



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Purpura thrombotique thrombocytopénique associé au syndrome de
Gougerot-Sjögren.

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2013

Par Jonathan DESPREZ

Jury

Président : Monsieur le Professeur Christian NOEL

Assesseurs : Madame le Professeur Jenny GOUDEMAND

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Madame le Docteur Laurence VRIGNEAUD

Directrice de thèse : Madame le Docteur Laurence VRIGNEAUD

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| GLOSSAIRE | 9 |
| RESUME | 10 |
| INTRODUCTION | 11 |
| 1 Le purpura thrombotique thrombocytopénique..... | 13 |
| 1.1. Généralités | 13 |
| 1.2. Historique..... | 13 |
| 1.3. Epidémiologie | 13 |
| 1.4. Présentation clinique..... | 14 |
| 1.5. Anomalies biologiques | 15 |
| 1.6. Physiopathologie..... | 16 |
| 1.6.1. L'hémostase primaire | 16 |
| 1.6.2. Le facteur Von Willebrand..... | 17 |
| 1.6.3. ADAMTS-13..... | 18 |
| 1.6.4. Du déficit en ADAMTS-13 au PTT | 19 |
| 1.7. Evolution..... | 21 |
| 1.8. Traitement | 21 |
| 1.8.1. Les échanges plasmatiques..... | 21 |
| 1.8.2. Les corticoïdes..... | 22 |
| 1.8.3. Le rituximab | 22 |
| 1.8.4. Les autres thérapeutiques | 23 |
| 2 Le syndrome de Gougerot-Sjögren..... | 24 |
| 2.1. Généralités | 24 |
| 2.2. Epidémiologie | 24 |
| 2.3. Présentation clinique..... | 24 |
| 2.3.1. Atteinte glandulaire | 25 |
| 2.3.2. Atteintes extra-glandulaires..... | 26 |
| 2.4. Anatomico-pathologie | 27 |
| 2.5. Anomalies biologiques | 28 |
| 2.6. Diagnostic | 28 |
| 2.7. Evolution..... | 30 |
| 2.8. Traitement..... | 30 |
| MATERIELS ET METHODES..... | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 1 Type d'étude..... | 31 |
| 2 Le centre national de référence des microangiopathies thrombotiques | 31 |
| 3 Population étudiée | 32 |
| 4 Paramètres étudiés..... | 34 |
| 5 Analyse statistique..... | 37 |
| RESULTATS..... | 38 |
| 1 Description du groupe PTT sans autre maladie auto-immune..... | 38 |
| 2 Description du groupe PTT associé au SGS | 40 |
| 3 Comparaison des 2 groupes..... | 42 |
| DISCUSSION | 46 |
| CONCLUSION | 54 |
| BIBLIOGRAPHIE | 55 |
| ANNEXE..... | 61 |

GLOSSAIRE

ANA : Anticorps Anti-Nucléaire

ARN : Acide RiboNucléique

β – HCG : Beta Hormone Chorionique Gonadotrope

BNP : Brain Natriuretic Peptid

CD20 : Cluster de Différenciation 20

CNR : Centre National de Référence

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Gp : Glycoprotéine

HLA: Human Leukocyte Antigen

HTA: Hypertension artérielle

IgG: Immunoglobuline G

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

kDa : kilo-Dalton

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAT : MicroAngiopathie Thrombotique

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

vWF: von Willebrand factor

RESUME

Introduction :

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis est fréquemment associé à d'autres maladies auto-immunes. Cette association est bien décrite avec le lupus et semble avoir un impact négatif sur l'évolution du PTT. La coexistence PTT-Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) n'a qu'exceptionnellement été rapportée. Le but de notre travail est d'évaluer l'impact du SGS sur la présentation clinique, biologique et évolutive du PTT.

Matériel et méthode :

A partir du registre des microangiopathies thrombotiques (Centre National de Référence, hôpital Saint-Antoine, janvier 2001-décembre 2010), nous rapportons une série de PTT acquis avec anticorps anti-ADAMTS13 associés au SGS diagnostiqué selon les critères américano-européens. Nous avons comparé les caractéristiques de ces patients à un groupe de patients atteints de PTT sans autre maladie auto-immune associée.

Résultats :

L'association PTT-SGS est retrouvée chez 12 femmes, d'âge moyen $44,3 \pm 16,2$ ans. Les SGS sont d'expression peu sévère, se limitant à un syndrome sec (12/12) et des arthralgies (9/12). Cinq patientes sur 12 ont des signes neurologiques graves en lien avec le PTT (1 convulsion, 4 accidents ischémiques transitoires). La créatininémie moyenne est de 11 ± 4 mg/L. Les anticorps anti-SSA sont positifs dans 11 cas. Sur le plan thérapeutique, les patientes ont reçu en moyenne $696,4 \pm 357,4$ mL/kg de plasma, associé dans tous les cas, sauf un, à une corticothérapie. Le rituximab a été utilisé dans 4 cas de PTT réfractaire. Au cours du suivi moyen de $51,3 \pm 28,3$ mois, on dénombre 2 ré-évolutivités précoces et 2 rechutes. Aucune patiente n'est décédée. Ce groupe a été comparé à 147 patients-contrôles : aucune différence n'est retrouvée sur les données cliniques ou biologiques du PTT. Cependant, il existe une tendance à l'augmentation du taux de ré-évolutivités précoces et à la diminution du nombre de décès ($p = 0,07$) dans le groupe PTT-SGS.

Conclusion :

Dans notre étude, le SGS est diagnostiqué dans 5,4% des cas de PTT incidents. Le SGS s'associe fréquemment aux anticorps anti-SSA, il apparaît peu symptomatique, se limitant aux atteintes glandulaires et articulaires. Contrairement à l'association PTT-lupus, la présence d'un SGS ne semble pas aggraver le pronostic du PTT.

INTRODUCTION

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), également appelé syndrome de Moschcowitz, est une maladie rare au pronostic effroyable en l'absence de traitement rapide et adapté. Le PTT est l'une des nombreuses causes de microangiopathie thrombotique (MAT), groupe de maladies caractérisées par l'association d'une thrombopénie périphérique et d'une anémie hémolytique mécanique (1).

Dans sa forme la plus fréquente, le PTT est secondaire à la présence d'un anticorps responsable d'un déficit d'activité de la protéase ADAMTS13, enzyme de clivage du facteur Willebrand (2). Ce déficit enzymatique aboutit à la présence de méga-multimères circulants du facteur Willebrand (2). Ces méga-multimères, hautement thrombogènes, induisent une agrégation plaquettaire massive et disséminée responsable d'une souffrance d'organe (3). La présence d'un auto-anticorps anti-ADAMTS13 fait du PTT acquis une maladie auto-immune à part entière (4).

L'association de maladies auto-immunes entre elles est bien connue (5). Cette constatation s'applique également au PTT acquis. D'après Coppo, deux tiers des patients atteints de cette forme de PTT ont d'autres stigmates biologiques d'auto-immunité comme la présence d'anticorps anti-nucléaires (ANA) à un taux significatif (71% des patients), ou des cytopénies auto-immunes (anticorps anti-plaquettes, test de Coombs positif...) (6). De plus, près d'un tiers des patients ont des signes cliniques évocateurs d'auto-immunité qu'ils soient isolés (polyarthrite chronique, lésions de lupus discoïde, syndrome de Raynaud, endocrinopathies auto-immunes) ou qu'ils s'intègrent dans une authentique maladie auto-immune systémique (6). L'association entre le PTT et le lupus par exemple, est bien décrite (7). Dans leur série de 76 patients, Scharrer et *al.* ont montré que 6,5% des malades atteints de PTT acquis ont un lupus associé (8). Cette prévalence atteint 26% dans certaines séries pédiatriques (9). De façon presque anecdotique, l'association entre le PTT et le syndrome de Gougerot-Sjögren

(SGS) a été rapportée. On dénombre environ 10 cas en 40 ans dans la littérature (10). Pourtant selon notre expérience, cette association ne semble pas si rare. En effet au centre hospitalier de Valenciennes, 3 patients ont présenté ces deux maladies au cours des 12 dernières années. L'association du PTT à une autre maladie auto-immune semble importante à déceler. En effet, selon Letchumanan, la coexistence d'un lupus a une influence négative sur le PTT. Cette association est source d'un retard diagnostique en raison de symptômes et d'anomalies biologiques communs aux deux pathologies (7). Par ailleurs, le PTT associé au lupus semble être plus grave, avec une augmentation notable de la mortalité, du délai d'obtention de la rémission, du risque de récurrence et une diminution de la réponse au traitement (7,11). Cette étude a pour objectif de comparer la présentation clinique, biologique, la réponse au traitement et le devenir des patients atteints de PTT avec ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren associé, et de démontrer, comme dans le lupus, si l'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est délétère.

1 Le purpura thrombotique thrombocytopénique

1.1 Généralités

Les microangiopathies thrombotiques se caractérisent par l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique de consommation (1). Ce syndrome peut s'observer au cours de nombreuses situations comme le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), le syndrome hémolytique et urémique (SHU) mais également l'infection par le VIH, certains cancers, la transplantation d'organe, ou la prise de médicaments (antiagrégants plaquettaires, chimiothérapies, etc....) (12).

1.2 Historique

Le PTT fut décrit pour la première fois en 1924 par Eli Moschcowitz, qui donna son nom à la maladie (13). Il rapporta le cas d'une jeune femme de 16 ans présentant de la fièvre, des troubles neurologiques, une anémie ainsi qu'une défaillance rénale et cardiaque. L'étude *post-mortem* révéla de multiples *thrombi* hyalins disséminés dans les artérioles et les capillaires. Au cours de la première moitié du XXe siècle, d'autres cas furent décrits. Ainsi en 1966, Amorosi et Ultmann établirent une pentade diagnostique du PTT associant une thrombopénie, une anémie hémolytique mécanique, des signes neurologiques, une atteinte rénale, et de la fièvre (14).

1.3 Epidémiologie

Le PTT est une maladie rare dont l'incidence est estimée à moins de 4 cas par million d'habitants et par an (15). Cette maladie touche préférentiellement les femmes (ratio de 3

femmes pour 2 hommes) et affecte les adultes dans 90 % des cas avec un pic d'incidence au cours de la 4^e décade (16). Il existe une prédisposition génétique au PTT acquis chez les caucasiens. En effet, les études réalisées en Europe montrent que la présence de l'allèle DRB1*11 du HLA de classe II multiplie par 5,63 le risque de développer la maladie (17).

1.4 Présentation clinique

Le PTT est une maladie à début brutal, évoluant parfois par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Les signes cliniques sont totalement aspécifiques et sont communs à toutes les microangiopathies thrombotiques. Ils sont liés à l'anémie (asthénie, dyspnée, pâleur), à la thrombopénie (purpura, pétéchies, hématomes), ou à la souffrance des organes atteints. L'atteinte neurologique est de gravité variable et s'exprime par des céphalées, convulsions, déficits moteurs, troubles de conscience. L'atteinte cardiaque est responsable d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme, d'insuffisance cardiaque, voire d'arrêt cardiaque. Des douleurs abdominales peuvent témoigner d'une ischémie digestive ou d'une atteinte pancréatique. Tous les organes peuvent être touchés, aboutissant parfois à une défaillance multi-viscérale au pronostic particulièrement sombre.

La pentade diagnostique historique décrite par Amorosi et Ultmann n'est, en réalité, qu'inconstamment présente. Elle n'est retrouvée que chez 40% des patients environ (18). En effet, selon les séries, la fièvre est décrite dans 59 à 98% des cas, les signes neurologiques dans 84 à 92% des cas, enfin l'atteinte rénale ne touche qu'un patient sur 2 en moyenne (19).

1.5 Anomalies biologiques

L'anémie hémolytique mécanique et la thrombopénie de consommation sont constantes, et caractérisent le syndrome de microangiopathie thrombotique (20). Les signes biologiques sont donc :

- Anémie,
- Réticulocytes élevés,
- LDH élevé (enzyme libérée par les globules rouges détruits),
- Haptoglobine effondrée,
- Présence de schizocytes (fragments d'hématie) sur le frottis sanguin (**Figure 1**),
- Réaction de Coombs négative qui élimine une anémie hémolytique auto-immune,
- Thrombopénie périphérique (liée à la consommation des plaquettes par les *thrombi*).

Le médullogramme montre classiquement une moelle de richesse normale.

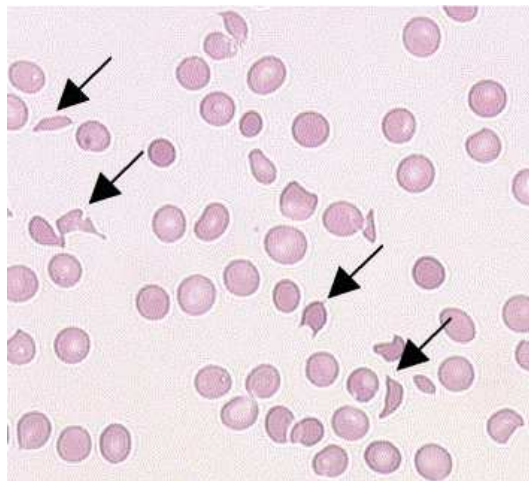


Figure 1. Frottis sanguin : présence de schizocytes (flèches)

Les principaux diagnostics différentiels sont écartés par la normalité du bilan de coagulation, de la sérologie VIH, du dosage de β -HCG chez la femme jeune, du complément (C3, C4, CH50), de la recherche d'anticorps anti-phospholipides. Les anticorps anti-nucléaires

permettent de dépister une maladie auto-immune associée. Un facteur déclenchant infectieux est toujours recherché.

L'élément essentiel du bilan para-clinique est le dosage de l'activité de la protéase ADAMTS13. Un déficit sévère (< 5%) est très évocateur du diagnostic de PTT et permet de différencier le PTT des autres étiologies de MAT, notamment le SHU, avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 91% (21). En plus du dosage de l'activité d'ADAMTS13, il convient de rechercher la présence d'un anticorps anti-ADAMTS13, qu'il soit inhibiteur ou non.

Une fois le diagnostic de PTT établi, il faut évaluer l'atteinte des différents organes cibles : élévation de l'urée, de la créatinine sanguine ou de la protéinurie en cas d'atteinte rénale, de la troponine et du BNP en cas d'atteinte cardiaque (éventuellement couplés à l'échographie cardiaque), et de la lipasémie en cas d'atteinte pancréatique. L'IRM cérébrale est l'examen de choix en cas d'atteinte neurologique.

1.6 Physiopathologie

Afin d'appréhender la physiopathologie du PTT, il semble indispensable de rappeler brièvement les mécanismes de l'hémostase primaire.

1.6.1 L'hémostase primaire

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui permettent d'arrêter un saignement lors d'une effraction vasculaire. L'hémostase primaire aboutit à la formation d'un *thrombus* plaquettaire qui est ensuite consolidé par un réseau de fibrine, c'est l'hémostase secondaire ou coagulation. Enfin la fibrinolyse empêche l'extension de ce caillot et permet sa destruction une fois la brèche vasculaire réparée.

Lors de l'hémostase primaire, l'adhésion des plaquettes à l'endothélium vasculaire fait intervenir, en outre, le facteur vonWillebrand (vWF). Ce facteur permet non seulement l'adhésion des plaquettes à l'endothélium via la glycoprotéine GPIb, mais également l'interaction des plaquettes entre elles via la glycoprotéine GPIIbIIIa (22) (**Figure 2**). Le facteur Willebrand intervient aussi indirectement lors de la coagulation (hémostase secondaire) en assurant le transport du facteur VIII.

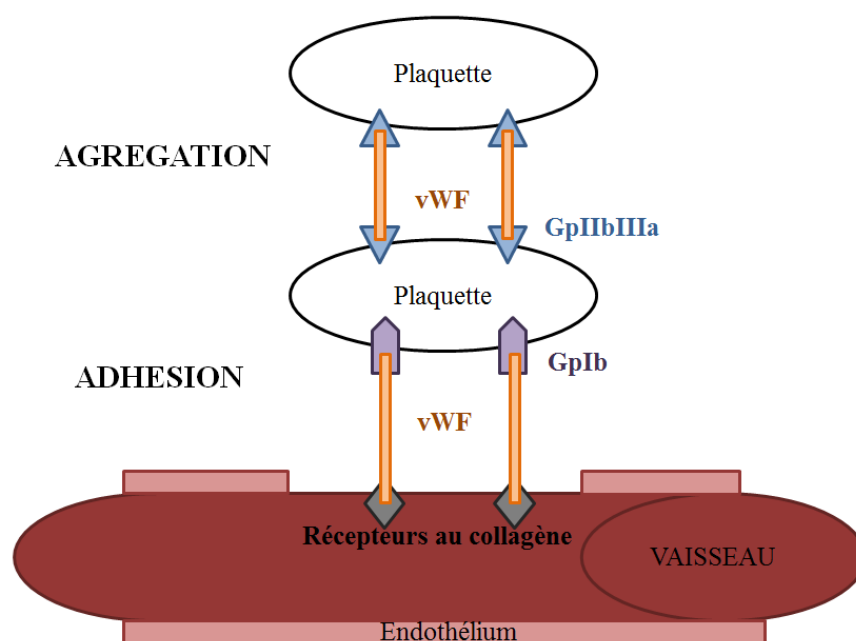


Figure 2. Rôle du facteur Willebrand dans l'hémostase primaire.

1.6.2 Le facteur vonWillebrand

Le facteur vonWillebrand est une glycoprotéine dont le gène codant est situé sur le chromosome 12. Ce facteur est synthétisé par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales où il est stocké dans les corps de Weibele-Palade (22). Le vWF est organisé en multimères de 500 à 30 000 kDa, son pouvoir adhésif augmentant proportionnellement à sa taille (23). Dans le plasma, circulent des multimères de bas poids moléculaire, des multimères de poids moléculaire intermédiaire et des multimères de haut poids moléculaire. Dans les corps de

Weibele-Palade on retrouve des multimères de très haut poids moléculaire (ULvWF= Facteur vonWillebrand ultra large) (24). Ces méga-multimères, hyper adhésifs, peuvent être relargués dans la circulation sanguine où ils sont normalement clivés par une enzyme en fragments moins thrombogènes. Cette protéase du facteur Willebrand est connue sous le nom de « ADAMTS13 ».

1.6.3 ADAMTS13

ADAMTS13 est une glycoprotéine monocaténaire de 1427 acides aminés synthétisée par les cellules de Ito du foie, par les cellules endothéliales et par les plaquettes. Son gène se situe sur le chromosome 9 en position q34, et possède 29 exons (25). Il s'agit du 13^e membre identifié de la famille ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif) (26). Cette famille de protéine est caractérisée par une partie amino-terminale, commune à tous ses membres, qui comprend un peptide signal, un propeptide, et la succession de domaines métalloprotéase, désintégrine, thrombospondine de type 1, riche en cystéines et spacer. La partie carboxy-terminale, variable, est spécifique à chaque membre de la famille (Figure 3).

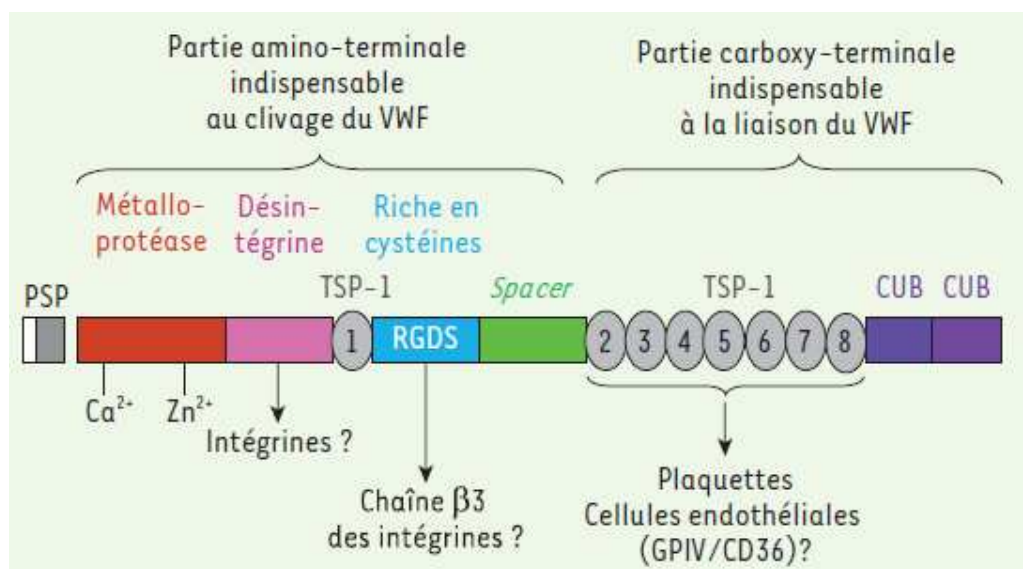


Figure 3. Structure d'ADAMTS13. Source : Veyradier et al. (23)

Le rôle d'ADAMTS13 est de réguler la taille des multimères de facteur Willebrand en clivant celui-ci au niveau d'une liaison entre les acides aminés Tyrosine 1605 et Méthionine 1606 (23). Ce site de clivage est cryptique au sein du facteur Willebrand et n'est exposé que lors du dépliement de la protéine sous l'effet des forces de cisaillement élevées rencontrées dans la microcirculation (27).

1.6.4 Du déficit en ADAMTS13 au PTT

Au décours d'une agression vasculaire (infection, médicament...), les cellules endothéliales libèrent les multimères de très haut poids moléculaire du vWF qui, en raison d'un déficit sévère d'activité d'ADAMTS13, ne seront pas clivés (28,29). Les forces de cisaillement élevées dans la microcirculation vont modifier la conformation du vWF, le déplier, et le rendre plus thrombogène (24). Ces méga-multimères vont alors induire la formation de nombreux *thrombi* composés de plaquettes et de vWF (**Figure 4**). La formation de ces micro-*thrombi* disséminés dans la microcirculation est responsable d'une ischémie tissulaire au niveau des organes cibles (cœur, cerveau, rein, tractus digestif...). La consommation des plaquettes par les *thrombi* et la destruction des hématies par impaction à leur contact expliquent la thrombopénie périphérique, et l'anémie hémolytique mécanique.

Il semble que le déficit sévère en ADAMTS13 soit une condition nécessaire mais non suffisante dans la survenue du PTT. En effet les patients atteints de PTT constitutionnel ont une activité d'ADAMTS13 effondrée en permanence sans pour autant déclencher une hémolyse. Une agression endothéliale semble donc nécessaire à la libération de méga-multimères de facteur Willebrand et à la survenue du PTT, c'est la théorie du « double hit » (30).

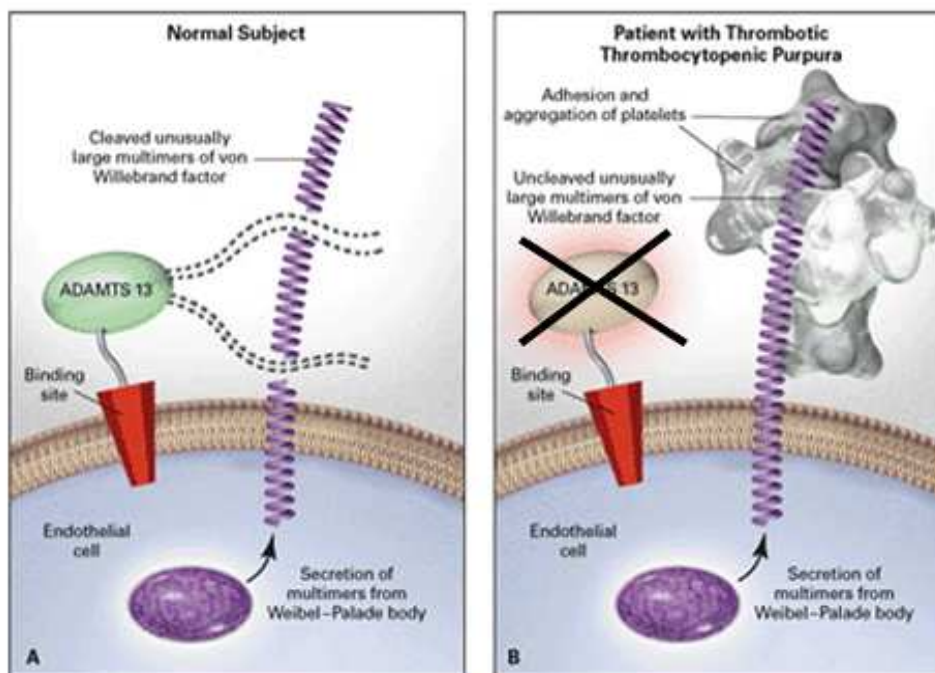


Figure 4. Physiopathologie du PTT.

Le déficit sévère en ADAMTS13 peut être acquis ou constitutionnel (29). Le déficit constitutionnel rend compte de la plupart des cas de PTT de l'enfant, et est lié à une mutation du gène de la protéase ADAMTS13. Ce PTT héréditaire, également appelé syndrome d'Upshaw-Schulman, se transmet sur un mode autosomique récessif (25). A ce jour, plus de 140 mutations du gène ont été décrites (31).

Le déficit acquis résulte de la présence d'anticorps dirigés contre ADAMTS13. Ces anticorps sont isolés dans 95% des PTT acquis. Il s'agit alors le plus souvent d'IgG4 dirigées contre le domaine riche en cystéine et le domaine *spacer* (32). Ces anticorps peuvent être isolés ou associés à d'autres anticorps reconnaissant différents domaines d'ADAMTS13 (**Figure 5**). L'anticorps exerce un effet inhibiteur direct sur la protéase excepté dans 10 à 15 % des cas où il augmenterait la clairance d'ADAMTS13 par le système phagocytaire (33).

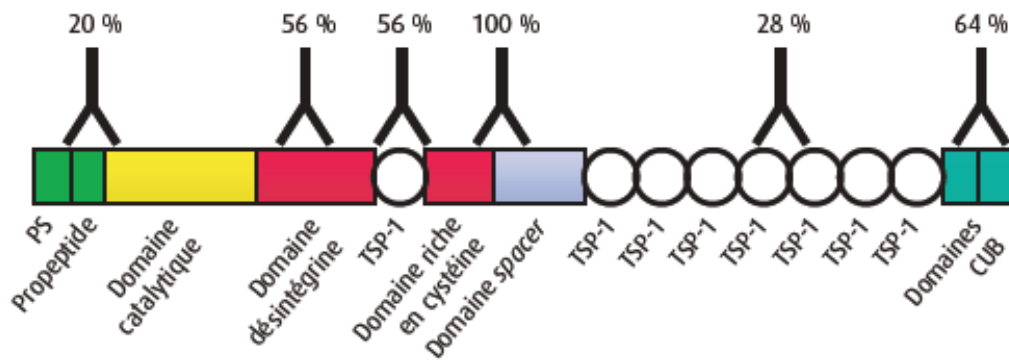


Figure 5. Fréquence des épitopes reconnus par les anticorps anti-ADAMTS13. D'après Klaus et *al.*(32)

1.7 Evolution

Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique est une pathologie au pronostic effroyable si elle n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement. La mortalité dépasse 90 % sans traitement, et est réduite à moins de 20% depuis l'avènement de la plasmathérapie (34). Le PTT est une maladie à rechute avec un taux de récurrences à 10 ans de près de 30%. Ces rechutes surviennent surtout la 1^{ère} année (35).

1.8 Traitement

1.8.1 Les échanges plasmatiques

Les thérapies à base de plasma ont révolutionné la prise en charge du PTT et constituent la pierre angulaire du traitement (34). L'intérêt des échanges plasmatiques avec substitution par du plasma frais congelé est double : éliminer l'auto-anticorps dirigé contre ADAMTS13, et apporter la protéase déficiente afin de rétablir une hémostasie correcte (20). Les échanges plasmatiques doivent être initiés en urgence dès le diagnostic de PTT suspecté sans attendre le résultat du dosage d'ADAMTS13. Les échanges sont réalisés quotidiennement jusqu'à disparition des signes cliniques de la maladie et normalisation durable du taux de plaquettes

(pendant 48 heures) puis sont espacés progressivement. Les échanges plasmatiques ont montré leur supériorité par rapport à la simple transfusion de plasma frais congelé sur l'efficacité à court et moyen terme (34). Cependant, une telle thérapeutique peut être envisagée en attente d'un transfert du patient vers un centre réalisant les échanges plasmatiques.

1.8.2 Les corticoïdes

Du fait de leur action immunosuppressive, l'administration de corticoïdes semble logique dans le traitement du PTT acquis par production d'un auto-anticorps (36). La dose exacte à administrer et la durée de traitement sont encore débattues, mais il semble que l'administration de Méthylprednisolone en intra-veineux à forte dose (10 mg/kg/j voire 1 g/j) pendant 3 jours suivie d'une décroissance progressive soit plus efficace qu'une dose standard de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines (37).

1.8.3 Le rituximab

Avec le traitement standard associant corticoïdes et échanges plasmatiques, 80% des patients sont en rémission (38). Pour les autres, le recours aux thérapeutiques immunomodulatrices est nécessaire.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique humanisé dirigé contre le CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B. Cette thérapeutique induit une déplétion lymphocytaire B soutenue et, par voie de conséquence, la déplétion des lymphocytes auto-réactifs producteurs de l'anticorps anti-ADAMTS13. Cette thérapeutique immunomodulatrice a prouvé son efficacité dans le traitement des PTT réfractaires (échec après 5 jours de

traitement) ou à rechute (39). Le rituximab est administré à raison de 4 perfusions de 375 mg/m² en 15 jours (J1, J4, J8, J15) (38).

1.8.4 Les autres thérapeutiques

De nombreuses autres thérapeutiques ont été proposées dans la prise en charge du PTT acquis. Cependant leur efficacité réelle est incertaine et leur place exacte dans l'arsenal thérapeutique est débattue. Quelques séries de cas rapportent l'efficacité des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou des immunosuppresseurs comme la vincristine ou le cyclophosphamide (40). Les antiagrégants plaquettaires (aspirine ou dipyridamole) ont une efficacité théorique mais non démontrée. Enfin dans les situations gravissimes, les échanges plasmatiques bi-quotidiens ou la splénectomie peuvent être tentés (41).

Sauf en cas de syndrome hémorragique majeur, les transfusions plaquettaires doivent être évitées car elles pourraient aggraver les lésions de microangiopathie thrombotique.

2 Le syndrome de Gougerot-Sjögren

2.1 Généralités

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une exocrinopathie auto-immune caractérisée par un syndrome sec, maître symptôme de la maladie (42). Ce syndrome sec est lié à une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines responsable d'une altération progressive du parenchyme glandulaire (43). D'autres organes peuvent être touchés par la maladie, ce qui en fait une véritable maladie systémique.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être secondaire, lorsqu'il est associé à une autre connectivite comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérodermie, ou primitif lorsqu'il est isolé.

2.2 Epidémiologie

L'incidence du SGS est estimée à 2 cas pour 1000 habitants par an (44). Sa prévalence est estimée à 0,1% dans la population adulte, ce qui en fait la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde (45). La prédominance féminine est nette avec un *sex-ratio* de 9 pour 1. L'âge moyen au diagnostic est de 40 ans environ (44).

2.3 Présentation clinique

Le début de la maladie est souvent insidieux, source d'un retard diagnostique parfois de plusieurs années (44).

2.3.1 Atteinte glandulaire

L'atteinte des glandes exocrines est quasiment constante au cours de la maladie. Le syndrome sec est retrouvé chez 95% des patients et touche majoritairement les glandes lacrymales (xérophtalmie) et salivaire (xérostomie) (46).

La xérophtalmie se manifeste par l'absence de larme à l'origine d'une gêne oculaire persistante avec sensation de corps étrangers (graviers, grains de sable) et l'apparition de sécrétions collantes et épaisses le matin au réveil. Le risque est l'apparition d'une kérato-conjonctivite sèche avec ulcération cornéenne. Le test de Schirmer objective l'hypo-sécrétion lacrymale. Il consiste à placer un morceau de papier buvard de 0,5 mm de large dans les culs de sac conjonctivaux inférieurs, et de mesurer l'imbibition du papier après 5 minutes. Ce test est pathologique en dessous de 5 mm. Le « Break-up time » mesure la stabilité du film lacrymal, en cas de kérato-conjonctivite sèche le résultat est inférieur à 10 secondes. L'utilisation de colorants vitaux (rose bengal, vert de lissamine) permet de mettre en évidence les lésions cornéennes et conjonctivales (44).

La xérostomie se manifeste par une sensation de bouche sèche, gênant l'élocution ou la déglutition. La prise d'aliments secs n'est possible qu'en ingérant simultanément de l'eau. La sécheresse buccale occasionne la survenue d'infections mycotiques, de parodontopathies avec déchaussements dentaires. Des épisodes de fluxion des parotides (gonflement douloureux mimant les oreillons) touchent 30% des patients (47). Le tarissement salivaire est objectivé par la mesure du flux salivaire à distance de toute stimulation. Ce test est positif si le débit salivaire est inférieur à 1,5 ml en 15 minutes. D'autres examens sont parfois réalisés comme la sialographie, ou la scintigraphie des glandes salivaires.

D'autres glandes exocrines peuvent être touchées notamment au niveau de l'arbre trachéo-bronchique à l'origine d'une toux sèche chronique, ou de bronchites récidivantes. Le syndrome sec peut entraîner une sécheresse vaginale ou cutanée (hypohidrose).

2.3.2 Atteintes extra-glandulaires

Comme dans toute autre maladie systémique, des atteintes de tous les organes ont été décrites. Ces manifestations extra-glandulaires touchent jusqu'à 70% des patients. Elles sont diverses et variées (48) :

- Symptômes généraux tels que fébricule ou asthénie dont la fréquence est difficilement évaluable.
- Atteinte articulaire qui touche 50 à 75% des patients (47). Il s'agit de polyarthralgies symétriques et distales touchant préférentiellement les articulations interphalangiennes ou métacarpo-phalangiennes. Cette polyarthrite n'est jamais érosive.
- Atteinte rénale qui atteint 20 à 60% des patients selon les séries (49). L'atteinte typique est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec acidose tubulaire rénale de type 1 pouvant évoluer vers la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale. De façon plus anecdotique des atteintes glomérulaires ont été décrites.
- Atteinte neurologique décrite dans moins de 25% des cas. Elle touche surtout le système nerveux périphérique occasionnant une polyneuropathie axonale distale. L'atteinte du système nerveux central est rare (encéphalite, vascularite cérébrale, démence). Le système nerveux autonome est parfois également atteint (50).
- Atteinte cutanée prenant différentes formes : purpura, érythème noueux, livedo réticulaire (48). Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström associe des lésions pétéchiales des membres inférieurs évoluant par poussées favorisées par l'exercice physique, une hypergammaglobulinémie polyclonale et la présence d'un anticorps anti-SSA. L'aspect histologique est celui d'une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux.
- Atteinte pulmonaire sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse qui touche moins de 5% des patients avec évolution possible vers la fibrose pulmonaire.

- Atteinte vasculaire sous la forme d'un phénomène de Raynaud, décrit chez 20% des patients (51).
- Atteinte thyroïdienne qui touche 30% des patients, le plus souvent sous la forme d'une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto.
- Atteinte hématologique polymorphe et de gravité variable. Il s'agit de cytopénies (leucopénie, anémie), hypergammaglobulinémie polyclonale (50-70% des patients), cryoglobulinémie, lymphome de la zone marginale (52).

2.4 Anatomo-pathologie

La caractéristique anatomo-pathologique du syndrome de Gougerot-Sjögren est l'infiltration lymphoplasmocytaire focale des tissus (43). La biopsie des glandes salivaires accessoires est un examen simple et peu invasif qui consiste à prélever 2 ou 3 glandes salivaires à la face interne de la lèvre inférieure. L'étude au microscope permet de mettre en évidence une sialadénite lymphocytaire focale gradée selon la classification de Chisholm et Masson (53). La présence d'un amas de plus de 50 cellules pour 4 mm² de tissu correspond à un *focus-score* de 1 ou stade III de Chisholm et Masson (**Figure 6**).

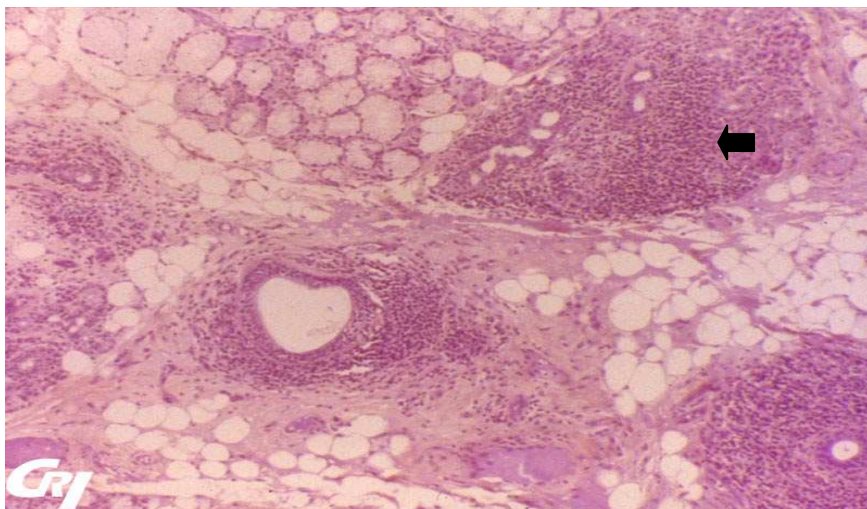


Figure 6. Biopsie de glande salivaire accessoire : infiltration lymphocytaire extensive (flèche), Grade 4 de la classification de Chisholm et Masson. (Hématoxyline-éosine, grossissement x100)

2.5 Anomalies biologiques

De nombreuses anomalies biologiques sont rencontrées dans le SGS. L'hypergammaglobulinémie polyclonale est très fréquente et explique l'élévation de la vitesse de sédimentation. Les cytopénies et la présence d'un facteur rhumatoïde ne sont pas rares. Des anticorps anti-nucléaires sont retrouvés chez 80% des patients (46). Parmi eux, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont les plus caractéristiques de la maladie. Ces anticorps ont été mis en évidence en 1976 et ont pour cibles Ro/SSa et La/SSb, polypeptides fixés sur de petits acides ribonucléoprotéiques (ARN) appelés YRNA (54). Deux types de protéines SSA ont été identifiés, l'une de 52 kDa et l'autre de 60 kDa (55). Le rôle physiologique de ces protéines n'est pas clairement déterminé mais elles participent probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase III et au transit des YRNA du noyau vers le cytoplasme (56). Les anticorps anti-SSA ou anti-SSB sont retrouvés dans moins de 50% des cas de SGS (57). Les deux anticorps coexistent chez moins de 40% des patients. De nombreux autres anticorps, spécifiques d'organes (anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline) ou non, peuvent être isolés dans le sérum des patients (58).

2.6 Diagnostic

Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. En 2002, les critères américano-européens ont été élaborés pour aider au diagnostic (59) :

- I. Symptômes oculaires. Au moins une affirmation vraie :
 - Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis 3 mois
 - Sensation fréquente de « sable dans les yeux »
 - Utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour

II. Symptômes oraux. Au moins une réponse positive :

- Sensation quotidienne de bouche sèche depuis 3 mois
- A l'âge adulte, épisode récidivant ou permanent de gonflement des parotides
- Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs

III. Signes oculaires. Positivité de l'un des 2 tests :

- Test de Schirmer ≤ 5 mm / 5 minutes
- Score de Van Bijsterveld (vert de lissamine) ≥ 4

IV. Anatomopathologie.

- Focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires

V. Atteinte des glandes salivaires. Positivité de l'un des tests :

- Débit salivaire $\leq 1,5$ ml / 15 minutes
- Sialographie des parotides évocatrice
- Scintigraphie salivaire évocatrice

VI. Immunologie.

- Positivité des anti-SSA ou des anti-SSB

Le diagnostic de SGS primitif est porté devant :

- 4 des 6 critères dont au moins le IV ou le VI,
- 3 des 4 critères objectifs (III, IV, V, VI).

Le SGS secondaire est diagnostiqué devant :

- Une maladie de système associée au critère I ou II et 2 critères parmi III, IV, V.

Pour porter le diagnostic de SGS, il est nécessaire d'éliminer certaines situations pourvoyeuses d'un syndrome sec : le lymphome, le VIH, la sarcoïdose, la réaction du greffon contre l'hôte, la prise de médicament à effet anticholinergique, le diabète, le vieillissement.

2.7 Evolution

L'évolution de la maladie est lente et le pronostic est généralement bon, conditionné surtout par les organes atteints (60). Cependant le SGS est responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients. Le développement d'un lymphome non hodgkinien B est possible avec un risque 44 fois supérieur à la population générale. Selon les séries, cette hémopathie toucherait 2 à 9% des patients (61).

2.8 Traitement

Le traitement du syndrome sec est symptomatique. Les larmes artificielles (sérum physiologique ou méthylcellulose) sont largement utilisées. Un collyre à la ciclosporine 0,05% peut être prescrit en cas de syndrome sec modéré à sévère (62). La sécrétion salivaire est stimulée par la prise de chewing-gum sans sucre, le jus de citron, les bonbons acidulés. Des substituts salivaires existent. La sécrétion résiduelle peut être stimulée par la pilocarpine (agoniste muscarinique) à la dose de 5mg toutes les 6 heures (63). L'hygiène buccale, l'éviction du tabac et de l'alcool sont essentiels (48).

En fonction de l'organe atteint et de la sévérité de l'atteinte, des traitements systémiques peuvent être tentés comme les antipaludéens de synthèse, efficaces sur l'asthénie et les arthralgies (64). Les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine...) voire le rituximab sont utilisés mais les niveaux de preuves sont faibles (65,66).

MATERIEL ET METHODE

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique. L'objectif est de comparer les présentations phénotypiques, biologiques et évolutives de 2 groupes de patients : l'un atteint du PTT acquis associé au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, l'autre atteint de PTT acquis sans maladie auto-immune systémique associée. Ce travail a été effectué en collaboration avec le Centre National de Référence (CNR) des microangiopathies thrombotiques.

2 Le Centre National de Référence des Microangiopathies

Thrombotiques

Suite au Plan National Maladies Rares de 2004, plus de 130 équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées ont reçu la labellisation « centre de référence ». Leurs missions sont nombreuses : elles aident au diagnostic des maladies rares, définissent des stratégies de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social, élaborent et diffusent des protocoles de prise en charge et coordonnent les travaux de recherche.

Le Centre National de Référence des microangiopathies thrombotiques est situé au sein du service « d'hématologie clinique et thérapie cellulaire » du centre hospitalier Saint-Antoine à Paris. Le coordonnateur de ce centre est le Professeur Paul Coppo, assisté du Docteur Marc Buffet. Le CNR tient à jour un registre national des microangiopathies thrombotiques en incluant prospectivement depuis octobre 2000 les patients souffrant de cette pathologie. Les praticiens des services de réanimation, médecine interne, néphrologie et hématologie prenant

en charge ces patients sont encouragés à remplir et retourner un cahier de recueil de données lors de chaque épisode de MAT (**Annexe**).

3 Population étudiée

Dans cette étude nous avons inclus les patients majeurs atteints du purpura thrombotique thrombocytopénique acquis entre le 1 janvier 2001 et le 31 décembre 2010. Ce diagnostic repose sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique sans autre cause évidente pouvant expliquer ces anomalies (cancer métastaté, chimiothérapie, VIH, transplantation d'organe, grossesse, HTA maligne, SHU...) (14,18,35). Afin de limiter les biais de sélection, nous avons retenu uniquement les patients avec un déficit sévère de l'activité d'ADAMTS13 (< 10% de la normale) et la présence d'un anticorps anti-ADAMTS13 à titre significatif (> 25 UI/ml) ou, à défaut, d'une activité inhibitrice du plasma (35).

Les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren ont été dépistés sur la base d'antécédents évocateurs (syndrome sec clinique ou SGS mentionné) ou par la présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB au moment du diagnostic de PTT ou au cours du suivi. Les dossiers de ces patients ont ensuite été revus afin de rechercher l'ensemble des critères cliniques ou biologiques relatifs à ce diagnostic. Pour être inclus dans ce groupe, les patients doivent présenter :

- Un SGS certain, si 4 des 6 critères américano-européens (dont au moins le critère IV ou VI) ou 3 des 4 critères objectifs (critères III, IV, V, VI) sont présents (59) ;
- Un SGS très probable, en présence de 3 des 6 critères américano-européens.

Dans tous les cas le SGS peut être antérieur, concomitant ou postérieur au PTT.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Autres causes de MAT
- Age inférieur à 18 ans
- Activité d'ADAMTS13 supérieure à 10%
- Absence d'anticorps ou d'activité inhibitrice du plasma
- Présence d'une autre maladie auto-immune dont la prise en charge a pu interférer avec le PTT (Lupus, syndrome de Sharp, Sarcoidose, connectivite mixte...). Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes ont été tolérées (thyroïdite, diabète de type 1).
- 1^{er} épisode de PTT antérieur à la date d'inclusion dans le registre.

Parmi les 256 patients présents dans le registre des PTT pour la période d'étude, nous avons exclu 34 patients pour lesquels le diagnostic initial de PTT est antérieur à la date d'ouverture du registre (patients inclus à l'occasion d'une rechute) ainsi que 28 patients pour qui la recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 est négative ou non renseignée. De plus 2 patients ont été exclus devant une activité d'ADAMTS13 supérieure à 10% malgré la présence d'un anticorps. Enfin nous avons exclu 33 patients présentant une autre maladie auto-immune systémique (**Figure 7**). Au total, 159 patients ont été inclus dans notre étude dont 12 ont un SGS associé.

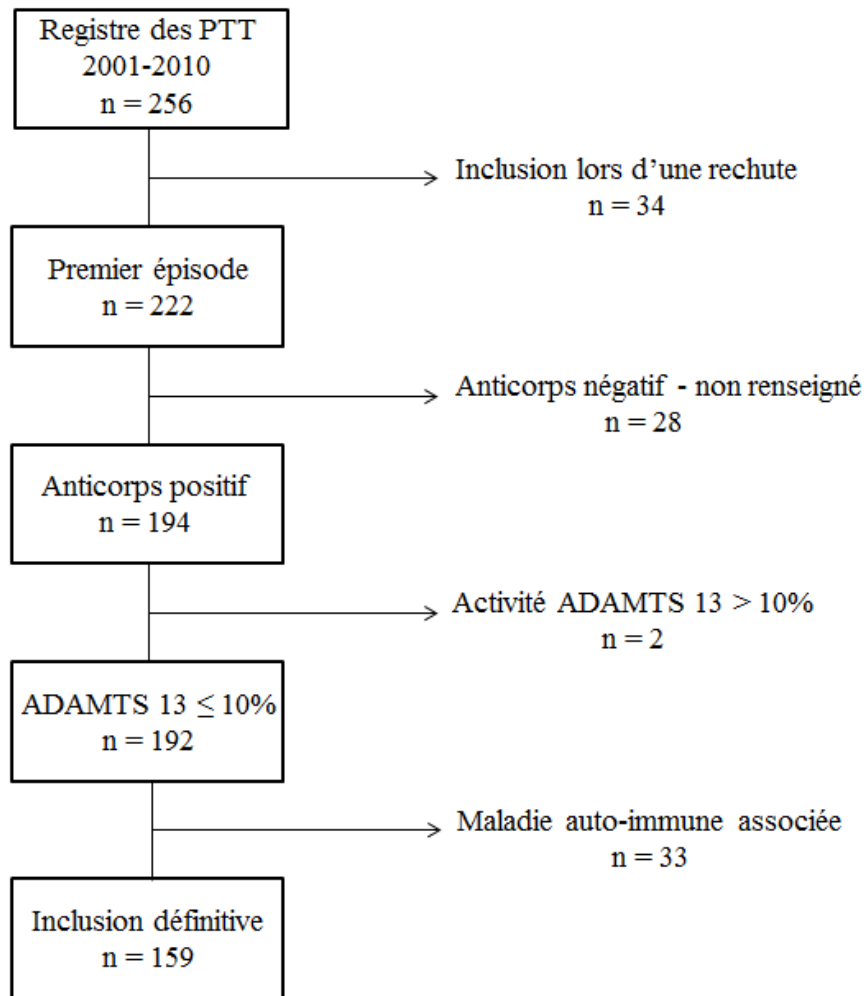


Figure 7. Diagramme d'inclusion

4 Paramètres étudiés

Les données au diagnostic ont été obtenues à partir du registre informatisé des PTT du CNR des MAT. Les données relatives au suivi des malades ont été obtenues en contactant directement les médecins référents de chaque centre.

Données cliniques

Certaines données démographiques simples comme le sexe, l'âge au moment du diagnostic, l'origine ethnique sont recueillies. Les caractéristiques cliniques rapportées sont la présence

d'une hyperthermie supérieure ou égale à 38°C et les signes neurologiques quelle qu'en soit la gravité (céphalées, confusion, convulsion, trouble de conscience, accident ischémique transitoire).

Données biologiques

Les données biologiques retenues au moment du diagnostic sont le taux d'hémoglobine (en g/dL), la numération des réticulocytes (par mm³), le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) en nombre de fois la valeur supérieure de la normale du laboratoire. On reporte également la numération des plaquettes (par mm³), le dosage de l'haptoglobine (en g/L), la recherche de schizocytes en pourcentage du nombre d'hématies. La fonction rénale est appréciée grâce à l'urée sanguine (en g/L) et la créatinine sanguine (en mg/L), avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) par l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée par Levey (67).

La mesure de l'activité enzymatique de la protéase ADAMTS13 est réalisée par la méthode de FRET-S-VWF73 (68). La valeur normale est entre 50 et 150%. En cas d'activité effondrée, la recherche et le titrage d'une IgG anti-ADAMTS13 (norme < 25 UI/mL) ou la recherche d'une activité inhibitrice du plasma du patient est effectuée.

D'autres stigmates d'auto-immunité sont recherchés : anticorps anti-nucléaire avec titre et type de fluorescence, recherche d'anticorps anti-SSA/SSB, anticorps anti ADN-natif, recherche d'autre auto-anticorps orientée par le contexte clinique ou biologique.

Prise en charge

Le traitement du PTT est reporté. L'utilisation des échanges plasmatiques est exprimée en volume de plasma utilisé (en mL/kg) jusqu'à la rémission. La corticothérapie est administrée selon le protocole local du service. Selon la gravité du PTT d'autres thérapeutiques, comme le

rituximab, la vincristine, le cyclophosphamide voire la splénectomie, sont employées à l'appréciation du clinicien.

Définitions (69)

- Rémission : correction des signes cliniques et normalisation stable des plaquettes ($>150\ 000/\text{mm}^3$) pendant au moins 48 heures.
- PTT réfractaire : absence d'amélioration des plaquettes après 5 jours d'échanges plasmatiques.
- Rémission durable : réponse au traitement persistante plus de 30 jours à compter du premier jour de normalisation des plaquettes.
- Ré-évolutivité précoce (*Flare-up*) : aggravation clinique ou biologique après un début de réponse au traitement ou au cours d'une rémission récente (< 30 jours).
- Rechute : réapparition des signes cliniques ou biologiques plus de 30 jours après la normalisation des plaquettes.
- Délai de normalisation des plaquettes : intervalle de temps entre le premier jour de traitement et le premier jour de normalisation durable des plaquettes.

Données évolutives

Au cours du suivi, nous nous sommes intéressés à la survenue d'une maladie auto-immune, au nombre de rechutes, à la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale (définie par la nécessité d'une prise en charge en dialyse) ainsi qu'au décès.

5 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R®. Concernant la description générale de la population, les données quantitatives sont présentées selon leur moyenne et leur écart-type (ET). Les variables qualitatives sont présentées en nombre absolu et en pourcentage de la population étudiée. Les moyennes des variables quantitatives ont été comparées par un test t de Student en tenant compte de la comparaison des variances, ou par un test non paramétrique U de Mann-Whitney (quand les conditions d'utilisation du test t n'étaient pas applicables). Les variables qualitatives ont été évaluées par un test de Khi-Deux ou un test exact de Fisher, selon les effectifs obtenus pour chaque critère. Les survies actuarielles sont analysées par la technique de Kaplan-Meier, en utilisant un test de log-rank pour comparer les survies. Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour l'ensemble des tests.

RESULTATS

1 Description du groupe PTT sans autre maladie auto-immune

Données démographiques à l'inclusion

Nous avons inclus 147 patients dans ce groupe. Le *sex-ratio* est de 3 femmes pour 2 hommes (92 femmes soit 62,6% de la cohorte). L'âge moyen est de $41,2 \pm 16,1$ ans, la moitié de la population a moins de 40 ans (80 patients) et 30% des patients ont moins de 30 ans. Concernant l'origine ethnique des patients, 108 (73,5%) sont caucasiens, 18 sont originaires du Maghreb, et 16 patients sont d'origine africaine. Parmi les 5 patients restants on retrouve surtout des asiatiques.

Données cliniques

Seulement 2 patients ont des stigmates d'auto-immunité antérieurs au diagnostic de PTT à savoir un syndrome de Raynaud. A la prise en charge, 46 patients (31,3%) ont de la fièvre. Au cours de l'épisode initial de PTT, 91 patients (61,9%) ont présenté des signes neurologiques quelle qu'en soit la gravité (céphalées, confusion, convulsion, signes déficitaires...).

Données biologiques au diagnostic

Pour tous les patients l'activité de la protéase ADAMTS13 est inférieure à 10%, et tous ont un anticorps anti-ADAMTS13 à titre significatif ou une activité inhibitrice du plasma. Les valeurs moyennes des données principales sont : hémoglobine $7,8 \pm 2,0$ g/dL ; plaquettes 17990 ± 13470 /mm³ ; créatinine 13 ± 7 mg/L correspondant à un DFGe de $71,9 \pm 26,8$ mL/min/1m²73. La recherche d'anticorps anti-nucléaires est positive pour 61 patients avec un taux moyen de 1/322 (1/80-1/2500). Parmi eux, 9 patients ont des anticorps anti-SSA, 2

patients ont des anticorps anti-SSB, 3 ont des anticorps anti-ADN natif. On met en évidence différents stigmates d'auto-immunité chez 24 autres patients, avec par ordre de fréquence : 5 anticorps anti-cardiolipines, 4 anticorps antithyropéroxydase, 3 anticorps anti β 2-gp1, 3 anticorps anti-RiboNucléoProtéine, ainsi que des anticorps anti-GAD, anti-SCL70, anti-thyroglobuline et anti-mitochondrie.

Prise en charge

Le volume de plasma moyen utilisé pendant le traitement est de $800,5 \pm 622,2$ mL/kg. Une corticothérapie a été associée aux échanges plasmatiques, en première ligne de traitement dans 114 cas (77,6%). Le délai moyen de normalisation des plaquettes est de $23,7 \pm 19,8$ jours. Pour certains patients ce traitement n'a pas permis d'obtenir une rémission, ce qui a motivé le recours au rituximab pour 55 patients (37,4%), à la vincristine dans 24 cas, au cyclophosphamide ou à la splénectomie respectivement dans 4 et 5 cas. Les patients ont parfois reçus plusieurs traitements successifs en fonction de la gravité du PTT.

Evolution

Le premier épisode de PTT s'est compliqué d'une ré-évolutivité précoce dans 84 cas (57,1%). Au cours d'un suivi moyen de $38,4 \pm 30,9$ mois, le taux de rechute est de 21,8% soit 32 patients, avec une moyenne de $1,7$ rechute $\pm 0,8$ par patient. Dix-huit personnes sont décédées (12,2%), principalement d'hémorragies cérébro-méningées ou de défaillance multi-viscérale. Les décès sont survenus avec un délai moyen de 6 jours (1-691), 61% survenant avant le 10^e jour de prise en charge. Un patient est mort au 691^e jour d'une hémorragie cérébrale probablement secondaire à une rechute. Seul un patient a évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Aucun des patients n'a présenté de maladie auto-immune systémique au cours du suivi.

2 Description du groupe PTT associé au SGS

Données démographiques à l'inclusion

Les 12 patients du groupe PTT-SGS sont toutes des femmes, d'âge moyen $44,3 \pm 16,2$ ans. L'indice de masse corporelle moyen est de $24,4 \pm 4,2$ kg/m². Parmi les 12 patientes de ce groupe, 10 sont caucasiennes, 1 est originaire du Maghreb, 1 est asiatique.

Données cliniques

Trois patientes ont un antécédent de syndrome de Raynaud. La tension artérielle systolique moyenne est de $134,4 \pm 19,0$ mmHg, la tension artérielle diastolique moyenne est de $73,1 \pm 18,2$ mmHg. Un épisode infectieux possiblement déclencheur n'est retrouvé que pour une patiente (gastro-entérite). Les symptômes inauguraux retrouvés sont liés à l'anémie pour 7 patientes (asthénie, dyspnée ou angor d'effort), liés à la thrombopénie pour 9 personnes (purpura surtout). Dix patientes (83,3%) présentent des signes neurologiques au cours de cet épisode, 7 se plaignent de céphalées, 2 sont confuses, 4 ont des signes déficitaires rentrant dans le cadre d'un accident ischémique transitoire, 1 patiente a convulsé (plusieurs symptômes peuvent coexister chez une même personne). Trois patientes (25%) sont fébriles à la prise en charge.

Données biologiques au diagnostic

Les valeurs moyennes des données biologiques d'intérêt sont : hémoglobine $8,1 \pm 1,8$ g/dL, plaquettes 19833 ± 16200 /mm³, réticulocytes 177938 ± 116400 /mm³, LDH $5,5 \pm 4,7$ fois la limite supérieure de la normale, bilirubine 25 ± 14 mg/L, créatinine 11 ± 4 mg/L, soit un DFGe de $67 \pm 30,6$ mL/min/1m²73. Onze patientes (91,7%) ont des anticorps anti-nucléaire avec un taux moyen de 1/560 (1/80-1/1600). Dans ce groupe, on retrouve également de

nombreux stigmates d'auto-immunité (4 facteurs rhumatoïdes, 2 anticorps anti-plaquettes, 2 anticorps antithyroperoxydase, 1 anticorps anticardioline, 1 anticorps antithyroglobuline).

Prise en charge

Le volume moyen de plasma utilisé pendant le traitement est de $696,4 \pm 357,4$ mL/kg. Toutes les patientes sauf une ont bénéficié d'une corticothérapie dont la dose et la durée étaient déterminées selon le protocole local du service (le plus souvent 1 mg/kg/j suivi d'une décroissance progressive sur plusieurs mois). Le délai moyen de normalisation des plaquettes est de $19,2 \pm 9,6$ jours. Quatre patientes ont reçu du rituximab, et 2 patientes ont été traitées par vincristine en raison d'une ré-évolutivité précoce.

Evolution

Neuf patientes (75%) ont connu une ré-évolutivité précoce nécessitant le renforcement des échanges plasmatiques voire le recours aux immunosuppresseurs (2 vincristine, 4 rituximab). Le suivi moyen est de $51,3 \pm 28,3$ mois. Au cours de ce suivi, 2 patientes ont rechuté. Aucun décès n'est signalé à ce jour. Les complications du traitement recensées sont 2 infections liées au cathéter veineux central, 3 réactions allergiques au plasma frais congelé (2 urticaires, 1 choc anaphylactique), ainsi qu'un diabète cortico-induit.

Concernant le SGS

Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren est antérieur à celui du PTT pour une patiente (délai : 6 ans), concomitant pour 7 patientes (58,3%) et postérieur pour les 4 autres (avec un délai de 4, 4, 7, et 21 mois respectivement). Toutes les patientes se plaignent d'un syndrome sec oculaire ou buccal qu'il soit subjectif ou objectif. Six biopsies de glandes salivaires accessoires sont positives sur les 7 réalisées. Onze patientes sur 12 ont des anticorps

anti-SSA dont 2 sont associés à des anti-SSB, une patiente n'a pas d'anticorps anti-nucléaire. Selon les critères américano-européens, 6 patientes ont un diagnostic certain de syndrome de Gougerot-Sjögren, pour les 6 autres le diagnostic est très probable. Six des 7 patientes testées ont une hypergammaglobulinémie polyclonale. Au cours du suivi, 9 patientes ont développé des arthralgies inflammatoires non destructrices des petites articulations attribuables à une manifestation articulaire du SGS. Six patientes (50%) ont bénéficié d'un traitement par anti-paludéen de synthèse (Plaquenil®) pour cette indication.

3 Comparaison des 2 groupes

Ni l'âge des patients, ni l'origine ethnique ne sont différents entre les deux groupes ($p = 0,45$ dans les deux cas). Par contre, il y a plus de femmes dans le groupe PTT-SGS (100% vs 62,6% ; $p < 0,01$). Aucune différence clinique n'a été mise en évidence entre les deux groupes (atteinte neurologique : 83,3% vs 61,9% ; $p = 0,21$). La plupart des paramètres biologiques sont comparables entre les deux groupes, que ce soit concernant la profondeur des cytopénies (**Figure 8**) ou l'atteinte rénale (**Figure 9**). Seule la présence d'anticorps anti-nucléaires est significativement plus fréquente dans le groupe PTT-SGS ($p < 0,05$).

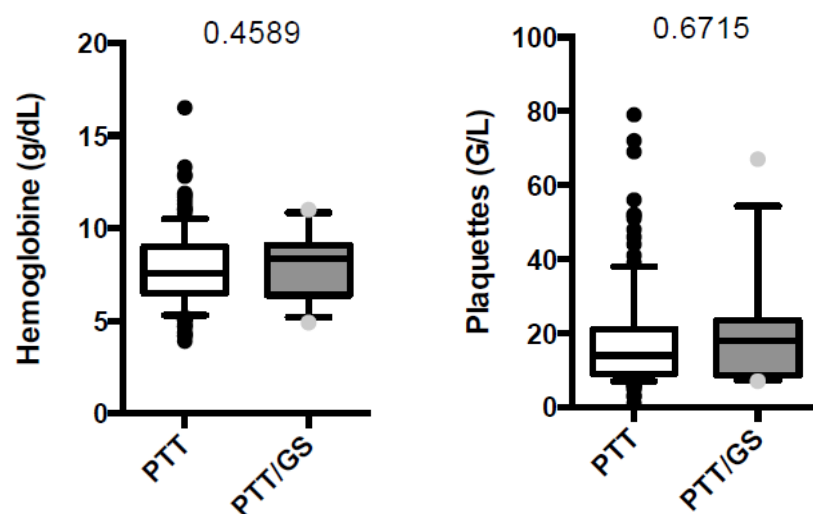


Figure 8. Comparaison des taux d'hémoglobine et de plaquettes entre les 2 groupes.

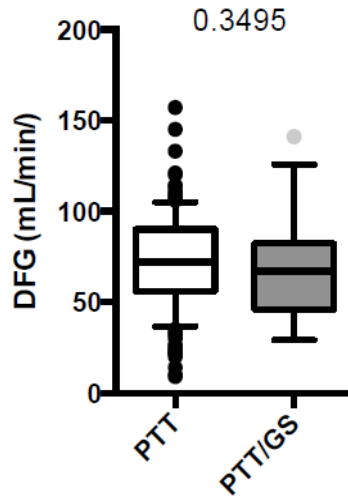


Figure 9. Comparaison de la fonction rénale (DFGe) entre les 2 groupes.

Les patients des deux groupes ont reçu des traitements équivalents. En effet le volume de plasma utilisé est, en moyenne, de 694 mL/kg dans le groupe PTT-SGS et de 800,5 mL/kg dans le groupe PTT, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,99$) (**Figure 10**). De même, le recours aux autres traitements immunomodulateurs est identique entre les deux groupes ($p = 0,9$).

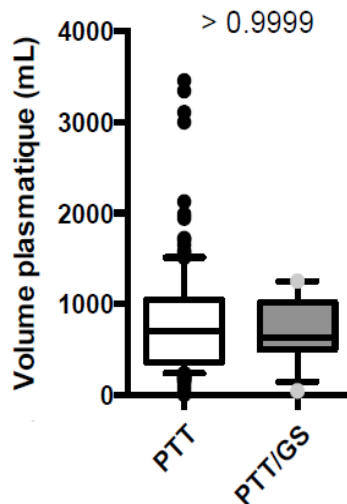


Figure 10. Comparaison des volumes de plasma nécessaire pour obtenir la rémission

Concernant les données évolutives, il existe une tendance à l'augmentation du taux de ré-évolutivités précoces dans le groupe PTT-SGS (75% vs 57,1% ; $p=0,07$), mais il n'y a aucune différence concernant la fréquence des rechutes ($p = 0,32$) (**Figures 11 et 12**). Enfin, il semblerait que le pronostic soit meilleur dans le groupe PTT-SGS (décès : 0% vs 12%) mais cette différence est à la limite de la significativité ($p=0,07$).

Les données comparatives sont reprises dans le tableau 1.

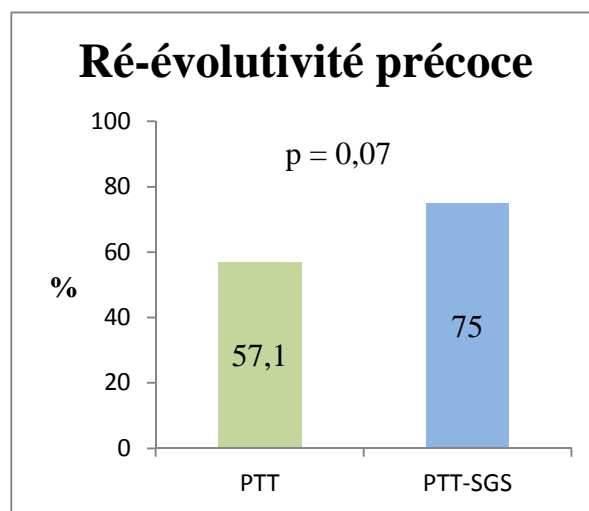


Figure 11. Comparaison des taux de ré-évolutivités précoces

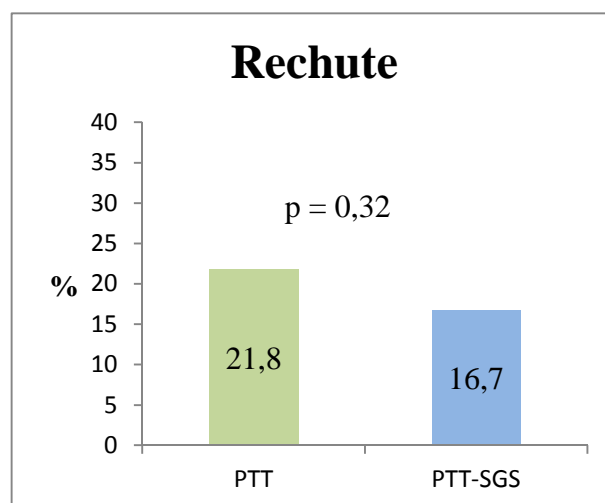


Figure 12. Comparaison des taux de rechutes

| Caractéristiques | PTT n=147 | PTT – SGS n=12 | p |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| Cliniques : | | | |
| Age (années ; moy ± ET) | 41,2 ± 16,1 | 44,3 ± 16,2 | 0,45 |
| Sexe féminin (n [%]) | 92 (62,6) | 12 (100) | < 0,01 |
| Caucasiens (n [%]) | 108 (73,5) | 10 (83,3) | 0,45 |
| Fièvre (n [%]) | 46 (31,3) | 3 (25) | 0,75 |
| Signes neurologiques (n [%]) | 91 (61,9) | 10 (83,3) | 0,21 |
| Biologiques : | | | |
| Hémoglobine (g/dL ; moy ± ET) | 7,8 ± 2,0 | 8,1 ± 1,8 | 0,46 |
| Plaquettes (/mm ³ ; moy ± ET) | 17 990 ± 13 470 | 19 833 ± 16 200 | 0,67 |
| Réticulocytes (/mm ³ ; moy ± ET) | 225 800 ± 172 500 | 177 938 ± 116 400 | 0,35 |
| LDH (xN ; moy ± ET) | 6,6 ± 5,6 | 5,5 ± 4,7 | 0,52 |
| Urée (g/l ; moy ± ET) | 0,57 ± 0,37 | 0,48 ± 0,24 | 0,51 |
| Créatinémie (mg/l ; moy ± ET) | 13 ± 7 | 11 ± 4 | 0,79 |
| DFGe (ml/min/1m ² 73 ; moy ± ET) | 71,9 ± 26,8 | 67 ± 30,6 | 0,35 |
| ANA (n [%]) | 61 (41,5) | 11 (91,7) | < 0,05 |
| Traitements : | | | |
| Volume plasmatique (ml/kg ; moy ± ET) | 800,5 ± 622,2 | 694,4 ± 357,4 | 0,99 |
| Corticothérapie (n [%]) | 114 (77,6) | 11 (91,7) | 0,90 |
| Rituximab (n [%]) | 55 (37,4) | 4 (33,3) | 0,90 |
| Evolution : | | | |
| Délai de normalisation des plaquettes (jours ; moy ± ET) | 23,7 ± 19,8 | 19,2 ± 9,6 | 0,84 |
| Suivi moyen (mois ; moy ± ET) | 38,4 ± 30,9 | 51,3 ± 28,3 | 0,13 |
| Décès (n [%]) | 18 (19) | 0 (0) | 0,07 |
| Ré-évolutivité précoce (n [%]) | 84 (57,1) | 9 (75) | 0,07 |
| Rechute (n [%]) | 32 (21,8) | 2 (16,7) | 0,32 |

Tableau 1. Données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives du PTT avec et sans SGS

DISCUSSION

De nombreux progrès ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie du PTT acquis, notamment depuis la découverte de l'ADAMTS13, protéase du facteur Willebrand. Il est actuellement bien démontré que plus de 70% des PTT acquis sont auto-immuns et liés à la présence d'un anticorps dirigé contre cette protéase (70). Comme dans beaucoup d'autres maladies auto-immunes, on constate une nette prédominance féminine de la maladie, le rôle déclenchant de la grossesse ainsi que l'efficacité des traitements immunomodulateurs. Il est également reconnu que les maladies auto-immunes coexistent chez un même patient (71). Coppo a démontré que le PTT acquis s'associe à d'autres stigmates cliniques d'auto-immunité dans 31% des cas (6). Selon les séries, une authentique maladie-auto-immune est retrouvée dans 10 à 33% des cas (35,72), avec en tête de file le lupus, dont la prévalence dans cette population est de 4% chez l'adulte et jusque 26% chez l'enfant (9,11). Cette constatation a un intérêt pronostic majeur car, selon Letchumanan, la présence d'un lupus peut aggraver la présentation et l'évolution du PTT (7). L'association au syndrome de Gougerot-Sjögren n'a qu'exceptionnellement été rapportée. Dans cette étude rétrospective, nous présentons une série de 12 patients atteints d'un purpura thrombotique thrombocytopénique acquis associé au syndrome de Gougerot-Sjögren qui nous apparaît être, dans notre expérience, la 2^e maladie auto-immune systémique la plus fréquemment associée au PTT. A l'instar des études sur le lupus, nous avons analysé l'impact du SGS sur la présentation et l'évolution de cette microangiopathie thrombotique.

Concernant les critères d'inclusion

Nous avons volontairement écarté les patients inclus dans le registre des MAT à l'occasion d'une rechute du PTT. En effet, il est bien démontré que les rechutes sont moins graves que

l'épisode initial et que les patients qui rechutent ont un meilleur pronostic (73). Les inclure aurait probablement sous-estimé la gravité du PTT et biaisé les analyses de survie dans notre population. Nous avons également exclu les patients pour lesquelles la recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 est négative ou non renseignée, malgré une activité ADAMTS13 effondrée, afin de s'affranchir d'éventuels cas de PTT constitutionnel (le dosage de l'activité ADAMTS13 après traitement aurait permis de différencier PTT acquis et PTT constitutionnel, malheureusement nous ne disposons pas toujours de cette donnée). Enfin nous avons exclu les personnes atteintes d'une maladie auto-immune systémique autre que le SGS car nous supposons que ces associations ainsi que les traitements spécifiques utilisés (immunosuppresseurs) peuvent modifier la présentation et l'évolution du PTT à l'instar de ce qui a été démontré dans le lupus, et être à l'origine d'un biais dans nos résultats (7).

Lien entre les 2 pathologies

Nous avons pu identifier 12 patients atteints de SGS sur 222 cas de PTT incidents entre 2001 et 2010, ce qui représente une prévalence de 5,4 % dans notre population. Cette prévalence du SGS est nettement supérieure à celle retrouvée dans la population générale, estimée entre 0,1 et 0,4% (45). Ces résultats contredisent ceux de l'étude de Scharrer qui ne retrouve aucune différence (8). Cependant cette étude n'a été réalisée que sur un faible nombre de patients (soixante-seize) et le diagnostic de SGS ne reposait que sur un questionnaire rempli par le patient lui-même. L'augmentation de prévalence du SGS dans la population de PTT laisse supposer un mécanisme physiopathologique commun ou une prédisposition génétique particulière. En effet Coppo a montré que l'allèle DRB1*11 du HLA de classe II est un facteur de susceptibilité au PTT acquis dans la population caucasienne, avec un risque de développer la maladie 5,63 fois plus élevé comparativement aux patients n'ayant pas cet allèle (17). Or le HLA DRB1*11 est également un facteur de risque reconnu de nombreuses

pathologies auto-immunes comme la sarcoïdose (74), la sclérodermie (75) et, selon certains auteurs, le syndrome de Gougerot-Sjögren (76), notamment pour les patients avec un anticorps anti-SSA/SSB (77). Le rôle exact joué par cet allèle du HLA de classe II dans la rupture de tolérance à l'origine de ces maladies auto-immunes est encore incertain.

Particularités du SGS

Dans notre série, le syndrome de Gougerot-Sjögren semble relativement peu symptomatique. En effet, à l'exception d'arthralgies retrouvées chez 9 patientes (75%), aucune autre atteinte n'a été signalée au diagnostic ou pendant le suivi. Les manifestations extra-glandulaires ne sont pourtant pas rares au cours de cette pathologie et touchent, selon les séries, jusque 70% des patients (47). Une durée de suivi plus longue et une recherche spécifique et prospective de ces différentes atteintes auraient probablement permis de mieux caractériser le SGS.

Sur le plan immunologique, le SGS s'associe, dans notre étude, fréquemment aux anticorps anti-SSA retrouvés chez 91,7% des patientes au diagnostic. Pourtant, dans les plus grandes cohortes de SGS, ces anticorps ne sont présents classiquement que chez moins d'un patient sur deux (57). Cette constatation traduit-elle une vraie particularité ou est-elle simplement liée à nos critères d'inclusions ? Les deux explications semblent intriquées d'autant que les rares autres cas rapportés de PTT-SGS ont tous des anticorps anti-SSA/SSB (10).

Dans notre étude, l'absence d'un groupe contrôle composé de patients atteints de SGS sans PTT rend impossible toutes conclusions concernant la présentation du SGS. La seule chose que nous pouvons affirmer est que le purpura thrombotique thrombocytopénique peut être ajouté à la longue liste des manifestations hématologiques possibles du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Caractéristiques du PTT

Nous ne retrouvons pas de différence entre les 2 groupes sur les caractéristiques cliniques et biologiques relatives au PTT. Les patients du groupe PTT-SGS ont une présentation clinique typique : 5 sur 12 (41,7%) ont des signes neurologiques graves (convulsion / AIT / trouble de conscience) ce qui est proche des données rapportées dans la littérature (environ 1 patient sur 2) (16). Il n'existe également aucune différence significative concernant l'importance des cytopénies ni le degré d'atteinte rénale.

Les patients du groupe PTT-SGS ont plus fréquemment des anticorps anti-nucléaires (ANA) que les patients du groupe PTT (91,7% vs 41,5% ; $p < 0,05$). Toutefois, la fréquence des ANA est, dans notre étude, nettement inférieure à celle constatée par Coppo et al (71%) dans une série de 31 patients atteints d'un PTT acquis avec déficit sévère en ADAMTS13 (6). Cette différence s'explique probablement par l'exclusion, dans notre étude, des patients atteints d'une autre maladie auto-immune systémique potentiellement associée aux ANA comme un lupus, un syndrome de Sharp, une connectivite mixte.... Enfin, moins de 20% des patients de notre cohorte présentent l'ensemble des signes de la pentade historique de Amorosi et Ultmann ce qui est nettement en-deçà des 40% mentionnés dans la littérature (18). Ces résultats montrent bien que ces critères diagnostiques manquent de sensibilité et ne doivent plus être utilisés.

Concernant la prise en charge des patients, la rémission a été obtenue avec un volume moyen de plasma de 694,4 et 800,5 ml/kg. Ces données concordent avec celles des précédentes études qui retrouvent des volumes moyens de plasma jusqu'à rémission de 589,5 ml/kg pour les patients répondeurs aux échanges plasmatiques et 1234,3 ml/kg pour les non-répondeurs (définis par la nécessité de recourir aux immunosuppresseurs autres que les corticoïdes) (78).

Concernant l'évolution et le devenir : il existe une tendance à l'augmentation du taux de ré-évolutivités précoces dans le groupe PTT-SGS (75% vs 57,1% ; $p = 0,07$) et à une diminution

du taux de décès (0% vs 12% ; $p=0,07$). Par contre, il n'y a aucune différence concernant les rechutes (16,7% vs 21,8% ; $p=0,32$). La plupart des études sur le PTT retrouvent des résultats similaires avec plus de 50% de ré-évolutivités précoces, 20% de rechutes à 10 ans et une mortalité entre 10,5% et 20%, les décès survenant surtout dans les 10 premiers jours de prise en charge (16,69,78,79).

Nos résultats s'opposent à ceux publiés par Sadler, qui met en évidence une augmentation du taux de rechutes lorsque le PTT est associé à une maladie auto-immune (80). De même, Niewold démontre que le PTT résiste davantage aux échanges plasmatiques avec un recours plus fréquent aux immunomodulateurs dans ce contexte (81). Cependant ces études ne reposent que sur de petites séries de cas, et incluent majoritairement des patients lupiques.

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que la coexistence du lupus a une influence négative sur l'évolution du PTT. Dans l'étude de Musio, le taux de mortalité du PTT atteint 34% en présence d'un lupus (11). Letchumanan constate une surmortalité beaucoup plus importante (62,5%), qu'il explique par un important retard diagnostique (19,5 jours vs 7,7 jours) (7). Pour les 2 auteurs, ce retard est lié à des difficultés diagnostiques du fait de signes cliniques et biologiques communs aux 2 pathologies et à la confusion fréquente avec un syndrome d'Evans (11,82). La surmortalité observée est également expliquée par une plus grande fréquence des atteintes d'organes, notamment rénale (87,5% vs 50%) et une moins bonne réponse au traitement avec un recours plus fréquent aux immunosuppresseurs (87,5% vs 50%).

Dans notre étude, le SGS ne semble pas augmenter la mortalité du PTT. Plusieurs raisons peuvent l'expliquer. Tout d'abord, selon Letchumanan, la surmortalité liée au lupus est expliquée par la coexistence de 2 maladies potentiellement graves (7). Or le SGS est une maladie rarement grave et qui plus est, dans notre étude, relativement peu symptomatique. D'autre part, l'atteinte rénale est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic du PTT

(83), mais contrairement au lupus, le SGS touche rarement le rein. Une autre explication est en lien avec le délai d'apparition de la maladie auto-immune par rapport au PTT. En effet dans notre étude, le SGS est antérieur au PTT dans 8,3% des cas (1 patient). Les patients sont donc naïfs de tout traitement notamment immunosuppresseur. Or, dans l'étude de Letchumanan, le lupus est antérieur au PTT dans 75% des cas (73% des cas dans l'étude de Musio). Pour l'auteur le traitement antérieur du lupus est directement responsable d'une installation plus lente et insidieuse du PTT et donc du retard diagnostique (7,11).

Limites de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, le faible effectif du groupe « PTT-SGS » ne permet pas d'atteindre la significativité statistique nécessaire pour tirer des conclusions fiables. Cela s'explique par la prévalence faible de ces deux pathologies dans la population générale.

De plus, le dépistage selon la présence d'anti-SSA ou d'anti-SSB nous fait probablement méconnaître un bon nombre de patients atteints d'un SGS sans anti-SSA/SSB soit près d'un patient sur deux selon les séries (57). La méthode de détection des anti-SSA/SSB est, elle-même, source de biais car la technique a évolué au cours du temps : les patients inclus récemment ont bénéficié d'une détection par ELISA, technique beaucoup plus sensible que l'immunodiffusion employée largement au début des années 2000 (84).

Les critères diagnostiques de SGS sont probablement trop restrictifs. En effet, 4 des 6 critères américano-européens reposent sur la présence d'un syndrome sec, or cette atteinte glandulaire peut être absente dans 5 à 10% des cas (46). De plus, la recherche d'un syndrome sec objectif oculaire ou buccal n'a pas été faite de manière systématique, mais seulement en cas de signe d'appel à l'interrogatoire. Ramos-Casals a bien montré que sur 507 patients atteints d'un SGS selon les critères diagnostiques européens de 1993, 44% ne remplissent pas les critères

américano-européens de 2002 car il s'agit le plus souvent de patients avec des atteintes extra-glandulaires (85). D'ailleurs, sur une série de 21 patients atteints de SGS avec localisation rénale, Mesbah et *al* ont montré que le diagnostic de SGS est porté dans 62% des cas grâce aux données de la biopsie rénale (données non publiées) (86). Le groupe international d'étude du SGS propose actuellement une révision des critères américano-européens en excluant notamment le syndrome sec clinique subjectif pour ne garder que des critères cliniques, immunologiques et anatomo-pathologiques objectifs (57).

Le caractère rétrospectif de l'étude est à l'origine d'un manque important de données concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren. En effet certains patients, décédés précocement ou perdus de vue, n'ont pas pu être interrogés quant à la présence d'un syndrome sec. L'absence de standardisation de la prise en charge entre les différents centres peut être considérée comme une limite de l'étude, mais n'a finalement eu qu'un impact limité puisqu'aucune différence significative n'a été observée concernant les traitements utilisés dans les deux groupes.

Enfin, la faible durée de suivi (38,4 mois) induit un biais de sélection puisque certains patients développeront peut être un SGS longtemps après le PTT, et sous-estime probablement les données sur les rechutes qui peuvent survenir parfois plusieurs années après l'épisode initial, même s'il est bien démontré que la plupart des rechutes surviennent au cours de la 1^{ère} année (35).

Avantages de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la plus grande série de cas associant PTT et SGS. En effet dans la littérature 10 cas sont rapportés en 40 ans (10). Parmi eux, seulement 3 ont bénéficié d'un dosage d'ADAMTS13 et de la recherche de l'anticorps anti-ADAMTS13. Ces patients semblaient plus âgés (58,8 ans [35-75]), le diagnostic de SGS était antérieur au PTT pour 6

patients. Dans tous les cas un anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB était présent. L'atteinte rénale semblait plus fréquente faisant suspecter l'association à un SHU plutôt qu'à un PTT. Parmi les 10 patients, 4 sont décédés et 2 ont rechuté (10).

Aucune comparaison ne peut être effectuée avec nos résultats car il s'agit uniquement de cas rapportés et isolés, avec des critères diagnostiques et des prises en charge différentes.

Perspectives

Le PTT acquis est fréquemment associé à d'autres maladies auto-immunes. Cette association est bien décrite avec le lupus, et ne semble pas si exceptionnelle avec le syndrome de Gougerot-Sjögren (7,9,11,87). A côté de ces 2 pathologies, beaucoup d'autres ont été constatées (sclérodémie, dermatomyosite...) le plus souvent sous la forme de simples « cas-rapportés » (4,8,88). Contrairement à ce qui a été décrit avec le lupus, le SGS ne semble pas modifier la présentation clinique ni biologique du PTT. Par contre, il existe une tendance à l'augmentation du taux de ré-évolutivités précoces mais sans impact sur le taux de mortalité lorsque les 2 maladies sont associées. Ces constatations peuvent soulever des questions notamment concernant le traitement de ces patients : le traitement d'attaque du PTT doit-il être plus agressif ? La décroissance des échanges plasmatiques doit-elle être plus lente et progressive afin d'éviter une ré-évolutivité précoce ?

Au vu de ces résultats, nous ne pouvons qu'encourager les cliniciens à dépister la survenue d'une autre maladie auto-immune au moment du diagnostic ou au cours du suivi des patients atteints de PTT, celle-ci pouvant apparaître de nombreuses années après.

CONCLUSION

Dans sa forme la plus fréquente le purpura thrombotique thrombocytopénique est une maladie auto-immune liée à la présence d'un anticorps dirigé contre ADAMTS13. Cette pathologie s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren retrouvé dans 5,4% des cas. La coexistence du SGS ne semble pas modifier la présentation clinique ni biologique du PTT. Par contre il pourrait être responsable d'une augmentation du risque de ré-évolutivité précoce sans toutefois aggraver le pronostic. Il semble donc nécessaire que les praticiens soient sensibilisés au dépistage des maladies auto-immunes satellites du PTT, au diagnostic et pendant le suivi, car celles-ci semblent affecter l'évolution précoce (cas du SGS) ou le pronostic (cas du lupus (7)) de la microangiopathie thrombotique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. mars 2009;9(1):36-50.
2. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 26 nov 1998;339(22):1585-1594.
3. Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood*. 1 juill 2005;106(1):11-17.
4. Coppo P, Veyradier A, Monge M, Monge M. Purpura thrombotique thrombocytopenique acquis idiopathique: Une maladie autoimmune à part entière. *Presse Médicale*. déc 2006;35(12, Part 2):1876-1886.
5. Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979. déc 1997;93(6):479-491.
6. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. juill 2004;83(4):233-244.
7. Letchumanan P, Ng H-J, Lee L-H, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Oxf. Engl.* avr 2009;48(4):399-403.
8. John M-L, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S86-89.
9. Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum.* nov 1999;42(11):2346-2355.
10. Yamashita H, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Thrombotic thrombocytopenic purpura with an autoantibody to ADAMTS13 complicating Sjögren's syndrome: two cases and a literature review. *Mod. Rheumatol. Jpn. Rheum. Assoc.* mars 2013;23(2):365-373.
11. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* août 1998;28(1):1-19.
12. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* sept 2001;60(3):831-846.
13. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: An undescribed disease. *Am. J. Med.* nov 1952;13(5):567-569.

14. Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Med. Baltim.* 1966. 1966;45:139-59.
15. Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States--analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am. J. Hematol.* oct 1995;50(2):84-90.
16. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt J-D, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura□hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 1 juill 2003;102(1):60 -68.
17. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(4):856-9.
18. Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 1981;60(6):413-428.
19. Garcia-Hejl C, Fagot T, Foissaud V, Samson T, Defuentes G, Clavier B, et al. [Thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report]. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* juin 2008;66(3):327-331.
20. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 22 août 2002;347(8):589-600.
21. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 15 sept 2001;98(6):1765-1772.
22. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor. *Curr. Opin. Hematol.* mars 2003;10(2):142-149.
23. Veyradier A, Coppo P. [ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease]. *Médecine Sci. Ms.* déc 2011;27(12):1097-1105.
24. Tsai H-M. Advances in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1 avr 2003;14(4):1072 -1081.
25. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 4 oct 2001;413(6855):488-494.
26. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood.* 15 sept 2001;98(6):1662-1666.
27. Jenkins PV, Pasi KJ, Perkins SJ. Molecular modeling of ligand and mutation sites of the type A domains of human von Willebrand factor and their relevance to von Willebrand's disease. *Blood.* 15 mars 1998;91(6):2032-2044.

28. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually Large Plasma Factor VIII: von Willebrand Factor Multimers in Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N. Engl. J. Med.* 1982;307(23):1432-1435.
29. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 26 nov 1998;339(22):1578-1584.
30. Tsai H-M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* janv 2010;91(1):1-19.
31. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum. Mutat.* janv 2010;31(1):11-19.
32. Klaus C, Plaimauer B, Studt J-D, Dorner F, Lämmle B, Mannucci PM, et al. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 15 juin 2004;103(12):4514-4519.
33. Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1 nov 2003;102(9):3241-3243.
34. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 8 août 1991;325(6):393-397.
35. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 25 févr 2010;115(8):1500-1511; quiz 1662.
36. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* févr 2003;120(4):556-573.
37. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann. Hematol.* juin 2010;89(6):591-596.
38. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit. Care Med.* Janv 2012;40(1):104-111.
39. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 15 sept 2005;106(6):1932-1937.
40. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion (Paris).* janv 2005;45(1):41-49.

41. Kremer Hovinga JA, Studt J-D, Demarmels Biasiutti F, Solenthaler M, Alberio L, Zwicky C, et al. Splenectomy in relapsing and plasma-refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. mars 2004;89(3):320-324.
42. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* août 1992;18(3):571-589.
43. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis: Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* déc 1994;12 Suppl 11:S9-11.
44. Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM, éditeurs. *Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Therapeutics*. 2012^e éd. Springer; 2012.
45. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatol. Oxf. Engl.* févr 2006;45(2):187-191.
46. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. juill 2008;87(4):210-219.
47. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821.
48. Ramos-Casals M, Tzioufas A, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann. Rheum. Dis.* mars 2005;64(3):347-354.
49. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. juill 2000;79(4):241-249.
50. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A, Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. A controlled study. *J. Rheumatol.* déc 1998;25(12):2385-2388.
51. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J. Rheumatol.* avr 2002;29(4):726-730.
52. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. juill 2002;81(4):281-292.
53. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J. Clin. Pathol.* sept 1968;21(5):656-660.
54. Alsbaugh MA, Talal N, Tan EM. Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* avr 1976;19(2):216-222.

55. Ben-Chetrit E, Chan EK, Sullivan KF, Tan EM. A 52-kD protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particle. *J. Exp. Med.* 1 mai 1988;167(5):1560-1571.
56. Meyer O. Anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. Quoi de neuf?. *Ann. Médecine Interne Paris. Annales de Médecine Interne (Paris)*. 2002. p. 520-529.
57. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* avr 2012;64(4):475-487.
58. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* sept 2000;12(5):391-398.
59. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* juin 2002;61(6):554-558.
60. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjögren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J. Rheumatol.* août 2000;27(8):1905-1909.
61. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. sept 2009;88(5):284-293.
62. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*. avr 2000;107(4):631-639.
63. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch. Intern. Med.* 25 janv 1999;159(2):174-181.
64. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann. Rheum. Dis.* mai 1993;52(5):360-364.
65. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* mars 2007;66(3):351-357.
66. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 28 juill 2010;304(4):452-460.
67. Soc Néphrologie ☐:: calculateur CKD-EPI MDRD Cockcroft [Internet]. [cité 19 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>

68. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRETTS-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br. J. Haematol.* avr 2005;129(1):93-100.
69. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 18 nov 2010;116(20):4060-4069.
70. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.* sept 2008;142(5):819-826.
71. Pos W, Luken BM, Sorvillo N, Kremer Hovinga JA, Voorberg J. Humoral immune response to ADAMTS13 in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost. Jth.* juill 2011;9(7):1285-1291.
72. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb. Haemost.* août 2009;102(2):371-378.
73. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* déc 2010;151(5):488-494.
74. Bogunia-Kubik K, Tomeczko J, Suchnicki K, Lange A. HLA-DRB1*03, DRB1*11 or DRB1*12 and their respective DRB3 specificities in clinical variants of sarcoidosis. *Tissue Antigens.* janv 2001;57(1):87-90.
75. Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in Spanish patients. *J. Rheumatol.* déc 2009;36(12):2733-2736.
76. Loiseau P, Lepage V, Djelal F, Busson M, Tamouza R, Raffoux C, et al. HLA class I and class II are both associated with the genetic predisposition to primary Sjögren syndrome. *Hum. Immunol.* juill 2001;62(7):725-731.
77. Metsküla K, Salur L, Mandel M, Uiho R. Demonstration of high prevalence of SS-A antibodies in a general population: association with HLA-DR and enterovirus antibodies. *Immunol. Lett.* 15 juill 2006;106(1):14-18.
78. Mariotte E, Blet A, Galicier L, Darmon M, Parquet N, Lengline E, et al. Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 3 avr 2013;
79. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* févr 2008;93(2):232-239.
80. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent Advances in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Ash Educ. Program Book.* 1 janv 2004;2004(1):407 -423.

81. Niewold TB, Alpert D, Scanzello CR, Paget SA. Rituximab treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of connective tissue disease. *J. Rheumatol.* juin 2006;33(6):1194-1196.
82. George JN, Vesely SK, James JA. Overlapping features of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South. Med. J.* mai 2007;100(5):512-514.
83. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martínez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann. Hematol.* juin 1995;70(6):319-323.
84. Tong S, Shi Q, Wen X, Gan X, Shi Y, Zhao Y, et al. [Detection of anti-SSA/Ro antibody by ELISA, double immunodiffusion, and immunoblotting: a comparative study]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 19 sept 2006;86(35):2455-2457.
85. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, Jimenez I, Blanco M-J, Bove A, et al. Sjögren syndrome or sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* avr 2010;38(2-3):178-185.
86. Mesbah Ra. L'insuffisance rénale par néphrite interstitielle dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire: à propos de 21 patients [Thèse d'exercice]. [Lille 2]: médecine; 2007.
87. Caramaschi P, Riccetti MM, Pasini AF, Savarin T, Biasi D, Todeschini G. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases and review of the literature. *Lupus.* 1998;7(1):37-41.
88. Yusin J, Lewin K, Clements P. Thrombotic thrombocytopenia purpura in a patient with systemic sclerosis. *J. Clin. Rheumatol. Pr. Reports Rheum. Musculoskelet. Dis.* avr 2001;7(2):106-111.

- Infection(s) : (0 no, 1 yes)

-HIV (0 no, 1 yes)

 CDC stage CDC (A to C)

 CD4+ T cell count (/mm3)

 Viral load (copies/mL)

 Evolutive opportunistic infections/diseases:

- and/or other infectious agent(s) (0 no, 1 yes)

 Microbial agent in blood cultures (0 no, 1 yes)

 Which one(s) :

 Diarrhea (0 no, 1 yes)

 Serodiagnosis of enteropathogen bacterias :

 Positive (0 no, 1 yes)

 Titre

 Specificity

 Microbial agent in urines (0 no, 1 yes)

 Which one(s) :

 Microbial agent in stools (0 no, 1 yes)

 Which one(s) :

 Pneumopathy (1 yes, 0 no)

 Other infectious sites : (1 yes, 0 no)

 Site(s)/infectious agent(s) :/.....
 /.....
 /.....

 Shigatoxine (0 no, 1 yes)

 Type

- Drug intake (0 no, 1 yes) |_|
 Which one(s)

- Cancer (0 no, 1 yes) |_|
 Histologic type
 Localization(s)

- Connective tissue disease (0 no, 1 yes) |_|
 Which one(s)

- Transplantation (0 no, 1 yes) |_|
 Date of transplantation |_|_|/|_|||_|/|_|_|
 Organ
 Conditioning (if relevant)

- Mechanical cardiac valve (0 no, 1 yes) |_|
 Underlying heart disease (0 no, 1 yes) |_|
 Heart failure (0 no, 1 yes) |_|
 NYHA stage |_|
 Ischemic cardiopathy (0 no, 1 yes) |_|
 Valvulopathy (0 no, 1 yes) |_|
 Other (0 no, 1 yes) |_|
 Specify

- Underlying renal failure (0 no, 1 yes) |_|
 If yes, underlying nephropathy

Estimated creatinin clearance (mL/min) |_|_|_|
 (Before current episode)

Past history of TMA : personal (0 no, 1 yes) |_|
 familial (0 no, 1 yes) |_|
 Genealogic tree if yes :

3) Values on admission :

| | | |
|--|---|-----------------|
| - Body weight (kg) | | _ _ _ |
| - Temperature (°C) | | _ _ , _ |
| - AP (mm Hg) | | _ _ _ / _ _ _ |
| - Size (cm) | | _ _ _ |
| - Cerebral manifestations | Headache (0 no, 1 yes) | _ |
| | TDM/MRI (0 no, 1 yes) | _ |
| | Result | |
| | Date | _ _ / _ _ / _ _ |
| | Confusion (0 no, 1 yes) | _ |
| | Seizure (0 no, 1 yes) | _ |
| | Coma (0 non, 1 yes) | _ |
| | Glasgow coma scale | _ _ |
| | Focal deficiency (0 no, 1 yes) | _ |
| | Specify | |
| - Acute coronary syndrome (0 no, 1 yes) | | _ |
| - Chest pain (0 no, 1 yes) | | _ |
| - Rhythm trouble (0 no, 1 yes) | | _ |
| - Conduction trouble (0 no, 1 yes) | | _ |
| Electrocardiography at day 1, 2 or 3 (0 no, 1 yes) | | _ |
| | Results | |
| - Ocular/retinal examination (0 no, 1 yes) | | _ |
| | Result | |
| - Kidney | - Serum urea (mmoL/L) | _ _ |
| | - Serum creatinin (µmoL/L) | _ _ _ _ |
| | - Estimated creatinin clearance (mL/min) (Cocroft method) | _ _ _ |
| | - Diuresis/24 h (mL) | _ _ _ _ |
| | - Proteinuria/24 h (g) | _ _ |
| | - Hematuria (10 ³ GR/ml) | _ _ _ |

- Renal biopsy (0 no, 1 yes) | _ |

Result :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

- Cytology/biochemistry

| | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| - WBC (/mm3) (% PMN) | _ _ _ (_) |
| - Hemoglobin (g/dL) | _ _ , _ |
| - Reticulocytes (/mm3) | _ _ _ |
| - Schistocytes : absents=0 | |
| rare=1 | _ |
| numerous=2 | |
| - Platelets (10 ³ /mm3) | _ _ |
| - Haptoglobin (g/L) | _ _ |
| - Bilirubin Total/free (µmoL/L) | _ _ / _ _ |
| - LDH (x Normal value) | _ |
| - ACT/PT | _ _ / _ |
| - Fibrinogene (g/L) | _ |
| - D-Dimers (ELISA) (µg/mL) | _ |
| - Troponin I (ng/mL) | _ |

- Immunology

| | |
|--|-----------|
| - Antinuclear antibodies (0 no, 1 yes) | _ |
| Titre | _ _ |
| Fluorescence | |
| Specificity | |

| | |
|--|---|
| - Antiphospholipid antibodies (0 no, 1 yes) | _ |
| If yes : Lupus anticoagulant (0 no, 1 yes) | _ |
| Anticardiolipin antibodies (0 no, 1 yes) | _ |
| Anti-b2 GP1 antibodies (0 no, 1 yes) | _ |
| - Coombs test (0 no, 1 yes) | _ |
| Type : IgG _ IgG+C' _ C' _ | |
| Specificity | |

- Collection of DNA (Laboratoire d'Histocompatibilité; Hôpital Saint-Louis) | _ |

4) Treatment :

- Central venous catheter (1 yes, 0 no) | _ |

- Plasma exchanges : (1 yes, 0 no) | _ |

1st : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | Type of plasma | _ |

2nd : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

3rd : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

4th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

5th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

6th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

7th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

8th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

9th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

10th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

11th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

12th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

13th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

14th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

15th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

16th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

17th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

18th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

19th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

20th : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

21st : date | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | plasma volume (mL/kg/j) | _ | _ | | _ |

22nd: date |_|_|/|_|_|/|_|_| plasma volume (mL/kg/j) |_|_| |_|
23rd: date |_|_|/|_|_|/|_|_| plasma volume (mL/kg/j) |_|_| |_|
24th: date |_|_|/|_|_|/|_|_| plasma volume (mL/kg/j) |_|_| |_|
25th: date |_|_|/|_|_|/|_|_| plasma volume (mL/kg/j) |_|_| |_|
26th: date |_|_|/|_|_|/|_|_| plasma volume (mL/kg/j) |_|_| |_|
27th: date |_|_|/|_|_|/|_|_| plasma volume (mL/kg/j) |_|_| Type of plasma |_|

1: S/D plasma; 2: methylene-blue-inactivated plasma; 3: other

To pursue if required

- Plasma (without exchange) : (1 yes, 0 no) | _ |

| | | | |
|------------------------------|-----------------|----------------|-----|
| 1 st day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 2 nd day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 3 rd day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 4 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 5 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 6 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 7 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 8 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 9 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 10 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 11 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 12 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 13 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 14 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 15 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 16 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 17 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 18 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 19 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 20 ^{ème} day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 21 st day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 22 nd day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 23 rd day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 24 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 25 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 26 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 27 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 28 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 29 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 30 th day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |
| 31 st day : date | _ _ / _ _ / _ _ | dose (mL/kg/j) | _ _ |

To pursue if required

- Episode(s) of clinical and/or biological flare-up* (0 no, 1 yes) | _ |

*: after 30 days of durable remission (as defined by a normal clinical examination [except if sequelae] and a normal platelet count), a worsening will be considered as a relapse

| | |
|---------------|-----------------|
| First : date | _ _ / _ _ / _ _ |
| Second : date | _ _ / _ _ / _ _ |
| Third : date | _ _ / _ _ / _ _ |
| Fourth : date | _ _ / _ _ / _ _ |
| Fifth : date | _ _ / _ _ / _ _ |
| Sixth : date | _ _ / _ _ / _ _ |

- Associated treatments:

- Steroids (1 yes, 0 no)
 - Initial dose (mg/kg/d) |_|
 - Duration (d) |_|_|_|
 - dose (mg/kg/d) maintenance |_|_|_|
 - Duration (d) |_|_|

- Rituximab (1 yes, 0 no)
 - Date of initiation |_|_|/|_|_|/|_|_|
 - Number of administrations |_|

- Eculizumab (1 yes, 0 no)
 - Date of initiation |_|_|/|_|_|/|_|_|
 - Number of administrations |_|

- Vincristine (1 yes, 0 no)
 - Date of initiation |_|_|/|_|_|/|_|_|
 - Number of administrations |_|

- Cyclophosphamide (1 yes, 0 no)
 - Date of initiation |_|_|/|_|_|/|_|_|
 - Number of administrations |_|

- Aspirine (1 yes, 0 no)
 - Date of initiation |_|_|/|_|_|/|_|_|
 - Duration (d) |_|_|_|

- Red blood cell transfusion (1 yes, 0 no)
 - Total number of erythrocyte units : |_|_|

- Platelet transfusions (1 yes, 0 no)
 - Total number of units : |_|_|

- Indication :.....

- Side effects :.....

- Splenectomy (0 no, 1 yes)
 - Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|

- IVIg (1 yes, 0 no)
 - Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|
 - Dose (g/d) : |_|,|_|
 - Duration (d) : |_|_|

| | | |
|---|--|---|
| - Therapy-related complications : | | |
| Plasma-related : overload (0 no, 1 yes) | | _ |
| Allergy (0 no, 1 yes) | | _ |
| Others | | _ |
| Plasma-exchange-related : | | |
| - Hypotension (0 non, 1 yes) | | _ |
| - Catheter-related thrombosis (0 no, 1 yes) | | _ |
| - Catheter-related infection (0 no, 1 yes) | | _ |
| - Others | | _ |
| | | _ |
| Rituximab-related : | | |
| - Infection (0 non, 1 yes) | | _ |
| - Allergy (0 no, 1 yes) | | _ |
| Eculizumab-related : | | |
| - Infection (0 non, 1 yes) | | _ |
| - Allergy (0 no, 1 yes) | | _ |

5) Outcome :

a) Date of discharge |_|_|/|_|_|/|_|_|

b) Complete remission (0 no, 1 yes)
 Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|

Flare-up (≤30 days after CR achievement) (0 no, 1 yes) |_|
 Relapse (>30 days after CR achievement) (0 no, 1 yes) |_|

EACH RELAPSE WILL BE CONSIDERED AS A NEW EPISODE ; A NEW CRF SHOULD BE USED TO COLLECT DATA
 Biological samples remain identical

c) Death (0 no, 1 yes)
 - Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|

- Identified cause of death :

- Autopsy : (0 no, 1 yes) |_|
 Result :

d) Date of durable recovery of CNS |_|_|/|_|_|/|_|_|
 Renal function |_|_|/|_|_|/|_|_|
 Platelet count |_|_|/|_|_|/|_|_|
 LDH level |_|_|/|_|_|/|_|_|

Serum creatinine level at platelet count recovery |_|_|_|
 AP at platelet count recovery (mm Hg) |_|_|_|/|_|_|_|

e) Follow-up after Rituximab :
 Day 30 :
 B lymphocytes: |_|_|_|
 ADAMTS13 activity: |_|_|_|
 Gammaglobulins |_|_|_|
 Rituximab levels |_|_|_|

At 3 months :
 B lymphocytes: |_|_|_|
 ADAMTS13 activity: |_|_|_|
 Gammaglobulins |_|_|_|

Rituximab levels |_|_|_|

At 6 months :

B lymphocytes: |_|_|_|

ADAMTS13 activity: |_|_|_|

Gammaglobulins |_|_|_|

Rituximab levels |_|_|_|

At 12 months :

B lymphocytes: |_|_|_|

ADAMTS13 activity: |_|_|_|

Gammaglobulins |_|_|_|

Rituximab levels |_|_|_|

Auteur : DESPREZ Jonathan

Date de Soutenance : Le 11 juin 2013.

Titre de la thèse : Purpura thrombotique thrombocytopénique associé au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Thèse - Médecine - Lille – 2013.

Cadre de classement : DES de Néphrologie.

Mots clés : purpura thrombotique thrombocytopénique, Gougerot-Sjögren, ADAMTS13, auto-immunité.

Résumé

Introduction :

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis est fréquemment associé à d'autres maladies auto-immunes. Cette association est bien décrite avec le lupus et semble avoir un impact négatif sur l'évolution du PTT. La coexistence PTT-Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) n'a qu'exceptionnellement été rapportée. Le but de notre travail est d'évaluer l'impact du SGS sur la présentation clinique, biologique et évolutive du PTT.

Matériel et méthode :

A partir du registre des microangiopathies thrombotiques (Centre National de Référence, hôpital Saint-Antoine, janvier 2001-décembre 2010), nous rapportons une série de PTT acquis avec anticorps anti-ADAMTS13 associés au SGS diagnostiqué selon les critères américano-européens. Nous avons comparé les caractéristiques de ces patients à un groupe de patients atteints de PTT sans autre maladie auto-immune associée.

Résultats :

L'association PTT-SGS est retrouvée chez 12 femmes, d'âge moyen $44,3 \pm 16,2$ ans. Les SGS sont d'expression peu sévère, se limitant à un syndrome sec (12/12) et des arthralgies (9/12). Cinq patientes sur 12 ont des signes neurologiques graves en lien avec le PTT (1 convulsion, 4 accidents ischémiques transitoires). La créatininémie moyenne est de 11 ± 4 mg/L. Les anticorps anti-SSA sont positifs dans 11 cas. Sur le plan thérapeutique, les patientes ont reçu en moyenne $696,4 \pm 357,4$ mL/kg de plasma, associé dans tous les cas, sauf un, à une corticothérapie. Le rituximab a été utilisé dans 4 cas de PTT réfractaire. Au cours du suivi moyen de $51,3 \pm 28,3$ mois, on dénombre 2 ré-évolutivités précoces et 2 rechutes. Aucune patiente n'est décédée. Ce groupe a été comparé à 147 patients-contrôles : aucune différence n'est retrouvée sur les données cliniques ou biologiques du PTT. Cependant, il existe une tendance à l'augmentation du taux de ré-évolutivités précoces et à la diminution du nombre de décès ($p = 0,07$) dans le groupe PTT-SGS.

Conclusion :

Dans notre étude, le SGS est diagnostiqué dans 5,4% des cas de PTT incidents. Le SGS s'associe fréquemment aux anticorps anti-SSA, il apparaît peu symptomatique, se limitant aux atteintes glandulaires et articulaires. Contrairement à l'association PTT-lupus, la présence d'un SGS ne semble pas aggraver le pronostic du PTT.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Christian NOEL

Assesseurs : Madame le Professeur Jenny GOUEMAND

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Madame le Docteur Laurence VRIGNEAUD

Directeur : Madame le Docteur Laurence VRIGNEAUD