

Echanges plasmatiques au cours des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques

Plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpuras

Dorra Jabr, Roua Hsasna, Salma Kéfi, Rachid Kharrat, Hend Ben Néji, Raihane Ben Lakhal

Service d'hématologie clinique, hôpital Aziza Othmana, Faculté de médecine de Tunis, université Tunis el Manar.

RÉSUMÉ

Introduction: Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une pathologie hématologique rare mais potentiellement fatale en l'absence d'une prise en charge thérapeutique rapide par des échanges plasmatiques (EP) qui doivent être débutés en urgence.

Objectif: Evaluer les EP en termes de réponses et de complications dans le traitement du PTT.

Méthodes: il s'agit d'une étude monocentrique descriptive rétrospective incluant les PTT diagnostiqués et traités par EP au service d'hématologie clinique à l'hôpital Aziza Othmana entre Janvier 2010 et Décembre 2020.

Résultats: Nous avons inclus 26 patients. Les EP étaient débutés dans un délai médian de 1 jour avec un rythme quotidien chez 22 patients. On a noté 20 complications, l'hypocalcémie était la plus fréquente dans 30% des cas. Une réponse complète (RC) a été obtenue chez 15 patients après EP seuls, 9 étaient réfractaires, 6 ont reçu un traitement de 2ème ligne avec l'obtention d'une RC chez 5 patients. Six patients ont rechuté (40%), traités par EP et un patient a reçu le rituximab : 4 étaient en réponse. Le taux de réponse globale était de 69% et la mortalité était de 30%. La SG à 2 ans était de 68,3% et la SSR était de 56,7%. La baisse des LDH à J5 du traitement ($p=0,027$, $OR=0,59$; IC 95%[0,32-1,08]) et le rythme quotidien des EP ($p=0,005$, $OR=0,35$; IC 95%[0,14-0,91]) avaient un impact sur la RC.

Conclusions: Nos résultats en termes de réponse étaient comparables avec ceux de la littérature, mais avec un taux de maladie réfractaire plus élevé. L'introduction du rituximab pourrait améliorer ces résultats.

Mots clés: Purpura thrombotique thrombocytopénique ; Microangiopathies thrombotiques ; Plasmaphérèse ; Survie

ABSTRACT

Introduction: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare but potentially fatal hematological disorder that requires urgent treatment. Once the diagnosis has been made, plasma exchange (PE) must be started immediately and until a response is obtained.

Aim: Evaluate PE in terms of responses and complications in the treatment of TTP.

Methods: This was a monocentric, descriptive, retrospective study including patients in whom TTP was diagnosed and treated with plasmapheresis in the clinical hematology department at Aziza Othmana Hospital, between January 2010 and December 2020.

Results: Our study included 26 patients. PE was initiated within a median of 1 day. The rhythm of exchanges was daily in 22 patients. Twenty PE-related complications were noted, hypocalcemia being the most frequent (30%). CR was achieved in 15 patients after PE alone. Nine patients were refractory, and six received 2nd-line treatment, with CR achieved in five patients. Relapse was noted in six patients (40%). They were treated by PE and only one patient received rituximab. Four patients had a response. The overall response rate was 69% and overall mortality was 30%. OS at 2 years was 68,3% and RFS was 56,5%. Factors associated with the achievement of CR were the fall in LDH at D5 of treatment ($p=0,027$, $OR=0,59$; IC 95%[0,32-1,08]) and the daily rhythm of PE ($p=0,005$, $OR=0,35$; IC 95%[0,14-0,91]).

Conclusion: Our results were comparable to those of the literature, but the rate of refractory disease was higher. Rituximab may enhance our results.

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura; Thrombotic microangiopathies; Plasmapheresis ; Survival

Correspondance

Dorra Jabr

Service d'hématologie clinique, hôpital Aziza Othmana, Faculté de médecine de Tunis, université Tunis el Manar

Email: dorra.jabeur@fmt.utm.tn

INTRODUCTION

Le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) fait partie des microangiopathies thrombotiques. C'est une maladie rare avec une incidence variable entre 1.5 cas/million d'habitants par an en France, 11 cas/million d'habitants par an à l'Amérique du nord (1,2). Il est secondaire à un déficit en protéase A Desintegrin and Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13), une enzyme responsable du clivage du facteur de von willebrand (FvW). La conséquence de ce déficit est une accumulation de multimères de FvW de haut poids moléculaire à l'origine de formation de microthrombi dans la micro circulation sanguine et d'une atteinte viscérale disséminée touchant avec une prédilection le cœur, le cerveau et les reins (3,4). Sur le plan biologique, il associe une triade : une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique qui peut être associée à une défaillance d'organe de sévérité variable.

Le PTT est une maladie grave potentiellement fatale en l'absence d'une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée. Les échanges plasmatiques (EP) sont la pierre angulaire du traitement (5).

Peu d'études ont évalué l'efficacité des EP dans le traitement du PTT dans notre pays.

Notre étude a pour objectifs d'évaluer les EP en termes de réponses et de complications dans le traitement du PTT et d'étudier les facteurs ayant un impact sur l'efficacité des EP.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective monocentrique, s'étalant sur 10 ans (Janvier 2010 et Décembre 2020) et effectuée au service d'hématologie clinique à l'hôpital Aziza Othmana.

Nous avons inclus les patients diagnostiqués de PTT et qui ont reçu au moins une séance d'EP durant la période d'étude. Les patients diagnostiqués mais non traités n'étaient pas inclus dans notre étude.

Les dossiers qui étaient inexploitable et les patients antérieurement traités dans un autre service étaient exclus de l'étude.

Nous avons relevé les caractéristiques épidémiologiques et cliniques suivants : sexe, âge, poids, antécédents personnels et la notion de prise médicamenteuse. L'examen clinique a comporté la recherche d'un syndrome anémique fonctionnel, un syndrome hémorragique et des signes neurologiques. Le bilan biologique a comporté une numération formule sanguine (NFS) avec numération des réticulocytes, un frottis sanguin à la recherche de schizocytes, la recherche de signes d'hémolyse et un dosage de la créatinine.

Le diagnostic de PTT a été retenu devant la présence d'une anémie hémolytique à test de Combs direct négatif, la présence de plus de 1% de schizocytes au frottis sanguin, une thrombopénie profonde avec ou sans la présence d'une défaillance d'organe notamment rénale et cérébrale. Le dosage du facteur ADAMTS13 étant le seul examen qui peut confirmer le diagnostic

de PTT lorsqu'il est bas, ne se fait pas en Tunisie. Nous avons calculé pour chaque patient le French score (6). Nous avons relevé le bilan étiologique (test de grossesse et bilan immunologique).

Traitement par échange plasmatique

Les critères de faisabilité des EP étaient : une calcémie $\geq 2,2$ mmol/l, un taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dl et un taux d'hématocrite $\geq 25\%$.

Deux types d'appareils ont été utilisés : à flux continu (Spectra optia) ou à flux discontinu (MCS+). Le volume échangé optimal correspondait à 60 ml/kg. Le gluconate de calcium était prescrit en préventif de façon systématique. Le rythme était quotidien jusqu'à résolution des symptômes et normalisation du taux de plaquettes et des lactates déshydrogénase (LDH) (7,8). Nous avons précisé le délai de début des séances d'EP par rapport au diagnostic, le nombre de séances, le volume échangé par poids, le rythme de réalisation des séances et les complications liées aux EP.

Définition des réponses

Les réponses aux traitements ont été définies selon la société américaine d'aphérèse (9):

- La réponse complète (RC) est définie par un taux de plaquettes supérieur à 150000/mm³ pendant au moins 48 heures avec une baisse des signes d'hémolyse.
- La rechute est définie par la récurrence des signes cliniques après obtention de la RC.
- Le PTT est dit réfractaire quand il n'y pas de réponse après 30 jours de traitement optimal de 1ère ligne.

Le traitement de 2ème ligne

Le rituximab était prescrit en 2ème ligne dans le cas de PTT réfractaires ou en rechute à la dose est de 375 mg/m² de façon hebdomadaire pendant 1 mois et en association aux EP et aux corticoïdes.

La vincristine était prescrite en 2ème ligne pour les patients réfractaires à la dose de 1,4 mg/m².

Analyse statistique

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et l'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS version 26.

Nous avons calculé la médiane du taux de l'hémoglobine, des plaquettes, des réticulocytes et des LDH. Nous avons calculé la médiane des LDH et des plaquettes après EP.

La survie globale (SG) était calculée à partir de la date du diagnostic à la date des dernières nouvelles ou à la date du décès. La survie sans rechute (SSR) était calculée à partir de la date de la RC à la date de la rechute.

Les paramètres analysés en étude univariée étaient : l'âge, le sexe, le taux initial d'hémoglobine et de plaquettes, le taux de schizocytes, le délai de début des EP, le nombre des EP, la voie d'abord, la baisse des LDH à J5 des EP, la normalisation des plaquettes à J5 des EP, le rythme des EP, la survenue d'effet indésirable, la RC et la rechute.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 26 patients atteints de PTT. Trois patients avaient une maladie auto-immune sous-jacente (1 cas de syndrome d’Evans et 2 cas de dysthyroïdie). Les caractéristiques clinico-biologiques des patients sont détaillés dans le tableau 1.

Le French score était égal à 1 chez 5 patients, à 2 chez 18 malades et égal à 3 chez 3 patients.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Epidémiologie	
Age médian	39,5 ans (23-74)
Sex-ratio	0,52
Clinique	
Syndrome anémique fonctionnel	N= 23
Syndrome hémorragique	N= 11
Signes neurologiques	N= 14
Biologie	
Taux médian d’hémoglobine (extrêmes) g/dl	7,2 (3,9 – 10,1)
Taux médian de réticulocytes (extrêmes) G/L	287 (111 – 645)
Taux médian de plaquettes (extrêmes) G/mm ³	17 (6-59)
Pourcentage médian de schizocytes (extrêmes)	8,5 (2-20)
Taux médian de LDH (extrêmes) UI/L	1199 (346-2896)
Médiane de la créatinine (extrêmes) µmol/l	72 (24-169)

Résultats thérapeutiques

Les EP étaient débutés dans un délai médian de 1 jour avec des extrêmes de 1 à 4 jours. Le nombre médian de séance d’EP était de 9 séances par patient avec des extrêmes de 1 à 41 séances. Un patient a reçu une seule séance et il est décédé par un trouble neurologique non étiqueté. Le rythme des EP était quotidien chez 22 patients. Le volume échangé par poids par séance était optimal chez 4 patients, inférieur à 60ml/kg chez 13 patients et non précisé chez 9 patients. On a noté 20 complications aux EP. Dans 30% des cas, il s’agissait d’une hypocalcémie. Quatre patients ont présenté des complications en rapport avec le cathéter (2 hématomes et 2 dysfonctionnement du cathéter), 3 cas d’hypotension, 3 cas de réaction allergique, un cas de convulsion et un cas de surcharge pulmonaire.

Vingt-trois patients (88%) ont reçu une corticothérapie à forte dose en association avec les EP.

Un bilan immunologique était réalisé chez 10 patients, il était positif chez 4 patients. Aucune patiente n’était enceinte au moment du diagnostic.

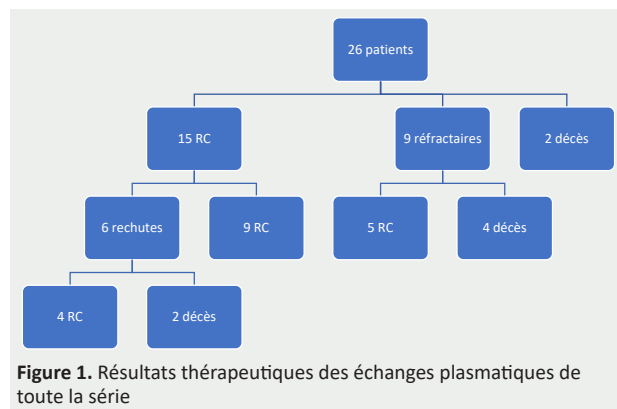


Figure 1. Résultats thérapeutiques des échanges plasmatiques de toute la série

Evaluation de la réponse après 1ère ligne

A J5 du début des EP, 4 patients ont atteint un taux de plaquettes supérieur à 150000/mm³. Une baisse des signes d’hémolyse a été notée chez 19 patients.

Le taux médian des plaquettes après EP était de 192000/mm³ (5000-375000/mm³), et des LDH était de 254 UI/L (185-5700 UI/L).

Une RC a été obtenue chez 15 patients (57%) avec un délai médian d’obtention de la réponse de 9,5 jours (4-36 jours). Neuf patients (42%) étaient réfractaires aux EP. Deux patients sont décédés au cours du traitement (à j2 et j5 du diagnostic, respectivement).

En analyse univariée, les facteurs impactant la réponse complète était la baisse des LDH à J5 des EP (OR=0,59; IC 95% [0,32-1,08], p=0,027) et le rythme quotidien des EP (OR=0,35 ; IC 95% [0,14-0,91], p=0,005).

Traitement 2ème ligne

Six patients ont reçu un traitement de 2ème ligne après échec des EP. Cinq patients ont reçu le rituximab, et 1 patient a reçu la vincristine.

Une RC a été obtenue chez 5 patients avec un délai médian d’obtention de la réponse de 17,5 jours avec des extrêmes allant de 9 à 24 jours.

Rechute

Une rechute a été survenue chez 6 patients (23%) après un délai médian de 12 jours (2 jours-390 jours).

Le traitement était la reprise des EP chez tous les patients. Un seul patient a reçu du rituximab en association avec les EP.

Une RC a été obtenue chez 4 patients dans un délai médian de 4 jours (3-6 jours).

Décès

Dans notre série, on a noté 8 décès soit un taux de mortalité à 30% : 6 au cours du 1er épisode de PTT, et 2 décès lors de la rechute.

Etude des survies

Après un suivi médian de 32 mois, la SG de l’ensemble de nos patients était de 68,3% à 2 ans. En étude univariée, la baisse du taux du LDH à J5 du traitement était associée à une meilleure survie (p=0,001). La rechute avait un impact négatif sur la SG avec p=0,007 (Figure 2).

La SSR était de 56,7% à 2 ans. Un délai d’initiation des EP supérieur à 2 jours avait un impact négatif sur la SSR (p=0,047).

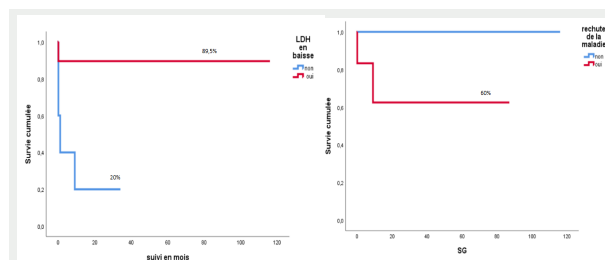


Figure 2. A. SG en fonction de la baisse des LDH; B. SG en fonction de la rechute

DISCUSSION

Le PTT est une pathologie rare mais grave secondaire à un déficit en ADAMTS13. Le diagnostic définitif repose sur le dosage de l'ADAMTS13. Le traitement doit être débuté dès la suspicion du diagnostic. Les échanges plasmatiques sont un traitement efficace et bien documenté au cours du PTT. L'intégration des échanges plasmatiques dans le traitement du PTT a transformé son pronostic. La mortalité avant la disponibilité des EP dépasse les 90% (10). Le mécanisme d'action des EP est double (11), par l'apport de l'ADAMTS13 déficient par le plasma d'échange et par l'épuration du plasma du patient d'une part des multimères du FvW de haut poids moléculaire et d'autre part des anticorps anti-ADAMTS13. Ce mécanisme expliquerait la supériorité des EP au traitement par PFC seuls, comme l'a démontré Rock et al en 1991 (12). Les EP doivent être débutés dès la suspicion du PTT sans attendre les résultats des tests spécifiques (13).

Dans notre série, les EP étaient débutés dans un délai médian de 1 jour chez 70% des patients. Le retard d'initiation du traitement était expliqué soit par l'indisponibilité du plateau technique nécessaire pour assurer la séance, ou par défaut d'une voie veineuse centrale pour les patients avec un mauvais capital veineux.

Le volume échangé optimal est de 60 ml/kg pendant au moins 3 jours (14). La suite du traitement n'est pas standardisée. Certains préconisent de diminuer le volume échangé en cas de réponse, d'autres préconisent de faire une décroissance progressive du rythme d'EP au lieu d'un arrêt brutal (15). Dans notre série, le calcul du volume échangé par kilogramme n'était possible.

Les complications des EP sont peu fréquentes. Dans une étude menée par Shemin et al incluant 1727 procédures d'EP, 36% d'effets indésirables ont été observés. Les plus communs étaient les réactions allergiques (7,4%) et l'hypocalcémie (7,3%) (16).

Dans notre série, 6% des patients ont présenté des complications liées aux EP. L'hypocalcémie était la complication la plus fréquente (30%). L'hypotension a été observée chez 3 patients (15%) et l'allergie chez 3 patients (15%).

Réponse aux EP

La réponse au traitement au cours du PTT est clinico-biologique. Les différentes études dans la littérature ont démontré un taux de RC variable entre 56% et 85% et un taux de PTT réfractaire entre 14% et 22% (17-19). Dans notre série, le taux de RC globale était de 69%. Neufs patients (42%) étaient réfractaires aux EP. Ce taux est supérieur à celui de la littérature et ceci peut être expliqué par un volume d'échange suboptimal.

Pour prédire la réponse aux EP, Wyllie et al ont analysé les caractéristiques de 171 patients traités pour PTT et SHU. Ils ont identifié comme facteurs associés à moins de réponse au traitement l'âge supérieur à 40 ans, un taux d'hémoglobine <9 g/dl et la présence de fièvre au diagnostic (20). Le retard d'initialisation des plasmaphèreses avait aussi un impact pronostique sur

le taux de réponse. Ceci a été démontré par l'étude de Henon (21). Dans notre étude, le seul facteur pronostique prédictif qui était associé à une bonne réponse était un délai de début de traitement inférieur à 2 jours. Ceci souligne l'importance de débiter les EP dès la suspicion diagnostique.

Traitement de 2ème ligne

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20. Il entraîne une déplétion des lymphocytes B et freine donc la production des anticorps anti-ADAMTS13 (22). Son rôle dans le traitement de PTT réfractaire a été démontré dans plusieurs études.

Dans l'étude de Scully et al, tous les patients réfractaires qui ont reçu le rituximab ont obtenu une réponse dans une médiane de 11 jours (23). Elliott et al ont rapporté 95% de RC chez les patients réfractaires aux EP (24).

La société française d'hématologie recommande un traitement immunomodulateur en 2ème ligne, en occurrence le rituximab, ou le cyclophosphamide, les immunoglobulines ou la splénectomie.

Dans notre série, 5 patients réfractaires ont reçu le rituximab avec l'obtention d'une RC chez tous les patients.

Rechute

La rechute reste la complication la plus redoutable dans l'évolution du PTT. Selon la littérature, le taux de rechute varie de 11 à 50% selon les études. Le traitement de la rechute est basé sur les EP seuls ou en association avec le rituximab (24-26).

Dans notre série, le taux de rechute était de 40%. Tous les patients ont bénéficié d'EP, un seul a reçu une association d'EP et de rituximab. Le taux de RC était de 83%.

Survie

Dans l'étude du registre d'Oklahoma faite sur 20 ans, la survie globale était à 69% (27).

L'équipe française de Deroux et al ont rapporté un taux de survie à 85% (28).

Dans notre série, la survie globale se stabilisait à 68% à 2 ans.

La survenue d'une exacerbation ou d'une rechute est associée avec une mortalité plus élevée, comme c'était le cas dans notre série. La baisse des LDH et la remontée des plaquettes après le 3ème EP ont été identifiés comme des facteurs de bon pronostic dans l'étude de Patton et al (29). Nous avons trouvé des résultats similaires, la baisse des LDH à J5 des EP et la non-survenue de rechute étaient associés à une meilleure SG.

Limite de l'étude

La discussion de nos résultats selon les données de la littérature nous a permis de conclure que malgré les insuffisances de notre étude (rétrospective, le faible effectif), le taux de RC, le taux de rechute et la survie se rapprochent de la littérature. Dans notre série, le taux de PTT réfractaire est supérieur à celui rapporté dans la

littérature et ceci pourrait être expliqué par un volume d'échange optimal non respecté. Nos résultats peuvent être améliorés par le raccourcissement du délai de début des EP en veillant à la disponibilité d'un médecin anesthésiste pour la pose de cathéters et à la disponibilité de personnel et d'un plateau technique. Le respect du volume d'échange optimal est primordial pour diminuer le risque de maladie réfractaire.

CONCLUSION

Le PTT est une urgence diagnostique et thérapeutique. Les EP doivent être débutés rapidement avec des volumes efficaces et répétés quotidiennement jusqu'à l'obtention d'une réponse. De nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du PTT. Ces progrès ont transformé le pronostic de la maladie permettant de mieux comprendre l'efficacité de certains traitements et d'envisager d'autres thérapies ciblées.

RÉFÉRENCES

- Kessler CS, Khan BA, Lai-Miller K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a hematological emergency. *J Emerg Med* 2012;43(3):538-44.
- 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* 2008;142(5):819-26.
- Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e237-45.
- 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* 1998;339(22):1578-84.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34(3):171-354.
- Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS ONE* 2010;5(4):e10208.
- Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Hematology* 2017;2017(1):632-8.
- Mehmood T, Taylor M, Winters JL. Management of Thrombotic Microangiopathic Hemolytic Anemias with Therapeutic Plasma Exchange: When It Works and When It Does Not. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(3):679-94.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* 2014;29(3):148-67.
- Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966;45(2):139.
- Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med* 2022;48(10):1382-96.
- 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* 1991;325(6):393-7.
- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116(20):4060-9.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323-35.
- Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 1998;13(3):133-41.
- Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007;22(5):270-6.
- Lara PN, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 1999;107(6):573-9.
- Blitzer JB, Granfortuna JM, Gottlieb AJ, Smith JR, Theodorakis ME, Zamkoff KW, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: treatment with plasmapheresis. *Am J Hematol* 1987;24(4):329-39.
- Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, Francis CW. Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med* 1992;152(4):791-6.
- Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF, Group M of the CA. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 2006;132(2):204-9.
- Henon P. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study. *Presse Med* 1991;20(36):1761-7.
- McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1201-8.
- Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136(3):451-61.
- Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol* 2009;83(4):365-72.
- Shumak KH, Rock GA, Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1995;122(8):569-72.
- Willis MS, Bandarenko N. Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura: is it a continuum of disease? *Semin Thromb Hemost* 2005;31(6):700-8.
- Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115(8):1500-11.
- Deroux A, Sirodot M, Daguindau N, Barro C, Coppo P, Bouillet L. Prise en charge du purpura thrombotique thrombopénique dans deux centres français : à partir de 27 patients. *Rev Med Interne* 2016;37(1):13-8.
- Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994;47(2):94-9.