PTT "non idiopathiques" représentent environ 50% de tous les PTT. Les conditions cliniques les plus fréquemment retrouvées sont les infections bactériennes et les maladies auto-immunes principalement le lupus érythémateux systémique (LES), mais aussi le syndrome des antiphospholipides et le syndrome de gougerot-sjögren (51,179,180).

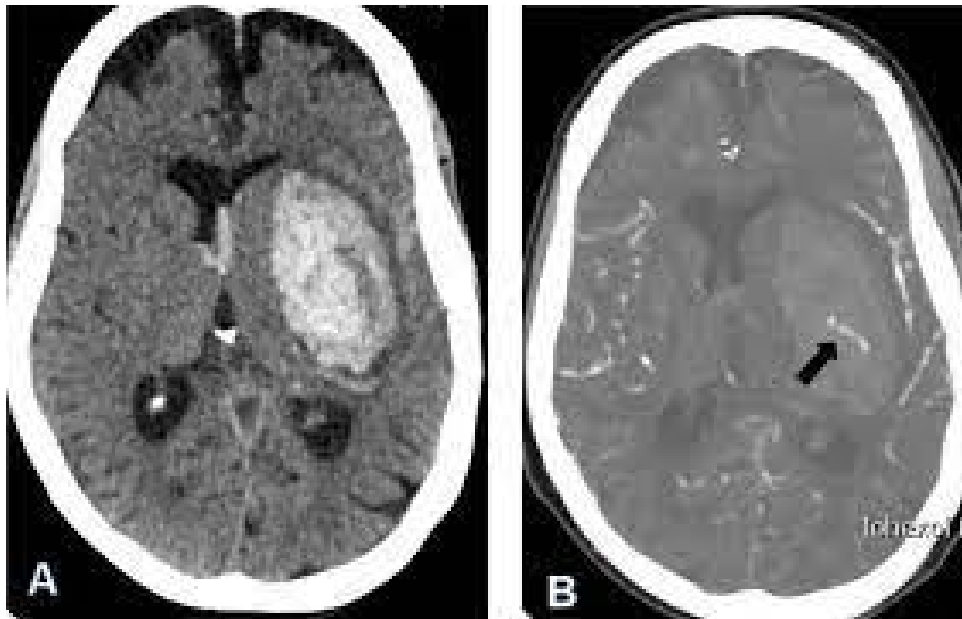


Figure 17: Hémorragies intracrâniennes (188).

b. Forme héréditaire du PTT :

Dans le PTT congénital ou syndrome d'Upshaw-Shulman, la première poussée de la maladie a lieu, en général, avant l'âge de 10 ans, parfois à l'adolescence et même dès la naissance.

En raison de leur rareté, les PTT pédiatriques sont souvent mal diagnostiqués (30 % des diagnostics initiaux sont des cas de SHU, de thrombocytopénie immunitaire, de syndrome de Vans ou d'hémopathie maligne), ce qui peut aggraver le pronostic (53,189).

Le début de la symptomatologie est assez stéréotypé. Il associe une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie (parfois profonde) et une atteinte rénale d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable). Un épisode infectieux peut déclencher un tableau de PTT congénital. Au début, les poussées sont totalement régressives ; mais, après quelques années d'évolution peuvent apparaître une insuffisance rénale chronique et une atteinte ischémique d'autres organes, notamment le cerveau en raison d'ischémies à répétition.

Généralement, l'atteinte hématologique est chronique et associe un fond d'hémolyse et une thrombopénie modérée. Chez le nouveau-né, l'hémolyse et la thrombopénie inexplicables motivent, parfois, une exsanguinotransfusion (72,190). En cas des MAT avec activité ADAMTS13 effondrée survenant dans un contexte de grossesse, le diagnostic est retardé. Elles constituent 20% des PTT congénitaux (137).

L'anamnèse familiale trouve parfois une certaine hétérogénéité des symptômes ou des tableaux d'hémolyse néonatale fatale dans la fratrie. Néanmoins, l'étude des parents asymptomatiques ne retrouve jamais de déficit sévère de l'ADAMTS13, ce qui suggère le mode de transmission récessif (191).

Tableau 3: Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT (137).

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

2. Diagnostique biologique :

a. Bilans standards (70,54,78):

La numération de la formule sanguine (NFS), montre une anémie profonde avec un caractère régénératif défini par un taux de réticulocytes supérieur ou égal à $120 \times 10^9 / L$. Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes (**Figure 18**), traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. Son apparition peut être retardée par rapport aux bicytopenies. Le frottis sanguin peut retrouver par ailleurs une anisocytose, une poïkilocytose, et une polychromatophilie. Cependant, l'absence de schizocytes n'élimine pas le diagnostic de MAT. Pour cela, il faut répéter fréquemment la recherche de schizocytes avant de pouvoir considérer le résultat comme un faux-négatif. Sauf dans certains contextes auto-immuns associés, le test de Coombs érythrocytaire est négatif.



Figure 18: Frottis sanguin à la coloration MGG mettant en évidence la présence de nombreux schizocytes (192).

La thrombopénie est constante et souvent inférieure à $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$. C'est le premier signe biologique à apparaître. Elle est d'origine périphérique en rapport avec une consommation, illustrée par la richesse de la moelle en mégacaryocytes lors du myélogramme.

En plus de l'anémie hémolytique microangiopathique et de la thrombopénie de consommation, l'hémostase (temps de céphaline activée, temps de Quick, dosage du fibrinogène plasmatique, dosage des D-dimères) est souvent normale, hormis des D-dimères qui peuvent être discrètement élevés.

Les paramètres classiques de l'hémolyse montrent un nombre élevé de réticulocytes, une concentration sérique d'haptoglobine indétectable et un niveau élevé de lactate déshydrogénase (LDH) (marqueur de dommages tissulaires).

La fonction rénale peut montrer une protéinurie, une hématurie et, parfois, une augmentation des taux d'urée et de créatinine plasmatiques.

La recherche d'un processus infectieux, ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant, est systématique. En effet, une hyperleucocytose composée de polynucléaires neutrophiles est fréquente.

Une augmentation du taux de troponine cardiaque ($> 0,1 \mu\text{g/L}$) est présente dans jusqu'à 60 % des cas, la majorité d'entre eux ne présentant aucune atteinte cardiaque clinique. Des modifications de l'électrocardiogramme, principalement des troubles de la repolarisation, sont présentes dans 10 % des cas. Une imagerie par IRM est réalisée en cas d'atteinte cérébrale.

Des scores de prédiction du PTT ont été validés pour prédire un déficit acquis en ADAMTS13. Ces scores comprennent la numération plaquettaire, le taux de créatinine sérique et la présence d'anticorps antinucléaires détectables ou de D-dimères, de réticulocytes et de bilirubine indirecte. Comme ces examens standards ne sont pas spécifiques au PTT et peuvent être présents dans le diagnostic différentiel divers du PTT, ils doivent être complétés par l'analyse de l'ADAMTS13, le seul marqueur sensible et spécifique du PTT.

b. Biomarqueurs d'ADAMTS13 :

Le diagnostic du PTT nécessite un indice de suspicion élevé. Un patient qui présente une thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique, avec ou sans lésions organiques, doit être examiné pour exclure le diagnostic.

La Société internationale de thrombose et d'hémostase a publié des guidelines qui recommandent l'utilisation de critères cliniques ou d'un score d'évaluation du risque (soit le **FRENCH** score, ou le **PLASMIC** score) ; pour évaluer la probabilité pré-test du PTT. Ainsi, si la probabilité préclinique de test est élevée (comme le score de FRENCH > 2.0 ou le score PLASMIC > 5), il faut envisager de faire un test d'ADAMTS13 et instaurer un traitement immédiat (193).

1) Mesure de l'activité d'ADAMTS13 :

Le dépistage de l'activité ADAMTS13 est le premier test à effectuer. Si l'activité ADAMTS13 est inférieure à 10%, le diagnostic de PTT est établi.

Plusieurs tests sont disponibles pour mesurer l'activité de l'ADAMTS13, qui consiste en principe à dégrader un substrat du FVW soit le FVW natif (molécule entière ou FVW full-length) purifié à partir de plasma humain ou recombinant ; soit de courts peptides synthétiques de FVW (substrat minimal pour ADAMTS13 composé d'une séquence de quelques acides aminés incluant le site de clivage par ADAMTS13) (83,194).

Les tests cliniques couramment utilisés pour l'activité de l'ADAMTS13 comprennent le test FVW73 par transfert d'énergie par résonance de fluorescence, le test chromogène basé sur le test immuno-enzymatique (ELISA), le test par spectrométrie de masse avec désorption/ionisation en temps de vol par laser amélioré en surface (SELDI-TOF), par électrophorèse, par réduction de la liaison au collagène ou par réduction de l'agglutination plaquettaire induite par la ristocétine.

Bien que de nombreux tests ont été développés, le test FVW73 est le plus couramment utilisé en milieu clinique et est considéré comme méthode de référence pour la mesure de l'activité de l'ADAMTS13.

Ces tests semblent avoir une sensibilité analytique de 0,1 à 10 U/dL (ou 0,1 % à 10 %). C'est pour ça que 10 U/dL (ou 10 % de la normale) a été utilisé comme seuil par l'Organisation mondiale de la santé (normal = 100 %) (78,193).

Pour toute méthode utilisée, une activité d'ADAMTS13 normale se situe dans un intervalle entre 50 % et 150 % (exprimées par rapport à un mélange de plasmas normaux). De manière synthétique, il apparaît que toutes les méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 ont une sensibilité et une spécificité excellentes dans la zone de pertinence clinique pour le diagnostic positif de PTT (83).

2) Évaluation de l'antigène d'ADAMTS13 :

L'antigène ADAMTS13 peut être mesuré par ELISA mais cela ne fait pas encore partie de la pratique clinique de routine. Ce test utilise des anticorps anti-ADAMTS13 polyclonaux ou monoclonaux. Les normes de l'antigène d'ADAMTS13 plasmatique sont comprises entre 700 et 1400 ng/ml (195).

Une étude récente a évalué la valeur pronostique des titres d'autoanticorps anti-ADAMTS13 et des niveaux d'antigène chez les patients atteints de PTT. Les patients, dont les niveaux d'antigène ADAMTS13 se situaient dans le quartile le plus bas, semblent avoir un taux de mortalité plus élevé que ceux du quartile le plus élevé (18,4 % contre 3,8 %) avec un taux d'antigène >11 %.

Ceux qui se trouvaient dans le quartile le plus bas d'antigènes et le quartile le plus élevé d'anticorps avaient le taux de mortalité le plus élevé, soit 27 %. Cela suggère que ce test pourrait avoir une certaine valeur pronostique et qu'il pourrait être intégré dans la pratique clinique à l'avenir (196).

3) Auto-anticorps anti-ADAMTS13 :

Les auto-anticorps anti-ADAMTS13 inhibiteurs qui agissent en inhibant directement le site catalytique d'ADAMTS13, sont également détectés à l'aide de tests fonctionnels (les échantillons de plasma testés sont incubés avec du plasma humain standard avant la mesure de l'activité ADAMTS13 résiduelle) (197,198).

Le test fonctionnel détecte le titre d'auto-anticorps inhibiteurs contre l'ADAMTS13 et peut-être d'autres inhibiteurs non associés à l'anticorps, comme la bilirubine, l'hémoglobine, et les peptides neutrophiles. Cependant, le test d'ELISA détecte les IgG polyclonales anti-ADAMTS13 ; ce qui semble être plus sensible qu'un test fonctionnel.

En plus de son rôle diagnostique, la présence d'inhibiteurs de l'ADAMTS13 en rémission indique un risque 3 à 4 fois plus élevé de récurrence de PTT. Le rôle de la détection des inhibiteurs pendant un épisode aigu pour prédire la mortalité et la gravité de la maladie est toujours controversé (193).

4) Séquençage du gène d'ADAMTS13 :

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

L'exploration génétique d'ADAMTS13 sera envisagée si l'activité d'ADAMTS13 reste <10% en rémission (en l'absence d'anticorps anti-ADAMTS13 détectables) (83).

En conséquence, des résultats fiables de la recherche d'ADAMTS13 ne peuvent généralement pas être disponibles en urgence. Dans la majorité des cas, l'indisponibilité des données ADAMTS13 en urgence ne doit pas retarder la prise en charge initiale. En effet, après avoir prélevé rapidement un échantillon de sang chez le patient pour une recherche ultérieure d'ADAMTS13 (afin d'éviter toute interférence avec l'ADAMTS13 fourni par le TPE), les praticiens n'utilisent que des arguments cliniques pour initier le traitement de première intention en urgence. En d'autres termes, la prise en charge thérapeutique urgente est généralement décidée sur la base des symptômes cliniques du PTT et non sur la base des résultats de l'ADAMTS13.

Cependant, la recherche de l'ADAMTS13 reste cruciale pour confirmer définitivement le diagnostic de PTT (199).

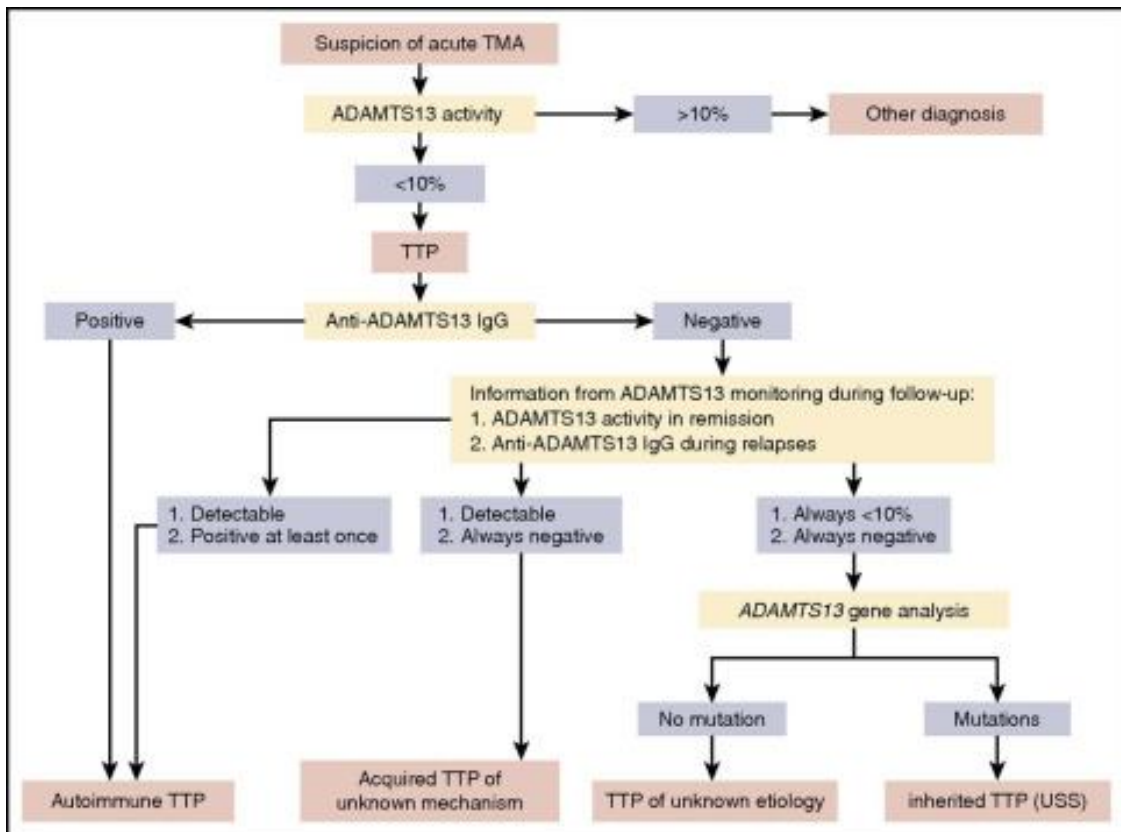


Figure 19: Arbre décisionnel. Exploration biologique d'ADAMTS13 devant une suspicion de PTT (54).

- *Récapitulatif :*

Devant une suspicion clinique de PTT en poussée, la mesure de l'activité d'ADAMTS13 est effectuée en première intention.

En cas d'une activité d'ADAMTS13 inférieure à 10 %, une recherche d'autoanticorps est justifiée en deuxième intention : titrage des IgG anti-ADAMTS13 et recherche d'une activité inhibitrice circulante (AIC).

En cas de positivité des IgG, le diagnostic de PTT acquis est établi. Dans le cas contraire, IgG négatives, l'activité d'ADAMTS13 doit être mesurée en rémission.

Si l'activité d'ADAMTS13 est effondrée en rémission, une recherche d'auto-Ac doit être à nouveau réalisée avant de prescrire une étude génétique d'ADAMTS13.

En effet, dans certains cas, les auto-Ac anti-ADAMTS13 deviennent détectables et le diagnostic de PTT acquis est alors hautement probable ; dans le cas contraire, le séquençage du gène d'ADAMTS13 est alors justifié.

Si des mutations bi-alléliques sont retrouvées, le diagnostic du PTT héréditaire est retenu.

Dans l'hypothèse où aucune mutation du gène d'ADAMTS13 ne serait retrouvée, le PTT acquis se relève alors d'un mécanisme inconnu.

B. Syndrome hémolytique et urémique :

1. Aspects cliniques :

Dans toutes les formes de SHU, l'insuffisance rénale domine le tableau. L'hypertension artérielle, souvent sévère, est classique lors du diagnostic. Elle est plus fréquente et plus sévère que dans le PTT. À l'inverse, les signes neurologiques sont moins fréquents et sont classiquement rattachés à l'hypertension artérielle, voire à des troubles métaboliques.

Dans le SHU épidémique, le tableau clinique est précédé de quelques jours par la survenue d'une colite avec diarrhée, souvent sanglante après 3 à 8 jours d'incubation. Elle s'associe à des douleurs abdominales. Environ la moitié des patients présentent des nausées et/ou des vomissements.

Dans les SHU atypiques, un processus infectieux pourrait jouer le rôle de facteur déclenchant. Chez l'adulte, un contexte de pathologie auto-immune, une prise médicamenteuse, ou une grossesse sont parfois retrouvées. On distingue classiquement les SHU primitifs, survenant sur des reins antérieurement sains, et les SHU secondaires, survenant sur une néphropathie sous-jacente (200).

L'atteinte rénale, est le signe caractéristique du SHU et très fréquente au cours du PTT. Elle associe une hématurie microscopique (plus rarement macroscopique) et une protéinurie. L'insuffisance rénale aiguë, typiquement oligo-anurique, est associée habituellement à une hypertension artérielle (HTA) sévère et d'un syndrome œdémateux. L'HTA complique 10 à 20 % des cas des SHU de l'adulte (201).

Les manifestations hématologiques se caractérisent par une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes et test de Coombs négatif, une faible numération plaquettaire, une augmentation du lactate déshydrogénase (LDH) et des taux d'haptoglobine très bas ; rarement à l'origine de syndrome hémorragique. Ces signes traduisent l'activation, principalement intra-rénale, de la coagulation. Une hyperleucocytose modérée est fréquente.

D'autres symptômes peuvent apparaître en rapport avec l'ischémie d'organes, tels que, des signes neurologiques à type de confusion, des déficits moteurs, des convulsions. Elles sont souvent en rapport avec l'existence de microthromboses cérébrales. Des signes d'atteinte hépatique et d'atteinte myocardique peuvent aussi être retrouvés (202).

L'examen du fond d'œil peut révéler un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennes et du vitré, ainsi un décollement rétinien. En outre, une insuffisance respiratoire aiguë en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires, un diabète par atteinte pancréatique, ou une rhabdomyolyse par atteinte musculaire sont possibles (203).

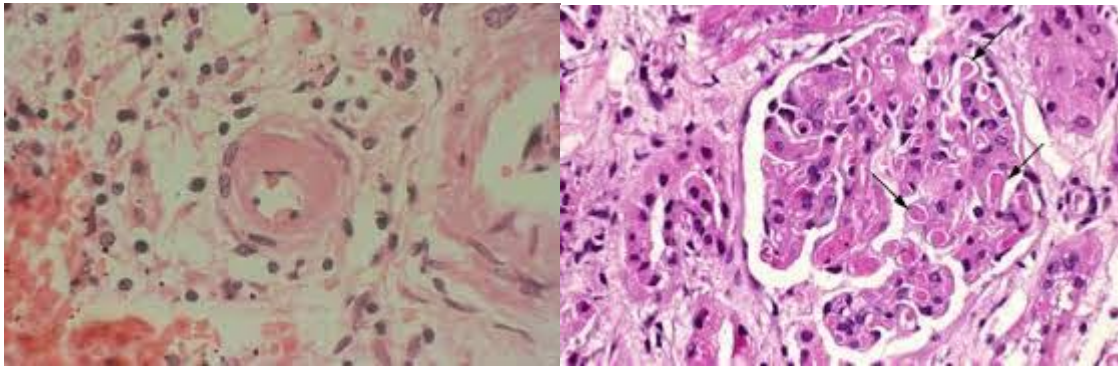


Figure 20 : Syndrome hémolytique et urémique en vue microscopique (204).

2. Diagnostic biologique :

Les examens complémentaires à réaliser sont les mêmes que pour le PTT. L'anémie du SHU a les mêmes caractéristiques. Cependant, la thrombopénie est aussi périphérique et significativement moins profonde que dans le PTT.

Les anomalies de l'hémostase se résument en une discrète diminution du fibrinogène et des facteurs V et VIII, et en une augmentation des produits de dégradation de la fibrine, de l'activateur tissulaire du fibrinogène et de son inhibiteur dans le sang et les urines ; témoignant d'une activation de l'hémostase par le facteur tissulaire au niveau du rein. Il n'y a pas de signe de CIVD. Les temps de Quick et TCA sont normaux (205–208).

Le dosage des composants C3 et C4 du complément et l'étude du complément hémolytique devraient être réalisés, au moins chez les patients atteints de SHU atypique. Ils peuvent mettre en évidence une hypocomplémentémie ; qui doit motiver la recherche d'un déficit en une protéine inhibitrice de la voie alterne du complément. Une baisse de ces composants a été observée chez certains malades, cela est peu fréquent mais de pronostic défavorable (209).

De même, l'étude de l'activité d'ADAMTS13, avec recherche d'inhibiteur, doit être effectuée. L'activité d'ADAMTS13 est, soit normale, soit moins détectable (> 20 % de l'activité normale) (72).

La souche bactérienne *Escherichia coli* O157:H7 est recherchée, ainsi que sa toxine. Cette dernière peut être mise en évidence par l'amplification du gène par PCR (polymerase chain reaction) dans les selles ou sur écouvillonnage rectal. L'infection à *E. coli* sécrétrice de shiga-toxine est documentée sérologiquement et/ou bactériologiquement chez environ 70% des enfants atteints de SHU post-diarrhéique. Le sérotype O157:H7 est retrouvé dans environ 80 % des cas.

En cas de syndrome infectieux, les prélèvements bactériologiques sont indispensables. Le test d'activation T est indispensable en cas de SHU lié au pneumocoque (72,210).

3. Anatomopathologie :

La biopsie rénale n'est pas systématique, surtout chez l'enfant, car le SHU parmi les causes les plus fréquentes de l'insuffisance rénale aiguë. Le tableau clinique et les circonstances étiologiques (le plus souvent un épisode diarrhéique) sont, à eux seuls, évocateurs du diagnostic. La biopsie peut être indiquée en cas de doute diagnostique chez l'adulte. Compte tenu de la thrombopénie, elle est souvent réalisée par voie trans-jugulaire. Elle est également réalisée lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal (211–213).

L'analyse histopathologique retrouve la présence de thromboses intraluminales au niveau des capillaires, sans réaction inflammatoire ni nécrose de la paroi des vaisseaux. Ces thrombus sont composés de plaquettes agglutinées et dégranulées et de fibrine polymérisée. Des dépôts abondants de PAI, inhibiteur de la fibrinolyse, peuvent être observés à l'immunofluorescence (214).

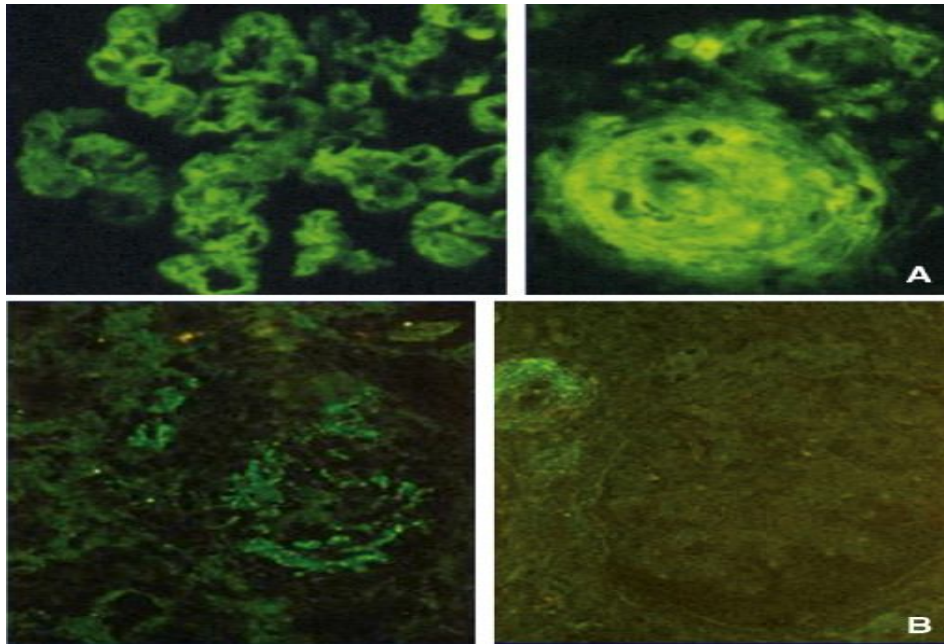


Figure 21: Immunofluorescence indirecte montrant les dépôts glomérulaires et vasculaires de fibrine (A) et de PAI (B) au cours du syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte (204).

Il existe une turgescence et des lésions des cellules endothéliales, avec des dépôts hyalins sous endothéliaux. On observe également un décollement de la cellule endothéliale de sa membrane basale, des lésions des cellules mésangiales, voire une mésangiolyse.

Dans les artérioles, on peut retrouver un épaississement des parois et des thromboses luminales. En immunofluorescence, des dépôts des IgG, des IgM et de complément sont présents de façon très inconstante (46,215).

L'atteinte glomérulaire pure semble être de pronostic plus favorable que l'atteinte glomérulo-vasculaire. Cette dernière se rencontre plus souvent chez les enfants les plus âgés et les adultes. L'insuffisance rénale séquellaire est fréquente. D'autres lésions, glomérulaires ou vasculaires chroniques, préexistantes, peuvent être découvertes à l'occasion du SHU et sont propres à chaque étiologie. L'existence, en revanche, d'une nécrose tubulaire aiguë sur la biopsie est de pronostic favorable (216).

Tableau 4 : Différences cliniques et biologiques entre le PTT et le SHU (217).

MAT	PTT	SHU
Atteinte Rénale	±	+++
Anémie	+++	++
Thrombopénie	100	50 à 60 au début
Haptoglobine	Diminuée	Diminuée
Fer sérique	Augmentée	Augmentée
LDH	Augmentée	Augmentée
Bilirubine	Augmentée	Augmentée
Fibrinogène	Normal	Normal
HTA	±	++
Atteinte neurologique	+++	±
Fièvre	++	±
Purpura	++	±

C. Microangiopathies thrombotiques secondaires :

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

1. Syndrome des MAT au cours de la grossesse :

Différents types de MAT peuvent se rencontrer au cours de la grossesse et du post-partum, comme le PTT, le SHU et le syndrome HELLP. Ce dernier est une forme de MAT plus spécifique de la grossesse et du post-partum, qu'il est parfois difficile de le distinguer du PTT et du SHU qui sont extrêmement rares pendant la période gestationnelle. Cette distinction peut se fonder sur l'atteinte hépatique et la coagulation intravasculaire disséminée, présentes dans le HELLP et absentes dans le PTT et le SHU (218).

Sur le plan clinique, le syndrome HELLP pose un problème de diagnostic différentiel avec le PTT et le SHU, puisque la prise en charge dans le premier consiste en une extraction foetale, alors que dans les autres il s'agit d'échanges plasmatiques.

Cependant, l'absence de critères diagnostiques spécifiques ne permet pas d'exclure que certains tableaux du HELLP puissent correspondre à d'authentiques PTT ou SHU, en particulier dans les formes graves (192).

La MAT réalise au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse un syndrome clinico-biologique très évocateur, associant cinq signes définissant la pentade classique.

Environ 10 % des cas de PTT idiopathique sont associés à la grossesse. L'âge gestationnel moyen au moment de l'apparition des symptômes est de 23 semaines, bien que dans d'autres études, le PTT était plus fréquent au cours du troisième trimestre(219).

Les femmes présentant un PTT pendant la grossesse se répartissent en deux groupes : celles qui présentent un PTT acquis, médié par les anticorps, et celles qui présentent un PTT congénital tardif se manifestant de novo pendant la grossesse.

Le diagnostic de PTT congénital est établi par une activité ADAMTS13 < 5% sans preuve d'un inhibiteur ou d'IgG anti-ADAMTS13 et est confirmé par une analyse mutationnelle du gène ADAMTS13 ; révélant une anomalie homozygote ou hétérozygote composée (83).

Une caractéristique importante du PTT congénital à apparition tardive est que l'anémie peut ne pas être considérée comme pathologique et que la thrombocytopénie peut atteindre des niveaux souvent observés dans la thrombocytopénie gestationnelle ou immunitaire.

Un interrogatoire plus poussé peut révéler des céphalées ou des migraines sévères (souvent spécifiques à la grossesse), une dépression ou des fausses couches antérieures ou un retard de croissance sévère.

La numération plaquettaire peut chuter brusquement. En règle générale, une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ justifie une nouvelle prise de sang, un dosage de LDH, d'haptoglobine plasmatique, test de Coombs et un dosage de l'activité ADAMTS13. Des niveaux normaux d'activité antithrombine sont utiles pour distinguer le PTT de la prééclampsie.

La présentation clinique du PTT congénital et acquis peut être similaire. Des caractéristiques plus "typiques" du PTT, telles que des symptômes neurologiques, des taux de troponine élevés et une insuffisance rénale, peuvent apparaître dans l'un des types de PTT (128,129).

Le SHU affecte principalement les primipares qui présentent une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie, une insuffisance rénale et une hypertension débutante au moins 48 heures après une grossesse ; par ailleurs normale. Les symptômes neurologiques sont moins fréquents et moins graves (218).

Dans une étude, le délai moyen d'apparition des symptômes était de 26,6 jours après l'accouchement, ce qui permet de distinguer le SHU des autres causes d'anémie hémolytique microangiopathique et de thrombocytopénie associée à la grossesse (220).

L'atteinte hépatique au cours du HELLP peut être grave et se complique d'un hématome sous-capsulaire du foie. Des cas de nécrose hépatocellulaire massive d'évolution fatale ont été décrits. Par conséquent, le diagnostic de MAT doit être envisagé dès qu'une hémolyse est associée à une thrombopénie sévère (11,192,221).

À ce jour, la clinique et la biologie standard ne semblent pas pouvoir distinguer clairement un PTT d'un syndrome HELLP sévère et seule l'étude de l'activité d'ADAMTS13 permet à posteriori de porter le diagnostic de PTT (192).

2. Syndrome des MAT au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques :

La MAT dans le contexte d'allogreffes des CSH est identifiée lorsque des patients présentent une anémie hémolytique microangiopathique, définie comme une anémie aiguë de novo et une thrombocytopenie non expliquée par un autre processus, une LDH et bilirubine élevées, des besoins transfusionnels excessifs et une schizocytose dans le sang (222,223).

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.

L'activité d'ADAMTS13 n'a pas d'utilité dans ce contexte puisqu'elle est quasi toujours détectable, à l'inverse du PTT. Le diagnostic de MAT en contexte d'allogreffe de CSH est souvent fait avec retard. Par conséquent, une suspicion de MAT doit justifier la mise en route d'un traitement, même si le diagnostic n'est pas certain, afin de ne pas risquer un retard dans la prise en charge. D'autres marqueurs comme une protéinurie et une hypertension artérielle, ainsi qu'une élévation des taux plasmatiques du complexe d'attaque membranaire peuvent se révéler utiles (224).

Le diagnostic de la MAT associée à la greffe des CSH requiert un indice de suspicion très élevé, en particulier pour la détection de l'atteinte de plusieurs organes, car les divers signes et symptômes de MAT liées à l'allogreffe des CSH peuvent être confondus avec d'autres complications courantes post-greffe, comme la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), les infections ou l'hypertension induite par les médicaments.

Le diagnostic tissulaire peut s'avérer difficile chez les receveurs de la greffe des CSH, en particulier les enfants, qui présentent un risque élevé de complications procédurales. C'est pourquoi il est essentiel de s'appuyer sur des critères cliniques objectifs et spécifiques à chaque organe pour reconnaître à temps une MAT après une greffe des CSH (225).

Bien qu'elle soit principalement associée à une atteinte rénale, l'atteinte endothéliale dans cette forme de MAT secondaire peut se produire dans plusieurs organes, une hypertension pulmonaire, un syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure typiquement chez des patients traités par anti-calcineurines, des atteintes digestives ainsi que des tableaux de polysérites ; ont également été rapportés (144).

3. Microangiopathies thrombotiques au cours des infections :

Le diagnostic de MAT au cours des infections repose principalement sur des signes et des symptômes non spécifiques. Il peut être déroutant chez les patients atteints de sepsis sévère, puisque ce dernier est responsable d'une hypoperfusion et de défaillances d'organes. La présence de schizocytes dans le frottis sanguin, bien qu'ils ne soient pas systématiquement présents, les lésions histopathologiques et la réponse aux échanges plasmatiques seront utiles pour établir le diagnostic (226).

Les patients atteints de PTT associé à l'infection par le VIH ont une présentation clinique proche de celle des patients ayant un PTT idiopathique, en particulier, la fréquence des signes neurologiques et de l'insuffisance rénale et la profondeur des cytopénies (227).

L'incidence d'un déficit sévère en ADAMTS13 au cours des MAT VIH+ est difficile à estimer dans la littérature. Elle peut varier en fonction de la technique utilisée pour étudier son activité (228).

Le début de la symptomatologie se caractérise par une installation brutale, tandis que chez les patients ayant une MAT avec activité ADAMTS13 détectable, le tableau s'installe plus progressivement, parfois sur plusieurs semaines. Dans ce cas, les cytopénies sont souvent multifactorielles.

En outre, un diagnostic de MAT doit inciter à rechercher systématiquement une infection par le VIH qui aurait pu être asymptomatique jusqu'alors. Ceci est en raison d'un déficit immunitaire moins profond chez les patients atteints de PTT-VIH+ que chez les patients atteints de MAT avec activité ADAMTS13 détectable (228,229).

Enfin, les MAT associées au VIH avec activité ADAMTS13 détectable s'associent à une insuffisance rénale plus importante. Certains auteurs ont d'ailleurs établi le diagnostic de SHU chez ces malades, en montrant que ces formes de MAT surviennent classiquement à un stade plus évolué de l'infection et s'associent à un pronostic plus sombre (230,231).

Par analogie avec le SHU atypique, il n'est pas exclu que le système du complément peut jouer un rôle dans la physiopathologie des MAT à activité d'ADAMTS13 détectable chez le patient infecté par le VIH. Cette hypothèse prometteuse reste à explorer (232).

Comme les autres syndromes de MAT, la MAT associée à COVID-19 est caractérisée par des entités pathologiques et cliniques clés. L'élévation marquée de la LDH et des D-dimères ainsi que la présence de thrombi dans la microcirculation malgré une anticoagulation, suggèrent qu'il est nécessaire d'explorer davantage les causes de la maladie systémique chez les patients infectés par le SARSCoV-2, et de considérer la MAT comme une cause possible et potentiellement traitable.

Une étude observationnelle prospective (233) a mis en évidence une élévation significative de la LDH chez les patients COVID-19 présentant une atteinte rénale aiguë évoquant une nécrose tubulaire aiguë (NTA) secondaire à une ischémie ou à une rhabdomyolyse (233). L'un des mécanismes possibles est la thrombose microvasculaire due à la MAT ; toutefois, l'étude n'a pas examiné les biopsies de ces patients, ce qui rend cette conclusion spéculative.

Une autre étude (234) d'autopsie réalisée en Chine a examiné l'histopathologie des reins de 26 patients atteints de COVID-19. Les résultats montrent une nécrose tubulaire proximale et l'obstruction de la lumière des capillaires par des agrégats d'érythrocytes (234). La plupart des publications parues jusqu'à présent font état d'une thrombose microvasculaire dans les poumons comme syndrome prédominant de la MAT chez les patients atteints de COVID-19 (235).

Bien qu'il soit souhaitable d'obtenir davantage de données probantes sur l'incidence du PTT chez ces patients, la rareté des rapports publiés rend difficile l'obtention de ces résultats dans un scénario réel (147).

4. Microangiopathies thrombotiques chez les patients atteints de cancers :

Selon le registre Oklahoma PTT-SHU, les patients atteints de MAT associée à un cancer peuvent présenter une dyspnée et une altération de l'état général en rapport avec la maladie de fond. L'atteinte cérébrale et l'insuffisance rénale en rapport avec la MAT sont rares. La durée des symptômes est plus longue ; en moyenne 21 jours par rapport à 8 jours chez les patients atteints de PTT associé à un déficit en ADAMTS13 (203).

L'atteinte pulmonaire caractérisée par une dyspnée, une toux et une radiographie pulmonaire anormale en est caractéristique. En revanche, il existe typiquement des érythroblastes circulants et une coagulation intravasculaire disséminée. Ces deux manifestations, assez caractéristiques car absentes dans les autres formes de MAT, doivent donc faire évoquer l'existence d'un cancer sous-jacent ; plus souvent étendu.

Une réaction leuco-érythroblastique et une élévation extrême de la LDH sont observées. La valeur médiane de l'activité ADAMTS13 est de 50 % chez les personnes atteintes. Le myélogramme peut d'ailleurs retrouver des cellules extra-hématopoïétiques (236,237).

Le syndrome de MAT peut régresser, le plus souvent transitoirement, pendant la période de contrôle de la pathologie tumorale sous-jacente sous chimiothérapie. Ainsi le pronostic de ces MAT est très sombre ; compte tenu de la tumeur sous-jacente qui est souvent disséminée, avec classiquement un décès dans les semaines suivant le diagnostic (238).

5. Syndrome des MAT associée à une prise médicamenteuse ou de toxique :

Le tableau clinique de ces MAT est en fonction de la toxicité au médicament qui est dose-dépendante et cumulative. Les manifestations hématologiques sous la mitomycine C sont habituellement présentes. Une hypertension artérielle pulmonaire, un œdème pulmonaire lésionnel et une détresse respiratoire sont classiques. À l'opposé, l'atteinte cérébrale et la fièvre sont rarement présentes.

Le tableau clinique est typiquement permanent et irréversible et le pronostic est généralement péjoratif. La présentation clinique de la gemcitabine est proche à celles des MAT associées à la mitomycine C (239).

Plusieurs mécanismes des MAT ont été observées après un délai variable suivant l'initiation du traitement anti-VEGF (de 1 jour à > 2 ans). La clinique est caractérisée par une hypertension artérielle, une protéinurie, et/ou une insuffisance rénale avec des lésions histologiques au niveau du rein, suggérant un effet de classe.

Les microthrombi s'observent exclusivement au sein des capillaires glomérulaires. L'insuffisance rénale est rare. Le mécanisme n'est pas dose-dépendant, et l'arrêt du traitement permet le plus souvent une régression du tableau clinique. Le pronostic global reste positif avec un traitement symptomatique qui doit comprendre l'arrêt du médicament (126).

II. Evolution-Pronostic :

Le PTT est un syndrome habituellement aigu mais dans 20% des cas, les malades présentent une réfraction du PTT, avec une absence d'amélioration de la thrombopénie après 5 jours de traitement (240).

Les patients souffrant de PTT peuvent avoir une ré-évolutivité précoce lorsqu'ils connaissent une diminution sévère de l'activité ADAMTS13, en particulier, ceux qui présentent une activité faible et persistante dans un délai de 30 jours après l'arrêt des échanges plasmatiques.

Les rechutes cliniques sont associées à un risque de décès, de complications de la plasmathérapie ou d'hospitalisation en soins intensifs, et leur prévention doit faire objet de préoccupation (86,241).

Après l'instauration rapide du traitement par échanges plasmatiques, le taux de survie moyen dans un premier épisode de PTT est de 80 à 90 %. Un âge plus avancé et un taux de LDH très élevé, ainsi qu'un taux de troponine cardiaque élevé au moment du diagnostic (supérieur à 0,25 ng/mL) sont associés au décès et à la rechute au traitement (186,242,243).

En dépit d'un examen physique rigoureux et de paramètres biologiques normaux (237), un rétablissement incomplet a été observé chez les patients atteints de PTT, altérant ainsi la qualité de vie chez ces malades (244). Les déficits neurocognitifs, l'hypertension artérielle et la dépression majeure seraient plus fréquents chez les survivants de PTT, ce qui explique une mortalité accrue chez cette catégorie (245).

De plus, les patients atteints de PTT sont également susceptibles de développer des maladies du tissu conjonctif associées (principalement le LED et le syndrome de Gougerot-Sjögren), qui nécessitent une exploration précoce au cours du suivi (246).

Le suivi à long terme des patients atteints de PTT, comprenant une consultation médicale, une biologie standard et une surveillance de l'activité de l'ADAMTS13 ; est également justifié par le risque de rechute de cette maladie. Ces rechutes résultent d'un déficit sévère en ADAMTS13 causé par la persistance ou la récurrence d'anticorps anti-ADAMTS13. Jusqu'à présent, l'ADAMTS13 est le seul marqueur biologique spécifique capable de prédire les rechutes du PTT pendant le suivi en rémission clinique (86,184,247).

Le pronostic du SHU de l'adulte dépend de l'étiologie. La récurrence est rare pour les SHU épidémiques. Tandis que, ceux liés à un déficit en facteurs régulateurs de la voie alterne du complément récidivent fréquemment et peuvent conduire à une insuffisance rénale chronique terminale (IRC). Le pronostic rénal est sombre chez les patients ayant une néphropathie sous-jacente. L'hémodialyse est nécessaire en l'absence de la récupération de la fonction rénale, et la transplantation rénale ne doit être envisagée qu'après un bilan approfondi (192).

Grâce aux progrès thérapeutiques, le pronostic des MAT a été transformé ces dernières années. Ceci a permis de passer d'une mortalité dépassant 90 %, à un taux de mortalité approximatif de 10 %. Le patient demeure exposé à long terme à de multiples complications à savoir des rechutes dans 35 % des cas, une insuffisance rénale chronique séquellaire et même des troubles cognitifs (217).

Le PTT est une urgence diagnostique et thérapeutique dont la démarche diagnostique ne doit pas retarder la mise en route du traitement. Pour cette raison, un groupe d'experts a rapporté la valeur supplémentaire de l'utilisation d'un modèle d'évaluation de la probabilité clinique ; tel le score PLASMIC (248) ou le score Bentley, et par conséquent ; toute stratégie diagnostique devrait commencer par une évaluation de la probabilité prétest du patient (69).

Le score PLASMIC permet de stratifier le risque de PTT chez les patients présentant une thrombocytopenie < 150 et des signes d'anémie hémolytique (schizocytes) sur frottis sanguin (249).

Tableau 5 : Le score PLASMIC prédit la probabilité d'un déficit sévère en ADAMTS13 chez un patient suspecté de PTT (250).

Parameter	Points ^a
Platelet count $<30 \times 10^9/L$	1
Combined hemolysis parameter Indirect bilirubin >2 mg/dL, OR Reticulocyte count $>2.5\%$, OR Haptoglobin undetectable	1
No active cancer	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

Abbreviations: INR, international normalized ratio; MCV, mean corpuscular volume.

^aScore <5 : low risk for severe ADAMTS13 deficiency, Score 5: intermediate risk, Score >5 : high risk.

Le score pronostique de ROSE & eldor vise à établir le pronostic d'un PTT au moment du diagnostic. Il permet d'évaluer les patients atteints du PTT selon quatre paramètres : les signes neurologiques cliniques qui vont de la confusion au coma ; l'insuffisance rénale évaluée par le taux d'urée, 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 (251). Le score minimum est de 0 et le maximum peut atteindre 8. Plus il est élevé, plus le taux de survie est faible (252).

III. Traitement des microangiopathies thrombotiques :

Les MAT nécessitent un diagnostic rapide et une prise en charge urgente, généralement en unité de soins intensifs si le taux de plaquettes reste inférieur à $50 \times 10^9 L^{-1}$. Ceci est en raison de la fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et de leur évolution potentiellement grave.

Le traitement des MAT comporte deux volets : symptomatique et étiopathogénique. Les échanges plasmatiques quotidiens représentent le traitement de première ligne de la phase aiguë et doivent être commencé dès que le diagnostic de PTT est établi ou fortement suspecté jusqu'à la rémission complète.

D'autres moyens thérapeutiques peuvent être envisager dépendamment de l'évolution clinique et de l'étiologie. Dans ce dernier cas, une conduite à tenir pratique pour les premiers jours de la prise en charge par les réanimateurs est recommandée avant qu'un contact avec un centre expérimenté dans cette pathologie soit avéré (253).

A. Échanges plasmatiques :

1. Elimination des MAT ne relevant pas des échanges plasmatiques (254):

Il est primordial de chercher l'étiologie une fois le diagnostic de MAT est posé, afin de préciser si celle-ci est secondaire à une cause identifiable relevant d'un traitement spécifique.

Face à un tableau biologique de MAT dans le cadre d'une grossesse et du post-partum, il faut savoir déterminer s'il s'agit d'une « authentique » MAT de type PTT/SHU ou d'une prééclampsie ou d'un HELLP. Dans cette dernière situation, l'extraction fœtale est le traitement d'urgence, et les échanges plasmatiques ne seront instaurés qu'en présence de signes neurologiques majeurs, ou en l'absence d'amélioration au troisième jour de la délivrance.

Ainsi, Il a été démontré que le PTT congénital ou syndrome d'Upshaw-Schulman ne nécessite pas d'échange plasmatique, et il peut se traiter par la transfusion de plasma frais congelé (PFC).

Les patients transplantés rénaux peuvent aussi présenter des stigmates de MAT au cours d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), d'une toxicité médicamenteuse. Après discussion avec un néphrologue transplanteur, il pourra être proposé la réalisation d'échanges plasmatiques, une modification du traitement immunosuppresseur ou un traitement spécifique du rejet.

Il n'est pas recommandé de réaliser des échanges plasmatiques pour les patients développant des signes de MAT après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le taux de mortalité reste très élevé chez ces patients malgré une plasmathérapie adéquate, qui est souvent attribuée à un sepsis sévère.

2. Plasmathérapie :

a. Principe du traitement :

L'échange plasmatique est une technique de circulation extracorporelle permettant de séparer le plasma du sang total du patient, puis à lui restituer ses propres globules rouges dans le produit de substitution d'origine humaine, constitué par le plasma d'un donneur.

Dans la MAT, les échanges plasmatiques (EP) est le seul traitement reconnu comme efficace. Il doit être commencé dès que le diagnostic est établi ou même suspecté. Il permet à la fois l'apport d'un grand volume 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 (192).

C'est en 1991 qu'une étude randomisée a comparé, pour la première fois, un traitement par du plasma frais congelé (PFC) seul versus un traitement par PFC associé à des EP, montrant ainsi la supériorité des EP sur la survie à 6 mois (79% vs 49% : $p < 0,002$) (255).

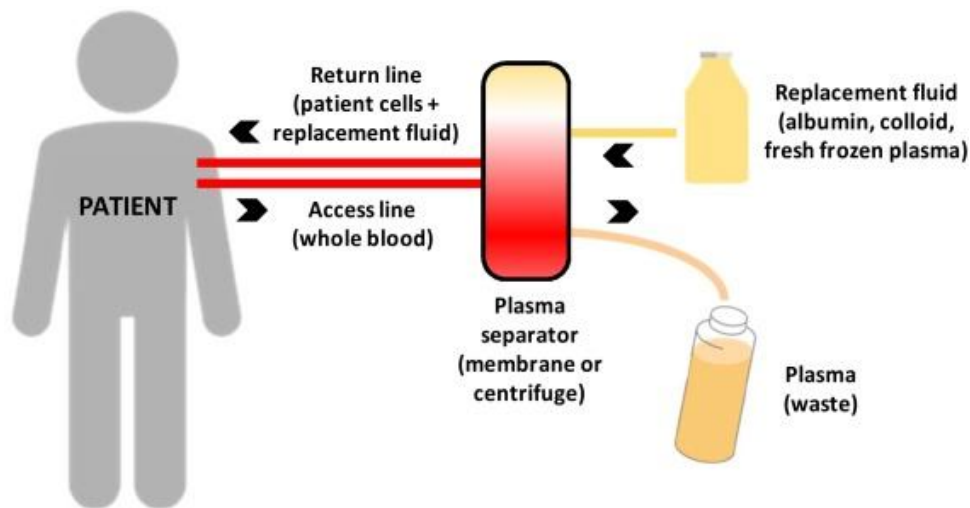


Figure 22 : Représentation schématique d'un échange thérapeutique de plasma (256).

b. Bilan pré-échange plasmatique :

Le bilan pré-échange plasmatique est nécessaire. Il consiste en un examen clinique complet, un ECG, une radiographie pulmonaire et un examen biologique (ionogramme sanguin avec une calcémie, un bilan de coagulation comportant un TP, un TCA, un taux de fibrinogène et une NFS).

De plus, tout élément pouvant évoquer un processus infectieux, l'existence d'une perturbation de la crase sanguine, d'une coronaropathie non stabilisée, d'un accident vasculaire cérébral récent, d'une instabilité hémodynamique, sont des contre-indications formelles à la réalisation de la séance des EP. Il n'est pas obligatoire de réaliser un bilan systématique post-EP en absence d'un évènement indésirable pendant de la séance. Le traitement devra être initié sans attendre les résultats des bilans effectués car les retards dans le traitement sont associés à une morbidité et une mortalité accrues (257).

c. Posologie et durée :

En général, un échange d'une masse plasmatique de 1,5 ce qui est égale à environ 60 ml/kg ; est effectué pendant les trois premiers jours, suivi d'un échange de volume plasmatique de 1 chaque jour en fonction de l'évolution.

Le traitement doit être poursuivi quotidiennement jusqu'à ce qu'une réponse clinique soit obtenue avec normalisation du chiffre plaquettaire (supérieur à 150 000 éléments/mm³ pendant au moins 48 heures) et une disparition de l'hémolyse ; maintenues pendant deux jours.

La durée du traitement est très variable, de ce fait, plusieurs dizaines de séances peuvent paraître nécessaires. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques doit être progressive. Cependant, cette attitude reste controversée, d'autant plus que l'utilisation croissante du Rituximab devrait mieux prévenir les complications. Une reprise évolutive doit motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens (192).

Une anticoagulation du circuit par l'héparine non fractionnée peut être utilisée pareille à une séance d'hémofiltration à une dose de 500 UI/h (254).

Différents substituts de plasma sont disponibles. Il existe les produits artificiels comme les cristalloïdes, les colloïdes et les produits naturels dérivés du sang à type de PFC et l'albumine humaine. Le plus utilisé au Maroc est le plasma frais congelé (PFC) en quarantaine, plasma atténué viralement avec un solvant / détergent (octaplaslg®) (258). 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. 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) (254).

d. Indications de la plasmathérapie :

1) Purpura thrombotique thrombocytopénique :

Le traitement du PTT est généralement divisé en deux phases : la gestion de la phase aiguë et la surveillance pendant la rémission. Les EP sont nécessaires pendant la phase aiguë et font passer le taux de mortalité du PTT de 90 % à moins de 15 % (259).

Au cours du PTT, le plasma a un effet thérapeutique reconnu à des volumes importants, compris entre 40 et 60 mL/kg, car il fournit une quantité importante de la molécule ADAMTS 13 et élimine également les auto-anticorps anti-ADAMTS13 circulants et les multimères UL-FVW. C'est la raison pour laquelle l'administration du plasma se fait préférentiellement par EP (260).

Bien que les perfusions de plasma permettent de stabiliser les PTT sans inhibiteur plasmatique détectable, les PTT associés à un inhibiteur plasmatique nécessitent rapidement des EP avec apport des volumes importants de plasma, pendant parfois plusieurs semaines (71).

Dans le cas du PTT congénital, les perfusions de plasma sont généralement suffisantes pour fournir de l'ADAMTS13 pendant la phase aiguë. Des perfusions prophylactiques de plasma toutes les 2 à 4 semaines sont appropriées pour les patients atteints d'une maladie chronique. Une plasmathérapie au long cours peut être nécessaire dans les PTT héréditaires récurrents (261).

2) Syndrome hémolytique et urémique :

Dans le SHU typique de l'enfant, le traitement est généralement symptomatique et la plupart des patients guérissent sans séquelles. Un traitement par plasmathérapie ne semble pas modifier la survie. Cependant, des études (184,262) ont mentionné l'effet bénéfique des EP chez l'adulte souffrant de SHU typique, notamment ceux avec des manifestations neurologiques (259).

Les EP permettent d'épurer les toxines ou shiga-toxines produites par *Escherichia Coli* (E. Coli O157:H7) qui est responsable de l'infection dans le SHU post-diarrhéique. Pour le SHU causé par le pneumocoque, observé surtout chez l'enfant de moins de 2 ans et de pronostic plus sombre, le rôle de la plasmathérapie réside dans l'épuration des anticorps dirigés contre l'antigène T- exposé et de la neuraminidase bactérienne circulante (263).

En plus du traitement symptomatique, les EP constituent le traitement de première intention dans le SHU atypique. Ils permettent l'apport des protéines du complément et la soustraction du CFH, CFI, CFB et C3 mutés, les anticorps anti-CFH, et sans doute des facteurs proagrégants, des cytokines ou d'autres facteurs contribuant aux lésions de la microvascularisation. La plasmathérapie ne paraît pas efficace chez les patients qui ont une mutation de MCP, puisque le plasma n'apporte pas de MCP (192).

Dans le cas des mutations du facteur H, des greffes hépatiques ont été proposées par certains auteurs. Cette procédure était initialement associée à un taux de mortalité élevé. Son pronostic s'est amélioré depuis l'introduction des échanges plasmatiques intensifs (259).

e. Complications des échanges plasmatiques :

Les complications des échanges plasmatiques (**Tableau 6**) peuvent être mineures sans entraîner l'arrêt du traitement. D'autres plus graves peuvent avoir un retentissement sur le pronostic vital. Elles surviennent immédiatement au cours des séances, dans les 12 à 24 premières heures, ou plus tard. Elles sont liées à la circulation extracorporelle, à l'état initial du malade, ou à la nature des produits de remplacement (264).

Les manifestations d'hypocalcémie (fourmillements, contractures musculaires, tachypnée, tachycardie sinusale, hypotension) cèdent facilement à la perfusion de sels de calcium. La surcharge en citrate comme l'hypocalcémie s'observe surtout lorsque le PFC est utilisé comme produit de remplacement. Elle est de pronostic grave et responsable des troubles digestifs et des troubles du rythme cardiaque (265).

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'hypoprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité (266).

L'abord artérioveineux représentent un facteur de risque important de complications septiques. Le PFC peut transmettre l'hépatite B et C et le VIH, tandis que l'albumine n'expose pas à ce risque. L'association d'une immunosuppression importante aux échanges plasmatiques au cours des maladies systémiques est responsable des complications infectieuses mortelles. Par conséquent, des mesures prophylactiques lorsque le nombre de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200/mm³ sont préconisées (267).

Au cours des EP, apparaît un déséquilibre entre activateurs et inhibiteurs de la coagulation au profit des activateurs. Ce déséquilibre peut entraîner des accidents de thrombose. Ces dernières peuvent se manifester in situ sur un cathéter central ou à distance sous forme d'embolie pulmonaire massive. Les accidents hémorragiques au cours des EP sont exceptionnels (265).

L'apport de PFC peut se compliquer de réactions allergiques allant de frissons, hyperthermie isolée jusqu'à des formes avec retentissement hémodynamique. L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel (TRALI) est une complication rare mais très grave des EP. Il survient en général dans l'heure qui suit l'échange. Il est annoncé par des frissons suivis d'un pic thermique. Un malade sur deux décède d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (268).

Tableau 6 : Principales complications des échanges plasmatiques.

Type	Complications
Allergiques	Œdème de Quincke Urticaire Frissons, 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 Trouble de rythme Arrêt cardiaque Œdème pulmonaire lésionnel

3. Expérience du centre de transfusion sanguine (CTS) de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV) (269):

Une étude rétrospective récente menée au CTS d'HMIMV durant une période de 06 mois allant de janvier 2018 jusqu'à juin 2019, a exposé l'activité du centre de transfusion sanguine de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed-V- concernant la pratique des échanges plasmatiques chez des patients présentant un PTT.

Au terme de ce travail, 2 cas ont été recueillis et admis pour purpura thrombopénique thrombocytopénique, ayant bénéficié des EP.

Tous les patients sont de sexe féminin, l'âge moyen est de 30 ans (tranche d'âge entre 27 et 34 ans). Les 2 patientes présentent des signes neurologiques au cours de cet épisode, de type céphalées intenses et une présente un déficit moteur. Sur le plan paraclinique, les 2 patientes avaient une thrombopénie périphérique étant le premier signe biologique à apparaître, associée à une anémie hémolytique mécanique. De plus, le test de Coombs est revenu négatif chez les deux cas confirmant l'origine non-immunologique de cette anémie. L'activité de la protéase de clivage du facteur de Willebrand (ADAMTS13) était inférieure à 10 % et a été associée à la mise en évidence de l'anticorps anti-ADAMTS13.

Les séances d'échanges plasmatiques ont été réalisées de façon quotidienne jusqu'à normalisation et stabilisation des chiffres plaquettaires ($150\ 000$ éléments/ mm^3) durant au moins 48 heures. Ainsi, on note l'utilisation des corticoïdes en premier dans le traitement de PTT. Après 5 jours d'EP, une patiente a reçu le Rituximab en deuxième intention devant le caractère réfractaire du PTT.

L'évolution est favorable marquée par l'amélioration de la fonction rénale pour la première patiente et la récupération du déficit neurologique pour la deuxième. Le taux de survie est de 100% avec absence de rechute à 1 an.



Figure 23 : Le séparateur MCS+ d'Haemonetics à flux discontinu utilisé par le CTS (269).

L'amélioration des appareils a rendu le traitement par échanges plasmatiques plus aisément réalisables. En revanche, le nombre de cas dans cette série est faible, ce qui suggère une collaboration avec d'autres centres de transfusion afin de constituer une base de données nationale des échanges plasmatiques pour les MAT et d'optimiser et élargir les indications et les recommandations de cette thérapeutique en termes de MAT, aussi, afin d'avoir une meilleure compréhension des risques et des complications des échanges plasmatiques.

Tableau 7 : Présentation synthétique des observations des deux patientes (269).

Patient	1	2
Sexe	F	F
Age	27ans	34ans
Signes cliniques	Hospitalisée en néphrologie pour insuffisance rénale aiguë. A l'examen clinique la patiente était confuse. Fièvre à 38°C.	Céphalées intenses dans un contexte fébrile avec hémiplégie droite. (38,4°C).
Paraclinique	Le bilan biologique a objectivé une anémie à 7,8 g/dL ; une thrombopénie à 31 000/mm ³ ; LDH : 1433UI/L ; Une activité ADAMTS13<10% ; ac anti-ADAMTS13(+); au frottis sanguin présence de schizocytes 9%.	Une thrombopénie à 6000/mm ³ ; l'anémie à 8g/dl ; LDH à 3103 UI/L ; schizocytes à 7,5 % ADAMTS13<10% ; ac anti- ADAMTS13(+).
Traitement reçu	9 EP tous les jours Puis 1jr /2 EP (pendant 10jours) +CTC.	6EP tous les jours Puis 1jr/2 EP (pendant 16jours) + CTC + Rituximab.
Evolution	Réponse aux EP	Réponse aux EP

B. Traitement étiologique :

1. Corticothérapie :

L'utilisation des corticoïdes et leur bénéfice potentiel dans le traitement du PTT acquis est justifiée, étant donné sa nature auto-immune devant la présence d'anticorps dirigés contre l'ADAMTS13.

La tendance est donc d'utiliser la corticothérapie à forte dose en association aux EP, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune étude contrôlée permettant d'affirmer que cette association soit plus efficace que la plasmathérapie seule.

Certains auteurs ne recommandent la corticothérapie qu'après l'échec de l'échange plasmatique seul. Les corticoïdes peuvent également réduire le nombre et améliorer la tolérance de la thérapie plasmatique (270–272).

La méthylprednisolone (Solumedrol®) à forte dose (10 mg/kg/jour pendant 3 jours puis 2,5 mg/kg/jour), peut être plus efficace que la dose standard (1 mg/kg/jour) en tant que traitement d'appoint aux échanges plasmatiques.

Les corticoïdes pourraient avoir une place dans la prise en charge du PTT en association avec les EP, bien que la modalité d'administration reste discutable. Chez les patients présentant des formes sévères ou des symptômes neurologiques, l'administration intraveineuse de méthylprednisolone à raison de 1 g/jour pendant trois jours peut être envisagée (52,259,273).

En l'absence d'études fondées sur des preuves, l'usage empirique est d'associer systématiquement une dose orale de prednisone (Cortancyl®) de 1 mg/kg/jour ou équivalent, progressivement réduite sur 3 à 4 semaines après l'obtention d'une réponse clinique aux EP en l'absence de contre-indication évidente comme une septicémie incontrôlée (52).

2. Immunosuppresseurs :

En conjonction avec les échanges plasmatiques, le traitement immunosuppresseur est la pierre angulaire dans la prise en charge du PTT aiguë. Le principe général du traitement est de cibler la production d'anticorps pour permettre la récupération des niveaux circulants

d'ADAMTS13. Le traitement est généralement introduit en même temps que la plasmathérapie. Plusieurs molécules des immunosuppresseurs sont aujourd'hui recommandées tels que le Rituximab, le cyclophosphamide, la vincristine voire la cyclosporine (274).

a. Rituximab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, qui cible spécifiquement les cellules B, tout en corrigeant, partiellement ou totalement, le déficit en ADAMTS13. Ceci se produit en faisant disparaître l'effet inhibiteur du plasma et diminuer le taux d'anticorps anti-ADAMTS13. Il est administré le plus souvent pendant la phase aiguë de PTT, généralement pendant les premiers jours d'hospitalisation seul ou en association aux échanges plasmatiques.

Des essais et de nombreuses études de cohorte observationnelles suggèrent que le rituximab administré pendant la phase aiguë peut diminuer la période d'hospitalisation et prévenir les rechutes (275–277).

Le rituximab semble également être efficace chez les patients présentant un PTT réfractaire ou une mauvaise réponse aux EP (278). La posologie standard du rituximab est de 375 mg/m² administrés par perfusion intraveineuse chaque semaine pour un total de quatre doses, ce qui est recommandé à la fois pour les épisodes initiaux de PTT et pour la phase aiguë des épisodes de rechute.

Des preuves émergentes de l'efficacité du rituximab à faible dose (100 mg-200 mg/dose) ont été suggérées, mais elles n'ont pas encore été largement intégrées dans la pratique standard (279).

Des études récentes ont également cherché à savoir si les doses de rituximab pouvaient être réduites, car les perfusions multiples de rituximab peuvent exposer les patients à des infections ou à d'autres complications à long terme, bien que le traitement soit généralement bien toléré (280).

Enfin, les prochaines recommandations dans le protocole national de soins devraient faire figurer le Rituximab dès J5 en présence d'une forme dite "réfractaire".

b. Vincristine, Cyclophosphamide et Splénectomie :

Des auteurs rapportent l'efficacité de la vincristine associée aux échanges plasmatiques. Un alcaloïde extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) est utilisé dans la chimiothérapie. Elle était utilisée pour son intérêt dans les formes réfractaires qui ne répondent pas aux Rituximab.

Le Cyclophosphamide seul a également été utilisé pour traiter le PTT surtout chez les patients réfractaires ou ayant des rechutes avec mise en jeu du pronostic vital. Cependant, ils ne sont plus préférés maintenant car les preuves de leur efficacité sont faibles (281,282).

La place de la splénectomie reste controversée. Plusieurs études dans la littérature ont rapporté les avantages de la splénectomie pour les patients atteints de PTT récidivant en termes de survie et de rémission complète en première intention.

Cependant, la splénectomie est associée à une morbidité proche de 40% lorsqu'elle est réalisée au cours d'une poussée de PTT. Ce geste tend donc à être réservé aux malades présentant un PTT évoluant sous forme de rechutes chroniques et aux malades réfractaires, en dernier recours, en raison d'un taux de mortalité élevé (283).

c. Ciclosporine, Azathioprine et Mycophénolate mofétil :

La ciclosporine est un traitement immunomodulateur qui va inhiber l'activation des cellules T, inhibant ainsi l'expression des récepteurs de l'IL2 et diminuant sa sécrétion. La ciclosporine a montré son efficacité pour traiter des PTT réfractaires avec rechutes sévères dans de nombreuses études comparatives chez des patients traités par échange plasmatique et Ciclosporine A (284,285). L'association avec les échanges plasmatiques permet d'obtenir une rémission dans 89% des cas. La ciclosporine est généralement utilisée pour une durée de 6 mois, et quelques cas de rechute ont pu être retraités avec succès en reprenant la ciclosporine (286).

Certains cas rapportés montrent l'efficacité d'autres immunosuppresseurs, tels que le Mycophénolate mofétil et l'Azathioprine, utilisés avec succès chez des patients avec des rechutes multiples malgré un traitement conventionnel (287).

3. Autres traitements :

Les antiagrégants plaquettaires sont largement utilisés puisqu'il existe dans les MAT une hyperagrégabilité plaquettaire responsable de l'existence des microthrombi diffus à la phase aigüe de la maladie.

L'aspirine et le dypiridamole sont les deux molécules les plus utilisées. Leur efficacité a été démontrée dans quelques études. D'autres, ont rapporté un risque accru d'hémorragies parfois mortelles.

Devant l'absence d'arguments de certitude concernant l'efficacité des antiagrégants plaquettaires dans le PTT et du risque de saignement grave, il est recommandé de les introduire lorsque le taux de plaquettes devient supérieur à 50 g/L (288).

D'autres moyens thérapeutiques ont été rapportés comme les perfusions d'héparine, les fibrinolytiques et les analogues des prostaglandines mais leur efficacité n'a cependant pas été démontrée et leur utilisation peut s'avérer dangereuse chez les patients profondément thrombopéniques (289).

Selon certains auteurs, la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (0,5 g / kg / jour pendant 4 jours) peut être proposé à titre exceptionnel, dans le cas où tous les autres traitements sont inefficaces (290).

C. Traitement symptomatique (192):

Le traitement symptomatique est systématique quel que soit le type de MAT. Compte tenu de la régénération médullaire importante, une supplémentation par acide folique est réalisée chez ces patients. En plus des transfusions de concentrés érythrocytaires sont réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 g/dl.

En l'absence de saignement grave, les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées car elles risqueraient d'engendrer et même de majorer la formation de microthrombi.

Des mesures de réanimation devront être systématiquement envisagées en cas de besoin. Des séances d'épuration extrarénale sont à envisager lors d'une atteinte rénale sévère. Une défaillance respiratoire doit motiver un transfert précoce en réanimation afin de mettre en

route une ventilation non invasive et éviter une intubation, particulièrement dangereuse dans ce contexte (risque hémorragique et infectieux). Il faut traiter aussi un éventuel facteur déclenchant et prévenir l'ulcère de stress.

En cas de SHU, l'hypertension artérielle est le plus souvent rénine dépendante et nécessite le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II). Ils permettent le plus souvent de contrôler l'HTA et de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse.

Une réhydratation par voie intraveineuse et le maintien d'un apport hydrique suffisant permettent de limiter la sévérité de l'atteinte rénale, surtout si cette hydratation a débuté avant l'apparition de l'insuffisance rénale. Le rôle de l'antibiothérapie en cas de SHU associé à STEC reste débattu. Plusieurs études ont suggéré que les antibiotiques donnés au stade de la diarrhée augmenteraient le risque d'atteinte par le SHU.

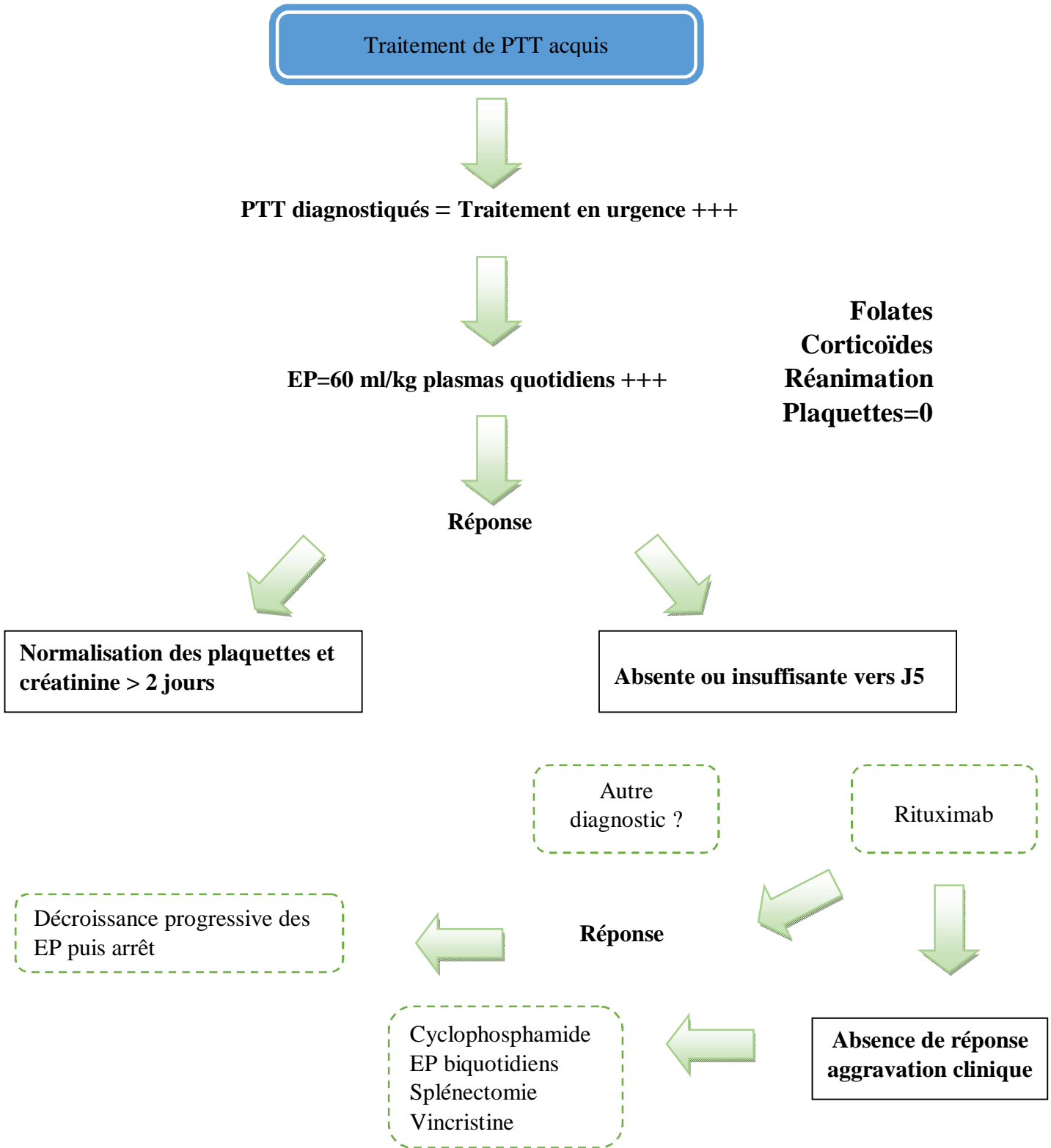


Figure 24: Stratégie thérapeutique du PTT à la phase aiguë (192).

D. Rechutes :

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 à 30 jours après la rémission clinique et la normalisation du bilan biologique (70).

Les rechutes cliniques sont associées à un risque de décès, de complications des EP ou d'hospitalisation en unité de soins intensifs. Leur prévention est indispensable. En particulier, les patients souffrant de PTT auto-immun rechutent lorsqu'ils connaissent une diminution sévère de l'activité ADAMTS13 par la persistance ou la récurrence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13. Ils doivent par conséquent éviter les déclencheurs externes (infections, grossesse, chirurgie) (73).

Dans la phase aiguë, ces patients peuvent avoir la même conduite thérapeutique qu'en diagnostic. Afin d'éviter une nouvelle rechute, des mesures de traitement supplémentaires peuvent être envisagées, comme en particulier une thérapie immunomodulatrice (192).

Chez les patients asymptomatiques dont l'activité ADAMTS13 est toujours inférieure à 10 %, un traitement préventif par rituximab peut prévenir efficacement les rechutes.

Dans le cas de PTT auto-immun, l'utilisation du rituximab en phase aiguë a diminué le taux de rechute jusqu'à 1 an, mais cet effet diminue avec le temps. Si l'on considère qu'un déficit sévère et persistant en ADAMTS13 est un facteur de risque de rechute, le rituximab préventif devrait être envisagé pour restaurer l'activité de l'ADAMTS13 en même temps que la déplétion des cellules B périphériques (247).

La splénectomie diminue également de manière significative les rechutes, bien qu'elle ait auparavant présenté un risque accru d'événements indésirables (en particulier lorsqu'elle était utilisée dans le cadre d'un PTT réfractaire). Les améliorations de la technique chirurgicale ont permis de réduire considérablement les complications, en particulier lorsque la technique laparoscopique est utilisée (291,292).

Dans le cas de PTT congénital, certains patients sont dépendants de perfusions prophylactiques régulières de plasma toutes les 2 ou 3 semaines. Un traitement prophylactique par plasma est également nécessaire pendant la grossesse pour éviter un épisode de PTT (266).

E. Perspectives thérapeutiques :

Les MAT restent grevées d'une mortalité de 10 à 20% malgré les thérapeutiques actuelles. A la lumière des publications récentes, de nouveaux traitements issus d'une meilleure compréhension de la physiopathologie avec des résultats prometteurs nécessitent des essais de plus grande évidence pour valider leur utilisation.

1. N-acétylcystéine (NAC) :

La N-acétylcystéine (NAC), un agent mucolytique approuvé par la Food and Drug Administration, inhibe l'adhésion des plaquettes aux ultralarges multimères de FVW solubles ancrés dans les cellules endothéliales en réduisant la taille de ces derniers.

La NAC réduit également les liaisons intramoléculaires FVW-disulfure comme dans son domaine A1 (293–295).

Quelques cas cliniques de PTT d'évolution défavorable sous traitement immunosuppresseurs et plasmathérapie qui se sont améliorés sous NAC ; ont été rapportés.

Bien que l'administration prophylactique de NAC ait pu prévenir les signes graves du PTT chez les souris, le traitement par NAC n'a pas pu résoudre ses signes graves chez les souris ou les babouins (296).

Actuellement, l'utilisation de très fortes doses de NAC comme traitement d'appoint du PTT est étudiée dans un essai de phase I pour évaluer son efficacité potentielle dans le PTT.

2. Caplacizumab (297–299):

Le Caplacizumab se lie à l'extrémité N-terminale du domaine A1 du FVW et empêche ainsi sa fixation aux plaquettes et la formation de thrombus. Il permet ainsi de 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.

Les essais cliniques multicentriques randomisés contre placebo TITAN (phase II) et HERCULES (phase III) ont montré que l'administration de caplacizumab après chaque échange plasmatique et pendant les 30 jours suivants (ou la prolongation du traitement jusqu'à 4 semaines supplémentaires, en cas de déficit persistant en ADAMTS13) ; peut réduire la

durée d'hospitalisation et en unité de soins intensifs, le nombre de séances des EP, le délai de récupération des chiffres plaquettaires et le nombre de jours jusqu'à la réponse au traitement. Elle améliore ainsi la préservation de l'intégrité des organes et la survie des patients.

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 le Caplacizumab dès que le diagnostic est instauré, en accordant une attention particulière aux facteurs de risques hémorragiques.

Le Caplacizumab présente un bon profil de sécurité malgré la présence parfois d'hémorragies mineures, considérées comme gérables.

Du fait qu'il ne traite pas la composante auto-immune de PTT, un taux élevé de rechute est observé après l'arrêt du Caplacizumab 30 jours après la dernière séance d'EP.

3. Bortezomib :

Le Bortezomib est un inhibiteur du protéasome induisant une déplétion des cellules B et des plasmocytes autoréactifs produisant des anticorps anti-ADAMTS13. Il a récemment été signalé dans quelques cas pour induire une rémission dans les PTT sévères et réfractaires (300,301).

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.

Dans un premier temps, l'introduction du Rituximab par une injection unique ou 4 perfusions hebdomadaires. En cas d'échec, des perfusions intensifiées de Rituximab (4 à 6 perfusions supplémentaires puis une perfusion tous les deux mois durant 2 ans), sinon des injections de Bortezomib. Enfin, une splénectomie est proposée en dernier recours (302).

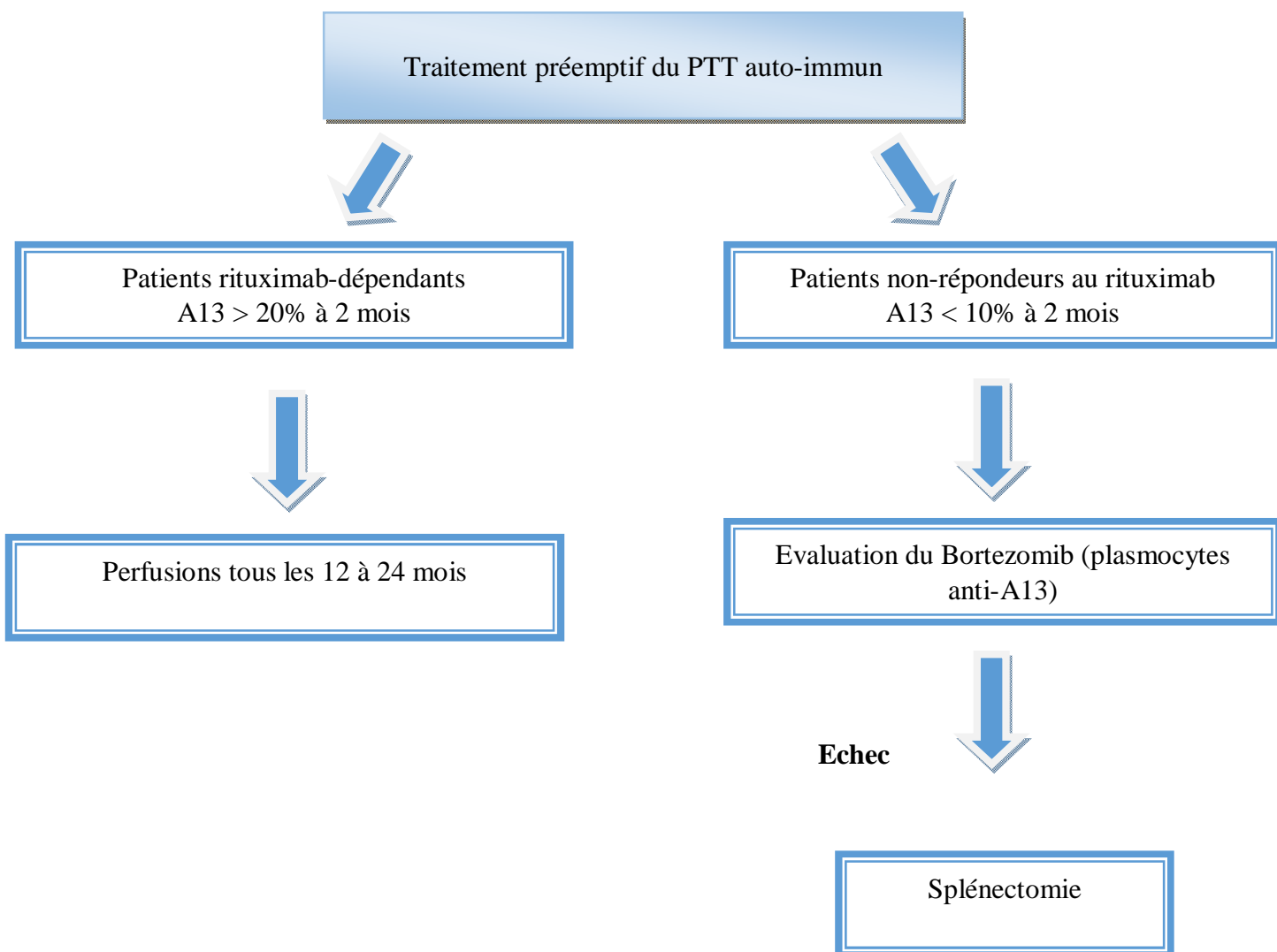


Figure 25: Traitement préemptif du PTT (302).

4. ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13) :

D'autres traitements innovants ont été suggérés dans le domaine du PTT concernant principalement les PTT congénitaux.

La première étude de phase 1 chez l'homme portant sur l'ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13) a démontré une activité pharmacodynamique chez les patients présentant un déficit congénital sévère en ADAMTS13. Il est considéré la première thérapie substitutive sûre et bien tolérée, qui permet de reconstituer l'activité de clivage des multimères de FVW avec une demi-vie de 53 heures similaire à celle rapportée pour l'ADAMTS13 endogène dans le plasma (303).

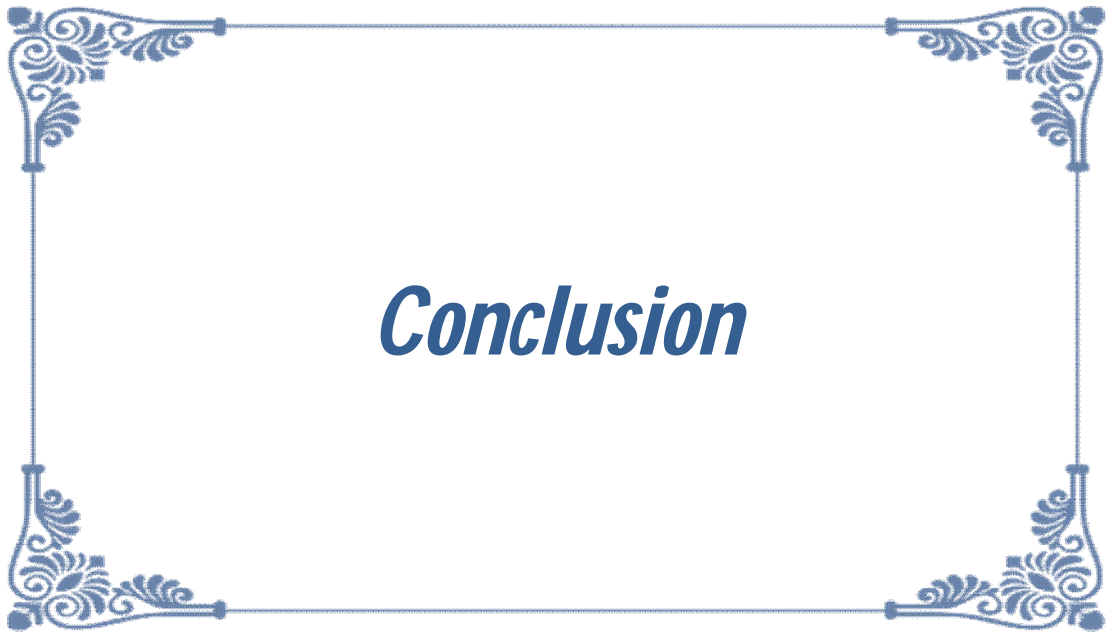
Après la perfusion de rADAMTS13, la numération plaquettaire a augmenté et l'activité lytique du FVW s'est normalisée chez les patients atteints (304).

Par ailleurs, Les interactions potentielles de l'ADAMTS13 recombinant avec le système immunitaire de ces patients, doivent être étudiées de manière intensive dans les futures études. Or que, les premières données provenant d'échantillons de patients conservés se sont révélées prometteuses ouvrant la voie à un « mutant » d'ADAMTS13 recombiné ne contenant pas la cible antigénique de l'anticorps anti-ADAMTS13 (305).

Actuellement, deux études dans ce sens (NCT03393975 et NCT03922308), une en phase 3 pour le PTT congénital et une autre en phase 2 pour le PTT auto-immun sont en cours, respectivement.

Tableau 8 : Cibles thérapeutiques dans les syndromes de MAT.

Actions	Cibles thérapeutiques	Médicaments
Thérapie de substitution	ADAMTS13	Plasmathérapie (EP, perfusion de plasma) rADAMTS13
Immunomodulation	Auto-anticorpsanti-ADAMTS13, autres cibles.	Corticoïdes, Rituximab Vincristine, Cyclophosphamide, Splénectomie, Ciclosporine A Bortezomib, Eculizumab.
L'inhibition de l'interaction FVW-plaquettes.	FVW	Caplacizumab N-acétylcysteine



Les syndromes des MAT ont largement bénéficié ces dernières années des avancées réalisées dans la compréhension de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement. Ces découvertes ont permis d'améliorer considérablement le pronostic et la survie des patients atteints de ces maladies.

Cependant, le diagnostic des MAT dans un contexte d'urgence est toujours difficile à établir en raison de la rareté de la maladie ; ce qui peut entraîner un retard dans la prise en charge et affecter le pronostic. À cet égard, une classification rationnelle de ces syndromes fondée sur des liens de causalité étroits, ainsi que la recherche des biomarqueurs potentiels et l'utilisation de scores cliniques prédictifs ont été établies.

La prise en charge en urgence et le suivi à long terme ont évolué avec l'apparition de nouvelles thérapies ciblées, ayant pour objectif de suppléer de manière spécifique les protéines déficitaires. Cela a contribué à l'amélioration de la prise en charge des patients et leur qualité de vie. Les perspectives thérapeutiques seraient également de mieux définir la place et les modalités d'utilisation de ces thérapies.

Etant donné que les survivants de ces pathologies sont exposés à une pléthore d'effets indésirables distincts de la rechute, qui vont de la déficience cognitive à la dépression et une mauvaise qualité de vie, il est absolument nécessaire d'étudier les facteurs de risque et les mécanismes afin d'améliorer le pronostic sur le long terme.

Bien que ces connaissances aient facilité la gestion des MAT, de nombreuses questions restent encore sans réponse afin de comprendre entièrement cette maladie rare et dévastatrice. De ce fait, diverses mesures demeurent nécessaires pour approfondir notre savoir notamment, des études et essais cliniques, des programmes de formation destinés aux médecins autour cette pathologie, ainsi que l'instauration d'un centre national de référence des MAT.



Résumé

Titre : Microangiopathies thrombotiques : Avancées actuelles.

Auteur : SHISAH, YOUSRA

Rapporteur : Pr. BELMEKKI ABDELKADER

Mots-clés : Microangiopathie thrombotique, Purpura thrombotique thrombocytopénique, ADAMTS13, Échanges plasmatiques.

Le terme de « microangiopathie thrombotique » (MAT) regroupe plusieurs pathologies qui se caractérisent par la formation spontanée des thrombi riches en plaquettes disséminés dans la microcirculation, responsables d'une triade clinique qui associe une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique et une défaillance d'organes principalement les reins et le cerveau. Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont les deux formes classiques des MAT. Différents types de MAT peuvent également se retrouver au cours d'une grossesse (syndrome HELLP) /post-partum, d'une transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, d'infections, de tumeurs malignes et de prise médicamenteuse. Sur le plan étiologique, le déficit enzymatique acquis ou héréditaire de la protéase ADAMTS13 responsable du clivage des multimères du facteur Von Willebrand (FVW) dans le PTT, et de dérèglement de la voie alterne du complément dans le SHU ; sont les principaux mécanismes physiopathologiques. Les MAT représentent une urgence diagnostique et thérapeutique mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement repose essentiellement sur les échanges plasmatiques. Toutefois, de nouveaux concepts comme une immunosuppression, une thérapie ciblée anti-FVW ou anti-complément, ont récemment démontré des bénéfices impressionnants, notamment en termes de rechutes et de survie. Durant ces dernières années, non seulement des progrès considérables ont été réalisés pour mieux diagnostiquer les MAT, mais de nouvelles stratégies thérapeutiques ont également été établies.

Abstract

Title : Thrombotic microangiopathies : Current advances

Author : SHISAH, YOUSRA

Reporter : Pr. BELMEKKI ABDELKADER

Key-words : Thrombotic microangiopathy, Thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, Plasma exchanges.

The term of thrombotic microangiopathy (TMA) includes several pathologies characterized by the spontaneous formation of platelet rich-thrombi disseminated in the blood microcirculation. These microthrombi are responsible of a clinical triad that combines mechanical hemolytic anemia, peripheral thrombocytopenia, and organ failure which includes mainly renal and cerebral damage. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS) are the two classic forms of TMA. Different types of TMA can also occur during pregnancy (HELLP syndrome) and postpartum, solid organ or bone marrow transplantation, infections, malignancies and drug intake. The main pathophysiological mechanisms are acquired or inherited deficiency of the ADAMTS13 protease responsible for the cleavage of von Willebrand factor (VWF) multimers in TTP, and dysregulation of the alternative complement pathway in HUS. TMA represent a life-threatening diagnostic and a therapeutic emergency. Treatment is primarily based on plasma exchange. However, new concepts such as immunosuppression, targeted antiVWF or anti-complement therapy have recently demonstrated impressive benefits, especially in terms of relapse and survival. In recent years, not only considerable progress has been made in better diagnosis of TMA, but also new therapeutic strategies have been established.

ملخص

العنوان: اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري: التطورات الحالية

المؤلف: يسرا سحيساح

المشرف: الأستاذ بلمكي عبد القادر

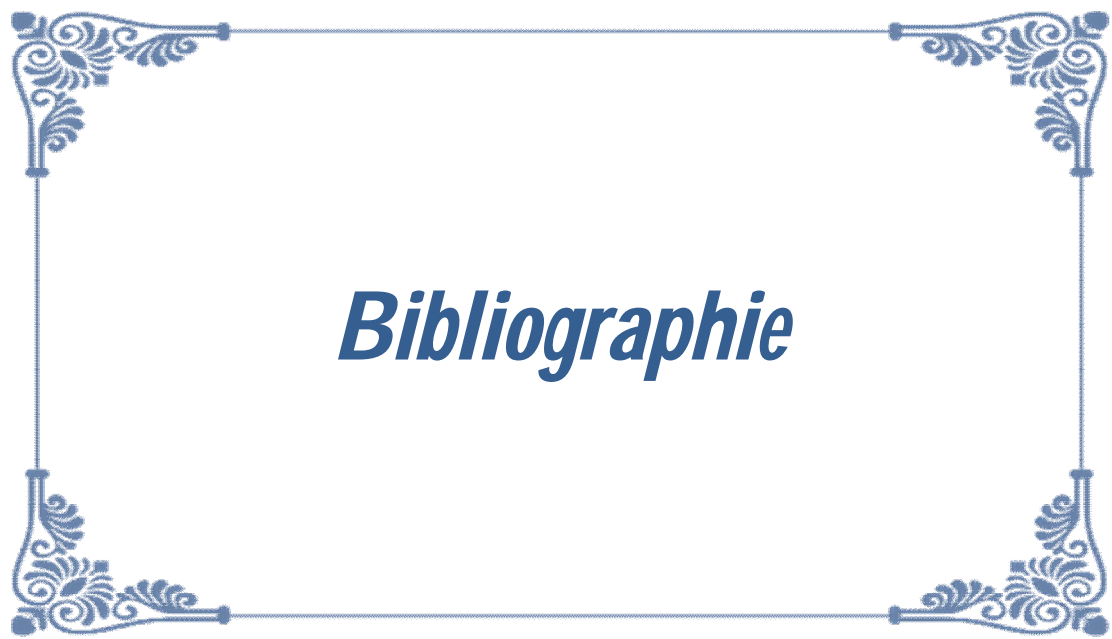
الكلمات الأساسية: اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري، فرغرية نقص الصفيحات الخثرية، تبادلات البلازما.

مصطلح اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري يضم العديد من الأمراض التي تتميز بالتكون التلقائي للجلطات الدموية الغنية بالصفائح الدموية المنتشرة في الدورة الدموية الدقيقة، المسؤولة عن الثلاثي السريري: فقر الدم الانحلالي الميكانيكي، نقص الصفيحات الدموية وقشل الأعضاء، وبشكل رئيسي الكلي والدماغ

تعتبر فرغرية نقص الصفيحات الخثرية ومتلازمة انحلال الدم اليوريمي النوعين الأساسيين لاعتلال الأوعية الدقيقة التخثري. يمكن أن نجد أنواع مختلفة من هذا الأخير أيضا أثناء الحمل / بعد الولادة و زرع الأعضاء أو نخاع العظمي و العدوى والأورام الخبيثة و أخذ الدواء. من ضمن الآليات الفيزيولوجية المرضية الرئيسية نذكر: النقص الأنزيمي المكتسب أو الوراثي للبروتياز 13 المسؤول عن انشقاق عامل فون ويلبراند في فرغرية نقص الصفيحات الخثاري وتعطيل المسار التكميلي البديل في انحلال الدم اليوريمي

يمثل اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري حالة استعجالية تشخيصية وعلاجية تهدد الحياة. يعتمد العلاج بشكل أساسي على تبادل البلازما. و قد أظهرت مؤخرا العلاجات الجديدة مثل كبت المناعة والعلاج المستهدف نتائج مرضية، خاصة من حيث الانتكاسات والبقاء على قيد الحياة

في السنوات الأخيرة، تم إحراز تقدم كبير في تشخيص اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري و وضع استراتيجيات علاجية جديدة لهذا الأخير



- [1] Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med.* 1925;36(1):89-93.
- [2] Gasser C von. Hamolytisch-uramische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen Anamien. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955;85:905-9.
- [3] Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Br Med J.* 1952;2(4790):897.
- [4] Adler M, Kremer JA, Lämmle B. Le purpurathrombotique. *Rev Med Suisse.* 2014;10:2280-4.
- [5] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982;307(23):1432-5.
- [6] Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 15 mai 1996;87(10):4223-34.
- [7] Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of von Willebrand factor–cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 1997;89(9):3097-103.
- [8] Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. 1996;
- [9] Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques: physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation.* 2005;14(7):594-603.
- [10] Bourial M, Guebessi NB, Taieb S, Bouhaja M, Rezzaki A, Naoufal M, et al. Registre des glomérulopathies au Maroc et transition épidémiologique. *Néphrologie Thérapeutique.* 2017;13(5):349.

- [11] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-66.
- [12] Aitoufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. L'endothélium : un nouvel organe. *Réanimation*. mars 2008;17(2):126-36.
- [13] Risau W. Differentiation of endothelium. *Faseb J*. 1995;9(10):926-33.
- [14] 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.
- [15] Aird Wc. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med*. 2004;32(5).
- [16] 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*. 1 juill 2000;10(5):192-7.
- [17] Roth GJ. Platelets and blood vessels: the adhesion event. *Immunol Today*. 1992;13(3):100-5.
- [18] Savage B, Saldívar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*. 1996;84(2):289-97.
- [19] Mitchell JA, Ali F, Bailey L, Moreno L, Harrington LS. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium. *Exp Physiol*. 2008;93(1):141-7.
- [20] Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med*. 11 sept 1989;87(3, Supplement 2):S2-9.
- [21] Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest*. 1984;74(1):1-6.
- [22] Tollefsen D, Pestka C. Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. *Blood*. 1 oct 1985;66(4):769-74.

- [23] Broze Jr GJ. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 1995;74(07):090-3.
- [24] 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.
- [25] Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med.* juill 2001;29(7):S48.
- [26] 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.
- [27] Thompson EA, Salem HH. Inhibition by human thrombomodulin of factor Xa-mediated cleavage of prothrombin. *J Clin Invest.* 1986;78(1):13-7.
- [28] Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, Esmon CT, Bang NU. Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest.* 1987;79(1):124-30.
- [29] 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.* 1986;83(12):4533-7.
- [30] Todd AS. The histological localisation of fibrinolysin activator. *J Pathol Bacteriol.* 1959;78(1):281-3.
- [31] Barnathan ES, Kuo A, Kariko K, Rosenfeld L, Murray SC, Behrendt N, et al. Characterization of Human Endothelial Cell Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Protein and Messenger RNA. *Blood.* 1 nov 1990;76(9):1795-806.

- [32] Carmeliet P, Schoonjans L, Kieckens L, Ream B, Degen J, Bronson R, et al. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice. *Nature*. 1994;368(6470):419-24.
- [33] 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.
- [34] Lüscher TF, Barton M. Biology of the Endothelium. *Clin Cardiol*. 1997;20(S2):II-3-II-10.
- [35] Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004;93(1):105-13.
- [36] Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 1992;258(5090):1898-902.
- [37] Loscalzo J, Vita JA. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide. Complex physiology and complex molecular adaptations. *Circulation*. 1994;90(5):2556-9.
- [38] Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-42.
- [39] Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem*. 1990;265(31):19028-34.
- [40] Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995;333(6):356-63.
- [41] 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.
- [42] Lorant DE, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Platelet-activating factor mediates procoagulant activity on the surface of endothelial cells by promoting leukocyte adhesion. In: *Seminars in cell biology*. Elsevier; 1995. p. 295-303.

- [43] Bennett HS, Luft JH, Hampton JC. Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am J Physiol-Leg Content*. 1959;196(2):381-90.
- [44] Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens*. 2001;14(5):475-86.
- [45] Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. 1995;
- [46] Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res*. 1985;38(5):469-79.
- [47] Steinsiepe KF, Weibel ER. Electron microscopic studies on specific organelles of endothelial cells in the frog (*Rana temporaria*). *Z Zellforsch Mikrosk Anat Vienna Austria* 1948. 1970;108(1):105-26.
- [48] Coomberl BL, Stewart PA, Hayakawa K, Farrell CL, Del Maestros RF. Quantitative morphology of human glioblastoma multiforme microvessels: structural basis of blood-brain barrier defect. *J Neurooncol*. 1987;5(4):299-307.
- [49] Yoshida Y, Yamada M, Wakabayashi K, Ikuta F. Endothelial fenestrae in the rat fetal cerebrum. *Dev Brain Res*. 1988;44(2):211-9.
- [50] George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematol 2010 Am Soc Hematol Educ Program Book*. 2012;2012(1):604-9.
- [51] Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. mai 2016;3(5):e237-45.

- [52] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;13.
- [53] Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features: TTP in Children and Adults. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2013;60(10):1676-82.
- [54] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 25 mai 2017;129(21):2836-46.
- [55] Joly B, Coppo P, Veyradier A. Le purpura thrombotique thrombocytopenique à révélation pédiatrique. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique.* sept 2017;5(3-4):111-9.
- [56] Loirat C. Syndrome hémolytique et urémique typique post-diarrhée: aspects cliniques. *Arch Pédiatrie.* 2001;8:776-84.
- [57] Su C, Brandt LJ. Escherichia coli O157: H7 infection in humans. *Ann Intern Med.* 1995;123(9):698-707.
- [58] Pisoni R, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2000;11(3):135-9.
- [59] Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, et al. SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques. *Rev Médecine Interne.* déc 2017;38(12):817-24.
- [60] Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347(8):589-600.
- [61] Sukumar S, Gavriilaki E, Chaturvedi S. Updates on thrombotic thrombocytopenic purpura: Recent developments in pathogenesis, treatment and survivorship. *Thromb Update.* 2021;5:100062.

- [62] Henry N, Mellaza C, Fage N, Beloncle F, Genevieve F, Legendre G, et al. Retrospective and systematic analysis of causes and outcomes of thrombotic microangiopathies in routine clinical practice: an 11-year study. *Front Med.* 2021;8:566678.
- [63] Prasad C, Levy DM, Hebert D, Chami R, Teoh CW. An unusual etiology of thrombotic microangiopathy in an adolescent male: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):1857-64.
- [64] Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-9.
- [65] Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood.* 2021;138(4):293-8.
- [66] Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):300-17.
- [67] Abou-Ismaïl MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(3):e12708.
- [68] Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* sept 2018;11(3):220-6.
- [69] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2486-95.
- [70] Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, et al. Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *EMC - Hématologie.* mars 2005;2(1):14-34.
- [71] Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 1999;81(01):8-13.

- [72] Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. *médecine/sciences*. 2011;27(12):1097-105.
- [73] Roose E, Joly BS. Current and Future Perspectives on ADAMTS13 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hämostaseologie*. août 2020;40(03):322-36.
- [74] Majerus EM, Zheng X, Tuley EA, Sadler JE. Cleavage of the ADAMTS13 propeptide is not required for protease activity. *J Biol Chem*. 2003;278(47):46643-8.
- [75] Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, Yagi H, Ishizashi H, Maeda H, et al. ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. *Blood*. 2003;102(9):3232-7.
- [76] Zheng X, Nishio K, Majerus EM, Sadler JE. Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS13. *J Biol Chem*. 2003;278(32):30136-41.
- [77] Petri A, Kim HJ, Xu Y, de Groot R, Li C, Vandenbulcke A, et al. Crystal structure and substrate-induced activation of ADAMTS13. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-16.
- [78] Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2 févr 2021;10(3):536.
- [79] Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488-94.
- [80] Joly BS, Boisseau P, Roose E, Stepanian A, Biebuyck N, Hogan J, et al. ADAMTS13 gene mutations influence ADAMTS13 conformation and disease age-onset in the French cohort of Upshaw–Schulman Syndrome. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1902-17.
- [81] van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. oct 2019;104(10):2107-15.

- [82] Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 2008;112(1):11-8.
- [83] Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrand factor–cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1585-94.
- [84] Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102(9):3241-3.
- [85] Rieger M, Mannucci PM, Hovinga JAK, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood.* 2005;106(4):1262-7.
- [86] Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. French Clinical and Biological Network on Adult Thrombotic Microangiopathies. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood.* 2007;109(7):2815-22.
- [87] Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA, Scheiflinger F. IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1703-10.
- [88] Bettoni G, Palla R, Valsecchi C, Consonni D, Lotta LA, Trisolini SM, et al. ADAMTS-13 activity and autoantibodies classes and subclasses as prognostic predictors in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1556-65.
- [89] Thomas MR, de Groot R, Scully MA, Crawley JT. Pathogenicity of anti-ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *EBioMedicine.* 2015;2(8):942-52.

- [90] Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, et al. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):378-88.
- [91] Roose E, Schelpe AS, Tellier E, Sinkovits G, Joly BS, Dekimpe C, et al. Open ADAMTS13, induced by antibodies, is a biomarker for subclinical immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 30 avr 2020;blood.2019004221.
- [92] Hrdinová J, D'Angelo S, Graça NAG, Ercig B, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica*. juill 2018;103(7):1099-109.
- [93] Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLA-DRB1* 11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(4):856-9.
- [94] John ML, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2012;91(4):507-10.
- [95] Sakai K, Kuwana M, Tanaka H, Hosomichi K, Hasegawa A, Uyama H, et al. HLA loci predisposing to immune TTP in Japanese: Potential role of the shared ADAMTS13 peptide bound to different HLA-DR. *Blood*. 2020;135(26):2413-9.
- [96] Wu H, Jay L, Lin S, Han C, Yang S, Cataland SR, et al. Interrelationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, and complement activation in remission from immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2020;189(1):e18-20.
- [97] Westwood JP, Langley K, Heelas E, Machin SJ, Scully M. Complement and cytokine response in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2014;164(6):858-66.

- [98] Zheng L, Zhang D, Cao W, Song WC, Zheng XL. Synergistic effects of ADAMTS13 deficiency and complement activation in pathogenesis of thrombotic microangiopathy. *Blood J Am Soc Hematol.* 2019;134(13):1095-105.
- [99] Miyata T, Fan X. A second hit for TMA. *Blood J Am Soc Hematol.* 2012;120(6):1152-4.
- [100] Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood J Am Soc Hematol.* 2012;120(6):1157-64.
- [101] Crawley JT, Lam JK, Rance JB, Mollica LR, O'Donnell JS, Lane DA. Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood.* 2005;105(3):1085-93.
- [102] Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, Ishizashi H, Konno M, Funato M, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2001;74(1):101-8.
- [103] Veyradier A, Loirat C, Girma JP, Ribba AS, Wolf M, Coppo P, et al. Purpura thrombotique thrombocytopenique par déficit héréditaire en ADAMTS13 (syndrome d'Upshaw-Schulman): actualités et perspectives. *Hématologie.* 2005;11(5):321-34.
- [104] AMOROSI EL, ULTMANN JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1966;45(2):139-60.
- [105] Yang L, Li X, Zhu X, Gu N, Dai Y. Novel ADAMTS13 mutation in a family with three recurrent neonatal deaths: a case report and literature review. *Transl Pediatr.* 2022;11(5):766.
- [106] Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:249.
- [107] Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat.* 2010;31(1):11-9.

- [108] Schneppenheim R, Hovinga JAK, Becker T, Budde U, Karpman D, Brockhaus W, et al. A common origin of the 4143insA ADAMTS13 mutation. *Thromb Haemost.* 2006;96(07):3-6.
- [109] Keir L, Coward RJM. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol.* avr 2011;26(4):523-33.
- [110] Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. 2011;30.
- [111] Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol.* juill 2014;36(4):399-420.
- [112] Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *The lancet.* 2005;365(9464):1073-86.
- [113] Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins.* 21 janv 2020;12(2):67.
- [114] Karpman D, Manea M, Vaziri-Sani F, Ståhl A lie, Kristoffersson AC. Platelet activation in hemolytic uremic syndrome. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 2006. p. 128-45.
- [115] Robson WLM, Leung AK, Fick GH, McKenna A. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron.* 1992;62(3):296-9.
- [116] Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1920-4.
- [117] Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol.* 2011;187(1):172-80.

- [118] Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-62.
- [119] Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes”(KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-51.
- [120] Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, De Cordoba SR, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):475-86.
- [121] Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2180-7.
- [122] Blanc C, Roumenina LT, Ashraf Y, Hyvärinen S, Sethi SK, Ranchin B, et al. Overall neutralization of complement factor H by autoantibodies in the acute phase of the autoimmune form of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Immunol*. 2012;189(7):3528-37.
- [123] Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(5):531-6.
- [124] Thauvin-Robinet C, Roze E, Couvreur G, Horellou MH, Sedel F, Grabli D, et al. The adolescent and adult form of cobalamin C disease: clinical and molecular spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):725-8.
- [125] Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 oct 2015;53(11):1679-88.
- [126] Coppo P. Microangiopathies thrombotiques secondaires. *Rev Médecine Interne*. nov 2017;38(11):731-6.

- [127] Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 5 nov 2020;136(19):2103-17.
- [128] Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol*. juin 2016;173(6):821-30.
- [129] Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood J Am Soc Hematol*. 2014;124(2):211-9.
- [130] Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2100-6.
- [131] Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP syndrome: pathophysiology and current therapies. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):816-26.
- [132] Sani HM, Vahed SZ, Ardalan M. Preeclampsia: a close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:408-16.
- [133] Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight*. 2018;3(6).
- [134] Vaught AJ, Braunstein E, Chaturvedi S, Blakemore K, Brodsky RA. A review of the alternative pathway of complement and its relation to HELLP syndrome: is it time to consider HELLP syndrome a disease of the alternative pathway. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(7):1392-400.
- [135] Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci*. avr 2016;54(2):199-202.
- [136] Sánchez-Luceros A, Farías CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost*. 2004;92(12):1320-6.

- [137] Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 2012;119(24):5888-97.
- [138] Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EK, Bresin E, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237-47.
- [139] Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859-67.
- [140] Feinberg BB. Preeclampsia: the death of Goliath. *Am J Reprod Immunol.* 2006;55(2):84-98.
- [141] Trouw LA, Blom AM, Gasque P. Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells. *Mol Immunol.* 2008;45(5):1199-207.
- [142] Song D, Yu X juan, Wang F mei, Xu B ning, He Y dong, Chen Q, et al. Overactivation of complement alternative pathway in postpartum atypical hemolytic uremic syndrome patients with renal involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(4):345-56.
- [143] Chinchilla KA, Vijayan M, Garcia BT, Jim B. Complement-mediated disorders in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):155-64.
- [144] Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* août 2021;56(8):1805-17.
- [145] Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med.* sept 2016;Volume 7:181-6.
- [146] Thoreau B, von Tokarski F, Bauvois A, Bayer G, Barbet C, Cloarec S, et al. Infection in Patients with Suspected Thrombotic Microangiopathy Based on Clinical Presentation. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2021;16(9):1355-64.

- [147] Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thromb Res.* juin 2021;202:191-8.
- [148] Louw S, Jacobson BF, Wiggill TM, Chapanduka Z, Sarah Mayne E. HIV-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (HIV-TTP): A practical guide and review of the literature. *HIV Med.* 2022;
- [149] Benjamin M, Terrell DR, Vesely SK, Voskuhl GW, Dezube BJ, Kremer Hovinga JA, et al. Frequency and Significance of HIV Infection among Patients Diagnosed with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2009;48(8):1129-37.
- [150] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 1 déc 2002;1(6):329-37.
- [151] Chi D, Henry J, Kelley J, Thorpe R, Smith JK, Krishnaswamy G. The Effects of HIV Infection on Endothelial Function. *Endothelium.* janv 2000;7(4):223-42.
- [152] Malgaj Vrecko M, Veceric-Haler Z. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombotic Microangiopathy. *J Hematol.* août 2022;11(4):148-53.
- [153] Babu KG, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedalscience.* 2016;10.
- [154] LOHRMANN HP, ADAM W, HEYMER B, KUBANEK B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma: report of eight cases. *Ann Intern Med.* 1973;79(3):368-75.
- [155] Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):195-205.
- [156] Mungall S, Mathieson P. Hemolytic uremic syndrome in metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1334-6.
- [157] Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, David T, Coughlin SR, Xia L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood J Am Soc Hematol.* 2011;118(15):4015-23.

- [158] Weitz IC. Thrombotic Microangiopathy in Cancer. *Semin Thromb Hemost.* juin 2019;45(04):348-53.
- [159] Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, Saif MW, Nabelle L, Blank J, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol.* 2006;81(3):199-201.
- [160] George JN. Drug-Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review of Published Case Reports. *Ann Intern Med.* 1 déc 1998;129(11_Part_1):886.
- [161] Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 22 janv 2015;125(4):616-8.
- [162] Price TM, Murgu AJ, Keveney JJ, Miller-Hardy D, Kasprisin DO. Renal failure and hemolytic anemia associated with mitomycin C. A case report. *Cancer.* 1985;55(1):51-6.
- [163] Hasan A, Jain AG, Naim H, Munaf A, Everett G. Drug-induced thrombotic microangiopathy caused by gemcitabine. *Cureus.* 2018;10(8).
- [164] Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rixe O, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3038-45.
- [165] Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(4):e16. 1-e16. 6.
- [166] Sheldon R, Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer.* 1986;58(7):1428-36.
- [167] Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-36.
- [168] Horino T, Ichii O, Shimamura Y, Terada Y. Renal thrombotic microangiopathy caused by bevacizumab. *Nephrol Carlton Vic.* 2018;23(4):378-9.

- [169] Chatzikonstantinou T, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A, Gavriilaki E. An Update in Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy. *Front Med.* 22 mai 2020;7:212.
- [170] Gavriilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Brodsky RA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1355-60.
- [171] Shayani S, Palmer J, Stiller T, Liu X, Thomas SH, Khuu T, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(2):298-304.
- [172] Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK, et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). In: *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Thieme Medical Publishers; 2012. p. 845-53.
- [173] Saleem R, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: an updated systematic review, 2014-2018. *Am J Hematol.* 2018;93(9):E241-3.
- [174] Volcy J, Nzerue CM, Oderinde A, Hewan-Iowe K. Cocaine-induced acute renal failure, hemolysis, and thrombocytopenia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(1):e3. 1-e3. 5.
- [175] Kayar Y, Kayar NB, Gangarapu V. Thrombotic thrombocytopenic purpura and focal segmental glomerulosclerosis associated with the use of ecstasy. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2015;19(4):230.
- [176] Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol.* janv 2022;9(1):e73-80.
- [177] Grimaldi D, Pène F, Heshmati F. Microangiopathies thrombotiques. :11.
- [178] Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopenique idiopathique ou syndrome de Moschowitz: actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. *Rev Médecine Interne.* 2000;21(9):777-84.

- [179] Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* sept 2008;142(5):819-26.
- [180] Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med.* 2010;49(1):7-15.
- [181] Jang MJ, Chong SY, Kim IH, Kim JH, Jung CW, Kim JY, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol.* 2011;93(2):163-9.
- [182] Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, Engelbrecht S, Polizzotto MN, et al. TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J.* 2016;46(1):71-9.
- [183] George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. In: *Seminars in hematology.* Elsevier; 2004. p. 60-7.
- [184] Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 2010;115(8):1500-11.
- [185] Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS 13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380-9.
- [186] Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):293-302.

- [187] Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):e43.
- [188] Girerd R, Beti E. Spot Sign in Intracerebral Hemorrhage. Vol. 7, *Annales Françaises S De Médecine D'urgence*. Springer France 22 Rue De Palestro, Paris, 75002, France; 2017.
- [189] Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(11):e537-46.
- [190] Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):19-29.
- [191] Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2752-61.
- [192] Coppo P, Veyradier A, Chantal Loirat C. Microangiopathies thrombotiques. *Réf Hémostase Société Fr D'Hématologie Internet*. 2012;
- [193] Sui J, Zheng L, Zheng X. ADAMTS13 Biomarkers in Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;
- [194] Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM. A rapid test for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):333-8.
- [195] Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Soejima K, Nakagaki T, Fujimura Y. Quantitative Western blot analysis of plasma ADAMTS13 antigen in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Res*. 2007;120(3):381-6.
- [196] Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol*. 2017;130(4):466-71.

- [197] Montaruli B, Novelli C, Solfietti L, Valpreda A, Bazzan M, Luigi Andrea Beverina I, et al. Inhibitory anti ADAMTS13 antibodies with a new rapid fully automated CLiA assay. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(2):298-304.
- [198] Nakashima MO, Zhang X, Rogers HJ, Vengal L, Gibson Jr B, Daly TM, et al. Validation of a panel of ADAMTS 13 assays for diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura: activity, functional inhibitor, and autoantibody test. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(5):550-9.
- [199] Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol 2014 Am Soc Hematol Educ Program Book.* 2015;2015(1):631-6.
- [200] Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* sept 2001;60(3):831-46.
- [201] Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):658-69.
- [202] Eknoyan G, Riggs SA. Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol.* 1986;6(2):117-31.
- [203] George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology.* 2011;25(10):908.
- [204] Hertig A, Ridel C, Rondeau E. Hemolytic uremic syndrome in adults. *Nephrol Ther.* 2010;6(4):258-71.
- [205] Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. In: *Seminars in hematology.* 1987. p. 71-81.
- [206] Byrnes JJ, Moake JL. 7 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Haemolytic-Uraemic Syndrome: Evolving Concepts of Pathogenesis and Therapy. *Clin Haematol.* 1986;15(2):413-42.

- [207] Bone RC, Henry JE, Petterson J, Amare M. Respiratory dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1978;65(2):262-70.
- [208] Fong JSC, Kaplan BS. Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: evidence for platelet “exhaustion”. *Blood.* 1982;60(3):564-70.
- [209] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(4):687-96.
- [210] Coppo P. Microangiopathie thrombotique en réanimation—Vers une classification physiopathologique pour des thérapeutiques ciblées. *Réanimation.* 2011;20(2):320-31.
- [211] Rifle G, Chevet D, Mousson C, Rondeau E, Sraer J, Pourrat O, et al. Adult Hemolytic Uremic Syndrome With Renal Microangiopathy—Outcome According To Therapeutic Protocol In 53 Cases. In: *Annales De Médecine Interne.* Masson Editeur 120 Blvd Saint-Germain, 75280 Paris 06, France; 1992. p. 27-32.
- [212] Mal F, Meyrier A, Callard P, Kleinknecht D, Altmann JJ, Beaugrand M. The diagnostic yield of transjugular renal biopsy. Experience in 200 cases. *Kidney Int.* 1992;41(2):445-9.
- [213] Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer JD, Richet G. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathologic study in 20 adults. *Kidney Int.* 1979;15(5):548-58.
- [214] Rondeau E, Mougnot B, Lacave R, Peraldi MN, Kruithof EK, Sraer JD. Plasminogen activator inhibitor 1 in renal fibrin deposits of human nephropathies. *Clin Nephrol.* 1990;33(2):55-60.
- [215] Gonzalo A. Hemolytic uremic syndrome with hypo-complementemia and deposits of IgM and C3 in the involved renal tissue. 1981;

- [216] Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1228-34.
- [217] Bahloul M, Dammak H, Kallel H, Khlaf-Bouaziz N, Ben Hamida C, Chaari A, et al. Les microangiopathies thrombotiques. Incidence, physiopathologie, tableau clinique, prise en charge thérapeutique et pronostic. *J Mal Vasc*. avr 2007;32(2):75-82.
- [218] McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. In: *Seminars in hematology*. 1997. p. 148-58.
- [219] D'Angelo A, Fattorini A, Crippa L. Thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Thromb Res*. janv 2009;123:S56-62.
- [220] Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. In: *Seminars in hematology*. 1987. p. 119-29.
- [221] George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematol 2014 Am Soc Hematol Educ Program Book*. 2015;2015(1):644-8.
- [222] Jodele S, Hirsch R, Laskin B, Davies S, Witte D, Chima R. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):202-7.
- [223] Lerner D, Dandoy C, Hirsch R, Laskin B, Davies SM, Jodele S. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(6):862-3.
- [224] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. mai 2015;29(3):191-204.

- [225] Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, Nishida T, Iida H, Kohno A, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(1):43-9.
- [226] Coppo P, Adrie C, Azoulay E, Leleu G, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? *Intensive Care Med.* avr 2003;29(4):564-9.
- [227] Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, et al. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura—favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol.* 2011;153(4):515-9.
- [228] Gunther K, Garizio D, Nesara P. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus–related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion (Paris).* 2007;47(9):1710-6.
- [229] Malak S, Wolf M, Millot GA, Mariotte E, Veyradier A, Meynard JL, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol.* 2008;68(3):337-44.
- [230] Badesha PS, Saklayen MG. Hemolytic uremic syndrome as a presenting form of HIV infection. *Nephron.* 1996;72(3):472-5.
- [231] Gadallah MF, El-Shahawy MA, Campese VM, Todd JR, King JW. Disparate prognosis of thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients with and without AIDS. *Am J Nephrol.* 1996;16(5):446-50.
- [232] Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):1957-72.
- [233] Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614.

- [234] Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27.
- [235] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv.* Posted April. 2020;10.
- [236] Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases. *The Oncologist.* 2007;12(1):11-9.
- [237] George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome. 2000;96(4):7.
- [238] Oberic L, Buffet M, Schwarzingler M, Veyradier A, Clabault K, Malot S, et al. Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *The Oncologist.* 2009;14(8):769-79.
- [239] Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):857-68.
- [240] Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103(11):4043-9.
- [241] Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, Martin-Loeches I, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518-39.
- [242] Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S, et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):529-36.

- [243] Benhamou Y, Assié C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*. 2012;97(8):1181.
- [244] Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion (Paris)*. 2009;49(1):118-24.
- [245] Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol*. 2013;122(12):2023-9.
- [246] Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42).
- [247] Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol*. 2014;124(2):204-10.
- [248] Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, Kaufman RM, Stowell C, et al. Utilizing a PLASMIC score-based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol*. 2019;186(3):490-8.
- [249] Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e157-64.
- [250] Bendapudi PK, Upadhyay V, Sun L, Marques MB, Makar RS. Clinical scoring systems in thrombotic microangiopathies. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2017. p. 540-8.

- [251] Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4):950-6.
- [252] Lara Jr PN, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med.* 1999;107(6):573-9.
- [253] Duveau A, Lerolle N. Thrombotic microangiopathy during intensive care—Initial treatment for adults. *Reanimation.* 2011;20(2):332.
- [254] George JN. Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(11):917-8.
- [255] Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies—clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1549-54.
- [256] Costa M, Páez A. Emerging insights into the role of albumin with plasma exchange in Alzheimer's disease management. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(3):103164.
- [257] Korach JM, Loron G, Fadel F, Ould-Zein S, Petitpas D, Chillet P, et al. Hémaphérèse thérapeutique adulte et pédiatrique. *Réanimation.* 2005;14(7):641-50.
- [258] Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, 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 (Paris).* 2015;55(10):2445-51.
- [259] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403.
- [260] Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2000;109(3):496-507.

- [261] Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 2019;133(15):1644-51.
- [262] Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Educ Program Book.* 2004;2004(1):407-23.
- [263] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis.* 2013;28(3):145-284.
- [264] Korach JM, Berger P, Giraud C, Perff-Desman L, Chillet P. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med.* 1998;24(5):452-8.
- [265] Lefevre P, Lassale B. Echange plasmatiques EMC. *Anesthésie-réanimation;* 1995.
- [266] Barbot J, Costa E, Guerra M, Barreirinho MS, Isvarlal P, Robles R, 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. *Br J Haematol.* 2001;113(3):649-51.
- [267] Ginsburg C, Guillevin L, Sauvaget F, Lhote F, Jarrousse B, Komarover H. Maladies systémiques traitées par corticoïdes, échanges plasmatiques et cyclophosphamide: complications infectieuses et lymphopénie. In: *Annales de médecine interne (Paris).* 1993. p. 15-9.
- [268] Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med.* 2007;33:S12.
- [269] Sahroudi S. Echanges Plasmatiques au cours du purpura thrombotique thrombocytopenique : Expérience du centre de transfusion sanguine de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme national de spécialité en analyses biologiques médicales. Université Mohammed V - Rabat. p42-49; 2020.

- [270] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-7.
- [271] Courtois F, Coffe C, Coppo P, Korach JM, Tremisi JP, Bussel A, et al. Plasma exchanges and replacement fluids for adult thrombotic microangiopathy. Synopsis of the Round table held on May 3, 2001. In: *Annales de medecine interne.* 2002. p. 416-8.
- [272] Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. An evaluation of ciclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007;136(1):146-9.
- [273] Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010;89(6):591-6.
- [274] Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2017;1(23):2075-82.
- [275] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-11.
- [276] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 2011;118(7):1746-53.
- [277] Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol.* 2016;127(24):3092-4.

- [278] Uhl L, Kiss JE, Malynn E, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(10):2532-8.
- [279] Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood J Am Soc Hematol*. 2019;134(13):1106-9.
- [280] Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017;1(15):1159-66.
- [281] Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion (Paris)*. 2005;45(1):41-9.
- [282] Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion (Paris)*. 2012;52(11):2436-44.
- [283] Hovinga JK, Studt JD, Biasiutti FD, Solenthaler M, Alberio L, Zwicky C, et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *haematologica*. 2004;89(3):320-4.
- [284] Kierdorf H, Maurin N, Heintz B. Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1993;118(12):987-8.
- [285] Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol*. 2007;139(3):486-93.

- [286] Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan MF, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol.* 1998;57(1):57-61.
- [287] Ahmad H, Thomas-Dewing R, Hunt B. Mycophenolate mofetil in a case of relapsed, refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2007;78(5):449-52.
- [288] Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1982;96(1):27-33.
- [289] Gaddis TG, Guthrie Jr TH, Drew MJ, Sahud M, Howe RB, Mittelman A. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. *Am J Hematol.* 1997;55(2):55-8.
- [290] Centurioni R, Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Rodeghiero F, Gugliotta L, Billio A, et al. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose immunoglobulins. Results in 17 patients. Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1995;80(4):325-31.
- [291] Veltman GAM, Brand A, Leeksa OC, Ten Bosch GJA, Van Krieken J, Briet E. The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1995;70(5):231-6.
- [292] Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, De Wolf JTM, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768-76.
- [293] Chen J, Reheman A, Gushiken FC, Nolasco L, Fu X, Moake JL, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):593-603.
- [294] Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion (Paris).* 2014;54(5):1221-4.

- [295] Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):678-83.
- [296] Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, et al. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol*. 2017;129(8):1030-8.
- [297] Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-46.
- [298] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1448-52.
- [299] le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, Coppo P. Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(11):1127-34.
- [300] Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2016;173(5):779-85.
- [301] Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2013;368(1):90-2.
- [302] M. Jestin, P. Coppo. Traitement préemptif dans le PTT : recommandations et observatoire. 9^{ème} Réunion du Centre national de référence des microangiopathies thrombotiques. Paris. Vendredi 14 octobre 2016. Disponible sur: https://www.cnr-mat.fr/upload/by_document/pdf/178-compte-rendu-journee-cnr-mat-2016.pdf.
- [303] Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood J Am Soc Hematol*. 2017;130(19):2055-63.

- [304] Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood J Am Soc Hematol.* 2012;119(25):6128-35.
- [305] Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, Wolfsegger MJ, Skalicky S, Schmidt M, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):936-44.

Serment d'Hippocrate

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 بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في 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 اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 22

سنة : 2023

اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري: التطورات الحالية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة يسرا سحياسح

المزادة في 26 فبراير 1997 بالعرائش

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اعتلال الأوعية الدقيقة التخثري؛ فرقرية نقص الصفائح الخثرية؛
تبادلات البلازما

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد هشام العناز أستاذ في علم الفيروسات
مشرف	السيد عبد القادر بلمكي أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضو	السيد طارق دندان أستاذ في الإنعاش الطبي
عضو	السيد محمد رضا تآكجديد أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيد ياسر الصبيطي أستاذ في طب الأورام