



**HAL**  
open science

# Purpura thrombotique thrombocytopénique réfractaire : implications cliniques et thérapeutiques

Alice Blet

► **To cite this version:**

Alice Blet. Purpura thrombotique thrombocytopénique réfractaire: implications cliniques et thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01733109

**HAL Id: hal-01733109**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733109>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE DE LORRAINE  
2012

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée

par

**Alice BLET**

le 05 mars 2012

**Purpura Thrombotique Thrombocytopénique Réfractaire :**

**Implications Cliniques et Thérapeutiques**

Examineurs de la thèse :

M. Bruno LEVY	Professeur	Président
M. Alain GERARD	Professeur	Juge
M. Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Juge
M. Eric MARIOTTE	Docteur en Médecine	Juge
M. Pierre PEREZ	Docteur en Médecine	Juge

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

**Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI**  
**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
<b>Asseseurs Relations Internationales</b>	Professeur Jacques HUBERT

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS  
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN  
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY



**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

### **65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

### **66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

### **67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Professeur associé Francis RAPHAEL

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST  
Docteur Arnaud MASSON

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON  
Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

### **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de  
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô  
Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

- **A Monsieur le Professeur Bruno LEVY :**

Professeur de Réanimation Médicale

*Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse,*

*La qualité de votre accueil et de votre enseignement a rendu ma formation particulièrement enrichissante.*

*Merci pour les conseils et le soutien que vous m'avez prodigués pendant toute la durée de mon internat. Merci de m'avoir initié à la recherche fondamentale, de m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mon internat, de m'avoir accordé votre confiance, de vos précieux conseils, de votre esprit de synthèse et de votre bienveillance. J'apprécie votre sens clinique et suis admirative de vos connaissances scientifiques.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.*

- **A Monsieur le Professeur Alain GERARD**

Professeur de Réanimation Médicale

*Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.*

*J'ai pu bénéficier tout au long de mon internat de la richesse de votre enseignement, de votre grande expérience, et de votre pédagogie. Vous m'avez accueilli avec gentillesse, disponibilité et bienveillance.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.*

- **A Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

Professeur de Réanimation Médicale

*Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.*

*Merci pour votre humanité et gentillesse auprès des malades et de chacun dans votre service, pour votre disponibilité et capacité d'écoute, pour votre expérience irremplaçable, votre pédagogie et votre enseignement à toutes heures du jour ou de la nuit, pour m'avoir fait aimer encore plus ma spécialité.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.*

- **A Monsieur le Docteur Eric MARIOTTE**

Docteur en Médecine, Réanimation Médicale

*Vous me faites le grand honneur de diriger et juger cette thèse.*

*Travailler à tes côtés a été très enrichissant et complémentaire, tu as su allier dynamisme, rigueur et bonne humeur. Merci pour ta relecture attentive.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.*

- **A Monsieur le Docteur Pierre PEREZ**

Docteur en Médecine, Réanimation Médicale

*Vous me faites le grand honneur de juger cette thèse.*

*J'ai pu bénéficier tout au long de mon internat de ton expérience tant humaine que médicale.*

*Tu as su te montrer disponible et à l'écoute quand il le fallait.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.*

*A Messieurs les Professeurs SCHLEMMER et AZOULAY, pour leur accueil au sein de leur service où j'ai pu réaliser ce travail.*

*A Monsieur le Professeur MEISTELMAN, pour votre disponibilité et capacité d'écoute, pour vos talents de coordonnateur, pour m'avoir fait confiance, pour avoir aidé les internes de tout temps, pour votre humour, pour votre enseignement et pédagogie reçus tout au long de mon internat.*

*Aux Docteurs PERNY, PEREZ, THIVILIER, CONRAD, BOUSSAT, JACQUES, BARRAUD, NACE pour votre participation à ma formation médicale et votre amitié. J'ai pu apprécier votre présence et votre compétence.*

*Au Docteur TARON, pour m'avoir fait découvrir, aimer et appris ma spécialité.*

*Au Docteur BRABIS-HENNER, pour son dynamisme, son enseignement, ses qualités humaines, et surtout sa bonne humeur !*

*Au Docteur POUREL, pour m'avoir si bien accompagné et encadré tout au long de ces années avec patience et gentillesse, pour ton enseignement et ta pédagogie. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon amitié.*

*Aux Docteurs MARIOTTE, SCHNELL, MOREAU, REUTER, LEMIALE, LENGLINE et CANET pour m'avoir accueilli six mois parmi vous, avoir partagé avec vous des hauts et des bas mais surtout des tonnes de fous rires. Merci pour votre bonne humeur, votre joie de vivre, votre talent, compétence, enseignement, disponibilité et pédagogie.*

*A mes co-internes sans qui rien n'aurait été possible : Claude, Olivier, Arnaud, Maud, Grégory, Yoan, Marc, Stéphanie, Nouria, Caroline, Clément, Marion, Anne-Claire, Sébastien, Nicolas, Olivier, Léa, Marie-alix, Jean-Louis et ceux que j'oublie de citer. Merci pour tous ces moments inoubliables et d'avoir été là pour les bons moments et les moins bons.*

*A ma promo d'origine : Claude, Olivier, Sébastien, Alexandre, Grégoire, Barbara ! , Thomas et Christian. Cinq ans, ça passe vite finalement ! A ma promo d'adoption : Séb, Olivier, Rémi, Geoffrey, Cyril, Cristina, Leslie. Vous avez su me faire une place.*



*Aux IADEs et particulièrement à Catherine R., Romuald F., woody, Maud B.*

*A CDLR, Cathy qui égaye son château. Sa majesté a un cœur en or et gagne à être connue...  
Je n'oublierai pas le 7 septembre.*

*A l'ensemble des équipes de Réanimation Médicale de Brabois et de Central, de Réanimation Chirurgicale de Central, de Réanimation Médicale de l'hôpital Saint-Louis, de la Maternité Sainte-Croix à Metz, des services d'anesthésie du CHU avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont accompagné, soutenu et vu grandir tout au long de l'internat.*

*Au Pr Alexandre MEBAZAA et au Dr Jane-Lise SAMUEL qui me font confiance pour l'avenir et m'accueillent au sein de leurs équipes. Je suis fière et heureuse de venir travailler avec vous. Merci de me donner l'envie de me dépasser, d'aimer encore plus mon métier et de m'ouvrir l'esprit aussi bien humainement que professionnellement.*

## **A ma famille**

*A mes parents, sans qui je ne serais aujourd'hui, ni qui je suis, ni où je suis...*

*Merci de m'avoir appris qu'il fallait croire en ses rêves et se donner les moyens de les réaliser. Merci de m'avoir poussé dans mes choix que je ne regrette pas aujourd'hui ! Merci d'être toujours à mes côtés.*

*A ma mère pour son indépendance et ouverture d'esprit, sa force de caractère et son côté parfois un peu têtu, pour m'avoir appris que tout un chacun est digne de respect et d'intérêt.*

*A mon père pour m'avoir entraîné avec mes frères dans les musées mais finalement m'avoir appris à les aimer, pour m'avoir appris qu'il fallait s'exprimer, défendre et parfois se battre pour ses idées.*

*A mes frères, merci d'avoir été là et d'être là,*

*Loïc pour me lever du canapé en PI, faire la hotline informatique permanente, avoir la tête dans les nuages mais finalement les pieds bien sur terre, pour toujours essayer en vain de nous initier au go...pour manger des chips sous le bus !*

*Cyril pour me rappeler qu'il n'y a pas que les études dans la vie..., qu'il est possible d'être à la fois très professionnel et très fêtard, pour prendre toujours les choses du bon côté et savourer la vie comme elle vient, pour tes blagues nulles mais hilarantes.*

*Les deux pour être si différents, mais toujours présents.*

*A ma grand-mère, Mutti, pour veiller et avoir une attention sur chacun du haut de ses presque 95 ans. Pour faire si bien le lien entre cette nombreuse tribu.*

*A mes cousins et cousines pour ces moments inoubliables, des courses en brouette dans le jardin de Mutti aux « dîner puis goûters de cousins » : Caro, Tim et Magali en particulier avec qui j'ai passé tous mes étés.*

## **A mes amis**

*Aux inconditionnelles, toujours là depuis les années collège : Julie, Sandra et Thiléli. Si différentes et si essentielles, toujours là pour me ramener sur terre. Toujours présentes pour me motiver et donner la pêche. Toutes trois brillantes dans leur domaine et leur singularité, je suis fière de vous les filles ! Le temps peut passer, les lieux de vie changer, l'amitié et les fous rires seront toujours là.*

*Aux « copains de la danse », devenus surtout des amis : Agnès, Aïssatou, Michel et Carole & Nathalie (les p'tites pattes). Plus que la danse, c'est finalement une vraie amitié qui nous lie, chacun avec des trajectoires de vies différentes, mais ça fait toujours du bien de revenir aux sources !*

*Aux copains d'ici et d'ailleurs : Sébastien, Mehdi, Mouhamed, Rahma, Anne-Agathe, Barbara, Judith & Morgane (mes supers sous-colleuses), Sophie et Fx, Julie et Clément, Noémie, Marie-Alix et Antoine, Anne et Guillaume, Maud et David, Alexandra et Hicham, Sébastien, Marcus, Rémi et Stéphanie, Olivier et Amélie, Ferial, Loubina, Malha, Rebecca, Marine, Marion, Anne-Claire, Emilie, Laure et Thibault, Emmanuelle et ceux que j'oublie de citer. Pour tous ces bons moments passés et à venir.*

*A la Commission Jeunes de la SRLF : Nicolas, Vincent, Benjamin, Alexandre, Jean, Sébastien, Bruno, Antoine, Florent, Sylvain, Chantal et aux nouveaux venus : Laetitia, Pierre-Eric, Nicolas, Alexis et Pierre-Marie. Merci pour tous ces supers moments et cette formidable force de travail !*

## SERMENT

*"Au moment d'être admise 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.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

## SOMMAIRE

<b>Table des tableaux</b>	<b>p19</b>
<b>Table des figures</b>	<b>p20</b>
<b>Introduction</b>	<b>p21</b>
<b>Matériel et Méthodes</b>	<b>p24</b>
<i>Patients</i>	<i>p24</i>
<i>Paramètres clinico-biologiques</i>	<i>p24</i>
<i>Traitement</i>	<i>p25</i>
<i>Caractère réfractaire</i>	<i>p26</i>
<i>Prise en charge en réanimation</i>	<i>p26</i>
<i>Devenir</i>	<i>p27</i>
<i>Statistiques</i>	<i>p27</i>
<b>Résultats</b>	<b>p28</b>
<i>Sélection des patients</i>	<i>p28</i>
<i>Caractéristiques démographiques et antécédents</i>	<i>p28</i>
<i>Caractéristiques cliniques et biologiques inaugurales</i>	<i>p28</i>
<i>Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous traitement</i>	<i>p29</i>
<i>Traitements de première intention</i>	<i>p30</i>
<i>Traitements spécifiques des poussées de PTT réfractaire</i>	<i>p30</i>
<i>Devenir des patients</i>	<i>p31</i>
<i>Facteurs associés aux poussées de PTT réfractaire en analyse multivariée</i>	<i>p31</i>
<b>Discussion</b>	<b>p32</b>
<b>Conclusion</b>	<b>p36</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>p37</b>
<b>Annexes</b>	<b>p39</b>

## Table des tableaux

*Tableau 1.* Caractéristiques démographiques et antécédents de 86 patients hospitalisés en Réanimation pour une poussée de PTT. *p40*

*Tableau 2.* Caractéristiques cliniques et biologiques initiales de 86 patients hospitalisés en Réanimation pour une poussée de PTT. *p41*

*Tableau 3.* Impact du caractère réfractaire de la poussée de PTT sur la prise en charge et le pronostic de 86 patients hospitalisés en Réanimation. *p42*

*Tableau 4.* Facteurs associés au PTT réfractaire en analyse multivariée chez 86 patients hospitalisés en Réanimation. *p43*

## Table des figures

- Figure 1.* Evolution du taux de plaquettes sous traitement chez 86 patients atteints de PTT hospitalisés en Réanimation pour une poussée réfractaire ou non-réfractaire. p44
- Figure 2.* Variation du taux de plaquettes entre J1 et J2 de prise en charge chez 86 patients atteints de PTT hospitalisés en Réanimation. p45
- Figure 3.* Evolution du score SOFA sous traitement chez 86 patients atteints de PTT hospitalisés en Réanimation pour une poussée réfractaire ou non-réfractaire. p46
- Figure 4.* Traitements complémentaires administrés chez 86 patients hospitalisés en Réanimation pour une poussée réfractaire ou non-réfractaire. p47
- Figure 5.* Probabilité de PTT réfractaire selon le nombre de facteurs de risque. p48

## Introduction

Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par la formation spontanée dans la microcirculation sanguine de thrombi riches en plaquettes et en facteur Willebrand (FW) responsables d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie de consommation et de signes d'ischémie multiviscérale. [1],[2]

Il s'agit d'une maladie rare (prévalence estimée à trois pour un million), grave et potentiellement mortelle en l'absence de traitement précoce et spécifique. Les sujets atteints sont préférentiellement des femmes. L'âge moyen de la première poussée est 40 ans. [1] Dans près de deux tiers des cas, différentes conditions cliniques (infections, maladies auto-immunes, cancers, prise de médicaments, grossesse, greffe d'organe...) sont associées aux poussées de PTT et potentiellement impliquées dans le déclenchement de la maladie. En dehors de ces circonstances, les poussées sont dites idiopathiques. [3]

La physiopathologie du PTT s'explique par l'accumulation plasmatique de grands multimères de FW. Le FW est une glycoprotéine plasmatique, jouant un rôle clé dans l'hémostase primaire. Il a un très fort pouvoir adhésif pour les plaquettes dans les conditions hémodynamiques associées à des taux de cisaillement élevés du flux sanguin (microcirculation artériolocapillaire). [4, 5] Cette accumulation de FW entraîne la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans les microvaisseaux. Un déficit sévère d'activité de la protéase spécifique de clivage du FW : ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats) explique à lui seul cet excès de multimères. Ceci a permis d'élucider la physiopathologie de ce syndrome chez près de 90 % des malades. [6] Le déficit sévère d'activité d'ADAMTS13 au cours du PTT relève de deux mécanismes, l'un héréditaire par le biais de mutations du gène d'ADAMTS13 (forme pédiatrique), l'autre acquis par le



biais d'auto-anticorps (Ac) anti-ADAMTS13. [7] Ces Ac agissent par inhibition du site catalytique d'ADAMTS13 dans 70 % des cas (détection d'une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS13 *in vitro*, [8, 9]).

Le traitement du PTT est basé sur l'administration en urgence de grands volumes de plasma par l'intermédiaire d'échanges plasmatiques (EP). Les EP permettent un apport exogène d'ADAMT13 fonctionnelle et selon certains auteurs la clairance des multimères de FW de haut poids moléculaire ainsi que des Ac anti-ADAMTS13. La durée du traitement d'un épisode de PTT est souvent de plusieurs semaines, ce qui nécessite plusieurs dizaines de litres de plasma.

La définition de la rémission clinique du PTT la plus largement admise est celle du British Comitee for Standards in Haematology [10] qui associe :

- normalisation de l'examen neurologique,
- remontée du taux de plaquette à plus de 150 G/l,
- normalisation du taux de LDH et un taux d'hémoglobine en hausse.

Pour certains, la disparition des signes cliniques de PTT est indispensable au diagnostic de rémission. Pour d'autres, le lien étroit existant généralement entre signes d'activité clinique et d'activité biologique rend suffisante une définition de la rémission basée sur les paramètres biologiques : d'activité de l'anémie hémolytique (taux d'hémoglobine, présence de schizocytes, haptoglobine, LDH), de la thrombopénie périphérique (taux de plaquettes) et de l'ischémie viscérale (LDH). Ces paramètres sous-tendent imparfaitement la définition du caractère réfractaire.

Le délai de réponse au traitement de première ligne est également sujet à variations entre les différents auteurs : de trois à sept jours selon la définition choisie pour la réponse [11]. La résolution des signes cliniques, s'ils sont présents au diagnostic, est attendue dans les heures

ou les jours suivant l'introduction des échanges plasmatiques. Elle accompagne généralement la réponse biologique, mais peut également survenir de manière dissociée.

L'évolution immédiate du PTT sous traitement peut se faire sous la forme d'épisodes d'exacerbation (flare-up) potentiellement graves dont l'issue est parfois fatale. L'évolution à plus long terme peut se faire vers la chronicité ou la rémission avec ou sans rechute. Le taux de décès est de 10 à 20 %, correspondant à la proportion de formes dites réfractaires et à rechute précoce.

La prise en charge des poussées de PTT réfractaires à un traitement de première ligne bien conduit repose sur une intensification du traitement immunosuppresseur (bolus de corticostéroïdes, Rituximab, Vincristine, Cyclophosphamide...), une intensification des échanges plasmatiques (EP biquotidiens) et/ou la splénectomie. [12-17] Une intensification thérapeutique précoce pourrait au cours des formes de PTT réfractaires résulter en un meilleur pronostic sans que ceci ait pu être démontré de manière prospective.

Il n'existe actuellement aucun élément clinique ou biologique permettant de prédire le pronostic d'un PTT au diagnostic. [18] Un score a été proposé, mais il reste anecdotique. [19]

Le but de cette étude a été de rechercher de manière rétrospective, au sein d'une cohorte de patients atteints de PTT hospitalisés dans un service de réanimation, les facteurs cliniques et biologiques précoces potentiellement associés aux formes sensibles et réfractaires de PTT.

## **Matériel et Méthodes**

### *Patients*

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été une hospitalisation dans le service de Réanimation de l'hôpital Saint Louis pour une poussée de microangiopathie thrombotique de type purpura thrombotique thrombocytopénique traitée par plasmathérapie entre janvier 1997 et janvier 2011. Ont ainsi été exclus de l'étude les patients avec un autre type de syndrome de MAT (SHU en particulier) et les patients avec antécédent de PTT admis en réanimation pour un autre motif qu'une évolutivité de la maladie. Dans le cas où les patients présentaient plusieurs poussées de la maladie durant la période de l'étude, la première poussée a été étudiée.

### *Paramètres clinico-biologiques*

Les observations cliniques, de réanimation et des services médicaux prenant en charge les patients, ont été analysées ainsi que les résultats d'examens complémentaires.

Des paramètres démographiques ont été colligés : âge à l'admission, sexe, taille, poids, ethnie, caractère idiopathique ou non-idiopathique de la poussée de PTT (associé à une grossesse, maladie auto-immune, cancer, infection par le VIH et non-VIH, prise de médicament, greffe). Les antécédents médico-chirurgicaux ont été colligés et classés en différentes catégories : facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, tabac, diabète, dyslipidémie), antécédents ischémiques veineux et artériels, antécédents neuropsychiatriques, antécédents digestifs et antécédents de microangiopathie thrombotique.

Le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic clinique de PTT (correspondant généralement à la date du transfert en réanimation) a été calculé. Les signes cliniques présents au diagnostic clinique de PTT ont été colligés et classés en signes neurologiques (céphalées, confusion, convulsion, aphasie, déficit sensitivo-moteur, coma),

signes néphrologiques (insuffisance rénale aiguë, protéinurie et anomalies du sédiment urinaire), fièvre, signes digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, hémorragie digestive), signes cardiologiques (douleurs thoraciques, modifications ECG, élévation des enzymes cardiaques), signes ischémiques (thrombose macrovasculaire artérielle ou veineuse), signes hémorragiques (hémorragie macroscopique hors syndrome hémorragique cutanéomuqueux). La tension artérielle la plus basse et la diurèse cumulée de J1, J3, J5, J7 ont été colligées à partir des pancartes de surveillance infirmière.

Le délai entre la réalisation du premier bilan biologique et le diagnostic de PTT a été calculé. Les paramètres biologiques ont été colligés à J1, J2, J3, J5 et J7 : numération sanguine, fonction rénale, paramètres d'hémolyse, hémostase et troponine. Si plusieurs bilans biologiques avaient été réalisés au cours d'une même journée, la valeur la plus anormale a été retenue.

Les résultats du dosage d'activité ADAMTS13 [13], de la recherche d'auto-Ac anti-ADAMTS13 (activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS13 par test fonctionnel [20] ou IgG anti-ADAMTS13 par méthode ELISA (IMUBIND ELISA American Diagnostica) et du bilan auto-immun réalisé au cours de l'hospitalisation considérée ont été repris.

Les paramètres recueillis ont permis le calcul du score SOFA à J1, J3, J5 et J7. [21]

### *Traitement*

Concernant le traitement spécifique du PTT, le type (perfusion de plasma ou échange plasmatique), la date du début et de fin de la plasmathérapie ont été relevés. Les volumes cumulés de plasma administrés rapportés au poids à J1, J3, J5, J7 et durant toute la poussée ainsi que le nombre d'échanges plasmatiques réalisés ont été colligés. Les données ont été extraites des dossiers médicaux, du registre des échanges plasmatiques réalisés par le service de l'hôpital Saint Louis et du dossier transfusionnel de l'Etablissement Français du Sang d'Ile

de France. Le délai d'administration, la dose et la durée de la corticothérapie, le délai d'administration d'éventuels traitements anti-hypertenseurs, anti-aggrégants plaquettaires et anti-coagulants (préventif ou curatif) ont été relevés.

### *Caractère Réfractaire*

Le caractère réfractaire de la poussée de PTT a été défini par :

- l'utilisation de traitement(s) autre(s) que la plasmathérapie et la corticothérapie systémique (1mg/kg d'équivalent prednisone)
- le décès rapporté à une évolutivité de la MAT survenant sous traitement standard, avant introduction d'un traitement de 2<sup>o</sup> ligne
- la nécessité d'administrer plus de 15 échanges plasmatiques pour obtenir la rémission (ceci menant habituellement dans notre centre à l'administration d'un traitement de 2<sup>o</sup> intention).

Le motif du caractère réfractaire (absence de réponse clinique ou biologique, apparition de nouvelles anomalies clinico-biologiques, réponse jugée insuffisante ou trop lente) et le délai de recours à ces traitements supplémentaires ont été repris.

### *Prise en charge en réanimation*

La nécessité, le délai et la durée de recours à des suppléances d'organe (ventilation mécanique, catécholamines, épuration extra-rénale, antibiothérapie) ont été colligés. Le délai et la quantité de concentrés de globules rouges et de concentrés plaquettaires reçus ont été repris. La survenue et le délai d'apparition d'évènements nosocomiaux à type d'infection, de thrombose artérielle ou veineuse macrovasculaire, d'évènement cardiologique ou neurologique, d'infection nosocomiale et leur type ont été extraits des dossiers de réanimation.

### *Devenir*

La date retenue pour la rémission de la poussée de PTT a été celle du premier jour sans EP de l'épisode considéré, correspondant au début de l'espacement des EP. Le délai entre le début des EP et la rémission a été calculé.

Le délai entre la fin du traitement de la poussée et la survenue d'une rechute du PTT a été colligé.

Le statut (vivant ou décédé) à la sortie de réanimation, d'hospitalisation et aux dernières nouvelles a été identifié à partir des dossiers médicaux et de la base informatique des comptes rendus de consultation de l'hôpital Saint Louis.

### *Statistiques*

Les variables sont décrites comme des médianes (quartiles) pour les variables continues ou comme nombre (proportions) pour les variables discrètes. Une analyse univariée a permis d'identifier les facteurs associés à l'évolution vers un PTT réfractaire. Une régression logistique multivariée, où ont été introduites toutes les variables avec un  $p < 0.15$  en univarié, a permis d'identifier les facteurs indépendamment associés à l'évolution vers un PTT réfractaire. Compte tenu du nombre de 37 PTT réfractaires, 5 variables ont été introduites dans le modèle multivarié. Un seuil de  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif. Les statistiques ont été effectuées sur le logiciel STATVIEW (ordinateur hospitalier).

## **Résultats**

### *Sélection des patients*

Durant la période considérée, 86 patients correspondant aux critères d'inclusion ont pu être étudiés. Selon les critères choisis pour l'étude, 37 patients présentaient une poussée de PTT réfractaire au traitement de première ligne (43%). Les critères définissant le caractère réfractaire de la poussée de PTT étaient une absence de réponse clinique ou biologique pour 11 patients (29,7%), la survenue d'une exacerbation biologique isolée après une phase d'amélioration (flare-up biologique) pour 14 patients (37,8%) et la survenue d'une exacerbation clinique et biologique (flare-up clinico-biologique) pour 12 patients (32,4%). Parmi les 11 patients avec une absence de réponse au traitement standard, 9 ont reçu des thérapeutiques de 2<sup>o</sup> ligne et 2 ont atteint la rémission sans thérapeutique adjuvante après un nombre important d'EP (respectivement 24 et 57 EP).

### *Caractéristiques démographiques et antécédents*

Les caractéristiques démographiques et les antécédents des 86 patients hospitalisés en réanimation sont résumés dans le tableau 1.

Les patients présentant une poussée de PTT réfractaire étaient plus âgés que ceux présentant une poussée de PTT non-réfractaire (âges médians respectivement 43 ans et 34 ans,  $p = 0,022$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les autres paramètres démographiques et les antécédents entre les 2 groupes.

### *Caractéristiques cliniques et biologiques inaugurales*

Les signes cliniques à l'admission sont résumés dans le tableau 2. Le délai au diagnostic médian (délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic de PTT) était de 4 jours (4 jours contre 5 jours pour les groupes réfractaire et non-réfractaire, ns).

Parmi les signes cliniques présents au diagnostic, seuls les signes cardiologiques étaient plus fréquents chez les patients ayant une forme réfractaire de PTT (24% vs 51%,  $p = 0,0102$ ).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes réfractaire et non-réfractaire en termes de biologie standard au diagnostic (tableau 2). L'activité ADAMTS13 était indétectable chez plus de 80% des patients avec une proportion élevée d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 détectables dans les 2 groupes de patients. Le dosage des IgG anti-ADAMTS13 a été effectué chez 36 patients (19 patients dans le groupe réfractaire et 17 patients dans le groupe non-réfractaire) et le titre médian d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 était 2 fois plus élevé chez les patients présentant une poussée de PTT réfractaire (101 U/l versus 53 U/l,  $p = 0,002$ ).

L'étiologie du PTT était par ordre de fréquence idiopathique (38 patients), associé à une maladie auto-immune (22 patients), post-infectieux (12 patients), associé à l'infection par le VIH (11 patients), associé à une prise de médicament (8 patients), associé à la grossesse ou au post-partum (4 patientes), associé à la greffe de cellules souches hématopoïétique (4 patients) et au cancer (2 patients). Quatorze patients présentaient plus d'une pathologie ou condition associée à la poussée de PTT. Les proportions de ces conditions n'étaient pas différentes entre les groupes réfractaires et non réfractaires.

#### *Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous traitement*

Concernant l'évolution des différents paramètres biologiques sous traitement, seuls les taux de plaquettes différaient entre les groupes réfractaire et non réfractaire à partir de J2 (figure 1). Ainsi, la variation du taux de plaquettes médian entre J1 et J2 était de 16 G/l (IQR 4,5-33) contre 32 G/l (8.3-53.5),  $p = 0.0344$  (figure 2).



### *Traitements de première intention*

L'impact du caractère réfractaire des poussées de PTT sur les traitements reçus, les durées de séjour et le devenir des patients sont illustrés dans le tableau 3. Les patients atteints de PTT réfractaire recevaient un volume médian total de plasma plus élevé (1284,3 litres/kg contre 589,5 litres/kg,  $p = 0,0069$ ) ainsi qu'un nombre médian d'échanges plasmatiques plus important (21 EP contre 11 EP,  $p = 0,0002$ ). Ils étaient également plus souvent et plus massivement transfusés en concentrés de globules rouges (97,3% de patients transfusés avec une médiane de 7 CGR contre 73,5% et 2 CGR,  $p$  respectivement 0,0030 et  $< 0,0001$ ).

Les patients présentant une poussée réfractaire de PTT avaient plus fréquemment reçu une transfusion de plaquettes avant l'admission (32,4% vs 16,3%,  $p = 0,08$ ).

La nécessité de recours à des suppléances d'organes à type de ventilation mécanique, de catécholamines et d'antibiothérapie en cours d'hospitalisation était plus fréquente au cours des poussées de PTT réfractaire comme illustré dans la figure 3. Ceci était reflété par des scores SOFA médians entre les 2 groupes qui différaient à J3, J5 et J7 (figure 3).

### *Traitements spécifiques des poussées de PTT réfractaire*

Un traitement associé à la plasmathérapie et les corticostéroïdes était introduit avec un délai médian de 6 jours (4-10 jours) chez 35 patients avec une poussée de PTT réfractaire (pour mémoire, 2 des 37 patients réfractaires n'ont pas reçu de traitement complémentaire).

Ces traitements incluaient des perfusions de Rituximab pour 21 patients (60%), de Vincristine pour 14 patients (40%), des bolus de corticostéroïdes pour 9 patients (25,7%) et de cyclophosphamide pour 2 patients (5,7%). Neuf patients (25,7%) ont bénéficié d'une splénectomie, 4 (11,4%) ont eu des échanges plasmatiques bi-quotidiens. Plusieurs thérapeutiques étaient associées chez 13 patients (37,1%).

### *Devenir des patients*

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation ainsi que la durée médiane totale d'hospitalisation étaient plus longues pour les patients réfractaires (13 jours (1<sup>er</sup> quartile 6 jours – 3<sup>ème</sup> quartile 21,5 jours) et 29 jours (1<sup>er</sup> quartile 21 jours – 3<sup>ème</sup> quartile 44 jours) contre 5 jours (1<sup>er</sup> quartile 4 jours – 3<sup>ème</sup> quartile 9 jours) et 19 jours (1<sup>er</sup> quartile 12 jours – 3<sup>ème</sup> quartile 24,5 jours) ;  $p$  respectivement 0,0007 et 0,0009).

La survenue de certains évènements indésirables était plus fréquemment observée en cours d'hospitalisation pour les patients avec des poussées de PTT réfractaire. Il s'agissait d'hémorragie macroscopique (37,8% contre 14,2%,  $p = 0,01$ ), de nouveaux évènements neurologiques absents à l'admission (56,8% contre 12,2%,  $p < 0,0001$ ), d'infections nosocomiales (37,8% contre 18,3%,  $p = 0,04$ ). Cette différence n'était pas statistiquement significative pour les fréquences de nouveaux accidents cardiologiques et de thromboses macrovasculaires.

La mortalité observée au cours d'une poussée réfractaire était supérieure à celle d'une poussée non-réfractaire. Tous les patients décédés présentaient une poussée réfractaire de PTT (18,9% de mortalité en réanimation et 21,6% de mortalité hospitalière).

La durée médiane du suivi des patients était de 596 jours (1<sup>o</sup> quartile 162 jours, 3<sup>o</sup> quartile 1718 jours). Une tendance à un nombre plus élevé de rechutes était observée dans le groupe non-réfractaire par rapport au groupe réfractaire (10,2% contre 5,4%)

### *Facteurs associés aux poussées de PTT réfractaire en analyse multivariée*

En analyse multivariée, 4 critères étaient associés avec les poussées de PTT réfractaire. Il s'agissait de l'âge >60 ans, la présence de signes neurologiques à type de céphalées au diagnostic, la présence de signes cliniques ou biologiques d'atteinte cardiaque au diagnostic et le taux de plaquettes au deuxième jour de la prise en charge (tableau 4).

## Discussion

L'interprétation de la littérature concernant les microangiopathies réfractaires est rendue compliquée par l'absence de définition consensuelle des critères de rémission qui sous-tendent celle du caractère réfractaire d'une poussée de PTT.

Pour cette étude rétrospective, une définition opérationnelle clinique de PTT réfractaire a été choisie, basée sur la nécessité d'adjonction d'un traitement supplémentaire à la plasmathérapie, sur la survenue d'un décès attribuable à l'évolutivité de la MAT sous traitement de première intention et sur la nécessité d'administrer plus de 15 échanges plasmatiques pour obtenir la rémission. L'utilisation de cette approche n'a à notre connaissance pas été utilisée et validée sur une cohorte de plus de 80 patients hospitalisés en réanimation.

Cette définition du caractère réfractaire d'une poussée de PTT semble validée par les différences observées dans les caractéristiques cliniques et biologiques inaugurales des patients. En effet, la présence de signes d'atteinte myocardique et neurologique sévère au diagnostic a déjà été rapportée comme un facteur de gravité de PTT et un facteur de risque associé au décès et au développement de formes réfractaires. [22, 23]

La proportion de formes réfractaires plus élevée que celle rapportée dans la plupart des revues publiées repose sur le caractère monocentrique de l'étude. Le service de réanimation de l'hôpital Saint Louis est en effet un des centres de référence pour la prise en charge des microangiopathies thrombotiques graves et accueille ainsi des patients transférés d'autres centres après l'échec d'un traitement de première ligne.

Au sein des paramètres paracliniques présents au diagnostic, les anomalies ECG sont, dans notre étude, plus fréquentes chez les patients avec les formes les plus graves de microangiopathie thrombotique, nécessitant plus volontiers des traitements complémentaires. Ceci était déjà rapporté dans la littérature [24].

La mise en évidence chez les patients réfractaires des titres d'IgG anti-ADAMTS13 les plus élevés confirme les données déjà publiées. Cela semble rationnel puisqu'une réaction dysimmunitaire anti-ADAMTS13 intense doit logiquement nécessiter plus de traitements immunosuppresseurs pour être contrôlée et permettre la rémission. [25] L'absence d'association entre l'activité ADAMTS13 et le caractère réfractaire du PTT est vraisemblablement liée à la sélection d'authentiques PTT dans cette série.

Enfin, l'impact du caractère réfractaire sur la différence d'intensité des traitements mis en œuvre pour obtenir la rémission de la poussée de PTT est bien illustré par les volumes totaux de plasma administrés et les durées d'hospitalisations bien plus importantes pour les patients réfractaires. [26] De même, l'intensité des thérapeutiques adjuvantes (transfusion, antibiothérapie), des suppléances d'organes propres à la réanimation (ventilation mécanique, catécholamines) et des traitements immunosuppresseurs souvent multiples nécessaires chez les patients réfractaires reflète la validité de la définition utilisée dans cette étude pour identifier les formes les plus graves de PTT.

Les signes neurologiques sévères, l'atteinte cardiaque clinique ou biologique, la présence au diagnostic et en cours d'hospitalisation de thromboses et d'hémorragies macroscopiques sont des symptômes objectifs et faciles à recueillir d'évolutivité importante des MAT. Ils sont de longue date reconnus comme associés aux formes les plus sévères de PTT. [2] De même, un âge plus élevé au diagnostic de PTT est objectivé comme un facteur de risque de présenter une forme réfractaire dans notre étude et a déjà été décrit avec notamment un risque de décès plus élevé.

Un autre point fort de cette étude réside dans la sélection drastique des patients inclus, basée sur l'analyse exhaustive de leurs dossiers médicaux, permettant l'identification des syndromes de MAT pouvant mimer la présentation initiale d'un PTT. Il a ainsi été possible d'affirmer le diagnostic de PTT par un dosage d'activité ADAMTS13 indétectable chez la

majorité des malades. Ceci explique probablement l'absence dans cette étude de la corrélation retrouvée par certains auteurs entre cette activité et la réponse des microangiopathies thrombotiques au traitement standard. [27] La qualité de la prise en charge de première intention a pu être vérifiée grâce à l'analyse des dossiers d'hémoaphérèse et des dossiers transfusionnels, permettant un contrôle strict et exhaustif des volumes de plasma perfusés. Ceux-ci étaient bien en accord avec les recommandations généralement admises pour les modalités de plasmathérapie au cours du PTT. [10]

La diversité des types traitements de seconde intention mis en œuvre pour contrôler les poussées de PTT réfractaires ainsi que leur délais d'administration sont bien illustrées dans cette étude. Le Rituximab était l'option thérapeutique la plus souvent utilisée chez les patients inclus dans l'étude. Cette molécule a fait l'objet du nombre le plus important d'études publiées et semble doté d'une efficacité et d'un profil de tolérance à court terme acceptable [28]. Toutefois, les effets indésirables à long terme de son utilisation chez les patients atteints de PTT sont inconnus. Toutes les autres thérapeutiques de seconde intention bien qu'ayant une efficacité démontrée et connue de longue date, exposent les patients à un risque élevé de toxicité et d'infections. [13, 14, 16, 17] Une seconde ligne de traitement standardisée pour la prise en charge des patients qui présentent une poussée de PTT réfractaire pourrait résulter en une meilleure connaissance de l'efficacité relative et du profil de tolérance des différentes modalités mais nécessiterait la mise en place de protocoles multicentriques.

Une limite de ce travail est son caractère monocentrique et rétrospectif. Toutefois, les équipes du centre considéré ont une expertise reconnue dans la prise en charge collégiale des patients atteints de PTT entre les services de réanimation, d'immuno-hématologie et de médecine transfusionnelle. Ceci a constitué une garantie d'homogénéité dans la prise en charge des patients inclus. L'effectif de patients inclus peut sembler modeste. Néanmoins, avec 86 patients atteints de PTT elle constitue l'une des plus importantes séries de la

littérature n'incluant que des malades de réanimation. Ceci s'explique par l'extrême rareté de ce syndrome de MAT (prévalence de l'ordre de 3/1 000 000). [1] De la longue période nécessaire pour inclure un tel nombre de patients a résulté une hétérogénéité dans les thérapeutiques de seconde intention administrées aux patients réfractaires. Des succès ont été rapportés avec chacun de ces traitements au cours du PTT réfractaire ou en rechute. Il est à noter que nous n'avons pas mis en évidence d'effet temps sur la mortalité des patients atteints de formes réfractaires de PTT.

La définition clinique du caractère réfractaire des poussées de PTT utilisée, est bien validée a posteriori par les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des malades illustrées dans cette étude, ceci malgré l'absence de consensus.

L'analyse de cette cohorte de patients nous a permis d'identifier l'âge supérieur à 60 ans, la présence de signes neurologiques et d'atteinte cardiaque à la prise en charge comme facteurs associés à la survenue d'une poussée de PTT réfractaire au traitement de première intention. Nous avons également pu mettre en évidence que le taux de plaquettes diffère dès 24 heures de prise en charge. Ainsi, l'absence d'augmentation des plaquettes dès J2 était fortement associée au développement d'une poussée de PTT réfractaire, alors que les malades n'avaient le plus souvent reçu qu'un seul échange plasmatique et une dose de corticostéroïdes. Ces critères sont simples à recueillir et notre étude plaide pour l'introduction précoce d'un traitement immunosupresseur optimal standardisé (restant à déterminer) après discussion collégiale avec les différents cliniciens et biologistes habitués à la prise en charge des microangiopathies thrombotiques. La validation de ces critères, de même que la détermination du meilleur type de traitement de seconde intention et le temps de son introduction restent à effectuer de manière prospective.

## **Conclusion**

Dans cette étude rétrospective réalisée au sein d'un centre expert dans la prise en charge du PTT, nous avons validé une définition opérationnelle du caractère réfractaire d'une poussée de PTT basée sur des paramètres cliniques inauguraux (âge, atteinte neurologique et cardiaque clinique ou paraclinique) et évolutifs précoces (taux de plaquette dès J2).

En appliquant cette définition à une cohorte de 86 patients, il a été possible de confirmer l'impact majeur du caractère réfractaire sur la mortalité, les durées de traitement et d'hospitalisation ainsi que sur l'intensité des thérapeutiques spécifiques nécessaires au contrôle de la MAT. Nous avons également objectivé un recours plus fréquent aux thérapeutiques de réanimation chez les patients réfractaires, en raison du retentissement du PTT sur les fonctions vitales et de la survenue plus fréquente d'effets indésirables en cours d'hospitalisation. Enfin, nous avons confirmé que le PTT réfractaire est encore associé à une mortalité de l'ordre de 20%.

Il semble justifié d'intensifier précocement la prise en charge des patients atteints de PTT réfractaires selon la définition de cette étude afin d'obtenir un meilleur contrôle de la MAT qui pourrait permettre une réduction de la morbi-mortalité toujours élevée dans cette pathologie. Ceci reste à confirmer de manière prospective et multicentrique.

## Références Bibliographiques

1. Rock, G.A., *Management of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2000. **109**(3): p. 496-507.
2. Sadler, J.E., et al., *Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: p. 407-23.
3. Lammle, B., J.A. Kremer Hovinga, and L. Alberio, *Thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(8): p. 1663-75.
4. Moake, J.L., et al., *Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 1982. **307**(23): p. 1432-5.
5. Tsai, H.M., A. Li, and G. Rock, *Inhibitors of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Clin Lab, 2001. **47**(7-8): p. 387-92.
6. Furlan, M., *Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2003. **1**(2): p. 243-55.
7. Tsai, H.M., *Deficiency of ADAMTS-13 in thrombotic and thrombocytopenic purpura*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(9): p. 2038-40; discussion 2040-5.
8. Studt, J.D., et al., *Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory*. Swiss Med Wkly, 2003. **133**(23-24): p. 325-32.
9. Scheiflinger, F., et al., *Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2003. **102**(9): p. 3241-3.
10. Allford, S.L., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias*. Br J Haematol, 2003. **120**(4): p. 556-73.
11. George, J.N., *Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med, 2006. **354**(18): p. 1927-35.
12. Caramazza, D., et al., *Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura--haemolytic uraemic syndrome*. Blood Transfus, 2010. **8**(3): p. 203-10.
13. Balduini, C.L., et al., *High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study*. Ann Hematol, 2010. **89**(6): p. 591-6.
14. Gutterman, L.A. and T.D. Stevenson, *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine*. JAMA, 1982. **247**(10): p. 1433-6.



15. Nguyen, L., et al., *Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006*. *Transfusion*, 2008. **48**(2): p. 349-57.
16. Bernard, R.P., A.W. Bauman, and S.I. Schwartz, *Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Ann Surg*, 1969. **169**(4): p. 616-24.
17. Allan, D.S., M.J. Kovacs, and W.F. Clark, *Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy*. *Haematologica*, 2001. **86**(8): p. 844-50.
18. Sadler, J.E., *Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Blood*, 2008. **112**(1): p. 11-8.
19. Lara, P.N., Jr., et al., *Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome*. *Am J Med*, 1999. **107**(6): p. 573-9.
20. Obert, B., et al., *Estimation of the von Willebrand factor-cleaving protease in plasma using monoclonal antibodies to vWF*. *Thromb Haemost*, 1999. **82**(5): p. 1382-5.
21. Peres Bota, D., et al., *The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(11): p. 1619-24.
22. Hawkins, B.M., et al., *Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review*. *Transfusion*, 2008. **48**(2): p. 382-92.
23. Druschky, A., et al., *Central nervous system involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Eur Neurol*, 1998. **40**(4): p. 220-4.
24. Gandhi, K., et al., *Cardiovascular manifestations in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience*. *Clin Cardiol*, 2010. **33**(4): p. 213-6.
25. Coppo, P., et al., *Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Br J Haematol*, 2006. **132**(1): p. 66-74.
26. Darmon, M., et al., *Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(8): p. 2127-33.
27. Veyradier, A., et al., *Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases*. *Blood*, 2001. **98**(6): p. 1765-72.
28. Caramazza, D., et al., *Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab*. *Transfusion*, 2010. **50**(12): p. 2753-60.

- Annexes -

## Tableaux

**Tableau 1- Caractéristiques démographiques et antécédents de 86 patients hospitalisés en Réanimation pour une poussée de PTT\***

	Non-Réfractaire (n=49)	Réfractaire (n=37)	p
<u>Démographie</u>			
Age (années)	34 (27-48,5)	43 (35-54,3)	<b>0,0220</b>
Sexe Féminin	35 (71,4%)	28 (75,7%)	0,6595
Ethnie			
Caucase	23 (46,9%)	18 (48,7%)	0,8007
Afrique-Caraïbes	16 (32,7%)	12 (32,4%)	
Maghreb	9 (18,4%)	5 (13,5%)	
Asie	1 (2,1%)	2 (5,4%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 (21,1-26,7)	24,5 (21,3-29,4)	0,8275
<u>Antécédents</u>			
Tabac	15 (30,6%)	15 (40,1%)	0,3388
Diabète	4 (8,1%)	1 (2,7%)	0,2840
Hypertension	8 (16,3%)	10 (27%)	0,2272
Thrombose artérielle	5 (10,2%)	3 (8,1%)	0,7404
Thrombose veineuse	2 (4,3%)	1 (2,7%)	0,7034
Evènement neurologique†	12 (24,5%)	8 (21,6%)	0,7553
Pathologie digestive‡	8 (16,3%)	8 (21,6%)	0,5321
PTT§	4 (8,2%)	5 (13,5%)	0,4223

\* variables nominales exprimées en effectif et pourcentage de l'effectif du groupe entre parenthèses, variables continues exprimées en médianes et 1° quartile - 3° quartile entre parenthèses; p du test Chi<sup>2</sup> pour la comparaison des variables nominales entre les groupes non-réfractaire et réfractaire, p du test U de Mann Whitney pour la comparaison des variables continue; † accident vasculaire cérébral, migraine, épilepsie, infection du système nerveux central ou maladie neuro-dégénérative; ‡ troubles du transit, hépatopathie chronique, maladie ulcéreuse; § purpura thrombotique thrombocytopénique.

**Tableau 2- Caractéristiques cliniques et biologiques initiales de 86 patients hospitalisés en Réanimation pour une poussée de PTT\***

	Non-Réfractaire (n=49)	Réfractaire (n=37)	p
<b>Clinique</b>			
Signes neurologiques	36 (73,5%)	32 (86,5%)	0,1100
Céphalées	6 (12,2%)	6 (16,2%)	
Atteinte sévère†	30 (61,3%)	26 (70,3%)	
Fièvre (> 38,2°C)	16 (32,7%)	10 (27,8%)	0,6298
Insuffisance rénale	31 (63,3%)	24 (64,9%)	0,8784
Signes digestifs	20 (40,9%)	12 (32,4%)	0,4258
Signes cardiologiques	12 (24,5%)	19 (51,4)	<b>0,0102</b>
Thrombose macrovasculaire (artère ou veine)	5 (10,2%)	5 (13,5%)	0,6355
Hémorragie macroscopique	13 (26,5%)	8 (21,6%)	0,5998
Choc	1 (2%)	3 (8,1%)	0,1859
<b>Paramètres biologiques</b>			
Hémoglobine (g/dl)	7,5 (6,4-8,5)	7,9 (6,3-8,9)	0,7725
Réticulocytes (G/l)	125 (79,5-228,3)	141 (96-228)	0,4935
Schizocytes positifs	48 (98%)	37 (100%)	0,3821
Leucocytes (C/ml)	9000 (6125-11300)	10250 (7550-12200)	0,1722
Plaquettes (G/l)	13 (9-34,5)	11 (5,8-20)	0,1226
Urée (µmol/l)	8,3 (5,8-14,6)	10,2 (5,8-22,5)	0,3286
Créatinine (mmol/l)	98 (80,1-150,8)	103 (87-184,8)	0,4173
LDH (U/l)	1925,5 (1421,5-2747)	2200 (1443-3331,3)	0,2183
Haptoglobine indétectable	46 (93,9%)	35 (100%)	0,1360
Bilirubine totale (µmol/l)	37,9 (24,5-68,5)	55,5 (35,5-76,5)	0,1233
Troponine positive (>0,01ng/ml)	15 (41,7%)	16 (57,1%)	0,2191
ECG anormal‡	9 (18,8%)	15 (40,5%)	<b>0,0269</b>
TP (%)	86 (74,8-97)	85 (71,5-92,5)	0,3573
Fibrinogène (g/l)	3,54 (2,9-4,5)	3,1 (2,5-4,1)	0,1395
<b>Etiologie de la poussée de PTT</b>			
PTT Idiopathique	20 (40,9%)	18 (48,6%)	0,4690
Auto-immunité positive§	18 (40%)	13 (39,4%)	0,9569
Activité ADAMTS13 indétectable	34 (82,3%)	28 (84,8%)	0,8236
Auto-anticorps anti-ADAMTS13 détectables	26 (74,3%)	24 (85,7%)	0,2654
Titre d'IgG anti-ADAMTS13 (U/ml)□	53 (37-79,3)	101 (89-101,8)	<b>0,0021</b>

\* variables nominales exprimées en effectif et pourcentage de l'effectif du groupe entre parenthèses, variables continues exprimées en médianes et 1° quartile - 3° quartile entre parenthèses; p du test Chi<sup>2</sup> pour la comparaison des variables nominales entre les groupes non-réfractaire et réfractaire, p du test U de Mann Whitney pour la comparaison des variables continue; † confusion, convulsion, déficit sensitivo-moteur focal, coma; ‡ trouble du rythme, de conduction ou modification du segment ST; § facteur antinucléaire, anti-DNA natif, anti-ECT, facteur rhumatoïde, anti-phospholipide; □ dosage réalisé pour 36 patients (17 réfractaires et 19 non-réfractaires).

**Tableau 3- Impact du caractère réfractaire de la poussée de PTT sur la prise en charge et le pronostic de 86 patients hospitalisés en Réanimation\***

	Non-réfractaire (n=49)	Réfractaire (n=37)	p
<b><u>Traitements standards</u></b>			
Volume de plasma de la poussée (ml/kg)	589,5 (407,4-726,8)	1234,3 (543,1-1541,2)	<b>0,0069</b>
Nombre d'échanges plasmatiques en réanimation	5 (3-7,3)	11 (6-18,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Nombre d'échanges plasmatiques total	11 (8-12)	21 (11,5-25,5)	<b>0,0002</b>
Transfusion en globules rouges	36 (73,5%)	36 (97,3%)	<b>0,003</b>
Nombre de CGR durant l'hospitalisation	2 (2-4)	7 (4,3-15)	<b>&lt;0,0001</b>
<b><u>Evènements indésirables en cours d'hospitalisation</u></b>			
Thrombose macrovasculaire artérielle ou veineuse	11 (22,5%)	10 (27%)	<b>0,6246</b>
Délai (jours)	4 (3,3-5,8)	16,5 (12-22)	<b>0,0025</b>
Hémorragie macroscopique	7 (14,3%)	14 (37,8%)	<b>0,0118</b>
Délai (jours)	7 (4-13,5)	15 (4-18)	<b>0,2183</b>
Evènement neurologique	6 (12,3%)	21 (56,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
Délai (jours)	4 (2,5-5,3)	5,5 (2-9,5)	<b>0,3771</b>
Evènement cardiologique	12 (24,5%)	13 (35,1%)	<b>0,2817</b>
Délai (jours)	3,5 (1,5-4)	3 (2-7)	<b>0,5679</b>
Infection nosocomiale	9 (18,4%)	14 (37,8%)	<b>0,0434</b>
Délai (jours)	5 (1,5-12,5)	9,5 (7-15)	<b>0,2193</b>
<b><u>Durée d'hospitalisation</u></b>			
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	5 (4-9)	13 (6-21,5)	<b>0,0007</b>
Durée totale d'hospitalisation (jours)	19 (12-24,5)	29 (21-44)	<b>0,0009</b>
<b><u>Mortalité</u></b>			
Mortalité en Réanimation	0	7 (18,9%)	<b>0,0015</b>
Mortalité hospitalière	0	8 (21,6%)	<b>0,0006</b>
<b><u>Rechute</u></b>	5 (10,2%)	2 (5,4%)	<b>0,4204</b>

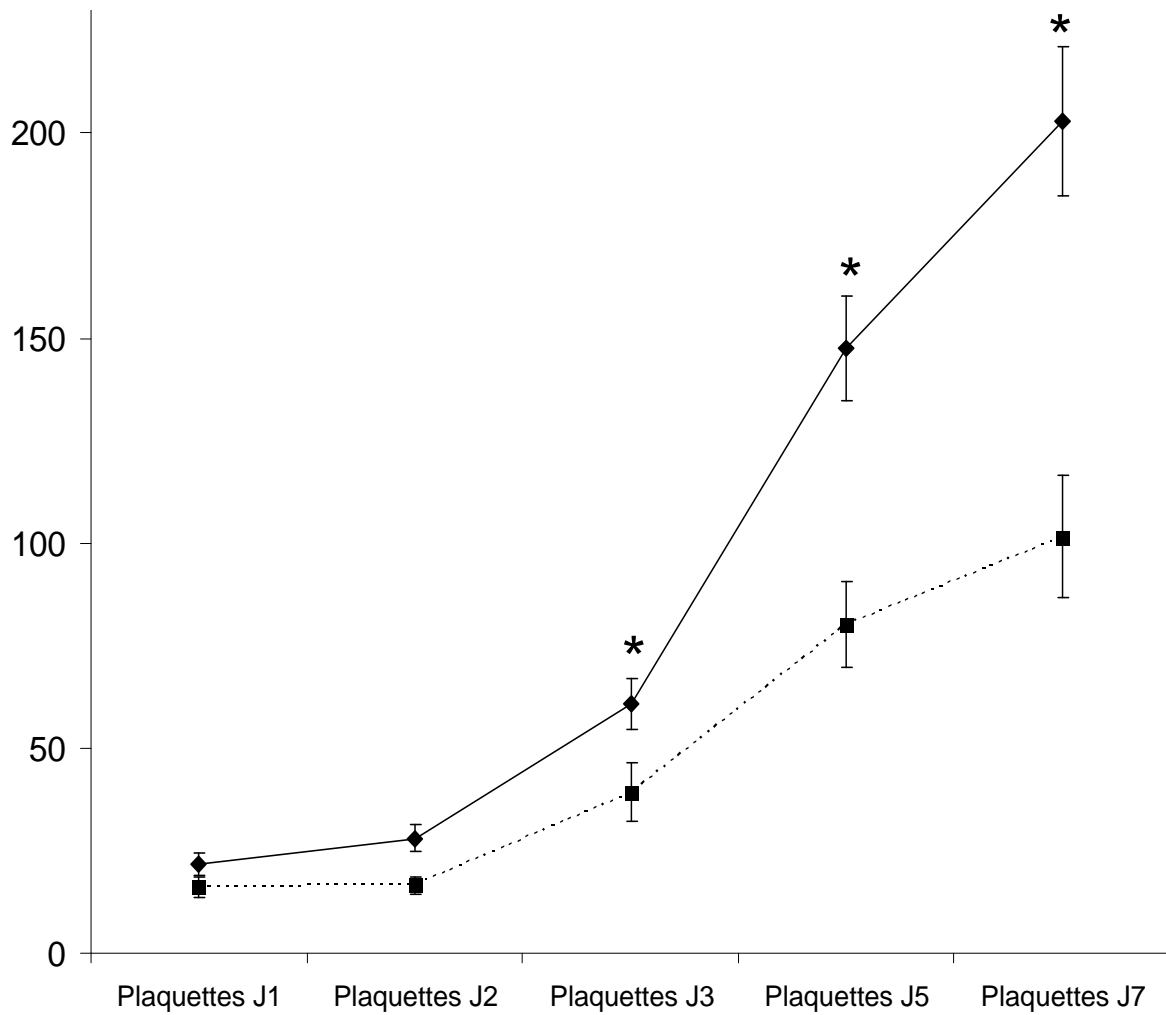
\* variables nominales exprimées en effectif et pourcentage de l'effectif du groupe entre parenthèses, variables continues exprimées en médianes et 1° quartile - 3° quartile entre parenthèses; p du test Chi<sup>2</sup> pour la comparaison des variables nominales entre les groupes non-réfractaire et réfractaire, p du test U de Mann Whitney pour la comparaison des variables continues.

**Tableau 4- Facteurs associés au PTT réfractaire en analyse multivariée chez 86 patients hospitalisés en Réanimation**

	Odds-Ratio	Intervalle de confiance 95%	<i>p</i>
<b>Age &gt; 60 ans</b>	21,74	1,56 - 297,34	<b>0,021</b>
<b>Signes neurologiques au diagnostic</b>			
Céphalées	6,26	1,04 - 37,73	<b>0,0455</b>
Atteinte sévère	2,42	0,63 - 9,39	0,2
<b>Signes cardiologiques au diagnostic</b>	3,44	1,13 - 10,51	0,03
<b>Taux de Plaquettes à J2</b>	0,956	0,921 - 0,992	<b>0,0181</b>

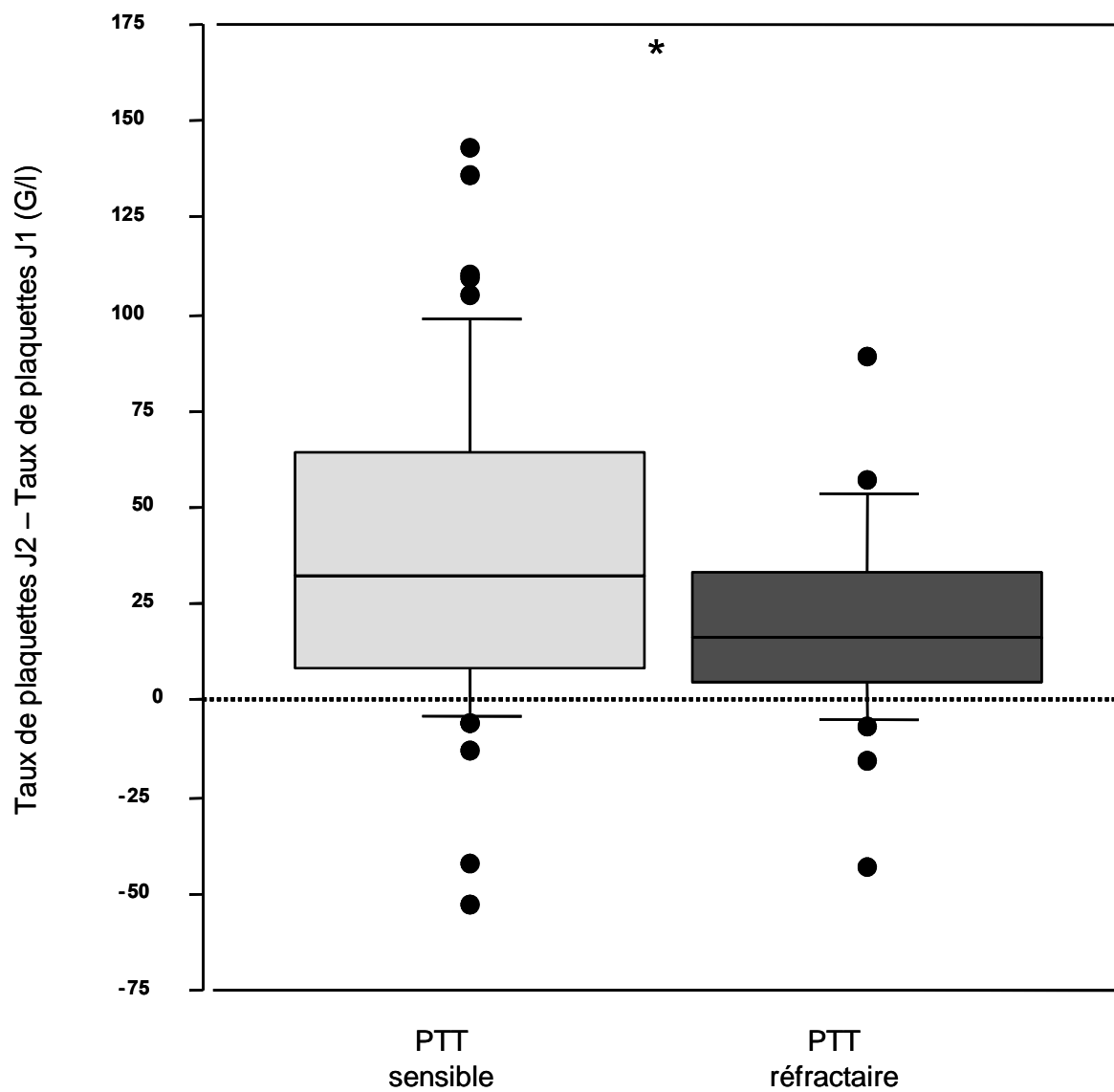
## Figures

Figure 1 - Evolution du taux de Plaquettes sous traitement chez 86 patients atteints de PTT hospitalisés en Réanimation pour une poussée Réfractaire ou Non-Réfractaire \*



*moyennes et erreurs standards des valeurs des taux de plaquettes entre J1 et J7 en G/l pour les groupes Réfractaire (carrés, ligne hachurée) et Non-Réfractaire (losanges, lignes pleines); \* :  $p < 0.05$  du test de Mann-Whitney*

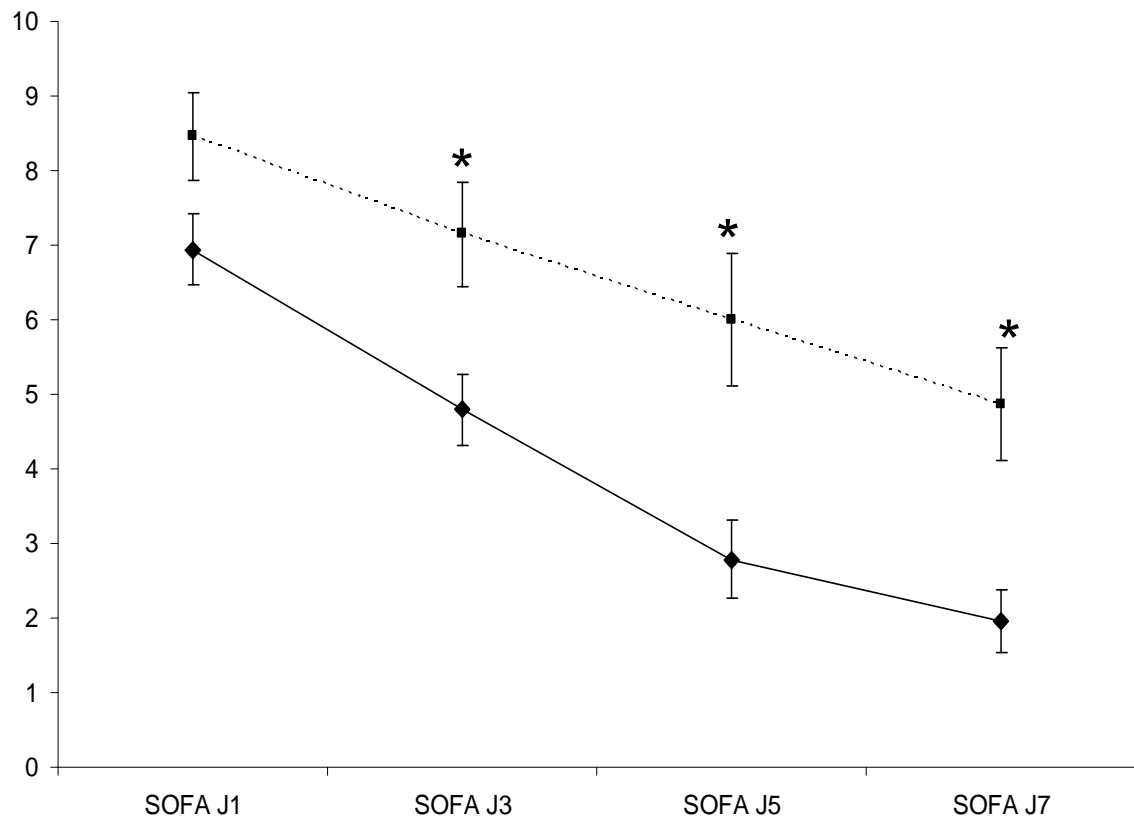
Figure 2 - Variation du taux de plaquettes entre J1 et J2 de prise en charge chez 86 patients atteints de PTT hospitalisés en Réanimation.



\*  $p < 0,05$  test U de Mann Whitney

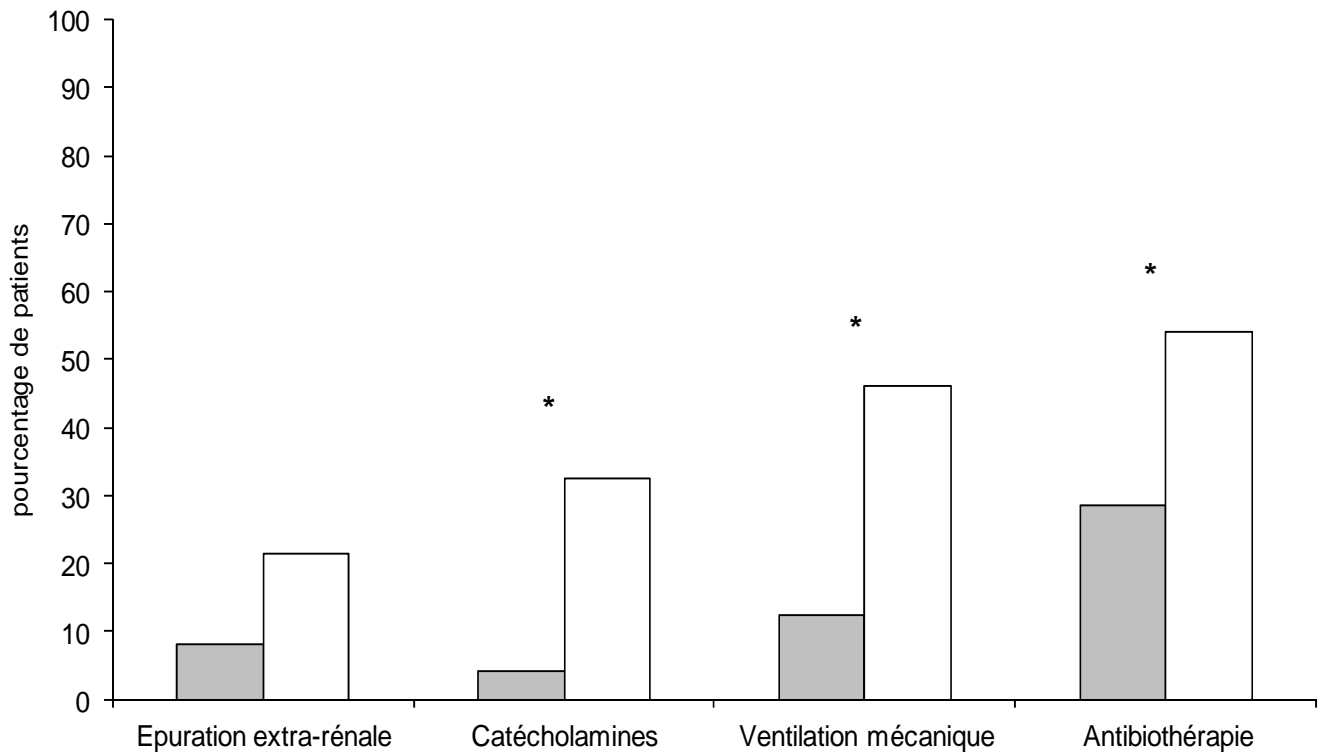


**Figure 3 - Evolution du score SOFA sous traitement chez 86 patients atteints de PTT hospitalisés en Réanimation pour une poussée Réfractaire ou Non-Réfractaire \***



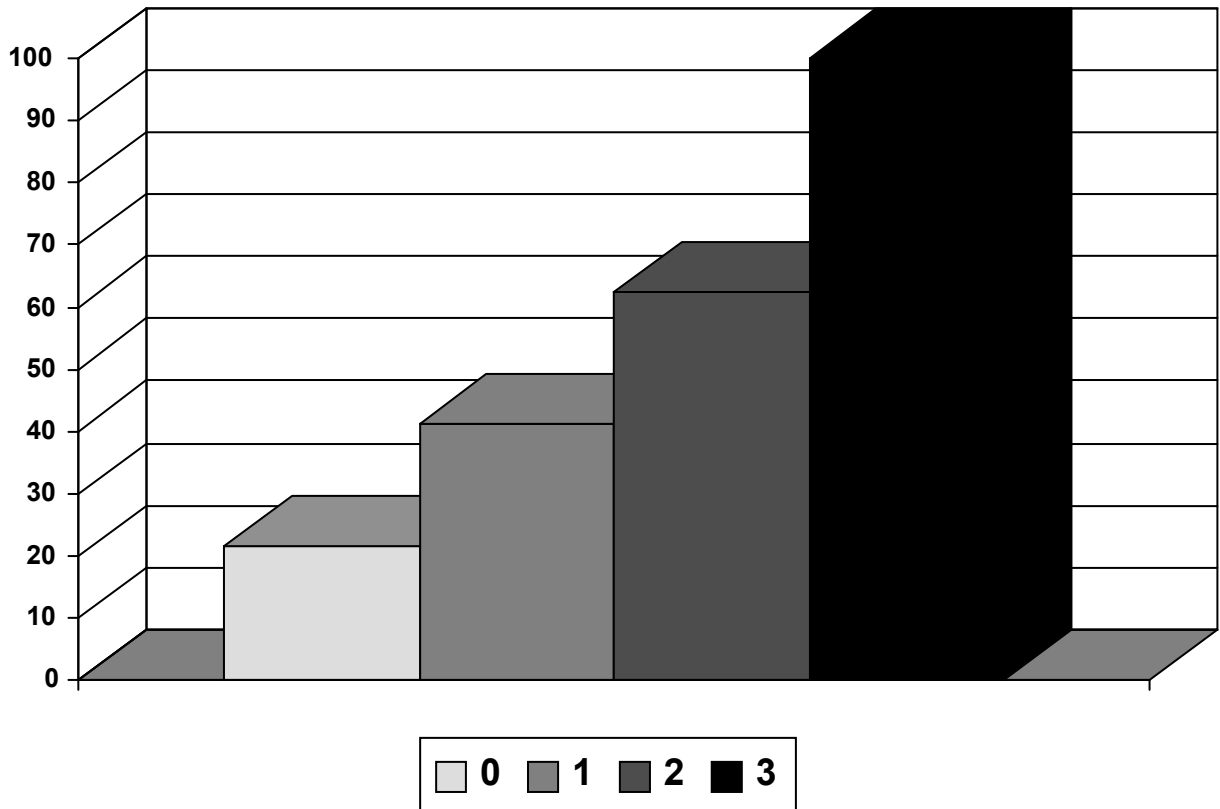
*moyennes et erreurs standards des valeurs des scores SOFA pour les groupes Réfractaire (carrés, ligne hachurée) et Non-Réfractaire (losanges, ligne pleine); \* :  $p < 0.05$  du test de Mann-Whitney.*

**Figure 4 - Traitements complémentaires administrés chez 86 patients hospitalisés en Réanimation pour une poussée de PTT Réfractaire ou Non-Réfractaire\***



\* Pourcentages de patients avec une poussée de PTT non réfractaire (gris) et réfractaire (blanc), \* :  $p < 0.05$  du test du  $\chi^2$

**Figure 5- Probabilité de PTT réfractaire selon le nombre de facteurs de risque\***



**Nombre de facteurs de risques**

\* Facteurs de risque identifiés en analyse multivariée : âge >60 ans, signes neurologiques au diagnostic, signes cardiologiques au diagnostic, taux de plaquettes à J2; aucun patient ne présentait les 4 facteurs de risque.

VU

NANCY, le **7 février 2012**

Le Président de Thèse

**Professeur B. LEVY**

NANCY, le **7 février 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur K. ANGIOI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3893

NANCY, le 14/02/2012

L'ADMINISTRATEUR PROVISOIRE DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur J.P. FINANCE**



---

## **RESUME DE LA THESE**

*Introduction :* Le purpura thrombotique thrombocytopénique est une pathologie rare, sévère, au traitement non consensuel. Son traitement repose sur une plasmathérapie et des immunosuppresseurs. Il peut se compliquer de thromboses, d'hémorragies, de non contrôle de l'hémolyse et de l'ischémie viscérale, d'exacerbations secondaires ou rechutes.

*Méthodes :* Etude rétrospective monocentrique en réanimation sur 14 ans, comparant les patients répondeurs aux patients réfractaires (seconde ligne de traitement nécessaire, évolution prolongée ou fatale). Description des implications cliniques et thérapeutiques. Identification par régression logistique univariée et multivariée des variables associées au caractère réfractaire.

*Résultats :* Parmi les 86 patients inclus, 37 (43%) avaient un PTT réfractaire. Ils nécessitaient plus de plasma pour atteindre la rémission (1234,3 l/kg (543,1-1541,2) vs. 589,5 l/kg (407,4-726,8),  $p = 0,006$ ) ; avaient un recours accru aux suppléances d'organe, à la transfusion globulaire et avaient un score SOFA supérieur dès J3. Leur mortalité hospitalière était de 21,6% (vs 0). Quatre facteurs étaient indépendamment associés au PTT réfractaire : l'âge supérieur à 60 ans (OR 21,7 (1,59-297,4), la présence de signes cardiologiques (OR 3,40 (1,12-10,51) ou neurologiques (OR 6,25 (1,03-3,73) au diagnostic, et le taux de plaquettes à J2 (OR 0,95 (0,92-0,99)).

*Discussion :* La définition opérationnelle de PTT réfractaire proposée doit être validée à plus large échelle. Les thérapeutiques de seconde ligne doivent être standardisées sur des critères de réponse du PTT et leurs effets à long terme.

*Conclusion :* Les patients ayant un PTT au-delà de 60 ans, avec signes neurologiques ou cardiologiques au diagnostic, une ascension lente des plaquettes dès J2 évoluent plus fréquemment vers une forme réfractaire de PTT. L'intensification des immunosuppresseurs dès J3 sur la base de ces critères doit être évaluée de façon prospective et multicentrique.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

Adult thrombotic thrombocytopenic purpura in the intensive care unit: impact and prognosis associated with refractory type

---

THESE: MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2012

---

## **MOTS CLEFS:**

Purpura thrombotique thrombocytopénique, microangiopathie thrombotique, réfractaire, ADAMTS13, échanges plasmatiques, rituximab, splénectomie, vincristine, stéroïdes.

---

## **INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---