

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020-2021

N° 16e280c

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S. MÉDECINE INTERNE

par

Arthur RENAUD

Né le 17 octobre 1992 à Paris (13^{ème})

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2021

FREQUENCE, DETERMINANTS ET IMPACT PRONOSTIQUE DU RETARD
DIAGNOSTIQUE DANS LE PURPURA THROMBOTIQUE
THROMBOCYTOPENIQUE AUTO-IMMUN

Directeur de thèse : Dr Antoine NEEL (Médecine Interne – CHU de Nantes)

Président : Pr Mohamed HAMIDOU (Médecine Interne – CHU de Nantes)

Membres du jury :

- Pr Emmanuel CANET (Médecine Intensive et Réanimation – CHU de Nantes)
- Dr Marion EVEILLARD (Hématologie – Cytologie – CHU de Nantes)
- Dr Nicolas GOFFINET (Médecine Polyvalente Post-Urgence – CHU de Nantes)
- Pr Ygal BENHAMOU (Médecine Interne Vasculaire et Thrombose – CHU de Rouen)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et les femmes ainsi que mes consœurs et confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Dr Antoine Néel, pour la confiance qu'il m'a accordé en me proposant ce sujet, ainsi que pour sa disponibilité et son aide précieuse dans la réalisation de ce travail. J'ai beaucoup appris à ses côtés, et je lui en suis très reconnaissant.

Je remercie également le Pr Emmanuel Canet, la Dr Marion Eveillard, le Dr Nicolas Goffinet et le Pr Ygal Benhamou d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, ainsi que le Pr Mohamed Hamidou pour l'honneur qu'il m'a accordé en acceptant de présider ce jury.

Puis, je remercie tous mes amis pour leur présence tout au long de mon parcours.

D'abord, les « gars » de Savennières, pour la vie incroyable de village de bord de Loire avec tous ces souvenirs du Fresne, de baignade dans le Louët et aux Lombardières, des soirées jusqu'à pas d'heure dans les « squats », des après-midi palet/pétanque/bière, et de tout le reste. Vous avez pleinement participé au bonheur de ma jeunesse, et encore aujourd'hui.

Ensuite, les « potes » de la fac' d'Angers pour tous les moments incroyables passés sur les bancs de l'université, en stage à l'hôpital, mais aussi au cours de nos voyages et innombrables soirées. Je me rappelle les WEI, les soirées au Quai Ligny, la classique « Trinquette-Berthome-Tam », les galas, les soirées médecine (et pharmacie !), et j'en passe tellement. Vous avez rempli mon externat de joie, et ça continue.

Enfin, mes « co-internes », en particulier les « PC », qui m'ont permis de vivre un internat nantais (et yonnais !) tellement intense et joyeux, entre les moments difficiles et les délires en stage, les « petits » coups au bar qui finissent tellement tard, les festivals et les concerts, mais aussi les instants plus calmes et posés. Vous avez rendu cette période tellement simple et belle, je compte sur vous pour que ça dure encore.

Je sais que vous vous reconnaitrez tous, je vous aime.

Ensuite, ma famille, tellement importante pour moi, a toujours été un soutien inconditionnel. Maman, Papa, Antoine, Maxime : ces mots ne suffiront pas pour exprimer tout ce que je ressens. Vous me rendez heureux. Je vous remercie pour tout. Je vous aime.

Je remercie également du fond du cœur ma belle-famille : Marie-Annick, René, Nadège, Jipé, Marcellin et Augustine. Je chérie tous ces moments passés à vos côtés. Je vous aime.

Enfin, toi, Coline, ma partenaire de toujours, ma « petite mimi », la femme de ma vie, ma reconnaissance est infinie. Je ne serais pas qui je suis maintenant si tu n'avais pas été à mes côtés tout ce temps. Nous avons traversé tellement de chose ensemble. Je ne pourrai jamais suffisamment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu me rends tellement heureux. Je t'aime profondément.

Liste des abréviations

AAN = anticorps anti-nucléaires

ADAMTS13 = *a desintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13*

ADAMTS13r = ADAMTS13 recombinante

ADN = acide désoxyribonucléique

AHAI = anémie hémolytique auto-immune

aHR = *adjusted hazard ratio*

AIT = accident ischémique transitoire

AMM = autorisation de mise sur le marché

APL = anti-phospholipide

AVC = accident vasculaire cérébral

CD = *cluster of differentiation*

CGR = culot globulaire rouge

CIVD = coagulation intravasculaire disséminée

CKD-EPI = *chronic kidney disease epidemiology collaboration*

CMV = cytomégalovirus

CRS = crise rénale sclérodermique

CSH = cellules souches hématopoïétiques

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

EBV = Epstein-Barr virus

ECG = électrocardiogramme

EDTA = *ethylenediaminetetraacetic acid*

ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*

EP = échanges plasmatiques

FRETS = *fluorescence resonance energy transfer*

FvW = facteur von Willebrand

HELLP = *hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet*

HLA = *human leukocyte antigen*

HTA = hypertension artérielle

ICSH = *international council for standardization in hematology*

IgIV = immunoglobulines intraveineuses

INR = *international normalized ratio*
IQR = *interquartile range*
IRM = image par résonance magnétique
LES = lupus érythémateux systémique
LDH = lactate déshydrogénase
MAI = maladie auto-immune
MAT = microangiopathie thrombotique
MCP = mélange de concentré plaquettaire
MS = maladie de Still
PTI = purpura thrombopénique immunologique
PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique
RTU = recommandation temporaire d'utilisation
SCAP = syndrome catastrophique des anti-phospholipides
SHU = syndrome hémolytique et urémique
SSp = syndrome de Sjögren primitif
TCA = temps de céphaline activée
TP = temps de prothrombine
TPO = thrombopoïétine
USI = unité de soins intensifs
VEGF = *vascular endothelial growth factor*
VGM = volume globulaire moyen
VHC = virus de l'hépatite C
VHB = virus de l'hépatite B
VIH = virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Introduction	8
Perspectives historiques (Figure 1).....	8
<i>Premières descriptions</i>	8
<i>La révolution des échanges plasmatiques</i>	9
<i>La découverte de l'ADAMTS13</i>	9
<i>L'ère moderne</i>	10
Définition et classification	11
<i>Microangiopathies thrombotiques</i>	11
<i>Fin du spectre PTT/SHU</i>	17
Epidémiologie	19
<i>Généralités</i>	19
<i>Facteurs de risque</i>	20
<i>Facteurs précipitants</i>	20
Physiopathologie	21
<i>Description des acteurs impliqués</i>	21
<i>Mécanismes pathogéniques (Figure 8)</i>	24
Diagnostic	29
<i>Présentation clinico-biologique</i>	29
<i>Diagnostics différentiels</i>	32
<i>Situation particulière de la grossesse</i>	33
<i>Démarche diagnostique</i>	35
Thérapeutique.....	39
<i>Mesures générales</i>	39
<i>Traitements spécifiques</i>	40
<i>Traitements des formes réfractaires</i>	44
<i>Synthèse de prise en charge</i>	46
Evolution	48
<i>Terminologie</i>	48
<i>Pronostic</i>	49
<i>Suivi</i>	51
Perspectives	52
<i>Diagnostic</i>	52
<i>Thérapeutique</i>	52
Rationnel de l'étude.....	54

Méthodes	55
Patients	55
Collecte des données	55
Analyse statistique.....	56
Résultats	57
Population.....	57
Fréquence et déterminants du retard diagnostique	59
Évolution de la maladie avant les échanges plasmatiques	60
Impact pronostic du retard diagnostique	62
Discussion	65
Fréquence du retard diagnostique	65
Déterminants du retard diagnostique	65
<i>Suspecter une MAT</i>	66
<i>Confirmer la MAT</i>	67
Impact pronostic du retard diagnostique	68
Forces et limites de l'étude.....	69
Conclusion	70
Bibliographie	70

Introduction

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme rare de microangiopathie thrombotique (MAT). La MAT est un syndrome clinico-biologique défini par une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie de consommation et des signes de souffrance ischémique, en lien avec la formation de micro-thrombus, variables selon les organes atteints. Le PTT est une maladie mettant en jeu le pronostic vital et qui nécessite la mise en place d'un traitement en urgence. Cette pathologie est connue depuis maintenant près d'un siècle et a longtemps mis en grande difficulté les praticiens qui y étaient confrontés, déplorant une mortalité très élevée. Les travaux scientifiques des 30 dernières années ont considérablement amélioré la prise en charge et le pronostic de ces patients. Le travail de recherche dans le cadre de cette maladie est le parfait exemple des bénéfices apportés par une démarche scientifique translationnelle.

Perspectives historiques (Figure 1)

Premières descriptions

Le PTT a été décrit pour la première fois en 1924 par Elie Moschowitz (1879 – 1964), un anatomo-pathologiste américain. Il présenta, dans un article intitulé « an acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries » publié dans le journal *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, le cas d'une jeune fille de 16 ans qui décéda prématurément d'une défaillance cardiaque, dans un contexte de fatigue, fièvre, et épisodes récurrents d'accidents ischémiques transitoires, associés à une anémie hémolytique et une thrombopénie profonde (1). Il conclut à un épisode fatal de MAT en lien avec la présence de micro-thrombus diffus présents dans les artérioles distales et capillaires au sein de plusieurs organes à l'autopsie, dont les reins et le cerveau. D'ailleurs, cette pathologie porta initialement son nom. Par la suite, plusieurs auteurs ont rapporté des cas de PTT avec des noms divers (anémie hémolytique microangiopathique thrombotique, ancro-angiothrombose thrombocytaire, thrombose artériolaire et capillaire disséminée, syndrome de thrombose plaquettaire, purpura thrombohémolytique thrombocytopénique, etc.) (2–5). C'est dans les années 1960 que le nom purpura thrombotique thrombocytopénique se généralisa avec la publication de l'article d'Edward L. Amorosi et John E. Ultman dans *Medicine (Baltimore)*, intitulé « Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of literature »

(6). Ils avaient mis en évidence que le PTT se présentait par une pentade clinico-biologique dans 90 % des cas, comprenant un syndrome hémorragique cutanéomuqueux associé à une thrombopénie, une anémie hémolytique avec schizocytes au frottis sanguin, de la fièvre, des signes neurologiques et un degré variable d'atteinte rénale. A l'époque, la maladie était mortelle dans plus de 90 % des cas, majoritairement dans les 3 premiers mois, avec, pour seules options thérapeutiques, la corticothérapie et la splénectomie, peu efficaces.

La révolution des échanges plasmatiques

A partir des années 1960, certains auteurs ont commencé à rapporter des cas spectaculaires de rémission de la maladie par l'infusion de plasma seul ou la réalisation d'échanges plasmatiques (7). Par la suite, de plus en plus de praticiens ont utilisé ces thérapies chez les patients atteints, mettant en lumière leur efficacité (8,9). C'est finalement en 1991 que deux études, publiées dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*, ont confirmé l'efficacité de la plasmathérapie par échanges plasmatiques (10,11). L'étude américaine était rétrospective sur 108 patients et a objectivé un taux de survie de près de 90 %, avec un traitement par échanges plasmatiques associé à la prednisone (10). L'étude canadienne était prospective multicentrique randomisée contrôlée et a démontré la supériorité des échanges plasmatiques, en comparaison avec l'infusion de plasma seule en termes de mortalité (4 % versus 16 %, $p = 0,035$) (11). Depuis, les échanges plasmatiques sont la pierre angulaire du traitement de cette maladie.

La découverte de l'ADAMTS13

Avant les années 1980, les mécanismes pathogéniques à l'origine de cette MAT étaient encore inconnus. Les hypothèses étaient diverses, allant de causes toxiques à des causes auto-immunes en passant par des causes iatrogéniques (6). L'efficacité marquée des échanges plasmatiques a permis d'orienter la réflexion scientifique vers un déficit d'un facteur plasmatique participant aux mécanismes régulateurs de la coagulation ou la présence d'un élément anormal la perturbant. En 1982, le rôle du facteur von Willebrand (FvW) dans la physiopathologie de la maladie a été suspecté, du fait de la mise en évidence de polymères ultralarges de cette glycoprotéine dans le plasma des patients atteints de PTT, fortement liés aux plaquettes (12). Ces observations ont été confirmées histologiquement par la suite (13). Cette découverte a abouti à l'identification d'une nouvelle protéase ayant pour rôle de cliver le FvW en polymères de plus petites tailles, limitant sa capacité d'agrégation plaquettaire (14,15).

Par la suite, il a été mis en avant le rôle d'un déficit sévère fonctionnel ou quantitatif en cette protéase dans la physiopathologie du PTT (16). Enfin, deux origines possibles à ce déficit ont été mises en évidence : auto-immune ou congénitale. La première repose sur la génération d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 objectivés pour la première fois en 1998 (17). La deuxième est en lien avec une mutation du gène codant pour l'ADAMT13 dont la première a été décrite en 2001 (18). Cette enzyme a finalement obtenu sa dénomination actuelle : ADAMTS13 pour *A Desintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats, member 13* (19). La place de cette enzyme dans la séparation des différentes entités de MAT, et donc dans la décision d'initiation des échanges plasmatiques, a été initialement débattue (20,21). En particulier, une étude américaine de 2003 rétrospective sur 142 patients définis comme ayant une maladie du spectre PTT-syndrome hémolytique et urémique (SHU) n'avait pas trouvé de différence de taux de réponse aux échanges plasmatiques en cas de déficit sévère d'activité (< 5 %) ou non (> 25 %) (22). Cependant, d'autres équipes ont pu confirmer la signification diagnostique de l'activité d'ADAMTS13 (23,24). Il est maintenant bien établi qu'une activité profondément diminuée de cette protéase est spécifique du PTT.

L'ère moderne

La recherche en hémostase des 20 dernières années a permis d'enrichir les connaissances sur le PTT, notamment en ce qui concerne l'interaction ADAMTS13-FvW-plaquettes, élément clé de la formation diffuse des micro-thrombus dans la maladie (25). Il faut également noter l'apport considérable des travaux d'immunologie qui ont permis de mieux comprendre l'origine et le mode d'action des auto-anticorps anti-ADAMTS13, principaux responsables de la forme acquise du PTT (26). Enfin, il faut souligner l'apport des études sur les formes héréditaires de PTT dont les résultats ont permis de mieux décortiquer la structure de l'ADAMTS13 (27). Le monde médical a bénéficié de ces travaux pour repositionner, puis développer, de nouveaux traitements efficaces chez les patients atteints. On peut notamment citer le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, spécifique des lymphocytes B (28), ou encore, plus récemment, le caplacizumab, un nano-anticorps entravant la fixation de FvW aux plaquettes (29). Tous ces éléments témoignent du succès de la recherche translationnelle dans la prise en charge du PTT.

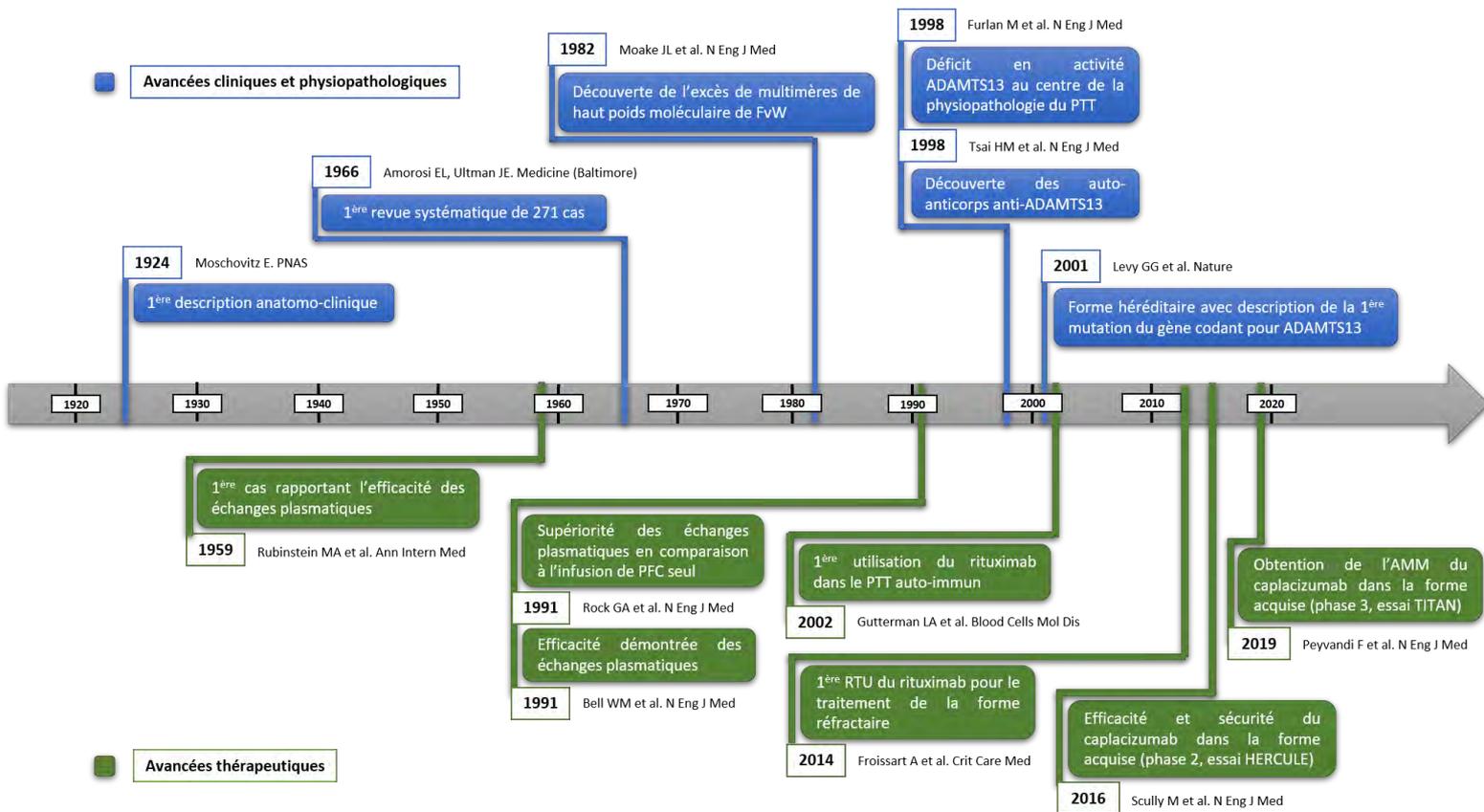


Figure 1. Chronologie des événements clés dans l'histoire du PTT. PFC = plasma frais congelé ; RTU = recommandation temporaire d'utilisation ; AMM = autorisation de mise sur le marché.

Définition et classification

Microangiopathies thrombotiques

Le syndrome de MAT englobe de nombreuses maladies rares au sein d'un groupe très hétérogène. Ces pathologies partagent des caractéristiques clinico-biologiques communes que sont l'anémie hémolytique mécanique, la thrombopénie de consommation et des signes de souffrance ischémique d'organe. Ces signes sont communément dus à la formation de manière diffuse de micro-thrombus intéressant les artérioles et capillaires viscéraux. En revanche, l'origine de ce processus pathologique et la topographie préférentielle des lésions dépend grandement de l'étiologie sous-jacente (30). La classification des MAT a beaucoup évolué au cours des 20 dernières années, du fait des avancées majeures réalisées dans la compréhension de la physiopathologie de ces maladies (31). La **Figure 2** représente le spectre nosologique des MAT selon différentes catégories que nous détaillerons par la suite.

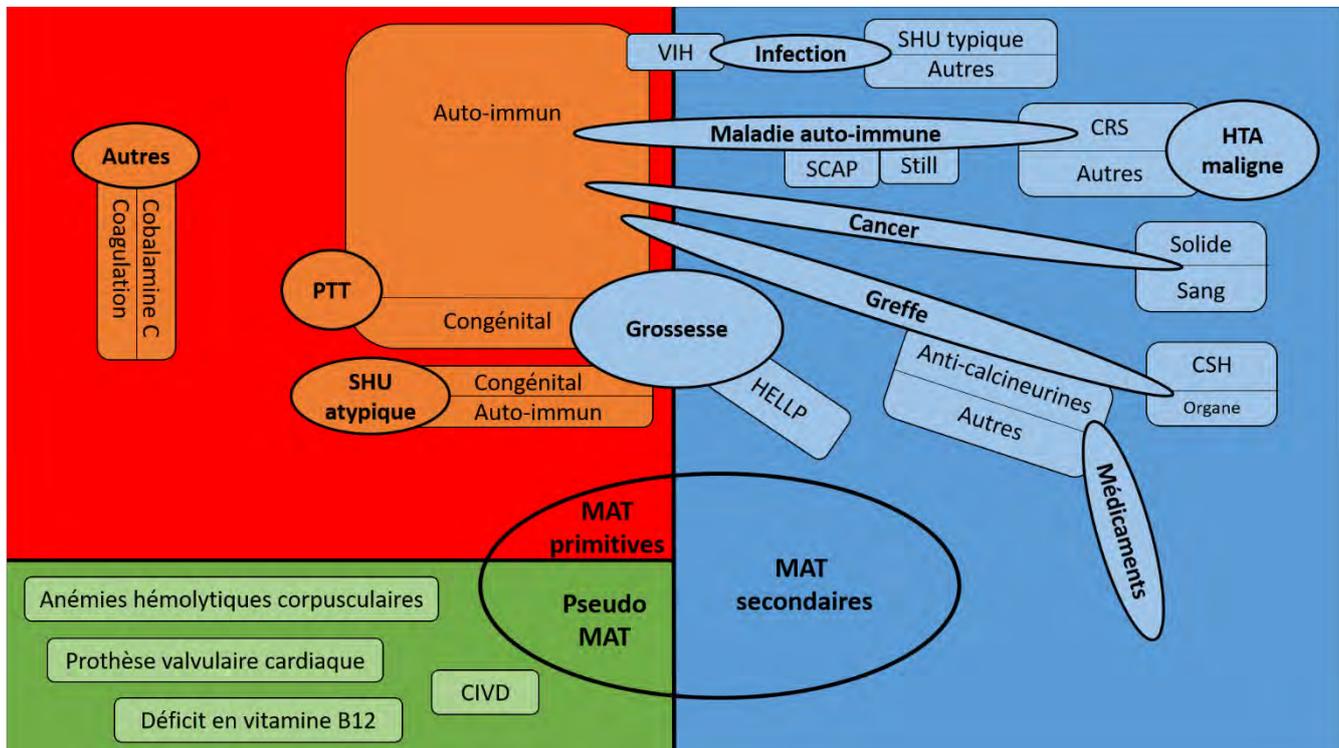


Figure 2. Spectre nosologique des MAT et pseudo-MAT. PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU = syndrome hémolytique et urémique ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; SCAP = syndrome catastrophique des anti-phospholipides ; MS = maladie de Still ; CRS = crise rénale sclérodermique ; CSH = cellules souches hématopoïétiques ; CIVD = coagulation intravasculaire disséminée

MAT primitives

Il existe, en premier lieu, les MAT dites primitives qui s'organisent selon les mécanismes physiopathologiques. Ce sont les MAT les mieux définies car elles ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche.

PTT. Cette MAT existe sous deux formes : une forme dite acquise d'origine auto-immune et une forme dite héréditaire d'origine congénitale. Il est également mentionné le terme PTT acquis secondaire lorsque la maladie s'associe à une situation pathologique autre (maladie auto-immune, infection par le VIH, grossesse, etc.), et idiopathique lorsqu'il est isolé (31,32). Le PTT auto-immun est le sujet de ce travail.

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique. Cette MAT est liée à des anomalies de la voie alterne du complément. Celles-ci concernent, entre autres, les facteurs de régulation de cette voie que sont le facteur H, facteur I et le CD46, et sont responsables d'une perte de leur fonction. L'origine est soit congénitale, ce qui est le plus fréquent, soit acquise, en lien avec la présence d'auto-anticorps entravant l'action de ces facteurs régulateurs. De manière simplifiée, il en résulte un excès d'activation

de la cascade du complément, avec dépôt important de C3b et génération de complexes d'attaque membranaire composés de C5, C6, C7, C8, et C9, notamment sur les cellules endothéliales capillaires. Cela aboutit à la mort des cellules atteintes, puis une activation de l'hémostase responsable de la formation de micro-thrombus diffus intéressant principalement les reins. Cette maladie peut apparaître à tout âge et se manifeste majoritairement par une insuffisance rénale rapide et sévère d'allure vasculaire, associée à une hypertension artérielle, souvent à l'occasion d'un facteur déclenchant, identifié ou non. D'autres organes peuvent être touchés. Le traitement, en plus des mesures générales, repose sur des thérapies visant à inhiber l'action du complément, notamment l'eculizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-C5 (33)

Autres. Ces dernières formes de MAT sont exceptionnelles. Il s'agit d'abord de la maladie de la cobalamine C qui est due à un déficit congénital en cobalamine lié à une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène codant la protéine de l'acidurie methylmalonique et homocystéinurie de type C (*MMACHC*) (34), mais également des MAT par anomalies génétiques de la coagulation qui sont liées à des mutations de gène codant pour la thrombomoduline et la protéine associée au diacylglycérol kinase ϵ (35,36).

MAT secondaires

Bien qu'elles soient largement mises en avant dans la littérature, il s'avère que les MAT primitives sont très minoritaires. En effet, il existe, en parallèle, les MAT dites secondaires qui s'organisent selon les situations auxquelles elles sont associées. (37,38). Ces situations peuvent s'intriquer, la MAT étant alors multifactorielle, mais elles sont pour certaines reconnues comme d'authentiques facteurs précipitants de MAT primitives. Tout cela rend cette catégorie relativement complexe (39).

Grossesse. Il s'agit de la situation la plus représentée au sein des MAT secondaires. La principale cause est le HELLP syndrome (pour hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet syndrome), pathologie spécifiquement obstétricale (40). Par ailleurs, la grossesse peut être le facteur précipitant d'authentiques MAT primitives que sont le PTT et le SHU atypique. Cette situation particulière sera revue en détail plus loin.

Infection. L'archétype de ce cadre est le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique lié à l'effet de la Shiga-toxine. Cette toxine est produite lors d'une toxi-infection alimentaire pouvant être due à diverses bactéries, principalement *Escherichia coli* O157:H7. Les mécanismes pathogéniques sont complexes. La toxine se fixe aux

cellules endothéliales des capillaires, cellules mésangiales et podocytes entraînant un excès d'apoptose et une réponse inflammatoire responsable d'un emballement thrombotique au niveau capillaire, principalement rénal. Le SHU typique concerne, en grande majorité, les enfants en bas âge (médiane autour de 2 ans) avec une mortalité de 3 %. Cette MAT est bien plus rare, mais encore plus grave, à l'âge adulte. Bien que plus souvent sporadique, cette pathologie peut être responsable d'épidémies. Cette MAT se manifeste principalement par une insuffisance rénale d'origine vasculaire d'apparition rapide, classiquement précédée par un tableau de douleurs abdominales avec diarrhées glairo-sanglantes. Il n'existe pas de traitement spécifique et la prise en charge repose surtout sur un support rénal par hydratation, avec souvent nécessité de dialyse (33,41). En parallèle, plusieurs infections à tout type de germes (virus, bactéries, champignons, parasites) peuvent s'accompagner de MAT, souvent dans un contexte d'immunodépression, représentant alors un facteur de mauvais pronostic. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est particulièrement pourvoyeuse, même si cette situation s'est drastiquement raréfiée avec l'amélioration de la prise en charge par les médicaments antirétroviraux. Il faut d'abord noter que l'infection par le VIH est un authentique facteur de risque de PTT auto-immun, comme nous le verrons plus loin (cf partie *Epidémiologie* section *Facteurs de risque*). En dehors de cette situation bien définie, la MAT au cours de l'infection par le VIH est non spécifique. Elle apparaît souvent à un stade avancé de la maladie, lors du développement d'infections opportunistes, et est de mauvais pronostic. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas résolus, probablement multifactoriels. Le traitement repose sur la prise en charge antirétrovirale (42).

Cancer. Cela concerne en majorité les cancers solides et très souvent à un stade métastatique. L'adénocarcinome gastrique est très pourvoyeur et concerne environ 25 % des cas rapportés. Le cancer du sein arrive au deuxième rang. Les mécanismes pathogéniques sont inconnus, avec seulement des hypothèses concernant le rôle de micro-embols tumoraux ou encore de la synthèse de substances pro-agrégantes par les cellules néoplasiques. La présentation clinique est non spécifique, avec une atteinte rénale et/ou cérébrale plutôt rare. En revanche, sur le plan biologique, la MAT s'accompagne volontiers d'une coagulation intravasculaire disséminée et d'une érythroblastose circulante. Le pronostic est sombre, avec près de 50 % de mortalité à un mois, reflétant le caractère avancé du cancer. Le traitement repose sur la prise en charge du cancer (43,44). D'authentiques PTT acquis peuvent apparaître au cours

d'un cancer, mais cette situation sera détaillée plus loin (partie Physiopathologie section Mécanismes pathogéniques).

Médicaments. Les mécanismes responsables sont de deux types. Tout d'abord, il existe des médicaments avec une action toxique directe, notamment sur l'endothélium. L'effet est dose et temps dépendant. Cela concerne principalement les anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus, everolimus) et les anticorps monoclonaux anti-VEGF (bevacizumab par exemple) (45,46). Enfin, il existe des médicaments dont le mode d'action est immuno-induit par génération d'auto-anticorps principalement dirigés contre les cellules endothéliales. Les effets sont indépendants de la dose et varient grandement en termes de temporalité. Cela concerne principalement la quinine mais également la quétiapine et la gemcitabine (47–49). La prise en charge repose sur l'éviction du médicament et des traitements de support non spécifiques. Je n'évoque pas ici le cas particulier des médicaments inducteurs potentiels de PTT auto-immun (cf partie Epidémiologie section Facteurs précipitants).

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et organes solides. L'apparition d'une MAT concerne 10 à 39 % des patients ayant eu une greffe de CSH, selon les études. L'atteinte rénale est au premier plan, suivie de l'atteinte neurologique et gastro-intestinale. Elle est difficile à diagnostiquer car l'insuffisance rénale, les cytopénies et/ou la présence de schizocytes peuvent être expliquées par les conséquences de la procédure de greffe et les traitements. L'augmentation significative du lactate déshydrogénase (LDH) et l'inefficacité transfusionnelle sont tout de même des éléments évocateurs. La MAT post-allogreffe de CSH est considérée comme multifactorielle (chimiothérapie, traitements antirejet, maladie du greffon contre l'hôte, l'irradiation corporelle totale, etc.), chaque facteur participant à une dysfonction endothéliale systémique. L'apparition d'une MAT dans ce contexte est de mauvais pronostic (50). Peu de données existent sur la MAT en situation de greffe d'organe solide. Le mécanisme est probablement multifactoriel (infections opportunistes, médicaments, etc.).

Hypertension artérielle (HTA) maligne. En effet, la MAT est considérée comme une complication hématologique de cette entité et concerne environ 25 % des patients. Elle s'accompagne souvent d'une atteinte rénale sévère avec nécessité de dialyse dans plus de 50 % des cas (51). Les causes ne seront pas détaillées ici mais il faut noter que la sclérodermie systémique, principalement dans sa forme cutanée diffuse, peut

se présenter par une crise rénale sclérodermique qui se complique potentiellement d'HTA maligne (52).

Maladies auto-immunes. Elles représentent un large spectre de pathologies pouvant s'associer à une MAT. J'exclue ici l'association bien définie du PTT auto-immun avec les connectivites que nous reverrons plus loin (partie Epidémiologie section Facteur de risque). Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (SCAPL) se complique de MAT dans 14 % des cas (53). Il a également été rapporté d'exceptionnels cas de MAT associés à une maladie de Still (54). Dans ces situations, la MAT semble plutôt être un épiphénomène qui reflète la sévérité de la pathologie sous-jacente.

Pseudo-MAT

Cette catégorie nommée « pseudo-MAT » inclut globalement les principales autres causes de présence de schizocytes au frottis sanguin (cf partie Diagnostic section Présentation clinico-biologique) pouvant faire évoquer une MAT (37,38). En effet, la seule présence de schizocytes au frottis sanguin ne suffit pas à classer les patients comme ayant une MAT. Les éléments du syndrome doivent être tous présents, notamment les signes ischémiques microvasculaires d'organe. De plus, les schizocytes doivent représenter l'anomalie érythrocytaire majoritaire pour être pertinents (55).

Carence en vitamine B12. C'est la cause classique de confusion. En effet, cette carence, lorsqu'elle est sévère, peut être responsable de cytopénies pouvant s'accompagner de stigmates d'hémolyse par avortement intra-médullaire. Les LDH peuvent être extrêmement élevés. L'anémie est alors macrocytaire et non régénérative, ce qui doit attirer l'attention, tout comme les anomalies leucocytaires (56).

Hémolyses chroniques. La plupart des hémolyses chroniques corpusculaires peuvent s'accompagner de la présence de schizocytes au frottis. Le taux est en revanche souvent faible et n'est pas, dans la plupart des cas, l'anomalie globulaire rouge majoritaire.

Prothèses valvulaires cardiaques. Elles peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique mécanique, notamment lorsqu'elles sont compliquées de déhiscence.

Coagulation intravasculaire disséminée. Elle peut compliquer un large panel de pathologies, notamment infectieuses et hémorragiques. Cette situation est souvent rencontrée en contexte de réanimation chez des patients graves (57).

Fin du spectre PTT/SHU

La littérature antérieure à 2005 comprend de nombreux travaux cliniques sur des cohortes de patients inclus dans un vaste spectre PTT/SHU (10,22,58–60). La différenciation entre PTT et SHU, basée sur le phénotype des patients, est parfois difficile et complique la prise en charge, même s'il existe des caractéristiques clinico-biologiques davantage en faveur de l'un ou de l'autre. En effet, Il est important de noter que les MAT autres que le PTT se manifestent généralement par une insuffisance rénale sévère, à la différence du PTT qui se présente plutôt initialement avec une atteinte rénale modérée. De plus, le PTT a la particularité d'entraîner une thrombopénie plus profonde, en comparaison avec les autres MAT, et d'avoir un tropisme neurologique et cardiaque préférentiel (30,32). Ce n'est qu'à l'ère de l'ADAMTS13 que les groupes de MAT ont commencé à s'homogénéiser. L'activité de cette protéase apporte une grande aide. L'évolution des concepts au cours du temps se reflète dans l'analyse sémantique de la bibliographie du PTT, comme exposé dans la **Figure 3**.

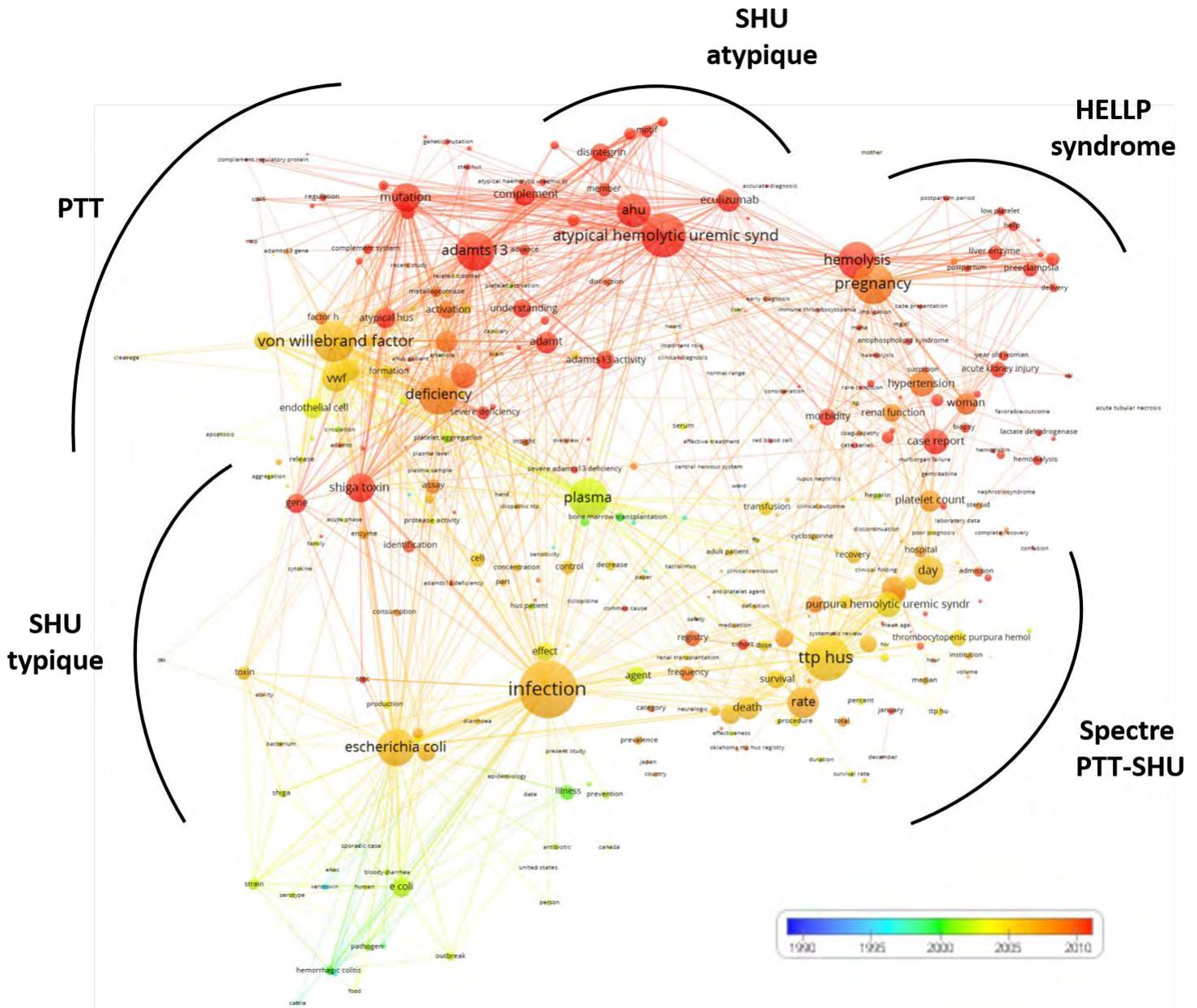


Figure 3. Cartographie sémantique de la littérature scientifique sur les MAT. Le vaste spectre PTT-SHU se dissocie à partir de 2005 suite à la découverte du rôle de l'ADAMTS13. Le « plasma » est un terme associé depuis longtemps aux MAT et occupe une place centrale pour toutes les formes. Méthode : la sémantique des titres et des résumés extraits de PubMed requêtant les termes "purpura thrombotique thrombocytopénique (ou PTT) ET syndrome hémolytique et urémique (ou SHU)" a été analysée à l'aide du logiciel VOSviewer (61). La taille de la police reflète le poids du terme. La distance entre les termes reflète l'importance de la co-localisation. La barre d'échelle colorée indique la date moyenne de publication des articles contenant chaque terme.

Epidémiologie

Généralités

Le PTT est une maladie très rare, et son occurrence varie selon les régions du monde. En France, sa prévalence est de 13 cas par million d'habitants et son incidence est de 2 à 4 cas par million d'habitants par an, environ. Comme dit précédemment, il existe deux formes différentes de la maladie : acquise et congénitale. La répartition en fonction de la forme et de l'âge de début de la maladie est représentée dans la **Figure 4** (62–65).

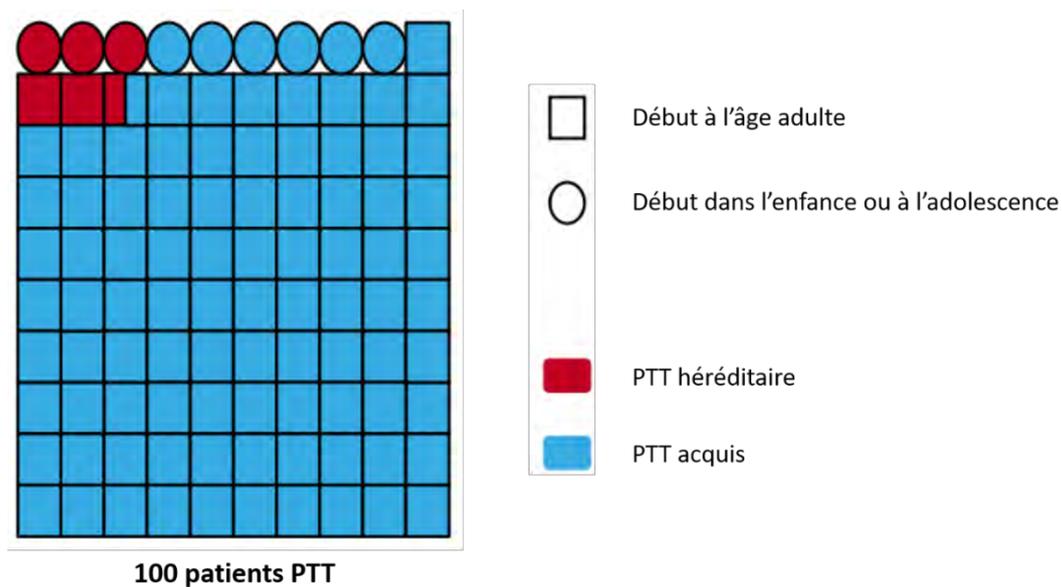


Figure 4. Répartition épidémiologique du PTT **selon la forme et l'âge de début** de la maladie représentée pour 100 patients, selon Joly BS *et al.* Blood 2017 (32).

La forme la plus fréquente de la maladie est la forme dite acquise, d'origine auto-immune, représentant presque 95 % des cas. Il y a entre 140 et 210 nouveaux cas par an en France. L'âge d'apparition de la maladie chez les patients atteints de cette forme se situe généralement entre 30 et 50 ans en France, alors qu'il est aux alentours de 70 ans au Japon. Les cas pédiatriques et gériatriques sont plus rares (62–65). De manière intéressante, les patients ayant un PTT dits secondaires, notamment ceux associés à un cancer, à une greffe d'organe solide ou de moelle, à une infection par le VIH ou à une prise de médicament, concernent des patients plus âgés (> 50 ans), autant les hommes que les femmes (64).

La forme dite congénitale est très minoritaire, représentant un peu plus de 5 % des cas. Spécifiquement, la prévalence exacte est inconnue mais elle est théoriquement

estimée aux alentours de 1 cas par million d'habitants (62,64,66). Étonnamment, il a été objectivé une bien plus forte prévalence dans la région centrale de la Norvège à presque 17 cas par million d'habitants (67). La maladie se manifeste principalement dans les premiers jours de vie avec un pic d'incidence néo-natal, mais elle peut apparaître à tout âge (27). Il existe notamment une proportion significative qui se déclare au cours de la première grossesse. En effet, il est important de noter que plusieurs études réalisées sur des cohortes de patientes avec un premier épisode de PTT au cours de leur première grossesse ont retrouvé un taux de PTT congénital de 25 à 66 %, bien supérieur au taux retrouvé dans les PTT hors-grossesse (68,69).

Facteurs de risque

Tout d'abord, comme cela est souvent observé au cours des maladies auto-immunes, le PTT auto-immun est plus fréquent chez les femmes, avec un *sex ratio* de 2,5 à 3,5/1, et chez les personnes d'origine africaine ou antillaise (62–64,70). Ensuite, les personnes atteintes de maladies auto-immunes systémiques, ou connectivites, sont plus à risque de développer un PTT auto-immun. Cela concerne en grande majorité le lupus érythémateux systémique (LES) (71,72), mais également le syndrome de Sjögren primitif (SSp) (73). Par ailleurs, l'apparition d'un PTT peut révéler une infection par le VIH, mais celle-ci n'influence pas la présentation ni la sévérité de la maladie (74). De plus, il est à noter que le PTT auto-immun est plus fréquent chez les personnes avec un indice de masse corporel > 30 kg/m² (71). Enfin, il existe un polymorphisme génétique à risque concernant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II qu'est HLA DRB1*11 (75,76). À l'opposé, l'HLA DRB1*04 est protecteur et s'avère moins fréquent chez les personnes de peau noire (77).

En parallèle, pour ce qui est du PTT congénital, cette forme touche autant les hommes que les femmes et il existe peu de disparités en termes d'origine ou d'ethnie (en dehors de la particularité norvégienne) (27).

Facteurs précipitants

Le PTT est une maladie chronique qui alterne des phases aiguës et des phases de rémission. Il est bien établi maintenant que la maladie s'exprime généralement à l'occasion d'un facteur précipitant, identifié ou non, responsable de la rupture d'homéostasie (78). Les mécanismes en jeu seront vus plus en détail dans la section *Mécanisme pathogéniques* de la partie *Physiopathologie*.

Tout processus inflammatoire, notamment infectieux, peut précipiter un épisode aigu de PTT, d'autant plus s'il est sévère (79). De même, toute intervention chirurgicale est à risque, d'autant plus si elle est lourde (80). De plus, certaines prises médicamenteuses ont été identifiées comme potentiels facteurs précipitants : principalement la ticlopidine (81), mais aussi à un moindre niveau les statines (82) et l'interféron (83).

Pour finir, comme déjà évoqué, la grossesse est particulièrement représentée dans les facteurs précipitants de PTT. Dans les formes congénitales d'apparition tardive à l'âge adulte, la maladie se manifeste systématiquement à l'occasion de la première grossesse, alors que dans les formes acquises auto-immunes, elle peut survenir au cours de n'importe laquelle car cela dépend de la période de développement des auto-anticorps (69). La situation particulière d'une MAT au cours de la grossesse sera détaillée plus loin (cf partie Diagnostic).

Physiopathologie

Description des acteurs impliqués

Facteur von Willebrand (FvW)

Le facteur von Willebrand (FvW) est une glycoprotéine plasmatique multimérique comprenant plusieurs sous-unités identiques. Chaque sous-unité, sous sa forme fonctionnelle, est composée de 2050 acides aminés et est séparée en différents domaines (84,85), comme exposé dans la **Figure 5**.

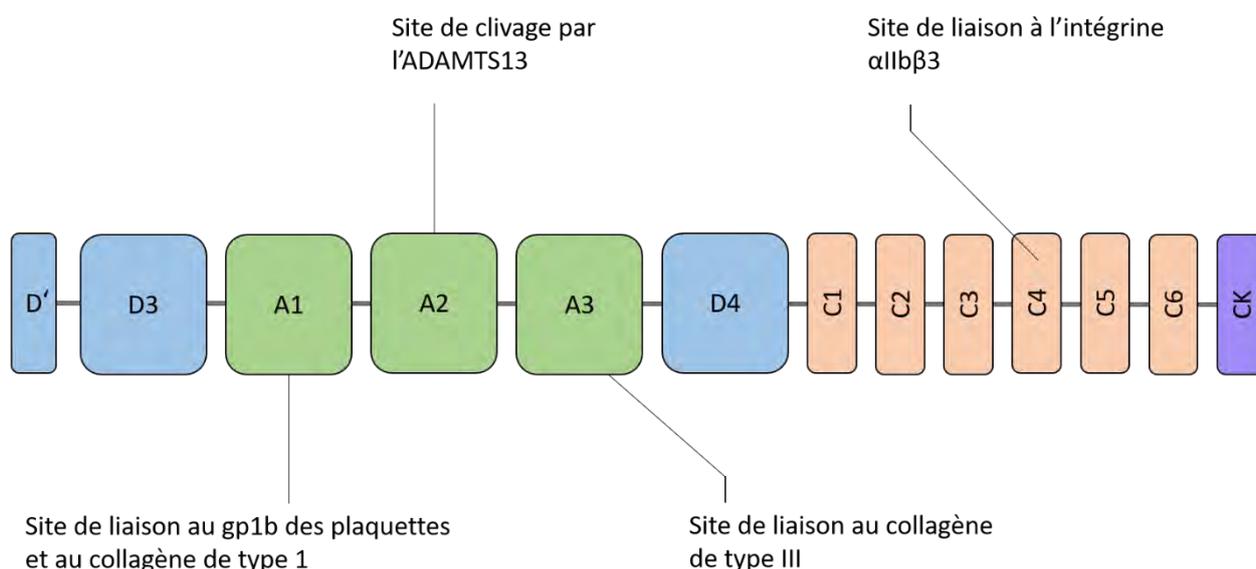


Figure 5. Représentation schématique de la structure d'une sous-unité du FvW, adapté de Kremer Hovinga JA *et al.* Nat Rev Dis Primer 2017 (26)

La structure multimérique de cette protéine va d'un simple dimère à un polymère ultralarge de haut poids moléculaire (> 20 000 kDa). Celle-ci est sous-tendue par des liaisons covalentes disulfures entre les différentes sous-unités. Le FvW est synthétisé dans sa forme multimérique ultralarge par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, et est stocké dans les corps de Weibel-Palade et les granules alpha respectivement, avant d'être sécrété. A l'état physiologique, sa concentration dans le plasma est de 10 µg/mL et sa demi-vie de 12 heures, environ (84,85).

Le FvW joue un rôle essentiel dans le processus d'hémostase en assurant plusieurs fonctions. C'est tout d'abord un co-transporteur du facteur VIII de la coagulation, via une fixation non covalente sur ses domaines D'-D3, permettant de le protéger de la dégradation. Ensuite, cette protéine peut se fixer aux plaquettes par l'interaction entre la glycoprotéine de surface gplb et son domaine A1, mais également aux tissus par l'interaction entre le collagène de type I ou III et ses domaines A1 ou A3 respectivement. Il peut aussi se fixer sur les cellules endothéliales via l'intégrine αIIbβ3 sur son domaine C4. Cette protéine, dans sa forme multimérique ultralarge, favorise l'agrégation plaquettaire, en particulier au niveau des parois de vaisseaux lésés (84,85).

ADAMTS13

L'ADAMTS13 est une métalloprotéase qui possède une activité spécifique de clivage du FvW. Cette enzyme, sous sa forme active, de 145 kDa, est également composée de différents domaines (86). L'activité protéase est présente à la partie N-terminal, comme exposé dans le **Figure 6**.

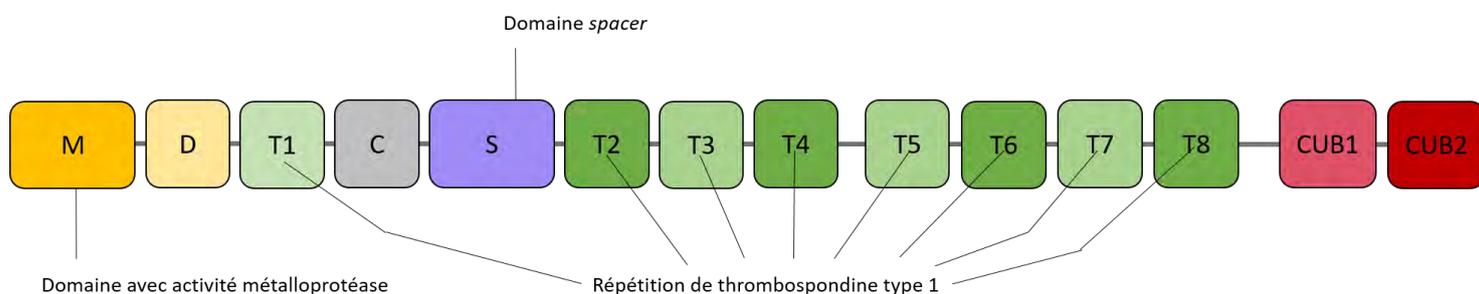


Figure 6. Représentation schématique de la structure de l'ADAMTS13, adapté de Kremer Hovinga JA *et al.* Nat Rev Dis Primer 2017 (26)

Cette enzyme est principalement synthétisée, directement sous une forme active, par les cellules hépatiques stellaires, mais également, à un moindre niveau, par les cellules endothéliales, les plaquettes, les podocytes et les cellules épithéliales tubulaires rénales. A l'état physiologique, sa concentration plasmatique est de 1 µg/mL et sa demi-vie de 2-3 jours, environ (86).

L'ADAMTS13, lorsqu'elle est sécrétée dans le plasma, se fixe à l'endothélium via des molécules d'adhésion que sont la P-sélectine et l'intégrine $\alpha V\beta 3$. C'est à ce niveau qu'elle exerce son rôle (86).

Interaction FvW – ADAMTS13 (Figure 7)

Dans des conditions de débit sanguin faible à moyen, le FvW présente une conformation globulaire. Mais en condition de flux intense, notamment dans les capillaires, il change de conformation pour adopter une forme allongée, élaborant des structures filaires hyper adhésives. En effet, la protéine expose son domaine A1 qui lui permet de fixer la gp1b à la surface des plaquettes. Cependant, elle expose également son domaine A2, site de clivage par l'ADAMTS13 (87).

De son côté, l'ADAMTS13 subit également un changement de conformation en condition de fort débit sanguin (88,89). Elle passe d'une forme repliée, du fait de l'interaction de son domaine CUB avec son domaine *spacer*, à une forme ouverte. Cela aboutit à la révélation du site enzymatique lui permettant de cliver le FvW multimérique ultralarge en plusieurs polymères plus petits et moins adhérent (90). Cela permet de réguler l'activité du FvW notamment au niveau capillaire (91).

En revanche, les mécanismes de régulation de l'activité de l'ADAMTS13 ne sont pas encore élucidés. Il a tout de même été montré une diminution possible par la plasmine, l'EDTA et la bilirubine *in vitro* (86).

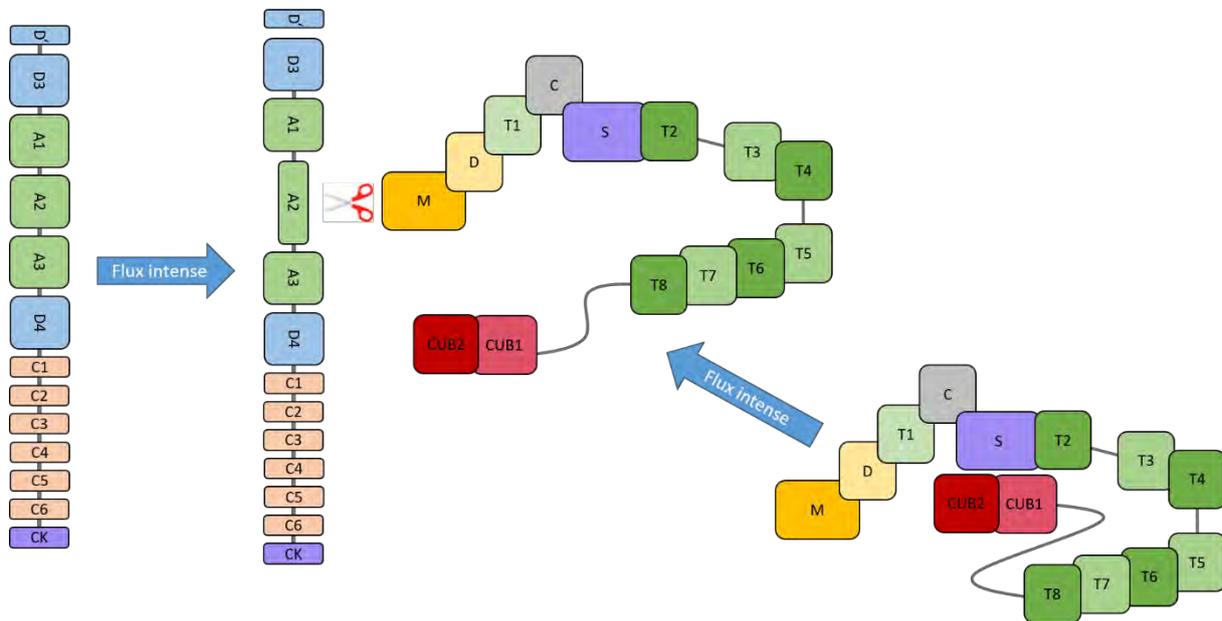


Figure 7. Représentation schématique du changement de conformation du FvW (à gauche) **et de l'ADAMTS13** (à droite) permettant leur interaction et le clivage (✂) du FvW au niveau de son domaine A2, adapté selon Kremer Hovinga JA *et al.* Nat Rev Dis Primer 2017 et Joly BS *et al.* Exp Rev Hematol 2019 (26,92)

Mécanismes pathogéniques (Figure 8)

Déficit sévère d'activité d'ADAMTS13

Après avoir intégré les mécanismes faisant partie du processus d'hémostase physiologique décrits plus haut, il est aisé de comprendre les conséquences d'un déficit sévère en ADAMTS13, élément central dans la physiopathologie du PTT. L'absence ou une très faible activité de cette métalloprotéase est responsable d'une absence de régulation du FvW qui persiste sous sa forme multimérique ultralarge. Il en résulte un excès d'agrégation plaquettaire au niveau des capillaires, lieux où le débit sanguin est le plus fort, permettant au FvW de changer de conformation vers une forme allongée hyper adhésive. Cela aboutit à la formation de micro-thrombus riches en plaquettes, de manière diffuse, responsables de la souffrance ischémique des organes atteints. En parallèle, le processus micro-thrombotique consomme de manière massive les plaquettes, ce qui a pour conséquence l'apparition d'une thrombopénie généralement profonde, pouvant être à l'origine d'un syndrome hémorragique. Enfin, l'obstruction souvent partielle des capillaires rend possible, mais difficile, le passage des globules rouges. En effet, ceux-ci se heurtent violemment aux parois thrombosées, du fait du fort débit sanguin, et se fragmentent en morceaux aboutissant à une hémolyse dite mécanique et donc une anémie (25). Tous ces

éléments expliquent les signes clinico-biologiques retrouvés au cours du PTT que nous verrons plus loin.

Il est intéressant de noter que le PTT n'atteint que très rarement le foie et les poumons, car ces organes nécessitent un faible débit sanguin capillaire pour exercer leur fonction respective. De plus, les thrombus sont très pauvres en fibrine dans cette maladie car les mécanismes pathogéniques en jeu n'incluent pas d'activation excessive de l'hémostase secondaire. Enfin, les organes touchés présentent très peu de nécrose, malgré la diffusion des micro-thrombus, possiblement parce que ceux-ci ne persistent pas assez longtemps pour induire ce type de lésion (93). Cela est concordant avec le caractère transitoire des symptômes ischémiques, notamment neurologiques, au cours de la maladie, comme nous verrons par la suite (94).

Pour terminer, la maladie s'exprime généralement à l'occasion d'un facteur précipitant qui induit un déséquilibre de la balance hémostatique en provoquant soit une augmentation du FvW, soit une diminution de l'ADAMTS13 (25). En effet, les patients peuvent être asymptomatiques de manière prolongée, en maintenant un équilibre fragile dans les processus d'hémostase, en dehors d'éléments perturbateurs surajoutés. Ces situations apparaissent à l'occasion d'une infection, d'une chirurgie, d'une prise médicamenteuse, du développement d'un cancer ou d'une grossesse. Ces éléments ont été vus dans la section *Facteur déclenchant* de la partie *Epidémiologie*. Plus le déficit, fonctionnel ou quantitatif, est sévère, moins le facteur précipitant a besoin d'être important pour déclencher le processus pathologique. À l'extrême, il peut s'agir d'un PTT congénital avec un déficit très profond (< 1 %) d'activité en ADAMTS13 qui s'exprime dès la période néonatale. Mais à l'extrême opposé, il peut s'agir d'un PTT auto-immun avec une diminution partielle d'activité d'ADAMTS13 (entre 5 et 10 %) qui nécessite une chirurgie lourde ou une grossesse pour se déclencher.

Origines du déficit d'activité en ADAMTS13

La cause la plus fréquente de déficit d'activité en ADAMTS13 est la génération d'auto-anticorps anti-ADAMTS13, on parle alors de PTT auto-immun. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'immunoglobuline G, mais il existe des cas avec immunoglobulines A et M (95). Ces auto-anticorps ont généralement une action inhibitrice sur l'ADAMTS13, mesurable *in vitro*, qui a pour conséquence d'entraver directement son activité enzymatique. Cependant, dans 10 à 25 % des cas, les auto-anticorps n'ont pas d'action inhibitrice. Il est supposé, dans ce cas de figure, qu'ils sont responsables d'une dégradation accélérée de l'enzyme. Ce dernier mécanisme est probablement

aussi en jeu en cas d'auto-anticorps inhibiteurs, car le taux plasmatique d'ADAMTS13 est, de manière générale, également très faible chez les patients ayant un PTT auto-immun en phase aiguë (96). Malgré une auto-réactivité souvent polyclonale de ces auto-anticorps contre différents épitopes antigéniques (97,98), le principal se trouve dans le domaine *spacer* de l'ADAMTS13, révélé lors du changement de conformation vers une forme dépliée de la protéine (97,99). Ce mécanisme est fondamental pour que le processus d'auto-immunisation ait lieu (100). Il est d'ailleurs à noter que des travaux ont montré que l'ADAMTS13 présente préférentiellement une forme dépliée chez les patients lors des épisodes aigus et une forme repliée lors des phases de rémission (101). Les causes de la rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis de l'ADAMTS13 sont inconnues à ce jour. L'hypothèse majoritairement admise est que la maladie se déclencherait chez un patient prédisposé (femme, lupus érythémateux systémique, polymorphisme HLA-DRB1*11 par exemple) (102), à l'occasion d'un facteur déclenchant non identifié. L'ADAMTS13 serait prise en charge par des cellules présentatrices d'antigène, parmi elles les lymphocytes B, via un processus d'endocytose, pour être présentée sous forme de peptide sur le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II aux lymphocytes T CD4. Cela aboutirait à une réponse auto-immune, notamment via la synthèse d'auto-anticorps dirigés contre l'ADAMTS13 par des lymphocytes B ou plasmocytes auto-réactifs (103).

L'autre cause de déficit d'activité en ADAMTS13 est héréditaire : on parle alors de PTT congénital. Cette forme est également connue sous le nom de syndrome d'Upshaw-Schulman (27). Le PTT congénital est dû à une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène codant pour l'ADAMTS13 localisé sur le bras long du chromosome 9. Il a été décrit plus de 150 mutations différentes, avec 60 % de faux-sens et 40 % de tronquées (non-sens, délétion ou anomalie du cadre de lecture) (104–106). Elles aboutissent, dans la grande majorité des cas, à un déficit quantitatif. Comme dans toute maladie autosomique récessive, il existe souvent des cas avec un antécédent de consanguinité dans la famille. La mutation la plus fréquemment retrouvée en France est la mutation faux-sens c.3178C > T (p.R1060W) intéressant l'exon 24 du gène (107). Il est à noter que c'est cette mutation que l'on retrouve très souvent dans les cas de PTT congénitaux d'apparition tardive au cours d'une première grossesse (64,69). En effet, cette mutation est responsable d'un déficit quantitatif partiel qui autorise la persistance d'une activité résiduelle > 5 % de l'activité d'ADAMTS13 s'exprimant donc seulement à l'occasion d'un facteur précipitant significatif telle une

grossesse (107). Les travaux génétiques de grande ampleur des dernières années ont permis d'associer certaines mutations à des origines/ethnies particulières, mais aussi à des phénotypes particuliers en termes d'âge d'apparition, de présentation clinique et de sévérité (108–110). Ces études ne seront pas détaillées ici.

Il est important de noter qu'il existe un mécanisme encore non élucidé de déficit d'activité en ADAMTS13 acquis non auto-immun. En effet, une étude rétrospective multicentrique française a retrouvé 166 patients sur 772 atteints de PTT, avec une forme acquise sans identification d'auto-anticorps anti-ADAMTS13, soit plus de 20 % de la cohorte. Les PTT associés à un cancer, à une greffe d'organe solide ou de moelle osseuse, ou à une infection par le VIH, étaient particulièrement représentés avec, respectivement, 71 %, 63 % et 54 % des patients concernés.

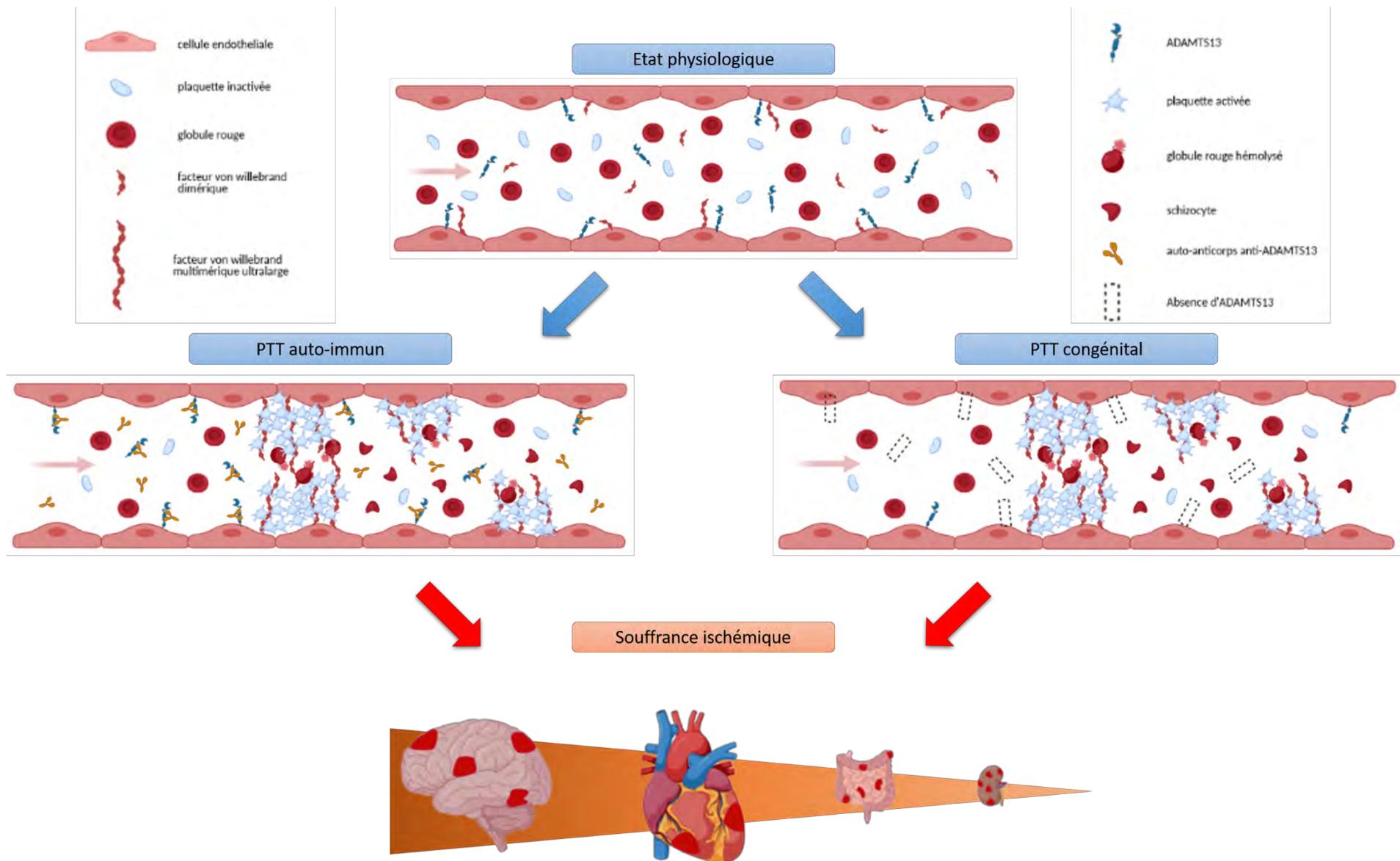


Figure 8. Physiopathologie du PTT.

Diagnostic

Présentation clinico-biologique

La pentade clinico-biologique classique évoquée dans la section *Premières descriptions* de la partie *Perspectives historiques* n'est plus d'actualité et représente actuellement moins de 10 % des patients lors d'un premier épisode aigu de PTT (62,64,111–115). Les caractéristique clinico-biologiques des patients lors d'un premier épisode de PTT sont présentées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques clinico-biologiques des patients lors d'un premier épisode de PTT, synthèse de différentes cohortes nationales (62,64,111–115).

Manifestations cliniques	Proportion (minimum – maximum)
Neurologique (%)	66 (53-83)
Cardiaque (%)	23 (12-42)
Digestifs (%)	38 (37-39)
Hémorragiques (%)	55 (45-70)
Généraux (%)	44 (28-88)
Caractéristiques biologiques standards	Moyenne (minimum – maximum)
Plaquettes (G/L)	17 (10-36)
Hémoglobine (g/dL)	8,3 (7,7-9,7)
Lactate déshydrogénase (UI/L)	1430 (1172-1596)
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	53 (38-67)
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	117 (75-226)

Cliniquement, le PTT peut se présenter, au début, comme un syndrome pseudo-grippal avec asthénie marquée, anorexie, fièvre, et arthromyalgies. Les patients ont souvent des signes hémorragiques en lien avec la thrombopénie, mais qui dépassent rarement le simple purpura pétéchial. Comme exposé précédemment, les signes ischémiques peuvent intéresser de nombreux organes, mais la topographie est préférentiellement neurologique, cardiaque et digestive. Tout d'abord, les signes neurologiques sont classiquement fluctuants. Ils peuvent être focalisés, avec des accidents ischémiques transitoires ou des accidents vasculaires cérébraux constitués, ou diffus allant de simples céphalées à un état confusionnel, voire un coma, en passant par des crises d'épilepsie. Ensuite, les signes cardiaques peuvent correspondre à une simple ascension de la troponine sans symptômes associés, mais aussi à des douleurs

thoraciques, dyspnée, palpitation ou syncope en lien avec d'authentiques infarctus ou des myocardites. Cette atteinte peut se compliquer d'insuffisance cardiaque ou de troubles rythmiques/conductifs. Enfin, les signes digestifs se réfèrent à des douleurs abdominales, nausées/vomissements et diarrhées parfois glairo-sanglantes, pouvant être liés à une ischémie mésentérique ou, plus rarement, une pancréatite.

Sur le plan biologique, l'élément constamment observé est une thrombopénie significative (plaquettes < 100 G/L), souvent d'emblée profonde (plaquettes < 30 G/L). Il s'y associe une anémie plutôt modérée à la présentation (hémoglobine > 8 g/dL) mais qui se dégrade de manière rapide avec l'évolution du PTT si non traité. Cette anémie est hémolytique, s'accompagnant donc d'une augmentation de la bilirubine libre et des lactates déshydrogénases (LDH), et d'un effondrement de l'haptoglobine. Il s'y associe également une régénération érythrocytaire qui se traduit par une augmentation significative des réticulocytes (> 120 G/L). Un point essentiel est le caractère mécanique de cette hémolyse qui se définit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin. Ce sont des fragments de globules rouges en forme de casque, ou de triangle irrégulier, ou encore de croissant, avec des projections pointues et une absence de pâleur centrale. Des exemples sont présentés dans la **Figure 9**. La valeur seuil de schizocytes pour le diagnostic de MAT a été définie à 10/1000 par l'*International Council for Standardization in Hematology* (ICSH) (55). Il existe souvent une atteinte rénale associée qui se manifeste par une hématurie microscopique et/ou une protéinurie sur l'examen des sédiments urinaires et qui peut s'accompagner d'une élévation de la créatinine généralement modérée. Un taux de troponine > 0,1 µg/dL est souvent objectivé au cours du PTT reflétant la souffrance ischémique diffuse, notamment cardiaque. En revanche, il n'y a pas d'anomalie de la coagulation : TP, TCA et fibrinogène sont, en règle générale, normaux.

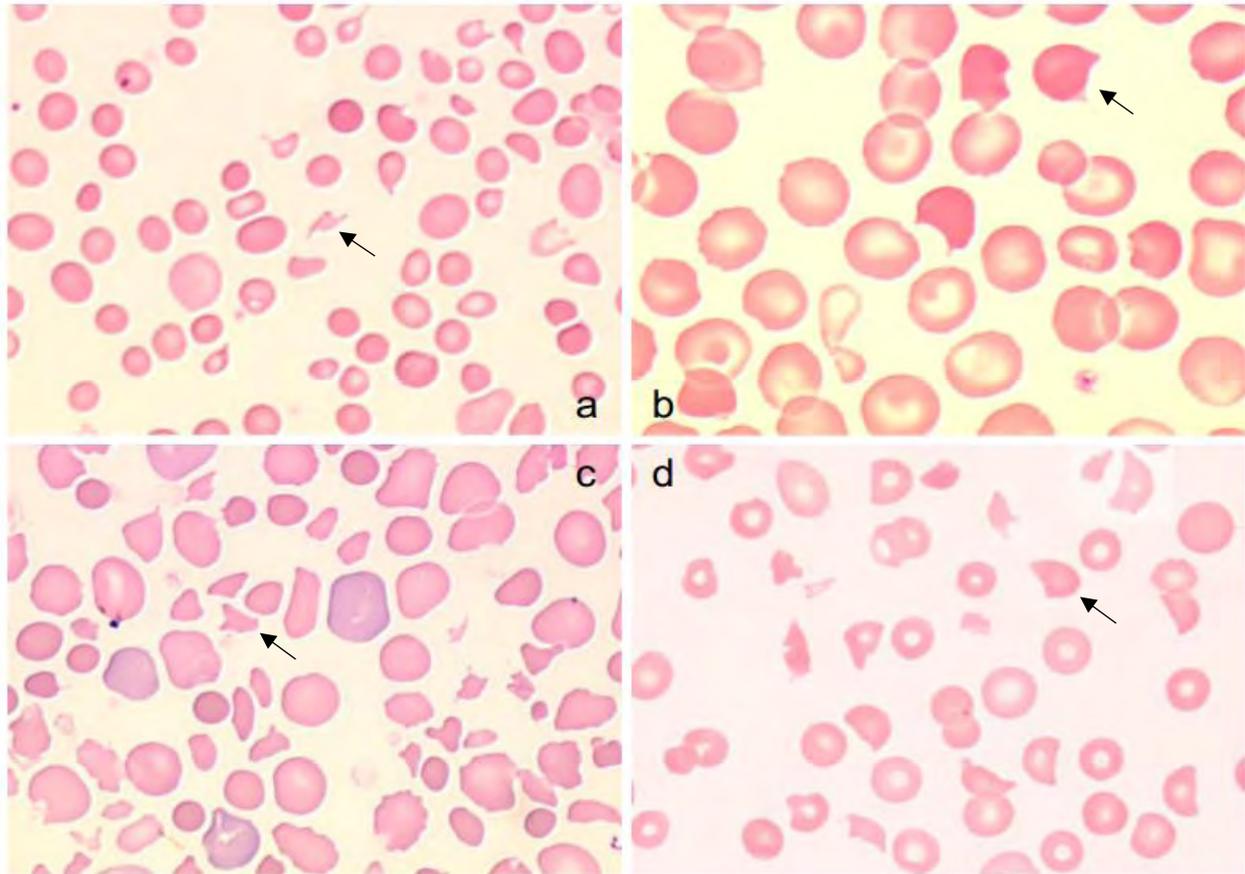


Figure 9. Exemples de schizocytes (flèches) au cours de différentes situations pathologiques : anémie mégalo-blastique (a), béta-thalassémie (b), poikilocytose (c) et microangiopathie thrombotique (d). Ces images sont issues de Lesesve JF *et al.* Transfusion 2014 (116)

Comme mentionné plus haut, le PTT est une maladie chronique alternant des phases aiguës et des phases de rémission. Le tableau clinico-biologique présenté ici est représentatif d'un premier épisode de PTT. Des travaux sur différentes cohortes ont montré que les épisodes de rechute de PTT sont globalement moins marqués que l'épisode initial (117,118). En effet, la thrombopénie est moins profonde et l'anémie encore plus modérée. Les patients présentent moins de signes neurologiques ou cardiaques sévères. Cela n'est pas surprenant, les patients connus pour un PTT réalisent facilement une biologie en cas de symptômes évocateurs, et l'apparition d'une thrombopénie avec stigmates d'hémolyse amène facilement à un traitement précoce préservant les patients des atteintes graves. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les formes d'apparition tardive (> 60 ans) présentent des caractéristiques clinico-biologiques atypiques avec des cytopénies moins prononcées et une atteinte rénale souvent marquée (119).

Diagnosics différentiels

Les signes exposés précédemment ne sont pas spécifiques du PTT et peuvent se constater dans de nombreuses autres maladies. Au-delà de la distinction entre le PTT et les autres formes de MAT, et de la vigilance quant aux situations de pseudo-MAT déjà exposées précédemment, il existe un large panel de pathologies rentrant dans le diagnostic différentiel du PTT. D'ailleurs, ces maladies sont souvent beaucoup moins rares que le PTT.

Cytopénies auto-immunes

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) se définit par une thrombopénie inférieure à 100 G/L considérée comme isolée, après avoir éliminé les autres causes potentielles (cancer, médicaments, etc.). Cette maladie est bien plus fréquente que le PTT, avec une prévalence à 9-10 cas pour 100 000 habitants et une incidence de 2-4 cas pour 100 000 habitants et par an. Le taux de plaquettes au diagnostic est variable selon les situations. En cas de biologie réalisée du fait d'un syndrome hémorragique, principalement cutanéomuqueux, le taux est généralement < 30 G/L. Il peut être plus élevé en cas de facteur hémorragique surajouté (lésion, anticoagulants, etc.) ou en cas de découverte fortuite à l'occasion d'une biologie systématique (pré-opératoire, suivi de grossesse, etc.) (120). Lorsqu'il s'associe à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI), définie par une positivité du test de Coombs direct, on parle de syndrome d'Evans, ce qui est une situation plus rare. Il existe une occurrence synchrone du PTI et de l'AHAI dans seulement 50 % des cas et l'anémie est souvent plus sévère avec une médiane d'hémoglobine à 7,6 g/dL (121).

Infections

Plusieurs infections peuvent être responsables de cytopénies, notamment de thrombopénie, principalement les infections virales (hépatite B et C, primo-infection à l'EBV et au CMV, infection par le VIH, arboviroses comme la dengue, etc.), mais également les infections bactériennes (leptospirose, brucellose, etc.) et parasitaires (toxoplasmose, etc.) (122).

De manière plus spécifique, le tableau initial de PTT peut être évocateur de paludisme qui est une infection parasitaire par le plasmodium, majoritairement l'espèce *falciparum*. En effet, cette infection se présente classiquement par un tableau de fièvre en retour de zone endémique, associée à une thrombopénie et une anémie hémolytique.

Le paludisme peut se compliquer d'une atteinte neurologique, cardiaque et rénale. Un examen simple de frottis goutte-épaisse permet de redresser le diagnostic (123).

Il faut également être vigilant quant à la possibilité d'une endocardite infectieuse comme diagnostic différentiel dans ce contexte. Cette maladie peut se manifester par de la fièvre, une altération de l'état général et d'autres signes pouvant correspondre à des embolies cardiaques (AVC et AIT notamment), une complication infectieuse locale (dysfonction cardiaque) et des signes immunologiques systémiques (atteinte rénale, purpura, etc.). La réalisation d'hémocultures est essentielle devant ce tableau (124).

Connectivites

Les maladies auto-immunes systémiques peuvent mimer un tableau initial de PTT, notamment le LES. En effet, cette maladie peut se manifester par des cytopénies auto-immunes (PTI, AHAI), mais également par des signes thrombotiques neurologiques, dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides associé, une atteinte rénale généralement glomérulaire et par des signes cardiaques à type de myopéricardite (125). La détection d'anticorps anti-phospholipides ou d'anticorps anti-nucléaires, voire spécifiquement les anti-ADN double brin, ne remettent pas en cause le diagnostic de PTT auto-immun, d'autant plus que nous avons vu qu'un authentique PTT auto-immun pouvait apparaître au cours d'un LES (126).

Hémopathies

De nombreuses hémopathies peuvent se révéler par de cytopénies plus ou moins associées à des signes généraux. Il s'agit principalement des leucémies aiguës, myélodysplasies et lymphomes. Cependant, il n'y a normalement pas de stigmates d'hémolyse dans le cadre des hémopathies myéloïdes. L'examen clinique et l'imagerie simple peuvent révéler un syndrome tumoral pour ce qui est des lymphomes, permettant de réorienter le diagnostic (127,128).

Situation particulière de la grossesse

La grossesse est un terrain très propice au développement d'une MAT avec principalement le HELLP syndrome, mais aussi le PTT et le SHU atypique. Le HELLP syndrome est de loin le plus fréquent, concernant presque 1 grossesse sur 1000, alors que le PTT comme le SHU atypique apparaissent toutes les 200 000 grossesses (129). Dans la phase tardive de la grossesse, la différenciation entre ces trois entités peut être particulièrement difficile car elles partagent des caractéristiques clinico-biologiques similaires. Ces différentes pathologies nécessitent un diagnostic rapide

afin d'initier au plus vite une thérapeutique efficace, du fait du risque vital pour la mère et l'enfant. Cependant, les conséquences en termes de traitement ne sont pas les mêmes car, d'un côté, la délivrance est indispensable pour arrêter le processus pathologique, alors que, de l'autre, celle-ci n'aura que peu ou pas d'effet sur l'évolution de la MAT qui nécessite une thérapeutique spécifique (échanges plasmatiques ou eculizumab) (130). Le résultat de l'activité d'ADAMTS13 permet de différencier le PTT des deux autres formes de MAT mais, comme nous le verrons plus tard, celui-ci n'est pas disponible rapidement, et n'autorise donc pas la prise de décision urgente qu'impose cette situation.

Il existe cependant des éléments clinico-biologiques plutôt en faveur de chacune des MAT citées précédemment. Le HELLP syndrome apparaît dans la deuxième moitié de la grossesse et est due à une insuffisance placentaire. Le développement d'une MAT au cours de la première moitié de la grossesse exclut le diagnostic d'HELLP syndrome. La MAT dans le HELLP syndrome s'accompagne d'une cytololyse hépatique avec des douleurs en barre au niveau de l'hypochondre droit, mais rarement d'une atteinte rénale significative. Elle peut en revanche s'associer à une pré-éclampsie avec hypertension artérielle et protéinurie, voire une éclampsie avec ses complications neurologiques, notamment une épilepsie (40). Le PTT induit des cytopénies plus sévères avec des LDH très élevés et une atteinte neurologique préférentielle. En revanche, elle n'induit en général pas d'hypertension artérielle, ni d'atteinte rénale significative ou de cytololyse hépatique. Le SHU atypique est responsable d'une atteinte rénale, dans la plupart des cas, très sévère, avec souvent nécessité de dialyse. Il n'y a ordinairement pas d'atteinte hépatique et peu d'atteinte neurologique, et la thrombopénie est majoritairement modérée (130). De plus, en cas de délivrance, les signes s'améliorent en 2-3 jours dans 90 % des cas dans le HELLP syndrome, alors qu'ils continuent de s'aggraver progressivement dans le cadre du PTT et du SHU atypique, ce qui permet de redresser tardivement le diagnostic (131,132).

Pour complexifier encore davantage, le couple PTT-HELLP ou le SHU atypique-HELLP peuvent, certes, se masquer l'un de l'autre, mais peuvent aussi se compliquer l'un de l'autre. En effet, certaines patientes peuvent souffrir d'un épisode aigu de PTT ou de SHU atypique au cours d'une grossesse qui se manifestera par un authentique HELLP syndrome, et d'autres peuvent développer en premier lieu un HELLP syndrome qui sera le facteur précipitant d'un épisode aigu de PTT ou SHU atypique, connu ou non (130,133).

Démarche diagnostique

ADAMTS13

La mesure de l'activité de l'ADAMTS13 est le premier examen à réaliser devant toute suspicion de PTT. En cas d'activité < 10 % de la normale, le diagnostic est confirmé. Il existe différentes méthodes de détermination de cette activité qui repose sur la mesure du clivage de polymères ou petits peptides de FvW, lorsqu'ils sont incubés avec l'ADAMTS13 du plasma du patient testé. La valeur est comparée avec une valeur standard internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé permettant d'obtenir un pourcentage de la normale (134). Des recommandations récentes ont été publiées par l'ISCH (135).

L'une des méthodes recommandées, majoritairement utilisée, est le FRET-VWF73-based assay (pour *fluorescence resonance energy transfer*) car elle présente une excellente reproductibilité et est très sensible, permettant de détecter des activités d'ADAMTS13 < 5 % (136,137). Le numéro correspond au fait que le substrat utilisé pour mesurer l'activité d'ADAMTS13 doit au minimum contenir 73 acides aminés présents dans le domaine A2 du FvW (138). Cette méthode nécessite un haut niveau d'expertise et présente plusieurs limites, avec des risques de faux négatif (139), mais également de faux positif, par exemple en situation d'hyperbilirubinémie (140).

Cependant, cet examen n'est pas disponible en routine dans la plupart des centres et souffre d'un délai de rendu de résultat de 2 à 5 jours en France. Cela est expliqué par la durée de l'examen (près de 24 heures) et le délai d'acheminement du prélèvement. En effet, tous les hôpitaux ne pratiquent pas cet examen et les prélèvements nécessitent souvent d'être transportés vers un autre centre. Pour terminer, la détermination de l'activité d'ADAMTS13 est une analyse qualitative de cette enzyme. Il est possible de faire une analyse quantitative de l'ADAMTS13 en faisant un dosage de son taux plasmatique, mais celui-ci n'est pas bien corrélé à l'activité de l'enzyme en contexte de MAT et n'est donc pas recommandé en pratique pour le diagnostic (141).

Auto-anticorps anti-ADAMTS13

La présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 peut être évaluée de deux façons. La méthode Bethesda, la plus utilisée, consiste en un test fonctionnel qui permet de mesurer la capacité du sérum du patient à inhiber l'activité ADAMTS13 provenant d'un pool de sérums de patients témoins. Le résultat est rendu en unité d'inhibition (ou unité

bethesda) : une unité Bethesda est la quantité d'inhibiteur dans 1 mL de plasma qui neutralisera 50 % de l'activité de l'ADAMTS13 (activité résiduelle = 50 %). Zéro unité Bethesda représente une activité résiduelle de 100 % (142). La seconde méthode est tout simplement un ELISA (pour *enzyme-linked immunosorbent assay*), mais qui permet une simple quantification des auto-anticorps anti-ADAMTS13, sans préjuger d'une activité inhibitrice. Comme dit plus haut, la très grande majorité des patients souffrant d'un PTT acquis présente des auto-anticorps anti-ADAMTS13, mais seulement 75-90 % d'entre eux ont des auto-anticorps, avec une activité inhibitrice mesurable par la méthode Bethesda. Le reste des anticorps est non inhibiteur et détectable seulement en ELISA. Il est à noter que des kits commerciaux ELISA fiables sont facilement disponibles pour les laboratoires de tout hôpital avec une rapidité de réponse correcte (< 24 h). La positivité de ces anticorps, dans un contexte de MAT suspect de PTT, augmente la probabilité diagnostique, mais ne le confirme pas de façon certaine. En effet, des travaux ont permis de mettre en évidence la présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 non-inhibiteurs chez environ 5 % des sujets sains (143).

Recherche d'une mutation du gène codant pour l'ADAMTS13

Les analyses génétiques à la recherche d'une mutation du gène codant pour l'ADAMTS13 sont à réaliser lorsqu'il existe une suspicion de PTT héréditaire. Cela est évident lorsqu'il y a des apparentés malades connus dans la famille du patient. Sinon, les critères suspects sont l'absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13, une réponse très rapide aux échanges plasmatiques (correspondant au temps de demi-vie de l'ADAMTS13, soit 2-3 jours), et la persistance d'un déficit sévère en activité ADAMTS13 au cours du suivi. Le bon étiquetage de la forme héréditaire est très important, car cela conditionne le suivi et le traitement du patient. Cela permet également un conseil génétique concernant le risque de transmission à la descendance.

Scores cliniques

Le PTT est une urgence thérapeutique et donc diagnostique. L'attente du résultat de l'activité d'ADAMTS13 ne doit pas retarder le traitement. Les cliniciens sont donc amenés à le débiter avant la confirmation diagnostique qui n'arrivera que quelques jours plus tard. La décision thérapeutique est probabiliste, reposant sur quelques éléments clinico-biologiques simples. Il existe deux principaux scores cliniques de prédiction d'un PTT chez les patients ayant une MAT, permettant une aide à la prise

de décision d'initiation du traitement spécifique : le French score et le PLASMIC score (144,145). Ces deux scores incluent la présence d'une thrombopénie sévère et l'absence d'atteinte rénale sévère, mais le French score présuppose que le clinicien a vérifié l'absence de cancer, de transplantation et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ils sont exposés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Scores cliniques prédictifs de PTT chez les patients ayant une MAT (144,145)

	French score	PLASMIC score
Plaquettes	< 30 G/L (+1)	< 30 G/L (+1)
Créatinine	< 200 µmol/L (+1)	< 177 µmol/L (+1)
Hémolyse		
Bilirubine libre > 2 mg/dL Ou réticulocytes > 120 G/L Ou haptoglobine effondrée	Prérequis*	+1
Absence de cancer actif dans l'année passée	Prérequis*	+1
Absence d'histoire de transplantation d'organe solide ou de CSH	Prérequis*	+1
INR < 1,5	Prérequis*	+1
VGM < 90 fL	X**	+1
Probabilité de PTT	0 : 2 %	0-4 : 0-4 %
	1 : 70 %	5 : 5-24 %
	2 : 94 %	6-7 : 62-82 %

CSH = cellules souches hématopoïétiques ; INR = *international normalized ratio* ; VGM = volume globulaire moyen ; *Le French score concerne seulement les patients ayant une MAT pour qui une coagulation intravasculaire disséminée, une situation de cancer ou de greffe d'organe solide/moelle osseuse ont été éliminés. **VGM non présent dans le French score.

Il est à noter qu'initialement le French score incluait la positivité des anticorps anti-nucléaires. Cependant, cette donnée est rarement disponible rapidement et ne paraît pas pertinente en contexte d'urgence.

Conduite à tenir diagnostique devant une suspicion de PTT

Le diagramme exposé dans la **Figure 10** synthétise les informations exposées précédemment pour donner une conduite à tenir diagnostique claire et concise devant toute suspicion de premier épisode de PTT, en accord avec les dernières recommandations internationales (146). Les étapes du processus diagnostique peuvent se superposer.

Les prélèvements sanguins à visée étiologique pour la détermination de l'activité ADAMTS13 et la recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 doivent être réalisés avant toute initiation des échanges plasmatiques qui risqueraient de fausser les résultats. De plus, comme déjà précisé plus haut, la présence d'autres maladies comme une connectivite, voire un cancer, ne remet pas en cause le diagnostic de PTT, mais elle peut représenter des diagnostics différentiels.

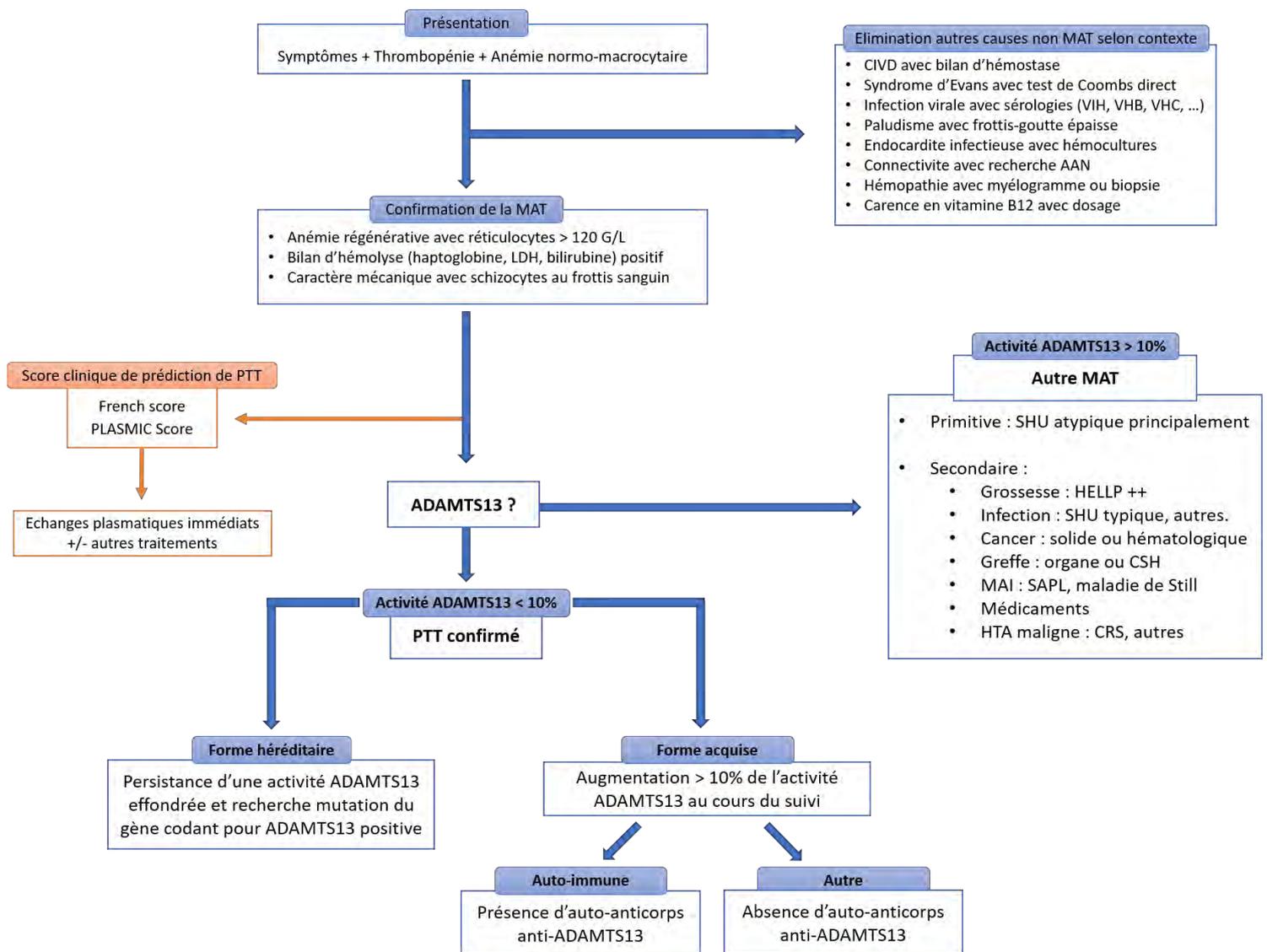


Figure 10. Conduite à tenir diagnostique en cas de suspicion de PTT, adapté selon Joly BS *et al.* Blood 2017 et Azoulay E *et al.* Crit Care Med 2019 (32,147). CIVD = coagulation intravasculaire disséminée ; SAPL = syndrome des anti-phospholipides ; AAN = anticorps anti-nucléaires ; LDH = lactate déshydrogénase ; SHU = syndrome hémolytique et urémique ; HELLP = *hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet* ; CSH = cellules souches hématopoïétiques ; MAI = maladies auto-immunes ; CRS = crise rénale sclérodermique

Thérapeutique

La prise en charge du PTT s'est construite et homogénéisée à partir des années 1990 avec l'avènement des échanges plasmatiques, et s'est enrichie des avancées scientifiques issues d'une démarche translationnelle. Elle repose sur des recommandations nationales et internationales, dictées par des consensus d'experts, dans la prise en charge de cette maladie (147–150). La prise en charge d'un épisode inaugural de PTT dans la phase précoce est uniforme, indépendamment de son origine (auto-immune ou congénitale), car souvent inconnue initialement. Il existe en revanche des spécificités de prise en charge inhérentes à la forme congénitale une fois étiquetée (151). Enfin, la prise en charge du PTT d'origine auto-immune diffère peu selon qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'une rechute de la maladie. Le **Tableau 3** expose les différentes thérapies utilisées dans le traitement du PTT selon leur mécanisme d'action et cible thérapeutique.

Tableau 3. Thérapies utilisées dans le traitement du PTT, tiré de Joly BS *et al.* Exp Rev Hematol 2019 (92)

Action	Cible thérapeutique	Thérapie
Apport d'ADAMTS13 fonctionnelle	ADAMTS13	Échanges plasmatiques Infusion de plasma
Immunosuppression	Cellules immunitaires à l'origine de la synthèse des auto-anticorps anti-ADAMTS13	Corticoïdes Rituximab Cyclophosphamide Splénectomie Ciclosporine Vincristine Bortezomib
Inhibition de l'interaction FvW et ADAMTS13	FvW	Caplacizumab

Mesures générales

Le PTT est une maladie engageant le pronostic vital, potentiellement à très court terme, du fait de l'évolution vers une défaillance multi viscérale sans traitement adapté. Les patients en phase aiguë sont, dans la plupart des cas, pris en charge en unité de soins intensifs pour permettre une surveillance continue et rapprochée, ainsi qu'une suppléance d'organe si nécessaire (147). De plus, la réalisation d'échanges

plasmatiques, bien que possible en abord périphérique avec certaines machines d'aphérèse, nécessite souvent la pose d'un cathéter veineux central de gros calibre qui doit être posé par un opérateur expérimenté sous contrôle échographique, en contexte stérile strict, et qui doit être attentivement surveillé (risque d'infection nosocomial, thrombose, etc.) (152). Enfin, les patients peuvent être initialement mal étiquetés et finalement présenter un autre diagnostic, comme une infection sévère.

Plusieurs mesures générales non spécifiques sont importantes à mettre en place :

- En cas d'anémie symptomatique (dyspnée, douleur thoracique, troubles de la vigilance) ou atteignant un seuil d'hémoglobine significativement bas (défini selon les comorbidités du patient, classiquement < 7 g/dL si non comorbide), un support transfusionnel en globules rouges doit être apporté. En parallèle, pour favoriser la régénération médullaire associée à l'hémolyse, il est nécessaire de compléter de manière systématique les patients en folates (ou vitamine B9). La supplémentation martiale est non systématique et réalisée selon les situations.
- Même en cas de thrombopénie profonde, les transfusions plaquettaires sont à éviter car alimentant le processus micro-thrombotique ayant lieu au cours du PTT. La transfusion plaquettaire est réalisée exclusivement en cas de saignement actif sévère. La pose du cathéter veineux central ne justifie pas à elle seule une transfusion de plaquettes (153)
- Il est communément recommandé de débiter une anti-agrégation plaquettaire par acide acétyle salicylique et une anticoagulation préventive par héparine de bas poids moléculaire lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L pour prévenir le risque thrombotique (à discuter si un traitement par caplacizumab a été débuté, cf plus loin).
- La mise à jour des vaccinations, notamment contre le pneumocoque et la grippe, est recommandée du fait des traitements immunosuppresseurs utilisés dans le cadre du PTT acquis auto-immun. Ces vaccinations sont à réaliser à distance de l'épisode aigu.

Traitements spécifiques

Échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques sont la pierre angulaire de la prise en charge du PTT en phase aiguë (11). Le rationnel de cette thérapie consiste en l'apport d'ADAMTS13 fonctionnelle, déficiente dans le PTT, mais également la clairance des potentiels auto-

anticorps anti-ADAMTS13 plasmatiques circulants. Les modalités de réalisation sont une séance par jour avec une dose de plasma de 60 mg/kg (devant correspondre à environ 1,5 fois la masse sanguine du patient), modalité utilisée dans l'étude de Rock *et al* (11). Le type de plasma utilisé ne semble pas influencer la réponse ou le pronostic des patients (154). Les échanges plasmatiques doivent être initiés le plus tôt possible, dès que le diagnostic est suspecté, l'attente des résultats d'ADAMTS13 ne devant pas retarder leur mise en place. Si les échanges plasmatiques ne sont pas disponibles immédiatement, il est possible de débiter une infusion importante de plasma frais congelé seule en attendant, et d'organiser le transfert du patient dans un autre centre si le délai prévu de mise en place de ces échanges est trop long (155). Ils sont maintenus jusqu'à la rémission du patient (cf plus loin). Il n'existe pas de recommandations précises sur les modalités d'arrêt des échanges plasmatiques. L'arrêt est soit progressif avec espacement continu des séances pour dépister les rebonds précoces, soit brutal (de plus en plus le cas avec l'utilisation du caplacizumab).

Les échanges plasmatiques peuvent se compliquer de réactions allant d'une simple éruption cutanée aspécifique associée à du prurit, de la fièvre et des frissons, jusqu'à des manifestations plus sévères comme une hypotension ou un œdème laryngé. Ces derniers contre-indiquent leur utilisation mais sont heureusement exceptionnels. En parallèle, il existe des complications inhérentes à l'abord veineux central notamment infectieuses et thrombotiques (152).

Corticoïdes

L'utilisation des corticoïdes est largement recommandée en première ligne dans le cadre du PTT auto-immun, en association avec les échanges plasmatiques, mais leur utilisation est empirique avec un niveau de preuve faible. Il est toutefois intéressant de noter que l'étude rétrospective de Bell *et al* avait objectivé un taux de réponse sans rechute à court terme dans 52 % des cas chez les patients non sévères traités par corticoïdes seuls (10). De plus, une autre étude rétrospective a permis d'authentifier une diminution de la durée des échanges plasmatiques et du séjour hospitalier après la généralisation de la corticothérapie dans la prise en charge du PTT auto-immun (156). Il est utilisé comme traitement immunosuppresseur et vise à arrêter le processus lymphocytaire B à l'origine des auto-anticorps anti-ADAMTS13, en cause dans cette forme de la maladie. Ils permettent également de limiter les effets secondaires associés aux échanges plasmatiques. Empiriquement, la dose habituellement

recommandée est de 1 à 1,5 mg/kg par jour par voie orale, dès que le diagnostic est suspecté, et est poursuivi à cette dose pendant au moins 3 semaines. Certains auteurs recommandent l'administration de méthylprednisolone en intraveineux à forte dose les trois premiers jours de traitements, d'autant plus en cas de forme sévère, relayée per os par la suite (157). Le traitement peut être arrêté sans décroissance progressive, du fait du délai court d'imprégnation.

Il existe de nombreux effets secondaires potentiels liés à la prise de corticoïdes. Les effets classiques inhérents à une prise prolongée n'ont pas lieu dans cette situation. En revanche, la forte dose administrée aux patients peut être dangereuse en aigu, notamment chez les patients avec des comorbidités cardio-vasculaires, sans oublier l'augmentation du risque infectieux, les effets neuropsychologiques parfois marqués, et le risque de diabète cortico-induit.

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 qui est un marqueur de surface spécifique des lymphocytes B. Son utilisation repose sur sa capacité à entraîner une forte déplétion des lymphocytes B, dont la population auto-réactive, qui aboutit à la production d'auto-anticorps anti-ADAMTS13. Son efficacité n'apparaît qu'au bout de 10 jours minimum, donc son action n'a pas pour but d'influencer l'évolution précoce de la maladie. Son utilisation dans le traitement du PTT auto-immun, bien qu'elle soit hors-AMM, repose sur de nombreuses études, de niveau de preuve variable (158–164). Il est fortement recommandé en cas de forme réfractaire à l'association échanges plasmatiques et corticothérapie, ou en cas rechute. Plusieurs auteurs prônent son utilisation en première ligne pour tout épisode aigu de PTT auto-immun, peu importe la sévérité ou le caractère réfractaire ou non. En effet, il a été mis en évidence un taux de réponse plus important en un temps plus rapide, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courte et un taux de rechute moindre et plus tardif. Son utilisation tend donc à se généraliser (165,166).

Le rituximab s'administre par voie veineuse à la dose de 375 mg/m², suivant le protocole utilisé dans le traitement des lymphomes, soit une injection hebdomadaire pendant 4 semaines. Ce schéma est arbitraire et certains centres l'administrent sur une période plus courte, au rythme de deux injections par semaine pour compenser la potentielle interaction avec les échanges plasmatiques (167). En effet, des études ont montré une élimination significative de la molécule par les échanges plasmatiques (168), l'administration se fait donc habituellement juste à la fin d'une séance. De plus,

des travaux récents ont évalué son efficacité avec d'autres posologies, que ce soit une dose d'emblée moindre (169), ou une forte dose en cas de non augmentation de l'activité ADAMTS13 (170). Le rituximab est une biothérapie globalement très bien tolérée qui a pour effets secondaires principaux des réactions non spécifiques lors de l'administration avec un degré de sévérité comparable aux échanges plasmatiques, une augmentation du risque infectieux (dont exceptionnellement les infections à pneumocystis jirovecii et la leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus) et un risque rare de neutropénie à distance du traitement (171).

Caplacizumab

Le caplacizumab est un nano-anticorps monoclonal correspondant à un seul domaine d'une des chaînes d'une immunoglobuline provenant des camélidés, qui a la particularité de n'être composée que de deux chaînes lourdes. Il est dirigé contre le domaine A1 du FvW, ce qui entrave son interaction avec la glycoprotéine gp1b des plaquettes, permettant de prévenir l'excès d'agrégation plaquettaire par ce mécanisme, en cause dans le PTT. Son efficacité dans le traitement des phases aiguës de la maladie a été prouvée par deux essais cliniques de phase II et III multicentriques randomisés contrôlés de grande ampleur, nommés respectivement TITAN et HERCULES (172,173). Ces études ont montré un délai de rémission plus court, une normalisation plus rapide des marqueurs ischémiques de sévérité (LDH, troponine) et une diminution du nombre d'exacerbations. Il doit être débuté le plus tôt possible, car son intérêt est d'éviter les événements thrombotiques délétères de la phase précoce de la maladie. La dose recommandée est de 10 mg administrés en intraveineux le premier jour, suivie d'une injection sous-cutanée par jour pendant 30 jours, délai établi arbitrairement.

Cependant, il est important de noter que ce médicament majore le risque de saignement, de par son mécanisme d'action, même si les données ne mettent en évidence que des saignements cutanéomuqueux de sévérité faible à modérée dans la majorité des cas. De fait, lorsqu'il est mis en place, l'initiation de médicaments antiagrégants et/ou anticoagulants est à discuter au cas par cas. De plus, il a été objectivé une part plus importante de rechute après arrêt du caplacizumab en comparaison au groupe contrôle. Ce n'est pas étonnant car ce médicament a un effet seulement suspensif sur la composante terminale du processus pathogénique et n'intervient pas dans les mécanismes enzymatiques ou auto-immuns d'amont. D'ailleurs, les patients en rechute avaient une activité ADAMTS13 encore effondrée.

Ces éléments renforcent l'utilité d'une pression immunosuppressive par le rituximab et les corticoïdes qui ont pour but de stopper progressivement, généralement sur 2 à 4 semaines, la génération des auto-anticorps. En parallèle, le caplacizumab prévient les dégâts liés au processus micro-thrombotiques, le temps que ces derniers aient fait effet. Un suivi régulier de l'activité ADAMTS13 est donc essentiel pour orienter la prise en charge des patients.

Le caplacizumab a obtenu l'AMM en 2019 pour le traitement du PTT en phase aiguë dans les formes sévères ou réfractaires de la maladie. Sa généralisation pour tout épisode de PTT est encore très débattue (29). Des données récentes de « vraie vie » appuient l'apport de ce traitement sur le pronostic des patients (174,175). Cependant, ce médicament est très coûteux et son impact médico-économique est mitigé (176). De plus, la généralisation de son utilisation expose à un surrisque hémorragique chez des patients qui n'auraient peut-être pas nécessité l'ajout du caplacizumab.

Traitements des formes réfractaires

De nombreux autres traitements ont été utilisés de manière plus occasionnelle, principalement dans des situations de PTT réfractaire. Depuis l'avènement des thérapies ciblées, ils sont de moins en moins utilisés. En effet, les formes réfractaires de PTT sont peut-être amenées à disparaître, notamment avec la généralisation du rituximab et du caplacizumab, comme le laissent espérer les premières données de « vraie vie » (175).

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une chimiothérapie de la classe des agents alkylants. Son intérêt repose sur son action immunosuppressive visant à stopper le processus auto-immun qui génère les auto-anticorps anti-ADAMTS13 (177). La posologie varie de 3 à 6 perfusions intraveineuses à la dose de 500 à 750 mg/m², espacées sur 3 à 6 mois. Les effets secondaires potentiels de ce traitement sont ceux liés à toute chimiothérapie de manière non spécifique (nausées, cytopénies, mucite, troubles digestifs, infections, etc.), mais certains sont spécifiques : cystite hémorragique (correctement prévenue par un protecteur vésical), cardiopathie et risque de développement d'une hémopathie à long terme. Le cyclophosphamide doit être adapté à la fonction rénale et est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (178).

Splénectomie

La splénectomie a été principalement réalisée dans l'ère précédant les échanges plasmatiques, mais reste d'actualité. En effet, plusieurs travaux ont mis en évidence un taux de rémission important et une survie sans rechute prolongée chez ces patients, avec un profil de sécurité acceptable. Son efficacité est soutenue par un rationnel immunologique, notamment la mise en évidence de lymphocytes B et/ou plasmocytes spléniques auto-réactifs de longue durée de vie qui échappent potentiellement à l'action du rituximab (179). Il est recommandé de réaliser cette procédure chirurgicale par laparoscopie, du fait du risque hémorragique significatif, et de l'encadrer par des échanges plasmatiques. Les complications potentielles de cette intervention sont hémorragiques, infectieuses et thrombotiques (180–183). D'ailleurs, dans ce contexte, en plus des vaccinations déjà citées, s'y ajoutent la vaccination contre les méningocoques (A, C, Y, W, B) et l'*Haemophilus pneumoniae*, ainsi que la mise en place d'une antibioprophylaxie prolongée par pénicilline V (184).

Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur de la classe des anti-calcineurines dont l'efficacité a été rapportée dans le traitement du PTT acquis auto-immun, en situation réfractaire mais également en première ligne (185,186). Son intérêt repose sur sa capacité potentielle à stopper le processus de génération des auto-anticorps anti-ADAMTS13. Cependant, une étude récente n'a pas trouvé de différence significative en termes d'efficacité, en comparaison avec les corticoïdes en traitement de première ligne, adjuvant aux échanges plasmatiques (187). Elle est administrée per os à une posologie variable (adaptée au taux plasmatique résiduel) pour une durée d'au moins 6 mois. Les effets secondaires potentiels de ce médicament sont les cytopénies, l'hypertension artérielle, l'hyperpilosité et l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (178).

Vincristine

La vincristine est une chimiothérapie de la classe des poisons du fuseau qui était principalement utilisée dans l'ère pré-rituximab. Son intérêt repose sur son effet immunosuppresseur. Une revue systématique de la littérature sur plus de 50 études a mis en évidence un taux de rémission durable d'environ 70 % chez des patients atteints de PTT acquis, traités par vincristine en deuxième ou troisième ligne (188). La vincristine est classiquement administrée une seule fois en intraveineux à la dose de 1.4 g/m². Les effets secondaires potentiels de ce médicament sont ceux communs aux

chimiothérapies et, plus spécifiquement, la neuropathie périphérique. La vincristine est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (189).

Bortezomib

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome dont l'efficacité dans les formes réfractaires du PTT acquis a été rapportée à de plusieurs reprises (190–193). Son intérêt théorique réside en sa capacité à dépléter spécifiquement les potentiels plasmocytes auto-réactifs à l'origine des auto-anticorps anti-ADAMTS13 qui échapperaient au traitement par rituximab. Le schéma d'administration appliqué est celui recommandé dans le traitement du myélome multiple, soit une injection sous-cutanée de 1,3 g/m² à J1, J4 et J8, puis tous les 21 jours, pour une durée d'au moins 6 mois. Ses effets secondaires potentiels sont principalement les cytopénies et la neuropathie périphérique pouvant être très invalidante (194).

Échanges plasmatiques biquotidiens

Il est à noter qu'en cas de forme réfractaire de la maladie, il a été montré une efficacité possible d'une intensification des échanges plasmatiques par augmentation de la fréquence des séances à deux fois par jour (195).

Synthèse de prise en charge

Le traitement doit être initié dès la suspicion du diagnostic qui ne sera confirmé que secondairement par le résultat de l'activité ADAMTS13. En revanche, selon la probabilité diagnostique initiale, la sévérité de la maladie, et la réponse aux traitements de première ligne, la prise en charge est variable. La conduite à tenir thérapeutique en cas de suspicion d'épisode aigu de PTT, selon les dernières recommandations nationales et internationales, est présentée dans la **Figure 11** (147,150).

Le caractère acquis ou héréditaire n'est pas nécessairement connu, la prise en charge est donc celle d'un PTT auto-immun. Dans la situation d'un épisode de rechute de PTT auto-immun, le rituximab est recommandé d'emblée pour prévenir le risque de nouvelle rechute (150).

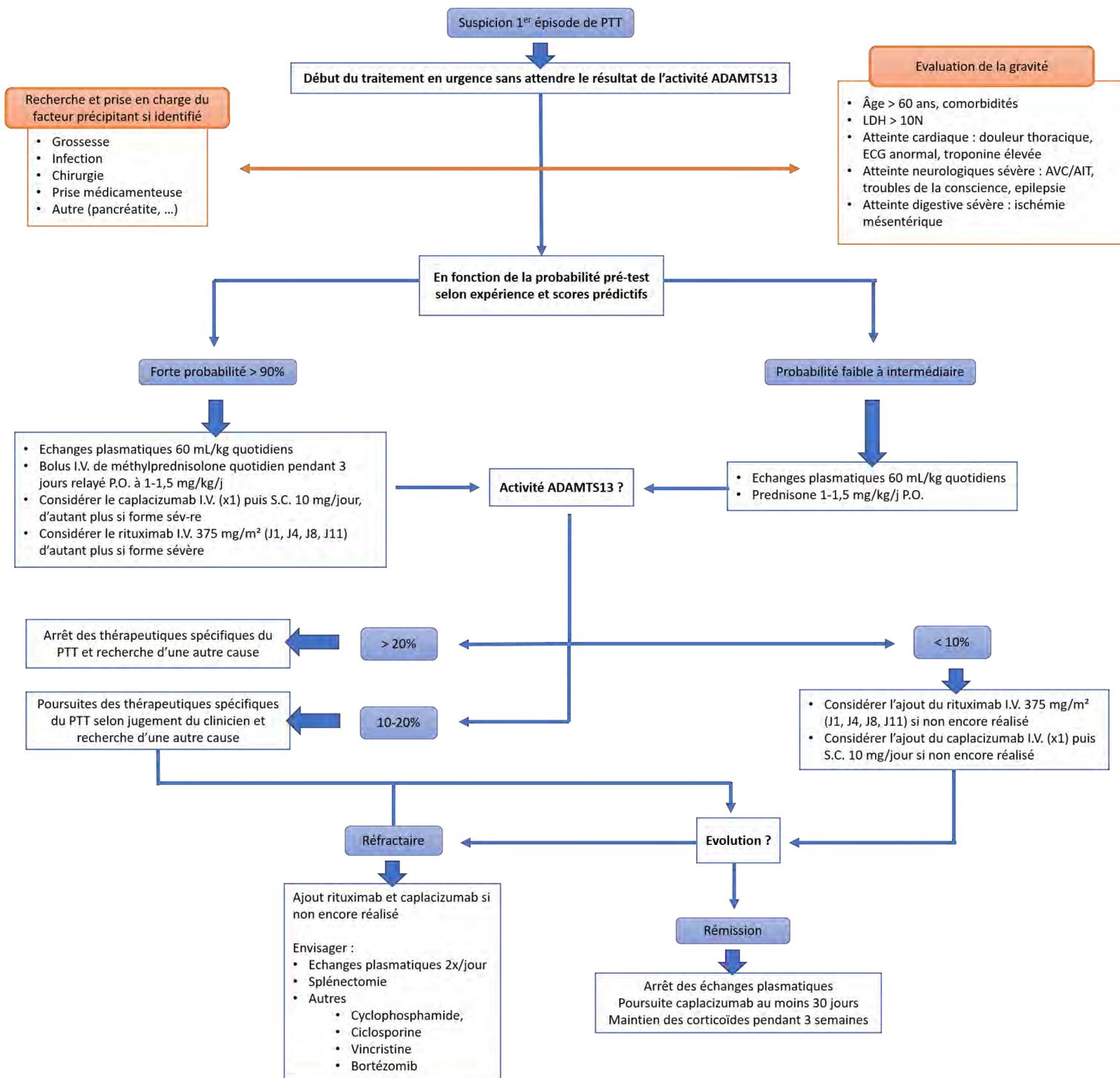


Figure 11. Conduite à tenir thérapeutique en cas de suspicion de PTT, adapté de Azoulay *et al.* Crit Care Med 2019 et Zheng *et al.* J Thromb Haemost 2020 (147,150)

Evolution

Terminologie

Il a été établi des définitions précises des différentes terminologies d'évolutions et de sévérité possibles au cours du PTT (31,147) :

- **Forme sévère** : atteinte significative d'organe (notamment cardiaque et neurologique) ou patient à fort risque de décès (cf partie Evolution section Mortalité).
- **Rémission** : normalisation du taux de plaquettes (> 150 G/ L) pendant au moins 48 h, associée à un arrêt de l'hémolyse et une résolution des signes de souffrance ischémique ou stabilisation en cas de séquelle.
- **Rémission durable** : persistance d'un taux de plaquettes > 150 G/L pendant au moins 30 jours, sans réapparition d'une hémolyse ou occurrence de nouveaux signes de souffrance ischémique.
- **Réfractaire** : persistance d'une thrombopénie < 50 G/L et de LDH élevés ($> 1,5$ N), malgré au moins 5 séances d'échanges plasmatiques. Le caractère réfractaire sera considéré comme sévère si la thrombopénie persiste < 30 G/L.
- **Exacerbation** : baisse du taux de plaquettes < 150 G/L, associée à une augmentation des LDH, avec ou sans réapparition de signes cliniques, dans le mois suivant la rémission nécessitant la reprise des échanges plasmatiques.
- **Rechute** : baisse du taux de plaquettes < 150 G/L, associée à une augmentation des LDH, avec ou sans réapparition de signes cliniques, survenant plus d'un mois après l'obtention de la rémission, nécessitant la reprise des échanges plasmatiques.

Ces éléments sont importants pour standardiser les données de la littérature afin d'homogénéiser et d'améliorer la recherche sur le plan international. Il est à noter que de nouvelles recommandations de standardisation ont été publiées tout récemment. Elles se basent sur l'évolution de l'activité de l'ADAMTS13, au lieu de l'évolution du taux de plaquettes, et intègrent les nouvelles données du caplacizumab. Cependant, la pertinence de ces dernières terminologies d'évolution restent à confirmer par des études de validation sur des cohortes prospectives (196).

Pronostic

Mortalité

Après une amélioration majeure du pronostic vital dans les années 1990 avec l'avènement des échanges plasmatiques, la mortalité stagnait aux alentours de 10 % jusqu'à l'ère du caplacizumab (62–65). Elle montait jusqu'à 30 % en cas de forme réfractaire aux traitements de première ligne (197). En effet, les décès apparaissent principalement dans la phase précoce de la maladie et les innovations thérapeutiques depuis les années 2000 concernaient en majorité l'optimisation de la pression immunosuppressive, ce qui n'influence pas l'évolution initiale de la maladie. En revanche, le caplacizumab agit directement sur le mécanisme de formation des micro-thrombus en cause dans le PTT dans le but d'améliorer les conséquences précoces de la maladie. Les essais TITAN et HERCULE ont objectivé un taux de mortalité de respectivement 0 % et 1 % dans le groupe caplacizumab (172,173). Une étude française multicentrique de 2021 sur une cohorte de 90 patients avec un épisode aigu de PTT auto-immun a objectivé un taux de mortalité de seulement 1 %, avec un traitement associant échanges plasmatiques, rituximab, corticoïdes et caplacizumab (175). Ces données sont à confirmer par d'autres études.

Les patients atteints de PTT meurent majoritairement de cause cardiaque et/ou neurologique. La survenue de signes neurologiques ou cardiaques est donc un facteur de risque de décès dans cette maladie (198,199). De plus, il a été bien démontré qu'une troponine I > 0.25 ng/mL, même en l'absence de symptomatologie cardiaque associée (douleur thoracique, modification ECG), est un facteur prédictif de mortalité (200). Il existe d'autres facteurs pronostiques associés à la mortalité dans le PTT : un âge avancé (199,201,202), des LDH élevés > 10 N, reflétant un processus ischémique micro-thrombotique diffus (199,201), le caractère réfractaire de l'épisode aigu (197), le fait que ce soit le premier épisode (117,118), la transfusion de plaquettes (203,204), et l'association du PTT au LES (72,205). Ces éléments sont importants à prendre en compte afin d'envisager un traitement d'emblée plus agressif dans les situations à fort risque de mortalité, même si les recommandations tendent de plus en plus vers un traitement intensif d'emblée sans tenir compte de la sévérité (150).

Rechutes

Au cours du PTT auto-immun, avant l'utilisation du rituximab, environ 40 % des patients expérimentaient une ou de multiples rechutes dans les 10 ans suivant une première rémission (206). Ces rechutes sont liées à la persistance ou à la réapparition d'auto-anticorps anti-ADAMTS13, aboutissant à une diminution de l'activité ADAMTS13 et ses effets que l'on connaît. D'ailleurs, une activité ADAMTS13 < 10 % et un taux significatif d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 au cours du suivi sont des facteurs prédictifs de rechute à court ou moyen terme (95,207,208). De manière moins importante, un groupe sanguin non O et un âge < 25 ans sont également des facteurs prédictifs de rechute (209). Des études plus récentes ont mis en évidence un taux de rechute significativement diminué chez les patients traités par rituximab. Ce taux est de 0 à 15 % à un an selon les études, mais l'effet diminue progressivement à long terme pour retrouver un taux de 30-40 % (166,209–212). L'effet du maintien d'une pression immunosuppressive au long cours par rituximab, en fonction de l'activité ADAMTS13, n'a été que peu évalué (213). Chaque rechute expose les patients à des risques en termes de morbi-mortalité. Cependant, il est important de mentionner qu'une part importante de patients atteints de PTT auto-immun ne feront jamais de rechute, et certains malgré une activité ADAMTS13 effondrée de manière prolongée (214).

En ce qui concerne le PTT héréditaire, le taux de rechute varie grandement selon le type de mutation. Le risque est lié à l'exposition à des facteurs précipitants. Cependant, la prévention est simple et repose sur l'infusion de plasma seul pour apporter l'ADAMTS13 manquant, soit de manière régulière toutes les 2-3 semaines, soit en prévision d'un évènement à risque (grossesse, chirurgie, etc.) (215,216). Le risque de développement d'une allo-réactivité contre l'ADAMTS13, avec une influence sur les infusions de plasma, reste exceptionnel chez ces patients (66,217).

Long terme

Même en cas de rémission prolongée sans rechute, les patients ayant un PTT (toute origine confondue) ont une espérance de vie réduite par rapport à la population générale. En effet, ces patients sont davantage à risque d'avoir une hypertension artérielle et décèdent principalement de causes cardio-vasculaires (71). Par ailleurs, de manière importante, ils présentent également une qualité de vie altérée à long terme (218). Cela s'explique en partie par un surrisque de manifestations neuropsychologiques chroniques comprenant un état dépressif et des troubles

cognitifs (219–221), possiblement liés aux lésions cérébrales microvasculaires survenues lors des phases aiguës de la maladie. Enfin, de manière notable, les patients atteints de PTT acquis auto-immun présentent un risque significatif de développement d'une maladie auto-immune systémique, principalement un LES et/ou un SSp (222).

Suivi

Les éléments exposés plus haut sur le pronostic des patients atteints de PTT, notamment le risque de rechute et les conséquences à long terme, conduisent à suivre les patients de manière prolongée (147–150).

Le suivi comprend un examen clinique, un bilan biologique standard (numération formule sanguine, bilan d'hémolyse et de la fonction rénale avec ionogramme sanguin) et la mesure de l'activité d'ADAMTS13. Il est initialement rapproché, dans les suites d'un épisode aigu de PTT auto-immun, notamment pour s'assurer de l'absence de rechute précoce et de la bonne tolérance des traitements. En particulier, à la phase très précoce, l'activité ADAMTS13 est primordiale pour orienter la prise en charge. En effet, il peut se discuter une prolongation du caplacizumab ou une intensification des traitements immunosuppresseurs en cas de persistance d'une activité effondrée, pour éviter une récurrence ou une rechute précoce, même si cela n'a été que peu évalué (170). Le suivi s'espace peu à peu pour arriver à un rythme annuel, avec une importance particulière portée sur la prévention du risque cardio-vasculaire, sur la vigilance quant à la survenue possible d'une connectivite, et sur le dépistage des troubles dépressifs et troubles cognitifs par évaluation psychiatrique et neuropsychologique. Par ailleurs, l'éducation des patients est primordiale et porte notamment sur les signes d'alerte qui doivent faire penser à une rechute (fatigue, purpura, urines foncées, etc.) et amener à réaliser une biologie en urgence. L'apparition, même minime, d'une thrombopénie à la biologie doit amener à débiter des échanges plasmatiques en urgence, précédés d'un prélèvement pour évaluation de l'activité ADAMTS13. En l'absence de signes de MAT, la détection d'une activité ADAMTS13 < 10 % à l'occasion du suivi systématique doit faire discuter un traitement préventif par rituximab pour prévenir le risque de rechute.

Pour ce qui est du PTT héréditaire, les modalités de suivi sont un peu différentes. Un suivi régulier prolongé reste indispensable mais ne comprendra qu'un examen clinique, associé à une biologie, pour dépister l'apparition d'une MAT. L'activité ADAMTS13 est constamment diminuée, son suivi est donc inutile. L'éducation se porte également sur les situations à risque de poussée de la maladie (grossesse, infection,

chirurgie, traumatisme, consommation importante d'alcool, etc.). En cas de signes clinico-biologiques de MAT, les patients avec un PTT héréditaire doivent recevoir en urgence une infusion de plasma. Les échanges plasmatiques sont réservés aux situations avec facteur précipitant majeur.

Perspectives

Diagnostic

L'un des points majeurs concerne l'amélioration de la reconnaissance du tableau évocateur de PTT. Malgré la rareté de cette maladie, l'importance de la rapidité du diagnostic et de l'urgence de la mise en place des traitements que l'on sait efficaces justifient de sensibiliser des cliniciens aux signes clinico-biologiques de cette maladie (223).

L'autre point important à améliorer porte sur les modalités d'évaluation de l'activité ADAMTS13. L'objectif est d'obtenir une meilleure rapidité d'accès aux résultats de cette analyse, afin de pouvoir initier les traitements de phase aiguë du PTT, que sont les échanges plasmatiques, mais également le caplacizumab, après confirmation diagnostique, ces traitements, par ailleurs onéreux, n'étant pas dénués de risque. Plusieurs travaux ont rapporté de bonnes performances de nouvelles techniques de mesure de l'activité de l'ADAMT13, plus accessibles. Elles ont d'ailleurs l'avantage d'être moins sujettes au risque de faux résultats (224,225). Les effets de leur généralisation restent à évaluer.

Thérapeutique

Optimisation du schéma thérapeutique

Tout d'abord, il n'existe pas de critères bien établis d'arrêt du caplacizumab dans la prise en charge d'un PTT en phase aiguë. De plus, l'évaluation de l'utilisation du rituximab au long cours, en fonction de l'activité ADAMTS13, dans la prévention des rechutes, est à approfondir. Enfin, la relation entre le devenir à long terme des patients et la prise en charge initiale du PTT n'a été que peu étudiée.

La poursuite des études cliniques est primordiale afin de perfectionner nos connaissances, notamment sur les facteurs prédictifs de sévérité et de devenir à long terme, afin d'optimiser l'utilisation des traitements déjà disponibles (226).

N-Acétylcystéine

L'acétylcystéine est un acide aminé non essentiel qui stimule la production de glutathion, un composé antioxydant. Plusieurs études ont rapporté l'efficacité du N-acétylcystéine chez des patients atteints de PTT acquis réfractaires (227–229). Son action anti-thrombotique reposerait sur la cassure des ponts disulfures du FvW au niveau de son domaine A1, entravant sa fixation à la gp1b des plaquettes (230). Ce médicament gagne en intérêt et est actuellement en cours d'évaluation. Il est globalement très bien toléré.

ADAMTS13 recombinant

Comme dit précédemment, la plasmathérapie au cours du PTT a pour but de pallier un déficit d'activité en ADAMTS13 en apportant, via le plasma, une enzyme fonctionnelle. Cependant, le plasma est un produit dérivé du sang qui est une ressource rare dont l'approvisionnement s'appuie sur le don de sujets sains. De plus, la réalisation des échanges plasmatiques n'est pas sans risque (152).

Un ADAMTS13 recombinant (ADAMTS13r) a été développé ces dernières années dans le but de surseoir à l'utilisation de plasma, notamment dans le PTT héréditaire. Une étude préliminaire sur un nombre limité de malades a montré un bon profil d'efficacité et de sécurité de l'ADAMTS13r. Il a été objectivé une demi-vie de 53 heures, ce qui est comparable à celle de l'ADAMTS13 naturelle plasmatique, et une absence de développement d'anticorps anti-ADAMTS13r (231). Un essai clinique à plus large échelle est en cours (clinicaltrials.gov : NCT03393975).

Par ailleurs, ce traitement présente un intérêt dans le PTT auto-immun en remplacement des échanges plasmatiques. En effet, on imagine une possible action de saturation des auto-anticorps anti-ADAMTS13 se rajoutant à son action de clivage du FvW ultralarge en polymères de plus petites tailles. Il serait associé aux thérapies immunosuppressives qui ont pour but de stopper les mécanismes auto-immunitaires en cause dans cette forme du PTT (226).

Rationnel de l'étude

Malgré les efforts réalisés, la morbi-mortalité reste encore significative dans le PTT auto-immun, notamment dans la phase très précoce de la maladie. L'une des causes potentielles est le retard à l'initiation des thérapeutiques spécifiques du PTT, notamment les échanges plasmatiques. En effet, cette pathologie est très rare et donc peu connue des praticiens de première ligne. Et, lorsque la maladie est suspectée, le diagnostic n'est confirmé que plusieurs jours plus tard, avec le rendu du résultat de l'activité ADAMTS13 < 10 %. La décision d'initiation de traitement repose donc sur des signes clinico-biologiques non spécifiques que nous avons vus précédemment, et sur l'expérience du praticien.

Comme déjà expliqué plus haut, avant 2005 et la découverte du rôle de l'ADAMTS13, le PTT auto-immun était noyé dans un vaste spectre regroupant PTT et SHU dans les études cliniques. Il existe peu de données modernes concernant le retard diagnostique dans le PTT auto-immun, en tant qu'entité bien homogène, et ses conséquences sur le pronostic des patients. Deux études multicentriques récentes se sont intéressées à cette problématique. Celles-ci suggèrent qu'un diagnostic légèrement retardé n'a pas d'impact significatif sur la mortalité, mais les données concernant les conséquences neurologiques, élément majeur dans le PTT auto-immun, sont limitées (232,233). De nombreuses études récentes pointent le risque important de troubles neurocognitifs à long terme suivant un épisode aigu de PTT (219–221), dont le lien avec la prise en charge initiale a été suggéré (234).

Le but de notre étude était d'évaluer la fréquence, les déterminants et les conséquences neurologiques à court terme des patients ayant un premier épisode aigu de PTT auto-immun

Méthodes

Patients

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux des patients admis dans le service de médecine interne du CHU de Nantes pour un premier épisode aigu de PTT auto-immun entre 2005 et 2020. La confirmation du diagnostic de PTT auto-immun a été basée sur l'association de signes de MAT (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, souffrance ischémique d'organe) sans autre cause identifiée, associés à un déficit d'activité en ADAMTS13 $< 10\%$ et à la présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 et/ou à l'absence de déficit persistant en ADAMTS13 après traitement. Cette étude est conforme à la Déclaration d'Helsinki, ainsi qu'à la législation et aux autorités françaises sur la protection des données concernant les études rétrospectives (méthodologie de référence MR003).

Collecte des données

Les données épidémiologiques comprenaient le lieu de premier recours, l'âge au moment de l'inclusion, le sexe, le score de comorbidité de Charlson, les antécédents médicaux et les facteurs précipitants s'ils étaient identifiés. Les signes cliniques et les atteintes organiques, lors de la première évaluation hospitalière, ont été enregistrés, notamment les atteintes neurologiques, thoraciques et gastro-intestinales, ainsi que les signes hémorragiques et généraux. Les événements de dysfonction cérébrale ont été extraits des notes cliniques quotidiennes. Des données biologiques ont été recueillies, lors de la première évaluation et au moment du diagnostic, comprenant plaquettes, hémoglobine, réticulocytes, LDH, bilirubine totale, haptoglobine, taux de schizocytes, et créatinine, avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon CKD-EPI. Les données du myélogramme, des anticorps anti-nucléaires (AAN), des anticorps anti-phospholipides (APL) et du test de Coombs direct ont également été recueillies lorsqu'elles étaient disponibles. L'activité d'ADAMTS13 et les anticorps anti-ADAMTS13 ont été testés dans le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Lariboisière à Paris. Tous les traitements administrés, dans un but étiologique, ont été collectés pour chaque patient. Nous avons enfin enregistré les devenir des patients, incluant la première rémission, la durée du séjour en soins intensifs, la durée du séjour à l'hôpital, les séquelles neurologiques et le décès.

Les atteintes d'organe et les signes cliniques ont été définis comme suit. L'atteinte neurologique était définie par la présence de céphalées et/ou d'une dysfonction cérébrale tel qu'un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une crise d'épilepsie et/ou un trouble de la conscience. L'atteinte thoracique correspondait à la présence d'une douleur thoracique, d'une modification des mesures de l'électrocardiogramme, d'une élévation de la troponine (même isolée), d'une insuffisance cardiaque et/ou d'un trouble du rythme cardiaque. L'atteinte gastro-intestinale correspondait à la présence de douleurs abdominales, de nausées et/ou de vomissements. Les signes hémorragiques étaient séparés en trois catégories : cutané, muqueux ou viscéral. Les signes constitutionnels comprenaient la fatigue et/ou la fièvre. La rémission était définie comme une numération plaquettaire supérieure à 150 000/mm³ pendant 48 heures avec résolution de l'hémolyse et amélioration ou stabilisation des lésions d'organe. Le diagnostic a été considéré comme retardé lorsque l'initiation des échanges plasmatiques a débuté plus de 24 heures après la première évaluation hospitalière.

Analyse statistique

Les variables continues ont été décrites comme des médianes avec un intervalle interquartile et les variables catégorielles comme des proportions (%). Les différences entre les groupes pour les données catégorielles ont été évaluées par le test du Chi² de Pearson avec correction systématique de Yale au vu du faible effectif. Lorsque le nombre théorique attendu dans le tableau de contingence était ≤ 5 , le test exact de Fisher a été utilisé. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des données continues. Pour analyser l'apparition de dysfonctions cérébrales et de rémissions au cours du temps, des courbes de survie ont été obtenues en utilisant le test de Kaplan-Meier et les 2 groupes comparés en utilisant le test du log-rank. Le seuil de significativité utilisé était $p < 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 6.0.

Résultats

Population

Entre 2005 et 2020, 42 patients atteints de PTT auto-immun nouvellement diagnostiqués ont été pris en charge dans notre centre. Quatre patients dont le dossier médical était incomplet ont été exclus et donc 38 patients ont été inclus. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 1**. La première évaluation hospitalière a eu lieu dans notre établissement dans 39 % des cas et dans un autre hôpital dans 61 % des cas. Le délai médian entre le début des symptômes et la première évaluation hospitalière était de 6,5 jours (2-18). Cette dernière a eu lieu dans un service d'urgence dans 26 cas (68 %), en médecine interne dans 5 cas (13 %), en hématologie dans 4 cas (11 %), en gynécologie dans 2 cas (5 %) et en cardiologie dans 1 cas (3 %). Dix-neuf patients (50 %) ont été adressés à l'hôpital suite à la découverte d'un hémogramme anormal, 18 patients (47 %) se sont présentés à l'hôpital pour divers symptômes qui ont conduit à découvrir leurs anomalies hématologiques sur place, et la patiente restante (3 %) a été diagnostiquée dans le contexte du post-partum.

Lors de la première évaluation hospitalière, tous les patients étaient thrombopéniques. Les manifestations hémorragiques, présentes chez 25 patients (66 %), étaient légères ou modérées (principalement un purpura). Le taux d'hémoglobine médian était de 9,7 g/dL (8,9-11,3) et 7 patients (18 %) avaient un taux d'hémoglobine normal. Des symptômes non hémorragiques étaient présents dans 29 cas (76 %) : fatigue dans 20 cas (53 %), douleurs abdominales dans 14 cas (37 %), céphalées dans 7 cas (18 %), fièvre dans 7 cas (18 %), et/ou nausées dans 5 cas (13 %). Un dysfonctionnement cérébral et/ou cardiaque manifeste était cliniquement apparent lors de la première évaluation hospitalière dans 6 cas (16 %) chacun. Parmi les 11 patients (29 %) présentant un taux élevé de troponine, seuls 4 (11 %) avaient des manifestations cardiaques cliniques et/ou électrocardiographiques.

Le dosage de l'haptoglobine, le taux de réticulocytes, le taux de schizocytes et le dosage de la troponine ont été demandés dès la première évaluation hospitalière dans 71 %, 68 %, 71 % et 45 % des cas, respectivement. Une ponction sternale a été effectuée chez 19 patients (50 %), avec un myélogramme systématiquement normal. Le test de Coombs a été réalisé chez 16 patients (42 %) avec un seul positif (3 %), la recherche d'AAN chez 33 patients (87 %) avec 15 au-dessus de 1/80 (39 %), et la

recherche d'APL chez 21 patients (55 %) avec 3 positifs (8 %). L'activité ADAMTS13 était systématiquement inférieure à 10 % et des anticorps anti-ADAMTS13 étaient disponibles pour 29 patients (73 %), positifs dans tous les cas.

Tableau 1

Caractéristiques de la population de l'étude lors de la première évaluation hospitalière

	Total (N = 38)	Diagnostic immédiat (N = 20)	Diagnostic retardé (N = 18)	p
Général				
Age (min - max)	38 (18-75)	36 (27-42)	48 (27-55)	0,11
Femme	26 (68)	13 (65)	13 (72)	0,90
Score de Charlson	0 (0-1)	0 (0-0,25)	1 (0,25-1)	0,005
Situation sous-jacente*	7 (18)	1 (5)	6 (33)	0,04
Facteur précipitant**	3 (8)	0 (0)	3 (17)	0,1
Manifestations cliniques				
Atteinte neurologique	10 (26)	5 (25)	5 (28)	1,0
Céphalées	7 (18)	4 (20)	3 (17)	1,0
Dysfonction cérébrale ⁺	6 (16)	3 (15)	3 (17)	1,0
Atteinte cardiaque	13 (34)	9 (45)	4 (22)	0,18
Atteinte digestive	18 (47)	12 (60)	6 (33)	0,19
Signes hémorragiques	25 (66)	14 (70)	11 (61)	0,81
Score hémorragique ⁺⁺	2.5 (0-4)	3 (0-5)	2 (0-4)	0,79
Signes généraux	23 (61)	12 (60)	11 (61)	1,0
Caractéristiques biologiques				
Plaquettes (G/L)	12 (7-23)	10 (7-14)	19 (9-28)	0,03
Hémoglobine (g/dL)	9.7 (8.9-11.3)	9.5 (8.5-10.5)	10.6 (9-13)	0,15
Anémie^x	31 (82)	19 (95)	12 (67)	0,04
Réticulocytes (G/L) ^d	143 (89-222)	143 (87-217)	142 (108-214)	0,82
Schizocytes (/1000)^d	16 (8-40)	18 (13-42)	6 (5-15)	0,03
Schizocytes < 10/1000	7/27 (26)	2/19 (11)	5/8 (63)	0,01
LDH (UI/L) ^d	1207 (719-1709)	1231 (852-1640)	1182 (480-1857)	0,61
Bilirubine (µmol/L) ^d	34 (24-52)	36 (32-55)	29 (19-43)	0,15
Haptoglobine < 0.1 g/L	27/27 (100)	20/20 (100)	7/7 (100)	1,0
DFGe (mL/min/1.73 m ²) ^d	75 (57-100)	63 (54-100)	85 (67-97)	0,29

LDH = lactate déshydrogénase; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; *connectivite (lupus érythémateux systémique pour 3, connectivite mixte pour 1 et syndrome des anti-synthétases pour 1), traitement immunosuppresseur et hépatite C; **grossesse ou chirurgie; +incluant accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, épilepsie et troubles de la conscience; ++score hémorragique de Khelaff; ^xdéfini par une hémoglobine < 12g/dL chez la femme et = 13g/dL chez l'homme; ^ddonnées manquantes selon les groupes (total/diagnostic immédiat/ diagnostic retardé): réticulocytes (12/1/11), schizocytes (11/1/10), LDH (14/3/11), bilirubine (11/4/7), DFGe (3/1/2).

Fréquence et déterminants du retard diagnostique

Parmi les 38 patients, 18 (47 %) ont eu un diagnostic retardé. Les erreurs diagnostiques étaient le purpura thrombopénique immunologique (PTI) dans 12 cas (72 %), dont le syndrome d'Evans dans 6 cas, une thrombocytopénie induite par l'héparine dans 2 cas (11 %), et une myélodysplasie, une endocardite, un syndrome hémolytique et urémique et un syndrome HELLP syndrome dans 1 cas chacun (6 %). La fréquence du retard diagnostique était constante au cours du temps (2005-2009 : 67 % ; 2010-2015 : 42 % ; 2016-2020 : 42 %, $p = 0,41$).

La comparaison des patients avec ou sans retard diagnostique est rapportée dans le **Tableau 1**. Les patients avec un diagnostic retardé présentaient plus fréquemment au moins une situation sous-jacente susceptible de provoquer une thrombopénie [6 (33 %) vs 1 (5 %), $p = 0,04$] : 1 patient (3 %) avait une hépatite C, 5 patients (14 %) avaient une connectivite, et 2 patients (5 %) recevaient un traitement immunosuppresseur. Il est à noter qu'il y avait 2 patients qui présentaient de manière concomitante 2 situations (connectivite + traitement immunosuppresseur). Un facteur précipitant potentiel a été identifié chez 3 patients (8 %), tous dans le groupe de diagnostic retardé : 2 avaient subi une intervention chirurgicale récente (5 %) et 1 était enceinte (3 %). En ce qui concerne les manifestations cliniques, aucune différence significative n'a été observée. Quant aux résultats biologiques, les patients au diagnostic retardé présentaient plus fréquemment un taux d'hémoglobine normal (33 % vs 5 %, $p = 0,04$) et une thrombocytopénie moins profonde (19 G/L vs 10 G/L, $p = 0,03$). Le dosage d'haptoglobine et la recherche de schizocytes ont été moins fréquemment prescrits dans le groupe de diagnostic retardé (100 % vs 44 %, $p < 0,01$ et 95 % vs 44 %, $p < 0,01$, respectivement). Parmi les 27 patients chez qui une recherche de schizocytes a été effectuée lors de la première évaluation hospitalière, 2 patients (7 %) n'avaient pas de schizocytes détectables (c'est-à-dire 0/1000), 5 patients (19 %) avaient des schizocytes rares (c'est-à-dire entre 1 et 10/1000) et 20 patients (74 %) avaient une numération des schizocytes égale ou supérieure à 10/1000. De plus, les patients ayant un taux de schizocytes $< 10/1000$ étaient significativement plus sujets au retard diagnostique [5/7 (71 %) versus 3/20 (15 %), $p = 0,01$]. En outre, le nombre de schizocytes était corrélé négativement avec le délai de diagnostic ($r = -0,43$ [IC 95 % : -0,70 à -0,04], $p = 0,03$).

Évolution de la maladie avant les échanges plasmatiques

Parmi les 18 patients présentant un retard diagnostique, le délai médian entre la première évaluation hospitalière et le diagnostic était de 5 jours (IQR 3-8, maximum - minimum : 2-51). Des mesures thérapeutiques inappropriées (transfusion de concentré plaquettaire et/ou agonistes de la thrombopoïétine) ont été utilisées chez 50 % de ces patients (contre 20 % dans le groupe diagnostic immédiat, $p = 0,09$). Huit patients (44 %) ont reçu des corticoïdes et 6 patients (33 %) des immunoglobulines intraveineuses. L'évolution dans le temps des paramètres hématologiques est présentée dans la **Figure 1**. Les corticoïdes semblent avoir stabilisé ou amélioré le nombre de plaquettes, mais pas le taux d'hémoglobine.

Parmi les patients avec un diagnostic retardé, un dysfonctionnement cérébral est survenu avant le début des échanges plasmatiques chez 9 patients (50 %). Le dysfonctionnement cérébral s'est manifesté par un AIT ou un AVC chez 7 patients (38 %), une crise d'épilepsie chez 1 patient (6 %) et un trouble de la conscience chez 1 patient (6 %).

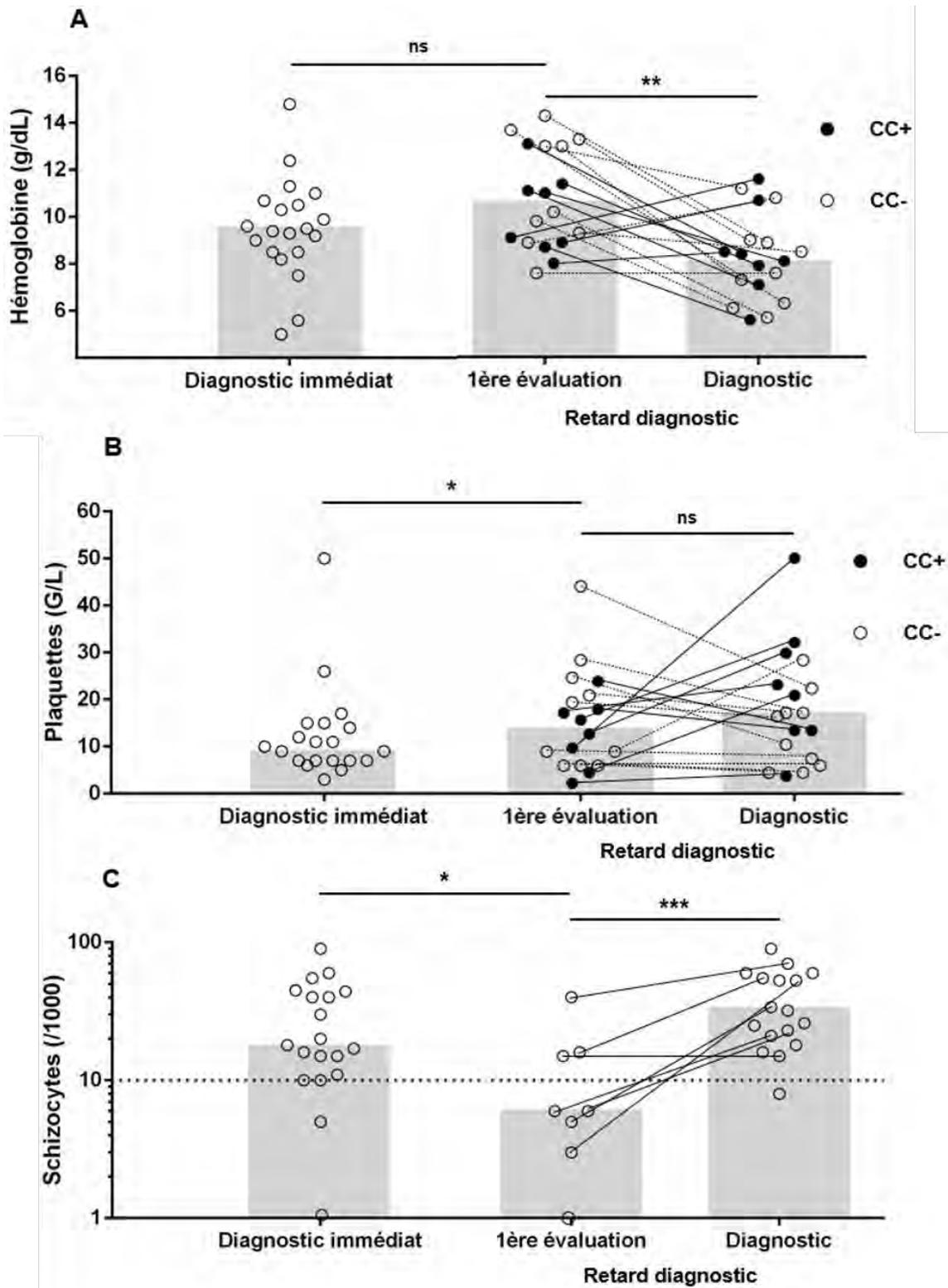


Figure 1. Comparaison et évolution des caractéristiques biologiques. Taux d'hémoglobine (A), numération plaquettaire (B) et taux de schizocytes (C) avant échange plasmatique chez les patients avec un diagnostic immédiat (à gauche) ou tardif (à droite). Les points noirs et traits pleins représentent les patients ayant reçu des corticoïdes (CC) avant le diagnostic de PTT. ns = non significatif ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Impact pronostic du retard diagnostique

Afin d'évaluer l'impact pronostic du retard diagnostique, nous avons comparé le devenir des patients entre les 2 groupes (diagnostic immédiat et retardé). Le taux de mortalité global était de 5 %, avec 1 décès dans chaque groupe : 1 patient avec un diagnostic retardé est décédé en raison d'un PTT réfractaire 20 jours après le début des échanges plasmatiques, et 1 patient avec un diagnostic immédiat, le lendemain de l'admission, peu de temps après le début des échanges plasmatiques.

En dehors de la mortalité, nous avons constaté que 67 % des patients ont développé un dysfonctionnement cérébral dans le groupe de diagnostic retardé, contre 30 % dans l'autre groupe ($p = 0,04$) (**Figure 2A et 2B**). La plupart des événements neurologiques sont survenus dans la semaine suivant la première évaluation hospitalière. Il convient de noter que, parmi les 16 patients (42 %) qui ont souffert d'un dysfonctionnement cérébral, le premier événement est survenu avant le début des échanges plasmatiques chez 12 d'entre eux et pendant la période des échanges plasmatiques chez 4. Les détails concernant les signes de dysfonction cérébrale sont exposés dans le **Tableau 2**. À la sortie de l'hôpital, 2 patients présentaient des séquelles neurologiques, tous les deux dans le groupe de diagnostic retardé : 1 avait une paralysie motrice brachio-faciale avec aphasie et 1 avait une tétraparésie pyramidale avec tremblement, ces derniers étant toujours présents aux dernières nouvelles.

Tableau 2

Devenir neurologique chez les patients avec ou sans retard diagnostic

	Total (N = 38)	Diagnostic immédiat (N = 20)	Diagnostic retardé (N = 18)	p
Manifestations neurologiques*				
Céphalées (%)	16 (42)	7 (35)	9 (50)	ns
Dysfonction cérébrale (%)	18 (47)	6 (30)	12 (67)	*
AVC/AIT [n] ⁺	15 [14]	3 [3]	12 [11]	**
Épilepsie [n] ⁺	6 [4]	3 [1]	3 [3]	ns
Troubles de la conscience [n] ⁺	6 [6]	4 [4]	2 [2]	ns
Pronostic défavorable				
Séquelles neurologiques (%)	2 (5)	0 (0)	2 (11)	ns
Décès (%)	2 (5)	1 (5)	1 (6)	ns
Total (%)	4 (10)	1 (5)	3 (17)	ns

AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire ; *Tous les événements neurologiques jusqu'à la sortie de l'hôpital ; ⁺Nombre d'événements neurologiques [Nombre de patients]. ns = non significatif ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

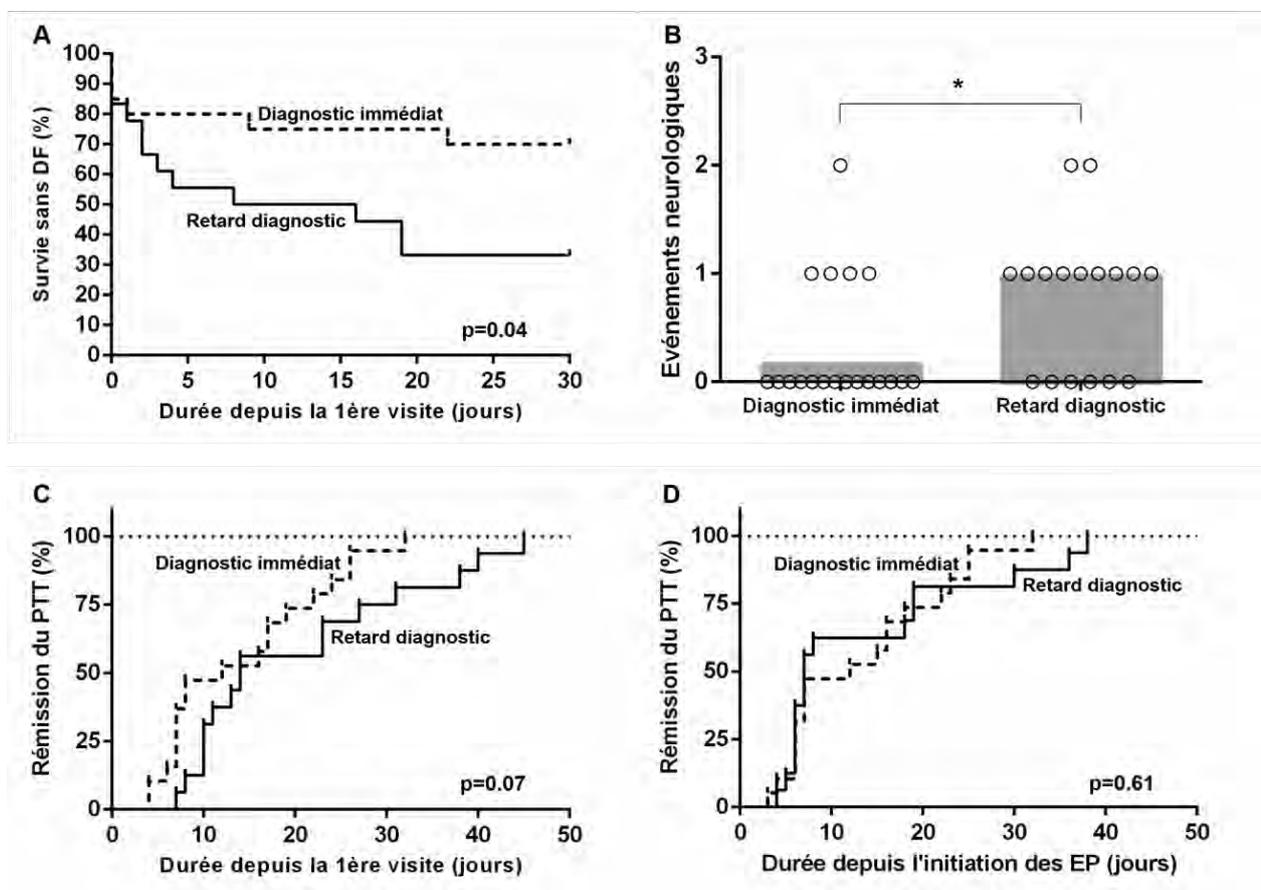


Figure 2. Comparaison du devenir neurologique et de la réponse au traitement. Survie sans dysfonction cérébrale (DF) (A), nombre médian d'événements neurologiques par patient (B) et incidence cumulative de rémissions [C : à partir de la première évaluation hospitalière ; D : à partir du début des échanges plasmatiques (EP)]. * $p < 0,05$.

Les analyses comparatives concernant les autres devenir des patients sont présentées dans le **Tableau 3**. La durée du séjour à l'hôpital était plus longue chez les patients dont le diagnostic avait été retardé (24 vs 30 jours, $p = 0,02$). Le temps médian entre le début des échanges plasmatiques et la rémission était de 7 jours (IQR 7-19) dans la cohorte globale, sans différence entre les 2 groupes. Comme on pouvait s'y attendre, le délai médian entre la première évaluation hospitalière et la rémission avait tendance à être plus long chez les patients ayant reçu un diagnostic tardif (12 vs 14 jours, $p = 0,07$) (**Figure 2C et 2D**). L'utilisation globale des échanges plasmatiques, des corticoïdes, du rituximab et du caplacizumab était similaire dans les 2 groupes.

Tableau 3
Autres paramètres comparatifs

	Total (N = 38)	Diagnostic immédiat (N = 20)	Diagnostic retardé (N = 18)	p
<u>Durée du séjour**</u>				
USI en jours	7 (3-13)	7 (3-14)	7 (5-11)	0,97
Hospitalier en jours	28 (22-35)	24 (17-34)	30 (27-39)	0,02
<u>Traitement du PTT auto-immun</u>				
Plasma frais congelé seul	5 (13)	3 (15)	2 (11)	1,0
Échanges plasmatiques (%)	38 (100)	20 (100)	18 (100)	1,0
Nombre d'EP*	19 (10-29)	16 (11-26)	25 (10-33)	0,3
Corticoïdes	32 (84)	16 (80)	16 (89)	0,76
Rituximab	29 (76)	14 (70)	15 (83)	0,56
Caplacizumab	4 (11)	3 (15)	1 (6)	0,61
Transfusion sanguine (%)	23 (61)	9 (45)	14 (78)	0,052
Nombre de CGR/patient	1.5 (0-2)	0 (0-2)	2 (1-2)	0,07
<u>Autres traitements</u>				
Ig polyvalents intraveineux	6 (16)	0 (0)	6 (33)	0,007
Analogue de la TPO	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0,47
Transfusion plaquettaire (%)	13 (34)	4 (20)	9 (50)	0,09
Nombre de MCP/patient	0 (0-1)	0 (0-0)	0.5 (0-1)	0,06

USI = unité de soins intensifs ; PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique ; EP = échanges plasmatiques ; CGR = culot globulaire rouge ; Ig = Immunoglobulines ; TPO = thrombopoïétine ; MCP = mélange de concentré plaquettaire ; *Depuis la première évaluation hospitalière ; **les deux patients décédés ont été exclus des analyses

Discussion

Comme d'autres MAT, le PTT auto-immun est une maladie rare et mortelle qui peut poser de potentielles grandes difficultés diagnostiques et thérapeutiques. L'efficacité des échanges plasmatiques est connue depuis des décennies, mais notre compréhension du PTT n'a été révolutionnée qu'au début des années 2000, lorsque le déficit acquis sévère en ADAMTS13 a été reconnu comme l'événement pathogène clé et a conduit à disséquer le spectre du PTT/SHU (16,17,22). Cependant, étant donné la variété des causes de MAT et le délai nécessaire pour obtenir la mesure de l'activité de l'ADAMTS13, la décision de recourir au traitement du PTT (échanges plasmatiques, corticoïdes, caplacizumab, rituximab...) chez un patient atteint de MAT repose encore sur une simple évaluation clinico-biologique (148,150,235). Or, les données contemporaines concernant le retard diagnostique dans le PTT auto-immun et ses conséquences sont rares (232,233).

Fréquence du retard diagnostique

Tout d'abord, notre étude a permis de constater que près de la moitié des patients atteints de PTT auto-immun pris en charge dans notre service a été diagnostiquée avec retard entre 2005 et 2020. Cela a eu pour conséquence un retard à l'initiation des échanges plasmatiques chez ces patients avec une médiane de 5 jours. Dans une étude du registre national français des MAT sur 423 patients atteints de PTT acquis, environ 20 % avaient eu un diagnostic initial erroné, aboutissant à un retard diagnostique, avec une médiane de 5 jours également (232). Une autre étude canadienne sur 84 épisodes de PTT acquis concernant 61 patients a mis en évidence un retard d'initiation des échanges plasmatiques > 24 h dans 24 % des cas (233).

Déterminants du retard diagnostique

Le principal diagnostic différentiel dans le groupe diagnostique retardé était le PTI (72 % des cas), intégré ou non à une suspicion d'AHAI dans le cadre d'un syndrome d'Evans. Cette donnée est corroborée par l'étude de Grall *et al* qui avait également retrouvé que l'erreur diagnostique concernait le syndrome d'Evans et le PTI dans respectivement 57 % et 31 % des cas (232). A l'inverse de ce qui est régulièrement mis en avant dans la littérature (31,144,145), la distinction entre le PTT et les autres formes de MAT ne semble donc pas être le problème diagnostique initial principal. Il apparaît plutôt que

les cliniciens ont des difficultés à suspecter le diagnostic de MAT devant un tableau clinico-biologique évocateur, et ensuite à le confirmer.

Suspecter une MAT

Le bilan d'hémolyse et le taux des schizocytes au bilan initial étaient absents chez plus de 60 % des patients au diagnostic retardé. En revanche, ces patients étaient plus fréquemment soumis à un examen de la moelle osseuse (78 % vs 25 %, $p < 0,001$). Ces observations reflètent clairement le manque d'évocation d'une MAT par les cliniciens, et donc d'un PTT.

Quelques éléments d'explication peuvent être envisagés. Tout d'abord, le PTT est une maladie très rare, peu connue par les non spécialistes, en comparaison avec le PTI et l'AHAI. Or, dans notre étude, 68 % des patients étaient pris en charge initialement dans un service d'accueil des urgences, où le PTT est une cause très rare de thrombopénie, et un diagnostic exceptionnel. Cela a pu participer au défaut de reconnaissance de la MAT. Par ailleurs, notre cohorte était semblable à ce qui est décrit dans la littérature (62,64,111–115), et la présentation clinique était similaire entre les patients avec diagnostic immédiat et retardé, notamment les manifestations cardiaques et neurologiques. Cet élément n'a donc probablement pas influencé la réflexion des cliniciens. Cependant, plusieurs symptômes ont eu tendance à être négligés alors que, rétrospectivement, ils semblent difficilement attribuables aux anomalies biologiques en elles-mêmes (maux de tête, nausées, douleurs abdominales, fatigue intense) et reflétaient probablement des signes précoces de dysfonctionnement ischémique d'organe. Ensuite, pour ce qui est de la biologie, sans surprise, l'élément clé était une thrombopénie profonde (12 G/L) et constante, avec tout de même un taux de plaquettes significativement plus élevé chez les patients avec retard diagnostique (19 G/L). En revanche, l'anémie n'était pas toujours présente, et ce de manière significativement plus importante chez les patients avec diagnostic retardé (67 % vs 95 %, $p = 0,04$). Ce dernier élément était également objectivé dans l'étude de Grall *et al* (232). Enfin, les patients qui ont subi un retard diagnostique tendaient à être plus âgés (48 ans vs 36 ans, $p = 0,11$), étaient plus comorbides selon le score de Charlson ($p = 0,005$) et présentaient significativement plus fréquemment une situation sous-jacente potentiellement thrombopénisante (33 % vs 5 %, $p = 0,004$) comme une connectivite (LES surtout), une hépatite C ou une prise d'immunosuppresseur. Ces éléments ont pu favoriser la négligence de certains éléments cliniques (fatigue, nausées, ...) ou biologique (légère anémie) car

possiblement mis sur le compte de pathologies associées. Enfin, comme nous l'avons déjà vu, le PTT auto-immun peut classiquement débiter chez des patients atteints de maladie auto-immune, en premier lieu le LES. Également, un épisode aigu apparaît volontiers à l'occasion d'un facteur précipitant comme une chirurgie ou une grossesse. Ces derniers éléments qui auraient pu augmenter la suspicion de PTT auto-immun, ont eu tendance à brouiller le raisonnement clinique.

Confirmer la MAT

Même lorsqu'une MAT est suspectée, il peut être difficile de la démontrer formellement. Le taux initial de schizocytes était inférieur au seuil de 10/1000 dans 26 % des cas, et ce de manière plus fréquente chez les patients avec retard diagnostique. La faible sensibilité de ce critère pour le diagnostic précoce de PTT est également retrouvé dans l'étude de Grall *et al*, où 38 % des patients étaient initialement en dessous de ce seuil (232). En revanche, nous avons montré que lorsqu'elle était mesurée, l'haptoglobine était systématiquement $< 0,1\text{g/L}$ à la première évaluation hospitalière. Ainsi, un taux d'haptoglobine normal rend le diagnostic de PTT hautement improbable. Cependant, une thrombopénie accompagnée d'un taux d'haptoglobine indétectable peut être observée dans d'autres contextes que les MAT (comme la carence en vitamine B12, le syndrome d'Evans, la résorption d'un hématome, le paludisme, une insuffisance hépatique...) (236).

L'identification des schizocytes sur un frottis sanguin, pierre angulaire du diagnostic de MAT, n'est pas un simple test biologique et dépend beaucoup de l'expérience du biologiste (237). Les schizocytes peuvent être trouvés dans de nombreuses conditions, telles que les infections sévères, la carence en cobalamine, la CIVD, le port d'une prothèse valvulaire cardiaque ou la prise de certains médicaments (238). Le nombre de schizocytes peut être considéré comme normal s'il est inférieur à 2/1000 chez les personnes en bonne santé, à 6/1000 chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et à 4,8/1000 chez les patients dont les valves cardiaques prothétiques fonctionnent normalement (55). Le seuil officiel du taux de schizocytes retenu par l'ICSH dans la MAT est de 10/1000 (sauf dans la MAT associée à une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour laquelle le seuil est de 40/1000) (55). Le fait que les schizocytes représente la principale anomalie morphologique des globules rouges sur le frottis sanguin augmente sa pertinence clinique (238).

Nos données montrent que, dans un contexte clinique évocateur, même un faible taux de schizocytes (1-10/1000) peut jouer un rôle important dans le diagnostic précoce du PTT. Elles illustrent l'importance de la répétition de la recherche de schizocytes, mais elles suggèrent également que les cliniciens devraient être en mesure de prescrire des échanges plasmatiques chez les patients avec un taux faible, voire nul, de schizocytes lorsque le contexte est particulièrement suspect. A noter que l'analyse du frottis sanguin est systématiquement réalisée chez les patients présentant une thrombopénie, afin d'écartier les agrégats plaquettaires pourvoyeurs des fausses thrombopénies. Chez les patients se présentant aux urgences avec une thrombopénie sévère, il serait intéressant d'évaluer l'apport d'une recherche de schizocytes et d'un dosage de l'haptoglobine systématiques. Par ailleurs, la troponine est un excellent marqueur d'ischémie d'organe dans le PTT (200), et devrait être mesurée chez les patients présentant une thrombopénie profonde inexpliquée et une hémolyse, même sans schizocytes détectables.

Impact pronostic du retard diagnostique

La mortalité était similaire entre les groupes diagnostic immédiat et retardé. En revanche, l'apparition d'une dysfonction cérébrale (AIT/AVC, crise d'épilepsie, trouble de la conscience) était beaucoup plus fréquente chez les patients dont le diagnostic a été retardé (67 % vs 30 %, $p = 0,04$). Jusqu'à récemment, peu de données étaient disponibles concernant l'impact clinique du retard thérapeutique dans le PTT auto-immun et se concentraient principalement sur le risque de décès. En 2017, Grall *et al* ont rapporté que, de manière inattendue, les patients atteints de PTT auto-immun mal diagnostiqués (84 sur 423) avaient un taux de survie similaire (12-13 %) (232). En 2020, Sawler *et al* ont analysé 80 épisodes aigus de PTT auto-immuns chez 61 patients et ont constaté que le retard d'initiation aux échanges plasmatiques (> 24 h) avait tendance à être associé à un risque de décès plus élevé qui n'atteignait pas la significativité (aHR = 1,40, IC 95 % = 0,20-9,79). Ils ont également signalé que les échanges plasmatiques retardés (> 24 h) n'étaient associés qu'à une augmentation non significative du risque thrombotique (aHR 2,9, 95 % CI 0,6-12,8) (233). Nos données sont conformes aux connaissances historiques concernant l'évolution des échanges plasmatiques et démontrent l'impact neurologique délétère d'un diagnostic non immédiat. Dans l'ensemble, malgré des données rassurantes concernant la

mortalité, la rapidité du diagnostic, donc du traitement, doit rester un objectif clé dans le cadre du PTT auto-immun.

Par ailleurs, comme déjà évoqué, des données récentes montrent qu'une proportion importante de patients atteints de PTT auto-immun signalent des symptômes cognitifs et une dépression persistante, même très à distance de l'épisode aigu initial (219–221). En outre, une corrélation a été établie entre les manifestations neurologiques initiales, les anomalies de l'IRM cérébrale et les performances cognitives à long terme (234). D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'impact du diagnostic initial et de la prise en charge thérapeutique sur les conséquences neuropsychiatriques à long terme chez les patients atteints de PTT.

Forces et limites de l'étude

Cette étude présente des points forts et des limites. L'un de ses points forts est que, contrairement aux études multicentriques instiguées par les centres de soins tertiaires, il a été possible de collecter de nombreuses données concernant l'évolution clinique et biologique très précoce de nos patients, y compris lors de leur toute première évaluation à l'hôpital. Cela a permis de mettre en lumière les conséquences neurologiques délétères du retard diagnostique. L'une des limites de notre étude est le nombre restreint de patients, ce qui est attendu étant donné la rareté de la maladie et le caractère monocentrique de l'étude. Ce travail souffre également des limites habituelles des études rétrospectives. Nous ne pouvons pas exclure que certains patients PTT auto-immuns non diagnostiqués avec une issue fatale soient passés inaperçus, ce qui ne ferait que renforcer nos conclusions concernant l'impact délétère d'un mauvais diagnostic. De manière importante, les épisodes aigus de PTT auto-immun dans notre étude s'étalent sur une période entre 2005 et 2020. Le pronostic des patients, y compris neurologique, ne reflète donc pas forcément la réalité contemporaine, notamment avec l'avènement du caplacizumab qui concernait seulement 4 patients (11 %) dans notre étude. Enfin, une autre limite est l'absence de certaines données biologiques chez les patients (surtout ceux diagnostiqués avec retard). Cependant, cet élément reflète les pratiques réelles et nous a permis d'identifier des pistes d'amélioration de la pratique clinique.

Conclusion

Malgré les progrès considérables réalisés au cours de ces dernières décennies, la morbi-mortalité reste significative au cours du PTT auto-immun. Nous avons montré que celle-ci peut être en partie influencée par la rapidité de l'initiation des échanges plasmatiques, et donc du diagnostic. Ce dernier repose pour le moment encore sur des critères clinico-biologiques simples, la mesure de l'activité ADAMTS13 étant différée de plusieurs jours. Les cliniciens confrontés aux patients à la présentation initiale de la maladie sont majoritairement non familiarisés. Au-delà de la différenciation du PTT auto-immun avec les autres formes de MAT, la difficulté semble plutôt liée au défaut de suspicion, puis de confirmation de la MAT en elle-même. Des efforts sont à réaliser auprès des praticiens de première ligne, urgentistes et hospitaliers, afin d'améliorer la précocité du diagnostic de PTT auto-immun.

Bibliographie

1. Eli Moschowitz. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1924;24:21-4.
2. Adams RD, Cammermeyer J, Fitzgerald PJ. The neuropathological aspects of thrombotic microangiopathy. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1948;27-8.
3. Gore I. Disseminated arteriolar and capillary platelet thrombosis: a morphologic study of its histogenesis. *Am J Path*. 1950;26:155.
4. Beigelman PM. Variants of the platelet thrombosis syndrome and their relationship to disseminated lupus. *AMA Arch Path*. 1951;51:213.
5. Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Brit Med J*. 1952;2:897.
6. Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:139-59.
7. Rubinstein MA, Kagan BM, Macgillivray MH, Merliss R, Sacks H. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med*. déc 1959;51:1409-19.
8. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. sept 1977;50(3):413-7.
9. Byrnes JJ, Khurana M. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. *N Engl J Med*. 22 déc 1977;297(25):1386-9.

10. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome: Clinical Experience in 108 Patients. *N Engl J Med.* 8 août 1991;325(6):398-403.
11. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, *et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 8 août 1991;325(6):393-7.
12. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, *et al.* Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2 déc 1982;307(23):1432-5.
13. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res.* 1 juin 1985;38(5):469-79.
14. 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.* 15 mai 1996;87(10):4223-34.
15. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 15 mai 1996;87(10):4235-44.
16. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 26 nov 1998;339(22):1578-84.
17. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 26 nov 1998;339(22):1585-94.
18. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, *et al.* Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 4 oct 2001;413(6855):488-94.
19. Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, *et al.* A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem.* oct 2001;130(4):475-80.
20. Remuzzi G. Is ADAMTS-13 deficiency specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? No. *J Thromb Haemost.* avr 2003;1(4):632-4.
21. Tsai H-M. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. *J Thromb Haemost.* avr 2003;1(4):625-31.
22. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt J-D, Alberio L, El-Harake MA, *et al.* ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 1 juill 2003;102(1):60-8.
23. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 15 sept 2001;98(6):1765-72.

24. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15 juill 2002;100(2):710-3.
25. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 7 sept 2017;130(10):1181-8.
26. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. déc 2017 [cité 25 avr 2020];3(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nrdp201720>
27. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 24 oct 2019;381(17):1653-62.
28. Froissart A, Veyradier A, Hié M, Benhamou Y, Coppo P, French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. *Eur J Intern Med*. nov 2015;26(9):659-65.
29. Picod A, Veyradier A, Coppo P. Should all patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura receive caplacizumab? *J Thromb Haemost*. 10 janv 2021;19(1):58-67.
30. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 14 août 2014;371(7):654-66.
31. Scully M, Cataland S, Coppo P, Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, *et al*. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. févr 2017;15(2):312-22.
32. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 25 2017;129(21):2836-46.
33. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. août 2017;390(10095):681-96.
34. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist J-F, *et al*. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis*. janv 2014;63(1):119-23.
35. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, *et al*. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 23 juill 2009;361(4):345-57.
36. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, *et al*. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. mai 2013;45(5):531-6.
37. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, *et al*. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *CJASN*. 5 avr 2019;14(4):557-66.
38. Henry N, Mellaza C, Fage N, Beloncle F, Genevieve F, Legendre G, *et al*. Retrospective and Systematic Analysis of Causes and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies in Routine Clinical Practice: An 11-Year Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:566678.

39. Coppo P. Microangiopathies thrombotiques secondaires. *La Revue de Médecine Interne*. nov 2017;38(11):731-6.
40. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, *et al.* HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. mai 2013;33(4):331-7.
41. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, *et al.* Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. mai 2018;48(3):167-74.
42. Gilardin L, Malak S, Schoindre Y, Galicier L, Veyradier A, Coppo P. [Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies]. *Rev Med Interne*. mai 2012;33(5):259-64.
43. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)*. juill 2012;91(4):195-205.
44. Alhenc-Gelas M, Cabel L, Berger F, Delaloge S, Frenel J-S, Levy C, *et al.* Characteristics and outcome of breast cancer-related microangiopathic haemolytic anaemia: a multicentre study. *Breast Cancer Res*. 19 janv 2021;23(1):9.
45. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, *et al.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 13 mars 2008;358(11):1129-36.
46. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol*. juin 2007;67(6):335-40.
47. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome: Frequency, Clinical Features, and Long-Term Outcomes. *Ann Intern Med*. 18 déc 2001;135(12):1047.
48. Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. *Expert Opin Drug Saf*. mai 2009;8(3):257-60.
49. Husnain M, Gondal F, Raina AI, Riaz IB, Anwer F. Quetiapine Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report and Literature Review. *Am J Ther*. oct 2017;24(5):e615-6.
50. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, *et al.* A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. mai 2015;29(3):191-204.
51. van den Born BJH, Honnebier UPF, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic Hemolysis and Renal Failure in Malignant Hypertension. *Hypertension*. févr 2005;45(2):246-51.
52. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 7 oct 2017;390(10103):1685-99.
53. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. déc 2016;15(12):1120-4.
54. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, *et al.* Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care*. 11 avr 2018;22(1):88.

55. Zini G, d'ONOFRIO G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, *et al.* ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: ICSH RECOMMENDATIONS FOR DETECTION AND QUANTITATION OF SCHISTOCYTES. *International Journal of Laboratory Hematology*. avr 2012;34(2):107-16.
56. Tran PN, Tran M-H. Cobalamin deficiency presenting with thrombotic microangiopathy (TMA) features: A systematic review. *Transfus Apher Sci*. févr 2018;57(1):102-6.
57. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T, *et al.* Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis J*. déc 2018;16(1):14.
58. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martínez A, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Hematology*. juin 1995;70(6):319-23.
59. Vincent F, Costa M-A, Rondeau E. ADAMTS13 and thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 15 nov 2003;102(10):3848-9.
60. Levandovsky M, Harvey D, Lara P, Wun T. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): a 24-year clinical experience with 178 patients. *J Hematol Oncol*. 2008;1(1):23.
61. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. août 2010;84(2):523-38.
62. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, *et al.* Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *British Journal of Haematology*. sept 2008;142(5):819-26.
63. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2013;60(10):1676-82.
64. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, *et al.* Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology*. mai 2016;3(5):e237-45.
65. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, *et al.* Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology*. nov 2016;3(11):e537-46.
66. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, *et al.* Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost*. juill 2011;9 Suppl 1:283-301.
67. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, Langseth ØO, Thorstensen K, Brudevold R, *et al.* High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost*. janv 2016;14(1):73-82.

68. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, *et al.* Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 14 juin 2012;119(24):5888-97.
69. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 10 juill 2014;124(2):211-9.
70. Terrell DR, Motto DG, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN, Vesely SK. Blood group O and black race are independent risk factors for thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe ADAMTS13 deficiency. *Transfusion*. oct 2011;51(10):2237-43.
71. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, *et al.* Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 19 sept 2013;122(12):2023-9; quiz 2142.
72. Sharma P, Gurung A, Dahal S. Connective Tissue Disorders in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Retrospective Analysis Using a National Database. *J Clin Med Res*. 2019;11(7):509-14.
73. Schattner A, Friedman J, Klepfish A. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura as an Initial Presentation of Primary Sjögren's Syndrome. *Clin Rheumatol*. févr 2002;21(1):57-9.
74. Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, *et al.* Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura – favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *British Journal of Haematology*. mai 2011;153(4):515-9.
75. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, *et al.* HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. avr 2010;8(4):856-9.
76. John M-L, Hitzler W, Scharrer I. The role of human leukocyte antigens as predisposing and/or protective factors in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. avr 2012;91(4):507-10.
77. Martino S, Jamme M, Deligny C, Busson M, Loiseau P, Azoulay E, *et al.* Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Black People: Impact of Ethnicity on Survival and Genetic Risk Factors. Remuzzi G, éditeur. *PLoS ONE*. 6 juill 2016;11(7):e0156679.
78. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2730-5.
79. Schwameis M, Schörghofer C, Assinger A, Steiner MM, Jilma B. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost*. juill 2015;113(04):708-18.
80. Arcudi S, Ferrari B, Pontiggia S, Tufano A, Artoni A, Mancini I, *et al.* Prevention of relapse in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura undergoing elective surgery: a case series. *J Thromb Haemost*. mars 2019;17(3):492-8.

81. Jacob S, Dunn B, Qureshi Z, Bandarenko N, Kwaan H, Pandey D, *et al.* Ticlopidine-, Clopidogrel-, and Prasugrel-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A 20-Year Review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost.* 30 oct 2012;38(08):845-53.
82. Thomas MR, McDonald V, Machin SJ, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin therapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* déc 2011;22(8):762-3.
83. Sallée M, Crétel E, Jean R, Chiche L, Bourlière M, Poullin P, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating interferon therapy in chronic C hepatitis. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* févr 2008;32(2):145-6.
84. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood.* 26 mars 2015;125(13):2019-28.
85. Lancellotti S, Sacco M, Basso M, De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts.* 27 nov 2019;10(1):194-208.
86. Zheng XL. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J Thromb Haemost.* juin 2013;11 Suppl 1:11-23.
87. Muia J, Zhu J, Gupta G, Haberichter SL, Friedman KD, Feys HB, *et al.* Allosteric activation of ADAMTS13 by von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 déc 2014;111(52):18584-9.
88. South K, Luken BM, Crawley JTB, Phillips R, Thomas M, Collins RF, *et al.* Conformational activation of ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30 déc 2014;111(52):18578-83.
89. Deforche L, Roose E, Vandenbulcke A, Vandeputte N, Feys HB, Springer TA, *et al.* Linker regions and flexibility around the metalloprotease domain account for conformational activation of ADAMTS-13. *J Thromb Haemost.* nov 2015;13(11):2063-75.
90. Crawley JTB, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood.* 22 sept 2011;118(12):3212-21.
91. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost.* janv 2018;16(1):6-18.
92. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Review of Hematology.* 3 juin 2019;12(6):383-95.
93. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* juill 2003;127(7):834-9.
94. Mannucci PM. Understanding organ dysfunction in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* avr 2015;41(4):715-8.
95. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, *et al.* Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood.* 1 avr 2007;109(7):2815-22.

96. Thomas MR, de Groot R, Scully MA, Crawley JTB. Pathogenicity of Anti-ADAMTS13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *EBioMedicine*. août 2015;2(8):942-52.
97. Klaus C, Plaimauer B, Studt J-D, Dorner F, Lämmle B, Mannucci PM, *et al*. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15 juin 2004;103(12):4514-9.
98. Zheng XL, Wu HM, Shang D, Falls E, Skipwith CG, Cataland SR, *et al*. Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. sept 2010;95(9):1555-62.
99. Luken BM, Turenhout EAM, Hulstein JJJ, Van Mourik JA, Fijnheer R, Voorberg J. The spacer domain of ADAMTS13 contains a major binding site for antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost*. févr 2005;93(2):267-74.
100. Casina VC, Hu W, Mao J-H, Lu R-N, Hanby HA, Pickens B, *et al*. High-resolution epitope mapping by HX MS reveals the pathogenic mechanism and a possible therapy for autoimmune TTP syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 août 2015;112(31):9620-5.
101. Roose E, Schelpe AS, Joly BS, Peetermans M, Verhamme P, Voorberg J, *et al*. An open conformation of ADAMTS-13 is a hallmark of acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. févr 2018;16(2):378-88.
102. Sorvillo N, van Haren SD, Kaijen PH, ten Brinke A, Fijnheer R, Meijer AB, *et al*. Preferential HLA-DRB1*11-dependent presentation of CUB2-derived peptides by ADAMTS13-pulsed dendritic cells. *Blood*. 25 avr 2013;121(17):3502-10.
103. Verbij FC, Turksma AW, de Heij F, Kaijen P, Lardy N, Fijnheer R, *et al*. CD4+ T cells from patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura recognize CUB2 domain-derived peptides. *Blood*. 24 mars 2016;127(12):1606-9.
104. Schneppenheim R, Budde U, Oyen F, Angerhaus D, Aumann V, Drewke E, *et al*. von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood TTP. *Blood*. 1 mars 2003;101(5):1845-50.
105. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat*. janv 2010;31(1):11-9.
106. Mansouri Taleghani M, von Krogh A-S, Fujimura Y, George JN, Hrachovinová I, Knöbl PN, *et al*. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. *Hamostaseologie*. 29 mai 2013;33(2):138-43.
107. Camilleri RS, Cohen H, Mackie IJ, Scully M, Starke RD, Crawley JTB, *et al*. Prevalence of the ADAMTS-13 missense mutation R1060W in late onset adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. févr 2008;6(2):331-8.
108. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, Noris M, Veyradier A, Scully MA, *et al*. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 12 juill 2012;120(2):440-8.
109. Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, *et al*. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost*. sept 2012;10(9):1792-801.

110. Joly BS, Boisseau P, Roose E, Stepanian A, Biebuyck N, Hogan J, *et al.* ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb Haemost.* nov 2018;118(11):1902-17.
111. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, Engelbrecht S, Polizzotto MN, *et al.* Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry: Australian TTP/TMA registry (2009-2014). *Internal Medicine Journal.* janv 2016;46(1):71-9.
112. Mancini I, Pontiggia S, Palla R, Artoni A, Valsecchi C, Ferrari B, *et al.* Clinical and Laboratory Features of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Fourteen Years of the Milan TTP Registry. *Thromb Haemost.* mai 2019;119(5):695-704.
113. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 Patients with Thrombotic Microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med.* 2010;49(1):7-15.
114. Jang MJ, Chong SY, Kim I-H, Kim J-H, Jung C-W, Kim JY, *et al.* Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol.* févr 2011;93(2):163-9.
115. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 11 avr 2017;1(10):590-600.
116. Lesesve J-F, Fenneteau O, Zini G. Schistocytes: Schistocytes. *Transfusion.* juin 2014;54(6):1459-1459.
117. Alvarez-Larrán A, del Río-Garma J, Pujol M, de la Rubia J, Hernández-Jodra M, Borrell M, *et al.* Newly diagnosed versus relapsed idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a comparison of presenting clinical characteristics and response to treatment. *Ann Hematol.* oct 2009;88(10):973-8.
118. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, *et al.* Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinical Severity of First Episodes and Recurrences of ITP. *British Journal of Haematology.* déc 2010;151(5):488-94.
119. Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gourlain S, Jamme M, Peres K, Benhamou Y, *et al.* Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. *Blood.* 12 déc 2019;134(24):2209-17.
120. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 25 mai 2017;129(21):2829-35.
121. Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *J Clin Med.* 27 nov 2020;9(12).
122. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections. *Expert Review of Hematology.* 2 janv 2017;10(1):99-106.
123. Ashley EA, Pyae Phy A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet.* 21 avr 2018;391(10130):1608-21.
124. El-Dalati S, Cronin D, Shea M, Weinberg R, Riddell J, Washer L, *et al.* Clinical Practice Update on Infectious Endocarditis. *The American Journal of Medicine.* janv 2020;133(1):44-9.

125. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 2 juin 2020;172(11):ITC81-96.
126. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, *et al*. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine*. 3 mars 2015;2(1):e000078-e000078.
127. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
128. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
129. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. oct 2016;42(7):774-9.
130. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644-8.
131. Martin JN, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol*. août 2008;199(2):98-104.
132. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, *et al*. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. mai 2010;21(5):859-67.
133. Ramadan MK, Badr DA, Hubeish M, Itani S, Hijazi H, Mogharbil A. HELLP Syndrome, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura or Both: Appraising the Complex Association and Proposing a Stepwise Practical Plan for Differential Diagnosis. *Journal of Hematology*. 2018;7(1):32-7.
134. Peyvandi F, Palla R, Lotta LA, Mackie I, Scully MA, Machin SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. avr 2010;8(4):631-40.
135. Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S, *et al*. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. déc 2020;42(6):685-96.
136. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol*. avr 2005;129(1):93-100.
137. Kremer Hovinga JA, Mottini M, Lämmle B. Measurement of ADAMTS-13 activity in plasma by the FRETS-VWF73 assay: comparison with other assay methods. *J Thromb Haemost*. mai 2006;4(5):1146-8.
138. 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*. 15 janv 2004;103(2):607-12.
139. Muia J, Gao W, Haberichter SL, Dolatshahi L, Zhu J, Westfield LA, *et al*. An optimized fluorogenic ADAMTS13 assay with increased sensitivity for the investigation of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. août 2013;11(8):1511-8.

140. Meyer SC, Sulzer I, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hyperbilirubinemia interferes with ADAMTS-13 activity measurement by FRETs-VWF73 assay: diagnostic relevance in patients suffering from acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* avr 2007;5(4):866-7.
141. Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga JA, Konetschny C, Herzog A, Koller L, *et al.* Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA). *Thromb Haemost.* févr 2006;95(2):212-20.
142. Vendramin C, Thomas M, Westwood J-P, Scully M. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* juill 2018;2(3):e329-33.
143. Rieger M. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood.* 15 août 2005;106(4):1262-7.
144. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, *et al.* Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *Morty RE, éditeur. PLoS ONE.* 23 avr 2010;5(4):e10208.
145. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, *et al.* Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology.* avr 2017;4(4):e157-64.
146. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, *et al.* ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* oct 2020;18(10):2486-95.
147. On behalf of the Nine-i Investigators, Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, *et al.* Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Medicine.* nov 2019;45(11):1518-39.
148. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* août 2012;158(3):323-35.
149. Coppo P, French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Clin Biol.* sept 2017;24(3):148-53.
150. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, *et al.* ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* oct 2020;18(10):2496-502.
151. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, *et al.* Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 11 avr 2019;133(15):1644-51.
152. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertinchamp R, Malphettes M, *et al.* Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher.* déc 2017;32(6):405-12.
153. Riviere E, Saint-Léger M, James C, Delmas Y, Clouzeau B, Bui N, *et al.* Platelet transfusion and catheter insertion for plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

- and a low platelet count: PLT Transfusion for Catheter Insertion in TTP. *Transfusion*. juill 2015;55(7):1798-802.
154. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, *et al.* Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study: THERAPEUTIC PLASMA AND TTP OUTCOME. *Transfusion*. oct 2015;55(10):2445-51.
 155. Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, *et al.* High-Dose Plasma Infusion versus Plasma Exchange as Early Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic-Uremic Syndrome: *Medicine*. janv 2003;82(1):27-38.
 156. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, *et al.* Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. *Transfusion*. déc 2012;52(12):2525-32; quiz 2524.
 157. The Italian TTP Study Group, Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, *et al.* High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. juin 2010;89(6):591-6.
 158. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, *et al.* Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*. 15 sept 2005;106(6):1932-7.
 159. Jasti S, Coyle T, Gentile T, Rosales L, Poiesz B. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: a report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher*. 2008;23(5):151-6.
 160. Ling HT, Field JJ, Blinder MA. Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 13 cases and review of the literature. *Am J Hematol*. juill 2009;84(7):418-21.
 161. Rubia J de la, Moscardó F, Gómez MJ, Guardia R, Rodríguez P, Sebrango A, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter study. *Transfus Apher Sci*. déc 2010;43(3):299-303.
 162. Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *European Journal of Haematology*. oct 2009;83(4):365-72.
 163. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, *et al.* A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 18 août 2011;118(7):1746-53.
 164. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, *et al.* Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. janv 2012;40(1):104-11.
 165. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 5 mars 2015;125(10):1526-31.

166. Cuker A. Adjuvant rituximab to prevent TTP relapse. *Blood*. 16 juin 2016;127(24):2952-3.
167. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, *et al.* Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol*. déc 2016;91(12):1246-51.
168. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. juin 2010;8(6):1201-8.
169. Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, *et al.* Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood*. 26 sept 2019;134(13):1106-9.
170. Barba C, Peyre M, Galicier L, Cathebras P, Ranta D, Malot S, *et al.* Intensive rituximab regimen in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura can circumvent unresponsiveness to standard rituximab treatment. *Br J Haematol*. janv 2021;192(1):e21-5.
171. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. oct 2005;31(6):456-73.
172. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, *et al.* Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*. 11 févr 2016;374(6):511-22.
173. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, *et al.* Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*. 24 janv 2019;380(4):335-46.
174. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs MJ, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, *et al.* Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. *Blood*. 4 nov 2020;blood.2020007599.
175. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, *et al.* A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 11 févr 2021;137(6):733-42.
176. Goshua G, Sinha P, Hendrickson JE, Tormey C, Bendapudi PK, Lee AI. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 18 févr 2021;137(7):969-76.
177. Beloncle F, Buffet M, Coindre J-P, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, *et al.* Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion*. nov 2012;52(11):2436-44.
178. Ponticelli C, Glassock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol*. déc 2019;32(6):851-70.
179. Schaller M, Vogel M, Kentouche K, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. The splenic autoimmune response to ADAMTS13 in thrombotic thrombocytopenic purpura contains recurrent antigen-binding CDR3 motifs. *Blood*. 27 nov 2014;124(23):3469-79.
180. Veltman GA, Brand A, Leeksa OC, ten Bosch GJ, van Krieken JH, Briët E. The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. mai 1995;70(5):231-6.

181. Kremer Hovinga JA, Studt J-D, Demarmels Biasiutti F, Solenthaler M, Alberio L, Zwicky C, *et al.* Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. mars 2004;89(3):320-4.
182. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JTM, *et al.* Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. sept 2005;130(5):768-76.
183. Beloncle F, Buffet M, Coindre J-P, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, *et al.* Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience: SALVAGE THERAPIES IN SEVERE TTP. *Transfusion*. nov 2012;52(11):2436-44.
184. Luu S, Spelman D, Woolley IJ. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2839-51.
185. Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. mai 2009;84(5):313-4.
186. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, *et al.* An evaluation of ciclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. janv 2007;136(1):146-9.
187. Cataland SR, Wu HM. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: new therapeutic options and their optimal use. *J Thromb Haemost*. juin 2015;13 Suppl 1:S223-229.
188. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion*. janv 2005;45(1):41-9.
189. Li G-Z, Hu Y-H, Li D-Y, Zhang Y, Guo H-L, Li Y-M, *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *Neurotoxicology*. déc 2020;81:161-71.
190. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 Antibody Depletion by Bortezomib in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 3 janv 2013;368(1):90-2.
191. Mazepa MA, Raval JS, Moll S, Ma A, Park YA. Bortezomib induces clinical remission and reduction of ADAMTS13 inhibitory antibodies in relapsed refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. mars 2014;164(6):900-2.
192. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, *et al.* Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. juin 2016;173(5):779-85.
193. Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. oct 2016;95(11):1751-6.
194. Tan CRC, Abdul-Majeed S, Cael B, Barta SK. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clin Pharmacokinet*. févr 2019;58(2):157-68.
195. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, *et al.* Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic

- thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol.* août 2016;97(2):183-91.
196. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, *et al.* Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 8 avr 2021;137(14):1855-61.
 197. Mariotte E, Blet A, Galicier L, Darmon M, Parquet N, Lengline E, *et al.* Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med.* juill 2013;39(7):1272-81.
 198. Peigne V, Perez P, Resche Rigon M, Mariotte E, Canet E, Mira J-P, *et al.* Causes and risk factors of death in patients with thrombotic microangiopathies. *Intensive Care Med.* nov 2012;38(11):1810-7.
 199. Benhamou Y, Assie C, Boelle P-Y, Buffet M, Grillberger R, Malot S, *et al.* Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 1 août 2012;97(8):1181-6.
 200. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, *et al.* Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* févr 2015;13(2):293-302.
 201. Chaturvedi S, Carcioppolo D, Zhang L, McCrae KR. Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Am J Hematol.* juill 2013;88(7):560-5.
 202. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion.* juin 2016;56(6):1451-8.
 203. Benhamou Y, Baudel J-L, Wynckel A, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, *et al.* Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* juin 2015;90(6):E127-129.
 204. Yoshii Y, Fujimura Y, Bennett CL, Isonishi A, Kurumatani N, Matsumoto M. Implementation of a rapid assay of ADAMTS13 activity was associated with improved 30-day survival rate in patients with acquired primary thrombotic thrombocytopenic purpura who received platelet transfusions. *Transfusion.* août 2017;57(8):2045-53.
 205. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost.* 2009;102(08):371-8.
 206. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 25 févr 2010;115(8):1500-11; quiz 1662.
 207. Jin M, Casper TC, Cataland SR, Kennedy MS, Lin S, Li YJ, *et al.* Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol.* mai 2008;141(5):651-8.
 208. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, *et al.* ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* févr 2008;93(2):232-9.

209. Sun L, Mack J, Li A, Ryu J, Upadhyay VA, Uhl L, *et al.* Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 14 mai 2019;3(9):1512-8.
210. Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, *et al.* Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 10 juill 2014;124(2):204-10.
211. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 16 juin 2016;127(24):3092-4.
212. Westwood J-P, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, *et al.* Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 27 juin 2017;1(15):1159-66.
213. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, Roose E, Provôt F, Galicier L, *et al.* Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 15 nov 2018;132(20):2143-53.
214. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Clinical importance of ADAMTS13 activity during remission in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 27 oct 2016;128(17):2175-8.
215. Kovarova P, Hrdlickova R, Blahutova S, Cermakova Z. ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Clin Apher.* févr 2019;34(1):13-20.
216. Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, Della Pasqua O, Scully M. Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* janv 2019;17(1):88-98.
217. Raval JS, Padmanabhan A, Kremer Hovinga JA, Kiss JE. Development of a clinically significant ADAMTS13 inhibitor in a patient with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* janv 2015;90(1):E22.
218. Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* janv 2009;49(1):118-24.
219. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, *et al.* Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura: Depression and Cognitive Impairment Following TTP. *Am J Hematol.* août 2015;90(8):709-14.
220. Falter T, Schmitt V, Herold S, Weyer V, von Auer C, Wagner S, *et al.* Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura: DEPRESSION AND COGNITIVE DEFICITS IN TTP. EDITORIAL. mai 2017;57(5):1152-62.
221. Riva S, Mancini I, Maino A, Ferrari B, Artoni A, Agosti P, *et al.* Long-term neuropsychological sequelae, emotional wellbeing and quality of life in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* juill 2020;105(7):1957-62.

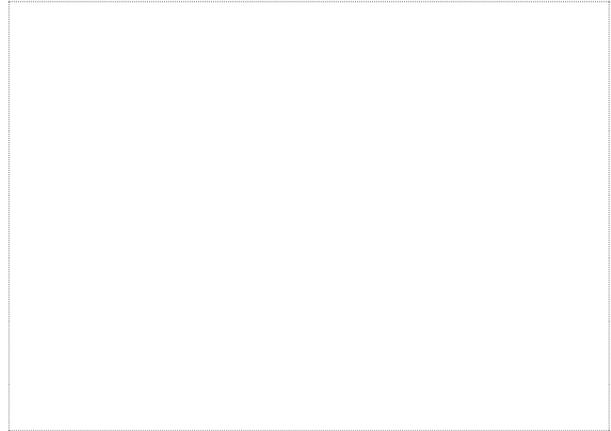
222. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, *et al.* Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine*. oct 2015;94(42):e1598.
223. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. janv 2019;3(1):26-37.
224. Valsecchi C, Mirabet M, Mancini I, Biganzoli M, Schiavone L, Faraudo S, *et al.* Evaluation of a New, Rapid, Fully Automated Assay for the Measurement of ADAMTS13 Activity. *Thromb Haemost*. nov 2019;119(11):1767-72.
225. Stratmann J, Ward J-N, Miesbach W. Evaluation of a rapid turn-over, fully-automated ADAMTS13 activity assay: a method comparison study. *J Thromb Thrombolysis*. oct 2020;50(3):628-31.
226. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. janv 2019;3(1):26-37.
227. Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, *et al.* Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion*. mai 2014;54(5):1221-4.
228. Cabanillas G, Popescu-Martinez A. N-Acetylcysteine for Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: More Evidence of a Promising Drug. *Am J Ther*. oct 2016;23(5):e1277-1279.
229. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2016;41(4):678-83.
230. Chen J, Reheman A, Gushiken FC, Nolasco L, Fu X, Moake JL, *et al.* N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest*. 1 févr 2011;121(2):593-603.
231. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, *et al.* Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 9 nov 2017;130(19):2055-63.
232. Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wynckel A, Poullin P, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre: GRALL *et al.* *American Journal of Hematology*. avr 2017;92(4):381-7.
233. Sawler D, Parker A, Britto J, Goodyear MD, Sun HL. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thrombosis Research*. sept 2020;193:53-9.
234. Alwan F, Mahdi D, Tayabali S, Cipolotti L, Lakey G, Hyare H, *et al.* Cerebral MRI findings predict the risk of cognitive impairment in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. déc 2020;191(5):868-74.
235. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus

conference on classification, diagnosis, management, and future research: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Clinical Apheresis*. juin 2014;29(3):148-67.

236. Shih AWY, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *Am J Hematol*. avr 2014;89(4):443-7.
237. Lesesve J-F, Lecompte T, Alla F, Fenneteau O, Cynober T, Siest J-P, *et al*. [Reproducibility of the morphological identification of schisocytes and evaluation of non observer-dependent methods]. *Ann Biol Clin (Paris)*. juin 2005;63(3):279-89.
238. Huh HJ, Chung JW, Chae SL. Microscopic schistocyte determination according to International Council for Standardization in Hematology recommendations in various diseases. *International Journal of Laboratory Hematology*. oct 2013;35(5):542-7.

Vu, le Président du Jury,

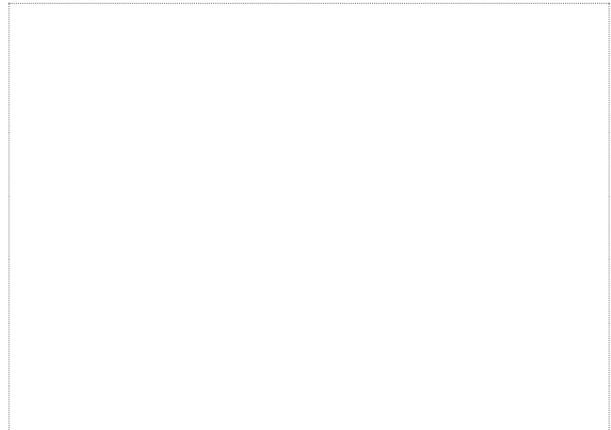
(tampon et signature)



Professeur Mohamed HAMIDOU

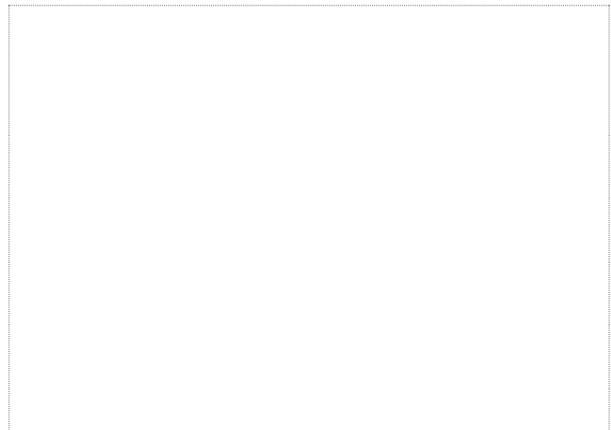
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Docteur Antoine NEEL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Fréquence, déterminants et impact pronostique du retard diagnostique dans le purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun

RESUME

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) auto-immun est une forme rare et mortelle de microangiopathie thrombotique (MAT) nécessitant l'initiation urgente d'échanges plasmatiques dont l'efficacité est connue depuis les années 1990. Cependant, la certitude diagnostique est établie par une activité effondrée de l'enzyme ADAMTS13, élément central de la physiopathologie de la maladie, dont le résultat est malheureusement différé de plusieurs jours. La décision de traitement repose donc encore aujourd'hui sur des signes clinico-biologiques simples. Or, ce travail montre que le retard diagnostique dans le PTT auto-immun est fréquent et a des conséquences délétères, notamment neurologiques, chez les patients. Le principal diagnostic différentiel est le purpura thrombopénique immunologique. Au-delà de la différenciation du PTT auto-immun avec les autres formes de MAT, les difficultés semblent porter sur un défaut de suspicion de la MAT en elle-même. Par la suite, la confirmation de la MAT peut être compliquée, les schizocytes étant un élément biologique de sensibilité insuffisante. Des efforts interdisciplinaires sont nécessaires afin d'améliorer la reconnaissance du tableau évocateur de PTT auto-immun.

MOTS-CLES

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE

RETARD DIAGNOSTIQUE

PRONOSTIC