

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

PARTIE 1 : DEFINITIONS, ATTEINTES D'ORGANE ET CLASSIFICATION

DEFINITIONS

ATTEINTES D'ORGANES

CLASSIFICATION

PARTIE 2 : ARTICLE

TITRE ET AUTEURS

RESUME

INTRODUCTION

PATIENTS ET METHODES

RESULTATS

DISCUSSION

REFERENCES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES FIGURES

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13
BKV	BK virus
CAPS	Syndrome catastrophique des antiphospholipides
C3Nef	C3 nephritic factor
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
CMV	Cytomegalovirus
DGKE	Diacyl glycerol kinase epsilon
GvHD	Graft versus host disease
HCG	Human chorionic gonadotropin
HELLP sd	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome
HHV6	Human herpes virus 6
HTA	Hypertension artérielle
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate deshydrogénase
MAC	Membran attack complex
MAT	Microangiopathie thrombotique
MCP1	Monocyte chemoattractant protein 1
MCP	Membrane cofactor protein
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
PFC	Plasma frais congelé
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
TF	Tissue Factor
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vWF	Von Willebrand factor

RESUME

Introduction.

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont suspectées chez les patients présentant une anémie hémolytique mécanique, caractérisée par une consommation de l'haptoglobine et la présence de schizocytes, et une thrombopénie. Une MAT primaire (purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)) ou secondaire doit être évoquée. Même si les dosages de l'activité ADAMTS13 et de la voie alterne du complément ont nettement amélioré l'identification des MAT primaires, leur diagnostic reste difficile et leur fréquence est indéterminée par rapport aux MAT secondaires. Cette étude a donc pour objectifs de décrire les étiologies, la survenue, et le traitement des patients présentant un syndrome biologique de MAT.

Patients et méthodes.

Nous avons conduit une étude rétrospective entre le 01/01/2008 et le 01/01/2019 incluant consécutivement tous les patients avec un syndrome biologique de MAT (anémie, haptoglobulinémie effondrée, présence de schizocytes, thrombopénie) à l'admission ou apparu en cours d'hospitalisation. Les patients ont été identifiés via les données du laboratoire et leurs dossiers médicaux ont été relu afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MAT, de préciser l'étiologie et d'analyser leurs traitements et leur devenir.

Résultats.

Pendant cette période, 239 patients ont été identifiés avec un syndrome biologique de MAT et le diagnostic a été confirmé chez 216 patients (90.4%) après relecture du dossier. Les MAT primaires (PTT et SHUa) ont été diagnostiquées chez 20/216 patients (9.3%). Un SHU typique a été diagnostiqué chez 8 patients (3.7%) et les MAT secondaires les plus

fréquentes étaient le HELLP syndrome (79/216, 36.6%) et celles associées à un cancer actif (30/219, 13.9%). Les dosages de l'activité ADAMTS13 et de la voie alterne du complément ont été réalisés chez une minorité de patients. Des facteurs déclenchants multiples ont été identifiés chez la plupart des patients, 55% avec une MAT primaire, 44.7% avec une MAT secondaire ($p=0.377$). Pendant le suivi, 57 patients sont décédés (26.4%) et 51 patients ont été dialysés (23.6%). Les cancers actifs (OR 13.7), la transplantation (OR 4.43), le sexe masculin (OR 2.89) et l'âge avancé (OR 1.07) étaient significativement associés au décès. Le score français basé sur une thrombopénie <30 G/L et une créatininémie ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$ avait une mauvaise valeur prédictive du diagnostic de PTT lorsqu'il était appliqué à l'ensemble de la cohorte.

Conclusion.

Les MAT secondaires représentent une large majorité des causes de MAT chez les patients présentant un tableau biologique complet de MAT. Il existe de nombreux facteurs favorisant dans presque la moitié des MAT primaires ou secondaires. La mortalité est particulièrement importante chez les patients présentant un cancer actif. L'utilité du score français prédictif du PTT est faible lorsqu'il est appliqué chez tous les patients.

Mots-clés : Microangiopathie thrombotique, Purpura thrombotique thrombocytopénique, Syndrome hémolytique et urémique.

INTRODUCTION

Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) regroupe plusieurs maladies rares partageant les mêmes anomalies biologiques et lésions histopathologiques, aboutissant à des atteintes d'organes variables.

Sur le plan biologique, on retrouve l'association d'une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes au frottis sanguin, et une thrombopénie périphérique. Sur le plan histopathologique, il existe une endothéliopathie liée à la présence de microthrombi vasculaires formés de plaquettes et de fibrine, au sein de différents organes réalisant la variabilité phénotypique du syndrome de MAT. En effet, ce syndrome peut s'associer à une atteinte rénale, neurologique, ophtalmologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, pancréatique, digestive et cutanée.

Les deux principales entités décrites sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Ce sont des pathologies rares mettant en jeu le pronostic vital des patients, et justifiant une prise en charge thérapeutique en urgence dans un service spécialisé équipé d'un plateau technique permettant la réalisation d'échanges plasmatiques, qui représentent le traitement d'urgence de ces deux maladies.

Ces dernières décennies, la classification du syndrome de MAT a évolué avec l'apparition d'entités dites « secondaires » à des infections, des néoplasies, des médicaments ou toxiques, des transplantations, la grossesse, l'hypertension artérielle, des maladies métaboliques, auto-immunes et rénales. La fréquence et les modalités de prise en charge de ces différentes maladies sont encore mal connues, malgré les progrès majeurs réalisés dans la compréhension des différents mécanismes physiopathologiques, permettant l'apparition de nouvelles thérapeutiques, notamment dans le domaine des immunothérapies.

Nous prenons en charge au CHU d'Angers, centre de compétence des MAT, de nombreux patients atteints de ce syndrome, afin de leur proposer une prise en charge thérapeutique optimale. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie locale nous permettrait d'améliorer cette prise en charge. Notre travail a donc pour objectifs de définir l'épidémiologie du syndrome de MAT de l'adulte au CHU d'Angers, sa fréquence, son traitement et son pronostic. La première partie sera consacrée aux rappels des définitions, des atteintes d'organes et de la classification des différentes entités du syndrome de MAT. La deuxième partie présentera notre étude réalisée au CHU d'Angers.

PARTIE 1 : DEFINITIONS, ATTEINTES D'ORGANES ET CLASSIFICATION

1. Définitions

1.1. Définition biologique

Le syndrome de MAT regroupe plusieurs entités pathologiques possédant des anomalies biologiques communes. On retrouve une anémie hémolytique mécanique associée à une thrombopénie périphérique.

L'anémie se définit par une hémoglobinémie inférieure ou égale à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme. Elle est d'origine périphérique, secondaire à une hémolyse mécanique. Les critères d'hémolyse sont une augmentation du taux de LDH, du taux de bilirubine libre, et une baisse du taux d'haptoglobine souvent inférieur ou égal à 0.4 g/L. L'analyse du frottis sanguin retrouve la présence de schizocytes signant le caractère mécanique de l'hémolyse (**figure 1**). L'obtention d'un test de Coombs direct négatif permet d'en écarter une origine immunologique.

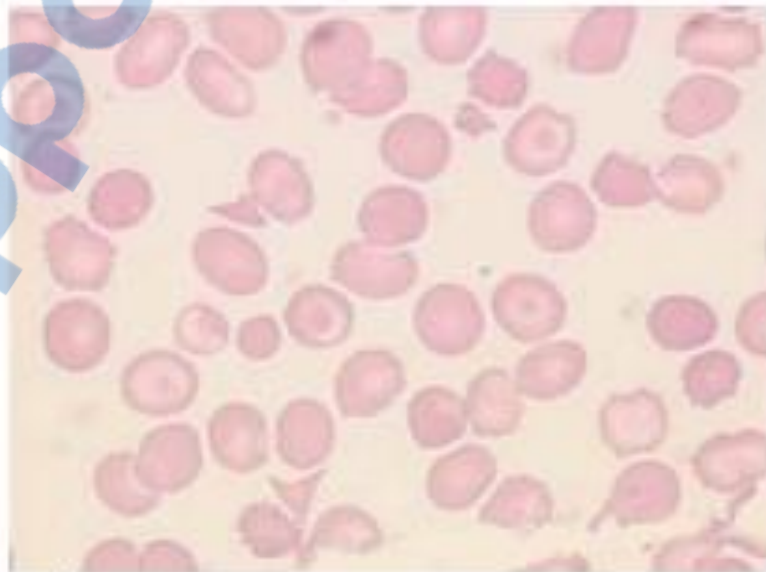


Figure 1 : présence de schizocytes au frottis sanguin (Dr Chantal Fossat, Laboratoire d'Hématologie Pr I. Juhan, CHU Timone, Marseille)

La thrombopénie est elle aussi périphérique et se définit par un taux de plaquettes inférieur ou égal à 150 G/L.

L'association de ces anomalies biologiques doit immédiatement faire suspecter le diagnostic de MAT. Il faut alors rechercher les atteintes d'organes et débiter un traitement en urgence, après la réalisation d'un bilan biologique de MAT sans en attendre les résultats. Celui-ci comprend notamment le dosage de l'activité ADAMTS13 (recherche d'inhibiteur si activité <10%), le dosage du complément (C3, C4, CH50) et des protéines de la voie alterne (facteur H, facteur I, facteur B, C3NeF, CD46 membranaire, avec recherche de mutations et d'auto-anticorps), des coprocultures avec recherche de vérotoxine, une sérologie VIH, un dosage des béta-HCG plasmatiques chez les patientes en âge de procréer, la recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'un syndrome des anti-phospholipides.

La première description d'un cas de syndrome MAT a été réalisée par Eli Moschcowitz dans *Archives of Internal Medicine* en juillet 1925, rééditée dans *l'American Journal of Medicine* en 1952 [1].

1.2. Définition anatomopathologique

Sur le plan histopathologique, le syndrome de MAT se caractérise par la présence d'une endothéliopathie, en lien avec une occlusion de la microvascularisation. Les lésions anatomopathologiques des MAT sont bien connues au travers de l'analyse des biopsies rénales. On retrouve notamment trois types d'atteinte : les lésions glomérulaires aiguës, les lésions vasculaires aiguës et les lésions vasculaires chroniques [2].

Les lésions glomérulaires aiguës peuvent parfois être limitées à quelques glomérules. Les glomérules atteints sont habituellement volumineux avec un flocculus dense et des lumières capillaires souvent peu visibles. Celles-ci sont parfois obstruées par des hématies agglutinées avec un aspect dilaté réalisant un tableau d'apoplexie glomérulaire. On peut aussi observer des thrombi constitués de plaquettes et de fibrines

dans les capillaires glomérulaires. Les cellules endothéliales sont turgescentes de même que les cellules mésangiales. Il n'y a pas de prolifération cellulaire. La matrice mésangiale est œdémateuse et s'étend dans « l'espace clair » sous-endothélial réalisant un aspect de double contour sur les coupes argentiques (**figure 2**). Lorsque l'œdème mésangial est important la matrice mésangiale se raréfie aboutissant à un aspect de mésangiolyse. Certains glomérules peuvent paraître totalement ischémiques.

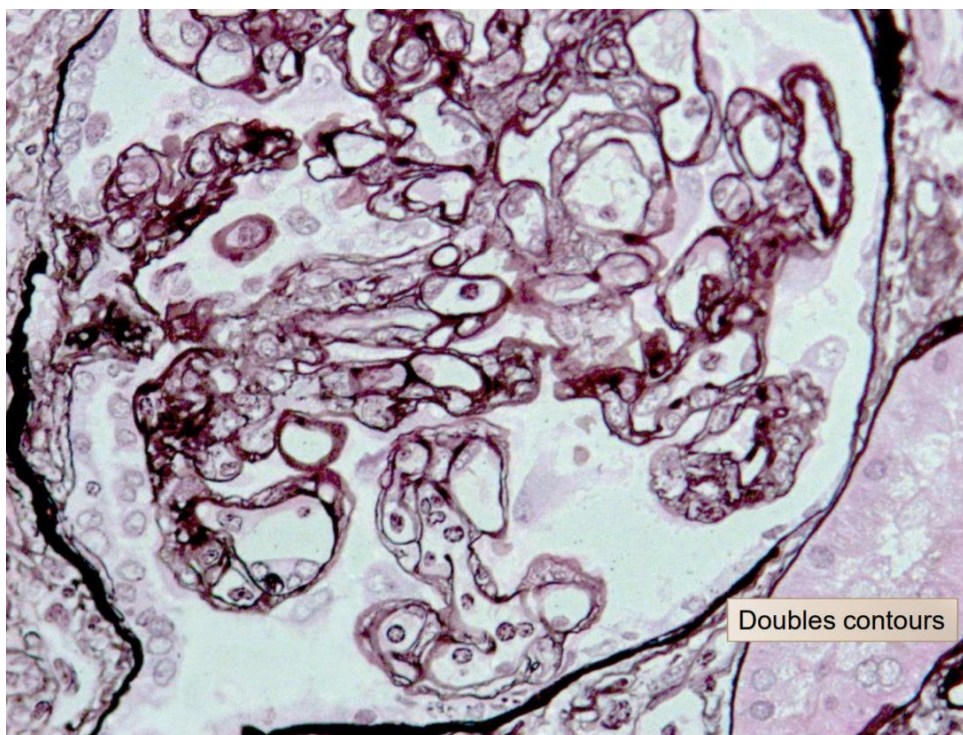


Figure 2 : aspect en double contour des parois capillaires, en microscopie optique, imprégnation argentique (Dr Marion Rabant, CUEN 2016)

Les lésions vasculaires aiguës intéressent l'artère interlobulaire et l'artériole afférente. On y retrouve des micro-thrombi fibrineux. Les lumières sont comblées par la turgescence des cellules endothéliales, l'œdème intimal et les hématies fragmentées.

Les lésions vasculaires chroniques sont liées à la prolifération myofibroblastique dans l'intima donnant un aspect en « bulbe d'oignon » (**figure 3**). Il en résulte une oblitération fibreuse de la lumière vasculaire

engendrant une ischémie glomérulaire et tubulaire d'aval avec un aspect rétracté des flocculus. Lorsque cette ischémie glomérulaire est étendue au niveau du cortex superficiel, on peut observer une réelle nécrose corticale.

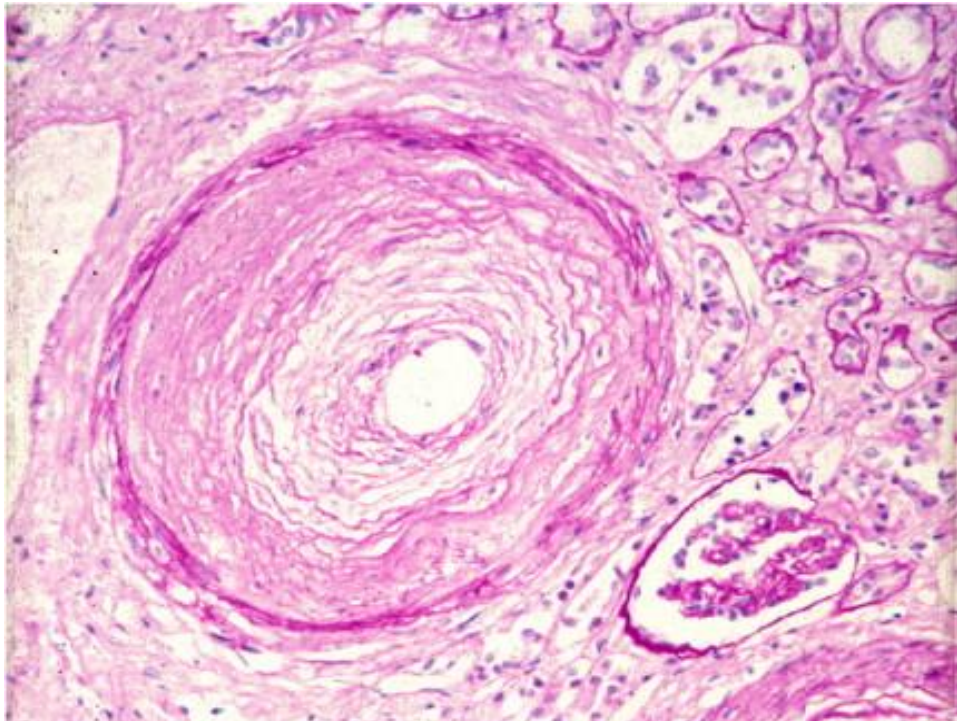


Figure 3 : aspect en bulbe d'oignon d'une artère interlobulaire, en microscopie optique (Dr Michels, Anabible, CFB Caen et CHPC Cherbourg)

1.3. Diagnostics différentiels

L'association d'une anémie et d'une thrombopénie peut être observée dans plusieurs situations pathologiques, dont le mécanisme et la prise en charge thérapeutique diffèrent totalement de ceux des pathologies constituant le syndrome de MAT.

Le syndrome d'Evans est défini par la présence d'une anémie hémolytique auto-immune associée à une thrombopénie d'origine immunologique et parfois à une neutropénie. Il est primitif dans la moitié des cas. Lorsqu'il est secondaire, il peut s'associer à une maladie lupique, lymphoproliférative, ou à un déficit immunitaire commun variable [3].

Le sepsis sévère et le choc septique peuvent associer une anémie et une thrombopénie [4]. L'anémie est souvent inflammatoire. La

thrombopénie peut s'expliquer par la présence d'une CIVD [5], d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) aussi appelé syndrome hémophagocytaire réactionnel [6], [7], ou par un mécanisme immunologique acquis avec apparition d'anticorps anti-plaquettes [8].

2. Atteintes d'organe

Les différentes atteintes d'organe des MAT s'expliquent par l'occlusion de microcirculation locale. Elles sont responsables de manifestations cliniques et biologiques et peuvent aboutir à une défaillance mettant en jeu le pronostic fonctionnel de l'organe, et parfois le pronostic vital du patient. Leur présence est inconstante et diffère selon la cause de la microangiopathie thrombotique.

2.1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale aiguë d'origine organique, en lien avec une néphropathie vasculaire et/ou glomérulaire. Elle résulte de la formation de microthrombi dans les artères interlobulaires, les artérioles afférentes et les capillaires glomérulaires.

L'insuffisance rénale est souvent sévère, parfois oligo-anurique nécessitant un recours à l'épuration extra-rénale en urgence. Elle peut devenir chronique en l'absence d'une prise en charge rapide, et parfois malgré celle-ci, et nécessiter un traitement de suppléance au long cours.

L'atteinte rénale est plus fréquemment décrite avec le SHU [9], mais peut intéresser toutes les causes de MAT. L'analyse du sédiment urinaire associée aux stigmates d'hémolyse mécanique oriente vers le diagnostic. L'examen anatomo-pathologique d'une biopsie rénale n'est pas obligatoire pour le diagnostic positif, mais permet d'apprécier le pronostic rénal.

2.2. Atteintes neurologique et ophtalmologique

2.2.1. Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est plus fréquemment décrite dans le PTT mais peut être retrouvée dans toutes les formes de MAT, y compris le SHU. La souffrance microvasculaire intracérébrale peut être à l'origine de céphalées, de troubles oculomoteurs, de crises convulsives, d'un déficit neurologique focal, ou de troubles de la vigilance, en lien avec une composante ischémique localisée ou hémorragique.

Le pronostic vital est rapidement engagé en l'absence d'un traitement spécialisé en urgence (plasmaphérèse). L'apport de l'imagerie moderne avec l'IRM a permis d'objectiver les lésions cérébrales, mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.

2.2.2. Atteinte ophtalmologique

L'atteinte ophtalmologique ne met pas en jeu le pronostic vital, mais peu aboutir à une cécité définitive. Elle n'est que rarement décrite, aussi bien dans les SHU que dans les PTT [10], [11]. Elle est révélée par une baisse d'acuité visuelle pouvant être unilatérale ou bilatérale, partielle ou totale. L'examen ophtalmologique peut alors retrouver une occlusion vasculaire rétinienne et/ou une hémorragie intra-vitréenne.

Aucun traitement localisé n'est validé à ce jour. Cependant, les rares cas décrits dans la littérature font discuter la réalisation d'une vitrectomie, ou des injections intra-vitréennes d'anticorps anti-VEGF. Le pronostic fonctionnel dépend surtout de l'efficacité du traitement systémique [12].

2.3. Atteintes cardiaque et pulmonaire

2.3.1. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est la première atteinte mettant en jeu le pronostic vital du patient. En raison de sa plus faible fréquence, elle est souvent sous-diagnostiquée.

La souffrance microvasculaire myocardique est à l'origine d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme, de cardiopathie dilatée, d'insuffisance cardiaque congestive pouvant aboutir à un choc cardiogénique.

L'évaluation par échocardiographie de tout malade atteint de MAT doit être systématique. La surveillance de l'électrocardiogramme et des enzymes cardiaques est indispensable, notamment de la troponine Ic, qui possède une valeur pronostique majeure [13]. L'élévation du taux sérique de troponine Ic (supérieur à 0.25 µg/L) est associée à une atteinte cardiaque évolutive, et à un risque accru de résistance au traitement.

2.3.2. Atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire peut être associée à la survenue de MAT. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une néoplasie maligne évolutive à l'origine de la MAT, alors étiquetée secondaire. Plus rarement, l'atteinte pulmonaire est une manifestation de la microangiopathie thrombotique. Une occlusion microvasculaire peut être à l'origine d'une hypertension artérielle pulmonaire, voire d'un tableau de cœur-pulmonaire chronique. Cette occlusion est d'origine fibrineuse et parfois tumorale dans les MAT paranéoplasiques [2], [14].

2.4. Atteintes hépatique et pancréatique

2.4.1. Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est retrouvée majoritairement dans le HELLP syndrome. Elle prédomine dans le réseau vasculaire porte. Il existe des dépôts obstructifs de fibrine disséminés dans les sinusoides hépatiques, une nécrose hépatocytaire focale à l'origine de la cytolyse hépatique, des thromboses et hémorragies intra-hépatiques [15]. L'ensemble participe à la congestion sinusoidale avec hyperpression pouvant être à l'origine d'hématome sous-capsulaire hépatique et d'hémopéritoine. Il n'a pas de

corrélation entre l'intensité des anomalies biologiques hépatiques et le degré d'atteinte histologique hépatique.

2.4.2. Atteinte pancréatique

L'atteinte pancréatique résulte de l'inflammation et de la nécrose des îlots de Langerhans. Elle peut alors provoquer un diabète à la phase aiguë, souvent transitoire, mais avec un risque de réapparition ultérieure, en raison de la perte partielle du stock d'îlots de Langerhans. Les complications exocrines ou anatomiques chroniques (pseudo-kystes) sont très rarement rencontrées [16].

2.5. Atteinte digestive

L'atteinte du tube digestif est marquée initialement par des douleurs abdominales et des diarrhées d'allure banale, inconstamment associée à un syndrome fébrile et à des nausées et/ou vomissements. L'évolution se fait vers un tableau de colite hémorragique.

Cette atteinte est majoritairement retrouvée dans le SHU typique [16] après une infection à une entérobactérie productrice d'une shigatoxine, mais aussi dans les MAT associées à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques [17]. Les complications ne sont pas exceptionnelles et nécessitent une surveillance chirurgicale attentive. On retrouve des perforations et nécroses digestives, le plus souvent au niveau du colon droit et transverse, des invaginations intestinales aiguës, et à plus long terme, des sténoses coliques.

2.6. Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée résultant des anomalies microvasculaires peut se manifester par une nécrose des extrémités, souvent pulpaire. Le purpura retrouvé dans le PTT est quant à lui associé à la thrombopénie sévère, souvent inférieure à 30 G/L, sans composante inflammatoire.

3. Classification

3.1. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Le PTT résulte d'un déficit en ADAMTS13 (métalloprotéase synthétisée par le foie, les cellules endothéliales et les plaquettes) clivant les multimères de facteur Von Willebrand (vWF) au niveau de son domaine A2, en multimères de petit poids moléculaire (**figure 4**). Le déficit en ADAMTS13 provoque une baisse de son activité à un taux inférieur ou égal à 10% [18].

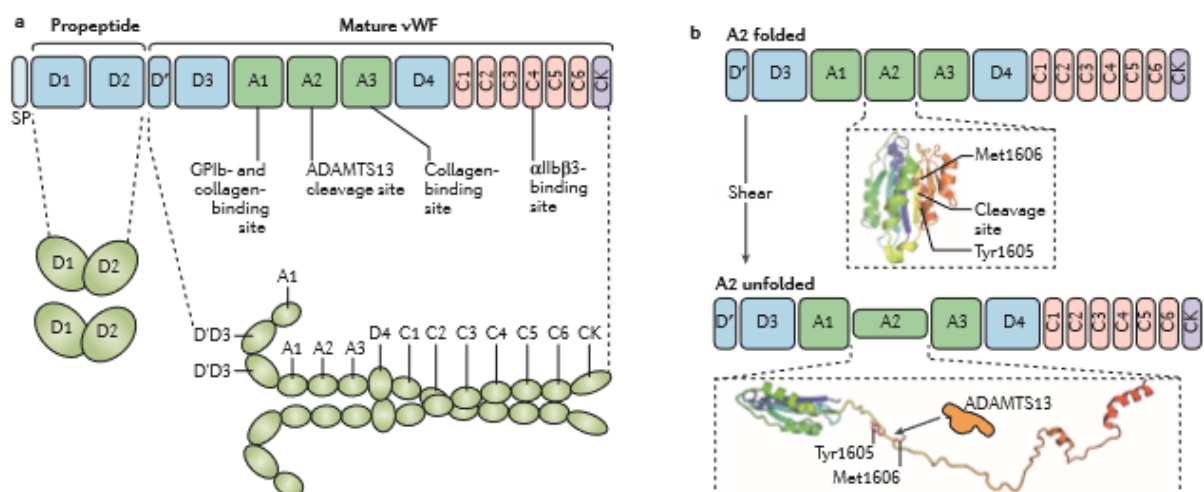


Figure 4 : a) Structure du facteur Von Willebrand, b) action de l'ADAMTS13 : clivage du vWF au niveau de son domaine A2 (Kremer Hovinga et al. [18]).

Les multimères de vWF circulants se lient aux plaquettes via le récepteur membranaire GP1b et participent à la formation de microthrombi. L'ADAMTS13 est donc une enzyme régulatrice possédant une action anti-thrombotique. Son déficit engendre un défaut de dégradation des multimères de vWF et provoque un état pro-thrombotique.

En France, l'incidence du PTT est de 2 à 3 cas par million d'habitants par an, la prévalence de 13 cas par million d'habitants, et il représenterait environ 24% des microangiopathies thrombotiques [18].

Cliniquement, l'atteinte neurologique est au premier plan. On retrouve aussi un purpura et/ou un syndrome hémorragique en lien avec une thrombopénie profonde, souvent inférieure à 30 G/L. L'atteinte rénale est souvent moins sévère lorsqu'elle est présente. L'atteinte cardiaque met en jeu le pronostic vital et est à dépister systématiquement avec un électrocardiogramme, un dosage de la troponine Ic et la réalisation d'une échocardiographie. On la retrouve dans un tiers des cas. Elle représente la première cause de mortalité, habituellement précoce dans les 15 jours suivant le début de la maladie. La troponine Ic est un facteur pronostique majeur [13].

Le déficit en ADAMTS13 peut être constitutionnel, en lien avec une mutation du gène codant pour l'enzyme, ou acquis (auto-immun lié à la formation d'anticorps anti-ADAMTS13 ou idiopathique sans mutation ni auto-anticorps retrouvés).

Le PTT constitutionnel ou congénital représente 3% des cas de PTT [19]. Il apparaît chez l'enfant ou l'adulte jeune avec un sex ratio à 1. Chez la femme, il peut être déclenché par une grossesse. La transmission est autosomique récessive. L'analyse génétique retrouve une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène codant pour l'ADAMTS13 localisé sur le chromosome 9q34. Le traitement et la prophylaxie consistent en la transfusion de Plasma Frais Congelé (PFC) à 10-15 mL/kg de façon régulière [20], et parfois en l'administration de facteur VIII recombinant [21]–[23] en cas d'intolérance au PFC.

Le PTT acquis est auto-immun dans 75% des cas. Il intéresse les adultes en général entre 50 et 70 ans. On retrouve la présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13, de type IgG, ayant pour principale cible antigénique le domaine N-terminal de l'enzyme. Certains patients possèdent des anticorps ayant une deuxième cible antigénique localisée au domaine C-terminal de l'ADAMTS13. Enfin la cible antigénique peut varier chez un même patient, entre la poussée initiale de la maladie et

une rechute, suggérant une évolutivité de la maladie auto-immune, même lorsque le PTT est en rémission. L'analyse des IgG anti-ADAMTS13 retrouve une activité inhibitrice dans 75 à 90% des cas. Dans 10 à 25% des cas, il n'y a pas d'activité inhibitrice, mais le taux d'antigène ADAMTS13 diminue significativement suggérant un nouveau mécanisme d'action de l'auto-anticorps, agissant en augmentant la clairance de l'antigène [24].

Le pronostic de ces malades dépendant de la rapidité de la prise en charge thérapeutique spécifique, le centre national français de référence des MAT a établi en 2010 un score ayant pour objectif d'identifier rapidement un PTT acquis, d'autant plus que le dosage de l'activité ADAMTS13 était souvent réservé aux centres experts, avec un délai d'obtention des résultats [25]. Pour cela, Coppo et al. ont analysé les données du registre national entre 2000 et 2007, avec 160 patients présentant un déficit acquis de l'activité ADAMTS13, comparés à 54 patients ayant une activité ADAMTS13 détectable. Ce score comporte 3 critères : thrombopénie inférieure à 30 G/L, créatininémie inférieure ou égale à 200 $\mu\text{mol/L}$, et présence d'anticorps anti-nucléaires. Lorsqu'un des 3 critères est présent, la sensibilité du score pour l'identification d'un PTT acquis est de 98.8%, la spécificité est de 48.1%, la valeur prédictive positive est de 85% et la valeur prédictive négative est de 93.3%.

Le traitement repose sur la réalisation de séances d'échange plasmatique en urgence, initialement quotidiennes, parfois biquotidiennes, et poursuivies jusqu'à disparition de la symptomatologie neurologique et restauration de la numération plaquettaire [26]. Ces séances permettent l'éluotion des auto-anticorps circulants et ont un effet suspensif sur le processus hémolytique. Afin d'éradiquer le clone lymphoplasmocytaire produisant l'auto-anticorps, on utilise une corticothérapie orale, parfois associée à des embols intraveineux en début de traitement. Le recours au Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, en association avec la corticothérapie, administré précocement (en moins de 3 jours) permet

une baisse de la durée d'hospitalisation et du nombre d'échanges plasmatiques nécessaire, et lorsqu'il est poursuivi en entretien de la rémission, une normalisation de l'activité ADAMTS13 à 3 mois [27].

Une nouvelle immunothérapie, le Caplacizumab, anticorps ciblant le domaine A1 du vWF, est disponible depuis 2018 [28], [29]. Son utilisation quotidienne associée au reste du traitement conventionnel, poursuivie jusqu'à 30 jours après le dernier échange plasmatique et obtention d'une activité ADAMTS13 supérieure à 20%, permet une réduction significative du temps de normalisation des plaquettes, du nombre de séances d'échange plasmatique, et du taux de rechute précoce de la maladie. Les principaux effets indésirables décrits sont des événements hémorragiques mineurs cutanéomuqueux, aucun événement hémorragique majeur. Avant l'arrivée du Caplacizumab, la mortalité était de 20%. Elle reste à définir au cours des prochaines années.

Enfin, dans 22% des cas, on ne retrouve ni mutation ni d'auto-anticorps pour expliquer la baisse de l'activité ADAMTS13. Ce PTT acquis est alors dit idiopathique [19].

3.2. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)

Le SHU atypique est une forme rare et grave de MAT résultant d'une activation incontrôlée de la voie alterne du complément [30] (**figure 5**). Il peut être lié à une anomalie génétique ou acquis avec la présence d'auto-anticorps. Il peut apparaître à n'importe quel âge, aussi bien chez l'enfant que l'adulte. Son incidence est évaluée entre 0.25 et 0.5 cas par million d'habitants par an en France [16]. Son diagnostic est fait dans 58% des cas chez des patients âgés de plus de 18 ans [31]. La mortalité est plus importante chez les enfants, évaluée à 6.7% à 1 an contre 0.8% à 1 an chez l'adulte. Par contre, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale après le premier épisode de SHU atypique est plus important chez l'adulte (46% contre 16% chez l'enfant) [32]. Un facteur déclenchant est retrouvé dans plus d'un tiers des cas (infection digestive

ou broncho-pulmonaire, grossesse chez 19% des femmes adultes atteintes, cancer, transplantation, médicaments). Une histoire familiale de SHU atypique est retrouvée dans 14% des cas [33].

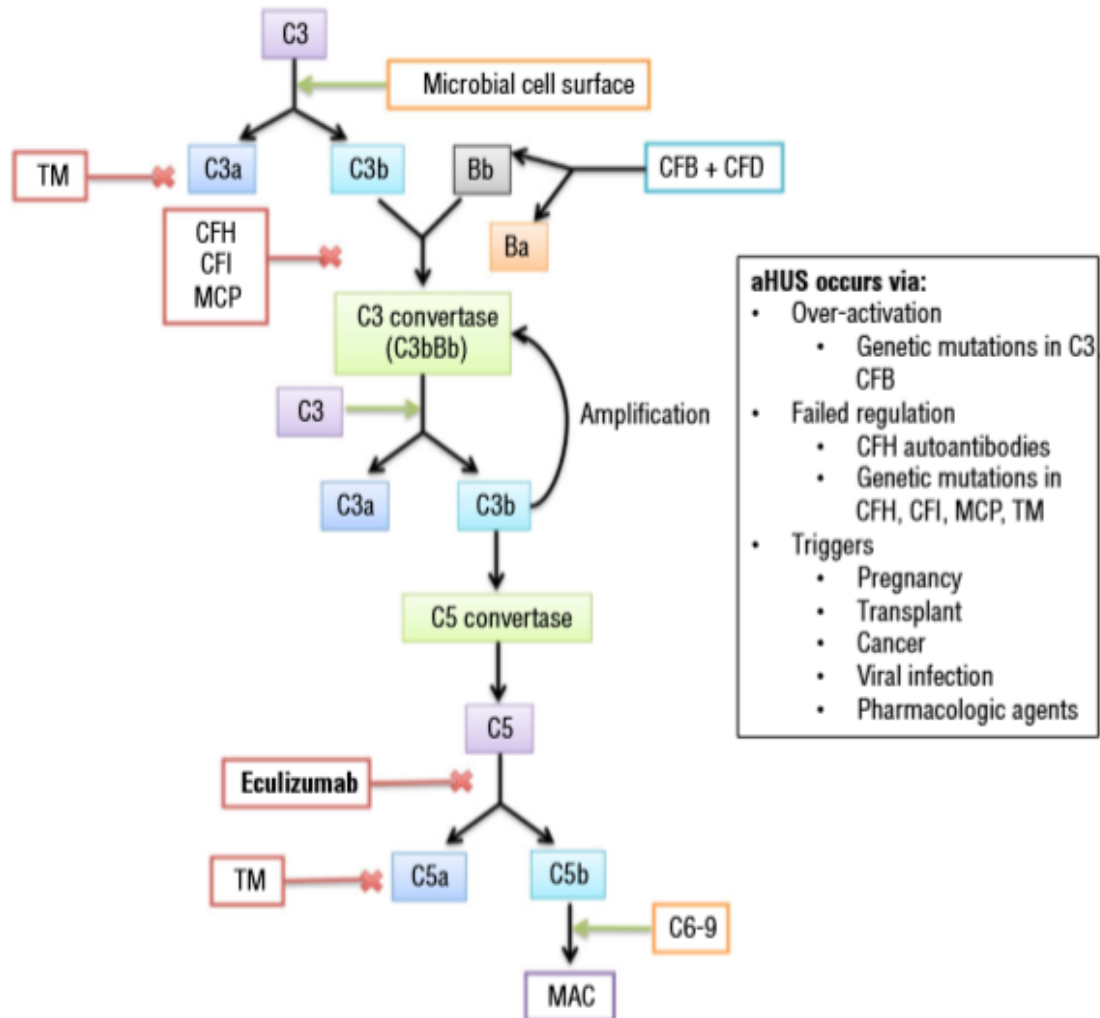


Figure 5 : Activation de la voie alterne du complément au cours du SHU atypique (R Raina et al. [33]) (aHUS : atypical Hemolytic and Uremic Syndrom, MAC : membran attack complex).

L'atteinte rénale est prédominante avec une insuffisance rénale associée habituellement à une hypertension artérielle souvent sévère, une protéinurie modérée, et une hématurie microscopique. Le recours au traitement de suppléance extra-rénale est nécessaire chez 60% des enfants et 80% des adultes. Une atteinte extra-rénale est présente dans environ 20% des cas [33]. La plus fréquente est l'atteinte du système nerveux

central avec des manifestations cliniques allant de la simple irritabilité aux crises convulsives et aux troubles de la vigilance avec une mise en jeu rapide du pronostic vital. L'atteinte cardiaque est présente chez 10% des patients et doit être dépistée systématiquement en raison d'une évolution initiale infra-clinique mais mettant aussi en jeu le pronostic vital. Des atteintes vasculaires périphériques, pulmonaires, digestives et musculo-squelettiques ont plus rarement été décrites.

Dans la cohorte française de Fremeaux-Bacchi, le SHU atypique est d'origine indéterminé dans un tiers des cas, sans anomalie génétique ni auto-anticorps retrouvé. Au moins une mutation d'un gène du complément est retrouvée dans 60% des cas. Enfin, l'origine auto-immune représente environ 7% des cas [32].

Une mutation inhibitrice du gène du facteur H est retrouvée dans 26% des cas. Presque la moitié de ces patients ont une maladie s'exprimant pour la première fois entre 20 et 40 ans. Les mutations hétérozygotes sont plus souvent retrouvées chez les adultes alors que les mutations homozygotes sont plus souvent retrouvées chez les enfants. Chez les adultes, il n'y a pas de différence de survie rénale selon le gène muté. Les enfants présentant une mutation du facteur H ont une survie rénale significativement plus mauvaise comparés aux enfants présentant une autre mutation.

La mutation inhibitrice du gène MCP (ou CD46 membranaire) est présente dans 9.3% des cas, avec une maladie se déclarant préférentiellement avant l'âge de 10 ans. Les enfants atteints ont une meilleure survie rénale avec un risque d'insuffisance rénale terminale de 25% à long terme. Cependant on retrouve un taux de rechute plus important à 1 an, évalué à 92%.

Les autres mutations concernent le facteur I (inhibitrice) et la fraction C3 du complément (activatrice) dans 8.4% des cas chacun, et le facteur B (activatrice) dans 2% des cas. Des mutations combinées sont

retrouvées chez 4.2% des patients. Aucune mutation inhibitrice du gène de la thrombomoduline n'a été retrouvée dans la cohorte française.

La quasi-totalité des patients présentant une anomalie acquise de la voie alterne du complément possède un auto-anticorps anti-facteur H. La présence d'anticorps anti-facteur I est exceptionnelle. La présence d'anticorps anti-facteur H est retrouvée plus fréquemment chez les enfants. La survie rénale est meilleure, comparable celle des enfants présentant une mutation du gène MCP.

Le traitement symptomatique est primordial dans le SHU atypique. La réhydratation et le remplissage sont utilisés pour lutter contre l'hypovolémie. L'épuration extra-rénale est souvent nécessaire en raison de troubles hydro-électrolytiques majeurs, et de l'insuffisance rénale parfois anurique conduisant à un œdème pulmonaire. Le support transfusionnel doit être adapté à la profondeur des cytopénies et ses conséquences cliniques (syndrome hémorragique sévère).

A l'instar du PTT, le recours aux échanges plasmatiques en urgence (ou aux transfusions de plasma) dans le SHU atypique a été le gold standard avant l'avènement des inhibiteurs du complément. Cependant, la réponse au traitement était insatisfaisante, avec seulement 71% des patients normalisant leur numération plaquettaire à 3 semaines de traitement, et 75% des patients sans amélioration de la fonction rénale. L'utilisation des échanges plasmatiques n'apporte aucun bénéfice chez les patients présentant une mutation du gène MCP. A contrario, chez les patients possédant des auto-anticorps anti-facteur H, les échanges plasmatiques permettent de réduire le taux circulant d'auto-anticorps et d'inhiber leur production via une action immunomodulatrice. En pratique, les patients doivent bénéficier initialement d'échanges plasmatiques en urgence, en association avec une immunothérapie anti-complément.

L'Eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé liant la fraction C5 du complément, empêchant son clivage en C5a et C5b et donc la

formation du complexe d'attaque membranaire (MAC). Il est devenu le traitement majeur du SHU atypique. Il est utilisé dans le traitement de la maladie et dans la prévention des récurrences. Son efficacité et sa sûreté chez l'enfant et l'adulte ont été démontrées dans plusieurs essais randomisés [31], [34]–[36]. L'Eculizumab permet une normalisation plus rapide de la numération plaquettaire, une amélioration de la fonction rénale, un sevrage plus fréquent et plus rapide de l'épuration extra-rénale, et une meilleure qualité de vie. La posologie utilisée est de 900 mg par semaine pendant 4 semaines puis 1200 mg à la 5^{ème} semaine puis toutes les 2 semaines jusqu'à la 26^{ème} semaine. La durée du traitement pour la prévention des récurrences de SHU atypique est mal codifiée. Le projet hospitalier de recherche clinique STOPECU a été lancé en 2015 afin de définir une stratégie d'arrêt de l'Eculizumab. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

3.3. Microangiopathies thrombotiques « secondaires »

3.3.1. Syndrome hémolytique et urémique typique (SHUt)

Le syndrome hémolytique et urémique est dit typique lorsqu'il apparaît habituellement dans un contexte diarrhéique avec une infection digestive à entérobactérie productrice de vérotoxine. Il représente 95% des SHU de l'enfant. Le mode de contamination est variable : alimentaire dans 75% des cas, interhumaine dans 15% des cas et par contact avec un animal porteur du pathogène dans 10% des cas. Plus rarement, le mécanisme est celui d'une pyélonéphrite avec bactériémie, sans infection digestive [16].

Il s'agit dans 60% des cas d'un *Escherichia coli* entéro-hémorragique de sérotype O157:H7. Les autres sérotypes les plus fréquents sont O104 (15%), O111 et O126. La bactérie produit et libère une toxine appelée shigatoxine de type 1 (stx1) ou de type 2 (stx2). La toxine est internalisée

par les cellules endothéliales via le récepteur membranaire Gb3, est clivée et libère ses sous-unités. La sous-unité A libre interagit avec la sous-unité ribosomale 60s de la cellule hôte, entraînant une interruption du processus de synthèse protéique et aboutissant donc à la mort cellulaire. Par ailleurs, il existe une libération de chimiokines (IL18, MCP1) et de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales entraînant à une activation plaquettaire. La cellule endothéliale revêt alors un phénotype pro-agrégant. Enfin, la shigatoxine de type 2 interagit avec les protéines de la voie alterne du complément, en fixant le facteur H, et en entraînant la diminution du CD59 membranaire [37].

D'autres bactéries peuvent être retrouvées dans moins de 10% des cas, les deux principales étant *Shigella dysenteriae* de type 1 et *Streptococcus pneumoniae*. Le mécanisme pathologique est différent et fait intervenir l'enzyme neuraminidase du pathogène. Celle-ci va cliver l'acide neuraminidique présent à la surface des érythrocytes, des plaquettes et des cellules endothéliales glomérulaires, entraînant l'exposition de l'antigène T aboutissant à un effet pro-thrombotique [16].

Cliniquement, l'atteinte digestive est au premier plan avec la présence d'une colite hémorragique dans 60% des cas. On retrouve une insuffisance rénale sévère oligo-anurique avec la nécessité de recours à l'épuration extra-rénale dans 30 à 40% des cas, et la persistance d'une insuffisance rénale chronique séquellaire dans 20% [9]. Les autres atteintes sont neurologiques (25%), cardiaque (13%) et pancréatique [38]. La thrombopénie est habituellement présente mais moins sévère que dans le PTT (supérieure à 50 G/L). Avant l'épuration extra-rénale, la mortalité du SHU typique était d'environ 80%, et est actuellement autour de 3%.

Il n'y a pas de traitement spécifique connu. La plasmaphérèse, la corticothérapie et les immunothérapies n'ont a priori pas leur place dans le SHU typique. Le traitement est principalement symptomatique avec la

réhydratation intensive et la suppléance extra-rénale si nécessaire [37]. Le recours à une antibiothérapie a été associé à une aggravation de la symptomatologie et une augmentation de la mortalité, en lien avec une libération massive et brutale de la vérotoxine. L'utilisation d'antibiotiques à action bactériostatique pourrait être bénéfique en contrôlant la population bactérienne sans engendrer directement une lyse bactérienne. L'utilisation avec succès d'Eculizumab a été rapportée dans plusieurs cas [39], faisant évoquer l'implication de la voie alterne du complément chez ces patients, ce qui avait déjà été montré dans des études in-vitro [40]. Cependant, cette efficacité n'a pas encore été établie formellement, et les résultats d'études prospectives en cours sont attendus [41].

3.3.2. Infections

En dehors du SHU typique, de nombreuses infections peuvent être à l'origine de MAT. Les patients concernés sont généralement immunodéprimés (infection VIH, transplantation d'organe) et les mécanismes sont souvent multiples et mal compris [42].

Le VIH peut être à l'origine de MAT via différents mécanismes. A un stade précoce, la survenue brutale d'un PTT auto-immun est souvent révélatrice de l'infection. Il peut aussi apparaître au cours du syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS) survenant spontanément ou après l'initiation du traitement antirétroviral. L'immunodépression est modérée chez ces patients. Le déficit en ADAMTS13 est souvent sévère avec un taux $< 5\%$. Ces patients présentent moins de maladies opportunistes et ont un taux de lymphocytes T CD4 plus élevé que ceux ayant un déficit modéré en ADAMTS13 ($\geq 5\%$). Le taux de décès associé au PTT est plus faible chez les patients ayant une activité ADAMTS13 $< 5\%$ (11.7% contre 50%). Par ailleurs, le pronostic de ces patients est comparable à ceux ayant un déficit sévère en ADAMTS13 non infectés par le VIH. Le traitement est comparable à celui du PTT auto-immun [43]. Les patients infectés par le VIH peuvent aussi présenter une MAT de survenue

plus tardive et progressive. Le mécanisme est variable et souvent lié aux maladies opportunistes. Ces MAT sont de mauvais pronostic avec une survie inférieure à 50% [44].

Les autres infections imputables sont les infections par le CMV [45], [46], le BKV, le HHV6, le virus *Influenzae*, l'*Aspergillus fumigatus*, et les *Plasmodium falciparum* et *vivax* [47], [48].

3.3.3. Néoplasies

Il est important de distinguer les MAT associées à une néoplasie et les MAT associées aux traitements antinéoplasiques qui seront abordés dans un autre chapitre.

Les néoplasies imputables sont le plus souvent des adénocarcinomes gastriques (plus de 50% des cas), mammaires, pulmonaires, prostatiques, pancréatiques ou digestifs. On retrouve fréquemment des érythroblastes circulants et un tableau de CIVD [42].

Il existe deux mécanismes impliqués dans la survenue d'une MAT en lien avec un cancer. Le premier mécanisme consiste en la formation de micro-embols tumoraux métastatiques. Le second mécanisme est lié à la sécrétion de mucines par les cellules adénocarcinomateuses, favorisant l'expression de protéines pro-agrégantes à la surface des leucocytes et des plaquettes (L-selectine, P-selectine, cathepsine G ...) aboutissant à la formation de micro-thrombi.

Il n'y a pas de traitement spécifique de la MAT. Le pronostic de ces patients est péjoratif malgré le traitement du cancer, avec un taux de mortalité de 50% à 30 jours, et de 95% à 2 ans [49].

3.3.4. Médicaments et toxiques

Les médicaments et toxiques peuvent être à l'origine de MAT par un mécanisme immunologique avec formation d'auto-anticorps, ou par une toxicité endothéliale directe dose dépendante [42].

Les MAT induites par la quinine ont été décrites dans les années 1990. Le mécanisme est immunologique avec la formation d'auto-anticorps anti-glycoprotéines plaquettaires favorisant la formation de micro-thrombi. Les signes digestifs sont au premier plan. L'insuffisance rénale est souvent sévère et nécessite une épuration extra-rénale temporaire. L'anémie et la thrombopénie sont sévères. L'évolution est favorable après l'arrêt du traitement et le recours à la plasmaphérese, sans séquelle rénale [50].

Les traitements antiagrégants par clopidogrel et prasugrel sont à l'origine de MAT par mécanisme de toxicité endothéliale directe dose dépendante. La ticlopidine est responsable de PTT acquis avec la production d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 [51]. Ce mécanisme pourrait aussi intervenir avec le prasugrel [52].

Certains traitements anti-cancéreux sont responsable d'une toxicité endothéliale directe dose-dépendante : la mitomycine C, le gemcitabine, les anti-VEGF (Bevacizumab, Sunitinib, Pazopanib ...), et les inhibiteurs de tyrosine kinase (Imatinib, Dasatinib) [53]. Certains d'entre eux pourraient aussi faire intervenir un mécanisme immunologique [54].

Les anticalcineurines sont connus pour provoquer la survenue de MAT. Le mécanisme est là encore une toxicité endothéliale directe. Ces MAT surviennent dans des situations complexes de post-transplantation. L'association à un traitement inhibiteur de mTOR augmente le risque de survenue de MAT [55]. Le diagnostic étiologique est parfois difficile, notamment chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en raison de nombreux facteurs confondants comme le conditionnement, les infections de l'immunodéprimé (CMV, BKV, *Aspergillus*, ...), la GvHD, ou une éventuelle rechute de la maladie néoplasique.

Parmi les autres traitements ou toxiques potentiellement imputables on peut retrouver les interférons [56] et la cocaïne.

3.3.5. Transplantations

La survenue de MAT a été décrite au décours de transplantations rénales [57], pancréatiques, pulmonaires [58], hépatiques et cardiaques. Les signes biologiques de MAT sont souvent peu marqués voire absents. L'insuffisance rénale aiguë est au premier plan. Le bilan étiologique de cette insuffisance rénale conduit à la réalisation d'une biopsie rénale retrouvant des lésions anatomopathologiques de MAT. Les facteurs augmentant le risque de survenue de MAT au décours d'une transplantation d'organe solide sont l'utilisation d'un traitement antirejet par anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) [59] et parfois son association à un inhibiteur de mTOR [55], la survenue d'un rejet aigu humoral, le caractère ABO incompatible pour les transplantations hépatiques avec donneur vivant [60], et les infections de l'immunodéprimé notamment par le CMV. D'authentiques SHU atypiques avec mutation d'un gène codant pour une protéine de la voie alterne du complément ont été décrits après une transplantation rénale. Le risque de récurrence de ces SHU est élevé en cas de mutation des facteurs H, B ou du C3. En dehors des cas de SHU atypiques où l'Eculizumab est le gold standard, aucun traitement spécifique n'a fait preuve de son efficacité. L'utilisation d'une thrombomoduline recombinante pourrait être efficace chez les transplantés hépatiques [61].

La survenue de MAT concerne 10 à 40% des transplantations de cellules souches hématopoïétiques, et majoritairement les greffes allogéniques. Les mécanismes sont complexes. Premièrement, il existe probablement une prédisposition individuelle à une activation du complément ou à une toxicité endothéliale. Deuxièmement, le conditionnement utilisé avant la réinjection des cellules souches est responsable d'une toxicité endothéliale. Enfin, les multiples événements post-transplantation (traitements, infections, alloréactivité) peuvent être le facteur déclenchant de la MAT [62]. La prise en charge consiste à éliminer les facteurs de toxicité endothéliale notamment les traitements

par anticalcineurines en les remplaçant par le mycophenolate mofetil, les corticoïdes ou les antagonistes du récepteur de l'interleukine 2 en prévention ou traitement de la GvHD. Le traitement des infections associées est lui aussi primordial. Le Rituximab a été utilisé avec succès, en association avec les échanges plasmatiques ou le Defibrotide. Ce dernier, utilisé seul ou en association, permet de bloquer l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et a donc un rôle protecteur sur l'endothélium [63]. L'Ecilizumab pourrait aussi avoir un effet bénéfique dans cette indication [63], [64].

3.3.6. Grossesse et post-partum

La période de la grossesse et du post-partum est un facteur déclenchant connu de MAT. On retrouve le PTT, le SHU atypiques, et le HELLP syndrome.

Un PTT peut être déclenché par une grossesse. Cela concerne 7% des diagnostics de PTT chez l'adulte [65], [66] et une grossesse sur 198 000 en France [42]. Contrairement à l'épidémiologie générale du PTT avec une origine constitutionnelle dans moins de 5% des cas, les PTT déclenchés par la grossesse sont d'origine génétique dans 30 à 40% des cas. L'épisode est inaugural dans la quasi-totalité des cas, au cours de la première grossesse, avec une survenue au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre dans plus de 70 à 90% des cas. L'explication pourrait être l'augmentation physiologique du taux circulant de vWF au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse. Le pronostic maternel est favorable avec le traitement habituel du PTT, et la survie fœtale est évaluée à 30-70%. Le recours à la plasmathérapie prophylactique permet d'éviter la survenue d'un PTT dans tous les cas, avec une survie fœtale à 100%. Le PTT est acquis dans 60 à 70% des cas, inaugural dans 80% cas et peut survenir à tous les termes de la grossesse et durant le post-partum avec une fréquence plus élevée au cours du 3^{ème} trimestre et au cours du post-partum avec 55% des cas dont 12 à 20% uniquement durant le post-partum. Le pronostic maternel

est là aussi favorable avec le traitement conventionnel, et le pronostic fœtal s'améliore progressivement avec le terme de survenue du PTT.

La grossesse et le post-partum sont le facteur déclenchant de 21% des SHU atypiques [67]. Il s'agit de la première grossesse dans 40% des cas, et d'une seconde grossesse dans la majorité des cas. Ces SHU atypiques apparaissent le plus fréquemment durant le post-partum (80%). La mutation d'un gène codant pour une protéine impliquée dans la cascade de la voie alterne du complément est retrouvée dans 86% des cas. Il s'agit le plus souvent d'une mutation du gène du facteur H (45%) mais on retrouve aussi des mutations des gènes du facteur I (9%), de C3 (9%) et de la protéine MCP (4%). La présence de plusieurs mutations est retrouvée dans 14% des cas. De même l'absence de mutation est retrouvée dans 14% des cas. Il n'y a aucun cas d'auto-immunité recensé dans la cohorte française de Fakhouri et al. L'atteinte rénale est sévère avec un recours à l'épuration extra-rénale dans 80% des cas. Le pronostic rénal est péjoratif avec une insuffisance rénale terminale chez 60% des patientes à court terme, et jusqu'à 76% des patientes à long terme [42]. L'utilisation de l'Eculizumab est efficace [68] et pourrait améliorer le pronostic rénal de ces patientes.

Le HELLP syndrome est une pathologie associant une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique et une cytolysé hépatique. Il concerne 0.2 à 0.8% des grossesses en France, avec une prédisposition familiale reconnue. De plus, une femme ayant déjà présenté un HELLP syndrome a plus de risque de présenter un nouvel épisode au cours d'une grossesse ultérieure. Dans 80% des cas, il fait suite à une pré-éclampsie et/ou une éclampsie en seconde partie de grossesse [69]. La physiopathologie est en lien avec le placenta. En effet, il existe dans le HELLP syndrome une anomalie de la stéroïdogénèse placentaire avec un défaut de synthèse du précurseur du 2-méthoxy-oestradiol entraînant un excès de production placentaire de sFlt1 soluble (récepteur du VEGF) et d'endogline soluble (récepteur du TGFβ)

responsables d'une toxicité endothéliale [42]. Le traitement consiste à réaliser une extraction placentaire en urgence pour sauvetage maternel.

3.3.7. Hypertension artérielle maligne

Il est souvent difficile de faire une distinction entre l'hypertension artérielle sévère secondaire à la MAT, et la MAT secondaire à l'hypertension artérielle maligne.

Pour rappel, l'hypertension artérielle maligne se définit par l'installation rapide d'une hypertension artérielle sévère, avec une ou plusieurs atteintes viscérales graves (rétinopathie stade III ou IV, encéphalopathie et AVC, insuffisance cardiaque et œdème aigu pulmonaire, insuffisance rénale et MAT, ...).

Dans la cohorte bordelaise de Rubin et al., l'hypertension artérielle maligne était accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë dans 55% des cas et d'une MAT dans 15% des cas [70].

Parmi les mécanismes impliqués, on retrouve l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, primitive en cas de pathologie endocrinienne (adénome de Conn, Cushing, phéochromocytome ...), ou secondaire à une hypovolémie relative faisant suite à une hypernatrurèse de pression. Ceci explique l'efficacité thérapeutique des bloqueurs du SRAA. Par ailleurs, les forces de cisaillement appliquées sur la paroi vasculaire participent à la souffrance endothéliale et la formation de micro-thrombi [71].

L'insuffisance rénale est souvent très sévère avec une nécessité d'épuration extra-rénale dans près de 60% des cas. Le sevrage de la dialyse est possible chez 40% des patients [72]. Le traitement consiste en la restauration de la volémie, le traitement des causes secondaires endocriniennes, nécessaires au contrôle strict de la pression artérielle.

3.3.8. Maladies métaboliques

La mutation du gène codant pour la protéine DGKE (Diacyl Glycerol Kinase Epsilon) est une mutation inhibitrice responsable d'un défaut de synthèse de cette enzyme par les cellules endothéliales, les plaquettes et les podocytes. Le rôle de la protéine DGKE est la régulation négative du Diacyl Glycerol (DAG). En présence d'une mutation à l'état homozygote ou double hétérozygote, on observe une accumulation de l'acide arachidonique contenant du DAG, entraînant une activation de la protéine kinase C, et un effet pro-thrombotique par régulation positive du vWF, du Tissue Factor (TF) et de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPa), et par régulation négative du VEGF, en entraînant par la même occasion une podocytopathie [73].

On observe alors une maladie rénale caractérisée par une protéinurie abondante, une micro-hématurie précoce (avant l'âge de 1 an) et une insuffisance rénale chronique, associée à une hypertension artérielle sévère. Cette pathologie est souvent assimilée au SHU atypique en raison du tableau de MAT avec insuffisance rénale sévère sans facteur déclenchant diarrhéique, mais il n'est pas associé à une anomalie des protéines de la voie alterne du complément. La transplantation rénale est le traitement de premier choix [74].

La mutation du gène MMACHC à l'état homozygote ou double hétérozygote entraîne un déficit inné du métabolisme intracellulaire de la cobalamine C (**figure 6**). Il existe alors un déficit en vitamine B12 intracellulaire alors que le taux de vitamine B12 plasmatique est normal. Par ailleurs, on retrouve une hyperhomocystéinémie, une baisse du taux plasmatique de méthionine et une augmentation de l'acide méthylmalonique urinaire [75]. On peut observer de vrais tableaux biologiques et histologiques de MAT dans la population pédiatrique, répondant à la supplémentation en hydroxocobalamine [76] [77].

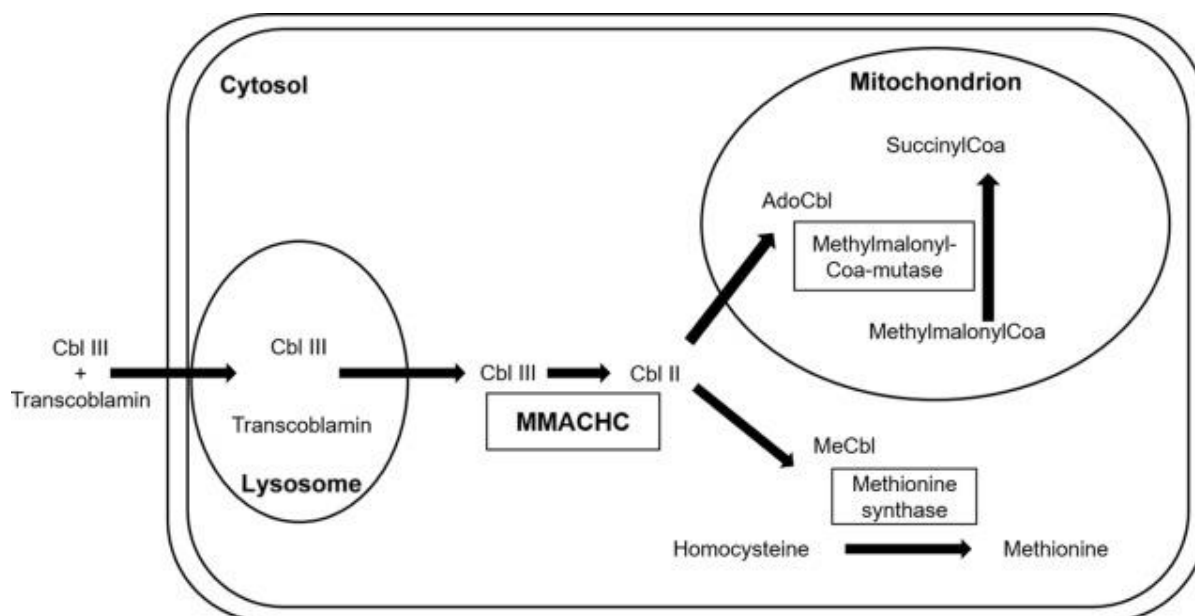


Figure 6 : métabolisme intracellulaire de la cobalamine C.

La carence en folates et/ou en vitamine B12 (dénutrition, syndrome de malabsorption), et les syndromes myélodysplasiques engendrent une dysérythropoïèse et une dysmégacaryopoïèse avec un mécanisme d'hémolyse intra-médullaire appelé « avortement intra-médullaire ». Il existe alors une anémie hémolytique mécanique qui a la particularité d'être arégénérative, avec la présence inconstante de schizocytes, et une thrombopénie centrale.

3.3.9. Maladies systémiques et rénales

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune systémique s'intégrant dans le groupe des connectivites. La présence d'une MAT histologique concerne 8 à 15% des patients atteints d'une néphropathie lupique [78], [79], indépendamment de la présence ou non d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) [80]. Il s'agit dans 80% des cas de lésions chroniques de MAT, s'associant préférentiellement à une néphropathie lupique de stade IV, et un plus mauvais pronostic rénal. En effet, les patients atteints d'une néphropathie lupique et présentant une MAT histologique ont un risque multiplié par 3 d'insuffisance rénale terminale nécessitant une épuration extra-rénale au long cours [80]. Par

ailleurs, la présence d'une lymphopénie et d'anticorps anti-Ro pourrait être associée à la survenue d'une MAT histologique chez les patients atteints d'une néphropathie lupique [79]. Le traitement est celui de la maladie lupique. L'utilisation de l'Eculizumab pourrait être efficace chez ces patients [81], [82].

Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) est une forme grave du SAPL associant simultanément des thromboses microvasculaires de localisations multiples et conduisant à une défaillance multi-viscérale. Il est primaire dans 60% des cas et associé à un lupus érythémateux systémique dans 30% des cas. Il existe un facteur déclenchant infectieux dans la moitié des cas. Les atteintes d'organes sont multiples avec préférentiellement une atteinte rénale (73%), pulmonaire (60%), cérébrale (56%) et cardiaque (50%). Un syndrome de MAT est présent dans 14% des CAPS [83]. Un traitement par Eculizumab pourrait être efficace pour induire la rémission dans les formes réfractaires de CAPS avec MAT [84]. Par ailleurs, l'Eculizumab pourrait aussi être utilisé après transplantation rénale en traitement ou en prévention des récives de MAT associée au SAPL [85], [86].

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune systémique s'intégrant au groupe des connectivites. Elle se complique d'une atteinte rénale aiguë appelée « crise rénale sclérodémique » chez 10% des patients. Un tableau de MAT est alors présent dans la moitié des cas [87]. L'Eculizumab a déjà été utilisé avec succès dans les formes réfractaires au traitement conventionnel par bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [87], [88].

Enfin, des MAT peuvent être secondaires à des glomérulopathies telles que la hyalinose segmentaire et focale primitive, la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, la glomérulonéphrite à dépôts de C3, et les vascularites à ANCA [89]. Un bloqueur de la voie alterne du complément est par ailleurs en cours d'étude dans les vascularites à ANCA. Dans

l'étude CLEAR de phase 2, l'Avacopan a montré son efficacité dans l'induction d'une réponse clinique chez des patients atteints de vascularite à ANCA sévère avec presque tous une atteinte rénale. Un essai multicentrique de phase 3 (ADVOCATE) est actuellement en cours dans le but de confirmer les résultats prometteurs de CLEAR [90].

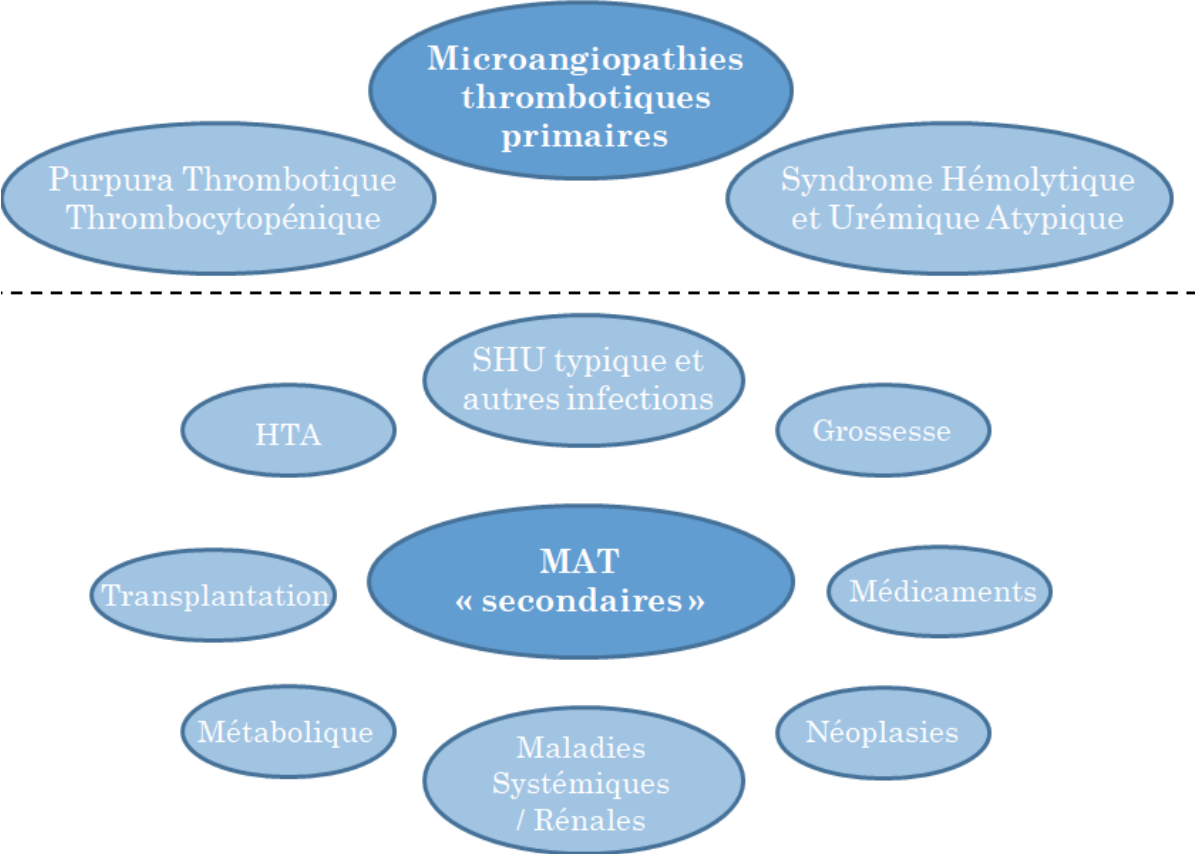


Figure 7 : classification des microangiopathies thrombotiques.

PARTIE 2 : ARTICLE

Causes and outcome of Thrombotic Microangiopathies in patients with a full biological TMA presentation: a 10 years study.

Nicolas Henry^{1, †}; Chloé Mellaza^{1, †}, Benoit Brilland¹, MD; François Beloncle², MD ; Franck Genevieve³, MD ; Guillaume Legendre⁴, MD PhD, Corentin Orvain⁵, MD, Anne Sophie Garnier¹, MD; Maud Cousin¹, MD ; Virginie Besson¹, MD ; Jean-François Subra¹, MD PhD ; Agnès Duveau¹, MD; Jean-François Augusto^{1, ‡}, MD PhD.

- 1- Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France
- 2- Département de Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France
- 3- Laboratoire d'Hématologie, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France
- 4- Département de Gynécologie et Obstétrique, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France
- 5- Service d'Hématologie, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France

[†] Nicolas Henry and Chloé Mellaza contributed equally to the work.

[‡] Corresponding author:

Professeur Jean-François Augusto, MD, PhD

Service de Néphrologie Dialyse Transplantation

CHU Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers CEDEX 09, France.

jfaugusto@chu-angers.fr

Text word count: 3524

Abstract word count: 404

Tables: 6

Additional tables: 2

Figures: 2

Short title: Causes of TMA in patients with full TMA syndrome.

Disclosure: all the authors declared no competing interests.

ABSTRACT

Background and objectives. Thrombotic microangiopathies (TMAs) are highly suspected in patients showing mechanical hemolytic anemia which is characterized by anemia with schistocytosis, thrombocytopenia and haptoglobin consumption. In front of these abnormalities, primary (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and atypical HUS (aHUS)) and secondary TMAs are considered. Even if ADAMTS13 measurement and alternative complement pathway explorations have greatly improved the identification of primary TMAs, their diagnosis remains difficult and their relative frequency in comparison to secondary TMAs is undetermined. Thus, the objectives of the present study were to describe the etiologies, the outcome and the management of patients presenting with TMA biological syndrome.

Design, setting, participants & measurements. We conducted a retrospective study between 01/01/2008 and 01/01/2019 that included all consecutive patients with biological TMA syndrome (anemia, schistocytosis, thrombocytopenia and haptoglobin consumption) at admission or developing during hospitalization. Patients were identified from the laboratory databases and their medical files were reviewed to confirm or infirm TMA diagnosis, to precise TMA etiology and to analyze their therapeutic management and outcomes.

Results. During the period, 239 patients with a full TMA biological syndrome were identified and TMA diagnosis was finally confirmed in 216 (90.4%) after their medical record have been reviewed. Primary TMAs (TTP and aHUS) were diagnosed in 20/216 patients (9.3%). Typical HUS was diagnosed in 8 patients (3.7%) and the most frequent secondary TMAs were HELLP syndrome (79/216, 36.6%) and active malignancies (30/219, 13.9%). ADAMTS13 measurement and alternative complement pathway analysis were performed in a minority of patients. Multiple factors identified as TMA triggers were present in most patients, in 55% of patients with primary TMAs versus 44.7% of patients with secondary TMAs ($p=0.377$). Death occurred in 57 patients (26.4%) during follow-up and dialysis was needed in 51 (23.6%) patients. Active malignancies (OR 13.7), transplantation (OR 4.43), male gender (OR 2.89) and older age (OR 1.07) were significantly associated with death. The French TTP score based on platelet count $<30\text{G/L}$ and serum creatinine $\leq 200\ \mu\text{mol/L}$ was associated with poor predictability for TTP diagnosis when applied to the whole cohort.

Conclusion. Secondary TMAs represent a large majority of TMA causes in patients showing a full TMA biological syndrome. Multiple favouring factors of TMA are present in about half of primary or secondary TMA. The risk of death is particularly high in patients with malignancies as compared to patients with other TMAs. The predictive TTP French score is of poor utility when applied indistinctly to all TMA patients.

Keywords : Thrombotic microangiopathy, Thrombotic Thrombocytopenic purpura, Hemolytic and uremic syndrome.

INTRODUCTION

Thrombotic microangiopathies (TMAs) are defined by the presence of thrombi in small arterioles and capillaries (1). Thus, thrombosis affect the microcirculation and are responsible for tissue ischemia and organ failure (2). Although the confirmation of TMA diagnosis relies on histological features, biopsy of an affected organ is rarely performed. Indeed, TMAs are in most cases responsible for a characteristic biological presentation. Moreover, biopsy is most of the time impossible to perform given the bleeding risk. Mechanical hemolytic anemia with schistocytes detection and thrombocytopenia are strongly suggestive of TMAs. As in other hemolytic anemia syndromes, haptoglobin consumption, elevated LDH and elevated free bilirubin levels are also detected.

The understanding of biological mechanisms implicated in TMA development has greatly improved over the past three decades, allowing to individualize entities with specific pathophysiology (3, 4). In parallel to pathophysiology understanding, the classification of TMAs has been enriched with new entities and, also allowed the identification of several favoring or precipitating factors (1, 5). The latter can act as triggers of TMA development in patients with predisposing conditions to primary TMAs, *ie* genetic defects, or can induce TMA by themselves. TMAs are usually classified in two subsets, primary and secondary TMAs. Primary TMAs include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and atypical HUS (aHUS). TTP is associated with low or undetectable ADAMTS13 activity (usually <10%) that may be related to a rare genetic defect in ADAMTS13 gene (Upshaw-Schulman syndrome) or is, in most cases, an autoimmune disease associated with auto-antibodies neutralizing the enzymatic functions of ADAMTS13 (6). Atypical HUS is related to several inherited or acquired abnormalities affecting complement alternative pathway (7) that result in its permanent activation. Primary TMAs can manifest virtually at all ages, and develop frequently after the occurrence of favoring conditions, also named triggers, that induce endothelial injury. On the other hand, secondary TMAs include numerous conditions or diseases that have been associated with TMA development. In secondary TMAs, no genetic defect or autoimmune abnormalities is usually detected and the microvascular endothelial injuries are driven by other factors. Thus, pathophysiology of secondary forms is less well defined, and therefore, diagnosis is rendered much more difficult. Considering this, several classifications have been proposed to guide clinician to the right diagnosis. Among secondary TMA, typical HUS (tHUS) induced by the endothelial toxicity of shiga toxin from

Escherichia Coli is the most well defined secondary TMA. However, numerous other conditions such as solid or bone marrow transplantation, drugs, pregnancy (HELLP syndrome), malignant hypertension and malignancies can be associated with TMA development (1, 8-11). In these cases, the mechanisms of TMA are largely unknown and the therapeutic management of patients is not codified in most cases.

The treatment of primary TMAs has greatly evolved in the last few years with the use of specific drugs such as rituximab in TTP and eculizumab in aHUS (12-15). In these conditions, mortality and organ lesions (mainly brain and kidney injuries) occur early, within the first days or weeks. Thus, prognosis is very dependent of the delay to start any possible specific treatment. In this view, several scores based on biological values at admission have been developed to identify patients with TTP and to allow early treatment initiation (16, 17). The French TTP score (TTPsc) based on platelet count ($<30\text{G/L}$) and serum creatinine ($\leq 200\ \mu\text{mol/L}$), which has the advantage to be easy to use, has been shown to be an interesting tool with a sensitivity of 98.8% and a positive predictive value of 93.3% (16) in selected populations.

The relative frequency of primary to secondary TMA has been poorly analyzed in the literature (18). Moreover, the management of secondary TMAs, as well as their prognosis in comparison to patients with primary TMA, are not well known.

In the present study, we identified all consecutive patients with biological features of TMA (full biological TMA syndrome) in a ten years period. The objective of the study was to analyze the relative frequency of primary and secondary TMAs, their presentation, and their therapeutic management. We also analyzed prognosis of patients according to TMA causes and studied the value of the French TTPsc in our cohort and in subgroups.

METHODS

Selection of patients.

Patients admitted to the University Hospital of Angers between 01/01/2010 and 01/01/2019 and with a full biological TMA syndrome were considered for inclusion in the study. To be included, patient had to show full biological TMA syndrome defined by the concomitant association of anemia ($<12\text{g/dL}$ in females and 13g/dL in males), with thrombocytopenia $\leq 150\text{ G/L}$, schistocytosis $\geq 0.5\%$, and decreased haptoglobin level $\leq 0.4\text{ g/L}$. These patients were identified from the database of the hematological laboratory. Two dataset listing patients with 1/ thrombocytopenia and schistocyte research and 2/ haptoglobin measurement during the period of the study were extracted. The datasets were then crossed to identify adult patients (>18 -years old) with concomitant thrombocytopenia, schistocytosis and decreased haptoglobin level. The medical files of these patients were then analyzed and the presence of anemia was verified. The study protocol complied with the Ethics Committee of the Angers University Hospital (n°2019/12).

Identification and classification of TMA patients.

Medical records of patients identified with a full TMA biological syndrome were analyzed by four physicians to confirm or rule out the diagnosis of TMA (NH, CM, BB and JFA). In patients where TMA diagnosis was retained, the cause of TMA was determined after a hierarchical analysis. According to current classifications, we distinguished patients with primary TMA (TTP and atypical HUS) from patients with other TMA causes (secondary TMAs).

In a first step, patients with ADAMTS-13 determination $<10\%$ were classified as having TTP. Next, patients with shiga-toxin positive bacteria (detected in stool culture or PCR) were classified as having typical HUS. The other following TMA causes were systematically considered: patients with HELLP syndrome, drugs known to induce TMA, graft versus host disease (GvHD)-associated TMA, cancers, auto-immune diseases, malignant hypertension, and infections (excluding those related to shiga-toxin producing bacteria). Patients with TMA and acute renal failure, but without evidence of other secondary TMA cause and/or with complement alternative pathways abnormalities known to be associated with TMA, were classified as having atypical HUS.

Patients without evidence of any above listed causes of secondary TMA, with rare secondary causes of TMA and without evidence of complement alternative complement pathway abnormality were classified in “other” secondary TMA causes. Patients with multiple TMA potential causes, where clinical file review could not determine a predominant mechanism, were also classified in “other” secondary TMA causes.

In some patients with primary or secondary TMA, several TMA causes could be present. In patients with primary TMA, other possible causes were considered as favoring factors. Patients with secondary TMAs were classified within the most probable diagnosis after medical file review, and other associated conditions were considered as favoring factors. Factors considered as favoring factors were concomitant infection, pregnancy, past-history of malignancy, present history of malignancy, drugs known to induce TMA, transplantation, auto-immune diseases, B12 deficiency.

Therapeutic management and outcome.

Plasma exchange and/or plasma infusion, eculizumab and rituximab use were identified in medical charts and collected. Outcomes including death or need for renal replacement therapy were also collected.

French TMA score for TTP diagnosis.

The French TTPsc was calculated in each patient of the study (16). As antinuclear antibody detection was not available most patients, we used the score combining platelet count and serum creatinine at admission. Patients with both platelet count <30G/L and serum creatinine ≤ 200 $\mu\text{mol/l}$ have been shown to be at higher risk of TTP (16). We calculated the predictive value of the French TTPsc in all patients of the study and in patient’s subgroups.

Statistical analysis.

Continuous variables are presented as the median with minimum and maximum values. Categorical variables are presented as the absolute value and percentage. Differences between groups were analyzed using the χ^2 test (or Fisher exact test when applicable) for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Logistic univariate analysis was used to examine factors associated with outcome and is given in Odds Ratio (OR) with 95% CIs. All the statistical tests were performed to the two-sided 0.05 level of significance. Statistical analysis was performed using SPSS software[®] 23.0 and Graphpad Prism[®] for Mackintosh.

RESULTS

Baseline characteristics.

During the afore mentioned period, we identified 427 patients with thrombocytopenia and schistocytosis $\geq 0.5\%$ and 4664 patients with haptoglobin level ≤ 0.4 g/L. After crossing the datasets, we could identify 239 patients with a full biological TMA syndrome. Following medical chart review, 216 patients were finally diagnosed with TMA, while 23 had no evidence of TMA. The diagnosis retained in these 23 patients after medical file review are given in **supplemental Table 1**. **Figure 1** represents the flowchart of the study. Of note, TMA diagnosis was not mentioned within the medical file at the end of the initial admission in 53/216 (24.4%) patients. Patient with TMA were initially admitted to 17 different medical and surgical departments (**Figure 2**). Among the 216 patients, 81 (37.5%) were admitted to a critical care unit at least partially during their hospitalization (**Table 1**).

TMA patients were predominantly females (74.1%) with a median age of 45.3 years old. Primary TMA (TTP or aHUS) was diagnosed in 20 patients (9.3%), while secondary TMA represented 90.7% of all TMA cases. Among secondary TMAs, HELLP syndrome and active cancer-associated TMA were the most frequent diagnosis, in 36.6% and 13.9% respectively. Other secondary TMA causes were less frequently observed, with typical HUS representing 3.7%. These data are summarized in **Table 1**. A subgroup of 30 patients was classified as “others TMA”. Some of these patients had a rare TMA cause, or had no identified cause of TMA or multiple causes of TMA not allowing their classification within other groups. The characteristics of patients classified in this subgroup of TMA are given in **supplemental Table 2**. ADAMTS13 determination, C3 and C4 complement fraction concentration, and alternative complement pathway study was performed in 25%, 33.8% and 19.4% of the patients of the cohort, respectively (**Table 2**).

Clinical and biological presentation according to TMA cause.

Table 3 reports the clinical and biological presentation according to the TMA etiology. As expected, patients with aHUS tended to be younger as compared to patients with TTP. As also expected, in secondary TMAs, patients with HELLP syndrome were younger than those with malignancies. Neurological signs were present at admission with variable frequencies according to TMA causes. Most patients with primary TMA, either TTP or aHUS, presented with neurological signs. The frequency of neurological signs was greatly variable in

secondary TMAs, most frequently observed in patients with malignant hypertension and malignancies. AKI was present in all patients with aHUS and tHUS, in most patients with TTP, and with a variable frequency in other secondary TMA causes. Serum creatinine was greatly higher in patients with aHUS and malignant hypertension, as compared to other TMA causes. The level of proteinuria showed a similar trend. However, while 75% of TTP patients developed AKI, their median serum creatinine level at admission was 90 μ mol/L, in the same range than HELLP syndrome patients. Diarrhea was present in all patients with tHUS and in most patients with aGvHD, but was very inconstantly observed in other conditions. Anemia was present in all patients, with a variable severity. Thrombocytopenia was particularly profound in patients with TTP.

Analysis of TMA favoring factors.

Apart in patients with HELLP syndrome and active auto-immune diseases, the presence of an additional factor known to favor TMA was relatively frequent (**Table 4**). There was no difference in the frequency of patients with at least an additional factor between patients with primary TMA and with secondary TMA (55.0% versus 44.7%, $p=0.377$). The most frequent additional factor was past-history of malignancy and concomitant administration of a drug known to favor TMA. Patients of aGvHD and drug-associated TMA groups tended to have more associated factors than patients with primary TMAs and with other secondary causes (**Table 4**).

Main treatments, outcomes and factors associated with prognosis.

We next analyzed how TMA patients were managed (**Table 5**). First, red blood cell transfusion was used in 43.5% of patients and platelet transfusion in 22.7% of patients. Plasma exchange or plasma infusion was initiated in 28.2% of patients. Rituximab and eculizumab were administered respectively in 7.9% and 3.7% of patients. As expected, plasma exchange or plasma infusion were used in most patients with primary TMA. Rituximab was administered in 50% of patients with TTP, and at a lower frequency in other TMA groups. Eculizumab was used in 8 patients, 5 of them with aHUS or tHUS.

Fifty-one (23.6%) patients required dialysis during initial admission and 57 (23.4%) died during follow-up at a median time of 42 days (1-1796) from initial admission. Using univariate analysis, older age (OR 1.07), male gender (OR 2.89), active malignancies (OR 13.7) and transplantation (OR 4.43) were associated with increased risk of death. Primary TMAs (OR 3.00), aHUS or tHUS (OR 4.84) were associated with dialysis initiation during

first admission, while male gender (OR 0.49) and HELLP syndrome (OR 0.17) were associated with less dialysis need. These data are detailed in **Table 6**.

Value of the French TTP score in the cohort.

The French TTPsc which combines platelet count $<30\text{G/L}$ and serum creatinine value $\leq 200\ \mu\text{mol/L}$ at admission in patients with a biological TMA syndrome has been shown to have a good prognostic value for TTP diagnosis (16). Indeed, the presence of both conditions has been showed to have a positive predictive value of 85% in selected populations (16, 19). Thus, we tested the TTPsc in the patients of our cohort with available platelet count and serum creatinine value at admission. When applied to the whole cohort (n=210), the TTPsc had a sensitivity (Se) of 50%, a specificity (Sp) of 78.8%, a positive predictive value (PPV) of 12.5% and a negative predictive value (NPV) of 96.3%. After exclusion of patients with HELLP syndrome (n=134), the TTPsc had a Se, Sp, PPV and a NPV of 50%, 80.2%, 20% and 50%, respectively. After exclusion of active cancer-associated TMA, HELLP syndrome and transplanted patients (n=72), the Se, Spe, PPV and NPV were 66%, 96.8%, 75% and 96.8%, respectively. When only patients with ADAMTS13 determination were analyzed (n=50), the Se, Spe, PPV and NPV of the TTPsc was 50%, 92.1%, 66.6% and 85.4%. Finally, when the TTPsc was applied to patients diagnosed with TTP, aHUS or tHUS (n=27), Se, Spe, PPV and NPV were 50%, 100%, 100% and 71.4%.

DISCUSSION

The present study gives an overview of TMAs in the real clinical practice. The major finding of this work is that secondary TMAs are largely predominant in frequency as compared to primary TMA (TTP and aHUS). Importantly, using our biological based selection and systematic medical file review, we could conclude to TMA diagnosis in about 25% of patients for whom diagnosis was not clearly mentioned within the medical file. These patients had secondary TMAs related to various causes. This observation probably reflects the complexity of TMA diagnosis, especially when multiple factors are working. Data from TMA registries show a higher proportion of primary TMAs as compared to secondary TMAs. As an example, in the Oklahoma TTP-HUS registry, TTP represented 15% of TMAs between 1999 and 2007 (20) and 43% in the UK TTP registry between 2009 and 2013 (21). These discrepancies are probably explained by the fact that the entry into these registries is linked to plasma exchange need for the first registry and by ADAMTS13 measurement in the second one. Thus, they include selected populations and do not really reflect the frequency of TMAs nor their distribution. Rather, in the present study, we analysed in an unbiased fashion all consecutive patients with full TMA biological syndrome. Interestingly, a very recent study with a nearby methodology showed similar frequencies of primary and secondary TMAs (18). Indeed, in this work, TTP and aHUS represented 5.9% of TMAs, slightly below the 9.3% observed in our study.

Interestingly, ADAMTS13 measurement and complement alternative pathway analysis were performed in only a minority of patients. Thus, some patients not tested that we classified within secondary TMA causes may have been misclassified. This would be in line with recent works showing abnormalities in alternative complement pathway proteins, notably patients with clinical features of malignant hypertension (22, 23) or with drug-associated TMA such as calcineurin inhibitors use in transplant patients (24). More recently, patients with HELLP syndrome have also been shown to depict a higher incidence of germline alternative complement pathway gene mutations (25). The explanation for such a low rate of patients with specific investigation in our study is probably multifactorial, reflecting the unawareness of these relatively new data, the rarity of TMA and the variable TMA experience of the clinician.

We observed the presence of favourable/precipitating factors that can act as “triggers” in about 50% of patients. Interestingly, their frequency was not significantly different between

patients with primary and secondary TMAs. Thus, this observation supports the concept of the “multi-hit” theory of TMA (26). Interestingly, TMA has been shown to occur in about 10% of patients with aGvHD (27) and it was the condition with the higher number of concomitant triggers in our study.

Finally, the primary TMAs for which treatment has been better codified in past years represent a minority of TMA cases. The more frequent causes of secondary TMAs were HELLP syndrome (36.6%) and active malignancies (13.9%). The repartition between secondary causes in our study is very next to those observed in the study of Bayer *et al.* (18). However, we observed much less patients with infection-associated TMA (2.3%). These discrepancies are probably linked to different ways of patient’s selection and also classification between the two studies. First, in the study of Bayer *et al.*, screening was the combination of automatized medical files analysis and patients could also be included if they had partial biological TMA syndrome. The differences between patient selection probably explains why the study of Bayer *et al.* included much more patients. Second, in our study, we rather considered infectious events as triggers than causative agents *per se*.

In line with previous data, the mortality rate was high in our study and death occurred early after TMA diagnosis. In the univariate analysis, active malignancies, transplantation and aGvHD were significantly associated with a higher risk of death. These observations are in line with the clinical experience we have of TMAs and with the few available reports on these topics (27-29). Of note, the differentiation between chemotherapy-induced TMA and cancer-associated TMA represents a challenge, especially when medical files are reviewed retrospectively. Moreover, these patients frequently do not have usually extensive biological explorations given their very limited prognosis, which also limits the files reviewing. Thus, we may have misclassified some of them.

Interestingly, but not unexpectedly, we observed that the French TTPsc was of poor utility when applied to all patients with full TMA biological syndrome. Indeed, it is important to underline that the TTPsc was validated in TMA patients after exclusion of TMAs related to secondary causes (16). Finally, after exclusion of patients with cancer, HELLP syndrome and transplantation, its sensitivity and positive predictive value for TTP diagnosis was intermediate, below awaited sensitivity and positive predictive showed to be 98.8% and 85%, respectively. Thus, unlike in patients highly suspected to have primary TMAs, it may not be usable by clinicians without a strong clinical experience in TMA.

In conclusion, our study highlights that more than 90% of patients with full TMA biological syndrome have secondary TMAs, which are associated with a very high mortality. Despite our effort to classify secondary TMAs, we must acknowledge that in several cases, classification was a challenge given the presence of multiple factors and the lack of appropriate and extensive biological investigations. Thus, these results support that more attention and clinical researches should focus on secondary TMAs to better understand implicated mechanisms, improve their classification and codify their treatment.

Rapport-Gratuit.com

REFERENCES

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-66.
2. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;2:97.
3. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(12):679-87.
4. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):729-40.
5. Masias C, Vasu S, Cataland SR. None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. *Blood.* 2017;129(21):2857-63.
6. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lammle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17020.
7. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017;129(21):2847-56.
8. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:29-34.
9. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015;125(4):616-8.
10. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(7):1517-23.
11. Obut F, Kasinath V, Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):891-7.
12. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014;164(6):759-66.
13. Chander DP, Loch MM, Cataland SR, George JN. Caplacizumab Therapy without Plasma Exchange for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;381(1):92-4.
14. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):289-99.
15. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-81.

16. Coppo P, Schwarzing 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.
17. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e157-e64.
18. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557-66.
19. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):26-37.
20. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007). *Kidney Int Suppl*. 2009(112):S8-S10.
21. Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, Mc Guckin S, Benjamin S, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol*. 2015;171(5):830-5.
22. Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontan F, Rabasco C, Bravo L, et al. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2019.
23. Timmermans S, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux J, Reutelingsperger CP, van Paassen P, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 2017;91(6):1420-5.
24. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(8):1694-701.
25. Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, et al. Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. *JCI Insight*. 2018;3(6).
26. Miyata T, Fan X. A second hit for TMA. *Blood*. 2012;120(6):1152-4.
27. Kraft S, Bollinger N, Bodenmann B, Heim D, Bucher C, Lengerke C, et al. High mortality in hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy with and without concomitant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(4):540-8.

28. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):857-68.
29. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):195-205.

TABLES AND FIGURES LEGENDS

Table 1. Baseline characteristics and TMA causes

Table 2. ADAMTS13, complement and auto-immune screening in the cohort.

Table 3. Clinical and biological presentation of TMA according to aetiology.

Table 4. Favouring TMA factors according to TMA cause.

When the factor was considered as the main aetiology of TMA, it was not counted as a favouring factor.

Table 5. Therapeutic management of TMA patients.

Table 6. Univariate analysis of factors associated with death and dialysis need during first admission.

RRT, renal replacement therapy during first admission.

Figure 1. Flowchart of the study.

Figure 2. Site of initial hospital admission.

Supplemental Table 1. Patients with full TMA biological syndrome without TMA.

Supplemental Table 2. Characteristics of patients classified as having “other” TMA causes.

Table 1. Baseline characteristics and TMA causes

	All, n=216
Baseline characteristics	
Age (years)	45.3 ± 18.5 [19.6-93.1]
Gender (F/M)	160/56
Hypertension, n (%)	54 (25)
CKD (eGFR<60 mL/min/1.73 m ²)	21 (9.7)
Solid cancer, n (%)	38 (17.6)
Hematologic malignancy, n (%)	29 (13.4)
Solid organ transplantation, n (%)	8 (3.7)
Hematopoietic stem cell transplantation, n (%)	27 (12.5)
Auto-immune diseases, n (%)	22 (10.2)
TMA diagnosis notified in medical chart, n (%)	163 (75.5)
TMA aetiology, n (%)	
Primary TMA	20 (9.3)
TTP	12 (5.6)
Congenital	1 (0.5)
Acquired	11 (5.1)
aHUS	8 (3.7)
Secondary TMA	196 (90.7)
Typical HUS	8 (3.7)
HELLP syndrome	79 (36.6)
Malignant hypertension	12 (5.6)
Active malignancy	30 (13.9)
Solid cancer	19 (8.8)
Hemopathy	11 (5.1)
Drugs	11 (5.1)
Infection	5 (2.3)
Autoimmune disease	5 (2.3)
Acute GVHD	16 (7.4)
Others	30 (13.9)

Table 2. ADAMTS13, complement and auto-immune screening in the cohort.

	All, n=216
ADAMTS13 determination, n (%)	54 (25)
ADAMTS13 activity < 10%*	11 (20.4)
Anti-ADAMTS13 antibody*	10 (18.5)
Complement analysis, n (%)	-
C3 and C4 complement determination	73 (33.8)
Low C3 concentration*	2 (2.74)
Low C4 concentration*	1 (1.4)
Alternative complement pathway analysis	42 (19.4)
Abnormal result*	9 (21.4)
CFH mutation	4 (44.4)
MCP mutation	4 (44.4)
Anti-FH antibody	1 (11.2)
Antinuclear antibodies screening, n (%)	49 (22.7)
Positivity (>1/100)*	15 (30.6)
Anti-ds DNA antibodies	49 (22.7)
Positivity*	2 (13.3)

* Among those tested

Table 3. Clinical and biological presentation of TMA according to aetiology.

Characteristics	Primary TMA				Secondary TMA																
	TTP		aHUS		HELLP syndrome		Malignant HPT		Malignancies		Drugs		Infectious		AID		aGVHD		Others		
	n=12	n=8	n=8	n=8	n=79	n=12	n=30	n=11	n=5	n=5	n=5	n=16	n=5	n=5	n=16	n=30					
Baseline characteristics																					
Age (years)	59.2 (31-83)	36.9 (24-79)	63.9 (34-83)	29.8 (20-45)	35.6 (22-75)	63.6 (21-86)	59.1 (27-74)	63.8 (49-83)	72.3 (45-85)	53.4 (24-70)	39.5 (23-93)										
Females (%)	7 (58.3)	6 (75.0)	6 (75.0)	79 (100)	5 (41.7)	20 (66.6)	5 (45.4)	3 (60.0)	2 (40.0)	8 (50.0)	17 (56.7)										
Neurological signs	8 (66.6)	6 (75.0)	7 (87.5)	25 (31.6)	7 (58.3)	17 (56.7)	2 (18.2)	2 (40.0)	0 (0)	5 (31.2)	8 (26.7)										
Diarrhea	3 (25.0)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	9 (56.2)	4 (13.3)										
AKI	9 (75.0)	8 (100)	8 (100)	26 (32.9)	10 (83.3)	15 (50.0)	7 (63.6)	5 (100)	5 (100)	8 (50.0)	14 (46.7)										
Biological presentation																					
Hemoglobin, g/dL	7.3 (5.5-9.7)	7.5 (4.5-10.9)	9.5 (5.8-11.5)	9.8 (5.6-13)	7.2 (5.6-10.4)	7.6 (5.2-10.7)	6.9 (5.7-11.3)	6.1 (3.4-13.0)	8.0 (6.4-10.6)	8.5 (6.4-10.5)	9.6 (4.6-13.0)										
Platelet count, G/L	10 (5-75)	68 (24-106)	42 (23-111)	38 (9-145)	97 (39-108)	48 (4-131)	53 (8-143)	41 (9-72)	94 (59-124)	15 (10-41)	78 (7-136)										
LDH, UI/L	847	1569	1365	1982	935	1700	558	526	992	489	412										
	(618-1852)	(278-4200)	(412-3709)	(276-6760)	(297-1955)	(288-6546)	(221-1648)	(478-4880)	(510-2318)	(150-14540)	(240-5900)										
Schizocytes, n (%)	2 (16.7)	2 (25.0)	0 (0)	31 (39.2)	5 (41.7)	4 (13.3)	5 (45.5)	0 (0)	1 (20.0)	7 (43.8)	15 (50.0)										
0.5-1%	1 (8.4)	3 (37.5)	4 (50.0)	40 (50.7)	4 (33.3)	11 (36.7)	3 (27.3)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (31.3)	8 (26.7)										
1-3%	2 (16.7)	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (6.3)	1 (8.3)	7 (23.3)	3 (27.3)	0 (0)	1 (20.0)	2 (12.5)	2 (6.7)										
3-5%	5 (41.6)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (2.5)	1 (8.3)	7 (23.3)	1 (9.1)	2 (40.0)	0 (0)	2 (12.5)	2 (6.7)										
>10%	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)	1 (8.3)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)										
Elevated free bilirubin, n (%)	7 (58.3)	3 (37.5)	6 (75.0)	47 (59.5)	3 (25.0)	19 (63.3)	5 (45.5)	4 (80.0)	0 (0)	10 (62.5)	14 (46.7)										
Elevated LE, n (%)	5 (41.7)	1 (12.5)	6 (75.0)	79 (100)	3 (25.0)	8 (26.7)	4 (36.4)	5 (100)	5 (100)	9 (56.3)	12 (40.0)										
Fibrinogen, g/L	4.2 (1.5-7.8)	4.8 (4.3-9.9)	3.4 (2.6-8.3)	3.9 (0.3-8.4)	3.8 (2.5-5.9)	2.4 (0.3-7.5)	3.0 (2.8-4.7)	2.9 (1.7-5.0)	4.0 (2.4-6.7)	3.1 (1.8-11.5)	3.4 (2.3-8.8)										
Prothrombin time (%)	78.0 (76-83)	55.5 (24-80)	90.0 (66-113)	97.0 (77-109)	96.0 (61-117)	73.0 (32-106)	88.0 (57-103)	56.0 (21-86)	60.5 (59-62)	89.0 (19-112)	79.5 (19-106)										
CRP, mg/L	6 (3-105)	27 (4-65)	19.5 (3-45)	28 (4-111)	4 (3-52)	50 (4-347)	29 (3-98)	9 (3-322)	122.5 (76-169)	29.5 (3-488)	31.6 (3-230)										
Serum creatinine	94	795	268	81.5	1087	245	258	244	287	100	383										
	(62-1131)	(300-1631)	(97-844)	(33-746)	(120-1491)	(30-700)	(63-499)	(138-350)	(106-505)	(50-343)	(64-962)										
Proteinuria, g/L	1.0 (0.2-5.2)	4.4 (0.4-9.8)	1.8 (1.5-4.5)	7.6 (0.0-31.5)	2.7 (0.6-8)	1.1 (0.0-24.0)	1.1 (0.27-1)	0.2 (0.1-1.1)	0.4 (0.2-0.5)	0.6 (0.4-3.5)	1.8 (0.1-24)										
Albuminemia, g/L	36 (14-49)	28 (21-42)	32 (23-34)	22 (18-36)	37 (21-45)	26 (17-43)	30 (24-43)	32 (31-33)	29 (21-40)	29 (19-36)	26 (20-38)										

Table 4. Favouring TMA factors according to TMA cause. When the factor was considered as the main aetiology of TMA, it was not counted as a favouring factor.

Associated factors	Primary TMA				Secondary TMA						
	TTP n=12	aHUS n=8	hUS n=8	HELLP syndrome n=79	Malignant HPT n=12	Malignancies n=30	Drugs n=11	Infections n=5	AU n=5	agVHD n=16	Others n=30
Infections	0	0	8	0	0	8	0	5	0	12	3
Shiga toxin E. Coli	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacteria	0	0	0	0	0	2	0	3	0	4	1
Virus	0	0	0	0	0	2	0	1	0	10	0
Fungus	0	0	0	0	0	2	0	1	0	5	1
Undetermined	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1
Pregnancy	1	2	0	79	0	0	0	0	0	0	11
History of malignancy	2	1	3	1	2	26	9	3	0	13	5
Solid cancer	0	1	3	0	2	18	6	2	0	1	2
Hematological malignancy	0	0	0	0	0	9	3	1	0	13	3
Present malignancy	0	2	0	0	0	30	0	0	0	0	1
Solid cancer	0	1	0	0	0	19	0	0	0	0	0
Hematological malignancy	0	1	0	0	0	11	0	0	0	0	1
Drugs	5	1	0	0	0	7	11	0	0	12	1
Transplantation	3	1	0	0	0	2	3	1	0	16	7
Solid organ transplantation	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4
Stem cell transplantation	1	0	0	0	0	2	2	1	0	16	3
Auto-immune disease	0	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0
B12 deficiency	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
No identified factor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Mean number of other factors per patient*	0.92	0.87	0.37	0.01	0.25	1.43	1.09	0.8	0	2.93	.

Table 5. Therapeutic management of TMA patients.

*during first admission

Treatment, n (%)	Primary TMA				Secondary TMA								
	All n=216	TTP		aHUS n=8	tHUS n=8	HELLP syndrome n=79	Malignant HPT n=12	Malignancies n=30	Drugs n=11	Infections n=5	AID n=5	aGVHD n=16	Others n=30
		n=12	n=8										
Plasma exchange	40 (18.5)	9 (75.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	0 (0)	1 (8.3)	5 (16.6)	3 (27.3)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (6.25)	4 (13.3)	
Plasma infusion	30 (13.9)	2 (16.6)	2 (25.0)	2 (25.0)	10 (12.7)	0 (0)	3 (10.0)	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)	6 (20.0)	
PE or PI	61 (28.2)	9 (75.0)	6 (75.0)	6 (75.0)	10 (12.7)	1 (8.3)	6 (20.0)	6 (54.5)	2 (40.0)	3 (60.0)	3 (18.8)	9 (30.0)	
Eculizumab	8 (3.7)	1 (8.3)	3 (37.5)	2 (20.0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Rituximab	17 (7.9)	6 (50.0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (10.0)	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	4 (25.0)	1 (3.3)	
Red blood cell transfusion	94 (43.5)	8 (66.7)	4 (50.0)	4 (50.0)	14 (17.7)	6 (50.0)	19 (63.3)	5 (45.4)	2 (40.0)	4 (80.0)	15 (93.8)	13 (43.3)	
Platelet transfusion	49 (22.7)	3 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (8.9)	1 (8.3)	12 (40.0)	5 (45.4)	0 (0)	0 (0)	14 (87.5)	5 (16.6)	
Dialysis*	51 (23.6)	3 (25.0)	6 (75.0)	3 (37.5)	6 (7.59)	10 (83.3)	5 (16.7)	3 (27.3)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (12.5)	8 (26.7)	

Table 6. Univariate analysis of factors associated with death and dialysis need during first admission. RRT, renal replacement therapy during first admission.

	N* (%)	Death (n=57)		N* (%)	RRT (n=51)	
		OR (CI)	P		OR (CI)	P
Age**	-	1.07 (1.05-1.09)	<0.001	-	1.02 (0.98-1.02)	0.823
Male (yes)	32	2.89 (1.50-5.55)	0.001	19	0.49 (0.25-0.96)	0.037
Primary TMA (versus secondary)	7	1.57 (0.59-4.16)	0.362	9	3.00 (1.17-7.71)	0.023
TTP (yes)	5	2.09 (0.63-6.86)	0.225	3	1.08 (0.28-4.16)	0.907
aHUS or tHUS (versus others)	3	0.62 (0.17-2.27)	0.475	9	4.84 (1.70-13.7)	0.003
HELLP syndrome (versus others)	0	-	-	6	0.17 (0.07-0.42)	<0.001
Active malignancies (versus others)	24	13.7 (5.67-33.3)	<0.001	7	0.89 (0.36-2.20)	0.802
Transplantation (versus others)	18	4.43 (2.05-9.58)	<0.001	10	1.51 (0.66-3.42)	0.328
aGvHD (versus others)	10	5.42 (1.87-15.7)	0.002	2	0.44 (0.01-2.00)	0.289
RRT (versus no RRT)	51	1.22 (0.61-2.45)	0.576	-	-	-

* Number of events in subgroup

** per year

Figure 1. Flowchart of the study.

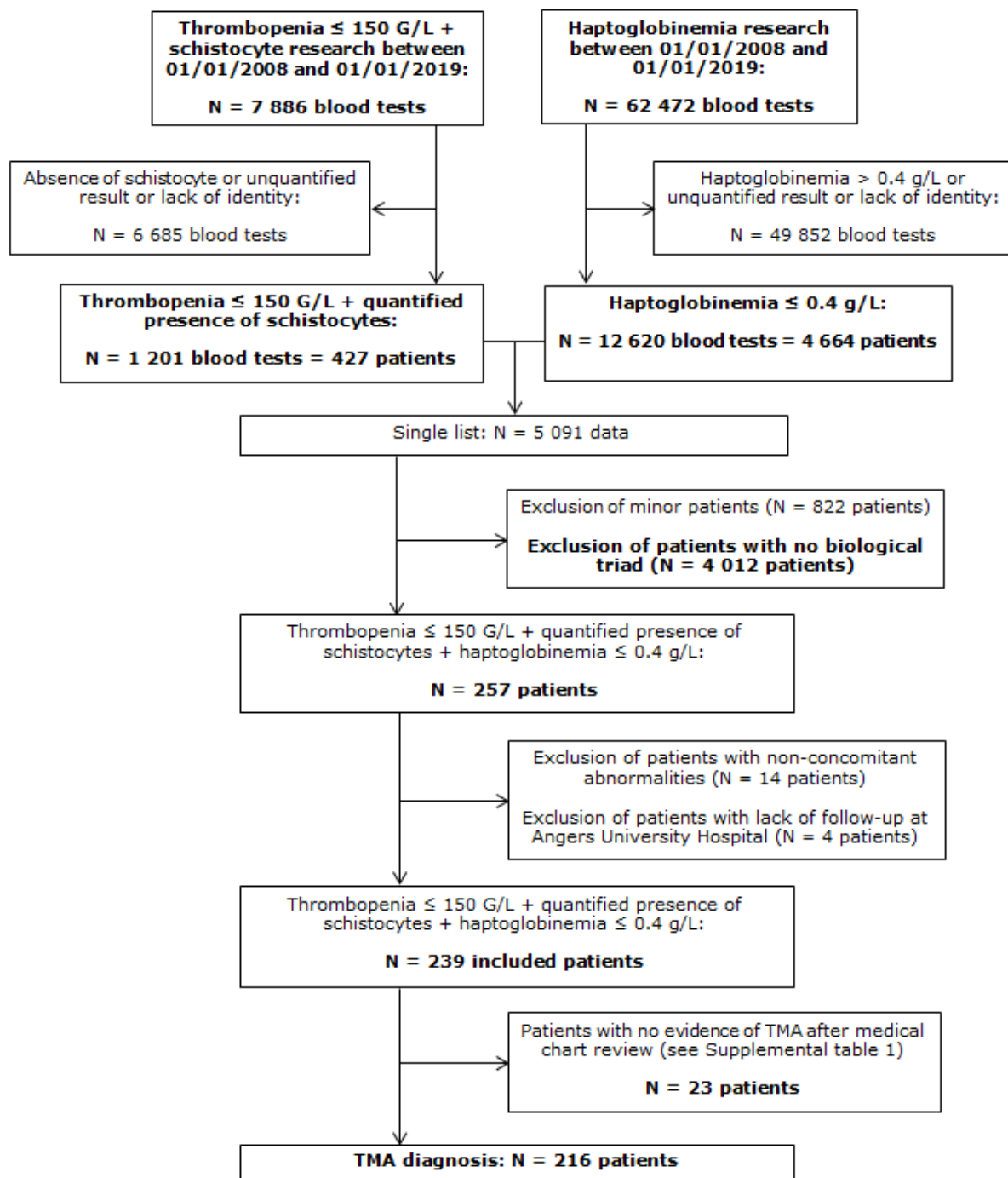
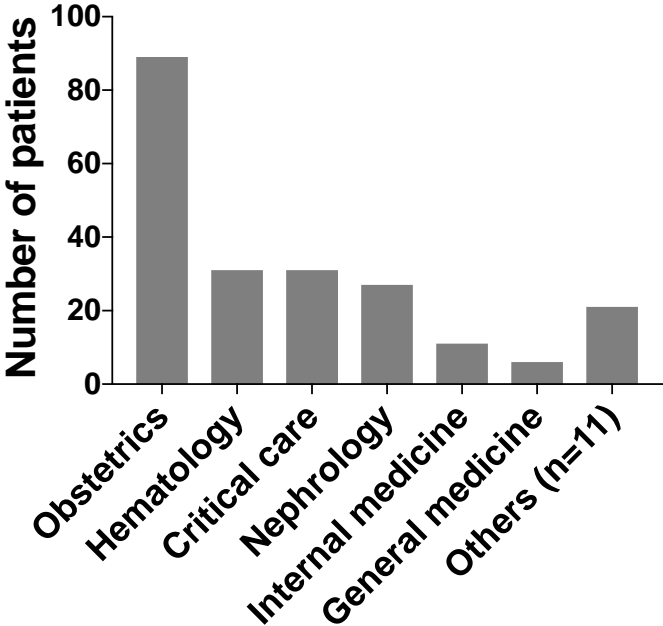


Figure 2. Site of initial hospital admission.



Supplemental Table 1. Patients with full TMA biological syndrome without TMA.

□

Patient	Gender	Age (years)	Hb (g/dL)	Platelets (G/L)	Schistocytosis (%)	Haptoglobin (g/L)	Medical diagnosis
1	M	79	7.6	57	1-3%	<0.3	DIC, pulmonary infection
2	M	75	7.2	44	3-5%	<0.3	Q fever, hemolytic auto-immune anemia
3	M	30	10.5	118	0.5-1%	<0.3	Cirrhosis, transjugular intrahepatic shunt
4	M	68	6.9	18	0.5-1%	<0.3	Pancytopenia, schistocytosis
5	F	25	7.3	25	0.5-1%	<0.3	ECMO for ARDS
6	F	56	6.7	76	1-3%	<0.3	Kidney graft hematoma
7	F	65	7.6	68	0.5-1%	<0.3	Child Pugh cirrhosis, schistocytosis
8	F	81	9.0	15	0.5-1%	<0.3	Cholangiocarcinoma, DIC, MAS
9	F	47	5.2	63	0.5-1%	<0.3	Autoimmune hemolytic anemia, cirrhosis, schistocytosis
10	M	29	6.5	48	0.5-1%	<0.3	Pancytopenia, dialysis membrane reaction
11	F	63	6.3	74	1-3%	<0.3	Hemorrhagic shock, hemolysis after massive RBC transfusion
12	M	58	9.8	139	5-10%	<0.3	Mechanical heart valve hemolytic anemia
13	M	32	3.6	100	0.5-1%	<0.3	Autoimmune hemolytic anemia, myelomonocytic leukemia
14	F	83	8.7	133	0.5-1%	<0.3	Mechanical heart valve hemolytic anemia
15	M	31	7.2	1	0.5-1%	<0.3	Epstein Barr virus associated MAS
16	F	76	9.5	139	0.5-1%	0.3	Cardiogenic shock, schistocytosis
17	M	51	7.5	50	1-3%	<0.3	Cardiogenic shock, MOD
18	F	70	7.5	30	0.5-1%	<0.3	ITP, TAVR
19	F	59	6.1	131	0.5-1%	<0.3	Autoimmune hemolytic anemia
20	F	79	7.8	24	0.5-1%	0.4	DIC,ortic valve replacement, HIT
21	F	56	7.2	24	3-5%	<0.3	Mechanical heart valve hemolytic anemia
22	F	61	10.6	59	1-3%	<0.3	ITP
23	F	39	6.4	147	0.5-1%	<0.3	Cirrhosis

ARDS, Acute respiratory distress syndrome

DIC, diffuse intravascular coagulation

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation

HIT, heparin-induced thrombocytopenia

ITP, idiopathic thrombopenic purpura

MAS, macrophage activation syndrome

MOD, multivisceral organ dysfunction

RBC, red blood cell

TAVR, transcatheter aortic valve replacement

Supplemental Table 2. Characteristics of patients classified as having “other” TMA causes.

Patient	Gender (M/F)	Age (years)	Hb (g/dL)	Platelets (G/L)	Schistocytes (%)	Hapto (g/L)	Dialysis (Y/N)	Pregnancy (Y/N)	Cancer (Y/N)	Infection (Y/N)	AID (Y/N)	Death (Y/N)	Medical diagnosis
1	F	33	10	69	1-3%	0.3	Y	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome or TTP or aHUS
2	M	75	6.1	31	3-5%	<0.2	N	N	Y	N	Y	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of colorectal cancer and heparin-induced thrombocytopenia
3	M	76	9.2	78	1-3%	<0.2	Y	N	Y	N	N	Y	TMA of unknown aetiology Context of acute hemopathy, deceased before formal diagnosis
4	F	77	9.6	99	1-3%	<0.2	N	N	N	N	N	N	TMA of unknown aetiology Deceased of acute coronary syndrome at the admission
5	M	64	13.0	9	1-3%	<0.2	Y	N	N	N	N	Y	TMA of unknown aetiology Deceased of acute coronary syndrome at the admission
6	M	52	6.5	57	3-5%	<0.2	N	N	Y	N	Y	Y	TMA of unknown aetiology History of Waldenström disease and severe anti-Meg polynuropathy. Deceased of refractory status epilepticus without TMA exploration
7	M	23	10	21	>10%	<0.2	N	N	N	Y	N	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of Wiskott-Aldrich Syndrome (with chronic thrombocytopenia), suspicion of purpura fulminans with disseminated intravascular coagulation, without microbiological documentation
8	F	41	12	12	5-10%	<0.2	Y	N	N	Y	N	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of stem cell allograft for idiopathic medullary aplasia and anticalcineurin treatment. Context of TMA, acute renal failure and diarrhea without microbiological identification
9	F	57	10.7	63	1-3%	<0.2	N	N	Y	Y	N	Y	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause Context of septic shock and history of stem cells allograft for myelofibrosis
10	F	51	9.5	7	0.5-1%	<0.2	N	N	Y	N	N	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of stem cell allograft for acute myeloid leukemia, context of anticalcineurin treatment, and antibiotics for fever without microbiological documentation
11	F	26	6.5	49	0.5-1%	<0.2	N	N	N	N	N	N	B12 deficiency
12	F	27	6.9	62	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no TTP/aHUS research + disseminated intravascular coagulation
13	F	31	10	110	0.5-1%	0.3	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no TTP/aHUS research
14	F	33	10.7	117	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no TTP/aHUS research
15	F	26	10.1	131	1-3%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no TTP/aHUS research
16	F	37	6.5	40	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no TTP/aHUS research + disseminated intravascular coagulation
17	M	24	6.3	71	0.5-1%	<0.2	Y	N	N	N	N	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause Context of acute renal graft rejection and anticalcineurin treatment
18	F	32	4.8	61	0.5-1%	0.3	N	Y	N	Y	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no PTT/aHUS research
19	M	30	7.1	88	1-3%	<0.2	Y	N	N	Y	Y	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of lupus, context of acute renal graft rejection, anticalcineurin treatment and cryptococcosis
20	F	28	9.5	130	0.5-1%	<0.2	Y	N	Y	N	N	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of Hodgkin disease, context of acute renal graft rejection and anticalcineurin treatment
21	M	53	6.6	32	5-10%	<0.2	Y	N	N	N	N	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of renal graft (no rejection) and anticalcineurin treatment Context of aneurysm rupture with haemorrhagic shock, disseminated intravascular coagulation and Klebsiella septicemia
22	F	37	9.9	89	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no PTT/aHUS research
23	M	93	8	62	0.5-1%	<0.2	N	N	Y	N	Y	N	TMA with multiple favouring factors without identifiable cause History of colorectal cancer, Waldenström disease and psoriasis. Context of severe aortic valve sclerosis and suspicion of myelodysplasia
24	M	50	7.2	32	0.5-1%	0.2	N	N	N	N	N	N	Folates deficiency
25	M	42	6.3	86	0.5-1%	<0.2	N	N	N	N	N	N	B12 deficiency
26	F	19	6.8	121	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no PTT/aHUS research
27	F	27	10	82	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no PTT/aHUS research
28	F	33	12.0	136	0.5-1%	<0.2	N	Y	N	N	N	N	Pregnancy without HELLP syndrome, no PTT/aHUS research
29	F	79	5.9	61	0.5-1%	<0.2	N	N	N	N	Y	N	B12 deficiency, history of thyroiditis
30	F	57	4.6	115	1-3%	<0.2	N	N	N	N	N	N	Folates deficiency

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (THESE)

- [1] E. Moschowitz, « An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease », *Am. J. Med.*, vol. 13, n° 5, p. 567-569, nov. 1952.
- [2] D. Droz, D. Nochy, L. H. Noël, D. Heudes, B. Nabarra, et G. Hill, « Microangiopathies thrombotiques: lésions rénales et extrarénales », *Actual. Néphrologiques Hôp. Necker Paris Flammarion Médecine-Sci.*, p. 171-97, 2000.
- [3] M. Michel *et al.*, « The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases », *Blood*, vol. 114, n° 15, p. 3167-3172, oct. 2009.
- [4] Y. Aissaoui *et al.*, « [Thrombocytopenia in a surgical intensive care unit: incidence, risk factors and effect on outcome] », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 36, n° 1 Pt 1, p. 43-49, janv. 2007.
- [5] P. E. Bollaert *et al.*, « Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation: définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes) », *Réanimation*, vol. 11, n° 8, p. 567-574, 2002.
- [6] F. Stéphan, B. Thiolière, E. Verdy, et M. Tulliez, « Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 25, n° 5, p. 1159-1164, nov. 1997.
- [7] B. François, F. Trimoreau, P. Vignon, P. Fixe, V. Praloran, et H. Gastinne, « Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor », *Am. J. Med.*, vol. 103, n° 2, p. 114-120, août 1997.
- [8] J. G. Kelton, P. B. Neame, J. Gaultie, et J. Hirsh, « Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 300, n° 14, p. 760-764, avr. 1979.
- [9] H. Trachtman, C. Austin, M. Lewinski, et R. A. K. Stahl, « Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 8, n° 11, p. 658-669, nov. 2012.
- [10] J. Le Guilloux, F. Babinet, J. Duguay, A. Legout, et I. Mourand, « [Ocular manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, n° 5, p. 486-488, mai 2009.
- [11] A. Agarwal et J. Ram, « Pan-ocular hemorrhage in thrombotic thrombocytopenic purpura », *Int. J. Hematol.*, vol. 99, n° 5, p. 527-528, 2014.
- [12] R. David, S. Hochberg-Klein, et R. Amer, « Resolution of ocular involvement with systemic eculizumab therapy in atypical hemolytic-uremic syndrome », *Eye*, vol. 27, n° 8, p. 997-998, août 2013.
- [13] Y. Benhamou *et al.*, « Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13, n° 2, p. 293-302, févr. 2015.
- [14] N. Sato, T. Tasaki, H. Noguchi, K. Irie, et T. Nakayama, « The pathological challenge of establishing a precise diagnosis for pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: identification of new diagnostic criteria », *Histopathology*, vol. 74, n° 6, p. 892-901, 2019.
- [15] P. Collinet et M. Jourdain, « Le HELLP syndrome », *Réanimation*, vol. 16, n° 5, p. 386-392, sept. 2007.
- [16] C. Rafat *et al.*, « SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés : épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques », *Rev. Médecine Interne*, vol. 38, n° 12, p. 817-824, déc. 2017.
- [17] R. Yamada *et al.*, « Distribution of transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) and comparison between renal TA-TMA and intestinal TA-TMA: autopsy study », *Biol. Blood Marrow Transplant.*, sept. 2019.
- [18] J. A. Kremer Hovinga, P. Coppo, B. Lämmle, J. L. Moake, T. Miyata, et K. Vanhoorelbeke, « Thrombotic thrombocytopenic purpura », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 3, p. 17020, avr. 2017.

- [19] E. Mariotte *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.*, vol. 3, n° 5, p. e237-245, mai 2016.
- [20] F. Alwan *et al.*, « Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura », *Blood*, vol. 133, n° 15, p. 1644-1651, avr. 2019.
- [21] W. A. Lester, M. D. Williams, S. L. Allford, M. S. Enayat, et S. J. Machin, « Successful treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura using the intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y », *Br. J. Haematol.*, vol. 119, n° 1, p. 176-179, oct. 2002.
- [22] M. Scully, M. Gattens, K. Khair, et R. Liesner, « The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura », *Br. J. Haematol.*, vol. 135, n° 1, p. 101-104, oct. 2006.
- [23] S. Naik et D. H. Mahoney, « Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 35, n° 7, p. 551-553, oct. 2013.
- [24] M. R. Thomas, R. de Groot, M. A. Scully, et J. T. B. Crawley, « Pathogenicity of Anti-ADAMTS13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », *EBioMedicine*, vol. 2, n° 8, p. 942-952, août 2015.
- [25] P. Coppo *et al.*, « Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience », *PLoS One*, vol. 5, n° 4, p. e10208, avr. 2010.
- [26] G. A. Rock *et al.*, « Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group », *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, n° 6, p. 393-397, août 1991.
- [27] J.-P. Westwood, H. Webster, S. McGuckin, V. McDonald, S. J. Machin, et M. Scully, « Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, n° 3, p. 481-490, 2013.
- [28] M. Scully *et al.*, « Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 4, p. 335-346, janv. 2019.
- [29] S. V. Bhoopalan, J. Hankins, J. George, A. Ryder, A. M. Onder, et L. Puri, « Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura », *Pediatr. Blood Cancer*, p. e27737, mars 2019.
- [30] M. Noris et G. Remuzzi, « Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 17, p. 1676-1687, oct. 2009.
- [31] F. Fakhouri *et al.*, « Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 68, n° 1, p. 84-93, juill. 2016.
- [32] V. Fremeaux-Bacchi *et al.*, « Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 8, n° 4, p. 554-562, avr. 2013.
- [33] R. Raina *et al.*, « Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment », *Ther. Apher. Dial.*, vol. 23, n° 1, p. 4-21, 2019.
- [34] « Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome », *Kidney Int.*, vol. 89, n° 3, p. 701-711, mars 2016.
- [35] C. M. Legendre *et al.*, « Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, n° 23, p. 2169-2181, juin 2013.
- [36] C. Licht *et al.*, « Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies », *Kidney Int.*, vol. 87, n° 5, p. 1061-1073, mai 2015.
- [37] C. Picard, S. Burtey, C. Bornet, C. Curti, M. Montana, et P. Vanelle, « Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 63, n° 3, p. 136-143, juin 2015.

- [38] R. L. Siegler, « Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 125, n° 4, p. 511-518, oct. 1994.
- [39] L. Pape, H. Hartmann, F. C. Bange, S. Suerbaum, E. Bueltmann, et T. Ahlenstiel-Grunow, « Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 24, juin 2016.
- [40] T. M. Brady *et al.*, « Typical Hus: Evidence of Acute Phase Complement Activation from a Daycare Outbreak », *J. Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 1, n° 2, 2016.
- [41] F. Fakhouri et C. Loirat, « Anticomplement Treatment in Atypical and Typical Hemolytic Uremic Syndrome », *Semin. Hematol.*, vol. 55, n° 3, p. 150-158, 2018.
- [42] P. Coppo, « Microangiopathies thrombotiques secondaires », *Rev. Médecine Interne*, vol. 38, n° 11, p. 731-736, nov. 2017.
- [43] S. Malak *et al.*, « Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity », *Scand. J. Immunol.*, vol. 68, n° 3, p. 337-344, sept. 2008.
- [44] L. Gilardin, S. Malak, Y. Schoindre, L. Galicier, A. Veyradier, et P. Coppo, « [Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies] », *Rev. Med. Interne*, vol. 33, n° 5, p. 259-264, mai 2012.
- [45] K. De Keyzer, S. Van Laecke, P. Peeters, et R. Vanholder, « De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss », *Am. J. Nephrol.*, vol. 32, n° 5, p. 491-496, 2010.
- [46] A. Java *et al.*, « Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: case report and review of the literature », *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 28, n° 9, p. 1121-1125, sept. 2015.
- [47] P. Agrawal, A. Kumar, A. Parwaiz, A. Rawat, K. Tiewsoh, et R. Nada, « Complement factor H gene polymorphisms and vivax malaria associated thrombotic microangiopathy », *Saudi J. Kidney Dis. Transplant. Off. Publ. Saudi Cent. Organ Transplant. Saudi Arab.*, vol. 30, n° 2, p. 540-544, avr. 2019.
- [48] D. Bhadauria *et al.*, « P. vivax Malaria presenting as Thrombotic Microangiopathy », *J. Assoc. Physicians India*, vol. 65, n° 9, p. 28-31, sept. 2017.
- [49] L. Oberic *et al.*, « Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies », *The Oncologist*, vol. 14, n° 8, p. 769-779, août 2009.
- [50] J. L. Gottschall, B. Neahrng, J. G. McFarland, G. G. Wu, L. A. Weitekamp, et R. H. Aster, « Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature », *Am. J. Hematol.*, vol. 47, n° 4, p. 283-289, déc. 1994.
- [51] S. Jacob *et al.*, « Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 38, n° 8, p. 845-853, nov. 2012.
- [52] Y. P. Lopez, N. S. Gonzalez, N. L. Villalba, R. C. Galvan, et J. C. R. Perez, « Prasugrel and Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with ADAMTS13 Activity Deficiency », *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, vol. 3, n° 5, juill. 2016.
- [53] G. Garcia et J. P. Atallah, « Antineoplastic agents and thrombotic microangiopathy », *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 23, n° 2, p. 135-142, mars 2017.
- [54] U. Syed, K. J. Wahlberg, D. R. Douce, et J. R. Sprague, « Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Pazopanib », *Case Rep. Hematol.*, vol. 2018, p. 4327904, 2018.
- [55] M.-C. Fortin *et al.*, « Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 4, n° 6, p. 946-952, juin 2004.
- [56] J. Zuber, F. Martinez, D. Droz, E. Oksenhendler, C. Legendre, et Groupe D'étude Des Néphrologues D'île-de-France (GENIF), « Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature », *Medicine (Baltimore)*, vol. 81, n° 4, p. 321-331, juill. 2002.

- [57] N. Garg, H. G. Rennke, M. Pavlakis, et K. Zandi-Nejad, « De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation », *Transplant. Rev. Orlando Fla*, vol. 32, n° 1, p. 58-68, 2018.
- [58] M. do M. Menezes, I. Aires, L. Semedo, J. Calado, F. Ribeiro, et F. Nolasco, « An Atypical Presentation of Thrombotic Microangiopathy After Lung Transplant: A Case Report », *Transplant. Proc.*, vol. 51, n° 5, p. 1633-1635, juin 2019.
- [59] J. P. Reig Mezquida, A. Solé Jover, E. Ansótegui Barrera, J. Escrivá Peiró, M. D. Pastor Colom, et J. Pastor Guillem, « Thrombotic Microangiopathy Associated With Tacrolimus in Lung Transplantation », *Arch. Bronconeumol. Engl. Ed.*, vol. 51, n° 5, p. e23-e24, mai 2015.
- [60] N. Kishida *et al.*, « Increased Incidence of Thrombotic Microangiopathy After ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation », *Ann. Transplant.*, vol. 21, p. 755-764, déc. 2016.
- [61] T. Motomura *et al.*, « Successful Recombinant Thrombomodulin Treatment for Thrombotic Microangiopathy After Liver Transplantation: A Case Report », *Transplant. Proc.*, vol. 49, n° 10, p. 2409-2410, déc. 2017.
- [62] C. C. Dvorak, C. Higham, et K. A. Shimano, « Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Practical Approach to Diagnosis and Management », *Front. Pediatr.*, vol. 7, p. 133, 2019.
- [63] J. Khosla, A. C. Yeh, T. R. Spitzer, et B. R. Dey, « Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 53, n° 2, p. 129-137, févr. 2018.
- [64] F. S. de Fontbrune *et al.*, « Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC », *Transplantation*, vol. 99, n° 9, p. 1953-1959, sept. 2015.
- [65] E. Mariotte *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.*, vol. 3, n° 5, p. e237-245, mai 2016.
- [66] M. Moatti-Cohen *et al.*, « Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura », *Blood*, vol. 119, n° 24, p. 5888-5897, juin 2012.
- [67] F. Fakhouri *et al.*, « Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 21, n° 5, p. 859-867, mai 2010.
- [68] F. Fakhouri, J. Zuber, V. Frémeaux-Bacchi, et C. Loirat, « Haemolytic uraemic syndrome », *The Lancet*, vol. 390, n° 10095, p. 681-696, août 2017.
- [69] U. Abildgaard et K. Heimdal, « Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 166, n° 2, p. 117-123, févr. 2013.
- [70] S. Rubin, A. Cremer, R. Boulestreau, C. Rigothier, S. Kuntz, et P. Gosse, « Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort », *J. Hypertens.*, vol. 37, n° 2, p. 316-324, févr. 2019.
- [71] Y. Shibagaki et T. Fujita, « Thrombotic Microangiopathy in Malignant Hypertension and Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Can We Differentiate One from the Other? », *Hypertens. Res.*, vol. 28, n° 1, p. 89, janv. 2005.
- [72] B. J. H. van den Born, U. P. F. Honnebier, R. P. Koopmans, et G. A. van Montfrans, « Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 45, n° 2, p. 246-251, févr. 2005.
- [73] M. Noris, C. Mele, et G. Remuzzi, « Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uraemic syndrome », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 11, n° 4, p. 245-252, avr. 2015.
- [74] M. Lemaire *et al.*, « Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome », *Nat. Genet.*, vol. 45, n° 5, p. 531-536, mai 2013.
- [75] M. H. Vaisbich, A. Braga, M. Gabrielle, C. Bueno, F. Piazzon, et F. Kok, « Thrombotic microangiopathy caused by methionine synthase deficiency: diagnosis and treatment pitfalls », *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, vol. 32, n° 6, p. 1089-1092, 2017.

- [76] M. Lemoine *et al.*, « Cobalamin C Deficiency Induces a Typical Histopathological Pattern of Renal Arteriolar and Glomerular Thrombotic Microangiopathy », *Kidney Int. Rep.*, vol. 3, n° 5, p. 1153-1162, sept. 2018.
- [77] J. N. George, « Cobalamin C deficiency-associated thrombotic microangiopathy: uncommon or unrecognised? », *The Lancet*, vol. 386, n° 9997, p. 1012, sept. 2015.
- [78] C. Barber *et al.*, « Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 7, n° 5, p. 757-764, mai 2012.
- [79] A. Barrera-Vargas *et al.*, « Renal Thrombotic Microangiopathy in Proliferative Lupus Nephritis: Risk Factors and Clinical Outcomes: A Case-Control Study », *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.*, vol. 22, n° 5, p. 235-240, août 2016.
- [80] G. Hernandez-Molina, L. P. García-Trejo, N. Uribe, et A. R. Cabral, « Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 33, n° 4, p. 503-508, août 2015.
- [81] R. S. Bermea, N. Sharma, K. Cohen, et V. M. Liarski, « Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complicating Systemic Lupus Erythematosus », *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.*, vol. 22, n° 6, p. 320-323, sept. 2016.
- [82] A. G. Raufi *et al.*, « Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Secondary to Lupus Nephritis, Responsive to Eculizumab », *Hematol. Rep.*, vol. 8, n° 3, p. 6625, sept. 2016.
- [83] I. Rodríguez-Pintó *et al.*, « Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry », *Autoimmun. Rev.*, vol. 15, n° 12, p. 1120-1124, déc. 2016.
- [84] T. A. Zikos, J. Sokolove, N. Ahuja, et C. Berube, « Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome », *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.*, vol. 21, n° 6, p. 311-313, sept. 2015.
- [85] K. Hadaya *et al.*, « Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 11, n° 11, p. 2523-2527, nov. 2011.
- [86] B. E. Lonze *et al.*, « Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation », *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 14, n° 2, p. 459-465, févr. 2014.
- [87] A. Devresse *et al.*, « Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 30, p. e4459, juill. 2016.
- [88] C. P. Thomas, C. M. Nester, A. C. Phan, M. Sharma, A. L. Steele, et P. S. Lenert, « Eculizumab for rescue of thrombotic microangiopathy in PM-Scl antibody-positive autoimmune overlap syndrome », *Clin. Kidney J.*, vol. 8, n° 6, p. 698-701, déc. 2015.
- [89] V. Brocklebank et D. Kavanagh, « Complement C5-inhibiting therapy for the thrombotic microangiopathies: accumulating evidence, but not a panacea », *Clin. Kidney J.*, vol. 10, n° 5, p. 600-624, oct. 2017.
- [90] « Divi Cornec, Vers un monde des ANCA sans corticoïdes, Résumé de la littérature internationale, février 2018 ». .

Liste des figures

- Figure 1** : présence de schizocytes au frottis sanguin (Dr Chantal Fossat, Laboratoire d'Hématologie Pr I. Juhan, CHU Timone, Marseille) 19
- Figure 2** : aspect en double contour des parois capillaires, en microscopie optique, imprégnation argentique (Dr Marion Rabant, CUEN 2016) 21
- Figure 3** : aspect en bulbe d'oignon d'une artère interlobulaire, en microscopie optique (Dr Michels, Anabible, CFB Caen et CHPC Cherbourg) 22
- Figure 4** : a) Structure du facteur Von Willebrand, b) action de l'ADAMTS13 : clivage du vWF au niveau de son domaine A2 (Kremer Hovinga et al.) 27
- Figure 5** : activation de la voie alterne du complément au cours du SHU atypique (R Raina et al. [31]) (aHUS : atypical Hemolytic and Uremic Syndrom, MAC : membran attack complex) 31
- Figure 6** : métabolisme intracellulaire de la cobalamine C 44
- Figure 7** : classification des microangiopathies thrombotiques 46

TABLE DES MATIERES

Engagement de non plagiat	3
Liste des enseignants	5
Serment d’Hippocrate	9
Remerciements	10
Plan	14
Liste des abréviations	15
Résumé	16
Introduction	18
Partie 1 : Définitions, atteintes d’organes et classification	20
1. Définitions	20
1.1. Définition biologique	20
1.2. Définition anatomo-pathologique	21
1.3. Diagnostics différentiels	23
2. Atteintes d’organes	24
2.1. Atteinte rénale	24
2.2. Atteintes neurologique et ophtalmologique	25
2.2.1. Atteinte neurologique	25
2.2.2. Atteinte ophtalmologique	25
2.3. Atteintes cardiaque et pulmonaire	25
2.3.1. Atteinte cardiaque	25
2.3.2. Atteinte pulmonaire	26
2.4. Atteintes hépatique et pancréatique	26
2.4.1. Atteinte hépatique	26
2.4.2. Atteinte pancréatique	27
2.5. Atteinte digestive	27
2.6. Atteinte cutanée	28
3. Classification	28
3.1. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	28
3.2. Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)	31
3.3. Microangiopathies thrombotiques « secondaires »	35
3.3.1. Syndrome hémolytique et urémique typique (SHUt)	35

3.3.2. Infections	37
3.3.3. Néoplasies	38
3.3.4. Médicaments et toxiques	38
3.3.5. Transplantations	40
3.3.6. Grossesse et post-partum	41
3.3.7. Hypertension artérielle maligne	43
3.3.8. Maladies métaboliques	44
3.3.9. Maladies systémiques et rénales	45
Partie 2 : Article	48
Title and authors	49
Abstract	50
Introduction	51
Methods	53
Selection of patients	53
Identification and classification of TMA patients	53
Therapeutic management and outcome	54
French TMA score for TTP diagnosis	54
Statistical analysis	54
Results	55
Baseline characteristics	55
Clinical and biological presentation according to TMA cause	55
Analysis of TMA favouring factors	56
Main treatments, outcomes and factors associated with prognosis	56
Value of the French TTP score in the cohort	57
Discussion	58
References	61
Table and figure legends	63
Références bibliographiques	75
Liste des figures	80
Table des matières	81

Epidémiologie du syndrome de microangiopathie thrombotique de l'adulte au CHU d'Angers : Étude rétrospective sur 10 ans.

RÉSUMÉ

Introduction. Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont suspectées chez les patients présentant une anémie hémolytique mécanique, caractérisée par une consommation de l'haptoglobine et la présence de schizocytes, et une thrombopénie. Une MAT primaire (purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)) ou secondaire doit être évoquée. Même si les dosages de l'activité ADAMTS13 et de la voie alterne du complément ont nettement amélioré l'identification des MAT primaires, leur diagnostic reste difficile et leur fréquence est indéterminée par rapport aux MAT secondaires. Cette étude a donc pour objectifs de décrire les étiologies, la survenue, et le traitement des patients présentant un syndrome biologique de MAT.

Patients et méthodes. Nous avons conduit une étude rétrospective entre le 01/01/2008 et le 01/01/2019 incluant consécutivement tous les patients avec un syndrome biologique de MAT (anémie, haptoglobine effondrée, présence de schizocytes, thrombopénie) à l'admission ou apparu en cours d'hospitalisation. Les patients ont été identifiés via les données du laboratoire et leurs dossiers médicaux ont été relus afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MAT, de préciser l'étiologie et d'analyser leur traitement et leur devenir.

Résultats. Pendant cette période, 239 patients ont été identifiés avec un syndrome biologique de MAT et le diagnostic a été confirmé chez 216 patients (90.4%) après relecture du dossier. Les MAT primaires (PTT et SHUa) ont été diagnostiquées chez 20/216 patients (9.3%). Un SHU typique a été diagnostiqué chez 8 patients (3.7%) et les MAT secondaires les plus fréquentes étaient le HELLP syndrome (79/216, 36.6%) et les MAT associées à un cancer actif (30/219, 13.9%). Les dosages de l'activité ADAMTS13 et de la voie alterne du complément ont été réalisés chez une minorité de patients. Des facteurs déclenchants multiples ont été identifiés chez la plupart des patients, 55% des patients avec une MAT primaire, 44.7% des patients avec une MAT secondaire ($p=0.377$). Pendant le suivi, 57 patients sont décédés (26.4%) et 51 patients ont été dialysés (23.6%). Les cancers actifs (OR 13.7), la transplantation (OR 4.43), le sexe masculin (OR 2.89) et l'âge avancé (OR 1.07) étaient significativement associés au décès. Le score français basé sur une thrombopénie <30 G/L et une créatinémie ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$ avait une mauvaise valeur prédictive du diagnostic de PTT lorsqu'il était appliqué à l'ensemble de la cohorte.

Conclusion. Les MAT secondaires représentent une large majorité des causes de MAT chez les patients présentant un tableau biologique complet de MAT. Il existe de nombreux facteurs favorisants dans presque la moitié des MAT primaires ou secondaires. La mortalité est particulièrement importante chez les patients présentant un cancer actif. L'utilité du score français prédictif du PTT est faible lorsqu'il est appliqué chez tous les patients.

Mots-clés : Microangiopathie thrombotique, Purpura thrombotique thrombocytopénique, Syndrome hémolytique et urémique.

Causes and outcome of Thrombotic Microangiopathies in patients with a full biological TMA presentation: a 10 years study.

ABSTRACT

Background and objectives. Thrombotic microangiopathies (TMAs) are highly suspected in patients showing mechanical hemolytic anemia which is characterized by anemia with schistocytosis, thrombocytopenia and haptoglobin consumption. In front of these abnormalities, primary (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and atypical HUS (aHUS)) and secondary TMAs are considered. Even if ADAMTS13 measurement and alternative complement pathway explorations have greatly improved the identification of primary TMAs, their diagnosis remains difficult and their relative frequency in comparison to secondary TMAs is undetermined. Thus, the objectives of the present study were to describe the etiologies, the outcome and the management of patients presenting with TMA biological syndrome.

Design, setting, participants & measurements. We conducted a retrospective study between 01/01/2008 and 01/01/2019 that included all consecutive patients with biological TMA syndrome (anemia, schistocytosis, thrombocytopenia and haptoglobin consumption) at admission or developing during hospitalization. Patients were identified from the laboratory databases and their medical files were reviewed to confirm or infirm TMA diagnosis, to precise TMA etiology and to analyze their therapeutic management and outcomes.

Results. During the period, 239 patients with a full TMA biological syndrome were identified and TMA diagnosis was finally confirmed in 216 (90.4%) after their medical record have been reviewed. Primary TMAs (TTP and aHUS) were diagnosed in 20/216 patients (9.3%). Typical HUS was diagnosed in 8 patients (3.7%) and the most frequent secondary TMAs were HELLP syndrome (79/216, 36.6%) and active malignancies (30/219, 13.9%). ADAMTS13 measurement and alternative complement pathway analysis were performed in a minority of patients. Multiple factors identified as TMA triggers were present in most patients, in 55% of patients with primary TMAs versus 44.7% of patients with secondary TMAs ($p=0.377$). Death occurred in 57 patients (26.4%) during follow-up and dialysis was needed in 51 (23.6%) patients. Active malignancies (OR 13.7), transplantation (OR 4.43), male gender (OR 2.89) and older age (OR 1.07) were significantly associated with death. The French TTP score based on platelet count <30 G/L and serum creatinine ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$ was associated with poor predictability for TTP diagnosis when applied to the whole cohort.

Conclusion. Secondary TMAs represent a large majority of TMA causes in patients showing a full TMA biological syndrome. Multiple favouring factors of TMA are present in about half of primary or secondary TMA. The risk of death is particularly high in patients with malignancies as compared to patients with other TMAs. The predictive TTP French score is of poor utility when applied indistinctly to all TMA patients.

Keywords : Thrombotic microangiopathy, Thrombotic Thrombocytopenic purpura, Hemolytic and uremic syndrome.