

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

**ANNEE: 2011**

**THESE N°: 19**

**ADAMTS 13  
DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mr Anicet Simon Pierre EBA**

*Né le 15 Mars 1985 à Yaoundé (Cameroun)*

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT D'ETAT EN  
PHARMACIE**

**Mots Clés : ADAMTS 13 – Facteur de von Willebrand – Purpura thrombotique thrombocytopenique**

JURY

<b>Mr. M. ADNAOUI</b> Professeur de Médecine interne	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. A. BELMEKKI</b> Professeur Agrégé d'Hématologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. K. DOGHMI</b> Professeur Agrégé d'Hématologie clinique	} <b>JUGES</b>
<b>Mme. N. MESSAOUDI</b> Professeur Agrégé d'Hématologie	



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

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Docteur 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

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam

Neurochirurgie

Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed\*

Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie – Réanimation

Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali\*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

### **Novembre 1983**

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

### **Décembre 1984**

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
- Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed\*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha  
 59. Pr. MANSOURI Fatima  
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 61. Pr. SEDRATI Omar\*  
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia  
 64. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
 70. Pr. BENSOU DA Yahia  
 71. Pr. BERRAHO Amina  
 72. Pr. BEZZAD Rachid  
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 74. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 75. Pr. CHERRAH Yahia  
 76. Pr. CHOKAIRI Omar  
 77. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 79. Pr. KHATTAB Mohamed  
 80. Pr. NEJMI Maati  
 81. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH  
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

84. Pr. AHALLAT Mohamed  
 85. Pr. BENOUDA Amina  
 86. Pr. BENSOU DA Adil  
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 90. Pr. DAOUDI Rajae  
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 94. Pr. FELLAT Rokaya  
 95. Pr. GHAFIR Driss\*  
 96. Pr. JIDDANE Mohamed  
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 98. Pr. TAGHY Ahmed  
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

**Mars 1994**

100. Pr. AGNAOU Lahcen  
 101. Pr. AL BAROUDI Saad  
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie

103.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113.	Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126.	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### **Mars 1994**

127.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

#### **Mars 1995**

141.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
146.	Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas           | Chirurgie Générale                             |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila    | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 152. Pr. FERHATI Driss               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil              | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid*             | Cardiologie                                    |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie                                       |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa              | Ophtalmologie                                  |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz               | Radiothérapie                                  |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia        | Ophtalmologie                                  |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader*            | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz           | Génétique                                      |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali          | Réanimation Médicale                           |

**Décembre 1996**

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie                         |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie                |
| 164. Pr. BELMAHI Amin                  | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie                      |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale                 |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie                      |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                          |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie                         |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale                 |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne                   |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie                |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie           |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie                        |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie                        |

**Novembre 1997**

- |                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem   | Chirurgie Générale      |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 179. Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed      | O.R.L.                  |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 182. Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 183. Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 184. Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL         | Physiologie             |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 191. Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 193. Pr. SAFI Lahcen*          | Anesthésie Réanimation  |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia   | Gynécologie Obstétrique |

**Novembre 1998**

196. Pr. AFIFI RAJAA  
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
198. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
199. Pr. BENOMAR ALI  
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
201. Pr. ER RIHANI Hassan  
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
203. Pr. KABBAJ Najat  
204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

**Novembre 1998**

205. Pr. BENKIRANE Majid\*  
206. Pr. KHATOURI ALI\*  
207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

208. Pr. ABID Ahmed\*  
209. Pr. AIT OUMAR Hassan  
210. Pr. BENCHERIF My Zahid  
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
213. Pr. CHAOUI Zineb  
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
216. Pr. EL FTOUH Mustapha  
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
218. Pr. EL OTMANYAzzedine  
219. Pr. GHANNAM Rachid  
220. Pr. HAMMANI Lahcen  
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
222. Pr. ISMAILI Hassane\*  
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
225. Pr. TACHINANTE Rajae  
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

227. Pr. AIDI Saadia  
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
229. Pr. AJANA Fatima Zohra  
230. Pr. BENAMR Said  
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
232. Pr. CHERTI Mohammed  
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
234. Pr. EL HASSANI Amine  
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
236. Pr. EL KHADER Khalid  
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
239. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz  
 241. Pr. LAHLOU Abdou  
 242. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 243. Pr. MAHASSINI Najat  
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 245. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

**Décembre 2001**

247. Pr. ABABOU Adil  
 248. Pr. AOUAD Aicha  
 249. Pr. BALKHI Hicham\*  
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 252. Pr. BENAMAR Loubna  
 253. Pr. BENAMOR Jouda  
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 255. Pr. BENNANI Rajae  
 256. Pr. BENOUACHANE Thami  
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 258. Pr. BERRADA Rachid  
 259. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 263. Pr. CHAT Latifa  
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 265. Pr. DAALI Mustapha\*  
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 270. Pr. EL MADHI Tarik  
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 274. Pr. ETTAIR Said  
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 276. Pr. GOURINDA Hassan  
 277. Pr. HRORA Abdelmalek  
 278. Pr. KABBAJ Saad  
 279. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 281. Pr. LEKEHAL Brahim  
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 283. Pr. MEDARHRI Jalil  
 284. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 285. Pr. MOHSINE Raouf  
 286. Pr. NABIL Samira  
 287. Pr. NOUINI Yassine  
 288. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 289. Pr. SABBAAH Farid  
 290. Pr. SEFIANI Yasser  
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

**Décembre 2002**

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
295. Pr. AMRI Rachida  
296. Pr. AOURARH Aziz\*  
297. Pr. BAMOU Youssef \*  
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
300. Pr. BENZEKRI Laila  
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
313. Pr. HADDOUR Leila  
314. Pr. HAJJI Zakia  
315. Pr. IKEN Ali  
316. Pr. ISMAEL Farid  
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
318. Pr. KRIOULE Yamina  
319. Pr. LAGHMARI Mina  
320. Pr. MABROUK Hfid\*  
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah  
326. Pr. RACHID Khalid \*  
327. Pr. RAISS Mohamed  
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
329. Pr. RHOU Hakima  
330. Pr. SIAH Samir \*  
331. Pr. THIMOU Amal  
332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2004**

334. Pr. ABDELLAH El Hassan  
335. Pr. AMRANI Mariam  
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
337. Pr. BENKIRANE Ahmed\*

Urologie

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

- Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie

338.	Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339.	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340.	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341.	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342.	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343.	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344.	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345.	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346.	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347.	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348.	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349.	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350.	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophthalmologie
351.	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352.	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353.	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354.	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355.	Pr. NAOUMI Asmae*	Ophthalmologie
356.	Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357.	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358.	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359.	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360.	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

**Janvier 2005**

361.	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362.	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363.	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364.	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365.	Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366.	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
367.	Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368.	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369.	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370.	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371.	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophthalmologie
372.	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophthalmologie
374.	Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophthalmologie
376.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377.	Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379.	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380.	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381.	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophthalmologie
382.	Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383.	Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384.	Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385.	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak  
 387. Pr. SBIHI Souad  
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 389. Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*

Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussein \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUIFI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

**Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha  
 Pr. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimi Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. BASSOU Driss \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

**Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. CHERRADI Ghizlan  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. KANOUNI Lamya  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
 Pr. BOUAITY Brahim\*

Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie biologique  
 Hématologie clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiothérapie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL

Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Généétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# *Dédicaces*



*Je dédie ce travail :*

## *A Dieu mon Créateur et mon Père*

*Merci Seigneur pour ton amour, ta foi et ton espérance à mon égard.  
Merci Père parce que en toi j'ai pu trouver le refuge, le réconfort, la paix  
et la vérité.*

*Merci pour la vie, merci de ce que je suis devenu un homme.  
Par ta grâce, j'irai encore plus loin avec toi pour accomplir ta volonté  
sur la terre.*

## *A mon Bien aimé Père et à ma Défunte mère*

*Papa merci pour ton amour et pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Oh maman, tu me manques !*

*Merci pour les valeurs que tu m'as apprises comme le respect, le travail,  
la responsabilité, la foi et la discipline.*

*Merci d'avoir pris soin de moi et d'avoir fait de ton mieux pour me  
montrer le droit chemin.*

## *A mon Bien aimé oncle Monsieur NDI Jean Marc*

*Tu es un père pour moi, merci pour ton amour et ta confiance.*

*A mon Bien aimé oncle Papa Willie et Mama Martha*

*Merci pour votre éducation, votre amour et votre soutien.*

*A ma sœur et amie NGO NGUIMBOUS Paule*

*Merci pour ton amour et tes sacrifices à mon égard.*

*De part ton écoute, ta disponibilité, ta patience et tes services tu as  
marqué à jamais ma vie.*

*L'amour que tu m'as donnée je le répandrai dans ma famille, mon église  
et dans mon pays.*

*A Mon Bien aimé pasteur et père Monsieur PHILIPPE  
ANDY SHEMBO*

*Philippe, merci pour ton amour à mon égard, lorsque j'étais au plus bas,  
tu as su me reconforter, me permettre de me relever et d'aller de l'avant.*

*Grace à toi j'ai pu avoir un nouveau départ, la foi et l'espérance.*

*Ensemble nous irons toujours sur le chemin de l'obéissance à Christ par  
la grâce de Dieu, notre Père.*

*A mes chères sœurs Francine et Stéphanie*

*Merci pour votre soutien, Je vous aime et je vous témoignerai toujours  
mon affection.*

*Merci à toute ma Famille : à Parfait et sa famille, Valérie  
et sa famille, Serge et sa famille,*

*A Mani, Roger, Gervais et Béatrice,*

*A Valentin TERDAM, Moussa Arrouna, ESSOMBE  
KEUZETA, Serge KOALAGA, Lamine COULIBALY,  
ABOUBAKAR BISSAN, Micheal Moboula, Davel,  
John, Léticia BODO, Andy BAMA et Dénise BODO*

*Merci de m'avoir toujours soutenu et encourager.*

*Merci pour vos prières pour moi. Je vous témoignerai toujours mon  
amour et ma bonté.*

*Que Dieu vous bénisse abondamment.*

*A toute ma Promotion en pharmacie*

*Bissan Aboubacar, Coulibaly Mohammed lamine,  
Khanyare Souleymane, Houmenou Karl, Zinsou carine,  
SEGUEDA Marina, KOUGNESSOUKOU Tchara,  
ABDOU-KARIMOU Aichatou, Samna Maïmouna,  
Otbane Omar, Manirakiza Prudence, Nizeyemana Gilbert,  
Serge Koalaga et Fils Merveille.*

*Je ne vous oublierai jamais !*

*A la Communauté Camerounaise d'El jadida*

*Au Maroc vous avez été ma deuxième famille*

*Merci pour tout.*

# *Remerciements*



*J'adresse mes sincères remerciements :*

*A Notre Maître et Président de thèse  
Monsieur Mohamed ADNAOUI  
Professeur de Médecine interne*

*Merci pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette  
thèse.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi le  
jury de cette thèse.*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le Médecin Lt-Colonel Abdelkader BEMEKKI  
Professeur agrégé d'Hématologie*

*Merci pour m'avoir fait confiance et permis de réaliser ce projet.*

*Je suis très heureux de pouvoir vous exprimer ma reconnaissance  
et ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez  
déployés afin que ce travail puisse aboutir.*

*Merci pour votre patience et vos conseils à mon égard.*

*Veillez trouver cher Maître, dans ce travail, l'assurance de  
notre grande estime et de nos profonds respects.*

*A Notre Maître et Juge de thèse  
Monsieur Kamal DOGHMI  
Professeur agrégé d'Hématologie clinique*

*Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez témoignée  
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Permettez-nous de vous témoigner toute notre admiration pour  
votre accueil sympathique.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un très  
grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de notre de notre respect et notre  
sincère reconnaissance.*

*A Notre Maître et Juge de thèse  
Madame Nezha MESSAOUDI  
Médecin officier féminin 1ère classe  
Professeur agrégé d'Hématologie*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous  
faites en siégeant parmi notre jury.*

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité et  
l'amabilité avec lesquelles vous vous êtes portés volontaire pour  
juger notre travail.*

*Merci pour votre encadrement à la faculté comme professeur et  
pendant ma période de stage en Biologie.*

*Nous vous prions de croire cher Maître, à l'assurance de notre  
grande estime et notre sincère reconnaissance.*

## *A ALBAN GILDAS COMLAN ZOHOUN*

*Merci pour votre management, votre solidarité et de votre fraternité.*

*Docteur Alban, vous êtes pour moi le un modèle type de coopération Sud-Sud, et par la grâce de Dieu, la solidarité et la fraternité Africaine sera de plus en plus grande, belle et magnifique.*

*Vive l'Afrique et vive le Monde !! !! !!*

## *A l'Eglise évangélique au Maroc*

*Merci pour votre amour, votre soutien, vos enseignements à mon égard. Je vous suis éternellement reconnaissant.*

*A la Faculté des Sciences d'El Jadida,*

*Au Corps Professoral de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale,*

*Au Corps Diplomatique de l'Ambassade du Cameroun au Maroc.*

*Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.*

*Je vous souhaite de trouver dans ce modeste travail, l'expression de  
mes remerciements les plus sincères.*

***LISTES DES ABREVIATIONS,  
FIGURES ET TABLEAUX***

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**aa:** acides aminés

**ADN:** Acide DésoxyriboNucléique

**ADAMs:** A Disintegrin And Metalloproteinase

**ADAMTS:** A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motifs

**ADAMTS-13:** A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13

**AP-1:** Activator Protein-1

**Arg:** Arginine

**Asp:** Asparagine

**CBD:** Collagen Binding Domain

**CIVD:** Coagulation IntraVasculaire Disséminée

**DDAVP:** 1-Désamino-8-D-Artinine Vasopressine

**°C :** degré Celcius

**ELISA:** Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

**EGF:** Epidermal Growth Factor

**E. coli:** Escherichia coli

**EDTA:** acide Ethylène Diamine Tétracétique

**FvW:** Facteur de von Willebrand

**FGF:** Fibroblast Growth Factor

**FGF 2:** Fibroblast Growth Factor 2

**FRETS:** Fluorescent Resonance Energy Transfer

**FRETS- vWF:** Fluorescent Resonance Energy Transfer- von Willebrand Factor

**GPIb-IX:** Glycoprotéine Ib

**GPIIb-IIIa:** Glycoprotéine IIb-IIIa

**g:** gramme

**GST:** Glutathione-S-Transferase

**GST-vWF:** Glutathione-S-Transferase- von Willebrand Factor

**HELLP:** Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

**His:** Histidine

**HTA:** Hypertension artérielle

**IgG:** Immunoglobuline G

**IgM:** l'immunoglobuline M

**IgG-HRP:** Horseradish peroxidase immunoglobulin G

**kDa**: kiloDalton

**kg** : kilogramme

**LDH**: Lactate DésHydrogénase

**MEC**: Matrice ExtraCellulaire

**MCP**: Membrane Cofactor Protein

**MMPs**: Métalloprotéases matricielles

**MT-MMP**: Métalloprotéases transmembranaires

**Met**: Méthionine

**MAT**: Microangiopathie thrombotique

**μL**: microlitres

**mL**: millilitres

**mM**: millimoles

**MTHPM**: Multimères de Très Haut Poids Moléculaire

**ng**: nanogrammes

**nm**: nanomètres

**NF-κB**: Nuclear Factor-κB

**%**: Pourcentage

**PDGF**: Platelet Derived Growth Factor

**PAGE:** Polyacrylamide or Agarose Gel Electrophoresis

**PCR:** polymerase Chain Reaction

**PEA-3:** Polyoma virus Enhancer Activator-3

**PTT:** Purpura Thrombotique Thrombocytopenique

**SVMPs:** Snake Venom Metalloproteinase

**SDS:** sodium Dodecyl Sulfate

**SIDA:** Syndrome d'ImmunoDéfience Acquise

**SHU:** Syndrome Hémolytique et Urémique

**TSP1:** Thrombospondine de type 1

**TIH:** Thrombopénies Induites par l'Héparine

**TIMPs:** Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

**t-PA:** tissue Plasminogen Activator

**TGF-  $\alpha$ 1:** Transforming Growth Factor  $\alpha$ 1

**TGF-  $\beta$ 1:** Transforming Growth Factor  $\beta$ 1

**TNF-  $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor- alpha

**TACE:** TNF-alpha Converting Enzyme

**Tyr:** Tyrosine

**uPA:** urokinase-type Plasminogen Activator

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**VIIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine

### **LISTE DES FIGURES**

Figure 1	Présentation de la structure des différentes classes de MMPs. <sup>[10]</sup>	Page 10
Figure 2	Régulation de l'activité des métalloprotéases matricielles. <sup>[21]</sup>	Page 13
Figure 3	Différents domaines structurels des ADAMTS. <sup>[23]</sup>	Page 17
Figure 4	Rapports évolutionnaires de la famille ADAMTS humaine. <sup>[26]</sup>	Page 17
Figure 5	Emplacement moléculaire sur chromosome 9. <sup>[30]</sup>	Page 24
Figure 6	Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS 13 <sup>[27]</sup>	Page 27
Figure 7	Protéolyse physiologique du FvW par l'ADAMTS-13 <sup>[29]</sup>	Page 30
Figure 8	Détail du clivage du FvW par l'ADAMTS-13. <sup>[29]</sup>	Page 30
Figure 9	Mécanismes impliqués dans le développement des thromboses dans le PTT. <sup>[29]</sup>	Page 31
Figure 10	Classification des microangiopathies thrombotiques (MAT) en fonction de l'activité d'ADAMTS13. <sup>[28, 65]</sup>	Page 48
Figure 11	Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT. <sup>[28, 65]</sup>	Page 52
Figure 12	Caractéristiques érythrocytaires, plasmatiques et anatomopathologiques d'un patient atteint de purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman. <sup>[27]</sup>	Page 56
Figure 13	Localisation des mutations d'ADAMTS13 identifiées chez des patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman. <sup>[27, 28 et 65]</sup>	Page 59

Figure 14	Frottis sanguin mettant en évidence la présence de schizocytes. <sup>[28, 65]</sup>	Page 67
Figure 15	Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). <sup>[28, 65]</sup>	Page 73

### **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I	: Classification des MMPs, et leur expression au niveau vasculaire d'après Shah PK et Galis ZS. <sup>[8]</sup>	Page 7
Tableau II	LES ADAMTS. <sup>[23]</sup>	Page 18
Tableau III	Comparaison des principales méthodes de dosage de l'activité ADAMTS-13. <sup>[29]</sup>	Page 40
Tableau IV	Différentes manifestations auto-immunes rapportées en association au purpura thrombotique thrombocytopénique. <sup>[28]</sup>	Page 62
Tableau V	Médicaments responsables (ou suspects d'être responsables) de la survenue d'une microangiopathie thrombotique (MAT). <sup>[28, 65]</sup>	Page 82

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PREMIERE PARTIE : LES METALLOPROTEASES</b> .....	3
<b>I- LES METALLOPROTEASES</b> .....	4
<b>1- Les Métalloprotéases Matricielles (MMPs)</b> .....	4
a- Classification des MMPs .....	5
b- Structure des MMPs .....	8
c- La régulation des MMPs.....	11
d- Fonctions des MMPs .....	14
<b>2- La famille ADAMTS</b> .....	15
a- Structure de la famille ADAMTS .....	16
b- Régulation de l'expression .....	19
c- Fonctions .....	19
<b>DEUXIEME PARTIE : ADAMTS-13</b> .....	22
<b>II-L'ADAMTS-13</b> .....	23
<b>1- Gène et mutations</b> .....	23
<b>2- Biosynthèse, Structure et Relation Structure/Activité d'ADAMTS-13</b> ...	25
<b>3- Fonction de l'ADAMTS-13 : régulation de l'activité du FvW</b> .....	28
<b>4- Variations physiologiques et pathologiques d'ADAMTS-13</b> .....	32

<b>TROISIEME PARTIE : LE DOSAGE DE L'ADAMTS</b>	
<b>13.....</b>	<b>334</b>
<b>III-Méthodes de dosage d'ADAMTS-13 .....</b>	<b>35</b>
<b>1- La phase pré-analytique .....</b>	<b>36</b>
<b>2- La phase analytique : Mesure de l'activité de l'ADAMTS-13.....</b>	<b>37</b>
a- Les tests directs.....	37
b- Les tests indirects.....	42
<b>3- La phase post-analytique : Résultats et interprétations .....</b>	<b>44</b>
<b>QUATRIEME PARTIE : ADAMTS -13 ET PATHOLOGIES .....</b>	<b>45</b>
<b>IV- LES MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES .....</b>	<b>46</b>
<b>1- Le purpura thrombotique thrombocytopénique .....</b>	<b>49</b>
a- Physiopathologie du PTT : Rôle du facteur de von Willebrand .....	49
b- Le purpura thrombotique thrombocytopénique congénital ou Syndrome d'Upshaw-Schulman.....	53
c- Le PTT acquis de l'adulte : une maladie auto-immune à part entière .....	60
d- Clinique .....	63
e- Examens complémentaires .....	65
f- Pronostic .....	67
g- Traitement .....	68
<b>2- Le syndrome hémolytique et urémique .....</b>	<b>74</b>

a- Physiopathologie .....	74
b- Clinique .....	76
c- Examens complémentaires .....	76
d- Traitement .....	77
<b>3- Syndrome de MAT et circonstances particulières .....</b>	<b>79</b>
a- Syndrome de MAT au cours de la grossesse .....	79
b- Syndrome de MAT au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques .....	79
c- Syndrome de MAT chez les patients atteints de cancer .....	80
d- Syndrome de MAT associé à une prise de médicament ou de toxique .....	81
e- Syndrome de MAT survenant chez le sujet infecté par le VIH .....	82
f- Syndrome de MAT au cours d'autres pathologies .....	83
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>84</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE</b>	



# INTRODUCTION



L'ADAMTS 13 aussi connue comme la protéine spécifique de clivage du Facteur de von Willebrand (FvW) est une métalloprotéase impliquée dans la régulation de l'activité du FvW. Elle appartient à la famille ADAMTS qui comporte un groupe d'enzymes ayant une grande variété de fonctions. L'ADAMTS-13 joue un rôle très important dans l'hémostase. Ces dernières années elle a été beaucoup étudiée de part son implication dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Le purpura thrombotique thrombocytopénique est une affection dramatique caractérisée par des amas plaquettaires intra-vasculaires (thrombi), une anémie hémolytique mécanique, une thrombocytopénie, de la fièvre, une atteinte rénale et une atteinte neurologique. Il a été décrit pour la première fois par Moschowitz en 1924 chez une adolescente de 16 ans. Moschowitz avait attribué à tort la maladie à une cause toxique. <sup>[66]</sup>

Plusieurs groupes de scientifiques ont tenté d'expliquer la physiopathologie du PTT. Mais celle-ci n'a été parfaitement élucidée qu'en 1998 par le groupe de Furlan <sup>[36]</sup> et celui de Tsai <sup>[28]</sup> qui retrouvèrent chez des patients atteints de PTT familiaux un déficit sévère, de l'activité plasmatique de la protéase spécifique de clivage du FvW. Ce déficit est responsable de l'accumulation de multimères de Très Haut Poids Moléculaire (MTHPM) du FvW dans la circulation. Ceux-ci en raison d'une capacité procoagulante adhésive très élevée entraînent la formation spontanée de thrombi plaquettaires qui obstruent la lumière des capillaires.

L'objectif de notre travail est de rapporter les données actuelles sur l'ADAMTS 13, les différentes techniques utilisées pour son dosage et son implication dans diverses pathologies.

**PREMIERE PARTIE :**

**LES METALLOPROTEASES**

## I- LES METALLOPROTEASES

Les enzymes protéolytiques, connues sous le nom de protéases sont réparties en 4 grandes familles : les aspartiques protéases, les cystéines protéases, les métalloprotéases et les sérines protéases. <sup>[1]</sup>

Les métalloprotéases regroupent l'ensemble des enzymes dont l'activité catalytique nécessite un ion métallique. Dans la majorité des cas, c'est l'atome de zinc qui est l'ion métallique. <sup>[2]</sup> Parmi les familles qui constituent le groupe des métalloprotéases à zinc, on distingue la famille des zincines <sup>[3, 4]</sup> qui est divisée en deux sous familles : la famille des gluzincines et la famille des metzincines. <sup>[5]</sup>

### 1- Les Métalloprotéases Matricielles (MMPs)

Les métalloprotéases matricielles (MMPs), ou *matrixines*, appartiennent à la superfamille des metzincines, qui se compose également des *astacines*, des *adamalysines*, des *serralysines* et des *pappalysines*. <sup>[5]</sup> La présence d'une méthionine conservée à proximité du site de liaison au zinc et propice au bon fonctionnement de ce site a conduit à intituler ce groupe « **Metzincines** ». <sup>[4]</sup> Les métalloprotéases matricielles sont des métalloprotéines à zinc. <sup>[2]</sup>

Depuis la première description des MMPs en 1962, 24 gènes codant pour les membres de la famille des MMPs ont été décrits chez l'humain. <sup>[3]</sup> Plus de 25 MMPs ont été décrites chez l'homme, <sup>[6]</sup> elles se différencient par le type cellulaire responsable de leur synthèse, leur spécificité d'action sur des substrats moléculaires matriciels différents et les modalités de leur régulation.

Les MMPs sont des endopeptidases dont les caractéristiques communes sont les suivantes : une structure homologue (40 à 80 % d'homologie en acides aminés) ; la présence d'un atome de zinc au niveau du site actif de l'enzyme ; une activité dépendante du calcium ; une synthèse et une sécrétion sous forme zymogène inactive (pro-MMP) et la capacité de dégrader l'ensemble des constituants de la matrice extracellulaire à pH physiologique.

### **a- Classification des MMPs** [7, 8 et 9]

Les MMPs ont été d'abord classées en six groupes selon les affinités pour les substrats et les analogies de séquence et l'organisation des domaines. On note : *collagénases interstitielles, gélatinases, stromélysines, métalloprotéases membranaires, matrilysines et autres*. Aujourd'hui, chaque MMP est dénommée par un numéro en rapport avec ces différentes classes (*tableau I*). [8]

On distingue :

#### **➤ Les collagénases interstitielles**

Les collagénases interstitielles (MMP-1, MMP-8, MMP-13) forment un groupe de MMPs qui interviennent dans la dégradation du collagène fibrillaire, incluant les collagènes de type I, II, III et VII. Le clivage protéolytique du collagène fibrillaire par ces enzymes entraîne la formation de collagène dénaturé (gélatine) qui peut ensuite être dégradé par les gélatinases.

#### **➤ Les gélatinases**

Les gélatinases (MMP-2, MMP-9) forment un groupe de MMPs dont l'activité protéolytique est dirigée contre le collagène interstitiel dénaturé (gélatine) et les collagènes de type IV et V de la membrane basale.

### ➤ **Les stromélysines**

Les MMP-3 (stromélysine-1) et MMP-10 (stromélysine-2) sont principalement produites par les cellules épithéliales normales. Elles ont un spectre protéolytique étendu qui inclut de nombreuses glycoprotéines et des protéoglycannes. La MMP-11 (stromélysine-3), exprimée par les cellules mésenchymateuses, intervient dans le clivage des inhibiteurs des sérines.

### ➤ **Les métalloprotéases transmembranaires**

Les métalloprotéases transmembranaires (MMP-14, 15, 16, 17, 24, 25 aussi dénommées de MT1-MMP à MT6-MMP) forment un groupe dont la caractéristique essentielle est de pouvoir se lier à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un site hydrophobe transmembranaire présent dans leur domaine homologue de l'hémopexine, ou par un pont inositolphosphate.

Outre leur rôle dans la dégradation directe de la matrice extracellulaire, ces enzymes interviennent dans l'activation protéolytique des autres MMPs. <sup>[9]</sup>

### ➤ **Les matrilysines**

Les matrilysines (MMP-7, MMP-26) sont les MMPs structurellement les plus simples car elles ne contiennent pas de domaine hémopexine, présent chez toutes les autres MMPs. Ces enzymes sont produites par les cellules cancéreuses d'origine épithéliale et sont impliquées dans la dégradation non spécifique de la matrice extracellulaire.

### ➤ **Un dernier groupe hétérogène**

Enfin, plusieurs MMPs (MMP-12, 18, 19, 20, 21, 22, 23A/B, 27 et 28) récemment découvertes, forment un sixième groupe hétérogène et leurs rôles sont encore imprécis.

**Tableau I** : Classification des MMPs, et leur expression au niveau vasculaire d'après Shah PK et Galis ZS. [8]

Famille	Nom commun	Classification	Localisation chromosomique	Substrats préférentiels	Expression vasculaire*
Collagénases	Collagénase interstitielle	MMP-1	11q22.3	Collagènes I, II, III, VII, VIII, X, MMP-2, MMP-9	Oui
	Collagénase neutrophile	MMP-8	11q21	Collagènes I, II, III, V, VII, VIII, X, fibronectine	Non
	Collagénase-3	MMP-13	11q22.3	Collagènes I, II, III, V,	Non
Gélatinases	Gélatinase A (collagénase type IV 72 kD)	MMP-2	16q21	Collagènes I, IV, V, VII, X, XI, XIV, élastine, fibronectine, MMP-9, MMP-13	Oui
	Gélatinase B (collagénase type IV 92 kD)	MMP-9	20q11.2-13.1	Collagènes IV, V, VII, X, XIV, élastine, fibronectine	Oui
Stromélysines	Stomélysine-1	MMP-3	11q22.3	Collagènes III, IV, IX et X, PLP, fibronectine, laminine, élastine, MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-13	Oui
	Stomélysine -2	MMP-10	11q22.3	Collagènes III, IV, V, élastine, fibronectine, MMP-1, MMP-8	Non
	Stomélysine -3	MMP-11	22q11.2		Oui
Membrane type	MT-MMP-1	MMP-14	14q11-q12	Collagènes I, II, III, fibronectine, vitronectine, MMP-2, MMP-13, laminine	Oui
	MT-MMP-2	MMP-15	16q13-q21	MMP-2, laminine, fibronectine	Oui
	MT-MMP-3	MMP-16	8q21-q22.1	MMP-2	Non
	MT-MMP-4	MMP-17	12q24.33	-	Oui
	MT-MMP-5	MMP-24	-	-	-
	MT-MMP-6	MMP-25	-	-	-
Matrilysines	Matrilysine-1	MMP-7	11q21-q22	Collagènes IV, X, fibronectine, laminine, élastine	Oui
	Matrilysine-2	MMP-26			-
-	Métalloélastase	MMP-12	11q22.2-22.3	Collagène IV, élastine, laminine, fibronectine, vitronectine,	Oui
	Autres	MMP-18 à -23 MMP-27, -28	-	-	-

\* : non déterminé

## **b- Structure des MMPs** [8, 9, 10]

Sur le plan structural, les MMPs se caractérisent par la présence de domaines communs ayant une distribution ubiquitaire au sein de la famille et d'autres domaines plus spécifiques, qui permettent d'identifier les différentes classes (figure 1).<sup>[10]</sup>

Les domaines structuraux communs à l'ensemble de la famille des MMPs sont :

➤ **Le peptide signal** : Cette séquence signal permet l'ancrage de la pré-proenzyme nouvellement synthétisée à la membrane du réticulum endoplasmique. Son clivage intervient très tôt lors de la synthèse pour permettre la libération de la proenzyme dans la lumière du réticulum endoplasmique.

➤ **Le prodomaine** (ou propeptide) : Ce domaine d'environ 80 acides aminés est capable de maintenir la proenzyme sous forme latente, par l'intermédiaire d'une séquence **PRCGXPD** qui interagit avec le domaine catalytique. Le prodomaine est classiquement constitué d'une séquence peptidique comprenant un résidu cystéine qui interagit avec le site catalytique.

➤ **Le domaine catalytique** : Ce domaine est composé approximativement de 170 acides aminés et capable de fixer un atome de zinc par le biais d'une séquence spécifique **HEXXHXXGXXH**. La présence de l'ion métallique est indispensable à l'activité de l'enzyme.

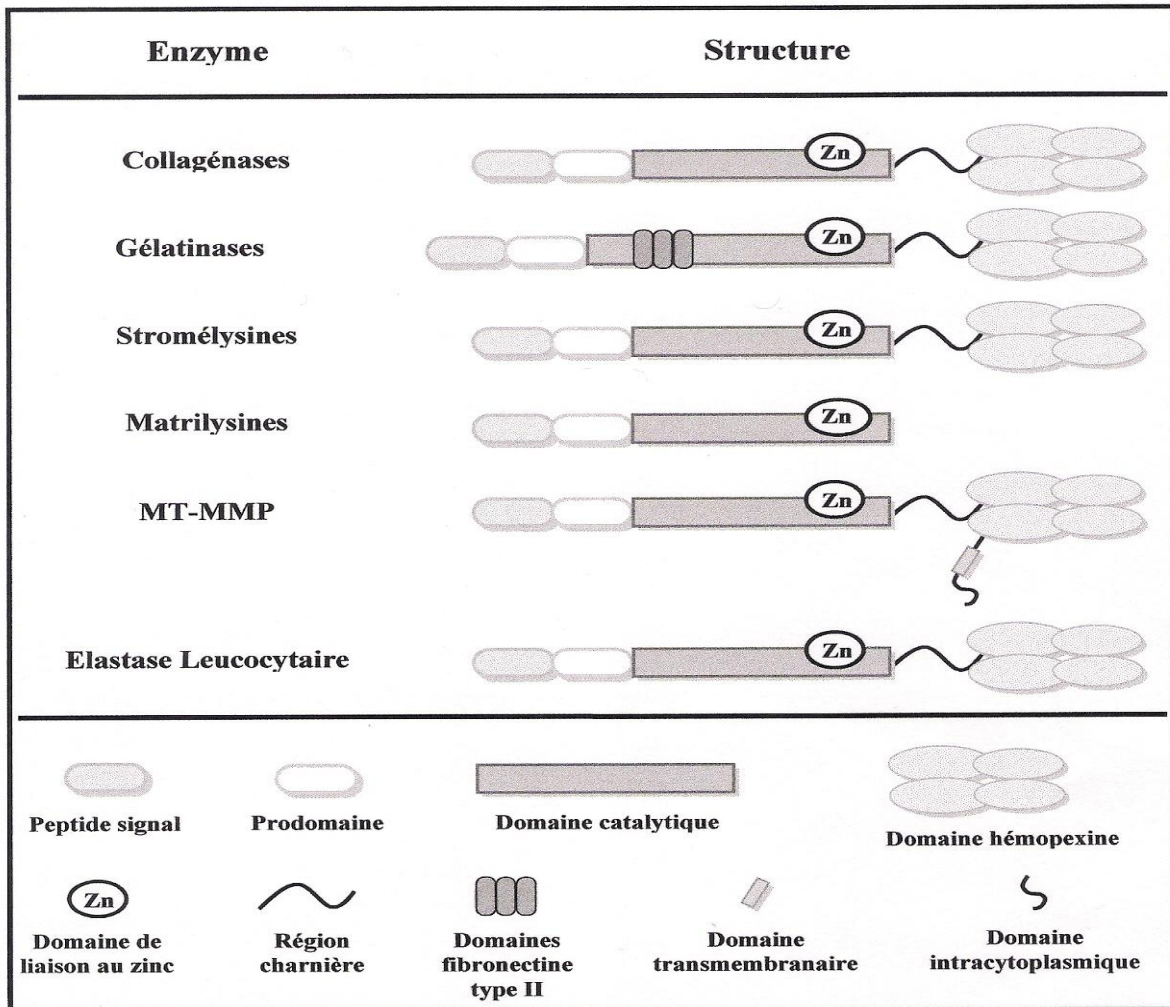
➤ **Le domaine hémopexine** : Ce domaine situé à l'extrémité C-terminale de la protéine est relié au domaine catalytique par une région dite charnière. Par son implication dans l'interaction de l'enzyme et son substrat, il est responsable de la spécificité des MMPs.

Parallèlement à ces domaines hautement conservés, d'autres domaines sont propres à certaines classes de MMPs :

• **Le domaine fibronectine de type II** (ou CBD pour « Collagen Binding Domain ») : trois répétitions de ce motif sont présentes au sein du domaine catalytique des gélatinases. Ces domaines spécifiques permettent l'interaction des MMP-2 et 9 avec la gélatine et les collagènes.

• **Un site de clivage par la furine** (protéinase intracellulaire de la famille des pro-protéines convertases), situé à l'extrémité du prodomaine de la MMP-11 ou des MT-MMP. Le clivage permet l'activation des proenzymes.

• **Un domaine transmembranaire**, spécifique des MT-MMPs et responsable de l'ancrage de cette classe de MMPs à la membrane plasmique.



**Figure 1** : Présentation de la structure des différentes classes de MMPs. <sup>[10]</sup>

Les principaux domaines structuraux sont : le *peptide signal* permettant l'ancrage de la pré-proenzyme à la membrane du réticulum endoplasmique ; le *prodomaine* qui maintient la forme proenzyme à l'état latent ; le *domaine catalytique* comprenant un site de fixation au zinc indispensable à l'activité de l'enzyme ; le *domaine hémopexine* impliqué dans la détermination de la spécificité de substrat ; une *région charnière* reliant le domaine hémopexine au domaine catalytique.

D'autres domaines représentés sont spécifiques de certaines classes de MMP : le *domaine fibronectine de type II* responsable de la liaison des gélatinases à leur substrat ; le *domaine transmembranaire*, point d'ancrage des MT-MMP à la membrane plasmique.

### c- La régulation des MMPs

Pour éviter une protéolyse excessive et des dommages tissulaires, l'activité des MMPs est régulée par de multiples contrôles aussi bien au niveau de leur transcription, traduction et sécrétion que de leur localisation, activation et inhibition (figure 2).

#### ➤ Les régulations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles <sup>[11, 13]</sup>

Les analyses structurales et fonctionnelles des régions promotrices au sein des gènes codant pour certaines MMPs ont révélé l'existence d'**éléments régulateurs** tels que « AP-1 » (Activator protein-1) <sup>[12]</sup>, « PEA-3 » (*Polyoma virus Enhancer Activator-3*), « NF-κB » (*Nuclear Factor-κB*) et la β-catenine qui activent la transcription lorsque les facteurs nucléaires correspondants s'y lient. La transcription des MMPs, faible dans les tissus normaux, est régulée par des cytokines inflammatoires (interleukines 1α et β, les interférons α, β, et γ), des facteurs de croissance à savoir l'EGF (*Epidermal Growth Factor*), le FGF (*Fibroblast Growth Factor*), le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), le TGF-β1 (*Transforming Growth Factor β1*) et le TNF-α1 (*Transforming Growth Factor α1*), des hormones et des interactions cellule-cellule et cellule-matrice. <sup>[12]</sup>

#### ➤ La régulation de la sécrétion <sup>[14, 15]</sup>

Les MMPs sont sécrétées par de nombreux types cellulaires notamment les fibroblastes, neutrophiles, macrophages, cellules épithéliales et endothéliales. <sup>[15]</sup>

### ➤ Les processus d'inhibition des MMPs<sup>[17, 18]</sup>

Une fois activées, les MMPs peuvent être inhibées par une famille d'inhibiteurs tissulaires, les TIMPs (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*).

Ils sont exprimés par de nombreux types cellulaires incluant les fibroblastes, les cellules épithéliales et endothéliales, les ostéoblastes, les chondroblastes, les myoblastes, ainsi que des cellules cancéreuses.

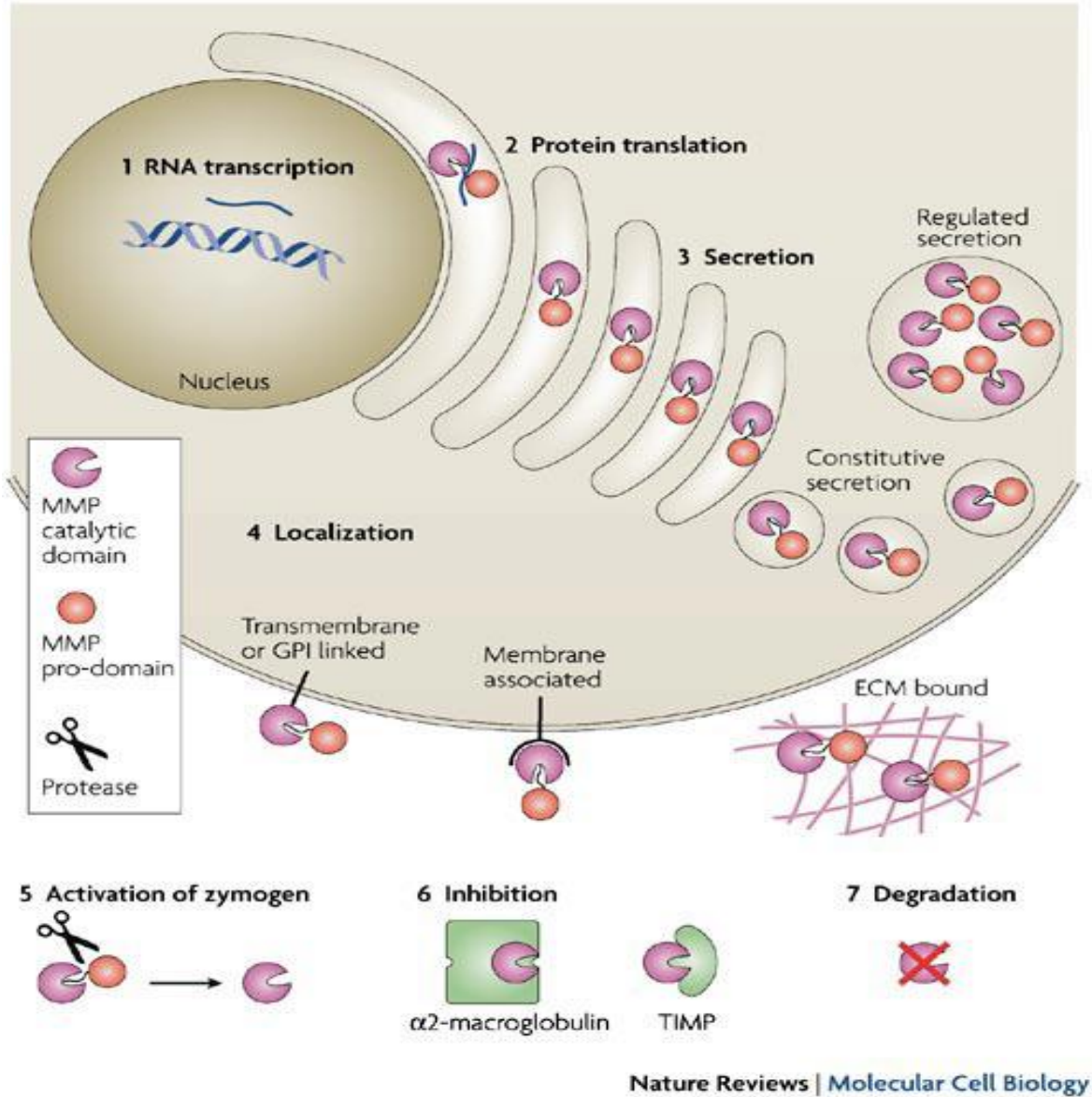
Il existe 4 TIMPs différents qui correspondent à des molécules relativement petites (21 à 28 kDa) et qui présentent de nombreux ponts disulfures, leur conférant une rigidité nécessaire à leur activité biologique.

Avec un certain degré de spécificité, ces inhibiteurs sont capables d'inhiber l'activité des MMPs. Ils forment un complexe équimoléculaire avec les formes actives des MMPs où le domaine N-terminal des TIMPs se lie au domaine catalytique des MMPs et, de ce fait, bloque l'accès de la poche contenant l'atome de zinc. Cette inhibition est réversible.

L'activité catalytique résulte de l'occupation du site actif de la MMP par le TIMP et de la formation d'un complexe entre l'atome de zinc catalytique et une cystéine de l'extrémité N-terminale du TIMP.

Il existe d'autres types d'inhibiteurs, comme l' $\alpha$ 2-macroglobuline qui est un inhibiteur non spécifique des MMPs.

Cette protéine est synthétisée par le foie et est constituée de quatre sous-unités identiques de 180 kDa. Elle exerce son action par encombrement stérique résultant en la capture de la MMP et l'empêchant ainsi d'accéder aux substrats protéiques.



**Figure 2:** Régulation de l'activité des métalloprotéases matricielles d'après Page-McCaw A. <sup>[21]</sup>

#### **d- Fonctions des MMPs**

Les MMPs sont impliquées dans de nombreux événements physiologiques et physiopathologiques.

✓ Sur le plan physiologique, <sup>[19, 20]</sup> elles participent au renouvellement tissulaire, au développement (morphogénèse rénale, implantation des blastocytes) et à la reproduction (ovulation, développement mammaire, cycle menstruel).

Au niveau cellulaire ces enzymes jouent un rôle majeur dans la migration cellulaire, la prolifération, l'apoptose et la différenciation de nombreux types cellulaires notamment les neurones, les chondrocytes, les ostéoblastes et les adipocytes.

Les MMPs sont également impliquées dans des réseaux d'interaction avec d'autres molécules telles que des facteurs de croissance, des molécules d'adhérence cellulaire, des facteurs angiogènes, des cytokines et chimiokines ainsi que des zymogènes qu'elles activent.

L'ensemble de ces fonctions leur confère un rôle particulier au cours de l'embryogenèse.

La plupart des MMPs sont également exprimées au cours de processus associés à la reproduction : cycle menstruel et ovulation. En outre, elles sont impliquées dans la cicatrisation tissulaire.

✓ Sur le plan physiopathologique, les MMPs sont associées à diverses pathologies comme dans les processus de destruction tissulaire, de fibroses rénale et hépatique ou encore dans les pathologies du système vasculaire telles que l'athérosclérose ou l'infarctus du myocarde. <sup>[20]</sup>

Les MMPs, modulateurs importants de l'inflammation sont fortement augmentées dans toutes les pathologies associées à une inflammation notamment l'arthrite rhumatoïde.<sup>[22]</sup>

Enfin, l'importance des MMPs dans la progression du cancer n'est plus à démontrer.<sup>[23]</sup> Leur expression est fortement augmentée dans de nombreux cancers. Elles interviennent dans toutes les phases du cancer c'est-à-dire de la croissance tumorale, l'invasion, l'extravasation dans des sites plus éloignés ainsi que dans l'effet angiogénique requis pour nourrir la formation de la nouvelle tumeur. Ainsi, les MMP-2, 9, 13, les MT1 et MT4-MMP ont été largement décrites comme favorisant le développement et la progression de différents types de cancers.

## 2- La famille ADAMTS<sup>[23]</sup>

La famille ADAMTS (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motifs*) appartient à la superfamille des métalloprotéases zinc-dépendantes, les metzincines.

Les ADAMTS constituent avec les SVMPs (*Snake Venom Metalloproteinase*) et la sous-famille des ADAMs (*A Disintegrin And Metalloproteinase*) la famille des *adamalysines*. Les ADAMs, ADAMTS et SVMPs se distinguent des MMPs par leur domaine disintégrine.

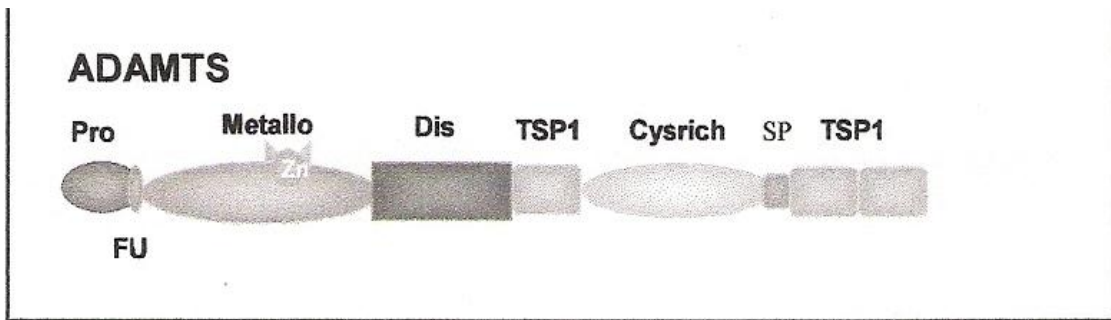
### a- Structure de la famille ADAMTS <sup>[23, 24, 25, 26]</sup>

La famille des ADAMTS humaines comprend 19 gènes. Ces molécules ont des motifs thrombospondine de type I (TSP-1) du cote C-terminal (Figure 3).

Comme les MMPs, les ADAMTS possèdent un prodomaine, précédé d'un peptide signal, maintenant l'enzyme inactive. Les ADAMTS contiennent toutes un domaine métalloprotéase avec une séquence conservée (**HEXXHXXGXXH**). Ces molécules sont pourvues d'une activité catalytique. Toutes les ADAMTS comportent un site de clivage pour la furine.

Un domaine disintégrine, un domaine central de type **thrombospondine**, un domaine riche en résidus cystéines ainsi qu'un **domaine spacer** de longueur variable sont également présents. La structure d'une ADAMTS se termine par un nombre variable de motifs thrombospondine de type I du coté C-terminal. Certaines de ces protéases possèdent un ou deux domaines supplémentaires en C-terminal, tels qu'un domaine mucine ou un domaine GON (ADAMTS-9, 20).

La famille ADAMTS comporte 19 protéines apparentées. Ces protéines sont désignées d'ADAMTS-1 à ADAMTS- 20. Il n'existe pas de protéine ADAMTS-11, car cette protéine a été retrouvée être la même que ADAMTS-5.



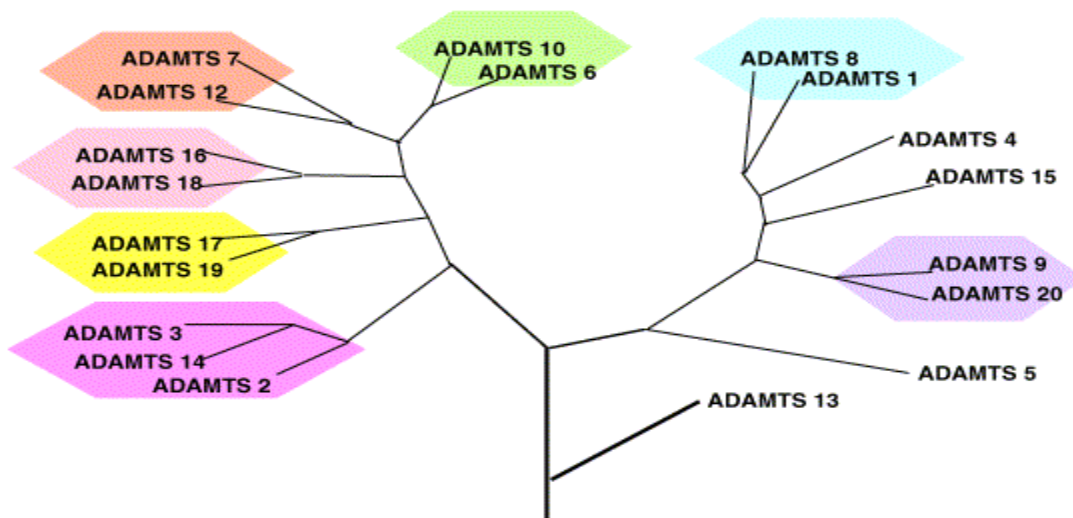
**Figure 3:** Différents domaines structuraux des ADAMTS. [23]

PRO : prodomaine, FU : site de reconnaissance par la furine,

Metallo : domaine métalloprotéase, Dis : domaine disintégrine,

TSP-1 : domaine de type thrombospondine, Cysrich : domaine riche en cystéines

SP : region spacer.



**Figure 4 :** Rapports évolutifs de la famille ADAMTS humaine. [26]

**Tableau II** : Les ADAMTS. <sup>[23]</sup>

<b>ADAMTS</b>	<b>Autres noms</b>	<b>Activité protéolytique</b>
<b>ADAMTS-1</b>	C3-C5, METH1, KIAA1346	+
<b>ADAMTS-2</b>	procollagene N-proteinase	+
<b>ADAMTS-3</b>	KIAA0366	+
<b>ADAMTS-4</b>	KIAA0688, aggrecanase-1, ADMP-1	+
<b>ADAMTS-5 (ADAMTS-11)</b>	aggrecanase-2, ADMP-2	+
<b>ADAMTS-6</b>		+
<b>ADAMTS-7</b>		+
<b>ADAMTS-8</b>	METH2	+
<b>ADAMTS-9</b>	KIAA1312	+
<b>ADAMTS-10</b>		+
<b>ADAMTS-12</b>	UNQ1918, PRO4389, AI605170	+
<b>ADAMTS-13</b>	VWFCP, C9orf8	+
<b>ADAMTS-14</b>		+
<b>ADAMTS-15</b>		+
<b>ADAMTS-16</b>		+
<b>ADAMTS-17</b>	FLJ32769, LOC123271	+
<b>ADAMTS-18</b>	ADAMTS-21	+
<b>ADAMTS-19</b>		+
<b>ADAMTS-20</b>		+

## **b- Régulation de l'expression** <sup>[23]</sup>

Les ADAMTS sont régulées par plusieurs mécanismes : expression génique, activation du zymogène, régulation par des inhibiteurs et régulation intracellulaire.

➤ **Expression génique** : L'expression des gènes codant pour les ADAMTS peut être régulée au niveau transcriptionnel en réponse à des cytokines, des facteurs de croissance ou en condition de stress cellulaire.

➤ **Régulation post-transcriptionnelle - activation du zymogène** : Toutes les ADAMTS possèdent un site de reconnaissance par la furine en aval de leur prodomaine. La furine peut activer ces enzymes du côté Trans de Golgi.

➤ **Inhibition de l'activité des ADAMTS** : Les inhibiteurs naturels des ADAMTS sont peu nombreux. L' $\alpha$ 2-macroglobuline et le TIMP-3 sont les seuls à avoir montré un potentiel inhibiteur significatif.

## **c- Fonctions**

### ➤ **Les ADAMTS** <sup>[24, 25, 26]</sup>

Plusieurs enzymes ADAMTS sont actives avant la naissance, elles sont impliquées probablement dans la formation et développement des organes du corps et des tissus. Les protéinases ADAMTS interviennent aussi dans la structure normale et le fonctionnement du tissu conjonctif.

•**Les aggrecanases: ADAMTS-1, 4, 5, 8, 9 et 15**<sup>[23]</sup>

Les ADAMTS-1, 4, 5, 8, 9 et 15 clivent l'aggrecan. L'aggrecan est la protéine majeure de cartilage et permet au cartilage de résister à la compression en l'hydratant. Les aggrecanases les plus étudiés sont les ADAMTS-4 et 5, elles interviennent dans le métabolisme du cartilage. Des déficits en ADAMTS-4 et 5 ainsi que des autres aggrecanases sont impliqués dans la déchéance de l'aggrecan conduisant à certaines formes d'arthrites.

•**Les protéinases du pro-collagène : ADAMTS-2, 3 et 14**<sup>[23]</sup>

Les ADAMTS interviennent également dans les processus de maturation du collagène. Les ADAMTS-2, 3 et 14 clivent la partie N-terminale du pro-collagène assurant sa maturation. Un déficit de l'activité de l'ADAMTS-2 est responsable de la maladie d'Ehlers-Danlos de type VIIC, caractérisée par une fragilité cutanée extrême.

•**La régulation de l'angiogenèse**<sup>[23]</sup>

Les ADAMTS-1 et 8 exercent des fonctions anti-angiogènes grâce à leurs domaines de type thrombospondine qui, en liant directement le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), inhibent la phosphorylation du récepteur VEGF de type 2. Par leur fonction anti-angiogène les ADAMTS-1 et 8 inhibent l'apparition de plusieurs types de cancer.

•**Les GON-ADAMTSs : ADAMTS-9 and 20**<sup>[23]</sup>

L'ADAMTS-9 est impliquée dans la migration des cellules pendant le développement de la gonade chez la souris et l'ADAMTS-20, dans celle des mélanoblastes durant l'embryogenèse.

### •Rôle dans la coagulation sanguine <sup>[23]</sup>

L'ADAMTS-13 est une métalloprotéase très étudiée, elle clive les Multimères de Très Haut Polymères (MTHPM) du FvW. Un déficit fonctionnel de cette enzyme est responsable d'une accumulation de ces MTHPM très adhésifs dans le plasma. Ce qui entraîne la formation spontanée de trombi plaquettaire dans la micro circulation sanguine et l'apparition d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

### •Rôle dans la croissance, le développement de la peau, du cristallin et du myocarde : ADAMTS 10 <sup>[23]</sup>

Les mutations du gène ADAMTS-10 ont été attribuées récemment à une forme rétrograde de **syndrome Weill-Marchesani** dont les symptômes incluent une taille courte, des anomalies cardiaques et du cristallin, une rigidité progressive suggèrent un rôle de l'ADAMTS-10 dans la croissance, le développement de la peau, du cristallin et des muscles cardiaques chez les êtres humains.

### •Les autres protéines ADAMTS : ADAMTS-6, 7, 12, 16, 17, 18 et 19

[23]

Des fonctions n'ont pas encore été assignées à ces protéines.

# **DEUXIEME PARTIE : ADAMTS-13**

## II- L'ADAMTS-13 <sup>[27, 28]</sup>

L'ADAMTS 13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*) aussi connue comme la protéine de clivage du Facteur de von Willebrand (FvW) est une enzyme impliqué dans la régulation de l'activité du FvW.

Elle appartient à la famille ADAMTS. L'ADAMTS-13 une métalloprotéase d'environ 200 kDa, elle diffère des métalloprotéases matricielles et des sérines protéases plasmatiques puisque leurs inhibiteurs habituels n'ont aucun effet sur son activité enzymatique *in vitro*.

L'ADAMTS-13 a été partiellement purifiée en 1996 et par la suite identifiée en 2001 par Levy *et al* comme étant le 13<sup>ème</sup> membre de la famille ADAMTS <sup>[28]</sup> et dénommée ainsi ADAMTS-13.

### 1- Gène et mutations <sup>[29]</sup>

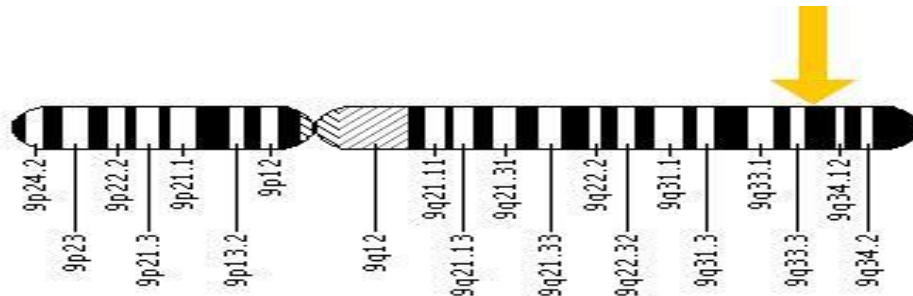
L'ADAMTS-13 est codée par un gène situé sur le chromosome 9, en position 9q34, comprenant 29 exons. Le gène de l'ADAMTS-13 a été identifié simultanément grâce au séquençage de l'extrémité N-terminale de la protéine et à une stratégie de clonage positionnel.

Le déficit constitutionnel (en ADAMTS-13) est de transmission autosomique récessive et les sujets déficitaires sont homozygotes ou hétérozygotes composites.

Les mutations décrites sont hétérogènes, distribuées tout au long de la protéine. Plus de 70 mutations ont été identifiées chez des patients présentant un PTT familial.

Environ 60 % sont des mutations faux-sens avec substitution d'un acide aminé, et 40 % sont des mutations non-sens, des décalages du cadre de lecture du fait de délétions ou insertions, ou des mutations touchant un site d'épissage résultant en une protéine tronquée.

Les substitutions d'un acide aminé compromettent l'expression de l'activité de la protéase. Il est probable que certaines mutations affectent la stabilité ou la clairance de la protéine. Les mutations situées dans le domaine protéasique pourraient être plus sévères que celles en position C-terminale. Les mutations du gène de l'ADAMTS-13 réduisent sévèrement l'activité de l'enzyme conduisant ainsi au PTT.



**Figure 5** : Emplacement moléculaire sur chromosome 9 <sup>[30]</sup>

Le gène ADAMTS13 est localisé sur le long (q) bras de chromosome 9 à place 34.

## 2- Biosynthèse, Structure et Relation Structure/Activité d'ADAMTS-13 <sup>[27]</sup>

La synthèse d'ADAMTS-13 est produite dans les cellules stellaires périsinusoidales <sup>[29]</sup> hépatiques ou cellules d'Ito. La présence d'au moins 7 isoformes de la protéine par épissage alternatif du gène suggère l'existence de plusieurs variantes fonctionnelles.

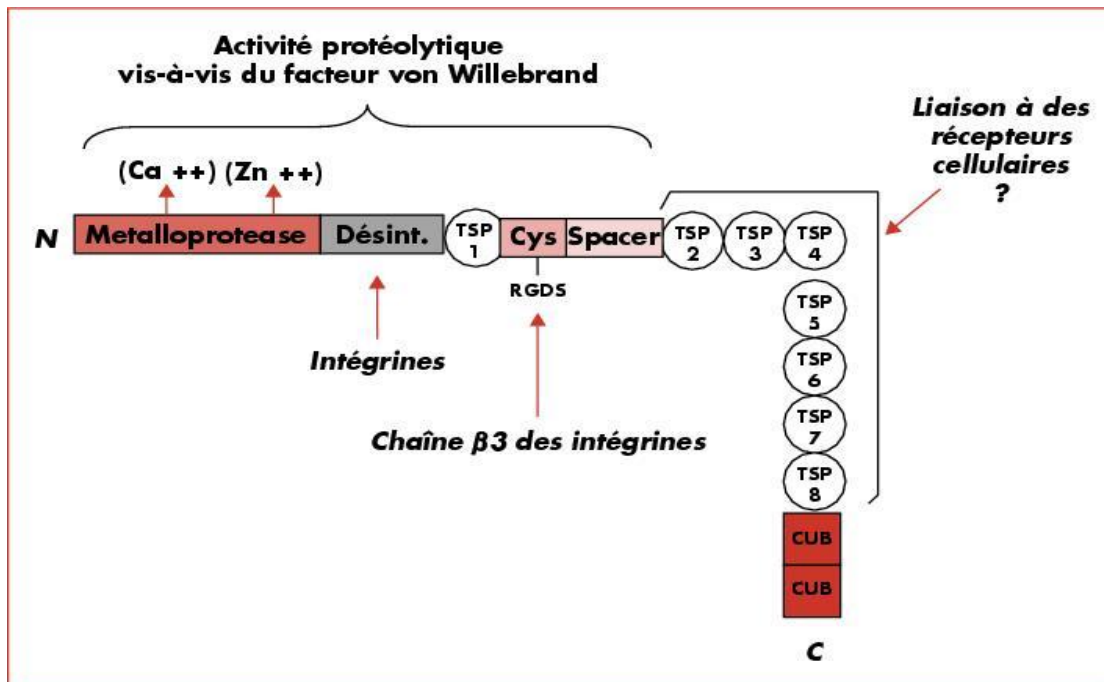
La pré-pro-ADAMTS 13 est une monochaîne de 1427 acides aminés (aa). <sup>[29]</sup> Elle comprend un peptide signal (33 aa) et un propeptide (41 aa) dont la séquence C-terminale est compatible avec son élimination par la furine. Elle comporte un domaine catalytique et un domaine d'ancrage membranaire

La protéase mature est glycosylée, et cela explique probablement la différence entre sa masse moléculaire calculée (145 kDa) et la masse moléculaire apparente de son produit de purification plasmatique (190 kDa).

Après clivage du propeptide, la forme mature de l'ADAMTS-13 (*figure 6*) comprend un domaine métalloprotéase (incluant le site actif enzymatique **HEXXHXXGXXHD**) de type adamalysine qui contient deux sites potentiels de coordination d'ions divalents (l'un pour le zinc et l'autre pour le calcium), un domaine de type disintégrine, un domaine thrombospondine de type 1 (TSP1), un domaine riche en cystéines contenant une séquence RGDS potentiellement impliquée dans des interactions avec des intégrines, un domaine de type ADAMTS spacer. Après son domaine spacer, l'ADAMTS 13 contient 7 autres domaines TSP1 et 2 domaines CUB (*figure 6*).

En particulier, l'ADAMTS-13 se distingue des autres membres de la famille ADAMTS par son propeptide particulièrement court et la présence de domaines CUB. Les domaines TSP-1 et CUB pourraient permettre à l'ADAMTS-13 de se fixer in vivo aux cellules endothéliales ou aux plaquettes par son extrémité C-terminale, cet ancrage cellulaire pouvant alors être un pré-requis à son interaction avec le FvW.

En outre, des études réalisées in vitro à partir de protéines recombinantes tronquées ont montré que l'activité enzymatique de l'ADAMTS-13 vis-à-vis du FvW ne peut être assurée par le seul domaine métalloprotéase mais requiert au contraire la présence additionnelle des domaines riche en cystéines et spacer. Ces domaines sont donc des sites potentiels de fixation de l'ADAMTS-13 au FvW et sont, le cas échéant, probablement impliqués dans le mécanisme de reconnaissance du substrat.



**Figure 6** : Domaines structuraux et fonctionnels d'ADAMTS-13. <sup>[27]</sup>

Après clivage du peptide signal et du propeptide, la forme mature d'ADAMTS-13 comprend un domaine métalloprotéase qui contient deux sites potentiels de coordination d'ions divalents (l'un pour le zinc et l'autre pour le calcium), un domaine de type désintégrine susceptible de se lier aux intégrines, un domaine thrombospondine de type 1 (TSP1), un domaine riche en cystéines contenant une séquence RGDS potentiellement impliquée dans des interactions avec des intégrines, un domaine de type ADAMTS spacer, 7 autres domaines TSP1 et 2 domaines CUB. La partie N-terminale d'ADAMTS 13 allant du domaine métalloprotéase au domaine spacer inclus est indispensable à son activité protéolytique vis-à-vis du facteur de Von Willebrand. La partie C-terminale en particulier les domaines TSP-1, pourraient permettre à l'ADAMTS-13 de se fixer *in vivo* à des récepteurs situés sur les cellules endothéliales (CD36 ?) ou les plaquettes.

### 3- Fonction de l'ADAMTS-13 : régulation de l'activité du FvW

Le FvW est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Stocké dans les cellules endothéliales (corps de Weibel-Palade) et les plaquettes (granules alpha), il est sécrété dans le plasma en réponse à différents stimuli (lésion endothéliale, inflammation, etc.). Sa sécrétion peut aussi être induite par certaines substances comme le DDAVP (1-désamino-8-D-artinine vasopressine) ou après activation plaquettaire.

Le FvW est une protéine de la coagulation qui joue un rôle primordial à la fois dans l'hémostase primaire et secondaire. <sup>[31,32]</sup>

✓ Dans l'hémostase primaire, le facteur Willebrand exposé lors d'une brèche vasculaire, joue un rôle de médiateur dans l'interaction des plaquettes avec le sous endothélium en formant un pont moléculaire entre les constituants du sous endothélium vasculaire et deux récepteurs de la membrane plaquettaire, la GPIb-IX ( glycoprotéine Ib) et la GPIIb-IIIa (glycoprotéine IIb-IIIa).

**Le FvW induit ainsi l'adhésion des plaquettes au sous endothélium vasculaire.**

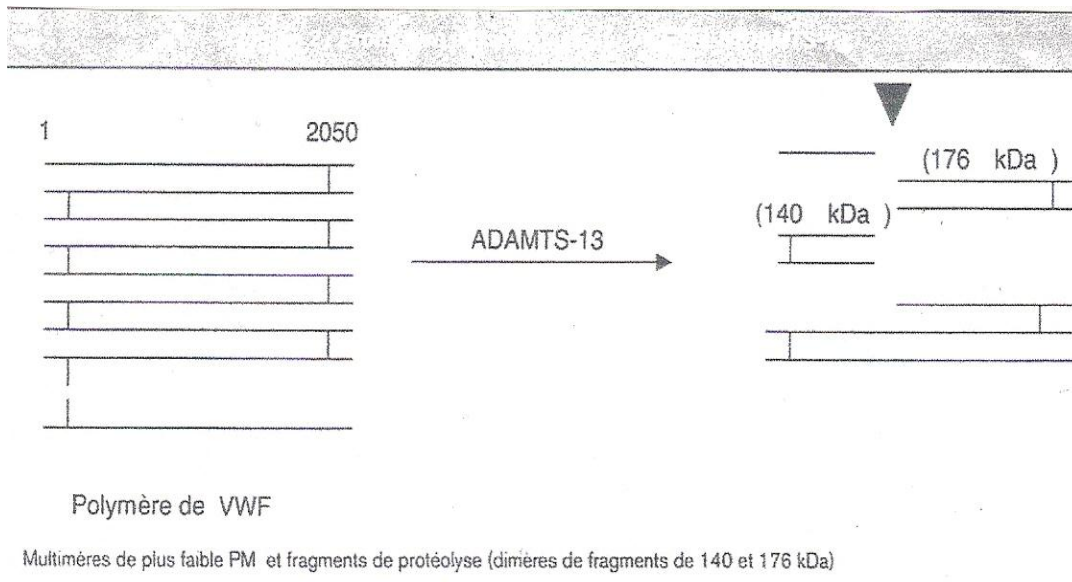
✓ Dans l'hémostase secondaire, Le FvW participe indirectement à la formation du caillot de fibrine, il est en effet indispensable au transport et à la stabilisation plasmatique du FVIII de la coagulation. <sup>[33]</sup>

Le FvW a des multimères de très haut poids moléculaire (MTHPM) qui ne sont pas présents dans le plasma, car ils ont été dégradés par une protéase spécifique appelée ADAMTS-13.

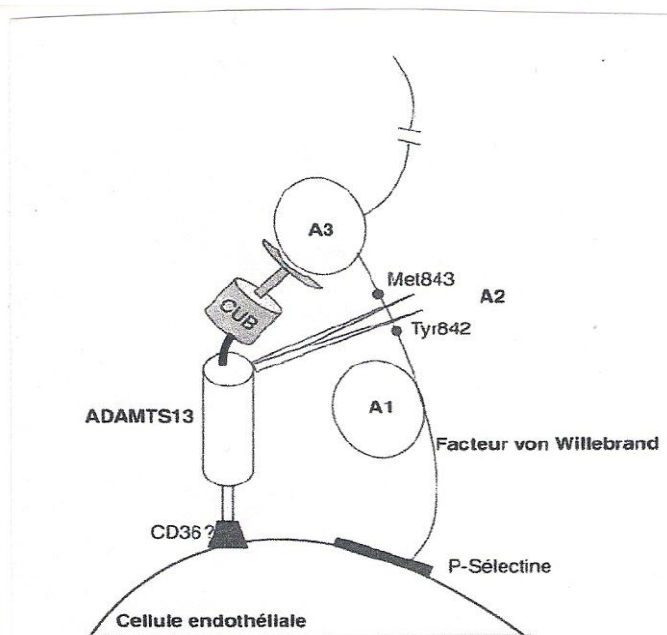
En effet ces MTHPM du FvW ont une activité procoagulante puissante et en l'absence de cette protéolyse physiologique (*figure 7*), ils conduisent à la formation spontanée d'agrégats plaquettaires dans la circulation (*figure 9*).<sup>[27,29]</sup>

L'ADAMTS-13 dégrade physiologiquement les MTHPM du FvW par clivage protéolytique de la liaison Tyr842-Met843 située dans le domaine A2 de la sous unité monomérique du FvW mature (*figure 8*). Elle réduit ainsi la taille des multimères et génère des fragments de protéolyse du FvW (dimères de fragments de 176 et 140 kDa, *figure 7*).<sup>[27, 29]</sup>

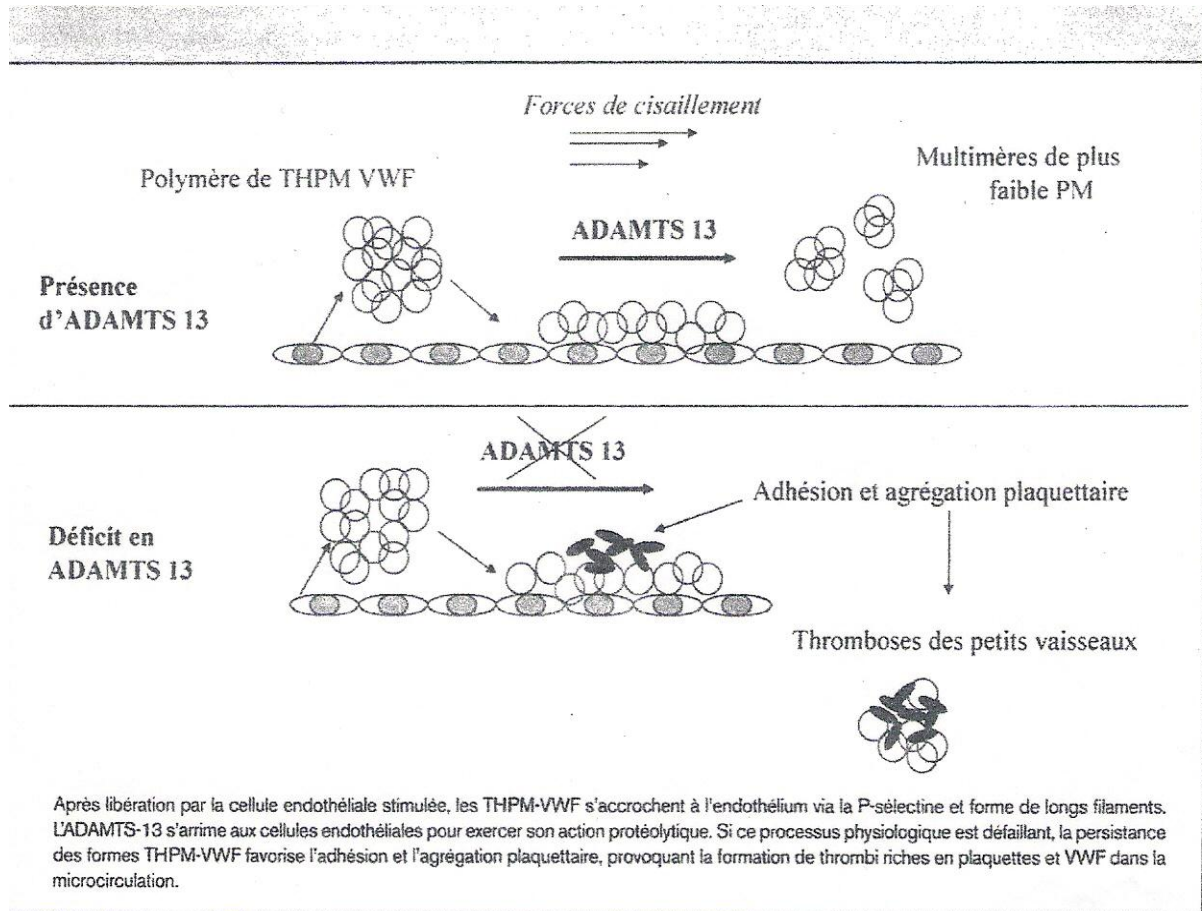
**Figure 7** : Protéolyse physiologique du FvW par l'ADAMTS-13. <sup>[29]</sup>



**Figure 8** : Détail du clivage du FvW par l'ADAMTS-13 (d'après Moake) <sup>[29]</sup>



**Figure 9** : Mécanismes impliqués dans le développement des thromboses dans le PTT [29]



#### 4- Variations physiologiques et pathologiques d'ADAMTS-13 <sup>[27]</sup>

En l'absence de disponibilité immédiate d'une méthode de mesure de l'antigène d'ADAMTS-13, les variations physiopathologiques d'ADAMTS-13 connues à ce jour concernent uniquement son activité enzymatique.

L'activité d'ADAMTS-13 peut être mesurée par différentes méthodes qui sont aujourd'hui relativement bien standardisées et dont l'objectif principal est d'avoir une excellente sensibilité pour la détection des déficits enzymatiques sévères (taux inférieurs à 5 %). L'activité d'ADAMTS-13 mesurée dans le plasma de centaines de sujets sains adultes révèle une distribution paramétrique permettant de calculer une norme moyenne comprise entre 50 et 140 %.

En physiologie, l'activité circulante d'ADAMTS-13 semble varier en sens inverse du taux de FvW plasmatique : les nouveau-nés et les femmes enceintes dont le taux circulant de FvW est physiologiquement augmenté, ont des taux fonctionnels d'ADAMTS-13 de l'ordre de 40-50 %.

Un argument qui vient appuyer cette observation est que l'administration de desmopressine (un analogue de la vasopressine ayant pour propriété de stimuler la sécrétion de FvW par les cellules endothéliales dans le plasma) entraîne une diminution significative de l'activité plasmatique d'ADAMTS-13.

En pathologie, des taux d'ADAMTS-13 modérément diminués (compris entre 20 et 40 %) ont été décrits dans diverses hépatopathies incluant l'atteinte hépatique du HELLP syndrome.

Une activité subnormale (taux de l'ordre de 30-40 %) ou normale d'ADAMTS-13 a également été rapportée dans un éventail de pathologies extrêmement diverses incluant, entre autres, des maladies anémiantes et thrombopéniantes.

Dans le syndrome hémolytique et urémique (SHU), les taux d'ADAMTS-13 sont également normaux ou subnormaux.

La signification de ces variations modérées de l'activité d'ADAMTS-13 dans le plasma n'est pas clairement identifiée, mais il est très probable qu'elles n'aient aucun lien de causalité avec les maladies associées et qu'elles soient uniquement le reflet d'une anomalie transitoire de synthèse d'ADAMTS-13 (hépatopathies) ou d'une augmentation de sa consommation secondaire à une élévation des taux circulants de son substrat (libération de FvW par stimulation de l'endothélium dans un contexte inflammatoire, infectieux ou d'angiopathie).

Jusqu'à présent, des taux d'ADAMTS-13 effondrés (activité plasmatique inférieure à 5 %) ont été retrouvés uniquement dans le PTT.

**TROISIEME PARTIE :**

**LE DOSAGE DE L'ADAMTS-13**

### III-Méthodes de dosage d'ADAMTS-13 <sup>[29]</sup>

Plusieurs méthodes de dosage ont été développées, elles sont en général longues et complexes. Leur performance en termes de précision est moyenne, et les valeurs de référence sont variables selon la méthode. Du fait de la complexité technique du dosage et de l'absence de kit commercial, celles-ci ne sont pas encore largement pratiquées dans les laboratoires de biologie médicale. Dans le domaine médical, les méthodes de dosage d'ADAMTS 13 sont surtout utilisées pour le diagnostic du PTT.

Toutes les méthodes décrites procèdent en deux étapes :

➤ La première étape est la protéolyse d'un substrat (FvW) par l'ADAMTS-13 de l'échantillon ; le substrat utilisé est soit du FvW purifié (concentrés thérapeutiques plasmatiques ou FvW recombinant), soit le FvW de l'échantillon à tester. Au préalable à la protéolyse, le FvW subit une étape de dénaturation par l'urée ou la guanidine, et l'ADAMTS-13 du plasma à tester est activée par des cations bivalents, en général le chlorure de Baryum.

➤ L'effet de la protéolyse sur le substrat est ensuite évalué soit par l'analyse des fragments générés, soit par la mesure du substrat résiduel à l'aide de techniques électrophoretique, fonctionnelle ou immunologique. Cinq méthodes de référence ont été décrites (tableau III).

Une seule méthode mesure la génération de produits de dégradation du FvW (fragment de 176 kDa) après protéolyse par l'ADAMTS-13 (**électrophorèse SDS-PAGE avec Western blot**).

Une nouvelle approche consiste à utiliser comme substrat de l'activité ADAMTS-13 un fragment recombinant du FvW, soit le domaine A2, soit la portion minimale de 73 aa correspondant à la région Asp833-Arg905 (Asparagine833-Arginine905) du FvW mature (**Le dosage FRET**S).

### 1- La phase pré-analytique

Les instructions relatives à la préparation du patient et aux modalités de prélèvement sont :

- Choix du site de ponction : Plis du coude, Avant bras ;
- Faire une ponction veineuse et désinfecter soigneusement le site de ponction ;
- Type de spécimen tube et anticoagulant appropriés : tube au bouchon bleu avec le citrate de sodium comme anticoagulant ;
- Éviter le sous-remplissage du tube ;
- Poser un pansement ;
- L'identification du patient et de l'échantillon : nom et prénom ;
- La conservation : On peut conserver le plasma pour analyse ultérieure.

## 2- La phase analytique : Mesure de l'activité de l'ADAMTS-13

### a- Les tests directs

Les tests directs se concentrent sur découverte de produits du clivage du substrat (la macromolécule du FvW, le domaine A2 du FvW, ou le petit peptide GST-vWF73 ou FRETTS-73). L'électrophorèse SDS agarose avec western blot, l'électrophorèse SDS PAGE (agarose or polyacrylamide gel electrophoresis) avec western blot, les techniques FRETTS et le dosage ELISA ont été utilisées pour détecter les produits de clivage de notre substrat.

#### ➤ L'ELECTROPHORESE SDS AGAROSE AVEC WESTERN BLOT

Ce test a été développé initialement par Furlan et al <sup>[36]</sup> pour mesurer l'activité ADAMTS-13 dans le plasma. Après que le FvW purifié soit incubé avec du plasma citraté pour approximativement 24 heures, l'électrophorèse par gel d'agarose et l'usage du Western blot avec une peroxydase conjuguée à l'anticorps anti-FvW est utilisée pour déterminer les produits de dégradation protéolytique des multimères du FvW purifié.

Le taux relatif d'activité ADAMTS-13 est calculé à partir de la référence du plasma humain normal dilué. Ce test fut une base solide pour comprendre la physiopathologie du PTT congénital ou familial <sup>[37, 38, 39, 40]</sup> et du PTT acquis. <sup>[38]</sup>

Il a aussi fourni un outil précieux pour suivre l'activité protéolytique de l'ADAMTS-13 jusqu'à la purification de la protéase ADAMTS-13 du plasma. <sup>[41]</sup> Par contre, ce test est très complexe et exige la compétence technique nécessaire.

## ➤ L'ELECTROPHORESE SDS-PAGE AVEC WESTERN BLOT

Tsai & al <sup>[42, 43, 44]</sup> ont développé initialement ce test basé sur la détection des fragments du FvW des dimères de 176 et 140 kDa par technique de SDS-PAGE avec WESTERN BLOT.

Ce test diffère de la méthode SDS-agarose développée par Furlan et al <sup>[36, 37, 45]</sup> par :

- L'absence d'activation du chlorure de baryum ;
- L'incubation est relativement courte (1 à 3 heures à 37°C) ;
- C'est plus facile de manier des gels de SDS-PAGE que l'électrophorèse sur gel d'agarose ;
- Il y a visualisation directe du produit de clivage, éliminant ainsi la possibilité l'apparition des multimères non spécifique issue du clivage protéolytique ;
- Le test par la SDS-PAGE est plus sensible.

Lors de la réaction biochimique, le fragment étiqueté du FvW (dans son domaine A2 ou le GST-vWF73) est clivé dans le plasma par l'ADAMTS-13 entre 1 à 3 heures. <sup>[46, 47, 48]</sup> Le clivage de la liaison Tyr842-Met843 est déterminé par Western blot avec un anticorps anti-His <sup>[48]</sup> ou un anticorps anti-GST. <sup>[46, 47]</sup>

Le substrat GST-vWF73 (Glutathione-S-Transferase- von Willebrand Factor 73) n'est pas clivé chez les malades atteints de PTT congénital ou acquis, mais est il est clivé chez les malades atteints de SHU, ce qui laisse suggérer que le GST-vWF73 est un substrat spécifique pour différencier entre PTT et SHU.

### ➤ Le dosage FRETTS

Le FRETTS « Fluorescent Resonance Energy Transfer » est un dosage qui mesure le taux d'activité de la protéase ADAMTS 13 dans le plasma humain. Lors du clivage protéolytique du FvW recombinant (FRETTS-vWF73), l'ADAMTS-13 est couplée à des fluorochromes qui permettent une augmentation de la fluorescence.

L'augmentation de la fluorescence est suivie ( $V_{max}$ ) dans le temps à 37°C dans un spectrofluoromètre (longueur d'onde d'absorption : 485nm, longueur d'onde d'émission 535nm). L'essai est très sensible et la mesure d'ADAMTS-13 va jusqu'à 3 ng/ml.

Le FRETTS-vWF73 est une molécule de FvW modifié chimiquement dans le domaine A2 central. Il est aisément clivé dans plasma humain normal, mais pas par l'ADAMTS-13 défectueuse (mutée).<sup>[49]</sup> Le dosage FRETTS permet de différencier entre PTT congénital et acquis, des malades atteints de SHU (*Syndrome Hémolytique et Urémique*) ayant des mutations hétérozygotes du gène de l'ADAMTS-13 et des individus sains.<sup>[49]</sup>

Le clivage protéolytique du FRETTS-vWF73 est complètement bloqué par l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA).<sup>[49]</sup> Comparé au dosage collagène-obligatoire (ci-dessous), le dosage FRETTS est meilleur. Il est sensible et spécifique, exigeant seulement 2 à 5 µL de plasma citraté pour chaque dosage de l'activité, et le clivage du substrat peut être suivi en temps réel avec un résultat dans une heure.<sup>[49]</sup>

**Tableau III:** Comparaison des principales méthodes de dosage de l'activité ADAMTS-13. [29]

Auteur	Protéolyse			Détection		Valeurs normales
	Substrat	Dénaturation du VWF	Activation de l'ADAMTS-13	Produit	Méthode	
Tsai [47]	VWF purifié	Guanidine 0,15M	Aucune	Génération de fragments de protéolyse (dimères de 176 kDa)	Electrophorèse SDS-PAGE	79 – 127 %
Furlan [12]	VWF purifié	Urée 1,5M	BaCl <sub>2</sub>	Réduction de la taille des multimères du VWF	Electrophorèse SDS-agarose	> 50 %
Gerritsen [13]	VWF plasmatique	Urée 1,5M	BaCl <sub>2</sub>	Réduction de l'activité VWF : CB	Test VWF : CB, type ELISA	28 – 119 %
Böhm [3]	VWF purifié	Urée 1,5M	BaCl <sub>2</sub>	Réduction de l'activité VWF : RCo	Activité VWF : RCo	52 – 134 %
Obert [29]	VWF recombinant	Urée 1,5M	BaCl <sub>2</sub>	Réduction du taux de VWF : Ag	Dosage immunoradiométrique du VWF : Ag	44 – 178 %

### ➤ LE DOSAGE ELISA

Le dosage ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) utilise l'épitope étiqueté du fragment recombinant (le FvW ou le domaine A2 du FvW) comme substrat. [48, 50] Le substrat est immobilisé à une plaque avec un anticorps à une étiquette. Après incubation du substrat avec les échantillons du plasma, un anticorps avec une autre étiquette détecte le substrat résiduel.

L'activité protéolytique d'ADAMTS 13 est inversement proportionnelle à la concentration du substrat résiduel. Ce type de dosage est relativement simple et sensible. Ce dosage peut différencier entre des patients atteints de PTT acquis, ceux porteurs de mutation du gène d'ADAMTS-13 et des individus en bonne santé. [50]

- **L'essai d'inhibiteur ADAMTS-13**

Les autoanticorps ADAMTS-13 peuvent être classés dans deux groupes: anticorps inhibiteurs et anticorps non inhibiteurs, selon si les autoanticorps bloquent le clivage protéolytique du FvW (ou le dipeptide substrat) dans un essai in vitro. Les anticorps qui réagissent à proximité de l'ADAMTS 13 peuvent bloquer l'activité protéolytique in vitro, alors que les anticorps qui visent au milieu ou au terminus du carboxyle distal de l'ADAMTS 13 ne peuvent pas, basé sur l'analyse de la structure-fonction d'ADAMTS 13 bloqué l'activité protéolytique du FvW.<sup>[51, 52]</sup> Tous les anticorps inhibiteurs réagissent avec les domaines Cys-rich et spacer avec une spécificité vers le domaine catalytique et d'autres parties de la molécule,<sup>[29]</sup> qui supporte la fonction critique des domaines Cys-rich et spacer dans la reconnaissance du substrat.<sup>[46, 51, 52]</sup>

La forme acquise du PTT est en général associée à la présence d'autoanticorps anti-ADAMTS 13.<sup>[43, 53]</sup> Certains autoanticorps neutralisent l'activité ADAMTS-13 ; leur recherche est basée sur la méthode Bethesda utilisée pour la mise en évidence des inhibiteurs du facteur VIII. Après chauffage de 30 min à 1 heure à 56 °C, différentes dilutions du plasma à tester sont mélangées volume à volume avec un plasma normal ; après 30 min à 2 heures d'incubation à 37 °C.

Des anticorps non neutralisants peuvent également être responsables de PTT acquis ; leur mise en évidence fait appel à un test ELISA. Une étude récente montre que les anticorps anti-ADAMTS 13 sont plus fréquemment mis en évidence par le test ELISA que par le test d'inhibition.

Les anticorps anti-ADAMTS-13 peuvent être responsables soit d'un blocage total de l'activité enzymatique de l'ADAMTS-13, soit d'une réduction de la demi-vie du fait d'une clairance rapide.

### **b- Les tests indirects**

Les dosages indirects dépendent de la mesure du substrat résiduel ou de la disparition de ces substrats. Ce type dosage peut être influencé par la protéolyse non-spécifique du FvW par d'autres enzymes dans le plasma, à moins qu'elles soient désactivées par incubation de plasma avec le Pefobloc <sup>[54, 38, 39, 55]</sup> ou d'autres protéases inhibitrices. <sup>[56, 57]</sup>

### **➤ LE DOSAGE DU COLLAGÈNE OBLIGATOIRE**

Décrit initialement par Gerritsen et al <sup>[58]</sup> et modifié par beaucoup d'autres. <sup>[56, 57, 59, 60]</sup> Ce dosage est basé sur la liaison préférentielle des grands multimères du FvW (MTHPM) pour le collagène humain de type III. Après incubation du FvW purifié ou d'un plasma ayant une activité en ADAMTS 13 déficiente et d'un plasma du patient ou le plasma humain normal (plasma témoin comme contrôle) avec 5mM de Tris-chlorure d'hydrogène (pH 8.0), 1,5 mM d'urée et 10 mM de BaCl<sub>2</sub> pour 16 à 24 heures, le taux résiduel du FvW est déterminé grâce à sa liaison au collagène humain type III. La liaison de FvW est mesurée par la peroxydase conjugué à l'immunoglobuline G (IgG) anti-FvW sur une plaque ELISA, suivie par une mesure avec un densitomètre. <sup>[56, 58, 60, 61]</sup>

Ce dosage est relativement simple à exécuter et peut prendre en compte plusieurs échantillons simultanément. Il est très utile pour détecter un manque sévère d'ADAMTS 13. Ce dosage peut être utilisé pour faire le diagnostic, diriger la thérapie, et prédire le résultat du PTT.

## ➤ L'AGRÉGATION PROVOQUÉE DE LA RISTOCÉTINE

Après digestion du FvW purifié dans le tampon (semblable à cela dans le dosage du collagène obligatoire), le FvW résiduel est déterminé par une activité du cofacteur de la ristocétine sur un agrégomètre. La méthode est reproductible avec des coefficients de variation (2.8% et 7.5% pour échantillons normaux, et 8.7% et 12.9% pour les échantillons anormaux, respectivement).<sup>[62]</sup> En outre, il détecte le manque d'ADAMTS-13 sévère dans les malades atteints de PTT.<sup>[62]</sup> Ce dosage n'est pas été utilisé largement puisque seulement quelques échantillons limités peuvent être analysés à un moment donné sur l'agrégomètre.

## ➤ DOSAGE BASÉ SUR LE FLUX DU COURANT

Deux types de conditions sont nécessaires pour l'usage de cette technique de dosage afin de mesurer l'activité d'ADAMTS-13 :

- En premier, Shenkman et al<sup>[63]</sup> ont utilisé un cône et un analyseur de la plaque de travail pour évaluer la capacité du plasma des patients atteints de PTT d'augmenter la fixation des thrombi sur la surface du polystyrène sous conditions du flux du courant comparé avec le plasma d'un sujet sain.<sup>[63]</sup> Ce dosage est sensible et spécifique pour la découverte d'un déficit en ADAMTS 13 et d'inhibiteurs (autoanticorps).<sup>[63]</sup>
- Deuxièmement, Dong et al<sup>[64]</sup> ont décrit que les MTHPM du FvW, apparus à la suite de culture de cellules endothéliales, forment un réseau d'agrégats extrêmement long avec les plaquettes à sur la surface des cellules de endothéliales.

Quand on perfuse cette culture avec le plasma humain sain, le réseau d'agrégats disparaît rapidement sous l'action de l'ADAMTS-13.

### 3- La phase post-analytique : Résultats et interprétations <sup>[27]</sup>

Valeur normale chez l'adulte : 50 et 140 %.

Valeur normale chez les femmes enceintes et les nouveaux-nés : 40-50 %.

#### **Variations pathologiques :**

20 et 40 % : Hépatopathies, HELLP syndrome.

30-40 % : Maladies anémiantes et thrombopéniantes.

< 5 % : PTT

**QUATRIEME PARTIE :**  
**ADAMTS-13 ET PATHOLOGIES**

#### IV- LES MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES <sup>[28, 65]</sup>

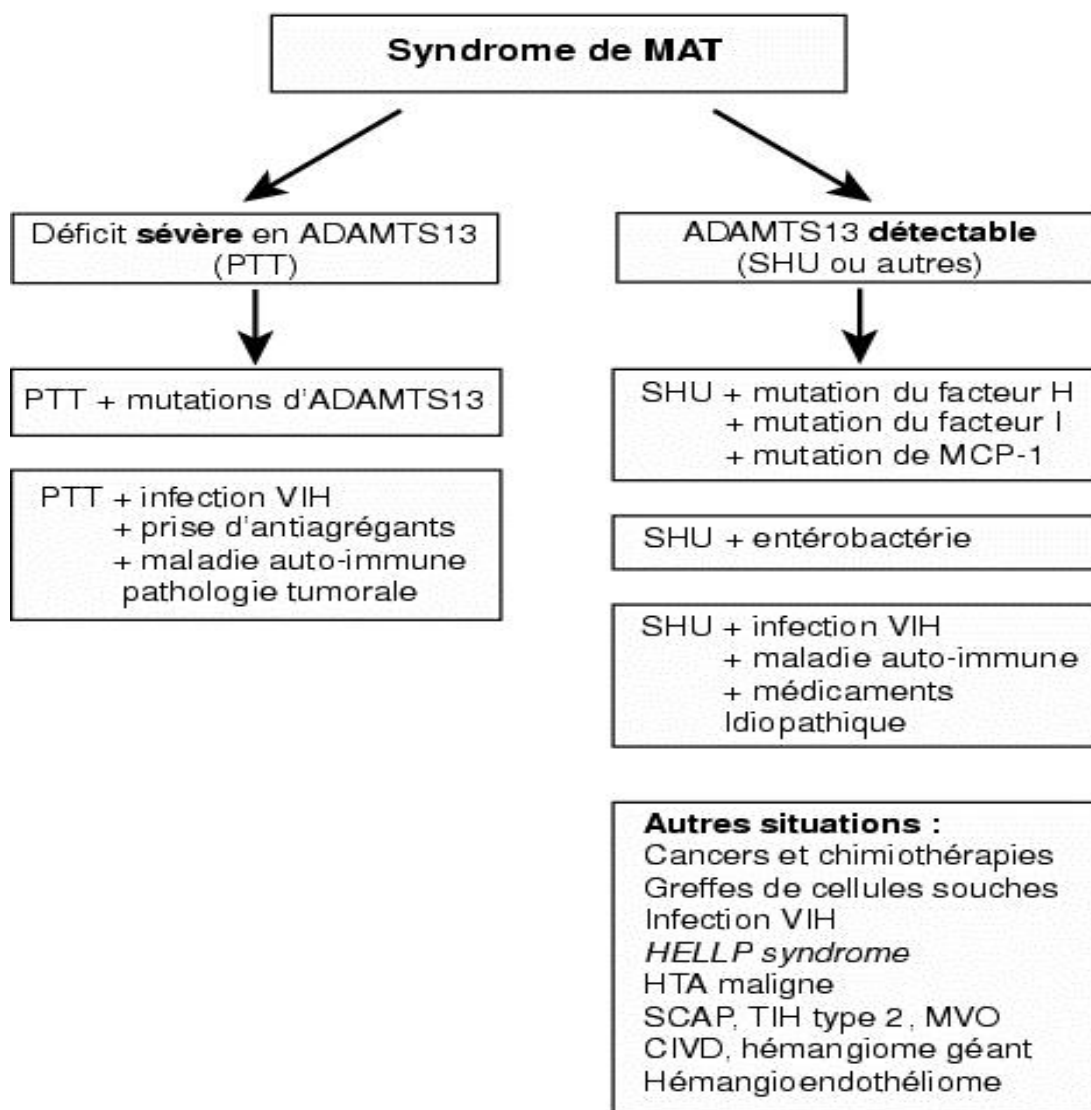
Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (qui se traduit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), d'une thrombopénie périphérique de consommation,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

Un syndrome de MAT est en général le reflet de pathologies graves engageant le pronostic vital. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ces pathologies afin d'établir le diagnostic rapidement et d'instituer un traitement adapté en urgence. Ces principales pathologies sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi le HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) syndrome chez la femme enceinte ou en période de post-partum.

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

Ces dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MAT.

Ces découvertes ont permis de mieux appréhender les mécanismes par lesquels ces pathologies surviennent, et de comprendre l'efficacité de certains traitements utilisés jusqu'alors de manière empirique. Elles permettent également d'ébaucher une classification définissant des entités pathologiques bien distinctes (figure 10).



**Figure 10** : Classification des microangiopathies thrombotiques (MAT) en fonction de l'activité d'ADAMTS 13. [28, 65]

VIH : virus de l'immunodéficience humaine. SCAP : syndrome catatrophique des antiphospholipides ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; MVO : maladies veino-occlusives ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; HELLP : hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count ; HTA : hypertension artérielle ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique.

## 1- Le Purpura thrombotique thrombocytopénique [28, 65]

Le PTT est une microangiopathie thrombotique (MAT) associée historiquement à cinq manifestations principales rapportées par Moschowitz dès 1924 : l'anémie hémolytique mécanique, la thrombocytopénie, la fièvre, l'atteinte rénale et l'atteinte neurologique. Elles sont communes au cadre des microangiopathies thrombotiques qui incluent le PTT, le SHU, la CIVD, les TIH, certaines formes du syndrome des antiphospholipides et le HELLP syndrome. Ces manifestations sont la conséquence d'un état prothrombotique avec agrégation plaquettaire anormale aboutissant à la formation de microthrombi, responsables d'une hypoperfusion des organes touchés et d'une anémie hémolytique « mécanique ».

Jusqu'à présent, des taux d'ADAMTS-13 effondrés (activité plasmatique indétectable, inférieure à 5 %) ont été retrouvés uniquement dans le PTT, avec une fréquence respective de l'ordre de 90 % dans le PTT de l'adulte (PTT idiopathiques et associées à un contexte auto-immun principalement) et de 100 % dans le PTT de l'enfant (syndrome d'Upshaw- Schulman). Le déficit sévère en ADAMTS-13 apparaît donc comme spécifique du PTT.

### **a- Physiopathologie du PTT : Rôle du facteur de von Willebrand [28, 65]**

La physiopathologie du PTT est restée obscure jusqu'en 1998 où une équipe suisse et une équipe américaine, ont retrouvé de manière indépendante un déficit enzymatique sévère (taux plasmatiques inférieurs à 5 %) de la métalloprotéase spécifique de clivage du FvW chez les patients atteints de PTT.

Les propriétés du FvW sont augmentées dans la microcirculation sanguine car les taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents dans cette partie de

l'arbre vasculaire rendent le FvW plus affine pour les plaquettes que le fibrinogène. Les multimères les plus grands du FvW (leur poids moléculaire pouvant dépasser 20 000 kDa) dits Multimères de Très Haut Poids Moléculaire (MTHPM) sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes.

Afin de limiter la taille des multimères (MTHPM) en circulation et donc leur capacité adhésive, ils sont clivés par une métalloprotéase spécifique appelée ADAMTS-13. Les MTHPM ont une activité procoagulante puissante et en l'absence de cette enzyme, ils conduisent à la formation spontanée d'agrégats plaquettaires dans la circulation. Un déficit sévère en ADAMTS-13 est retrouvé dans près de 90 % de l'ensemble des PTT. Ce déficit sévère en ADAMTS-13 est actuellement expliqué par deux mécanismes :

- L'un héréditaire (5 à 10 % des cas) liés à des mutations du gène d'ADAMTS-13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques.
- L'autre acquis (90 à 95 % des cas) lié à des autoanticorps anti-ADAMTS 13 et qui correspond aux formes de l'adulte.

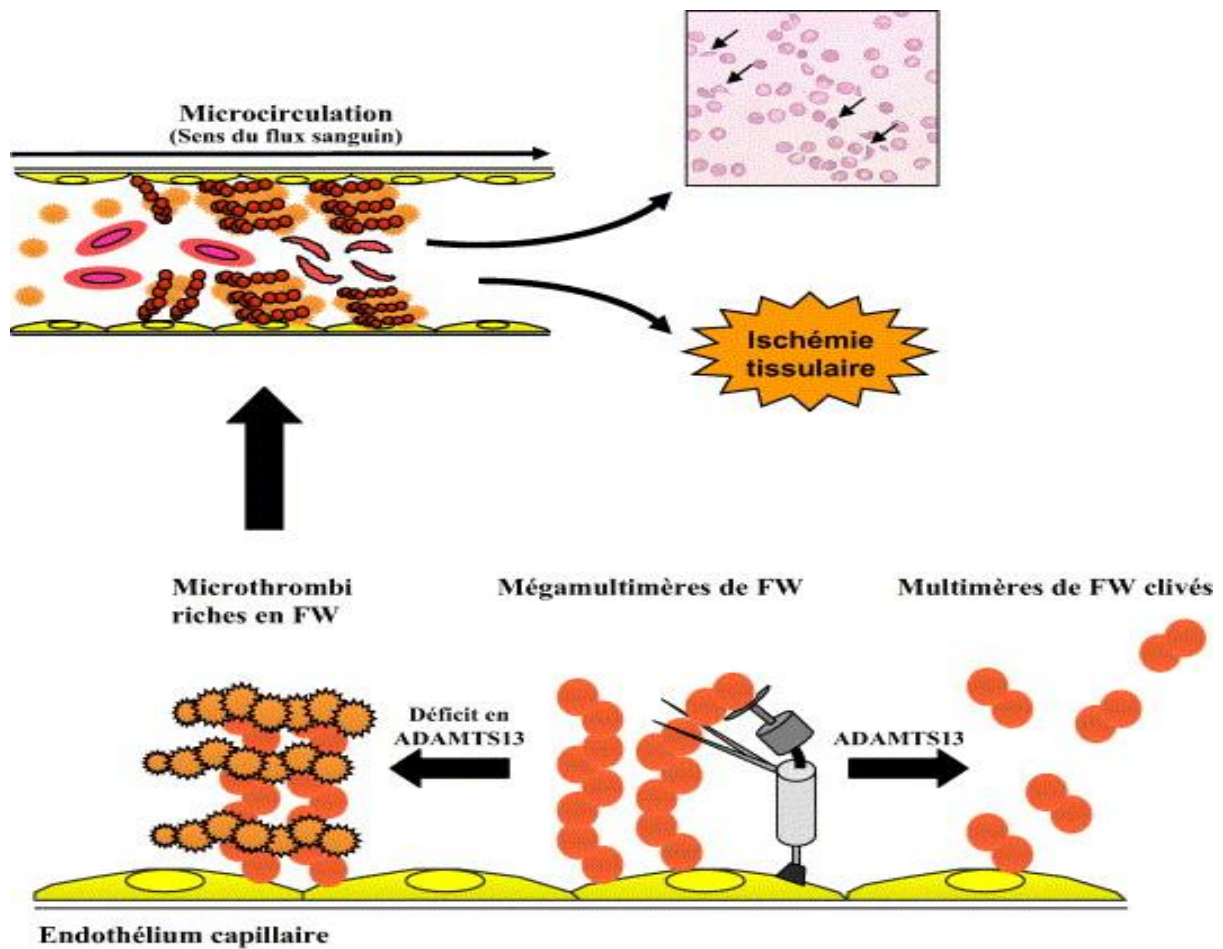
Il est actuellement admis qu'à l'occasion d'un facteur déclenchant (le plus souvent d'origine infectieuse), les cellules libèrent à leur surface et dans le plasma des substances proagrégantes, comme en particulier les MTHPM du FvW. En l'absence d'ADAMTS-13, ces multimères hyperadhésifs s'accumulent et sont à l'origine de la formation de microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation.

Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT (figure 11).

➤ Chez l'adulte, le déficit en ADAMTS-13 est dans la grande majorité des cas associé à des autoanticorps inhibiteurs de type immunoglobuline de type G (IgG). Dans le PTT sporadique, ces autoanticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement. A l'inverse, dans le PTT intermittent (encore appelé récurrent), les autoanticorps persistent en rémission et inhibent l'ADAMTS-13 de manière durable, ce qui expose le patient à des rechutes survenant avec une fréquence variable.

Dans environ un tiers des cas, le déficit en ADAMTS-13 peut ne pas être associé à la présence d'autoanticorps inhibiteurs plasmatiques. L'absence d'inhibiteur pourrait être expliquée par la présence de mutations sur le gène de la protéase, responsable de PTT à révélation tardive, ou par l'existence d'anticorps anti-ADAMTS-13 sans activité inhibitrice directe (anticorps non-neutralisants). Ces anticorps pourraient alors diminuer la durée de vie de la protéase par un processus d'opsonisation, ou d'entraver la liaison d'ADAMTS-13 à l'endothélium.

➤ Chez l'enfant atteint de PTT héréditaire (anciennement désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman), plus de 50 mutations génétiques ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif.



**Figure 11** : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT. [28, 65]

À l'occasion d'une agression (le plus souvent d'origine infectieuse), les cellules endothéliales activées par différents composants libèrent dans le plasma des substances proagrégantes, comme en particulier des mégamultimères (MTHM) de facteur Willebrand (FW) (++++), qui augmentent l'agrégabilité des plaquettes (++++). Dans un contexte de déficit sévère en ADAMTS-13, les mégamultimères(MHPM) de FW s'accumulent et favorisent la formation de microthrombi dans les capillaires de différents organes comme le cerveau, le rein, ou le tube digestif. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes, générant des schizocytes.

## **b- Le purpura thrombotique thrombocytopénique congénital ou Syndrome d'Upshaw-Schulman**

### ➤ **Historique** <sup>[27]</sup>

Le purpura thrombotique thrombocytopénique a été décrit pour la première fois en 1924 par le Docteur Eli Moschowitz chez une adolescente de 16 ans qui présentait une anémie, une hématurie microscopique, et à l'autopsie des thrombi disséminés dans le système microvasculaire. Moschowitz attribua à tort la maladie à une cause toxique. <sup>[66]</sup>

Les critères de la définition du PTT chez l'adulte (anémie hémolytique mécanique avec schizocytes [figure12, section A] et thrombopénie périphérique sont nécessaires et suffisants pour porter le diagnostic en l'absence d'autre cause identifiée) permettent de mieux situer rétrospectivement le cadre historique du PTT pédiatrique.

C'est en effet au sein des anémies hémolytiques atypiques que les premiers cas de PTT congénitaux ont été décrits :

- 1953, Dacie *et al* identifient un cas de PTT congénital à début néonatal à l'issue d'une analyse rétrospective de 12 observations d'anémie hémolytique atypique.

- 1967, Monnens *et al* décrivent un cas identique et, pour la première fois, l'autopsie authentifie le diagnostic de PTT. Dans les 2 cas, les patients sont décédés avant l'âge de 2 ans sans diagnostic ni traitement adapté.

- 1960, indépendamment de tout concept de PTT et d'anémie hémolytique, Schulman *et al* décrivent le cas d'une petite fille de 8 ans avec un purpura thrombopénique idiopathique à début néonatal amélioré par la transfusion régulière de sang total et de plasma qui permettent la survie de l'enfant.

- 1975, Wallace *et al* rapportent 4 cas de PTT pédiatriques ayant débuté dans la petite enfance dans une famille consanguine australienne d'origine irlandaise.

- 1978, Upshaw fait pour la première fois le lien entre anémie hémolytique mécanique, thrombopénie périphérique, PTT congénital et réponse à la plasmathérapie en rapportant le cas d'une jeune femme de 29 ans dont l'histoire clinique est similaire à celle de l'observation de Schulman.

- 1979, Rennard *et al* à l'issue d'une nouvelle observation de PTT congénital, propose la nomenclature de « *syndrome d'Upshaw-Schulman* ».

Au plan physiopathologique, il est établi à ce stade que ces formes congénitales de PTT ou syndrome d'Upshaw- Schulman sont probablement dues au déficit d'un facteur plasmatique dont la nature est inconnue.

De plus, ce déficit apparaît héréditaire avec une transmission autosomique récessive puisque plusieurs enfants, filles ou garçons, d'une même fratrie sont parfois atteints alors que les parents sont indemnes de toute pathologie.

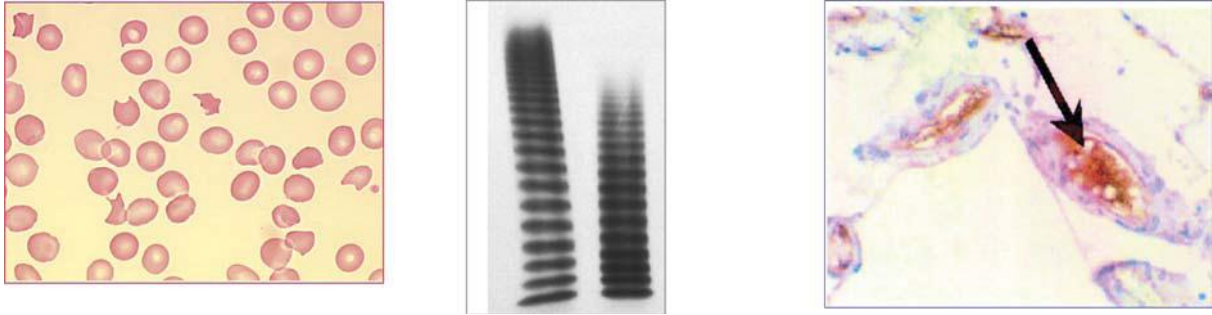
- 1982, Moake *et al* décrivent la présence anormale de formes excessivement larges multimères (dits multimères de très haut poids moléculaire) du FvW dans le plasma de 4 patients adultes atteints de PTT dont 2 formes à début néonatal incluant l'observation originale de Schulman en 1960 (figure 12, section B).

- 1985, Asada *et al* confirment la présence exclusive de FvW et donc *l'absence de fibrine* dans les thrombi plaquettaires par immunomarquage grâce à une étude anatomopathologique de tissus ischémiés chez des patients décédés de PTT (figure12, section C).

L'hypothèse d'un déficit en une « *dépolymérase* » ou en une protéase plasmatique du FvW capable d'induire un excès de MTHPM hyperadhésifs dans la circulation sanguine est évoquée pour la première fois dans la physiopathologie du PTT.

Cette hypothèse sera validée en 1998 par le groupe de Furlan et celui de Tsai qui retrouvent chez des patients atteints de PTT familiaux, un déficit sévère, *a priori* constitutionnel, de l'activité plasmatique de la protéase spécifique de clivage du FvW, une métalloprotéase partiellement purifiée en 1996.

- 2001, Levy *et al* isolent le gène codant pour la protéase spécifique du FvW sur le chromosome 9q34 et identifient cette métalloprotéase comme le 13<sup>ème</sup> membre de la famille ADAMTS.



**Figure 12:** Caractéristiques érythrocytaires, plasmatiques et anatomopathologiques d'un patient atteint de purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman. <sup>[27]</sup>

**Section A :** Frottis sanguin montrant la présence d'hématies fragmentées ou schizocytes (indiquées par une flèche) témoignant du caractère mécanique de l'anémie hémolytique, les hématies se cassant contre les thrombi plaquettaires sous l'influence du flux sanguin dans les microvaisseaux.

**Section B :** Electrophorèse (gel de SDS-agarose) des multimères du facteur von Willebrand (FvW) plasmatique d'un patient atteint de PTT comparé à un sujet normal (N). Le plus petit multimère du FvW est un dimère de 500 kDa.

Le patient PTT possède, en circulation dans le plasma, un excès de multimères de très haut poids moléculaire du FvW par rapport au sujet normal.

**Section C :** Anatomopathologie de tissu rénal d'un patient atteint de PTT (immunomarquage à l'aide d'un anticorps anti-FvW) montrant la présence de FvW au sein des thrombi plaquettaires glomérulaires (indiqués par la flèche).

## ➤ Mutations d'ADAMTS-13 dans le PTT héréditaire<sup>[27]</sup>

En 2001, Levy et al étudient pour la première fois le gène d'ADAMTS 13 dans 7 familles non apparentées atteintes de PTT congénital lié à un déficit sévère de l'activité plasmatique d'ADAMTS-13.

Des mutations sont identifiées dans toutes les familles (12 mutations différentes au total). Ces mutations sont le plus souvent ponctuelles et sont réparties sur toute la longueur du gène. Dans tous les cas, les propositi sont double hétérozygotes ou homozygotes et ont donc hérité un allèle muté de chacun de leurs parents, ce qui confirme le mode de transmission récessif suggéré par l'étude phénotypique. À l'issue de cette première publication, plusieurs études menées aux USA, au Canada, en Australie, au Japon et en Europe ont conforté la relation de cause à effet entre les mutations du gène d'ADAMTS 13 et le PTT congénital.

Actuellement, une cinquantaine de mutations différentes d'ADAMTS 13 réparties sur toute la longueur de son gène ont été recensées dans des familles atteintes de PTT lié à un déficit constitutionnel sévère en ADAMTS 13 (figure 13).

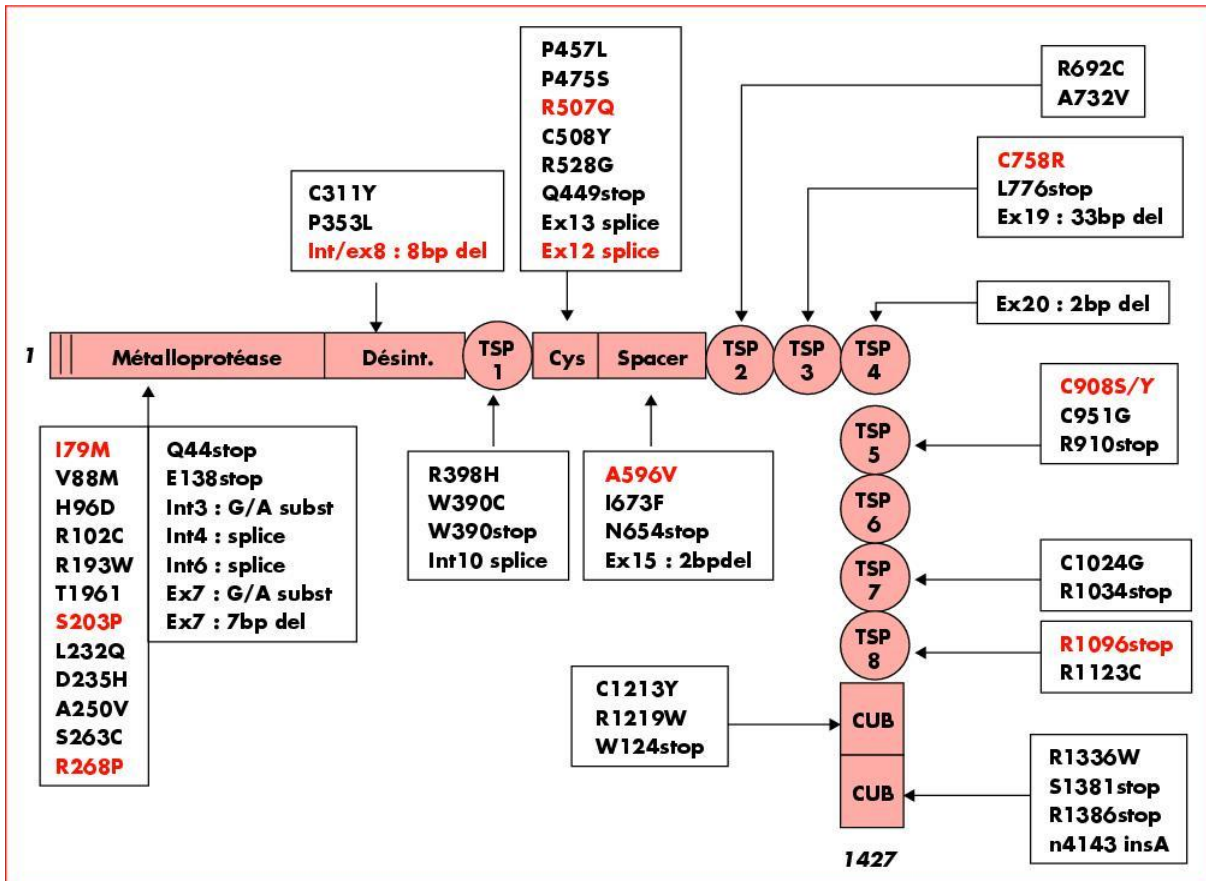
Au sein de cette cohorte internationale, l'étude génétique de la cohorte française de PTT héréditaires réalisée par notre groupe en collaboration avec la Société Française de Néphrologie pédiatrique a permis d'identifier 10 nouvelles mutations candidates d'ADAMTS 13. En outre, les mutations d'ADAMTS 13 sont très différentes d'une région du globe à l'autre ce qui suggère qu'elles sont plus volontiers spécifiques à des zones géographiques limitées que partagées à travers le monde.

Les mutations du gène d'ADAMTS 13 identifiées dans le PTT sont ponctuelles (induisant soit la substitution d'un acide aminé par un autre au niveau de la protéine dans 60 % des cas, soit un codon stop dans 20 % des cas ou correspondent à des insertions/délétions entraînant un décalage du cadre de lecture dans 20 % des cas). La majorité des propositi sont double hétérozygotes, l'homozygotie (environ un quart des cas) étant, de manière classique, plus volontiers associée avec une consanguinité parentale.

L'analyse des associations alléliques chez les propositi révèle que 80 % des patients possèdent au moins un allèle avec une mutation ponctuelle conduisant à une substitution : cet allèle est associé soit avec un second allèle porteur d'une mutation ponctuelle conduisant à une substitution (40 %), soit avec un allèle porteur d'une mutation de terminaison par codon stop ou décalage du cadre de lecture (40 %). Dans 20 % des cas, les patients possèdent 2 allèles porteurs d'une mutation de terminaison par codon stop ou décalage du cadre de lecture, situation qui devrait théoriquement aboutir à l'absence totale de protéine dans le plasma (défaut de synthèse et/ou de sécrétion).

À ce jour, une quinzaine de mutations d'ADAMTS 13 identifiées chez des patients atteints de PTT héréditaire ont été exprimées dans des protéines recombinantes dont la caractérisation fonctionnelle a révélé que l'absence de protéolyse du FvW par l'ADAMTS 13 pouvait être due soit à un défaut de synthèse ou de sécrétion d'ADAMTS 13 soit à une ADAMTS-13 non fonctionnelle. Cependant, la majorité des mutations d'ADAMTS13 décrites dans le PTT restent candidates en l'absence d'expression et de caractérisation des protéines recombinantes mutées correspondantes qui valideraient leur caractère

délétère. Actuellement, aucune délétion totale du gène d'ADAMTS 13 n'a été décrite dans l'espèce humaine.



**Figure 13** : Localisation des mutations d'ADAMTS13 identifiées chez des patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) héréditaire ou syndrome d'Upshaw-Schulman. [27, 28, 65]

Les différents domaines fonctionnels d'ADAMTS 13 (métalloprotéase, desintegrine, 1<sup>er</sup> domaine Thrombospondine de type 1, domaine riche en cystéines, spacer, 2<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> domaine Thrombospondine de type 1 et 2 domaines CUB) sont représentés en mauve.

Les différentes mutations rapportées dans la littérature internationale sont indiquées dans les cadres. Les mutations identifiées par notre groupe apparaissent en rouge. Bp : paire de base ; ex : exon ; int : intron ; del : délétion ; ins : insertion ; splice : site accepteur d'épissage.

### c- Le PTT acquis de l'adulte : une maladie auto-immune à part entière <sup>[28]</sup>

Dans la majorité des PTT de l'adulte, le déficit en ADAMTS-13 est associé à un autoanticorps inhibiteur, ce qui suggère que le PTT de l'adulte représente une maladie auto-immune. Dans certains cas cependant, le déficit peut ne pas être associé à la présence d'un inhibiteur plasmatique. Une première hypothèse est qu'il puisse exister des mutations sur le gène d'ADAMTS-13, responsables de PTT à révélation tardive. Cependant, certains de ces patients présentent différentes manifestations auto-immunes, ce qui suggère l'existence d'un inhibiteur à taux trop faible pour être mis en évidence par les techniques de détection actuelles.

Une autre hypothèse séduisante est que les anticorps anti-ADAMTS-13 pourraient ne pas avoir systématiquement une activité inhibitrice directe vis-à-vis de celle-ci, entravant alors l'activité de la protéase par d'autres mécanismes. Cette hypothèse a été confirmée par **Scheiflinger**, qui a montré chez un patient par technique ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*), l'existence d'autoanticorps anti-ADAMTS 13 non neutralisants. Le mécanisme par lequel ces anticorps diminuent l'activité d'ADAMTS-13 in vivo reste encore obscur. Une étude a rapporté que les anticorps anti-ADAMTS-13 étaient le plus souvent dirigés contre le domaine riche en cystéine et le domaine *spacer* de la protéase. Ces anticorps sont parfois associés à d'autres anticorps pouvant reconnaître un autre domaine d'ADAMTS-13, comme le premier domaine TSP-1, le fragment comprenant à la fois le domaine catalytique, le domaine de type désintégrine et le premier domaine TSP-1, les répétitions TSP-1, 2 à 8, les domaines CUB, ou la région du propeptide.

L'étude systématique des manifestations auto-immunes associées au PTT a permis d'apporter des arguments supplémentaires pour confirmer que le PTT de l'adulte représente une maladie auto-immune dans la majorité des cas. Ainsi, l'anamnèse permet de retrouver chez certains patients des antécédents de polyarthrite non destructrice, d'endocrinopathie auto-immune, de pathologie granulomateuse, d'eczéma ou de lupus discoïde. Sur le plan biologique, différents autoanticorps peuvent être mis en évidence, comme en particulier des anticorps antinucléaires ou, plus rarement, des anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) double brin.

Chez certains patients, ces manifestations auto-immunes peuvent réunir suffisamment de critères pour définir une maladie systémique comme le lupus érythémateux aigu disséminé (Tableau IV). Dans la plupart des cas cependant, ce cortège de manifestations auto-immunes n'entre pas dans le cadre d'une pathologie auto-immune nosologiquement bien déterminée. Dans certains cas, le tableau d'auto-immunité peut s'enrichir durant l'évolution, jusqu'à finalement pouvoir définir une maladie systémique à part entière.

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.

**Tableau IV** : Différentes manifestations auto-immunes rapportées en association au purpura thrombotique thrombocytopénique. [28]

<b>Maladies auto-immunes nosologiquement définies</b>	
Lupus érythémateux aigu disséminé	Polyarthrite rhumatoïde
Connectivite mixte	Syndrome de Gougerot-Sjögren
Dermatomyosite	Maladie de Still
Lupus discoïde	Sclérodermie
Pelvispondylite rhumatismale	Hépatite auto-immune
Maladies inflammatoires de l'intestin	Cytopénies auto-immunes
Myasthénie	Syndrome des antiphospholipides
Maladie de Behçet	
<b>Autres manifestations auto-immunes</b>	
Endocrinopathies auto-immunes	Polyarthrite non destructrice
Syndrome de Raynaud	Anticorps anti-ADN natifs
Granulomatose	Anticorps antinucléaires
Anticorps antiphospholipides	

ADN : acide désoxyribonucléique.

#### **d- Clinique** <sup>[28, 65]</sup>

➤ **Chez l'adulte**, le PTT survient préférentiellement chez la femme (trois femmes pour deux hommes), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord semblent davantage exposés. L'incidence du PTT, évaluée à quatre cas par million d'habitant et par an, est en nette augmentation ces dernières années.

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

Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes cardinaux : fièvre, manifestations neurologiques, insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique, et thrombopénie périphérique. De manière générale, un PTT devra être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe. Dans ce contexte, un antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune est également évocateur du diagnostic. L'expérience française a permis de montrer qu'il pouvait exister un contexte clinique d'auto-immunité (ou évocateurs d'un processus auto-immun) à type de polyarthrite chronique non destructrice, d'endocrinopathies auto-immunes, d'eczéma, ou de lupus discoïde chez près d'un tiers des patients.

La fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas. L'atteinte neurologique, observée dans 84 à 92 % des cas, est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité. Elle peut se manifester par un tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Un déficit sensitif ou moteur peut être observé. Vingt pour cent des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique. Une insuffisance rénale, en règle modérée, est retrouvée dans près de la moitié des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie dont le débit est généralement inférieur à 3g/24 h, ou à une hématurie.

Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales avec vomissements. Des atteintes pancréatiques peuvent être observées. Une atteinte cardiaque est possible, et se manifeste par des douleurs thoraciques et des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme. Plus rarement, une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes oculaires ont été décrites. Le PTT ne s'accompagne pas de splénomégalie. Une splénomégalie doit donc faire rechercher une pathologie associée. Dans certains contextes, elle doit faire éliminer le diagnostic de paludisme, qui peut parfois mimer un tableau de PTT.

Parfois, il peut ne pas y avoir de défaillance d'organe. Le PTT est alors purement hématologique, et se révèle par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, voire saignement viscéral ou cérébro-méningé, ou encore par une asthénie d'apparition récente, dans le cadre du syndrome anémique.

➤ **Dans le PTT héréditaire de l'enfant**, la première poussée de la maladie a lieu en général avant l'âge de dix ans, et dans plus de 50 % des cas dès la naissance. L'atteinte rénale est d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable).

➤ Chez le **nouveau-né**, l'hémolyse et la thrombopénie inexplicables motivent parfois une exsanguino-transfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives mais après quelques années d'évolution, peuvent apparaître une insuffisance rénale chronique et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particulier cérébrales, liées aux épisodes ischémiques répétés. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, et associe une hémolyse et une thrombopénie modérées.

#### **e- Examens complémentaires**<sup>[28, 65]</sup>

L'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes  $\geq 120 \times 10^9/L$ ). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes (figure 14), traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies. Le test de Coombs est négatif.

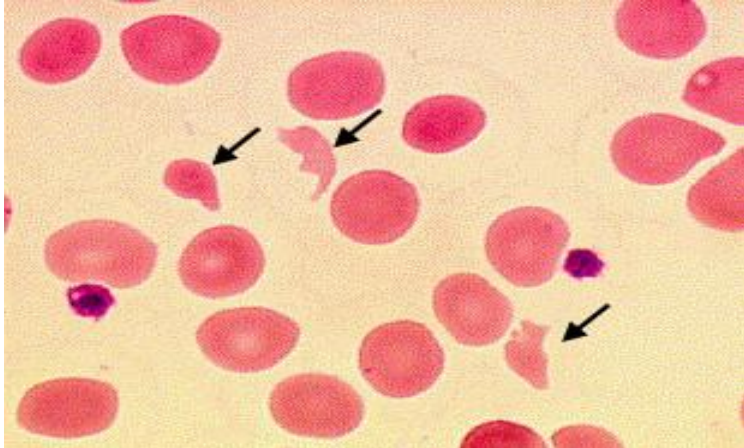
L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de LDH élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique effondré.

La thrombopénie est constante, et souvent inférieure à  $20 \times 10^9/L$ . L'hémostase est par ailleurs le plus souvent normale, hormis des D-Dimères pouvant être discrètement élevés. Une hyperleucocytose composée de polynucléaires neutrophiles est fréquente (en général inférieure à  $20 \times 10^9/L$ ). Un foyer infectieux, ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus de microangiopathie, doit être recherché.

Différents autoanticorps peuvent être mis en évidence, comme en particulier des anticorps antinucléaires ou, plus rarement, des anticorps anti-ADN double brin.

L'étude de l'activité d'ADAMTS-13 doit être systématiquement réalisée dans tout syndrome de MAT chez l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente. Par ailleurs, il faut savoir évoquer le diagnostic de PTT chez des enfants ayant apparemment un tableau de purpura thrombopénique idiopathique ou de syndrome d'Evans ne répondant pas aux thérapeutiques classiques. En effet, certains de ces enfants peuvent avoir un authentique PTT, et la mise en évidence d'une activité d'ADAMTS-13 indétectable permet alors de redresser le diagnostic. Chez l'adulte, l'intérêt de l'étude de l'activité d'ADAMTS-13 en pratique clinique est en cours d'évaluation.

La documentation histopathologique est rarement nécessaire pour poser le diagnostic de PTT. Le rein est l'organe le plus classiquement biopsié. Le PTT est caractérisé par l'occlusion des capillaires et des artéριοles terminales par des thrombi plaquettaires associés à un matériel hyalin au niveau endothélial et sous-endothélial. Il n'y a pas de nécrose, ni de lésions de vascularite, ni infiltrat inflammatoire périvasculaire. Ces lésions peuvent être mises en évidence au niveau de la plupart des organes : système nerveux central, rein, peau, cœur, poumons, œil, tube digestif, pancréas et surrénales. Les lésions endothéliales observées ne sont pas spécifiques du PTT, puisqu'elles peuvent se rencontrer dans d'autres phénomènes de microangiopathie. Les lésions observées au cours du PTT sont caractérisées par la présence de thrombi plaquettaires riches en FvW, alors que dans le SHU, ces thrombi sont plutôt riches en fibrine, ce qui (entre autre) permet de distinguer ces deux entités.



**Figure 14:** Frottis sanguin mettant en évidence la présence de schizocytes. [28, 65]

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

#### **f- Pronostic** [28, 65]

Le pronostic d'un PTT au diagnostic reste difficile à établir. Une étude a tenté d'établir un score pronostique au diagnostic à partir de la sévérité de l'atteinte neurologique et de la biologie standard. Dans cette étude, les patients dont l'évolution a été fatale avaient un score significativement plus élevé que ceux ayant survécu. La valeur pronostique de ce score n'a cependant pas été confirmée par d'autres équipes. Une autre étude a rapporté la valeur pronostique de la cinétique de correction des taux de plaquettes et de LDH en début de traitement.

La découverte d'ADAMTS-13 et de son inhibiteur offrent des perspectives intéressantes qui devraient permettre de préciser le pronostic d'un PTT. Des travaux ont ainsi montré que les patients ayant un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS-13 au diagnostic présentent fréquemment des épisodes d'aggravation sous traitement ou lors de la décroissance des doses de plasma, ce qui nécessite de reprendre un traitement intensif. Par ailleurs, les patients conservant une activité d'ADAMTS-13 indétectable en rémission semblent exposés à un risque plus élevé de rechute, ce qui incite à évaluer l'activité d'ADAMTS-13 une fois la guérison obtenue. Sur les études publiées jusqu'alors, l'activité d'ADAMTS-13 en elle-même ne semble pas avoir de valeur pronostique en termes de réponse au traitement, de rechutes et de survie au sein des MAT idiopathiques.

Des études impliquant d'un plus grand nombre de patients atteints de MAT restent cependant nécessaires afin de confirmer cette observation. D'autres études ont rapporté que les MAT dont l'activité d'ADAMTS-13 était détectable, étaient de mauvais pronostic. Dans ces études, ce mauvais pronostic était cependant en grande partie lié au fait que les MAT à protéase détectable s'associaient à une pathologie sous-jacente grave comme un cancer évolutif ou un contexte de greffe.

### **g- Traitement** <sup>[28, 65]</sup>

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

## ➤ **Plasmathérapie** <sup>[29, 27, 67]</sup>

Chez l'adulte, le traitement repose actuellement sur la réalisation d'échanges plasmatiques, qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS 13).

Si ceux-ci ne peuvent être réalisés en urgence, des perfusions de grands volumes de plasma (30 ml/kg par jour) pourront être débutées. Les perfusions de plasma à de telles posologies sont cependant responsables de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité.

Les échanges plasmatiques pourraient stabiliser le titre de l'inhibiteur chez certains patients, et ainsi empêcher l'augmentation de celui-ci. Dans tous les cas, le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation stable du chiffre de plaquettes ( $>150 \times 10^9/L$  pendant au moins 48 heures). Les taux de réticulocytes et de Lactate déshydrogénase (LDH) doivent être en cours de décroissance.

La durée du traitement peut être très variable. Plusieurs dizaines d'échanges plasmatiques peuvent parfois être nécessaires. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques doit être progressive. Une reprise évolutive doit motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens.

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

### ➤ **Traitements associés** <sup>[67]</sup>

Les **corticoïdes** à fortes doses ont été rapportés comme étant efficaces dans 56 % des PTT purement hématologiques. Il n'existe cependant pas d'étude randomisée permettant de démontrer clairement leur efficacité. Les antiagrégants plaquettaires sont couramment utilisés puisqu'il existe dans le PTT (comme dans toutes les MAT) une hyper agrégabilité plaquettaire. Ils augmentent cependant le risque de saignement. Ils sont généralement introduits lorsque le taux de plaquettes est supérieur à  $50 \times 10^9/L$ . Les autres traitements comme les perfusions d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline, ou de vitamine E sont inutiles et pour certains dangereux. Certaines études ont rapporté l'efficacité des colonies de protéine A staphylococcique, en particulier chez des patients présentant un PTT dans un contexte de cancer. L'efficacité de ces colonies chez les patients ayant un inhibiteur plasmatique de la protéase n'a pas été évaluée à ce jour.

### ➤ **Traitement symptomatique** <sup>[28, 67]</sup>

Une supplémentation par folates sera systématiquement réalisée chez ces patients ayant une régénération médullaire importante. Des transfusions de concentrés érythrocytaires seront réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 g/dL. En l'absence de saignement grave, les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées car elles risqueraient d'entretenir et même de majorer la formation de microthrombi. Le traitement d'un éventuel facteur déclenchant est indispensable. Le pronostic du PTT étant difficile à établir, des mesures de réanimation devront être systématiquement proposées en cas de besoin.

Ainsi, des séances d'épuration extrarénale seront proposées dans les situations où l'atteinte rénale est sévère. Une défaillance respiratoire devra motiver un transfert précoce en réanimation afin de mettre en route une ventilation si possible non invasive afin d'éviter une intubation, particulièrement dangereuse dans ce contexte (risque hémorragique et infectieux).

### ➤ **PTT réfractaires** <sup>[28, 67]</sup>

Le traitement précédemment décrit permet d'obtenir une guérison dans près de 80 % des cas. Chez les patients réfractaires (absence d'amélioration du chiffre de plaquettes après cinq jours de traitement), des échanges plasmatiques biquotidiens pourront être réalisés, en association avec des injections hebdomadaires de vincristine (1,5 à 2 mg/semaine, pendant trois à quatre semaines). Des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (0,5 g/kg par jour, quatre jours) ont été rapportées comme étant efficaces par certains auteurs. Cependant, la réalisation simultanée d'échanges plasmatiques rend leur utilisation et l'évaluation de leur efficacité difficile.

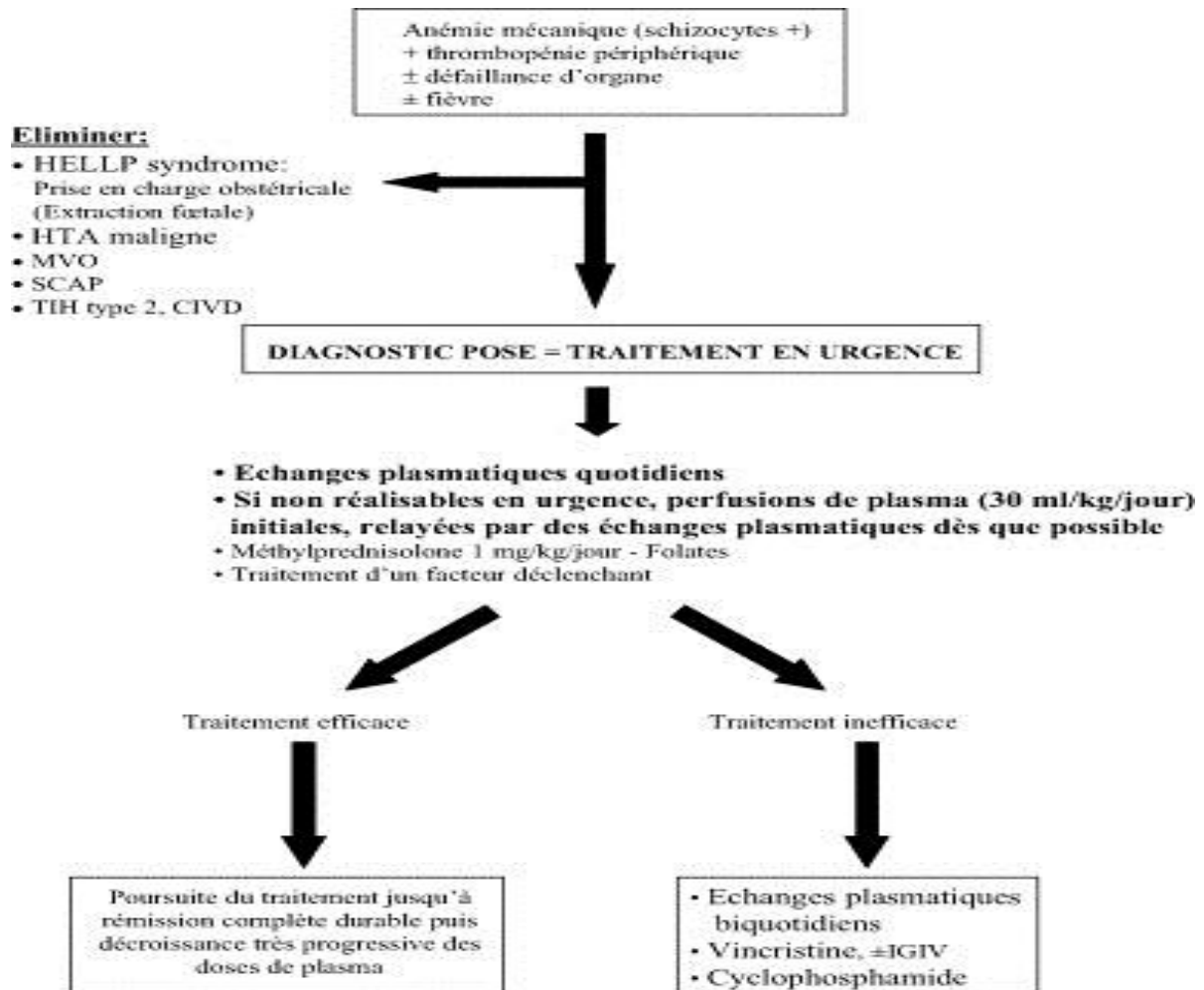
En l'absence de réponse, chez les patients présentant des signes neurologiques malgré un traitement intensif par échanges plasmatiques, un traitement par cyclophosphamide a pu être proposé.

### ➤ **Rechutes** <sup>[28, 67]</sup>

Une rechute peut survenir dans 30 % des cas. À la phase aiguë, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités qu'au diagnostic. Chez les patients présentant des rechutes à répétition, une splénectomie peut être proposée en rémission.

Chez les patients adultes conservant un déficit sévère en ADAMTS13 en rémission, des résultats intéressants ont été rapportés avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène CD20 des lymphocytes B (rituximab).

## h- Stratégie thérapeutique



**Figure 15 :** Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). [28, 65]

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count. MVO: maladies veino-occlusives. SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides. TIH : thrombopénie induite par l'héparine. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

IGIV : immunoglobulines par voie intraveineuse.

## 2- Le syndrome hémolytique et urémique <sup>[28, 65]</sup>

Le SHU est un autre syndrome de MAT classique. On distingue le SHU épidémique ou postdiarrhéique, et le SHU survenant en dehors de tout contexte de diarrhée, et appelé SHU atypique.

### a- Physiopathologie <sup>[28, 65]</sup>

Le SHU postdiarrhéique est associé à un épisode de colite à *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Shigella dysenteriae* qui survient dans les dix jours qui précèdent le tableau de SHU. La souche bactérienne d'*E. coli* O157 : H7 est la plus fréquemment isolée, mais d'autres ont également été décrites. Ces bactéries libèrent des toxines appelées Shiga-toxines (pour *S. dysenteriae*) et toxines « Shiga-like » (pour *E. coli*), compte tenu de leur analogie structurale.

Les bactéries sont contractées à l'occasion de la consommation de produits laitiers, de viande, de charcuterie, ou par l'ingestion d'eau souillée. Les 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. Ces toxines entraînent d'une part l'activation ou la mort par apoptose des cellules endothéliales, et d'autre part l'expression de facteur tissulaire à la surface de ces cellules, ce qui aboutit à la formation de microthrombi dans les capillaires rénaux.

Le SHU atypique peut se rencontrer dans différentes situations comme une grossesse, une infection par le VIH, une maladie auto-immune, un cancer ou une chimiothérapie, ou un contexte de greffe.

Dans sa forme idiopathique, il peut s'associer à des mutations le plus souvent hétérozygotes de gènes codant pour des protéines impliquées dans l'inhibition de la voie alterne de la cascade du complément, comme le facteur H, le facteur I, ou la protéine MCP-1, encore appelée CD46.

Ces anomalies, initialement retrouvées chez l'enfant atteint de SHU atypique héréditaire et présentant une hypocomplémentémie portant sur la fraction C3, semblent également exister chez l'adulte, en particulier lorsque l'évolution du SHU se fait vers l'insuffisance rénale terminale. Des autoanticorps dirigés contre le facteur H ont pu être mis en évidence chez l'enfant, suggérant l'existence de déficits acquis auto-immuns en facteur H. Les mécanismes précis par lesquels ces déficits en protéines inhibitrices du complément sont responsables de microthrombi dans la circulation rénale restent à ce jour inconnus.

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 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 immunoglobulines de type M (IgM) circulantes, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire ainsi que des lésions endothéliales et glomérulaires.

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

## **b- Clinique** <sup>[28, 65]</sup>

Un SHU peut être observé à tout âge, mais le SHU postdiarrhéique est surtout fréquent chez l'enfant, dès l'âge d'un mois, et jusqu'à 18 ans. La diarrhée du SHU postdiarrhéique est classiquement glairosanglante. L'insuffisance rénale organique est le plus souvent sévère, et volontiers oligoanurique. Une hypertension artérielle souvent sévère est classique au diagnostic. Les manifestations neurologiques sont classiquement moins fréquentes que dans le PTT, et souvent secondaires à l'hypertension artérielle sévère.

## **c- Examens complémentaires** <sup>[28, 65]</sup>

L'anémie du SHU a les mêmes caractéristiques que celle du PTT. En revanche, la thrombopénie est significativement moins profonde que dans le PTT. Les anomalies de l'hémostase se résument à une discrète diminution du fibrinogène et des facteurs V et VIII, et à l'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.

Le dosage des composants C3 et C4 du complément, et l'étude du complément hémolytique 50 peuvent permettre de mettre en évidence une hypocomplémentémie C3, qui doit motiver la recherche d'un déficit en une protéine inhibitrice de la voie alterne du complément, ainsi qu'une recherche de mutations au niveau des gènes correspondants. Les indications précises de cette recherche dans le SHU atypique de l'adulte sont en cours d'évaluation.

L'activité d'ADAMTS 13 est normale ou tout du moins détectable (>15 % de l'activité normale) dans le SHU. Chez les enfants ayant en apparence un tableau de SHU atypique, un déficit sévère en ADAMTS-13 peut parfois être retrouvé. Ces cas correspondent en fait le plus souvent à des PTT héréditaires, au cours desquels les lésions ischémiques chroniques au niveau des reins peuvent finalement évoluer vers une insuffisance rénale sévère.

La souche bactérienne *Escherichia coli* O157 : H7 sera recherchée, ainsi que sa toxine. Cette dernière pourra être mise en évidence par amplification du gène par technique de PCR (*polymerase chain reaction*) dans les selles.

La biopsie rénale n'est pas systématique. Elle est indiquée en cas de doute diagnostique ou lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal. L'atteinte glomérulaire pure semble être de meilleur pronostic que l'atteinte glomérulovasculaire.

#### **d- Traitement** <sup>[28, 65]</sup>

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

Dans le SHU épidémique, un traitement de fond par plasma ne semble pas modifier la survie, qui reste excellente sous traitement symptomatique.

Le traitement antibiotique n'améliore pas la symptomatologie, et pourrait même l'aggraver. Le taux de décès ou d'insuffisance rénale terminale est estimé à 12 %. Des séquelles rénales sont observées chez 25 % des patients.

Le SHU atypique de l'enfant est en revanche de mauvais pronostic, avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Les perfusions de plasma au moment des épisodes (ou des perfusions régulières, systématiques, à visée prophylactique) se sont révélées efficaces dans des cas de déficits homozygotes en facteur H. Dans le SHU associé à des mutations du facteur H, des greffes hépatiques ont été proposées par certains auteurs. Cette procédure est cependant associée à un taux de mortalité élevé.

Dans le SHU atypique de l'adulte, aucune étude n'a démontré formellement l'intérêt d'une plasmathérapie. Cependant, par analogie avec la prise en charge des PTT, la majorité des équipes réalise des échanges plasmatiques ou des perfusions de plasma. Chez ces patients, la récupération de la fonction rénale est habituellement plus tardive que la rémission hématologique. Parfois, la fonction rénale ne se corrige pas et nécessite le recours à l'hémodialyse chronique ou à la transplantation. La mortalité du SHU de l'adulte est de 10 %. La guérison est complète, sans séquelles, dans environ 50 % des cas.

### 3- Syndrome de MAT et circonstances particulières <sup>[28, 65]</sup>

#### a- Syndrome de MAT au cours de la grossesse <sup>[28, 65]</sup>

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du post-partum. Il peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT, mais aussi parfois d'un SHU ou d'un HELLP syndrome. Ce dernier est une forme de MAT plus spécifique de la grossesse et du post-partum, qu'il est parfois difficile de distinguer du PTT et du SHU. Cette distinction peut se fonder sur l'atteinte hépatique et la coagulation intravasculaire disséminée, présentes au cours du HELLP syndrome et absentes dans le PTT et le SHU.

Le traitement du PTT et du SHU de la grossesse repose là aussi sur la réalisation d'échanges plasmatiques. La grossesse ne modifie pas la réponse au traitement du PTT et du SHU. Cependant, les conséquences des échanges plasmatiques sur le fœtus n'ont pas été évaluées. Par ailleurs, il existe chez ces patients un risque de rechute du PTT ou du SHU en dehors de toute grossesse. Le HELLP syndrome est important à distinguer puisqu'il nécessite le plus souvent une extraction fœtale.

#### b- Syndrome de MAT au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques <sup>[28, 65]</sup>

Ce syndrome de MAT a été initialement considéré comme un PTT ayant la caractéristique d'être de mauvais pronostic car réfractaire au traitement classique. Cependant, l'étude de l'activité d'ADAMTS-13 a révélé que cette dernière était systématiquement normale dans cette forme de MAT.

Par conséquent, cette pathologie tend actuellement à être individualisée non seulement sur le plan thérapeutique et pronostique, mais aussi physiopathologique. Ce syndrome est favorisé par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux. Ils comprennent les conditionnements de la greffe comportant une irradiation corporelle totale, les différentes infections survenant chez ces patients immunodéprimés, certains médicaments comme la ciclosporine A ou le tacrolimus, et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë de grade II à IV.

La réponse aux échanges plasmatiques est décevante, ce qui suggère que cette forme de MAT est davantage liée à une souffrance endothéliale diffuse plutôt qu'un déficit en une protéine plasmatique. La prise en charge doit inclure dans la mesure du possible le traitement des facteurs déclenchants.

### **c- Syndrome de MAT chez les patients atteints de cancer** <sup>[28, 65]</sup>

Un syndrome de MAT peut être fréquemment observé au cours de différents cancers. Les cancers les plus pourvoyeurs de MAT sont les cancers de l'estomac et du sein, puis le poumon, la prostate et le pancréas. Le cancer de l'estomac représente plus de la moitié des cas rapportés. La physiopathologie des MAT au cours des cancers est mal connue. Elle pourrait être liée à des micro-emboles tumoraux métastatiques, qui pourraient obstruer les vaisseaux de la microcirculation et favoriser ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. Certaines cytokines comme le TNF- $\alpha$  pourraient jouer un rôle en participant à l'agression endothéliale.

L'activité d'ADAMTS-13 dans ce contexte est variable puisque l'on a décrit des MAT à protéase détectable, et d'authentiques PTT avec déficit sévère en protéase associé à un inhibiteur plasmatique. Le pronostic de ces MAT survenant dans un contexte de pathologie tumorale est variable et dépend essentiellement du contrôle de la pathologie tumorale sous-jacente.

**d- Syndrome de MAT associé à une prise de médicament ou de toxique**

[28, 65]

De nombreux médicaments peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome de MAT. D'authentiques PTT, associés à un déficit sévère en ADAMTS13 médié par un autoanticorps inhibiteur plasmatique, ont été rapportés chez des patients traités par ticlopidine et clopidogrel. Un traitement par échanges plasmatiques permet d'obtenir des rémissions chez la majorité de ces patients. Différents médicaments utilisés en cancérologie peuvent déclencher un syndrome de MAT. La mitomycine C est le plus classique d'entre eux.

**Tableau V:** Médicaments responsables (ou suspects d'être responsables) de la survenue d'une microangiopathie thrombotique (MAT) [28, 65]

Médicaments responsables de MAT
Ticlopidine; Clopidogrel; Ciclosporine A; Tacrolimus; Interféron-alpha; Œstroprogestatifs; Quinine ; Cisplatine ;Mitomycine C ; Bléomycine ; Gemcitabine et Immunotoxine anti-CD22
Médicaments suspects d'être responsables de MAT
Cytosine arabinoside ; Arsenic et D-pénicillamine

**e- Syndrome de MAT survenant chez le sujet infecté par le VIH** [28, 65]

Différents mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'un syndrome de MAT chez les individus infectés par le VIH. Un premier mécanisme possible est la survenue d'autoanticorps anti-ADAMTS 13. Cette situation est particulièrement classique chez les patients infectés par le VIH et jusqu'alors asymptomatiques. Le tableau est celui d'un PTT et la réponse au traitement est généralement satisfaisante. Chez les patients à des stades plus avancés de la maladie, la présentation est moins typique et le mécanisme du syndrome de MAT est souvent multifactoriel.

Par exemple, des infections opportunistes comme en particulier le cytomégalovirus ou différents médicaments comme le valaciclovir ont été associés à la survenue d'une MAT chez ces patients. Dans cette situation, la réponse au traitement classique est plus variable et le pronostic péjoratif.

Dans tous les cas, le traitement du syndrome de MAT doit s'associer au traitement de fond de l'infection par le VIH.

#### **f- Syndrome de MAT au cours d'autres pathologies <sup>[65]</sup>**

Un syndrome de MAT peut enfin se rencontrer au cours de différentes autres pathologies, comme le syndrome des antiphospholipides (en particulier sous sa forme catastrophique), les maladies véino-occlusives, les CIVD, les TIH de type 2, les hémangiomes géants et les hémangioendothéliomes, ou encore l'HTA maligne.



# CONCLUSION



Les métalloprotéases matricielles jouent plusieurs fonctions dans l'organisme. De toutes les métalloprotéases matricielles, l'ADAMTS 13 est la plus connue et la plus étudiée. En effet l'identification de l'ADAMTS-13 comme étant la protéase de clivage du FvW a été une avancée considérable dans la compréhension de la physiopathologie du PTT.

La mesure de l'activité de l'ADAMTS 13 est utile pour la confirmation du diagnostic du PTT, plusieurs méthodes ont été développées, elles sont en général longues et complexes. Des progrès sont encore à faire au niveau des méthodes utilisées pour la détermination de l'activité de l'ADAMTS-13 et la mise en évidence des anticorps anti-ADAMTS-13. La prise en charge thérapeutique devra aussi probablement évoluer.

Notre travail a été bibliographique, nous proposons dans le futur de faire une étude pratique sur la mesure de l'activité de l'ADAMTS 13 au sein dans la population marocaine dans les différents Centres Hospitaliers Universitaires du Royaume du Maroc.



# RESUMES



**Titre :** ADAMTS 13, Données de littérature.

**Auteur :** Anicet Simon Pierre EBA

**Mots clés :** ADAMTS 13, Facteur de von Willebrand, purpura thrombotique thrombocytopénique

## Résumé

L'ADAMTS 13 aussi connue comme la protéine spécifique de clivage du Facteur de von Willebrand est une métalloprotéase impliquée dans la régulation du Facteur de von Willebrand. Elle appartient à la famille ADAMTS.

L'ADAMTS-13 est codée par un gène situé sur le chromosome 9 en position 9q34. Elle est produite dans les cellules stellaires hépatiques. Elle comprend un domaine métalloprotéase de type adamalysine, un domaine de type disintégrine et un domaine thrombospondine de type 1.

L'ADAMTS-13 dégrade physiologiquement les multimères de très haut poids moléculaire du Facteur de von Willebrand par clivage protéolytique de la liaison Tyr842-Met843 située dans le domaine A2 du Facteur de von Willebrand.

Ces Multimères ont une activité procoagulante puissante et en l'absence de cette protéolyse, ils conduisent à la formation spontanée d'agrégats plaquettaires dans la circulation.

Plusieurs méthodes de dosage ont été développées pour mesurer les taux d'ADAMTS 13. Elles comportent des tests directs (l'électrophorèse SDS agarose avec WESTERN BLOT, L'électrophorèse SDS-PAGE avec WESTERN BLOT, le dosage FRETs et le dosage ELISA) et des tests indirects (le dosage du collagène obligatoire, l'agrégation provoquée de la ristocétine et le dosage basé sur le flux du courant).

En pathologie, des taux d'ADAMTS 13 compris entre 30 et 40 % ont été rapportés pour des maladies anémiantes et thrombopéniantes et le syndrome hémolytique et urémique. Des taux d'ADAMTS 13 effondrés (inférieur à 5 %) ont été retrouvés uniquement dans le purpura thrombotique thrombocytopénique, avec une fréquence respective de l'ordre de 90 % dans celui de l'adulte et de 100 % dans celui de l'enfant.

**Title:** ADAMTS 13, Data literature.

**Author:** Anicet Simon Pierre **EBA**

**Keywords:** ADAMTS 13, von Willebrand Factor, thrombotic thrombocytopenic purpura.

## **Abstract**

The ADAMTS 13 also known as von Willebrand Factor cleaving protease is a metalloproteinase implied in the regulation of von Willebrand Factor. It belongs to the family ADAMTS.

ADAMTS-13 is coded by a gene situated on the chromosome 9, in position 9q34. It is produced in the stellar hepatic cells. It consists of a metalloproteinase domain of adamalysine type, a disintégrin-like domain, a thrombospondin type 1 domain. The ADAMTS-13 damages the large von Willebrand Factor multimers by proteolytic cleavage of the Tyr842-Met843 link situated in the A2 domain of von Willebrand Factor. These large multimers have a coagulate activity powerful and in the absence of this proteolysis they drive to the spontaneous formation of platelets aggregation in the circulation.

Several methods of dosage have been developed, they include the direct essay (electrophoresis SDS agarose with WESTERN BLOT, electrophoresis SDS-PAGE with WESTERN BLOT, FRETTS essay and ELISA essay) and the indirect tests (collagen-binding assay, ristocetin-induced aggregation and flow-based assays).

In pathology, the rates of ADAMTS-13 understood between 30-40% have been returned for anemia and thrombocytopenia illnesses and the hémolytic and uremic. The rate of ADAMTS-13 collapsed (lower to 5%) has been recovered solely in the thrombotic thrombocytopenic purpura, with a respective frequency of the order of 90% in the thrombotic thrombocytopenic purpura of the adult and 100% in the child's.

**العنوان :** أنزيم ( أ د م أ ت س ) 13 ، البيانات الأدبية

**المؤلف :** إبا سيمون بيير أنيسي

**كلمات المفاتيح :** أ د م أ ت س 13، عامل فون ويلبراند، فرفرية نقص الصفائح الخثاري،

### الملخص

أ د م أ ت س 13، المعروف أيضا ببروتين معين الانقسام من عامل فون ويلبراند هوميتالوبروتياز يشارك في تخثر الدم. انه ينتمي الى عائلة أ د م أ ت س.

أ د م أ ت س 13 مشفر بواسطة الجينات الموجودة على كروموسوم 9، ويتم إنتاجه في خلايا الكبد النجمية. ويشمل على نطاق ميتالوبروتيزي من نوع أميليزين، ونطاق من نوع ديزنتقرين، ونطاق من نوع ترومبوزين من النوع 1.

أ د م أ ت س 13 يحلل الملميترات العالية الوزن الجزيئي من عامل فون ويلبراند هوميتالوبروتياز الموجودة في المجال A2 بطريقة فيزيولوجية. هذه الملمترات لها نشاط قوي ومحفز التخثر وفي غياب هذا التحلل البروتيني، فإنها تؤدي إلى تشكيل عفوية من الركام في الصفائح الدموية. وقد وضعت عدة طرق فحص لقياس معدلات أ د م أ ت س 13، وتشمل اختبارات مباشرة (الاعاروز SDS الكهربائي مع western blot ، الالكتروفيز SDS-PAGE مع western blot ، فحص فريتس وفحص إيسا ) والاختبارات غير المباشرة ( تحديد الكولاجين الملزمة، الناجمة عن تجميع ريستوسيتين والدواء بناء على تدفق التيار) .

في علم الأمراض، إذا كانت معدلات أ د م أ ت س 13 بين 30 % و 40 فإن ذلك يفيد عن نقص الصفائح وفقر الدم الشديد المسببة للمرض ومتلازمة يوريمي الانحلالي . وإن معدل أ د م أ ت س 13 المنهار ( أقل من 5%) قد وجد فقط في فرفرية نقص الصفائح الخثاري، مع تردد حوالي 90 % من البالغين و 100 % في الأطفال.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**



- [1] Abbenante G.; Fairlie D. P. "Protease inhibitors in the clinic." *Med Chem* 2005, 1, (1), 71-104.
- [2] Brinckerhoff, C. E. and Matrisian. "Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince." *Nat Rev Mol Cell Biol* (2002); 3(3): 207-14.
- [3] Puente X. S., Sanchez. "Human and mouse proteases: a comparative genomic approach." *Nat Rev Genet* (2003); 4(7): 544-58.
- [4] Bode W., Gomis-Ruth "Structure of astacin and implications for activation of astacins and zinc-ligation of collagenases." *Nature* (1992); 358(6382): 164-7.
- [5] Stocker W., "Gram The metzincins--topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases." *Protein Sci.* (1995); 4: 823-40.
- [6] SOMERVILLE RPT, OBLANDER SA, APTE SS "Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks." *Genome Biol* (2003); 4: 216-227
- [7] VISSE R, NAGASE H. "Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry." *Circ Res* (2003); 92: 827-839
- [8] Marina Khoury, Philippe Giral. Mini-revue "Le système MMP/TIMP : une cible thérapeutique de l'athérosclérose ? " *Sang Thrombose Vaisseaux* 2006 ; 18, n° 5 : 247-56
- [9] Christophe Chantrain., Yves A., De Clerck Y.A. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. *MEDECINE/SCIENCES* 2002; 18: 565-75

- [10] Sternlicht M.D. and Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 7: 463-516.
- [11] Westermarck J. and Kahari V. M. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *Faseb* 1999; J 13: 781-92.
- [12] Yan C. and Boyd D. D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol* 2007; 211:19-26.
- [13] Woessner J. F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *Faseb* 1991; J 5: 2145-54.
- [14] Raza S. L. and Nehring L. C. Proteinase activated receptor-1 regulation of macrophage elastase (MMP-12) secretion by serine proteinases. *J Biol Chem* 2000; 275: 41243-50.
- [15] BODE W, CATALAN C. F. Insights into MMP-TIMP interactions. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 73-91
- [16] Yu W. H., Yu S., Meng Q. TIMP-3 binds to sulfated glycosaminoglycans of the extracellular matrix. *J Biol Chem* 2000; 275: 31226-32.
- [17] Vu T. H. and Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev* 2000; 14: 2123-33.
- [18] Galis Z. S. and J. J. Khatri J. J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-62.

- [19] Parks W. C., Wilson C. L. and Lopez-Boado Y. S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 617-29.
- [20] Page-McCaw A. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 221-33.
- [21] Deryugina E. I. and Quigley J. P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 9-34.
- [22] ROCKS N., PAULISSEN G. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. *Biochimie* 2008; 369-379
- [23] Jones and Riley. *Arthritis Research & Therapy* August 2005 Vol 7 No 4
- [24] PORTER S., Ian M. The ADAMTS metalloproteinases *Biochemical Journal* Immediate Publication. Nov 2004 Published on as manuscript BJ20040424.
- [25] Suneel S. Apte / *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (2004) 981–985
- [26] Agnès Veyradier, Jean-Pierre Girma, Anne-Sophie Ribba, Martine Wolf et al. Purpura thrombotique thrombocytopenique par déficit héréditaire en ADAMTS13 (syndrome d'Upshaw-Schulman) : actualités et perspectives. *Hématologie* 2005 ; 11 (5) : 321-34.
- [27] Coppo P., Venant J-P. et al. Purpura thrombotique thrombocytopenique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Hématologie*, 13-020-D-10, 2010.

[28] Claudine Caron. Protéase de clivage du facteur willebrand (ADAMTS-13) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) revue francophone des Laboratoires, janvier 2006, N ° 378 : 21-28.

[29] Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services, USA.gov : Reviewed: October 2008, Published: October 17, 2010 (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ADAMTS13>).

[30] Sadler J.E., Budde U. et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: A report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2103-14.3

[31] von Willebrand E. A. Hereditary pseudoheamophilia. (1999); 5: 223-231.

[32] Fressinaud E., Meyer D. Maladie de Willebrand. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-A-50, 2008.

[33] Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F. *Brit. J Haematol* (2007) 138 (4): 534-40.

[34] Tsai H.M., Raoufi M., Zhou W. et al. *Thromb Haemost* (2006) 95: 886-892.

[35] Furlan M., Robles R., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87:4223–4234. [PubMed: 8639781].

- [36] Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578–1584. [PubMed: 9828245]
- [37] Furlan M., Robles R., Solenthaler M., et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89 : 3097–3103. [PubMed: 9129011]
- [38] Furlan M., Robles R., Morselli B., et al. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999 ; 81: 8–13. [PubMed: 10348715]
- [39] Fujimura Y., Matsumoto M., Yagi H., et al. Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* 2002; 75: 25–34. [PubMed: 11843286]
- [40] Gerritsen H.E., Robles R., Lämmle B., Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001; 98: 1654–1661. [PubMed: 11535494].
- [41] Tsai H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996 ; 87: 4235–4244. [PubMed: 8639782].
- [42] Tsai H.M., Lian E.C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585–1594. [PubMed: 9828246]

[43] Tsai H.M., Sussman II, Ginsburg D., et al. Proteolytic cleavage of recombinant type 2A von Willebrand factor mutants R834W and R834Q: inhibition by doxycycline and by monoclonal antibody VP-1. *Blood* 1997; 89: 1954–1962. [PubMed: 9058716].

[44] Nishio K., Anderson P.J., Zheng X.L., Sadler J.E. Binding of platelet glycoprotein Ib alpha to von Willebrand factor domain A1 stimulates the cleavage of the adjacent domain A2 by ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:10578–10583. [PubMed: 15249683].

[45] Shelat et al. Page 12. *Semin Thromb Hemost.* Author manuscript; available in PMC 2008 November 3. NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript.

[46] Ai J., Smith P., Wang S. et al. The proximal carboxyl terminal domains of ADAMTS13 determine substrate specificity and are all required for cleavage of von Willebrand factor. *J Biol Chem* 2005; 280: 29428–29434. [PubMed: 15975930]

[47] Kokame K., Matsumoto M., Fujimura Y., Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood* 2003; 103:607–612. [PubMed: 14512308].

[48] Whitelock J.L., Nolasco L., Bernardo A., et al. ADAMTS-13 activity in plasma is rapidly measured by a new ELISA method that uses recombinant VWF-A2 domain as substrate. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 485–491. [PubMed: 15009467].

- [49] Kokame K., Nobe Y., Kokubo Y., et al. FRETTS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol* 2005; 129: 93–100. [PubMed: 15801961]
- [50] Zhou W., Tsai H.M. An enzyme immunoassay of ADAMTS13 distinguishes patients with thrombotic thrombocytopenic purpura from normal individuals and carriers of ADAMTS13 mutations. *Thromb Haemost* 2004; 91: 806–811. [PubMed: 15045144]
- [51] Zheng X., Nishio K., Majerus E.M., Sadler J.E. Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS13. *J Biol Chem* 2003; 278: 30136–30141. [PubMed: 12791682].
- [52] Soejima K., Matsumoto M., Kokame K., et al. ADAMTS-13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. *Blood* 2003; 102: 3232–3237. [PubMed: 12869506].
- [53] Tsai H.M. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 625–631. [PubMed: 12871390]
- [54] Furlan M., Robles R., Solenthaler M., Lämmle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 2839–2846. [PubMed: 9531594]
- [55] Furlan M., Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11: 509–514. [PubMed: 10097823]

- [56] Zheng X., Pallera A.M., Goodnough L.T. et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med* 2003; 138: 105–108. [PubMed: 12529092]
- [57] Zheng X.L., Richard K.M., Goodnough L.T., Sadler J.E. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS 13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 4043–4049. [PubMed: 14982878].
- [58] Gerritsen H.E., Turecek P.L., Schwarz H.P. et al. Assay of von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease based on decreased collagen binding affinity of degraded vWF: a tool for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost* 1999; 82: 1386–1389. [PubMed: 10595623].
- [59] Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza I. et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98: 2730–2735. [PubMed: 11675345].
- [60] Rick M.E., Moll S., Taylor M.A., et al. Clinical use of a rapid collagen binding assay for von Willebrand factor cleaving protease in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2002; 88: 598–604. [PubMed: 12362230].
- [61] Owen J. Inappropriate use of positive predictive value in describing the rapid collagen binding assay for von Willebrand factor cleaving protease. *Thromb Haemost* 2003; 89: 768–769. [PubMed: 12669136]
- [62] Bohm M., Vigh T., Scharrer I. Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving

metalloprotease (ADAMTS13). *Ann Hematol* 2002; 81: 430–435. [PubMed: 12223999].

[63] Shenkman B., Inbal A., Tamarin I. et al. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura based on modulation by patient plasma of normal platelet adhesion under flow condition. *Br J Haematol* 2003; 120: 597–604. [PubMed: 12588345].

[64] Zhou W., Tsai H.M. An enzyme immunoassay of ADAMTS13 distinguishes patients with thrombotic thrombocytopenic purpura from normal individuals and carriers of ADAMTS13 mutations. *Thromb Haemost* 2004; 91: 806–811. [PubMed: 15045144].

[65] Coppo P., Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Réanimation 14 (2005) 594-603.

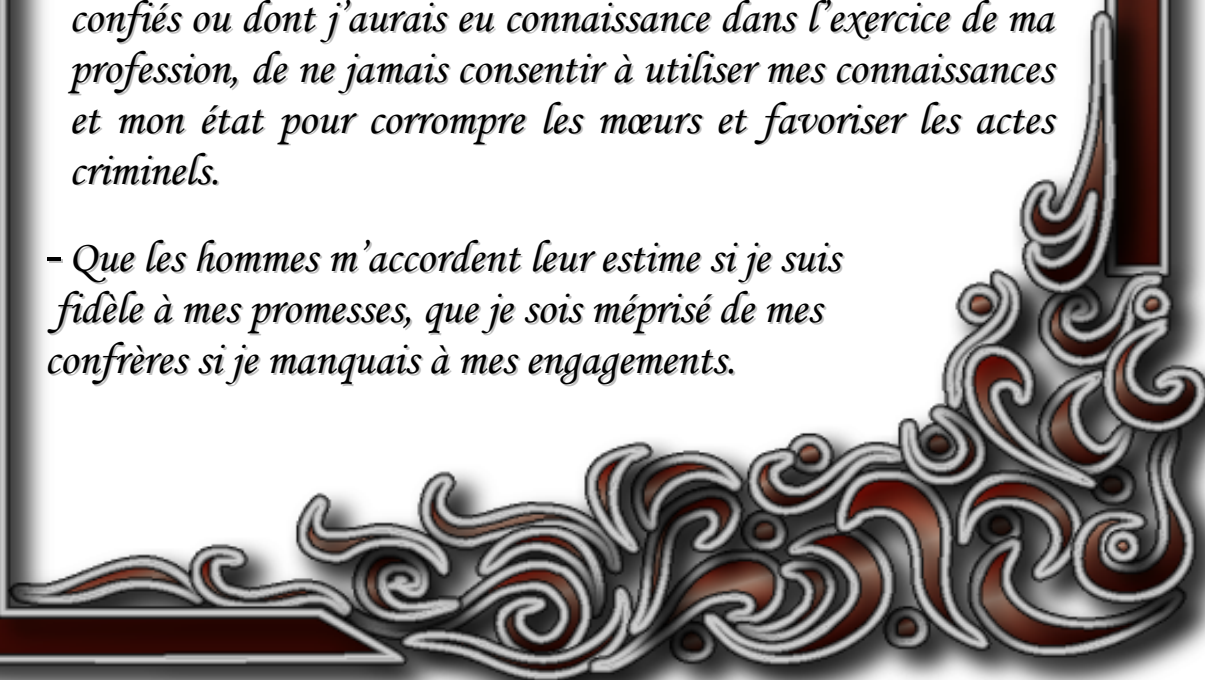
[66] Curtillet C., Poulin P., Doré E. et al. Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis auto-immun chez l'enfant : à propos d'1 cas. . EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Archives de pédiatries 13 (2006) 1521-1524.

[67] Schleinitz N., Poullin P. et al. Le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis de l'adulte : actualités. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), La revue de médecine interne 29 (2008) 794-800.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

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



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 19

سنة : 2011

أنزيم ( أ د م أ ت س ) 13

البيانات الأدبية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

السيد : إبا سيمون بيير أنيسي  
المزاد في: 15 مارس 1985 في يا و دي الكامرون

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أ د م أ ت س 13، عامل فون ويلبراند، فرغرية نقص الصفيحات الخثاري،  
مليمتري عالي الوزن الجزيئي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: محمد عدناوي  
أستاذ في الطب الداخلي  
السيد عبد القادر بلمكي  
أستاذ مبرز في علم الدم  
السيدة: نزهة مسعودي  
أستاذة مبرزة في علم الدم  
السيدة: كمال دغمي

أستاذ مبرز علم الدم السريري