

# Microangiopathie thrombotique en réanimation — Prise en charge du purpura thrombotique thrombocytopénique réfractaire

## Thrombotic microangiopathy during intensive care — Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura

É. Mariotte · E. Azoulay

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

### Introduction

#### Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Le 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 (Tableau 1) [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 et l'âge moyen de la première poussée de la maladie est de 40 ans. Dans près de deux tiers des cas, différentes conditions cliniques (infections, maladies auto-immunes, cancers, prise de médicaments, grossesse...) sont synchrones des poussées de PTT et potentiellement impliquées dans le déclenchement de la maladie. En dehors de ces circonstances, les poussées sont dites idiopathiques [3].

La physiopathologie du PTT s'explique par l'accumulation plasmatique de grands multimères de FW, une glycoprotéine plasmatique, jouant un rôle clé dans l'hémostase primaire en ayant 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]. Cette accumulation de FW induit la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans les microvaisseaux. La description d'un déficit sévère de l'activité de la protéase spécifique de clivage du FW, ADAMTS13

(*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats*) expliquant à lui seul cet excès de multimères, a permis d'élucider la physiopathologie de ce syndrome chez près de 90 % des malades [5].

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-Ac anti-ADAMTS13 [6]. Ces Ac agissent par inhibition du site catalytique d'ADAMTS13 dans 70 % des cas (détection d'une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS13 in vitro, [7,8]) et/ou par un mécanisme non élucidé (Ac non inhibiteurs in vitro [9]).

Le traitement du PTT est basé sur l'administration en urgence de grands volumes de plasma par l'intermédiaire d'échanges plasmatiques, qui permettent un apport exogène d'ADAMTS13 active et éventuellement la clairance 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. 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 dans cette pathologie est encore de 10 à 20 %, ce qui correspond globalement à la proportion de formes dites réfractaires au traitement et aux formes à rechute précoce (10 à 20%). Il n'existe actuellement aucun élément clinique ou biologique permettant de prédire le pronostic d'un PTT au diagnostic [10]. Néanmoins, un score a été proposé, mais il reste anecdotique.

### Caractère réfractaire

Il n'y a pas, à ce jour, de définition consensuelle précise du caractère réfractaire d'un PTT. Cette définition est toutefois toujours basée sur la réponse au traitement de référence du PTT : les échanges plasmatiques et éventuellement les corticostéroïdes [11,12].

---

É. Mariotte (✉) · E. Azoulay  
Service de Réanimation Médicale,  
université Paris-VII Paris-Diderot, UFR de médecine,  
F-75010 Paris, France  
e-mail : eric.mariotte@free.fr

E. Azoulay  
1, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France

<b>Tableau 1</b> Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT	
<b>Caractéristiques cliniques et biologiques</b>	<b>Fréquence moyenne (%)</b>
<i>Symptômes initiaux</i>	
Céphalées, confusion	60
Signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)	50
Asthénie, fièvre	20
Signes hémorragiques (purpura, ecchymoses, ménorrhagies)	20
<i>Signes neurologiques</i>	
Modérés (céphalées, confusion)	25
Sévères (coma, signes focaux, comitialité)	50
<i>Anomalies rénales</i>	
Modérées (protéinurie, insuffisance rénale)	40
Sévères (défaillance rénale aiguë)	5
<i>Anomalies hématologiques</i>	
Numération plaquettaire < 20 G/l	95
Hémoglobine < 8 g/dl	80

Les différentes études de la littérature varient sur les paramètres pris en compte pour définir la rémission de la maladie. Ces paramètres sous-tendent imparfaitement la définition du caractère réfractaire. 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). La définition de la rémission clinique du PTT la plus largement admise est celle du British Comitee for Standards in Haematology [11] :

- normalisation de l'examen neurologique ;
- taux de plaquette supérieur à 150 G/l ;
- taux de LDH normal ;
- taux d'hémoglobine en hausse.

Le délai de réponse normal au traitement de première ligne est également sujet à variations entre les différents auteurs, variant généralement de trois à sept jours selon les paramètres choisis pour définir la réponse [13].

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. Dans notre expérience, quand la réponse biologique stagne alors que l'état clinique est en nette amélioration, des facteurs confondants sont à

rechercher (sepsis insidieux, thrombopénie médicamenteuse ou carencielle, expression clinique du terrain sous-jacent). L'imputabilité de l'évolutivité du PTT dans la survenue de nouveaux signes cliniques ou biologiques peut aussi être d'appréciation difficile. Leur interprétation doit tenir compte de l'ensemble des autres signes d'évolutivité de la maladie et de la présence d'éventuels facteurs confondants.

## **Facteurs confondants au diagnostic de PTT réfractaire**

### **Penser avant tout aux diagnostics différentiels de PTT**

Que ce soit avant de débiter une plasmathérapie ou devant une absence de réponse à celle-ci, la question de la validité du diagnostic de PTT doit être rigoureusement remise en cause. En effet, si ce diagnostic doit toujours être évoqué devant l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie de consommation et de signes d'ischémie multiviscérale, le PTT n'est qu'une des entités du syndrome de MAT [14,15]. Le dosage de l'activité d'ADAMTS13 est un examen capital pour le diagnostic positif, néanmoins le délai nécessaire à l'obtention de son résultat est incompatible avec un début des échanges plasmatiques conditionné par une activité ADAMTS13 indétectable [12].

Un certain nombre de diagnostics alternatifs doit donc être systématiquement recherché, sans toutefois que cela retarde l'introduction d'un traitement spécifique par échanges plasmatiques.

Une liste indicative des causes de MAT ne répondant habituellement pas aux échanges plasmatiques est proposée dans le Tableau 2.

### **Réalisation incorrecte du traitement de première ligne**

#### *Échanges plasmatiques*

Les échanges plasmatiques constituent le traitement de première ligne du PTT. Ils seront débutés aussi rapidement que possible et réalisés quotidiennement pour apporter 1 à 1,5 masse sanguine de plasma frais congelé au patient (40 à 60 ml/kg) et poursuivis au moins jusqu'à la rémission [11]. Comparativement aux perfusions de plasma, les échanges plasmatiques permettent tout au plus l'apport de plus grandes quantités d'ADAMTS13, sans risque de surcharge vasculaire [16].

Même si les échanges plasmatiques permettent l'épuration des autoanticorps anti-ADAMTS13, leur but principal est de suppléer les patients en protéase fonctionnelle contenue dans le plasma. Le fluide de substitution devra donc être du plasma et non de l'albumine humaine [11,17].

<b>Tableau 2</b> Microangiopathies thrombotiques habituellement non répondeuses aux échanges plasmatiques	
	Traitement
SHU D+ SHU D–	Symptomatique
HELLP syndrome	Extraction fœtale
HTA maligne	Contrôle tensionnel
CIVD	Traitement de la cause
Néoplasie métastatique	Traitements antitumoraux
CAPS	Anticoagulation, stéroïdes
Transplantation	Arrêt immunosuppresseurs potentiellement en cause, traitement d'une éventuelle infection
Infections (paludisme, purpura fulminans...)	Antimicrobiens

SHU : syndrome hémolytique et urémique ; D : diarrhée ; HELLP : *hemolysis elevated liver enzyme low platelets* ; HTA : hypertension artérielle ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides. Dans le CAPS, les échanges plasmatiques sont aussi pour certains auteurs une alternative thérapeutique.

Cela paraît évident, mais cela reste une cause classique d'échec des échanges plasmatiques. Les deux types de plasma disponibles en France peuvent être utilisés (PFC — sécurisé ou plasma viroatténué — solvant détergent [PVA–SD]). Le PVA–SD pourrait être plus efficace compte tenu d'un contenu moindre en multimères de FW de ultrahaut poids moléculaire, sans que cela n'ait jamais été démontré [18].

Le mode de sevrage des échanges plasmatiques une fois la rémission du PTT atteinte peut consister en un espacement progressif sur plusieurs semaines (tous les deux jours puis tous les trois jours), méthode faisant l'objet d'un consensus fort en France, ou d'un arrêt brutal, préconisé par certains auteurs nord-américains [11,13].

### Corticothérapie

Une corticothérapie systémique est recommandée dans le traitement de première ligne du PTT par le BCSH, alors que certains experts réservent l'usage de stéroïdes aux patients ayant des critères initiaux de gravité ou ne répondant pas de manière satisfaisante aux échanges plasmatiques [13].

La détection d'autoanticorps anti-ADAMTS13 chez la quasi-totalité des patients atteints de PTT idiopathiques ainsi que chez la majorité des patients avec un PTT associé à une autre pathologie ou condition dans notre expérience plaide pour l'administration de corticoïdes au diagnostic de tout PTT. En ce sens, le fait d'obtenir une rémission par simple adjonction des stéroïdes à la plasmathérapie plaide

pour leur administration précoce. Le rapport bénéfice/risque sera rediscuté en cas d'immunodépression, de sepsis non contrôlé ou d'apparition d'effets indésirables sévères des corticoïdes.

La posologie recommandée est de 1 mg/kg d'équivalent prednisone, administrée après l'échange plasmatique (pour ne pas qu'elle soit épurée par l'échange plasmatique), jusqu'à la rémission. La durée de la corticothérapie ainsi que les modalités de décroissance ne font l'objet d'aucun consensus. La durée de 21 jours est habituelle, mais il n'est pas rare que ceux-ci soient prolongés. Les prophylaxies primaires sont alors de mise (pneumocystis, herpès virus...).

### Diagnostic alternatif aux signes d'évolutivité

Un grand nombre de facteurs confondants peuvent mimer une évolutivité du PTT chez des malades souvent polyopathologiques, hospitalisés en réanimation et, chez qui, sont introduits simultanément plusieurs nouveaux traitements. L'imputabilité de la MAT dans la persistance ou la survenue de nouveaux symptômes devra donc toujours faire l'objet d'une analyse critique. À titre d'exemple, une liste de facteurs confondants est fournie dans le Tableau 3.

## Traitements de deuxième intention

### Rituximab

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du rituximab au cours du PTT [19]. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Utilisée initialement en hématologie comme traitement des lymphomes B, cette molécule a trouvé une place dans l'arsenal thérapeutique des pathologies dysimmunitaires en raison de son action de déplétion sur les cellules B autoréactives. Son mécanisme d'action est complexe (apoptose, cytotoxicité médiée par le complément et/ou cytotoxicité cellulaire médiée par le complément) [20]. La perfusion de rituximab entraîne une déplétion profonde et durable des lymphocytes B circulants et probablement tissulaires, détectable dans le sang après 24–48 heures et pendant six à neuf mois.

Par analogie avec l'oncohématologie, le schéma de traitement le plus fréquemment utilisé associe quatre perfusions à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>. On peut supposer qu'à l'instar des autres pathologies auto-immunes, des doses plus faibles (deux perfusions de 1 g ou 500 mg hebdomadaires) pourraient être efficaces [21]. Il est d'usage d'administrer le rituximab après un échange plasmatique. La molécule, si elle est épurée au cours des échanges (diminution de 65 % du taux de rituximab sanguin après un échange), entraîne néanmoins une déplétion lymphocytaire CD20 circulante quasi complète

Tableau 3 Facteurs confondant pouvant faire suspecter une absence de réponse du PTT au traitement	
Signes d'évolutivité du PTT	Exemples de facteur confondant
<i>Cliniques</i>	
Neurologique	
Convulsions	Sevrage en alcool ou en benzodiazépine, hypocalcémie postéchanges plasmatiques
Confusion	Delirium de réanimation
Cardiaque	
Syndrome coronarien aigu	Coronaropathie sous-jacente et syndrome anémique, toxicité
Rénal	
Insuffisance rénale aiguë	Toxicité médicamenteuse (antibiotiques, IEC...)
Digestif	
Hémorragie digestive	Ulcère/gastrite de stress et corticoïdes forte dose
<i>Biologiques</i>	
Thrombopénie	Thrombopénie induite par l'héparine ou autre médicament, sepsis, syndrome, myélodysplasique, carence en folate
Anémie	Hémorragie non extériorisée (hématome sur cathéter...), syndrome myélodysplasique, carence en folate
LDH élevées	Néoplasie sous-jacente

chez les patients aux doses utilisées [22]. Le délai d'action rapporté est de l'ordre de dix jours, des réponses prolongées sont décrites. L'efficacité dans les différentes études ou séries de cas publiées incluant des patients avec un PTT réfractaire est de l'ordre de 90 % pour l'obtention d'une rémission complète. L'efficacité à long terme semble également satisfaisante [23]. La tolérance est bonne avec comme effet indésirable le plus fréquent des réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, hypotension), dépendantes de la vitesse de perfusion. Elles sont prévenues par une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes ainsi que par une augmentation de la durée de perfusion, la solution de rituximab restant stable pendant 12 heures à température ambiante. Un cas de choc cardiogénique en cours de perfusion a été rapporté chez un patient atteint de PTT [24]. Les effets secondaires à long terme ont principalement été décrits chez les patients d'hématologie avec un risque accru d'infections virales, une hypogammaglobulinémie et des cytopénies transitoires.

On rappelle que le traitement par rituximab au cours du PTT n'est envisageable qu'en association avec les échanges plasmatiques et les stéroïdes, et non en substitution de ceux-ci.

### Bolus de corticoïdes

L'indication de bolus de corticoïdes au cours du PTT ne fait l'objet d'aucune recommandation. Certaines équipes les utilisent à la phase initiale du traitement des PTT idiopathiques ou associés à d'autres maladies auto-immunes, par analogie avec le traitement d'autres pathologies dysimmunitaires comme le lupus ou les vascularites à ANCA [13]. Les doses utilisées varient entre 500 mg et 1 g d'équivalent pred-

nisonne quotidiennement pendant trois jours consécutifs, après échange plasmatique, relayés par 1 mg/kg par jour d'équivalent prednisonne. L'intérêt des bolus de corticoïdes à la phase initiale du traitement du PTT en termes de rapidité d'action, de diminution du nombre d'échanges plasmatiques ou d'épargne cortisonique n'a pas été démontré [25]. Ce régime de traitement n'a pas non plus été évalué isolément au cours du PTT réfractaire. L'efficacité de bolus de corticoïdes chez des patients recevant déjà une corticothérapie systémique n'a pas été étudiée dans le PTT. Il nous a semblé que ces bolus de corticoïdes posaient le problème de la corticodépendance et d'un certain niveau d'aggravation clinique ou biologique au moment où l'on passe d'un gramme d'équivalent prednisonne à 1 mg/kg par jour. Le délai d'action des corticostéroïdes au cours du PTT est rapide, de l'ordre de 48–72 heures. Les effets indésirables sont bien connus.

### Vincristine

La vincristine est un alcaloïde de la pervenche, initialement utilisé dans le traitement des hémopathies malignes. Son usage dans le PTT (inaugural ou réfractaire) remonte aux années 1980 [26]. Une centaine de cas de patients atteints de PTT réfractaire ou en rechute traités avec des régimes de traitement incluant la vincristine, ont été publiés à ce jour [27]. L'efficacité rapportée serait de 73 %. Le mécanisme d'action de la molécule serait un effet immunosuppresseur ainsi qu'un potentiel rôle immunomodulateur au niveau de la paroi endothéliale. Le schéma d'administration de la molécule varie entre les différentes équipes, le plus



fréquemment utilisé consistant en une injection à la dose de  $1,4 \text{ mg/m}^2$  (maximum 2 mg) hebdomadaire, répétée de deux à six fois selon la réponse [28]. Le délai de réponse varie entre quatre et neuf jours, des cas de rémission prolongée ont été rapportés [29]. Les effets indésirables à court terme sont une neurotoxicité dose-dépendante avec un risque de neuropathie périphérique, de troubles digestifs à type d'iléus ainsi qu'une alopecie modérée. Ces effets secondaires sont rares aux doses utilisées dans le PTT et le plus souvent transitoires. Les effets secondaires à long terme chez des sujets jeunes n'ont pas été étudiés. L'administration de vincristine reste d'actualité à l'époque du rituximab, en particulier quand la perspective de la splénectomie est redoutée.

### Échanges plasmatiques biquotidiens

La mise en œuvre des deux échanges plasmatiques par jour chez les patients atteints de PTT ne répondant pas au traitement de première ligne a été proposée par certains auteurs [30]. L'apport de plus grandes quantités de plasma exogène pourrait en effet être nécessaire chez les patients ayant une inhibition forte d'ADAMTS13 dans le plasma. L'intérêt des échanges biquotidiens n'a pas été montré de manière prospective. L'étude rétrospective incluant le plus grand nombre de patients a montré la faisabilité de deux échanges quotidiens d'une masse sanguine avec une réponse chez 97 % des 31 malades. Toutefois, seulement 10 % de ces réponses étaient considérées comme attribuables à la modification thérapeutique de manière certaine. Le délai d'action de ce mode de traitement est rapide (24–48 heures). La lourdeur de la technique en termes de temps et de budget rend impossible sa réalisation dans la durée.

### Cyclophosphamide

L'utilisation du cyclophosphamide au cours du PTT a principalement été rapportée pour les formes associées au lupus érythémateux aigu disséminé [31]. Il est néanmoins une des substances suggérées par certains experts en cas de PTT réfractaire au traitement conventionnel. C'est un agent alkylant utilisé pour son pouvoir cytotoxique immunosuppresseur notamment dans un contexte de connectivite ou de vasculite systémique active. Son utilisation au cours du PTT n'a été rapportée que dans une dizaine de cas publiés, en association avec une ou plusieurs molécules de deuxième ligne [32].

Les doses utilisées varient entre 500 mg et 1 g en bolus mensuels ou entre 50 et 100 mg par jour per os pour une durée variable. Le délai d'action est variable, mais semble de quelques jours à deux semaines. Les effets indésirables sont une toxicité médullaire, vésicale, digestive et gonadique, habituellement modérée aux doses utilisées. Un risque à long terme de néoplasie secondaire (urologique ou hématologique) a été décrit.

### Splénectomie

Le rôle de la rate dans le PTT reste incomplètement compris. La splénectomie a toutefois été l'un des premiers traitements du PTT réfractaire ou en rechute, avec des taux de succès rapportés en association avec la corticothérapie de l'ordre de 50 % avant l'essor de la plasmathérapie [33].

La rate est un site de production d'anticorps et son ablation pourrait permettre l'éradication des lymphocytes B autoréactifs en cause dans la survenue des PTT auto-immuns. Par ailleurs, un des mécanismes d'action présumés d'inactivation d'ADAMTS13 par les autoanticorps serait la formation de complexes immuns circulants rapidement épurés de la circulation par le système réticuloendothélial, résultant en une diminution de la durée de vie de la protéase circulante. La rate constitue un site important d'élimination des complexes immuns circulants, et son ablation pourrait également permettre une durée d'action plus longue d'ADAMTS13 liées aux autoanticorps. Le délai d'action de la splénectomie est court, de l'ordre de quelques jours et semble efficace pour la quasi-totalité des patients avec un taux de récurrence estimé à 0,07/année par patient [34,35].

Un frein majeur à une utilisation plus large de ce traitement au cours du PTT réfractaire est la difficulté de réaliser une chirurgie abdominale chez des patients thrombopéniques ne pouvant bénéficier de transfusions plaquettaires et présentant une ischémie multiviscérale. Le taux de mortalité rapporté est de l'ordre de 6 % [34]. En plus des complications périopératoires (hématomes, hémorragies, infections de site...), la splénectomie expose à une sensibilité accrue vis-à-vis des germes encapsulés.

Avec l'étoffement de l'arsenal thérapeutique du PTT, la place de la splénectomie devrait tendre à disparaître en dehors de la splénectomie de sauvetage, à n'envisager qu'en cas d'échec des autres thérapeutiques de deuxième ligne et après avoir minutieusement pesé le rapport bénéfice/risque de l'intervention.

### Divers

Par analogie avec d'autres causes de thrombopénie auto-immunes, les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) ont été proposées comme traitement adjuvant au cours du PTT réfractaire à la dose de 0,4 g/kg par jour pendant cinq jours. Si quelques cas de succès ont été rapportés, une étude portant sur 44 patients n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction des IgIV au traitement standard [36–38].

Quelques cas-séries font état de l'utilisation de la ciclosporine au cours du PTT réfractaire, en association avec d'autres traitements de deuxième ligne [39,40]. L'existence de MAT associées à la ciclosporine chez les transplantés d'organes explique probablement la réticence des cliniciens à utiliser cette molécule. La place de la molécule dans cette indication

semble anecdotique, mais pourrait présenter un intérêt dans les PTT associés aux maladies auto-immunes. Les doses utilisées sont de 2,5 à 5 mg/kg par jour, le délai de réponse est variable. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, des troubles métaboliques et des tremblements.

L'azathioprine a été utilisée par certains auteurs chez des patients atteints de PTT récidivantes, mais sans notion d'utilisation efficace au cours du PTT réfractaire [32].

Un nouvel agent antiplaquettaire, l'ARC1779 (Archemix Corp) pourrait avoir une place dans le traitement du PTT réfractaire [41]. Il s'agit d'un aptamère synthétique capable de se lier au domaine A1 du FW et ainsi d'inhiber sa liaison à la glycoprotéine gp-Iba des plaquettes. Il est ainsi capable d'inhiber la thrombose médiée par le FW. Les premiers résultats publiés chez l'homme font état d'un effet suspensif sur les manifestations de PTT en raison d'une demi-vie courte sans majoration importante du risque hémorragique [42]. Une étude de phase 2 a récemment dû être arrêtée en raison d'un recrutement trop lent. Cette nouvelle molécule devrait trouver une place de choix dans le traitement de sauvetage au cours du PTT réfractaire.

## Conclusion

Sous réserve d'un traitement de première ligne bien conduit, une majorité de patients atteints de PTT vont atteindre la rémission clinique et biologique durable de leur maladie. Une prise en charge rigoureuse, et le relais vers une équipe expérimentée sont des gages de sécurité. Toutefois, un groupe de malades pour l'heure impossible à identifier va présenter un PTT réfractaire dont le traitement optimal reste à codifier. La rareté du PTT et a fortiori celle des formes réfractaires rend illusoire la réalisation d'études prospectives randomisées comparant plusieurs modalités de traitement. Les stratégies thérapeutiques sont donc appelées à rester des recommandations d'experts, sujettes à d'importantes variations entre équipes prenant en charge les patients atteints de PTT.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Rock GA (2000) Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 109:496–507
2. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN (2004) Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hemato Educ Program* 407–23
3. Lämmle B, Kremer-Hovinga JA, Alberio L (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3:1663–75
4. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al (1982) Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432–5
5. Furlan M (2003) Deficient activity of von Willebrand factor cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 1:243–55
6. Tsai HM (2003) Deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388–96
7. Tsai HM, Li A, Rock G (2001) Inhibitors of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab* 47:387–92
8. Studt JD, Kremer Hovinga JA, Alberio L (2003) Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. *Swiss Med Wkly* 133:325–32
9. Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al (2003) Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 101:3241–3
10. George JN (2006) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354:1927–35
11. British Committee for Standards in Haematology (2003) Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 120(4):556–73
12. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al (2010) Rituximab for managing relapsing or refractory patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. *Blood Transfus* 8(3):203–10
13. Sadler JE (2008) Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 112(1):11–8
14. George JN (2010) How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Epub ahead of print]
15. Tsai HM (2003) Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 14(4):1072–81
16. George JN (2000) How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 96(4):1223–9
17. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325:393–7
18. Rock G, Porta C, Bobbio-Pallavicini E (2000) Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000. *Haematologica* 85(4):410–9
19. Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, août 2002 [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/4500b854b0887738ae94c096e12107fa.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4500b854b0887738ae94c096e12107fa.pdf)
20. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al (2010) Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* [Epub ahead of print]
21. Garvey B (2008) Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol Rev* 141:149–69
22. Darabi K, Berg AH (2006) Rituximab can be combined with daily plasma exchange to achieve effective B-cell depletion and clinical improvement in acute autoimmune TTP. *Am J Clin Pathol* 125(4):592–7
23. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al (2010) Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 8(6):1201–8
24. Garvey B (2008) Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 141(2):149–69

25. Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C (2010) Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol* 89(10):1029–33
26. Millward PM, Bandarenko N, Chang PP, et al (2005) Cardiogenic shock complicates successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab. *Transfusion* 45:1481–6
27. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al (2010) High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 89(6):591–6
28. Gutterman LA, Stevenson TD (1982) Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. *JAMA* 247(10):1433–6
29. Ziman A, Mitri M, Klapper E, et al (2005) Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion* 45(1):41–9
30. Schulz A, Sitzler G, Scheid C, et al (1999) A case of thrombotic thrombocytopenic purpura in an adult treated with vincristine. *Ann Hematol* 78(1):39–42
31. Ferrara F, Annunziata M, Pollio F, et al (2002) Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 81(1):7–10
32. Nguyen L, Li X, Duvall D, et al (2008) Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 48(2):349–57
33. Pérez-Sánchez I, Anguita J, Pintado T (1999) Use of cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Ann Hematol* 78(6):285–7
34. Bernard RP, Bauman AW, Schwartz SI (1969) Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Surg* 169:616–24
35. Allan DS, Kovacs MJ, Clark WF (2001) Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy. *Haematologica* 86(8):844–50
36. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al (2005) Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 130(5):768–76
37. Outschoorn UM, Ferber A (2006) Outcomes in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with splenectomy: a retrospective cohort study. *Am J Hematol* 81(12):895–900
38. Nosari A, Muti G, Busnach G, et al (1996) Intravenous gamma globulin in refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 96:255–7
39. Park SJ, Kim SJ, Seo HY, et al (2008) High-dose immunoglobulin infusion for thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma exchange and steroid therapy. *Korean J Intern Med* 23(3):161–4
40. Dervenoulas J, Tsirigotis P, Bollas G, et al (2001) Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 44 cases. *Acta Haematol* 105:204–8
41. Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, et al (2009) Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 84(5):313–4
42. Enami T, Suzuki T, Ito S, et al (2007) Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclosporine and corticosteroids in a patient with systemic lupus erythematosus and antibodies to ADAMTS13. *Intern Med* 46(13):1033–7