



HAL
open science

Étude rétrospective sur la cohorte de microangiopathie thrombotique d'Aquitaine de 2011 à 2017

Laure Burguet

► **To cite this version:**

Laure Burguet. Étude rétrospective sur la cohorte de microangiopathie thrombotique d'Aquitaine de 2011 à 2017 . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01583757

HAL Id: dumas-01583757

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583757v1>

Submitted on 7 Sep 2017

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

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

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE
DISCIPLINE : NEPHROLOGIE

**Etude rétrospective sur la cohorte de microangiopathie
thrombotique d'Aquitaine de 2011 à 2017**

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2017 par
Laure BURGNET
Née le 11/09/1988 à Nouméa (988)

Directeur de thèse
Docteur Yahsou DELMAS

Rapporteur de thèse
Docteur Cécile CONTIN-BORDES

Membres du jury :

Monsieur le Professeur P. MERVILLE
Monsieur le Professeur C. COMBE
Madame le Docteur C. CONTIN-BORDES
Monsieur le Docteur H-N. BUI
Monsieur le Docteur W. PICARD

Président
Juge
Juge et rapporteur
Juge
Juge

Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des abréviations.....	7
Liste des figures et tableaux	9
I-Introduction	11
1. Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT).....	11
2. Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).....	11
2.1. <i>Définition</i>	11
2.2. <i>Historique</i>	12
2.3. <i>Physiopathologie</i>	12
2.4. <i>Etiologies</i>	13
2.5. <i>Présentation clinique et biologique</i>	14
2.6. <i>Le traitement du PTT acquis</i>	17
2.7. <i>Pronostic</i>	21
3. Le syndrome hémolytique et urémique (SHU).....	22
3.1. <i>Le syndrome hémolytique et urémique lié aux infections (IA-HUS)</i>	23
3.2. <i>Le syndrome hémolytique et urémique médié par le complément (CM-HUS)</i>	25
4. Les tableaux de MAT secondaires.....	30
4.1. <i>MAT associées à la grossesse</i>	31
4.2. <i>Causes médicamenteuses</i>	31
4.3. <i>Hypertension artérielle (HTA) maligne</i>	32
4.4. <i>Néoplasies</i>	32
4.5. <i>Pathologies dysimmunitaires</i>	33
4.6. <i>Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques</i>	33
4.7. <i>Déficit en cobalamine C</i>	33
4.8. <i>Coagulation intra-vasculaire disséminée</i>	33
4.9. <i>Pancréatite aigue</i>	33
4.10. <i>Les infections</i>	33
5. Les tableaux de « pseudo-microangiopathies ».....	34
6. La problématique de l'étude	34
II- Etude	36
Introduction	36
Patients and methods	37
<i>Patients</i>	37
<i>Definitions</i>	37
<i>Management</i>	38

<i>Clinical and laboratory parameters</i>	39
<i>Specific analyses</i>	39
<i>Statistical analyses</i>	40
Results	41
<i>Group of study</i>	41
<i>Characteristics of patients at the admission</i>	42
<i>Outcome of TTP patients</i>	44
<i>Outcome of CM-HUS patients</i>	46
<i>Predicting factor at admission for TTP diagnostic</i>	47
<i>Focus on clinical presentation</i>	49
Discussion	52
Illustrations	60
References:	66
Résumé	73
Abstract:	74
Serment d’Hippocrate	75

Remerciements

Aux membres du Jury :

Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé tout au long de mon internat, et de l'enseignement que vous m'avez apporté dans les domaines de la transplantation rénale et de la recherche.

Madame le Docteur Cécile CONTIN-BORDES, vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de ma thèse, je vous remercie pour vos remarques et votre expertise indispensables à l'amélioration de mon travail.

Monsieur le Professeur Christian COMBE, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre enseignement de la néphrologie et de m'avoir donné envie de découvrir plus de cette spécialité lors de mon passage dans votre service en tant qu'externe.

A Monsieur le Docteur Hoang-Nam BUI, je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Du chemin a été parcouru depuis mon passage en réanimation au cours de mon externat. Je te remercie d'avoir pris le temps à ce moment là de nous faire découvrir la réanimation, ce fût l'un de mes stages les plus formateurs.

A Monsieur le Docteur Walter PICARD, je te remercie d'avoir bien voulu juger mon travail de thèse. Je te remercie également pour ces 6 mois de réanimation, au contact de toute l'équipe j'ai énormément appris. J'admire votre envie toujours plus forte de formation touchant à différents domaines, vous rendant plus que polyvalents. Ton avis sur ce travail compte beaucoup pour moi.

A Madame le Docteur Yahsou DELMAS, je te remercie de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail ainsi que pour ta gentillesse, ton écoute et ta disponibilité tout au long de mon internat et enfin de m'avoir fait découvrir l'univers des microangiopathies thrombotiques.

Aux équipes médicales et paramédicales :

J'ai eu le plaisir de travailler tout au long de mon internat avec des équipes formidables.

Je remercie tout d'abord l'ensemble des équipes médicales du service de Rhumatologie-Médecine interne de l'hôpital de Pau qui m'ont guidé dans mes premiers pas d'interne, du service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse qui m'ont elles guidé dans mes premiers dans ma spécialité, et enfin du service de médecine interne de Saint André et de Réanimation polyvalente de Pau. Je vous remercie tous pour votre enseignement, vos conseils, votre écoute, votre gentillesse, et votre soutien.

Merci à mes anciens chefs de clinique du tonnerre Céline, Magalie et Charlie qui sont toujours là pour moi quand j'en ai besoin, je vous remercie pour tout ! Merci à Julien pour ton aide dans mon apprentissage de la néphrologie créole, à ces 6 mois en cours!

Merci aux équipes infirmières et aide soignantes du service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse et surtout aux merveilleuses infirmières d'hôpital de Jour. Un merci particulier à Coco et Camille pour leur bonne humeur, leur présence, leur écoute et pour toutes ces soirées. Enfin merci à Aurélie d'avoir toujours été présente pour moi (une petite pensée pour nos discussions Oréo).

Enfin, merci au Laboratoire ImmuoConcept et surtout à Julie MERVILLE, Mimi et Sonia pour cette année d'immersion dans un laboratoire recherche, ce fut une expérience des plus riches humaine et scientifique.

A mes proches et amis :

Tout d'abord à mes co-internes parfaits, à Simon merci pour cette route ensemble, je suis heureuse de savoir que l'on va encore travailler ensemble, à Agathe et Philippine loin des yeux mais toujours près du cœur, merci de votre présence à tout moment, à Maxcou merci pour ton soutien permanent, mais aussi à Aurore, Pauline, Pierre, Fred, Manon, et tous les autres, merci pour votre bonne humeur permanente, c'est un plaisir de travailler avec vous tous !

A mes anciens cointernes qui sont devenus aussi des amis, à ma petite Delphine, à Catherine, Fred, Gildas, Joëlle, Diane et Isabelle. A mes cointernes de Master 2 et surtout à Caroline et Charlotte, merci pour tout, restez tous tels que vous êtes.

A mes anciens colocos devenus des amis plus que proches, à Guillaume (et Claire) pour ces soirées sur Bordeaux ou au Pays Basque, à Adeline, Marine et Reda, Soch et Thibaut pour votre présence indéfectible et votre soutien sans faille.

Aux paloises qui ne me quittent plus depuis mon premier semestre, à Virginie, Valérie, Vanessa, Mélodie et Morgane. A toutes nos soirées, nos discussions, nos projets passés et à venir, que cela continue !

A mes amis de l'externat, à Emilie (et Ahmed), à Chloé (et Alex), et à Yohanna. Merci pour toutes ces années d'amitiés malgré la distance ! A Maxence et Lisa qui nous ont apporté que du bonheur ! A celles qui sont plus loin mais toujours proches, à Marie et Emilie.

Enfin, à mes amies les plus vieilles (et oui on a plus 15 ans !!), à Laura et Marie qui me connaissent par cœur, je n'imagine pas une vie sans vous ! A mes amies du Lycée que j'ai toujours plaisir à revoir le temps d'un retour (toujours trop court) au Pays Basque, à Emma, Flora, Laura, et Violette. Enfin, à Marianne et à ta petite famille à venir, je te souhaite que du bonheur.

A ma famille :

A mes parents pour leur soutien indéfectible et le réconfort permanent qu'ils m'ont apporté pendant toutes ces années. A mes sœurs, merci de ne pas avoir fait de moi une enfant unique ! A mes grands parents, merci d'avoir toujours été présents à nos côtés.

Liste des abréviations

ADAMTS13: a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13

AKI: acute kidney injury

Alb/Cu: albuminuria/creatinuria

ANA: antinuclear antibodies

AUROC: area under receiver operator curve

CF: complement factor

CFHR: complement factor H related protein

CKD: chronic kidney disease

CIVD: Coagulation intravasculaire disséminée

CM-HUS: complement mediated haemolytic and uremic syndrome

CMV: cytomégalovirus

DGK ϵ : diacylglycerol kinase epsilon

DIVC: disseminated intravascular coagulation

E. coli: Escherichia coli

ECG : électrocardiogramme

ELISA: enzyme-linkedimmunosorbentassay

EP: échanges plasmatiques

F : facteur

Gb3: globotriaosylcéramide

GFR: glomerular filtration rate

HELLP: hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet count

HHV6: human herpes virus 6

HLA: human leucocyte antibody

HTA: hypertension artérielle

HUS: haemolytic and uremic syndrome

IA-HUS: infection associated hemolytic and uremic syndrome

Ig: immunoglobuline

kD: kilo-dalton

LDH: lactate deshydrogenase

LSN : limite supérieure de la normale

MAT: microangiopathie thrombotique

MCA: middle cerebral artery

MCP: membrane cofactor protein

MCV: mean corpuscular volume

MDRD: modification of Diet in Renal Diseases

MMACHC: methylmalonic aciduria cblC type with homocystinuria

MPV: mean platelet volume

MRI: magnetic resonance imagery

NAC : N acetylcystéine

PE : prééclampsie

PE : plasma exchange

P-HUS: pregnancy associated HUS

PTI : purpura thrombotique immunologique

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique

Pu/Cu : proteinuria/creatinuria

rADAMTS13 : recombinant ADAMTS13

ROC: receiver operating curves

RTX: Rituximab

S. Dysenteriae: Shigella dysenteriae

S. Pneumoniae: Streptococcus pneumoniae

SGOT: serum glutamooxaloacetate transferase

SGPT: serum glutamopyruvate transferase

SHU : syndrome hémolytique et urémique

STEC: Shigatoxine producing E. coli

TCR: T cell receptor

TLR: Toll like receptor

TMA: thrombotic microangiopathy

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura

ULN: upper limit of normal

VEGF: vascular endothelial growth factor

VIH: virus de l'immunodeficiency humaine

vWF: facteur de Von Willebrandt

Liste des figures et tableaux

Tables:

Table 1 : Clinical characteristics of patients at admission according to diagnosis.....	60
Table 2 : Genetic analyzes of CM-HUS patients	61
Table 3 : Outcome of TTP and CM-HUS patients	61
Table 4 : Characteristics of patients according to use of immunotherapy or not	62
Table 5 : Characteristic of TTP patients according to survival.....	63
Table 6 : Relapsing patients with CM-HUS.....	64
Table 7 : No relapsing patients with CM-HUS	64
Table 8: Association between patient characteristics and TTP using multivariate analysis.....	65
Table 9 : Characteristics of 3 TTP patients with moderate sign of TMA	65
Table 10 : Characteristics of 2 patients with features of “pseudo-TMA”	65

Figures:

Figure 1: Flow-chart: Inclusion of TMA patients from February 2011 to February 2017.	42
Figure 2: Determination of platelet count cut-off for TTP diagnostic.	47
Figure 3: Determination of platelet count and creatinine level cut-off for TTP diagnosis.	48
Figure 4: Follow-up of platelets and LDH levels of patient 3.	51
Figure 5: TTP diagnosis using platelet count and creatinine level criteria.....	58

I- Introduction :

1. Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT)

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont des atteintes microvasculaires occlusives systémiques responsables de la survenue d'une thrombopénie par agrégation plaquettaire puis d'une anémie hémolytique par fragmentation des hématies (scizocytes). Dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), l'agrégation plaquettaire entraîne principalement une atteinte neurologique, alors que dans le syndrome hémolytique et urémique (SHU), les thrombi formés de plaquettes et de fibrines obstruent principalement la microcirculation rénale. Il s'y associe l'apparition de marqueurs d'hémolyse avec une augmentation du taux de lactate deshydrogenase (LDH) et un effondrement de l'haptoglobine, d'origine mécanique avec un test de Coombs classiquement négatif même si des formes non habituelles ont pu être décrites avec un test de Coombs positif, et c'est le cas dans une forme particulière de SHU, le SHU à pneumocoque de l'enfant. Ce tableau de MAT est souvent non spécifique, et différencier les deux entités que sont le PTT et le SHU sur l'atteinte d'organe n'est pas toujours suffisant (1). L'un des tournant majeur dans la prise en charge des MAT, a été l'utilisation des échanges plasmatiques qui a transformé leur pronostic; en effet historiquement le taux de mortalité était proche de 100% (2). Ces 20 dernières années d'autres avancées majeures ont été réalisées concernant la physiopathologie des MAT primitives et a permis leur reclassification selon leur mécanisme lésionnel propre; et le diagnostic étiologique conditionne désormais la prise en charge thérapeutique. Ainsi, le développement des thérapies ciblées et l'utilisation des traitements immunosuppresseurs a permis encore d'améliorer le pronostic à court et long terme (3–5). Récemment, un groupe de travail international sur le PTT et les autres formes associées de MAT a publié un consensus concernant la définition et la terminologie des différents tableaux de MAT. Nous allons définir et détailler ci-dessous les différentes formes de MAT selon cette classification actuelle (6).

2. Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

2.1. Définition

Le PTT est un tableau de MAT primaire rare. La prévalence en France a été évaluée récemment à 13 cas/million de personne, correspondant à 24% de l'ensemble des causes de MAT (7). Cette forme de MAT engage le pronostic vital, avec un taux de mortalité qui est élevé, évalué à 20% depuis l'introduction des traitements par échanges plasmatiques (8). Selon *Scully et al.*, le PTT associe un tableau de MAT avec une thrombopénie de modérée à sévère et une dysfonction d'organe incluant une atteinte neurologique, cardiaque, gastro-intestinale, ou rénale (6). Cependant l'oligurie et l'insuffisance rénale anurique nécessitant un traitement de suppléance rénale ne sont pas typiques. Un déficit sévère en activité enzymatique ADAMTS13 (« a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13 ») est spécifique du PTT (9).

2.2. Historique

Moschcowitz décrit en 1924 le cas d'une jeune patiente de 16 ans présentant un tableau associant pâleur, asthénie et hémiparésie. Il décrit alors la pentade clinique associant thrombopénie, anémie hémolytique mécanique, atteinte neurologique, atteinte rénale et fièvre (10). La patiente décèdera 14 jours plus tard d'une dysfonction cardiaque. L'autopsie retrouvera des microthrombi hyalins au niveau des artérioles et capillaires de différents organes, dont les reins, correspondant à des agglutinats vieillis d'hématies. Cela est probablement la première description médicale du PTT. En 1982, la découverte de l'accumulation de larges multimères du facteur de Von-Willebrandt (vWF) chez des patients présentant un tableau chronique de PTT (11), va amener à la découverte d'une protéase responsable du clivage de ce facteur, la protéine ADAMTS13 (12). C'est en 1998, que le PTT est identifié pour la première fois comme étant lié à un déficit sévère de l'activité de la protéine ADAMTS13 (13,14).

2.3. Physiopathologie

L'ADAMTS13 est une métalloprotéase zinc/calcium dépendante de 190 kD spécifique du vWF. Cette protéine fait partie de la superfamille des métalloprotéases zinc-dépendantes. Elle est produite par le foie, mais elle est aussi exprimée par les cellules endothéliales, les plaquettes et les podocytes (15–17). Sa fonction principale est le clivage de larges multimères

de vWF relargués par les cellules endothéliales. Cela nécessite une conformation particulière de l'ADAMTS13 rendue possible par la présence de contraintes de cisaillement au sein de la microcirculation. Les petits multimères de vWF obtenus sont alors plus flexibles et moins adhésifs. Ainsi le modèle physiopathologique du PTT proposé par *Tsai et al.* est le suivant (18) :

- (i) Les capillaires sont soumis à des contraintes de cisaillements permettant que les multimères de vWF soient accessibles au clivage par la protéine ADAMTS13.
- (ii) Ce changement conformationnel augmente les capacités d'agrégation plaquettaire du vWF.
- (iii) Le déficit en ADAMTS 13 dans le PTT entraîne la formation de méga-multimères du vWF responsables d'une agrégation plaquettaire spontanée.

Cela explique le fait que les thrombi dans le PTT soient riches en vWF et en plaquettes mais contiennent peu de fibrine et soient limités aux territoires des artérioles et des capillaires (19). Dans les modèles animaux, les microthrombi ne surviennent pas en présence d'un déficit en ADAMTS13 et en l'absence de vWF (20). Une diminution modérée à sévère de l'activité ADAMTS13 peut aussi être observées dans les tableaux de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et de sepsis (21), d'insuffisance hépatique (22), ainsi que physiologiquement au cours d'une grossesse où cette diminution est plus marquée lors de complications vasculaires placentaires telle que la pré-éclampsie (PE), ou le Hellp syndrome (Hellp). L'activité reste cependant détectable (23).

2.4. Etiologies :

2.4.1. *Le déficit congénital en ADAMTS13 :*

Il est lié à une mutation bi-allélique du gène de la protéine ADAMTS13 qui se transmet selon un mode autosomique récessif (mutation homozygote ou double hétérozygote). La pénétrance est variable. A ce jour, environ 150 mutations ont été décrites surtout au niveau du domaine « spacer » riche en cystéine du gène (25,26). Celles-ci sont le plus souvent responsables d'un déficit quantitatif de la protéine ADAMTS13 en inhibant sa synthèse, son trafic intracellulaire, sa sécrétion et/ou son activité protéolytique (18).

2.4.2. *Le déficit acquis en ADAMTS13 :*

C'est la forme la plus fréquente correspondant à plus de 90% des cas chez l'adulte, liée à des anticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13 (27). Dans 20 à 25% des cas, avec les techniques de détection actuelles, il n'est pas mis en évidence d'anticorps, et le mécanisme du PTT acquis est non connu (7). Les anticorps sont des immunoglobulines (Ig) polyclonales qui dans deux tiers des cas présentent une activité inhibitrice anti-ADAMTS13. Dans un tiers des cas, elles ne présentent pas cette activité inhibitrice in vitro et leur mécanisme d'action est hypothétique (opsonisation, ...) (29). Ces anticorps inhibent l'activité protéolytique de l'ADAMTS13 en interagissant avec plusieurs domaines de la protéine, notamment avec les domaines « spacer » riches en cystéine. Même si les anticorps sont le plus souvent de type IgG, des IgA et des IgM ont aussi été décrites mais ne sont pas recherchées en routine (technique ELISA dosant les IgG anti-ADAMTS13). Ils entraîneraient la formation d'immuns complexes circulants (ADAMTS13-Ig anti-ADAMTS13) dont la clairance serait médiée par les anticorps (30). Il existe des formes de PTT acquis idiopathiques ou secondaires associés aux connectivites ou à d'autres pathologies dysimmunitaires (31–33), aux infections telles que le VIH (34), à la grossesse, aux néoplasies ou plus rarement à la prise de médicaments ou de drogues (7).

Mariotte et al. ont mis en évidence dans la cohorte française (N=772) de PTT 75% de PTT auto-immuns, 22% de PTT acquis de cause autre et 3% de PTT héréditaire (7).

2.5. Présentation clinique et biologique :

Le diagnostic de PTT doit être suspecté devant un tableau biologique isolé de MAT, un épisode neurologique focal, la présence de crises d'épilepsie ou d'un infarctus myocardique associé à un tableau non expliqué de MAT clinique ou des antécédents de PTT personnel ou familial (6).

2.5.1. *Implication de facteurs environnementaux :*

Dans la forme acquise du PTT, le mécanisme à l'origine de la perte de tolérance du système immunitaire envers l'ADAMTS 13 et la formation d'anticorps anti-ADAMTS13 est non connu. De plus, la présence d'un déficit en ADAMTS13 n'est pas toujours suffisant pour

entraîner le phénotype de PTT (35). Cette réponse immune implique la reconnaissance par le TCR des peptides d'ADAMTS13 fixés au HLA. Récemment, il a été mis en évidence une prédisposition génétique des sujets présentant le HLA DQ7, DRB1*11 et DRB3*, alors que la présence du HLA DRB1*04 serait protecteur (36–38). Le PTT est donc une pathologie multifactorielle où des facteurs environnementaux pourraient être impliqués, entraînant le développement de la maladie chez des sujets prédisposés. Parmi ces facteurs environnementaux, les triggers infectieux favoriseraient le développement de la maladie. Ainsi, il a été mis en évidence que le polymorphisme du TLR-9 serait un facteur de risque de PTT acquis chez des patients HLA DRB1*11 (39).

Dans le PTT congénital, les tableaux cliniques et de sévérité sont variables selon les mutations et probablement qu'il existe aussi des facteurs environnementaux impliqués telle que les infections ou la grossesse.

2.5.2. Le PTT congénital (ou syndrome d'Upshaw-Schulman)

Il correspond à environ 3% des PTT. Il est décrit une forme de début précoce et une de début tardif (40). Il peut être symptomatique dès la naissance avec l'apparition dans environ 40% des cas d'une jaunisse associée à un test de Coombs négatif (40) ou au cours de l'enfance avec des épisodes répétés de thrombopénies associés ou non à une anémie hémolytique répondant à l'infusion de plasma frais congelés (41). Chez l'enfant, il peut être suspecté en cas d'antécédents familiaux de PTT dans la fratrie ou en présence d'une consanguinité entre les parents. Des épisodes isolés de thrombopénie ont pu être diagnostiqués à tort comme un purpura thrombopénique immunologique (PTI) (40). Dans les formes de début tardif chez l'adulte, le PTT survient le plus souvent chez les femmes au cours de la grossesse (environ 33% des cas). Un tableau de thrombopénie survient alors au cours du second ou du troisième trimestre de grossesse, suivi par l'apparition de signes de MAT avec un risque de perte fœtale ou de prématurité accrue. Il survient systématiquement lors de la première grossesse. Contrairement à d'autres tableaux de MAT associés à la grossesse, le plus souvent l'extraction fœtale n'améliore pas les symptômes, et cela doit motiver le dosage de l'activité ADAMTS13 d'autant plus que la thrombopénie est profonde (42). Le traitement repose sur des infusions de plasma frais bimensuelles à hebdomadaires. Une infusion prophylactique de plasma frais dès le début de la grossesse en cas de PTT congénital connu, permet d'améliorer le pronostic fœtal et maternel (43). L'utilisation d'ADAMTS13 recombinant est en cours

d'évaluation chez l'Homme (BAX930 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02216084>) avec des résultats encourageants in vitro (44) et dans le modèle murin (45).

2.5.3. *Le PTT acquis :*

Historiquement, défini par la pentade clinique (10), celle-ci n'est en fait présente que dans environ 10% des cas de PTT (7). Le PTT acquis idiopathique ou associé aux maladies auto-immunes touche le plus souvent les femmes jeunes (avant l'âge de 50 ans). Il est rare chez l'enfant (représente 3% de l'incidence du PTT) (46). Les sujets avec un PTT non idiopathique ou non associé aux maladies auto-immunes ont une présentation clinique différente avec un sex ratio de 1, un âge médian plus élevé (supérieur à 50 ans), et une cause indéterminée de déficit acquis en ADAMTS 13 dans 50% des cas (7).

Dans la cohorte française (N=772), à l'admission, 2/3 des patients présentaient une symptomatologie neurologique : 30% de céphalées ou de confusion, 30% d'atteinte neurologique sévère (coma, épilepsie, accident vasculaire constitué, déficit focal transitoire). Dans 2/5 des cas il était retrouvé de la fièvre et dans 1/3 des cas, des troubles digestifs (7). Une atteinte cardiaque était mise en évidence dans 25% des cas (47). Sur le plan biologique, 100% des patients présentaient une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique à l'admission (7). Cependant, classiquement l'anémie n'est pas toujours présente et la thrombopénie est généralement décrite comme sévère avec un taux de plaquette inférieur à 30 G/L (48). Cela est associé à une augmentation du taux de LDH et un effondrement du taux d'haptoglobine. Le test de Coombs est le plus souvent négatif, et l'on observe la présence de schizocytes au frottis (49). Une augmentation de la troponine est observée dans 60% des cas (47). L'atteinte rénale est présente dans 18% à 58% des cas avec le plus souvent une élévation modérée de la créatinémie ne dépassant pas 200 µmol/L (48,50). Une présentation avec une atteinte rénale nécessitant un traitement de suppléance rénale n'est pas commune, cependant cela peut parfois survenir chez des patients présentant un tableau de défaillance multi-viscérale ou une autre atteinte rénale associée (51).

2.5.4. *Difficultés et particularités diagnostiques :*

Il existe des formes de présentation atypiques du PTT qui peuvent entraîner des erreurs diagnostiques et un retard de prise en charge. En 2017, *Grall et al.* évoquent un taux d'erreur au diagnostic de 20%. Le diagnostic d'erreur le plus fréquent était le PTI associé (51%) ou non (37%) à une anémie hémolytique auto-immune, notamment en présence d'un test de Coombs positif (52). Parfois le PTT peut aussi se présenter comme un événement thrombotique sans signe d'hémolyse ou de thrombopénie au moment de l'évènement (53,54). Ceux-ci surviennent alors dans un second temps menant au diagnostic. Ces formes frustrées peuvent aussi se présenter lors de poussées d'un PTT connu dont les manifestations antérieures mettaient en évidence des signes biologiques de MAT (54). *Georges et al.* en 2012, rapporte à travers 10 cas la diversité de présentation clinique du PTT, rendant chaque présentation individuelle (55).

2.6. Le traitement du PTT acquis :

Dans le cas du PTT acquis secondaire, il faudra traiter la cause sous-jacente en association avec le traitement spécifique du PTT.

2.6.1. Traitement de 1^{ère} ligne

- Les échanges plasmatiques (EP) :

Ils sont à débiter en urgence dès que le diagnostic de PTT est établi ou suspecté. Ils permettent par rapport aux transfusions de plasma, l'injection de plus grands volumes (apport d'ADAMTS13) et l'épuration des anticorps anti-ADAMTS13. Les patients sont habituellement pris en charge initialement en unité de réanimation jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à 50 G/L. Les EP sont majoritairement réalisés avec du plasma frais congelé viro-atténué. Le rythme des échanges est quotidien jusqu'à normalisation des plaquettes (taux supérieur à 150 G/L deux jours consécutifs). Les modalités d'arrêt des échanges restent un sujet de débat. Ceux-ci peuvent être stoppés brutalement ou progressivement afin de prévenir la survenue d'une exacerbation sévère (56). L'efficacité s'évalue sur la normalisation des plaquettes, de l'hémoglobine et des LDH. Les schizocytes

peuvent persister plus longtemps. Les EP ont permis d'améliorer la survie jusqu'à 80 à 85% (57).

- La corticothérapie :

Le rationnel de l'utilisation des corticoïdes est lié à l'origine auto-immune de la maladie. Cependant le niveau de preuve pour leur efficacité reste faible. Les données dans la littérature sont discordantes, certaines études mettant en évidence l'absence de différence sur le devenir de patients ayant reçu ou non des corticoïdes en combinaison des EP (57), alors que d'autres suggèrent l'efficacité de fortes doses de corticoïdes seules ou en association aux EP, en l'absence d'atteinte cérébrale sévère (2,58). Ces différents éléments sont en faveur d'une place des corticoïdes dans la prise en charge du PTT acquis en combinaison des échanges plasmatiques, en l'absence de contre-indication. Classiquement, il est mis en place une corticothérapie à 1.5 mg/kg/j pour une durée de 3 semaines mais les preuves d'efficacité restent faibles.

- Les antiagrégants plaquettaires :

L'aspirine et le dipyridamole sont les deux agents considérés comme pouvant avoir une efficacité anti-agrégante dans le contexte du PTT. Or, dans le PTT, le mécanisme d'agrégation plaquettaire implique l'axe glycoprotéine Ib-vWF. Cela remet en perspective l'utilisation de l'aspirine ou du dipyridamole qui impliquent d'autres voies. De plus, différentes études ont montré des variabilités de tolérance et de résultats des antiagrégants plaquettaires dans le PTT (59).

- La transfusion de plaquettes :

En cas de saignements ou si un geste à risque hémorragique est indiqué, une transfusion de plaquette peut être nécessaire. Cependant des cas d'aggravation brutale ont été rapportés dans les heures suivant une transfusion plaquettaire. A ce jour, il persiste des avis controversés sur l'effet des transfusions plaquettaires sur le PTT. *Benhamou et al.* ont mis en évidence que le risque de décès n'était pas augmenté après transfusion plaquettaire, mais que cela était associé

à une détérioration clinique en cas d'atteinte neurologique à l'admission, le risque étant plus élevé lorsque la transfusion est répétée (60). Le principal geste à risque hémorragique est la pose d'un cathéter veineux central permettant de débiter les échanges plasmatiques. *Rivière et al.* à travers deux cas cliniques, proposent un algorithme de prise en charge du risque hémorragique dans le PTT: admission dans un service de réanimation médicale, pas de transfusion plaquettaire avant le début des échanges plasmatiques et pose du cathéter veineux central sous guidage échographique. Si besoin, les échanges plasmatiques peuvent être débutés sur deux veines périphériques. Une transfusion plaquettaire avant le début des échanges, ne doit être réalisée qu'en cas de saignement et associée à une infusion de plasma (61).

2.6.2. Traitement immunomodulateur de deuxième ligne

Le PTT acquis est considéré comme une maladie auto-immune. Dans ce contexte l'introduction du Rituximab (RTX), a été un tournant majeur dans sa prise en charge. Il a été initialement utilisé à la phase aigüe chez des patients présentant une réponse sub-optimale aux échanges plasmatiques définie par l'absence d'amélioration clinique et l'absence de doublement des plaquettes par rapport au taux de base après 4 jours de traitement standard complet. Le RTX administré à la dose de 375 mg/m² à J1, J4, J8 et J15 après les EP, était associé à un temps de récupération plus court, une meilleure récupération de l'activité ADAMTS13 et une déplétion plus importante des anticorps anti-ADAMTS13 par rapport à la cohorte historique. Cependant, cela ne permettait pas de diminuer l'incidence des rechutes à distance (après la 1^{ère} année) (4). *Benhamou et al.* en 2016 mettent en évidence une efficacité similaire du protocole à deux injections J1-J4 avec une réinjection à J15 seulement si les lymphocytes B CD19⁺ étaient toujours détectables (62). L'utilisation du RTX en systématique en première ligne de traitement en association aux EP a été discuté (63), cependant cela conduirait à sur-traiter un large nombre de patients, puisque 50% des PTT peuvent présenter une résolution spontanée du tableau avec un traitement standard par échanges plasmatiques et corticoïdes (56). En conclusion, le RTX est recommandé en association avec les échanges plasmatiques en cas de réponse sub-optimale. L'intérêt de son utilisation en première ligne de traitement de manière systématique reste incertain, l'étude de marqueurs pronostiques précoces pourra aider à discriminer les patients les plus graves pour leur proposer alors ce traitement en première intention.

2.6.3. Le traitement des formes sévères de PTT

Il est important de prendre en compte que le RTX peut ne pas être efficace dans les deux premières semaines suivant l'injection (médiane de temps de réponse de 12 jours) avec un délai pouvant aller jusqu'à 27 jours et n'a pas permis de diminuer le taux de mortalité des 15 premiers jours (4). Les traitements de sauvetage à considérer en cas de PTT réfractaire malgré un traitement par RTX, sont les échanges plasmatiques biquotidiens même si il n'existe pas de preuve de leur efficacité (64), l'utilisation d'autres traitements immunosuppresseurs (56) tels que la vincristine, le cyclophosphamide et la ciclosporine ou la splénectomie pour laquelle les données de la littérature sont discordantes (67,68).

2.6.4. Les traitements à évaluer ou en perspectives

L'utilisation du N acetylcysteine (NAC) a montré des résultats encourageants dans le modèle murin (69) et chez l'Homme (70) ainsi que le Bortezomib chez l'Homme (71,72). Mais leur efficacité reste à évaluer dans des études prospectives.

Actuellement, des thérapies ciblées sont en cours d'évaluation dans le PTT acquis :

- l'ADAMTS13 recombinant (rADAMTS13) : les anticorps anti-ADAMTS13 pourraient se lier au rADAMTS13, ce qui inhiberait leur activité et accélérerait leur clairance (73,74). De plus, l'apport de fortes doses de rADAMTS13 ou développer du rADAMTS13 résistant aux anticorps, pourrait être utile (75). Cela reste à évaluer dans de nouveaux essais cliniques.
- les Inhibiteurs de l'interaction glycoprotéine Ib et vWF : ils ciblent le domaine A1 du vWF et inhibent son interaction avec son récepteur plaquettaire la glycoprotéine Ib. Ils ont montré des résultats encourageant in vitro en réduisant l'agrégation plaquettaire induite par le vWF (76). *Peyvandi et al.* ont réalisé une étude de phase 2 prospective, contrôlée contre placebo de l'utilisation du Caplacizumab (Etude TITAN) dans le PTT acquis (5). Le groupe Caplacizumab présentait une résolution plus rapide de l'épisode de PTT que le groupe placebo avec moins d'épisodes d'exacerbation. Cependant il était mis en évidence des rechutes rapides dans le mois suivant l'arrêt du traitement chez des

sujets présentant un déficit persistant en activité ADAMTS13. Le Caplacizumab permettrait ainsi une résolution rapide du tableau de PTT, laissant au traitement immunosuppresseur le temps d'agir afin de corriger l'activité ADAMTS13. Son évaluation est en cours dans l'essai multicentrique de phase 3 HERCULES (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02553317>)

2.6.5. *Traitement d'entretien*

Dans environ 40% des cas, les sujets présentant un PTT acquis présentent une ou plusieurs rechutes (77). Cela est lié à la persistance d'un déficit de l'activité ADAMTS13 lié à une persistance ou une récurrence des anticorps anti-ADAMTS13 (78). Il a été mis en évidence qu'un traitement préemptif au cours du suivi, lors de la diminution de l'activité ADAMTS13 ou lors de la réapparition des anticorps permettrait de prévenir la rechute clinique et de maintenir une réponse au long cours. Le RTX a été évalué dans cette indication et a montré une diminution du risque de rechute. Cependant, pour 30% des patients la récupération n'était pas soutenue et nécessitait plusieurs cycles de RTX, et 16% ne répondaient pas au traitement et nécessitaient un autre traitement immunosuppresseur ou la splénectomie (79).

2.7. Pronostic

2.7.1. *A cours terme*

Depuis l'introduction des échanges plasmatiques, la survie des patients atteint de PTT a évolué de moins de 10% à environ 80% (57). La nécessité d'une intubation/ventilation, un âge élevé, une atteinte cérébrale et une élévation de la troponine associé à un taux élevé d'IgG anti-ADAMTS13 au diagnostic sont des facteurs de mauvais pronostics (47,80). *Benhamou et al.* ont proposé un score pronostic de 1 à 3 prenant en compte, l'âge, l'atteinte cérébrale et le taux de LDH au diagnostic (80). La troponine n'était pas intégrée dans ce score, mais une autre étude a montré qu'un taux à l'admission supérieur à 0,25µg/L (= 2.5 x la limite supérieure de la normale (LSN)) était un facteur indépendant associé au décès ou à une forme réfractaire de PTT (47). Enfin, il a été montré que la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 avec une activité inhibitrice était associée à un pronostic plus sévère avec un temps de

recouvrement plaquettaire plus long, la nécessité de volumes plus importants de plasma, et une tendance à plus d'épisode d'exacerbation (81).

2.7.2. *A long terme*

Le devenir au long cours de ces patients est mal connu. Il existe tout d'abord un risque de rechute évalué à 40%. Celui-ci survient le plus souvent dans la première année suivant la poussée. Cela est lié à la persistance ou à la récurrence d'anticorps anti-ADAMTS13 (77). Le suivi de l'activité ADAMTS13 est actuellement le seul marqueur spécifique de rechute de PTT au cours du suivi permettant de guider un traitement prophylactique (79). A noter qu'au cours des phases de rémission l'activité ADAMTS13 peut chuter en dessous de 10% puis remonter spontanément sans signe de rechute du PTT (35). De plus, des études ont montré chez des patients ayant survécu à un épisode de PTT, un sur-risque de mortalité (82) avec une augmentation du risque d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale chronique, d'accident vasculaire cérébral, de dépression et d'autres troubles psychiatriques qui diminuent la qualité de vie des patients survivants. Enfin, il est souvent associé à d'autres pathologies dysimmunitaires telles que le lupus érythémateux disséminé, et il existe un risque augmenté de développer une pathologie dysimmunitaire après un épisode de PTT acquis, notamment en présence d'anticorps anti-SSA et anti-DNA positifs (83).

3. Le syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Le SHU est défini comme un tableau de MAT associé à une atteinte rénale prédominante, mais le système nerveux central, le cœur, les poumons ou le tractus gastro-intestinal peuvent être touchés. L'anémie est souvent sévère, hémolytique, non immune (test de Coombs négatif) associé à la présence de fragments d'hématies, une augmentation du taux de LDH et un effondrement de l'haptoglobine. La thrombopénie n'est pas aussi sévère que dans le PTT (84). Selon *Scully et al.*, il est défini différentes formes de SHU (6):

- **SHU associé aux infections** (IA-HUS pour « Infection Associated HUS ») : cela correspond majoritairement aux SHU secondaires aux infections à *Escherichia coli* (E.coli) entéro-hémorragique, sécréteurs de shigatoxines.
- **SHU médié par le complément** (CM-HUS pour « Complement Mediated HUS ») : ceux-ci sont secondaires à des anomalies de régulation de la voie alterne du complément.

- SHU secondaires.

3.1. Le syndrome hémolytique et urémique lié aux infections (IA-HUS)

Cette forme a été appelée SHU dit « typique », « post-diarrhéique » ou à STEC (« ShigaToxin-producing E.Coli »).

3.1.1. Historique

Le tableau clinique a été décrit en 1962 chez des enfants présentant un tableau de diarrhée précédant la survenue de l'insuffisance rénale aigue (85). L'implication de la bactérie *Escherichia coli* (*E.coli*) ne sera mise en évidence qu'en 1983 (86). Puis secondairement, il est découvert l'implication de shigatoxines sécrétées par *E. coli* (87). Il existe plusieurs types d'*E.coli* entéro-hémorragiques mais le sérotype O157: H7 est le plus fréquent (dans 70% des cas) en Europe et en Amérique (88). D'autres sérotypes ont été impliqués dans des épidémies tels que le sérotype O104 : H4 en Allemagne (89) et à Bègles en France en 2011 (90). Il peut être aussi lié à d'autres bactéries telles que *Streptococcus pneumoniae* (91) ou encore *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Shigella* qui peuvent être responsables d'un tableau similaire. En Asie ou en Afrique *Shigella dysenteriae type 1* reste une cause fréquente de SHU (92).

3.1.2. Physiopathologie

L'*E.Coli* entéro-hémorragique est une souche de *E.Coli* producteur de shigatoxine. C'est une bactérie commensale du tube digestif du bétail. La contamination se fait par l'ingestion de fruits, de bœuf, de légumes ou d'autres aliments contaminés. Des transmissions de personne à personne ont aussi été décrites (93). Après colonisation intestinale, la bactérie va libérer la shigatoxine dans la lumière intestinale. Celle-ci atteint les cellules épithéliales et endothéliales. Les cellules épithéliales des villosités intestinales expriment la globotriaosylceramide (Gb3) ou récepteur à la shiga-toxine 1. La shiga-toxine se fixe à ce récepteur avec une haute affinité (94). Puis survient l'endocytose de la shigatoxine par un mécanisme de macropinocytose. Celle-ci va alors atteindre le ribosome et entraîner la mort cellulaire par inhibition de la synthèse protéique (95). Elle endommage initialement les cellules intestinales puis atteint la circulation sanguine. La toxine ne circule pas sous forme libre mais est liée aux cellules sanguines. Ces dernières vont alors libérer des microvésicules

contenant la toxine ainsi que des médiateurs inflammatoires et des facteurs tissulaires. Les vésicules vont être captées par les cellules endothéliales des glomérules et des capillaires péri-tubulaires et vont libérer leur contenu ou elles vont migrer vers les membranes basales pour rejoindre les cellules épithéliales tubulaires et les podocytes (96). Ainsi, on observe des lésions au sein des capillaires glomérulaires et des épithéliums tubulaires pouvant être un effet direct de la toxine. De plus, la toxine présente une activité pro-inflammatoire et pro-thrombotique par l'augmentation de la sécrétion de vWF (105).

3.1.3. Présentation clinico-biologique

Le SHU à STEC est connu par ses larges épidémies, mais les cas sont le plus souvent sporadiques. Il est plus fréquent chez l'enfant (médiane d'âge de 2 ans) chez qui la mortalité est faible de l'ordre de 3%. Chez l'adulte la maladie est plus sévère avec un plus haut risque de mortalité. La médiane d'intervalle de temps entre l'ingestion d'aliments contaminés par *E.coli* O157 : H7 et le début de la diarrhée est de 3 jours. Il débute par un tableau de douleurs abdominales avec des diarrhées non sanglantes dans les 3 premiers jours qui deviennent sanglantes dans 90% des cas. Cependant parfois il ne survient pas d'épisodes de diarrhée. Dans 85% des cas, il est observé une résolution spontanée de l'épisode mais dans environ 15% des cas un tableau de SHU se déclare avec l'apparition d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aigue lorsque l'atteinte gastro-intestinale se résout (88). L'atteinte rénale est sévère avec une nécessité de recourir à un traitement de suppléance rénale dans 50% des cas. Parmi les atteintes extra-rénales, l'atteinte neurologique est la plus fréquente dans 25% des cas, suivie de l'atteinte cardiaque dans 10% des cas (98). La confirmation du diagnostic se fait grâce à la mise en évidence de l'*E.coli* entéro-hémorragique au niveau des selles par la culture (sur gélose de Mac Conkey avec sorbitol pour l'*E.coli* O157 : H7), par des tests immunologiques ou par la recherche de gènes de virulence par PCR. La recherche d'anticorps sériques anti LPS d'*E.coli* entéro-hémorragique peut être réalisée. La shigatoxine est mise en évidence au moment de la colite mais peut ne plus être identifiable lorsque le tableau de SHU est installé.

3.1.4. Le traitement

Il n'existe pas de recommandations. Initialement, du fait du tableau de diarrhée hémorragique, un traitement antibiotique est souvent mis en place, mais leur utilisation est controversée. En effet, ceux-ci pourraient augmenter de 17 fois le risque d'évolution vers un SHU en augmentant le relargage de toxines, cela concerne surtout les antibiotiques bactéricides (99). Cependant, au cours de l'épidémie Allemande de SHU à *E.coli* O104 : H4, l'azythromycine a été utilisée avec la mise en évidence *in vivo* et *in vitro* d'une diminution de production des shiga-toxines (100). L'antibiothérapie serait bénéfique par contre dans les formes bactériémiques notamment à *Shighella*.

Le traitement repose sur un traitement symptomatique. L'hyperhydratation initiale a montré son effet protecteur (88), le recours à un traitement de suppléance rénale est souvent nécessaire (101). Dans les formes sévères notamment avec une atteinte neurologique, il se discute un traitement par échange plasmatique mais leur efficacité n'a pas été prouvée ni chez l'adulte, ni chez l'enfant (102). L'immunoabsorption a aussi été utilisée dans ces formes pour lesquelles un mécanisme immun sous-jacent était suspecté (103,104) avec possiblement un effet favorable mais non confirmé par un essai randomisé. L'Eculizumab a été utilisé avec succès à la fois chez des enfants et des adultes présentant des tableaux sévères (105) notamment dans l'épidémie allemande et de Bègles de SHU à *E. coli* O104 : H4 en 2011. Son utilisation est sous tendue par la mise en évidence d'une activation de la voie alterne du complément dans des modèles *in-vitro* et *in vivo* (106). Une étude pédiatrique est en cours afin de démontrer ou non l'efficacité du bloqueur de la voie terminale du complément dans le SHU à STEC (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205541>).

3.1.5. *Pronostic*

Au long cours il peut subsister des séquelles neurologiques, une hypertension artérielle voire une protéinurie associée ou non à une insuffisance rénale chronique. L'atteinte neurologique et la nécessité de recourir à un traitement de suppléance rénale sont associés à un mauvais pronostic à long terme (98,107).

3.2. Le syndrome hémolytique et urémique médié par le complément (CM-HUS)

Il est aussi nommé "SHU atypique".

3.2.1. Historique

Dès 1975, le SHU est reconnu comme une pathologie familiale (113). Mais c'est *Thompson et Wintherborn* qui décrivent pour la première fois en 1981 le cas d'un jeune patient présentant un tableau de MAT associé à un taux de C3 et de facteur H (FH) abaissé. Cette anomalie était aussi retrouvée chez son frère asymptomatique et plusieurs membres de la famille mettant en évidence le lien héréditaire (110). Mais l'association entre MAT et mutation/délétion du FH n'est établie qu'à partir de 1998 par *Warwicker et al.* qui établit chez 3 familles, un lien entre SHU et la région chromosomique 1q32 qui contient un groupe de gènes impliqués dans la régulation du complément (111). Par la suite de nombreuses mutations impliquant des facteurs régulant la voie alterne du complément ont été mises en évidence comme impliquées dans la physiopathologie du SHU.

3.2.2. Physiopathologie

Le SHU médié par le complément est lié à une anomalie de régulation de la voie alterne du complément. Le complément est un acteur de l'immunité innée et est composé de différentes protéines plasmatiques produites en majorité par le foie ou de protéines membranaires exprimées à la surface des cellules. Celles-ci agissent en cascade pour opsoniser le pathogène et induire une réaction inflammatoire dans le plasma, les tissus ou au sein des cellules. On décrit trois voies, la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne. Le composant central est le C3. Initialement, l'activation de ces trois voies conduit au clivage de la protéine inactive C3 en deux fragments fonctionnels C3a et C3b permettant la formation de la C3 convertase (C3bBb) qui correspond à un complexe enzymatique composé des fragments C3b et du facteur B b (FBb), qui clive et active C3. Puis la C3 convertase participe à la formation de la C5 convertase (C3bBb, C3b) qui clive C5 en C5a et C5b et participe à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b9).

Le système du complément est finement régulé car il s'agit d'un système vigile avec une activation basale permanente. En présence du FH ou du cofacteur membranaire (protéine MCP), le Facteur I (FI) va inactiver le fragment C3b par activité protéolytique (112). Des anomalies génétiques ont été mises en évidence au niveau de ces différents facteurs régulateurs entraînant une hyperactivation de la voie alterne du complément, avec une hydrolyse excessive de C3 en C3b entraînant un dépôt dans les tissus et la formation du complexe d'attaque membranaire. De plus, cela entraîne une libération excessive de C3a et

C5a qui sont des anaphylatoxines qui activent les plaquettes et les cellules endothéliales, et entraînent une réponse pro-inflammatoire par l'attraction des neutrophiles et la production de cytokines. Le complexe d'attaque membranaire entraîne aussi une activation plaquettaire via l'expression de P-Selectin et la sécrétion de granules avec un phénotype pro-coagulant (113).

Il existe une atteinte rénale prédominante correspondant exclusivement à une atteinte glomérulaire. Trois types de lésions peuvent être observés :

- Des lésions de MAT glomérulaires : la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie avec un élargissement de l'espace sous-endothélial. Les cellules endothéliales peuvent apparaître gonflées obstruant la lumière des capillaires ou détachées de la membrane basale. Il peut être mis en évidence dans la lumière des capillaires ou des artérioles afférentes des thrombi formés d'hématies et de plaquettes.
- Lésions de MAT artérielles : atteinte des artérioles et des artères inter-lobulaires. Un œdème intimal, une prolifération, ou une nécrose de la paroi artérielle, un rétrécissement de la lumière et des lésions de thrombose peuvent être observés. Les glomérules apparaissent ischémiques et rétractés.
- Nécrose corticale atteignant rarement la totalité du cortex, liée à l'obstruction de la microcirculation.

Enfin, en immunofluorescence, il peut être observé des dépôts de fibrine ou de fibrinogène, ainsi que des dépôts des produits de l'activation du complément (114).

3.2.3. Épidémiologie

Son incidence n'est pas connue. Il peut survenir à tout âge de la vie, les âges extrêmes allant de 1 jour à 83 ans. Chez l'enfant, il va toucher à la fois les garçons et les filles alors qu'il existe une prédominance féminine à l'âge adulte. Le début de la maladie semble survenir le plus souvent dans l'enfance (60% des cas), avec 70% avant l'âge de 2 ans, et 25% avant l'âge de 6 mois. Un début avant l'âge de 6 mois est très évocateur d'un SHU médié par le complément puisque à cet âge on évalue le taux de SHU associé aux infections à moins de 5%. Plusieurs triggers ont été mis en évidence. Ainsi, un trigger infectieux respiratoire ou gastro-intestinal a été rapporté dans 50% de cas, la diarrhée étant mise en évidence dans 28% des cas (116). De plus, 20% des femmes avec un SHU vont présenter le premier épisode au cours d'une grossesse, dont 80% dans le post-partum. Cela survient dans 40% des cas lors de la première grossesse. Les SHU associés à la grossesse ont longtemps été considérés comme des SHU secondaires, mais ils présentent le même pronostic défavorable (80% nécessitent un

traitement de suppléance rénale à la prise en charge et 60% développeront une insuffisance rénale terminale dans le mois suivant l'épisode) et la même physiopathologie (mise en évidence dans 86% des cas de mutations au niveau de facteurs régulant le complément) que les SHU médié par le complément (118). Cela a été confirmé récemment par *Fakhouri et al.* dans une étude de plus grande ampleur (données non encore publiées).

3.2.4. *Les anomalies du complément dans le SHUa*

On retrouve des anomalies du complément dans 70% des SHU non à shigatoxine de l'enfant et de l'adulte, et 30% restent inexplicables. La pénétrance est seulement d'environ 50% et l'âge de début ou la sévérité peuvent varier entre les membres d'une même famille portant la même anomalie génétique. Des formes familiales sont observées dans 20% des cas (115) avec une transmission sur un mode autosomique dominant ou récessif. L'absence d'antécédents familiaux ne permet pas d'éliminer une transmission génétique. On observe aussi des formes familiales où l'anomalie génétique n'est pas connue. La plupart des mutations sont hétérozygotes, rarement de novo, et l'on observe souvent la mutation chez l'un des parents, généralement sain (116). Ce sont des mutations soit perte de fonction au niveau des gènes régulateurs (FH, protéine MCP, FI), soit gain de fonction au niveau des gènes effecteurs (C3 et facteur B (FB)). Des expressions protéiques quantitativement normales de facteur H, I, B, MCP, C3 ne remet pas en cause le diagnostic. D'autres anomalies ont été mises en évidence comme des SNP (single nucleotide polymorphisme) du FH ou de la protéine MCP, des anomalies du nombre de copies de gènes codants pour des protéines associées au FH (CFHR1 et 3), des zones de fusions entre CFHR et FH causées par des recombinaisons homologues non alléliques. 12% des SHU présentent des combinaisons variées de 2 ou plus de ces mutations (116). Dans 10 % des cas cela est secondaire à la présence d'anticorps anti-facteur H. Il existe aussi des anomalies génétiques plus rares, indépendantes du système du complément, majoritairement récessives, telles que des anomalies du métabolisme de la cobalamine avec hyperhomocystéinémie, des mutations de la thrombomoduline, du plasminogène, ou de la protéine diacylglycerol kinase epsilon (DGKε).

3.2.5. *Présentation clinique et biologique*

La présentation clinique peut être variable et inclure un tableau associant une anémie hémolytique avec microangiopathie (MAHA) et une atteinte rénale avec ou sans thrombopénie, une atteinte rénale chronique ou progressive sans MAHA, un tableau d'HTA sévère, de MAHA et/ou de thrombopénie isolés. En addition avec l'analyse génétique, une réponse à un traitement inhibant le complément peut aider à guider le diagnostic (6). Le plus souvent, le tableau associe une insuffisance rénale aigue souvent sévère, une hypertension artérielle, une anémie hémolytique et une thrombopénie, une activité ADAMTS13 normale et l'absence de mise en évidence de shigatoxine (3). L'atteinte extra-rénale est peu commune inférieure à 10% chez l'enfant (115). L'âge au début de la maladie ne varie pas chez les adultes mais dépend des anomalies du complément chez l'enfant. Un début précoce est observé en cas d'anomalie du FH (médiane de 6 mois) ou du FI (médiane de 2 mois), alors qu'un début avant 1 an n'est pas observé en cas de mutation de la protéine MCP (115). La majorité des enfants avec une mutation du FH, FI, C3 débutent la maladie avant l'âge de 5 ans. A l'opposé, les enfants avec des mutations de la protéine MCP ou des anticorps anti-FH débutent la maladie dans la grande enfance ou lors de l'adolescence. Le plus souvent, les taux de C3 sont abaissés dans les mutations du C3, du FH, du FB, du FI mais pas en cas de mutation de la protéine MCP. Les baisses des facteurs H, B et I peuvent être observées en cas de mutations associées respectivement à un déficit quantitatif des facteurs H, B et I (119). Un taux abaissé de C3 et/ou de FH peut aussi être mis en évidence en présence d'anticorps anti-FH (120).

3.2.6. *Le traitement*

Les premiers succès de l'utilisation du plasma dans le SHU datent d'il y a plus de 30 ans (121) et ont permis d'améliorer la survie de ces patients de 10% à 75% voire 92%, cependant les études réalisées n'étaient pas randomisées et il n'y avait pas de distinction entre SHU et PTT. Le traitement consiste en la réalisation d'échanges plasmatiques et la mise en place d'une corticothérapie jusqu'aux résultats des anticorps anti-FH, et de la normalité de l'activité ADAMTS13. Les CM-HUS peuvent répondre aux échanges plasmatiques, mais l'inhibition de la voie terminale du complément par l'ECULIZUMAB est plus efficace associée à une meilleure récupération hématologique et rénale. Le traitement est débuté à la dose de 900 mg par semaine pendant 4 semaines puis à la dose de 1200 mg tous les 15 jours à partir de la 5^{ème} semaine (3). L'efficacité du blocage du complément est évaluée par la mesure de l'activité

fonctionnelle du complément. L'utilisation de l'ECULIZUMAB est associée à un risque d'infection méningococcique évalué à 1% liée à l'inhibition du complément (123), ainsi les vaccinations contre les sérotypes du méningocoque A,B,C,Y,W135 sont obligatoires avant le début du traitement associées à une antibiothérapie prophylactique en plus d'une information éducative du patient et de son entourage des risques de méningococcémie. Il a déjà été utilisé pendant la grossesse et n'a pas montré d'effets indésirables pour la mère ou le fœtus dans les quelques cas décrit d'exposition in utero (124) cependant le recul est faible et les doses nécessaires à un blocage du complément nécessitent d'être augmentées au cours de la grossesse ou du post-partum pour bloquer la voie terminale d'activation du complément de façon adéquate (125). De nouveaux inhibiteurs du complément sont en cours de développement. De plus, un polymorphisme du C5 a été décrit au Japon, entraînant une moindre sensibilité au traitement par Eculizumab (126).

3.2.7. *Pronostic*

Avant l'ère de l'ECULIZUMAB, le risque de développer une insuffisance rénale stade V était évalué à environ 60% à long terme dès le premier épisode de SHU, notamment en cas de mutation du FH alors que le pronostic était meilleur en cas de mutation de la protéine MCP avec une fonction rénale qui se maintenait normale dans 86% des cas malgré un nombre plus élevé de rechutes (115). Les mutations du FB étaient associées à un mauvais pronostic rénal avec 88% de perte de fonction rénale dans une étude (127). Cela a été amélioré par l'utilisation de l'ECULIZUMAB, ainsi *Fakhouri and al.* ont montré qu'après 26 semaines de traitement, on observait que 79% des patients ne nécessitaient plus de traitement de suppléance rénale (3).

Il existe un risque élevé de récurrence après greffe rénale pouvant aller jusqu'à 90% pour les mutations des facteurs circulants (FH, FI, FB, C3) (116). Les mutations isolées de la protéine MCP n'entraînent pas de récurrence puisque celle-ci est exprimée normalement à la surface des cellules du rein greffé. Cela survient le plus souvent pendant la première année post-greffe avec une faible survie du greffon. Le pronostic a aussi été amélioré par l'utilisation de l'ECULIZUMAB en traitement préemptif ou au cours de la récurrence (128).

4. Les tableaux de MAT secondaires

Les MAT peuvent être précipitées ou être la complication de différentes maladies, conditions ou traitements incluant la grossesse, la prise de certains médicaments ou l'abus de certaines drogues, l'hypertension artérielle maligne, les néoplasies, les pathologies dysimmunitaires, la CIVD, la pancréatite aiguë ou les infections (129).

4.1. MAT associées à la grossesse

La grossesse est une période à haut risque de MAT : le Hellp syndrome (Hellp) est le plus fréquent, alors que le SHU et le PTT associé à la grossesse sont plus rares. Le Hellp syndrome est un syndrome biologique lié à l'atteinte des sinusoides du foie, la plupart du temps associé à un tableau clinique de pré-éclampsie (PE), caractérisé par la triade hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et thrombopénie (130). Le tableau clinique peut parfois être similaire à celui d'une autre MAT, cependant la survenue d'un déficit neurologique focal ou d'une thrombopénie sévère secondaire doivent faire évoquer un PTT, et l'apparition d'une atteinte rénale sévère, nécessitant notamment un traitement de suppléance doivent faire évoquer un SHU. Par contre un taux élevé de transaminase et l'amélioration clinique et biologique après la délivrance vont plutôt contre le diagnostic de PTT/SHU bien qu'il y ait des exceptions dans le PTT. De plus, un tableau d'hémorragie sévère du post-partum peut se présenter avec un tableau similaire de MAT dans un contexte notamment d'exposition à l'acide tranéxamique parfois associé à l'apparition d'une nécrose corticale (131).

4.2. Causes médicamenteuses

De nombreux traitements et autres substances ont été rapportés comme étant des causes de MAT. Il existe deux mécanismes de toxicité principaux (132) :

- Un mécanisme immunologique : la toxicité est non dose dépendante idiosyncratique.

Cela entraîne un tableau souvent brutal et sévère associé à une insuffisance rénale aiguë dans les heures suivant l'exposition. Le traitement repose sur l'arrêt du traitement en cause. A long terme, la persistance d'une insuffisance rénale chronique et d'une hypertension artérielle sont communes. Les médicaments impliqués sont la quinine, la quietabine et la gemcitabine.

- Un mécanisme toxique : la toxicité est dose et temps dépendante.

La présentation clinique est une perte de fonction rénale graduelle associée à une hypertension artérielle. Plusieurs médicaments sont impliqués tels que les agents immunosuppresseurs, des chimiothérapies et les inhibiteurs de facteurs de croissance endothéliaux (anti-VEGF).

4.3. Hypertension artérielle (HTA) maligne

Des dysfonctions endothéliales sont rencontrées dans les tableaux d'HTA maligne et de MAT. L'HTA primaire responsable d'un tableau de MAT n'est observée que dans des cas d'HTA maligne. Le mécanisme physiopathologique est peu connu. Il a été observé une diminution modérée de l'activité ADAMTS13 et une augmentation des taux circulants de vWF pouvant activer l'agrégation plaquettaire et entraîner la formation de micro-thrombi vasculaires (133). La voie alterne du complément pourrait être impliquée dans cette dysfonction endothéliale, ainsi dans des cas d'HTA maligne avec une atteinte rénale sévère, il a été mis en évidence des anomalies génétiques de la voie alterne du complément (134). La crise rénale sclérodermique peut se présenter dans presque 50% des cas comme un tableau d'HTA maligne associée à une MAT. Il faut rechercher d'autres signes associés tels que la sclérodactylie et la présence d'un phénomène de Raynaud. On trouve au niveau rénal des atteintes des petites à moyennes artères avec une prolifération intimale concentrique responsable de lésions en « bulbe d'oignon ». La prise en charge nécessite un contrôle de la pression artérielle par l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, notamment dans la crise rénale sclérodermique (135). Après contrôle de la pression artérielle, les signes hématologiques de MAT doivent s'amender en moins d'une semaine lorsqu'il n'y a pas d'autres mécanismes lésionnels que l'HTA.

4.4. Néoplasies

Il a été rapporté de nombreux cas de MAT associés aux néoplasies. La physiopathologie de ces MAT est peu comprise. La majorité des cancers associés aux MAT, sont des cancers solides, mais les hémopathies concernent environ 8% des cas. Les cancers solides les plus fréquents sont d'origine gastrique, pulmonaire, du sein ou de la prostate, et principalement des adénocarcinomes. Le tableau de MAT peut survenir de novo, chez un patient connu pour avoir un cancer typiquement métastatique ou secondaire aux traitements du cancer. Dans ces formes, il n'y a pas d'indication à la réalisation des échanges plasmatiques, de l'utilisation d'immunosuppresseurs ou de l'Eculizumab, même si dans quelques cas ont été rapportés dans des formes associées à une atteinte rénale, des anomalies de la voie alterne du complément (136,137).

4.5. Pathologies dysimmunitaires

Différentes pathologies dysimmunitaires peuvent être associées à des tableaux de MAT telles que le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le syndrome des anti-phospholipides, les vascularites à ANCA, ...

4.6. Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques

Le tableau est celui d'une MAT avec ou sans atteinte rénale. Cela est le plus souvent lié aux traitements immunosuppresseurs par Tacrolimus, Ciclosporine A, ou associé à des infections opportunistes (Cytomégalovirus (CMV), Aspergillus, ...) ou à une réaction du greffon contre l'hôte ou à un rejet (138). Dans les MAT post transplantation rénale, il faut évoquer une possible récurrence d'un SHU médié par le complément.

4.7. Déficit en cobalamine C

C'est une rare cause de MAT qui est secondaire à une mutation récessive du gène MMACHC (« MethylMalonic Aciduria cblC with HomoCystinuria »). Cela survient le plus souvent dans la première année de vie. Mais des cas survenant à l'âge adulte ont pu être décrits. La mise en évidence d'une hyperhomocystéinémie peut aider au diagnostic et le dosage d'homocystéine doit être réalisé devant toute MAT d'allure primitive du sujet de moins de 40 ans (139).

4.8. Coagulation intra-vasculaire disséminée

Le tableau associe des anomalies de la coagulation et des cytopénies pouvant mimer un tableau de MAT, souvent secondaire à une autre cause telle que le sepsis, une néoplasie, des anomalies hématologiques, à un traumatisme ou à des complications obstétricales.

4.9. Pancréatite aigue

L'inflammation induite au cours d'un épisode de pancréatite aigue a été associée à la survenue d'épisodes de MAT (140).

4.10. Les infections

Certaines infections sont associées à la survenue d'un tableau de microangiopathie thrombotique telles que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou le virus de la grippe H1N1 ou d'autres infections virales telles que le cytomegalovirus (CMV), HHV6 ou le parvovirus B19 chez le sujet immunodéprimé (129).

5. Les tableaux de « pseudo-microangiopathies »

Il est observé dans des contextes de déficits sévères en vitamine B12 (dans 10% des cas) ou B9, des tableaux de « pseudo microangiopathie thrombotique » pouvant mimer un tableau de PTT (141). Cela peut être responsable au cours de la grossesse de tableaux de « pseudo-Hellp syndrome » avec des conséquences pouvant être graves pour la mère ou le fœtus (142). Cela serait lié à une hémolyse massive intra-médullaire liée à l'érythropoïèse inefficace, avec apparition des marqueurs d'hémolyse et de schizocytes. Ce tableau doit être suspecté en présence d'une anémie arégénérative avec un taux de réticulocytes bas ; la macrocytose peut être inconstante en cas de carence martiale associée ou d'un trait thalassémique par exemple. Ainsi le dosage de la vitamine B9 et B12 doivent faire partie systématique du bilan de microangiopathie thrombotique. Si un déficit est mis en évidence, celui-ci doit être rapidement corrigé.

6. La problématique de l'étude

A l'ère du développement des thérapies ciblées pour le traitement des MAT primaires avec l'utilisation de l'ECULIZUMAB pour les CM-SHU ou dans les essais en cours sur le CAPLACIZUMAB dans le PTT acquis, il est urgent de pouvoir obtenir un diagnostic différentiel rapide de ces formes afin de débiter le traitement le plus adapté. Actuellement une activité ADAMTS13 inférieure à 5% permet le diagnostic du PTT et d'éliminer le SHU et les autres formes de MAT. Cependant, dans la plupart des centres, le résultat de l'activité ADAMTS13 n'est pas obtenu en urgence. En effet, au CHU de Bordeaux, le résultat est donné en 48 heures minimum en jours ouvrables. Ainsi, il est urgent de trouver des marqueurs cliniques ou biologiques précoces permettant de différencier dès l'admission les différents tableaux de MAT, afin de débiter le traitement adéquat au plus tôt.

Cependant, la distinction de ces différentes entités de MAT sur les seules manifestations cliniques et biologiques est souvent difficile, puisqu'elles sont majoritairement aspécifiques. Le PTT est classiquement et historiquement caractérisé par de la fièvre et une atteinte neurologique alors que le SHU est marqué par une atteinte rénale prédominante (6). Il existe des données contradictoires sur la fréquence et la sévérité de l'atteinte rénale dans le PTT. Ainsi, certains auteurs rapportent que l'atteinte rénale est rare dans le PTT (19) alors que d'autres décrivent la survenue d'une atteinte rénale dans près de 50% des cas (51). Les études réalisées sur le PTT avant l'utilisation de l'ADAMTS13 n'incluaient que des patients sans ou avec peu d'insuffisance rénale, ce qui a pu sous-estimer sa prévalence (4), ainsi que conduire à diagnostiquer à tort certains PTT comme des SHU. En 2010, *Coppo et al.* ont présenté un score diagnostique dans le PTT incluant les critères thrombopénie inférieure à 30 G/L, taux de créatinémie inférieur à 200 $\mu\text{mol/L}$ et la présence d'anticorps anti-nucléaires (48). En présence d'un seul de ces critères, la sensibilité était de 98.8%, la spécificité de 48.1%, la valeur prédictive positive de 85% et la valeur prédictive négative de 93.3% pour le diagnostic positif de PTT.

Le CHU de Bordeaux est centre de compétence des MAT depuis 2009, et nous sommes confrontés régulièrement aux difficultés pour différencier les tableaux de MAT sur les éléments cliniques et biologiques à l'admission. Nous avons réalisé une étude qui incluse l'ensemble des patients ayant présenté un tableau de MAT aigu ayant conduit à la réalisation d'un dosage de l'activité ADAMTS13 en Aquitaine, et pour lesquels le centre de compétence a été associé à la prise en charge. C'est une étude rétrospective allant de 2011 à 2017, ayant pour finalité de décrire notre cohorte de MAT et dont l'objectif principal est de caractériser les différences de présentations cliniques et biologiques entre ces différents tableaux nosologiques et de mettre en évidence des facteurs pronostics précoces qui pourraient guider le clinicien dans certains cas pour l'introduction d'une thérapie ciblée sans attendre le résultat de l'activité ADAMTS13.

II- Etude:

Introduction:

Thrombotic microangiopathies (TMA) are a heterogeneous group of rare diseases in which occlusion of microvessels occurs and the classical clinical entity is described as a microangiopathic haemolytic anemia with peripheral thrombocytopenia associated or not with organ involvement. TMA includes thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic and uremic syndrome (HUS). Some different others conditions like infections, pregnancy, drugs or cancers can be associated with TMA, and mimicking TTP or HUS features (1).

Since last two decades, mechanisms of TMA are better understood. TTP results from excessive platelets aggregation in multiple organs caused by accumulation of high-molecular weight Von Willebrand Factor (vWF) multimers in plasma. This is related to a severe deficiency of ADAMTS13 activity, which is an enzyme responsible for vWF multimers cleavage in less adhesive forms. It may be due to mutations in the encoding gene or mostly to auto-antibodies in the acquired form (2). HUS is related to endothelial dysfunction caused by shigatoxin in infection induced HUS (IA-HUS) or dysregulation of complement alternative pathway in complement mediated HUS (CM-HUS). This dysregulation can be related to mutational abnormalities on encoding genes of complement regulator factors, or more rarely to auto-antibodies against these regulator factors (3). Classically, TTP is described as a TMA associated with neurological involvement, while HUS is described as a TMA associated with a predominant renal insufficiency (4). But, TMA have multiple features with sometimes misleading presentation and as a rare disease it is often largely unknown outside of reference or competence center. This can lead to misdiagnosis and increase mortality.

The better knowledge of TMA mechanisms contributed to develop targeted therapies in association or instead of plasma exchange. In acquired TTP, Rituximab is used in patient with refractory or relapsing form, and produced very compelling results by limiting treatment duration, with a faster and durable increase in ADAMTS13 activity (5). Actually, Caplacizumab an anti-von Willebrand factor is being evaluated in treating acquired TTP (6). In CM-HUS, Eculizumab is the most effective treatment, by blocking complement activation (7).

TMA is still a life threatening disease and before use of plasma exchange (PE), mortality was as up as 90% (8). Therefore, it is essential to rapidly differentiate TMA features to start with

no delay a specific and vital treatment. Actually only measurement of ADAMTS 13 activity can distinguish them clearly. Nevertheless, this assay is not always available in emergency and other clinical and biological markers could be useful. In 2010, *Coppo and al.* identified clinical features which may allow the prediction of an acquired ADAMTS13 deficiency: low platelet count under 30 G/L, serum creatinine level under 200 μ mol/L and detectable antinuclear antibodies. At least one criteria permit to identify patients with acquired TTP, with a positive predictive value of 85%, a negative predictive value of 93.3%, a sensitivity of 98.8%, and a specificity of 48.1% (9). So, better and faster identification of different TMA entities using clinical or biological features, to start early targeted therapies and evaluate the impact on TMA prognosis, is a crucial study endpoint in the field of TMA .

Our University Hospital in Bordeaux is a TMA competence center since 2009. The aims of our study are: (i) describe our cohort of TMA patients in term of clinical presentation, treatment and outcome, and (ii) try to define predictive factors which can help physicians to earlier differentiate TTP from others TMA features.

Patients and methods:

Patients:

This is a retrospective study including all adults and adolescent with age superior to 15 years old and three months with a feature of acute thrombotic microangiopathy admitted to a hospital in Aquitaine in France, between January 2011 and January 2017 and for whom the management was referred to the microangiopathic competence center of Bordeaux.

Definitions:

Acute episode of thrombotic microangiopathy (TMA) was defined by microangiopathic haemolytic anemia and/or thrombocytopenia with or without organ involvement (1), leading to the realization of an ADAMTS13 activity assay. For patients with multiple acute episodes of TMA during the area of interest, we decided to analyse only the first episode. Criteria of exclusion were features of chronic or insidious microangiopathy, underlying diseases associated with deep cytopenia as recent hematopoietic stem cells transplantation or

hematologic disease recurrence, and all thrombotic microangiopathic episodes for which the management was not referred to the microangiopathic competence center of Bordeaux.

TTP was defined as a TMA associated with ADAMTS13 activity $\leq 5\%$ associated or not with anti-ADAMTS13 Immunoglobulin G (IgG) and/or ADAMTS 13 activity inhibitor (1).

In case of ADAMTS13 activity $> 5\%$, HUS was defined by the occurrence of at least three of the following criteria: thrombocytopenia ≤ 150 G/L, mechanical haemolytic anaemia, acute kidney injury (AKI), appearance or $>25\%$ increase in Proteinuria/Creatinuria ratio (Pu/Cu) compared with baseline, and a kidney biopsy disclosing features of thrombotic microangiopathy (glomerular and/or arteriolar thrombi, doubles contours, or endothelial cells detachment) (10):

- IA-HUS was confirmed or suspected with clinical presentation (bloody diarrhea), epidemiologic context, positive shigatoxin in stool samples or *Escherichia coli* (E.coli) serology, and outcome.
- CM-HUS was confirmed or suspected in front of clinical presentation (post-partum), response to Eculizumab, abnormalities of complement protein and gene screening.

Secondary TMA was defined by other cases regarded initially as primary TMA and included TMA associated with drugs, cancers, pancreatitis, autoimmune diseases, malignant hypertension and scleroderma renal crisis, and features of “pseudo-TMA”.

Management:

First-line treatment in suspected TTP patients consisted of plasma exchange (PE) therapy with 60 ml/kg of fresh frozen plasma associated with oral corticosteroids (prednisone equivalent 1 mg/Kg per day). Rituximab was started in case of refractoriness, exacerbation or relapsing TTP. Clinical remission was defined as a sustained normalization of platelet counts above 150 G/L and LDH <1.5 upper limit of normal (ULN) after cessation of plasma exchange and maintained for greater than 30 days. Exacerbation appeared as a reduction in platelet count < 150 G/L, increased LDH, and the need to restart plasma exchange within 30 days after an initial clinical response. Relapse was defined as a fall in platelet count <150 G/L associated or not to clinical symptoms more than 30 days after stopping plasma exchange, and requiring re-initiation of therapy. Refractory TTP was defined as persistent thrombocytopenia, lack of sustained platelet count increment or platelet counts <50 G/L and persistently increased LDH (>1.5 X ULN) despite 5 plasma exchange and steroid treatment (1). On suspected CM-HUS

after results of normal ADAMTS13 activity, and in absence of improvement, PE were stopped and treatment by Eculizumab was started with close monitoring of complement blockage. Corticosteroids were stopped rapidly after results of negative factor H antibodies. On suspected IA-HUS, symptomatic treatment was performed. In cases of severe organ involvement plasma exchange, immunoadsorption or Eculizumab treatment were considered (11). On secondary thrombotic microangiopathy, treatment was decided case by case with respect to the underlying disease and organ involvement.

Clinical and laboratory parameters:

Demographic parameters, medical history and presenting symptoms were collected. Digestive signs reported were diarrhea (with or without blood), abdominal pain, colitis and acute pancreatitis. Cardiac involvement was defined by increase of troponin level associated or not with chest pain, electrocardiograms abnormalities (ECG), hypotension or cardiogenic shock. Neurological involvement was defined by presence of objective signs including sensitive or motor deficit, aphasia, seizure, ataxia, and others focal deficit confirmed by presence of ischemic lesions or thrombotic microangiopathy signals in magnetic resonance imaging (MRI) if it was available. Laboratory parameters collected at presentation were haemoglobin (g/dl), platelets count (G/L), reticulocytes (G/L), mean corpuscular volume or MCV (μ), mean platelet volume or MPV (μ), schistocytes (%), total bilirubinemia ($\mu\text{mol/L}$), LDH levels (xULN), troponin level (xULN), creatinine level ($\mu\text{mol/L}$), Pu/Cu (g/g), and antinuclear antibodies titer. Severe renal involvement was defined as acute kidney injury (AKI) stage 3 with creatinine level $\geq 353.6\mu\text{mol/L}$ or initiation of renal replacement therapy. Significant proteinuria was defined by Proteinuria/Creatinuria ratio (Pu/Cu) > 0.3 g/g. Chronic kidney disease (CKD) was defined by a glomerular filtration rate (GFR) estimated using the Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) formula < 60 ml/min/1.73m², for at least 3 months (KDIGO guidelines 2012).

Specific analyses:

For all patients ADAMTS13 assays were performed in our local hematologic laboratory:

- ADAMTS-13 functional activity was assessed by *full von Willebrand Factor length technique* as reported (12). Activity < 5 % was defined as a severe deficiency.

- Neutralizing ADAMTS13 inhibitor was assessed by measuring the residual ADAMTS13 activity in different mixtures of normal pool plasma with patient plasma (1:3, 1:2, 1:1). The absence of detectable ADAMTS13 activity demonstrated the presence of an inhibitor, and the result was expressed semi-quantitatively as low, moderate, or strong positive.
- Anti-ADAMTS13 immunoglobulin G (IgG) auto-antibodies were assessed by an enzyme-linked immunoabsorbant assay (ELISA) method with a commercial kit (Technozym ADAMTS13 INH [TechnocloneGmbH, Vienna, Austria]). The intra-laboratory cut-off value was determined by testing 100 normal donors' plasma, and a value of 33 units/mL or above was considered to be positive.

Biochemical assays of complement proteins (CH50, C3, C4, complement factor H, I, B and MCP), were performed at our local immunologic laboratory. Samples were sent to European Hospital Georges Pompidou (reference laboratory) Dr Véronique Frémeaux-Bacchi, for antifactor H (anti-FH) antibodies, and routine screening for complement genes variants in complement factor H (CFH), complement factor I (CFI), complement factor B (CFB), MCP (Membrane cofactor protein), C3 and complex rearrangement between CFH and CFH related protein 1 (CFHR1).

Bacteriological analyses consisted of stool sample or rectal swab for stool culture and Shiga toxin PCR, and serum sample for ShigaToxin-producing E.Coli (STEC) serology. All samples were sent to the Institut Pasteur, Paris, or to the laboratory of microbiology in Hôpital Robert Debré, Paris, which are national reference laboratories for STEC bacteria (Centre National de Référence des Escherichia coli et Shigelles).

Statistical analyses:

Quantitative variables were presented as median (interquartile range) and qualitative variables were presented as numbers (percentage). Qualitative variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate, and quantitative variables were compared using the nonparametric Wilcoxon test or Mann-Whitney test. A P-value < 0.05 was considered significant. Most significant values were included in multivariate analyses. ROC curves were generated for choosing cut-off values and for performance of individual predictive quantitative variables and combined model for TTP diagnosis in our cohort.

Statistical analyses were realised with GraphPad® Logiciel, multivariate analyses and ROC curves were realised with SAS® Logiciel.

Results:

Group of study:

The study flow-chart is detailed in **Figure 1**. From February 2011 to February 2017, 101 patients with acute TMA feature have been treated in the Bordeaux University Hospital or in another hospital of Aquitaine in France in accordance with Bordeaux TMA competence center. 7 patients were excluded because of features of chronic or insidious microangiopathy (n=2), underlying diseases associated with deep cytopenia as recent hematopoietic stem cells transplantation (n=3), hematologic disease recurrence (n=1) or other situation (n=1).

We finally included 94 patients. Forty (42.5%) had a severe ADAMTS13 deficiency (<5%), with a diagnosis of acquired TTP (n=40). There was no case of hereditary TTP during the study period. The fifty four others (57.5%) had no severe ADAMTS13 deficiency (>5%). This group had a diagnosis of IA-HUS (n=17, 18.1%), CM-HUS (n=17, 18.1%), and secondary TMA (n=20, 21.3%). Secondary TMA included patients with malignant hypertension (n=1), scleroderma renal crisis (n=2), TMA associated with drugs (n=6), TMA associated with cancer (n=4), TMA associated with pancreatitis (n=1), autoimmune disease (n=1), severe post-partum haemorrhage (n=1), “pseudo TMA” by vitamin B12 and folic acid deficiency (n=2) or no identified mechanisms (n=2).

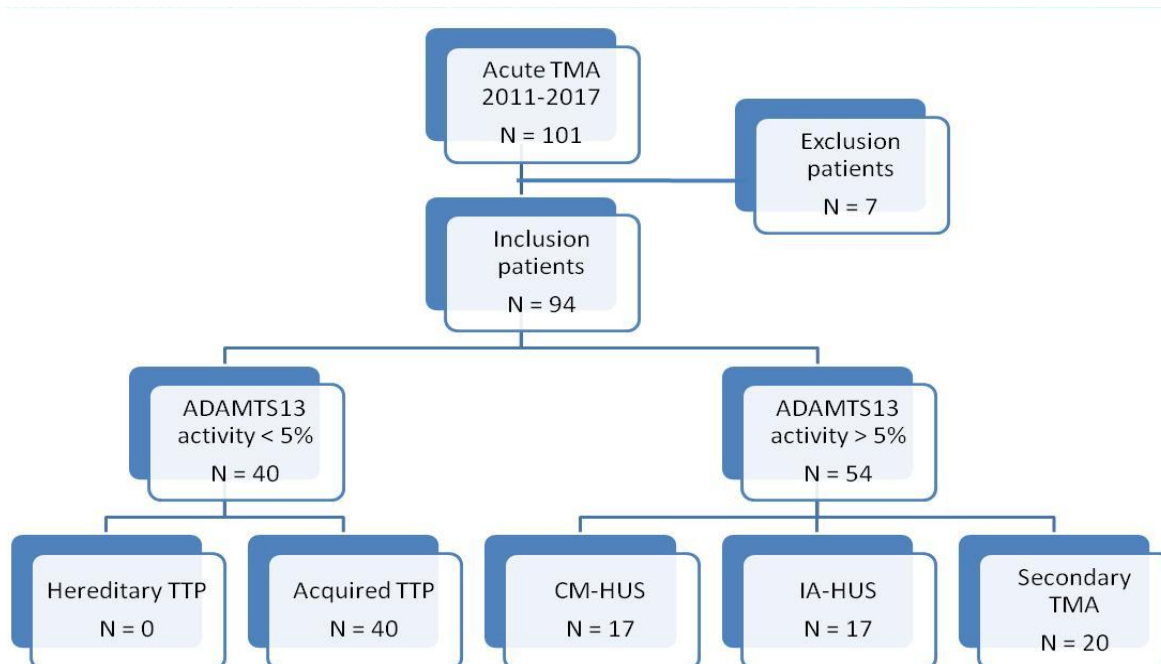


Figure 1: Flow-chart: Inclusion of TMA patients from February 2011 to February 2017.

TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS, hemolytic and uremic syndrome; IA-HUS, infection associated HUS; CM-HUS, complement mediated HUS.

Characteristics of patients at the admission:

The characteristics of patients at admission were described in **Table 1**.

Demographics data:

Patients were mainly women (68%) with a median age of 43.5 years old (range 15-87). **CM-HUS patients were younger with a median age of 26 years old (22-31) ($p < 0.0001$) compared to others TMA.** Fourteen had a past medical history of autoimmune disease (15%), and 8 had a previous diagnosis of TMA (8.5%). TMA relapse only occurred in TTP and **mainly in CM-HUS patients ($p = 0.03$) (Table 1).**

Conditions associated with TMA were identified in 67% of cases, and the most frequent were infections (36%), and pregnancy (14%). In TTP patient, a condition associated with TMA was identified in 42.5% of cases, and **mostly concerns infections (27.5%)**: lung infections (bronchitis in 2 cases, pneumonia in 3 cases, pulmonary tuberculosis in 1 case), urinary tract infection (acute pyelonephritis in 2 cases), digestive tract infections (acute gastroenteritis in 1 case) and vaccinations (2 cases).

Whereas a condition was identified in 94% of cases in CM-HUS patients, and **concerns mostly pregnancy (53%)**. Among 14 CM-HUS women, 9 presented CM-HUS associated with pregnancy in our study (64%); 7 (77.8%) during the first pregnancy and 2 (22.2%) during the second. Eight (88.9%) occurred in the post partum period and one (11.1%) in the third trimester leading to foetal death.

TMA associated with drugs (8.5%) and cancers (5%) were rarer. Among secondary TMA, 35% were associated with drugs concerning Gemcitabine (n=4), Mitomycin (n=1) and association of Rapamycin and Cyclosporin (n=1), and 23.5% were associated with cancer concerning renal carcinoma (n=1), bile duct adenocarcinoma (n=1), bladder carcinoma (n=1), metastatic breast cancer (n=1).

Clinical presentation at admission:

Fever was present in 12 patients (13%). Cardiac involvement occurred in 47 patients (58.8%) based on increase troponin level with ECG abnormalities in 10 patients, chest pain and cardiogenic shock in respectively 2 patients. 29 patients had neurological signs at presentation (31%). Forty seven patients (50%) had a cerebral MRI at admission; 18 presented ischemic lesions (38%) and 10 presented thrombotic microangiopathy signals (21%). Digestive signs occurred in 35 patients (37%) with bloody diarrhea in 9 patients, no-bloody diarrhea in 8 patients and abdominal pain in 18 patients. 2 cases of pancreatitis were reported. Severe renal involvement was diagnosed in 28 patients (30%) with 26 (27.7%) requiring dialysis.

In TTP patients, organ involvement concerned mostly the heart (70.3%) and neurological involvement (45%). Digestive signs were present in 22.5% of TTP cases. Severe renal involvement was rare and concerned 2 patients (5%); one with urinary tract infection complicated by septic shock, and one with concomitant cryoglobulinemia renal injury. Compared to the rest of our cohort, TTP patients presented **less digestive signs (p = 0.01), less severe renal involvement (p < 0.0001) and more neurological signs (p= 0.001)**.

In CM-HUS patients, cardiac involvement was frequent and occurred in almost half of patients (46%). There were digestive signs in 17.6% of cases, but neurological involvement was rare (6%). Severe renal involvement was frequent and occurred in 70.6% of patients (10 patients required dialysis at admission (58.8%)). Compared to the rest of our cohort, CM-HUS patients presented **more severe renal involvement (p < 0.0001) (Table 1)**.

Biological presentation at admission:

Median haemoglobin was 8.1 g/dl (6.8-9.6), with a median reticulocyt count at 77 G/L (58-120), a median platelet count at 24 G/L (12.3-59.8), and a median LDH level at 4.5 times (2.7-7) upper limit of normal (ULN). Median troponin level was 2.5 ULN (1-7.5), and median creatinine level was 147.5 μ mol/L (85.3-309.5).

TTP group presented a **significant lower platelet ($p < 0.0001$) count with a higher reticulocyt number ($p = 0.002$), a significant lower level of creatinine ($p < 0.0001$), a lower ratio Pu/Cu ($p = 0.03$) and a significant higher troponin level ($p=0.03$)** with no difference in haemoglobin (0.84) or LDH level ($p = 0.74$) (**Table 1**). A titer of AAN $\geq 1/160$ was found in 14 patients (16%), it was not significantly higher in TTP group ($p=0.87$). As a definition criteria, in TTP patients, 100% had ADAMTS13 $< 5\%$; 22 patients had a positive anti-ADAMTS13 IgG (55%) and 24 (60%) with an ADAMTS13 inhibitory activity. 8 (20%) patients had no positive anti-ADAMTS13 IgG and no ADAMTS13 inhibitory activity (but presented activity $> 15\%$ at clinical remission).

CM-HUS patients presented a **higher platelet count ($p < 0.0001$), reticulocyt count ($p = 0.0009$), creatinine level ($p < 0.0001$) and ratio Pu/Cu ($p = 0.003$)** compared to others TMA features (**Table 1**) with no difference in haemoglobin (0.39), LDH level ($p = 0.7$) or troponin level ($p=0.35$). Among, 11 available data, 100% of CM-HUS had positive Pu/Cu. Genetic testing results of 14 patients are described in **Table 2** (3 patients genetic background is still being analyzed). At the admission, 3 patients had already a known diagnosis of CM-HUS. A complement gene abnormality was found in 10 patients (71%). **Mutations was found in MCP gene (35.7%), C3 gene (14.3%), and CFH gene alone or associated with CFI mutation (14.3%), and CFB gene (7.1%).** No abnormalities were found for 4 patients (28.6%). Significance of the 3 rare variants upon MCP, C3 and CFB gene respectively was not known. Among patients with CM-HUS associated with pregnancy, it was found 4 complement abnormalities (44%), two ongoing screening, and 3 without abnormality (**Table 2**).

Outcome of TTP patients:

First line treatment:

Five patients had initially a misdiagnosis at admission (12.5%) as leptospirosis (n=1), immune thrombocytopenia (n=1) and Evans syndrome (n=3).

At the acute phase, 34 patients were treated by plasma exchange (PE) (85%) with a median number of 10 (5.5-16). PE were associated with corticosteroids alone in 13 patients (32.5%), with **Rituximab and corticosteroids in 19 patients (47.5%)**, with Cyclosporin and corticosteroids in 1 patient (2.5%) and with an association of Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in 1 patient because of association with type 1 cryoglobulinemia and systemic vasculitis (2.5%).

Among the 6 patients who were not treated, by PE, 1 patient was treated by corticosteroids and intravenous immunoglobulin, 1 patient was treated with Rituximab and corticosteroids and **4 patients did not received any specific treatment (10%) because delayed diagnosis and death occurrence before start of PE in 3 patients and spontaneous clinical remission in one (Table 3)**.

Demographic, clinical and biological data between the two groups of TTP patients were presented in **Table 4**, one group receiving immunosuppressive therapy (Rituximab or Cyclosporin) as first line treatment, and one no receiving immunosuppressive therapy other than corticosteroids. There was no significant difference between the two groups in term of clinical or biological presentation at admission, no difference in term of positivity or not of anti-ADAMTS13 IgG and ADAMTS13 inhibitor activity (**Table 4**).

Outcome, maintenance therapy and clinical relapse:

Median follow-up was 25 months (7.5-36). **Death occurred in 20% of patients**. Four patients died before initiation of plasma exchange (50%), 4 patients died despite maximal treatment because of refractory TTP (50%). Patients who did not survived were **older (p = 0.04), with higher reticulocyt count (p = 0.002), and higher LDH level (p = 0.007)**. There was no significant difference in term of neurological, cardiac and renal involvement (**Table 5**). Platelet recovery occurred in remission patients with a median of 10 days (7-16.8) and clinical relapse occurred in only 3 patients (9.4%). Immunotherapy group presented a **significant higher number of days for platelet recovery** than no immunotherapy group (**p=0.001**) with no difference in term of clinical relapse (p=0.6) (**Table 4**).

Thirteen patients had maintenance therapies (40.6%) mostly because of persisting low ADAMTS 13 activity; 7 with Rituximab (53.8%), 5 with anti-calcineurin inhibitors (38.5%) and one with other therapy (7.7%). At the last follow-up, median creatinine level was

77 μ mol/L (62.5-87), there was no case of chronic kidney disease. Among 22 available data, only one patient had residual pathologic Pu/Cu \geq 0.3 g/g (4.3%) (**Table 3**).

Outcome of CM-HUS patients:

First line treatment:

Fourteen patients over 17 were treated by PE (82.4%) with a median number of 6 (3-8). Eculizumab was used in 13 patients (76.5%): after PE for 10 patients (58.8%), and as first line therapy in 3 patients (17.6%). 11 patients received corticosteroids in association with PE and/or Eculizumab (65%) (**Table 3**).

Outcome, maintenance therapy and clinical relapse:

Median follow-up was 20.5 months (6.5-45.8). **No patient died during follow-up.** Platelet recovery occurred with a median of 7 days (3.8-9.3) in remission patients. Ten of the 13 patients treated by Eculizumab (77%), stopped treatment (they had all recovered a normal renal function and had negative Pu/Cu) (**Table 3**).

Among 14 patients without maintenance therapy (initially treated or not with Eculizumab), clinical relapse occurred in 5 patients (29.4%). Relapse occurred in 4 patients initially treated by Eculizumab (40%) mainly in the few months following Eculizumab stop. All relapsing patients had an identified mutation of the complement alternative pathway (100%), and most had already presented relapsing episodes of HUS (80%) (**Table 6**).

Nine patients presented no clinical relapse; all had no past history of relapsing episode of HUS. Among them, follow-up lasted more than one year after HUS episode or after Eculizumab stop for 6 patients (67%). Four had identified complement alternative pathway abnormalities (44%); two mutations of MCP, and two rare variants of indeterminate significance (**Table 7**).

3 patients were treated by maintenance Eculizumab (17.6%), and none presented relapse.

At last follow-up median creatinine level was 76.5 μ mol/L (62-89.3). Chronic kidney disease occurred in 4 patients (26.7%) (1 CKD stage 2, 2 CKD stage 3 and 1 CKD stage 5), among them one required long-term dialysis (6.7%). This latter patient received Eculizumab later,

more than 1 month after HUS episode and start of dialysis. Among 15 available data, one patient presented residual pathologic Pu/Cu at last follow-up (7.1%) (Table 3).

Predicting factor at admission for TTP diagnostic:

We compared patients who developed TTP to those who developed others TMA features by univariate analysis. In univariate analysis, less digestive sign ($p=0.01$), more neurological involvement ($p=0.001$), and less renal involvement ($p<0.0001$) were significantly observed in TTP patients at admission. Also, a lower platelet count ($p < 0.0001$), a lower creatinine level ($p < 0.0001$) and a reticulocysts count ≥ 100 G/L ($p = 0.002$) were significantly associated with TTP patients. We decided to integrate **platelet count, creatinine level, reticulocysts count and neurological involvement** as TTP predicting factors at admission.

We initially defined cut-off value of platelet count and creatinine level for TTP diagnosis using Receiver Operating Curve (ROC). Regarding results, we defined a cut-off value for **platelet count of 20 G/L (Figure 2)**. Then, we defined a cut-off value for **creatinine level of 200 μ mol/L (Figure 3)**.

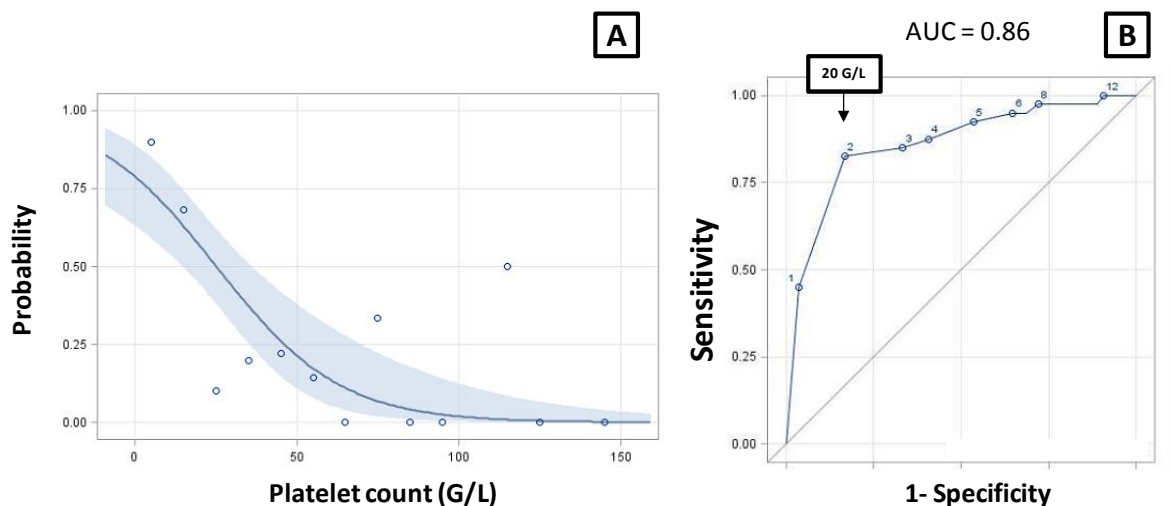


Figure 2: Determination of platelet count cut-off for TTP diagnostic.

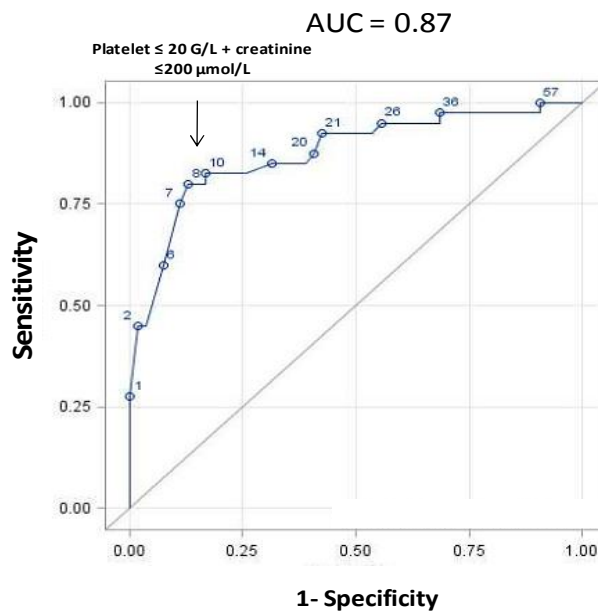


Figure 3: Determination of platelet count and creatinine level cut-off for TTP diagnosis.

Finally, three variables were selected in multivariate analysis: creatinine level \leq 200 μ mol/L, platelet count \leq 20 G/L and presence of neurological signs (**Table 8**).

First purpose was to predict TTP with **a high sensibility and a high negative predictive value** to decrease risk of false negative results. At least presence of 1 criteria among platelet count \leq 20 G/L or creatinine level \leq 200 μ mol/L was associated with **a 95% sensitivity** (95% CI, 83.5%-99.1%) , a 48% specificity (95% CI, 35%-61%), a 58% positive predictive value (95% CI, 46%-69%) and **a 93% negative predictive value** (95% CI, 77%-99%). In our cohort, using presence of one of these criteria, two TTP patients (5%) was not be diagnose as TTP, because of severe renal involvement.

To improve sensitivity and negative predictive value, we decided to add presence of neurological signs as criteria. One of these criteria among platelet count \leq 20 G/L, creatinine level \leq 200 μ mol/L or presence of neurological signs **improve sensitivity at 97.5% (95% CI, 87%-100%) and negative predictive value at 95% (95% CI, 76%-100%)** but decreases specificity at 35% (95% CI, 24%-49%) and increase largely false positive rates.

So, creatinine $>$ 200 μ mol/L and platelet count $>$ 20 G/L are the two best criterions to eliminate TTP while maintaining a correct specificity of the test.

Second purpose was to predict TTP with a **high specificity and a high positive predictive value** to decrease risk of false positive results. Presence of the 2 criterions platelet count \leq 20G/L and creatinine level \leq 200 μ mol/L was associated with a 75% sensitivity (95% CI, 60-86%), a **91% specificity** (95% CI, 80-96%), a **86% positive predictive value** (95% CI, 71-94%) and a 83% negative predictive value (95% CI, 72-91%)

To improve specificity and positive predictive value, we add presence of neurological signs. Association of these three criterions **improve specificity at 100% (95% CI, 93-100%) and positive predictive value at 100% (95% CI, 74-100%)** but decrease sensitivity at 27.5% (95% CI, 16-43%) and test performance (AUROC (area under ROC) platelet count \leq 20G/L and creatinine level \leq 200 μ mol/L = 0.83 >>> AUROC platelet count \leq 20G/L and creatinine level \leq 200 μ mol/L and neurological signs = 0.69) and increase largely false negative rates.

So platelet count \leq 20 G/L and creatinine level \leq 200 μ mol/L are the best criterions to positively diagnose TTP while maintaining a correct sensitivity of the test.

Focus on clinical presentation:

TTP with moderate sign of TMA:

Here we describe 3 cases of acquired TTP with neurological signs at admission associated with incomplete or moderate features of biological TMA, which can delay diagnosis and treatment (**Table 8**).

Patient A was a 43 years old woman. She was admitted at our hospital with a feature of ischemic cerebral stroke with strong headache, left hemiparesia and left central facial paralysis. She had no cardiovascular risk and no past medical history. MRI confirmed ischemic lesions in multiples cerebral localisations (middle cerebral artery (MCA), occipital and frontal territory). At the admission, she had a thrombocytopenia at 44 G/L with moderate anemia at 10.4 g/dl. Hemolysis markers were discrete with normal haptoglobin, LDH levels inferior to 2 times of ULN and negative schistocyt. The association of ischemic event and profound and persisting thrombocytopenia (nadir of 28 G/L) led to assess ADAMTS 13 activity which was undetectable (< 5%) with high level of anti-ADAMTS13 IgG (632 U/L) and a positive inhibitory activity. Plasma exchange associated with corticosteroids at 1mg/kg

a day, were started rapidly. Clinical remission was obtained with 22 plasma exchanges and the need of 3 perfusions of Rituximab (day 1, 4 and 15). Despite, ADAMTS13 activity remained undetectable, for which we introduced an anti-calcineurin maintenance treatment. In fact, before this episode, she had no past medical history of TMA, but since eleven months she presented a profound and variable isolated thrombocytopenia probably correlated with TTP.

Patient B was a 33 year old man with no past medical history. He was admitted to our hospital with a feature of ischemic cerebral stroke associated with severe ataxia and diplopia. He had presented two resolving cerebral ischemic episodes two and one weeks before. MRI confirmed cerebellum ischemic lesions. At admission, it was found a thrombocytopenia at 80 G/L without anaemia. Hemolysis markers were absent with normal haptoglobin, normal LDH level, normal bilirubin and negative schistocyte. As a persisting thrombocytopenia occurred, with apparition of positive schistocytes, an ADAMTS 13 activity was performed, and was undetectable (< 5%) with positive anti-ADAMTS13 IgG (38 U/L) and positive inhibitory activity. Plasma exchange associated with corticosteroids at 1mg/kg a day, were started 5 days after stroke. Clinical remission and normal ADAMTS13 activity was obtained with 8 PE with no need of Rituximab perfusion for acute or maintenance therapy.

Patient C was a 67 years old man with a medical past history say as “Moschowitz syndrome” at the age of around 30 years old. Since then he had no others episodes and no treatment or follow-up. He was admitted to our hospital for an acute episode of right hemiparesia and aphasia, preceded by a transient ischemic attack 3 months ago. MRI confirmed presence of multiples ischemic lesions (MCA, posterior and cerebellum territory). At the admission, it was found a moderate thrombocytopenia at 113 G/L without anaemia. Hemolysis markers were not assessed at this time. This episode was related 6 months later to an acquired TTP episode with an undetectable ADAMTS13 activity (< 5%) with positive anti-ADAMTS13 IgG (93 U/L) and a positive inhibitory activity. Clinical remission was obtained spontaneously, but ADAMTS13 activity remained undetectable. So, a maintenance treatment by Rituximab was initiated. Interestingly, before this episode blood analyses were performed regularly with follow-up of platelets and LDH levels. Thrombocytopenia appears to be profound associated with an increase of LDH levels a few months before occurrence of ischemic signs. But the day of stroke, thrombocytopenia was moderate, and the diagnosis was delayed (**Figure 4**).

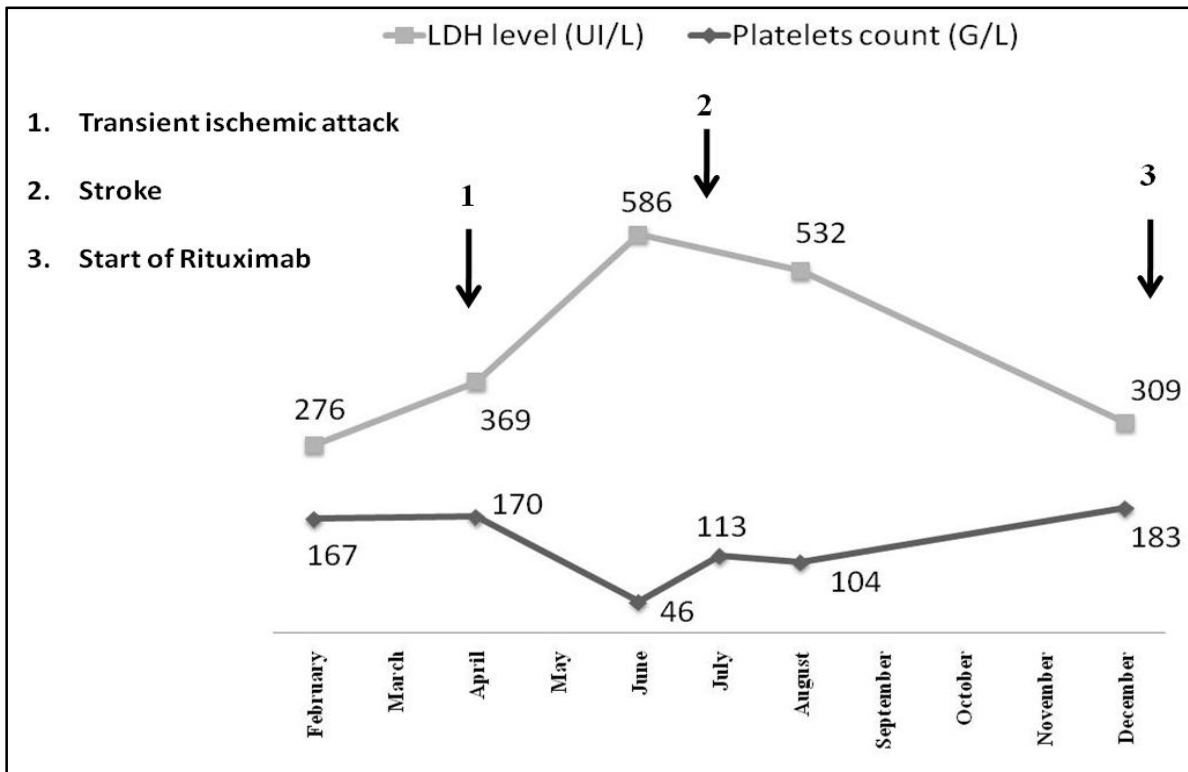


Figure 4: Follow-up of platelets and LDH levels of patient 3.
 LDH, lactate deshydrogenase: UNL = 248 U/L

Features of “pseudo-TMA”:

Here we describe 2 cases of folic acid and vitamin B12 deficiency with features of “pseudo-TMA” mimicking others TMA features (**Table 9**).

Patient D was a 43 years old man. He was admitted at our hospital with a feature of acute diarrhea and asthenia. Blood analyses found profound no regenerative anaemia at 2.3 g/dl (reticulocysts count = 7.5 G/L), without macrocytosis (MCV =86.4 μ) associated with moderate thrombocytopenia at 96 G/L and high hemolysis markers (increase LDH levels at 14 times ULN, undetectable haptoglobin and 1.2% of schistocytes). Kidney function was normal. Finally a folic acid deficiency was found (2.1nmol/L) and myelogram confirmed the diagnosis, and the correction of deficiency permitted correction of “pseudo-TMA” features. The low MCV was explained by a thalassemia trait.

Patient E was a 35 years old woman. She presented, at 27 weeks and 4 days of amenorrhea, with a feature of oedema, arterial hypertension associated with a severe intrauterine growth

retardation (< 5th percentile). Blood analyses found moderate anaemia at 10.8 g/dl (reticulocyt count=69 G/L) with macrocytosis (MCV =103) and thrombocytopenia at 82 G/L associated with moderate hemolysis signs (LDH levels at 1.5 ULN, undetectable haptoglobin but no schistocyte). Hepatic analyse was normal. (ASAT=38 U/L, ALAT=29 U/L). Creatinine level was increased at 102µmol/L with positive Pu/Cu at 0.4 g/g. Cesarean section was done in emergency, but after delivery it was observed persisting TMA features. Finally, a vitamin B12 deficiency was found (101 ng/L), and correction allowed disappearance of “pseudo-TMA” features.

Discussion:

Incidence of TMA in our cohort:

In our study, between January 2011 and January 2017, our TMA competence center had managed 94 patients with features of acute TMA. Among them 42.5% had a diagnostic of acquired TTP, 0% had hereditary TTP, 18.1% had CM-HUS, 18.1% had IA-HUS, and 21.3% had secondary TMA. Frequency of TTP among all diagnostic of TMA (42.5%) in our cohort is higher than others studies. Indeed reported frequency varied from 19% to 31% in French, Japanese or Korean TTP cohort (13–15). Explanations can be a better knowledge and diagnosis of TTP patients these few years, and probably linked to exclusion in our study of some TMA patients as hematopoietic stem cells TMA or all TMA cases for whom management was not been referred to our TMA competence center. During the area of interest, there was no case of hereditary TTP. This is concordant with a rare reported hereditary TTP frequency evaluated inferior to 5% in different cohorts (13,15).

Infections associated with TTP:

Infections were a frequent condition associated with TMA (36%) mostly in acquired TTP (27.5%). This is consistent with data from *Morgand and al.* who reported that infections appeared in 41% of cases, mostly involving digestive tract, oral sphere, urinary tract and lungs infections, with Bacille Gram Negative (BGN) agent in 30% of cases (16). Also, *Mariotte and al.* reported that infections (12%) were the most condition associated with TTP in the French TTP cohort (13). Notably, it have been shown that polymorphisms in TLR-9 gene may represent risk factors for TTP (16).

Auto-immune disease associated with TTP:

Auto-immune disease associated with TTP in our cohort appeared to be around 15%, and it seems to be lower than previously reported. Indeed, *Coppo and al.* reported various autoimmune manifestations associated with TTP in 32.2% of cases with a 22% rate of positive ANA. Also, they reported that ANA positivity was a strong criteria to differentiate TTP from other TMA (4). *Roriz and al.* reported 9.9% of autoimmune disease associated with TTP but also with a higher frequency of positive ANA (37.9%) (17). But, in our study positive ANA rate was lower (15%) and was not significantly different between TTP and others TMA (p=0.87).

Clinical and biological characteristics at presentation:

TTP occurred mainly in women (65%) with a median age of 45 years old. Clinical presentation was associated with significantly less digestive signs (22.5%), less severe renal involvement (5%) and more neurological signs (45%). On biological data, TTP was associated with a significant lower platelet count, a lower creatinine level and a higher reticulocyt count. These clinical and laboratory data are concordant with previous report (9,13,18). In our study, neurological involvement appeared in 45% of TTP, which is lower than previously reported, between 50% and 61% in different studies (9,13,19) and it was significantly associated with TTP which was not reported by previous data (9,19). This can be related to the fact that we collected only objective neurological symptoms confirming by MRI results if it was available, while others studies include subjective sign as “headache”. Also, we reported a rare severe renal involvement (5%) associated with a significant lower creatinine level, concordant with previous studies (4,9,19). But, recently *Zafrani and al.* reported in the French TTP cohort that kidney involvement was not so rare (58.7% of cases) with need of renal replacement therapy in 25.9% (20). This difference can be explain first by a intensive care unit (ICU) recruitment of TTP patients with 61.1% of more than one cause associated with acute kidney injury, and second by a higher level of autoimmune disease associated with TTP (32.6%) with 14.8% of glomerulopathy.

In another hand, CM-HUS occurred in younger women (82%) with a median age of 26 years old, mainly during pregnancy (64%) and mostly during the first pregnancy (77.8%) and in the post-partum area (88.9%) which is concordant with data reported by *Fakhouri and al.* concerning pregnancy associated HUS (P-HUS). For long times, P-HUS were considered as

secondary HUS, but recently it appeared that it was a subtype of CM-HUS with the same rate of complement mutation (86%, concerns mostly CFH mutations), the same poorer prognosis (76% of end stage renal disease (ESRD)) and the same physiopathology (21). At clinical presentation severe renal involvement were higher (70.6%) which is concordant with data reported by *Fremaux-bacchi and al.* with 81% of patients requiring dialysis at admission (22). Same results were reported by *Fakhouri and al.* concerning severe renal involvement at admission in P-HUS patients (21).

Treatment and outcome of TTP:

Froissart and al. reported in 2012, that adults with severe TTP who responded poorly to PE and who were treated with Rituximab had shorter overall treatment duration and reduced one year relapse rate than historical controls (5). In our study, around a half of TTP patients required Rituximab in first line treatment in association with PE, and it was associated with a significant higher number of days for platelet recovery ($p=0.001$) and no difference in term of clinical relapse ($p=0.6$). This is concordant with the fact that in our study Rituximab was used in case of no or less response to PE, leading to an increase of treatment duration. Clinical relapse is not significantly different between the two groups, first probably because of a low rate of clinical relapse in our cohort, and second, because of use of Rituximab as maintenance therapy based on ADAMTS13 measurement, before occurrence of clinical signs of relapse.

Hie and al. reported a persistent undetectable ADAMTS13 after TTP episode in 33% of cases, and occurrence of undetectable ADAMTS13 during follow-up in 67% of cases (23). Indeed, in our study 40.6% of surviving patients had a maintenance therapy based on undetectable ADAMTS13 level, and use of pre-emptive Rituximab during follow-up is related with a clinical relapse rate of 10%, while *Roriz and al.* reported a rate of 38.1% of clinical relapse before area of pre-emptive treatment (17).

Also, the question of starting Rituximab concomitantly with PE is often asked. Our study confirmed that it will lead to over-treat around of 50% of patients as previous reported as half of patient presented remission with PE and corticosteroid only (5,24). At admission, we did not found significant criteria to predict need or not of Rituximab as first line therapy, as previously reported (5).

Mortality rate in our TTP cohort (20%) was higher than reported in the French TTP cohort (17,25). Our study occurred during area of Rituximab, but it did not seem to improve patients survival. Indeed, a half of death occurred before start of PE and a half because of refractory

TTP. As proposed by *Froissart and al.* Rituximab efficiency may take some time to occur, and consequently, may fail to prevent early death or deterioration in patients with a particularly severe initial presentation at diagnosis (5).

In our study, mortality seems to be associated with an older age, a higher reticulocytes count and a higher LDH level, also reported by *Benhamou and al.*(25). Cerebral and/or renal involvement did not appear to be associated with death. More, increase of troponin level occurred in 70.3% of cases, but it was not associated with mortality contrary as previously reported (26). These differences could be explained by our small number of patients. Nevertheless, these data confirmed that TTP is still a life threatening disease even use of Rituximab therapy as first line or maintenance therapy. Fifty percent of death, occurred before start of PE, enhancing the necessity of starting PE as soon as TTP diagnosis is suspected.

Treatment and outcome of CM-HUS:

Our study occurred during area of complement inhibitor therapy, and 76.5% of our CM-HUS patients received Eculizumab. During follow-up, it was stopped in 77% of patients with normal kidney function and no residual proteinuria. In literature, before era of Eculizumab, risk of relapse in CM-HUS was around 40% mainly in the first year following HUS episode (27). In the era of Eculizumab, relapse occurred in 31% of cases after stop, again mostly during the first year (10). Our study confirmed these data with a rate of clinical relapse of around 30% (40% in patients initially treated by Eculizumab) mainly in the few months following Eculizumab stop or HUS episode. All relapsing patients had an identified complement mutation (100%), and most had already presented relapsing episodes of HUS (80%). *Fakhouri and al.* also reported these data with occurrence of clinical relapse after Eculizumab stop, mostly in presence of CFH (73%) and MCP mutations (50%), but zero in absence of rare variant. Like in our cohort, a history of HUS relapse before use of eculizumab was more frequently noted in relapsers (50%), but relapsers had more frequently identified complement variants (10). In our cohort, severe renal involvement occurred in 70.6% of patients, but at the last follow-up only 6.7% required renal replacement therapy. These confirmed results from *Fakhouri and al.* who reported that use of Eculizumab permitted to discontinue dialysis in 79% of patients after 26 weeks of treatments (7) while before era of Eculizumab, 56% of patients reached to end stage renal disease (ESRD) in the first year after HUS episode (22,27). Despite still occurrence of a high rate (40%) of clinical relapse after Eculizumab stop, renal outcome was greater in our study at the last follow-up than described in historical cohorts. This result is probably permitted by a close follow-up of these patients

and a prompt resuming of Eculizumab for early-diagnosed relapses. Use of urinary dipstix to detect proteinuria is very convenient for self-survey in this setting as glomerular involvement is a constant feature in HUS (10,29).

Contrary to TTP, no patient died during follow-up in our cohort. This is concordant with previous data in adults HUS cohort which relate a mortality rate at 1 year of 0.8% (22). Also, in our cohort, CM-HUS patients were younger probably with less comorbidities, with more severe renal involvement but with less other organs involvement than TTP patients.

Earlier predictive factors:

TTP is still a life threatening disease and improvement of survival requires a better and earlier initial recognition and treatment of TTP patients. The main purpose is not misdiagnosis TTP and delay start of vital treatment.

We reported in our study that association of platelet count > 20 G/L and creatinin level > 200 $\mu\text{mol/L}$ were the two best criterions to rule out TTP diagnosis (95% in our cohort). That comfort results of *Coppo and al.* who reported that combination of platelet count ≤ 30 G/L and creatinine level $\leq 200\mu\text{mol/L}$ had the stronger association with a severe ADAMTS13 deficiency (9). Some cases of TTP can be missed (5% in our cohort), notably rare TTP cases associated with severe renal involvement. Indeed, *Zafrani and al.* reported recently further cases of acquired TTP associated with severe acute injury mostly associated with autoimmune disease or other causes of kidney injury, in a intensive care unit (20). In our cohort, two cases presented severe renal involvement, one in a context of type 1 cryoglobulinemia, and one in a context of obstructive acute pyelonephritis complicated by septic shock. Presence of neurological signs should be considered TTP diagnosis in that case.

Otherwise another TMA can be suspected: IA-HUS is suggested in presence of bloody or not diarrhea in an epidemiological context, mostly in case of shigatoxine positivity PCR on rectal swab, secondary TMA occurs in particular context mostly evident (drugs, cancer ...), but sometimes some diagnosis can be more difficult (scleroderma renal crisis, cortical necrosis...). It is important in the setting of TMA feature with absence of reticulocytosis and presence of macrocytosis, to suggest pseudo-TMA diagnosis secondary to vitamin B12 or B9 deficiency (30). In all others cases, CM-HUS can be suggested mostly on young women, with personal or familial history of HUS, in post-partum area. Then, Eculizumab treatment should be discussed (7). But the clinician should be aware of TMA due to severe post-partum haemorrhage with use of tranexamic acid which can lead to similar feature with or without disseminated intravascular coagulation (DIVC) (31).

In platelet count ≤ 20 G/L or creatinine level ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$, plasma exchange need to be started immediately to avoid treatment delay of TTP cases. Some TTP can be associated with moderate hemolysis as described in atypical presentation, or with severe renal involvement in case of autoimmune disease or others associated causes of kidney injury (20). In area of targeted therapies as Caplacizumab in TTP, faster recognition of TTP patients is of interest. Platelet count ≤ 20 G/L and creatinine level $\leq 200\mu\text{mol/L}$ were the two best criteria to diagnose positively TTP (75% in our cohort). Presence of neurological signs enhance TTP diagnosis (27.5% in our cohort), and in these patients targeted therapies should be considered. Also, some HUS patients as CM-HUS or IA-HUS can be presented with moderate renal involvement and severe thrombocytopenia. In that case, use of Pu/Cu ratio could be interesting to differentiate TTP and HUS where glomerular injury is constant. So, a negative Pu/Cu ratio could strongly eliminate HUS. But, tubular and also glomerular injury can occur in TTP as reported by *Zafrani and al.*, and a positive even nephrotic proteinuria did not eliminate TTP (20). Our collecting urinary data was incomplete to conclude, and major prospective studies are needed to confirmed usefulness of Pu/Cu ratio, and also of albuminuria/creatinuria (Alb/Cu) ratio to distinct glomerular lesions from hemoglobinuria for exemple.

This algorithm is resumed in **Figure 6**.

Limits of our study:

Our study had some limitations. First, it was a retrospective study about a very low number of patients from a single center. So, our results need to be confirmed in prospective study with a higher number of subjects. Nevertheless, collecting data are exhaustive with few missing biological data except from urinary sample collection. It is the first study conducted to estimate activity of our TMA competence center over several years in terms of initial management and long-term outcome of TMA patients, especially primitive TMA: CM-HUS and TTP patients.

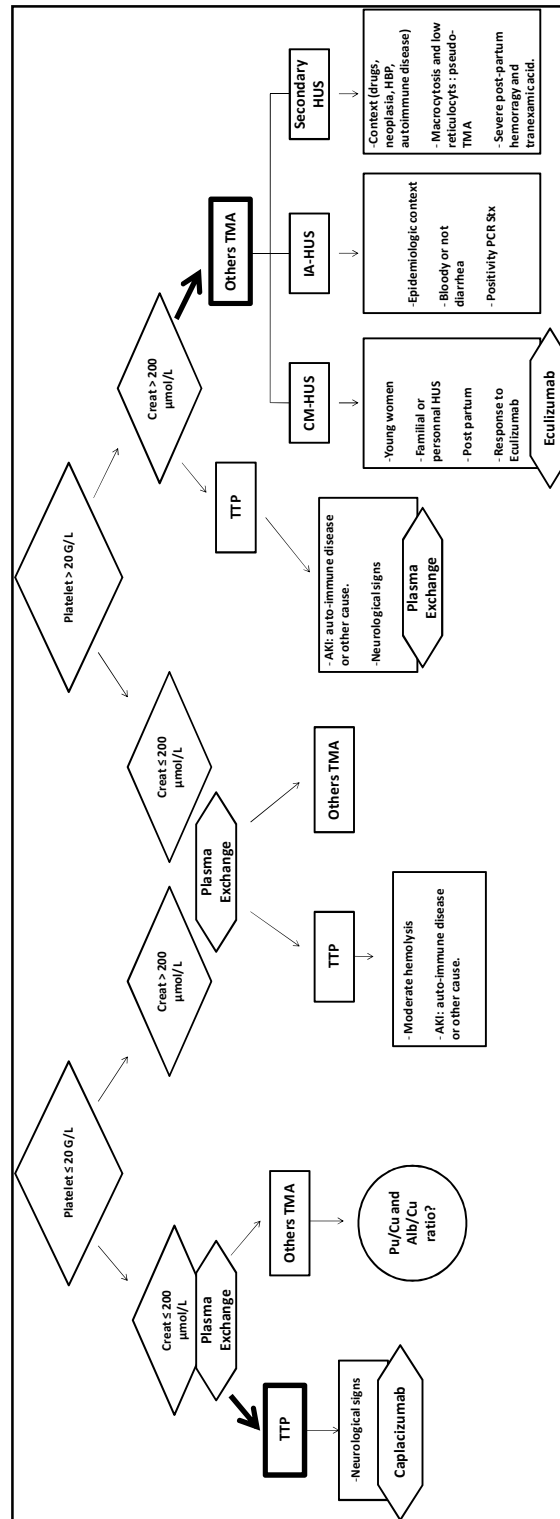


Figure 5: TTP diagnosis using platelet count and creatinine level criteria

Association of creatinine level $> 200\mu\text{mol/L}$ and platelet count $> 20\text{ G/L}$ permitted to rule out TTP diagnosis in almost 100% of cases. Neurological signs should be considered TTP diagnosis with severe renal involvement. Association of creatinine level $\leq 200\mu\text{mol/L}$ and platelet count $\leq 20\text{ G/L}$ permitted positive diagnosis of TTP mostly in case of neurological involvement. In these settings, use of Pu/Cu and Alb/Cu ratio should be interesting to differentiate HUS from TTP. In other rarer cases, TTP could appear in case of moderate thrombocytopenia mostly in neurological atypical presentations or in case or severe renal involvement.

TMA; thrombotic microangiopathy, HUS; haemolytic and uremic syndrome, CM-HUS; complement mediated HUS, IA-HUS; Infection associated HUS, TTP; thrombotic thrombocytopenic purpura, Pu/Cu; Proteinuria/creatinuria, Alb/Cu; Albuminuria/creatinuria, AKI; Acute kidney injury, Stx; Shigatoxin, HBP; High blood pressure.

In conclusion, this study confirmed that over the few several years, in the South West of France, TMA patients are close in population and outcome to the national French cohort. In TTP management, our results confirmed that Rituximab as first line therapy should be reserved to refractory TTP or exacerbation episodes and follow-up of ADAMTS13 activity and use of maintenance therapy is a good strategy to decrease clinical relapse rate and probably also morbidity. Concerning CM-HUS cohort, we confirmed that Eculizumab is associated with a better renal outcome even in case of relapse after Eculizumab discontinuation. Eculizumab stop should be done along with a close follow-up and patient education on albuminuria self-survey, mostly ones with an identified mutation at higher risk of relapse. Improvement of survival requires a better and earlier initial recognition and treatment of TTP patients. Creatinine level $> 200\mu\text{mol/L}$ and platelet count $> 20 \text{ G/L}$ permitted to eliminate TTP in almost 100% of cases. Presence of neurologic signs, reinforce the start of plasma-exchange as it drives to TTP very likely. In case of moderate renal involvement, it should be interesting to evaluate Pu/Cu ratio to differentiate HUS from TTP.

Illustrations:

Table 1 : Clinical characteristics of patients at admission according to diagnosis.

	Available data N=94	TTP N=40	CM-HUS N = 17	IA-HUS N = 17	Secondary TMA N = 20	Total N=94	TTP vs others	CM- HUS vs others
<i>Age (years)</i>	94	45 (35.5-58)	26 (22-31)	49 (37-66)	57 (35.3-67)	43.5 (30.3-62)	0.77	< 0.0001
<i>Female</i>	94	26 (65%)	14 (82%)	12 (70.6%)	12 (70.6%)	64 (68%)	0.58	0.16
<i>Autoimmuned isease</i>	94	6 (15%)	5 (29%)	0 (0%)	3 (17.6%)	14 (14.9%)	0.98	0.12
<i>History of TMA</i>	94	4 (10%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (8.5%)	0.94	0.03
<i>Fever</i>	93	6 (15%)	2 (12%)	2 (12.5%)	2 (11.8%)	12 (13%)	0.6	1
<i>Digestive signs</i>	94	9 (22.5%)	3 (17.6%)	17 (100%)	6 (35%)	35 (37%)	0.01	0.06
<i>Neurological signs</i>	94	18 (45%)	1 (6%)	7 (58.3%)	3 (17.6%)	29 (31%)	0.001	0.2
<i>Cardiac involvement</i>	80	26 (70.3%)	6 (46%)	3 (21.4%)	12 (75%)	47 (58.8%)	0.07	0.28
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	94	8.3 (7.1-10.1)	8.4 (7.7-9.3)	8.1 (7.1-9.1)	7.45 (6.4-9.5)	8.1 (6.8-9.6)	0.84	0.39
<i>Platelets (G/L)</i>	94	11.5 (8-16.3)	55 (30-90)	36 (24-86)	55 (26-83.3)	24 (12.3-59.8)	< 0.0001	< 0.0001
<i>Reticulocyt s ≥ 100 G/L</i>	89	20 (51.3%)	0 (0%)	2 (2.2%)	8 (9%)	30(34%)	0.003	0.0009
<i>Troponin levels(ULN)</i>	80	3.6 (1-14)	1 (1-3)	1 (1-1)	3 (1.2-5.3)	2.5 (1-7.5)	0.03	0.35
<i>LDH (ULN)</i>	87	4.55 (2.9-6.8)	5 (2-10.4)	4.5 (3.5-10)	4.5 (2.9-5.8)	4.5 (2.7-7)	0.74	0.7
<i>Schistocytes (%)</i>	92	2.5 (1.5-3.7)	2 (1.2-3)	1 (0.45-3.25)	2.5 (1.5-4.2)	2.4 (1.2-3.6)	0.4	0.51
<i>Creatinine (μmol/L)</i>	94	97(72-143)	327 (237-493)	215 (152-377)	140 (102.8-289.3)	147.5 (85.3-309.5)	< 0.0001	< 0.0001
<i>Pu/Cu (g/g)</i>	57	1.25 (1-3)	4 (2.6-5.9)	2 (1.7-3.2)	1.42 (0.5-5.7)	2 (1.1-4.7)	0.03	0.003
<i>AKI stage 3</i>	94	2 (5%)	12 (70.6%)	8 (47%)	6 (35%)	28 (30%)	< 0.0001	< 0.0001
<i>ANA ≥ 1/160</i>	87	6 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (50%)	14 (16%)	0.87	0.11

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura ; HUS, haemolytic and uremic syndrome; CM-HUS, complement mediated HUS; IA-HUS, infection associated HUS, TMA, thrombotic microangiopathy; LDH, lactate dehydrogenase; Pu, proteinuria; Cu, creatinuria; AKI, acute kidney injury; ANA, antinuclear antibodies. Quantitative values are expressed as mean (Interquartile). Qualitative values are expressed as total number (percentage). Available data are specified in the left column.

Table 2 : Genetic analyzes of CM-HUS patients.

Genetic analyse	
N=14	
MCP abnormalities	5 (35.7%)
<i>Heterozygote mutation</i>	<i>4</i>
<i>Rare variant</i>	<i>1</i>
C3 abnormalities	2 (14.3%)
<i>Mutation</i>	<i>1</i>
<i>Rare variant</i>	<i>1</i>
CFH abnormalities	2 (14.3%)
<i>Deletion</i>	<i>1</i>
<i>Mutation CFH+CFI</i>	<i>1</i>
CFB abnormalities	1 (7.1%)
<i>Rare homozygote variant</i>	<i>1</i>
No abnormalities	4 (28.6%)

Qualitative values are expressed as total number (percentage).

Table 3 : Outcome of TTP and CM-HUS patients.

	Available data N=57	TTP N=40	CM-HUS N=17
Follow-up (months)	48	25 (7.5-36)	20.5 (6.5-45.8)
First line treatment:			
<i>Number of PE</i>	56	10 (5.5-16)	6 (3-8)
<i>Eculizumab</i>	17	0 (0%)	13 (76.5%)
<i>Rituximab</i>	40	20 (50%)	0 (0%)
<i>Corticosteroids</i>	57	36 (90%)	11 (65%)
Outcome:			
<i>Platelets recovery (days)</i>	47	10 (7-16.8)	7 (3.8-9.3)
<i>Death</i>	57	8 (20%)	0 (0%)
<i>Stop Eculizumab</i>	13	-	10 (77%)
<i>Maintenance treatment</i>	49	13 (40.6%)	3 (17.6%)
<i>Clinical relapse</i>	49	3 (9.4%)	5 (29.4%)
Renal function *			
<i>Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)</i>	44	77 (62.5-87)	76.5 (62-89.3)
<i>Decreased GFR ($\leq 60 \text{ ml/min}$)</i>	44	0 (0%)	4 (26.7%)
<i>ESRD requiring dialysis</i>	44	0 (0%)	1 (6.7%)
<i>Ratio Pu/Cu $\geq 0.3\text{g/g}$</i>	37	1 (4.3%)	1 (7.1%)

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura ; HUS, haemolytic and uremic syndrome; CM-HUS, complement mediated HUS; PE, plasma exchange; GFR, glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; Pu, proteinuria; Cu, creatinuria; ANA, antinuclear antibodies. Quantitative values are expressed as mean (Interquartile). Qualitative values are expressed as total number (percentage). Available data are specified in the left column.

*Patients with follow-up ≥ 3 months are included in this analyze.

Table 4 : Characteristics of patients according to use of immunotherapy or not.

	Available data (n=37)	Immunotherapy (n= 19*)	No Immunotherapy (n=18)	P value
<i>Female</i>	37	13 (68.4%)	11(61.1%)	0.74
<i>Age (year)</i>	37	43 (33-50.5)	45.5 (35.3-60.8)	0.59
<i>Autoimmune disease</i>	37	2 (10.5%)	3 (16.7%)	0.66
<i>Fever</i>	37	3 (15.8%)	3 (16.7%)	0.99
<i>Digestive sign</i>	37	4 (21.1%)	5 (27.8%)	0.71
<i>Neurologic sign</i>	37	11 (57.9%)	5 (27.8%)	0.09
<i>Cardiologic involvement</i>	34	12 (63.2%)	11 (61.1%)	0.99
<i>AKI stage 3</i>	37	0 (0%)	1 (5.6%)	0.49
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	37	9.1 (7.9-10.2)	7.9 (6.7-9.8)	0.29
<i>Platelets level (G/L)</i>	37	11 (8-16)	12.5 (9.5-16.5)	0.69
<i>Reticulocytes (G/L)</i>	36	100 (66-188)	97 (74-124)	0.69
<i>Troponin level (x N)</i>	34	2 (1-9.3)	4 (1.1-16.5)	0.34
<i>LDH levels (x N)</i>	35	3.7 (2.7-5.4)	5.5 (3.7-7.2)	0.14
<i>Creatinin level (μmol/L)</i>	37	95 (70.5-140)	104.5 (70.3-138.8)	0.77
<i>Ratio Pu/Cu (g/g)</i>	22	1.37 (0.9-2.5)	1.3 (1.1-3)	0.9
<i>AAN ≥ 1/160</i>	36	4 (21.1%)	2 (11.1)	0.66
<i>Anti-ADAMTS13 IgG (U/L)</i>	37	47 (0-90)	38 (0-94)	0.99
<i>Positive anti-ADAMTS13 IgG</i>	37	11 (57.9%)	11 (61.1%)	0.99
<i>ADAMTS13 inhibitory activity</i>	35	14 (73.7%)	12 (66.7%)	0.73
<i>Platelet recovery (days)</i>	30	14.5 (11-20.8)	7 (5-7)	0.001
<i>Clinical relapse</i>	36	1 (5.3%)	2 (11.1%)	0.6

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura ; Pu, proteinuria; Cu, creatinuria; ANA, antinuclear antibodies; IgG, immunoglobulin G. Quantitative values are expressed as mean (Interquartile). Qualitative values are expressed as total number (percentage). Available data are specified in the left column.

*Exclusion of three patients: two for whom Rituximab was introduced as first line therapy, and one treated by Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethasone associated with PE.

Table 5 : Characteristic of TTP patients according to survival.

	Available Data	Survivors (N=32)	Non survivors (N=8)	P value
<i>Female</i>	40	23 (71.9%)	3 (37.5%)	0.1
<i>Age (years)</i>	40	44.5 (32-49)	62 (44-67)	0.04
<i>Autoimmune disease</i>	40	6 (18.8%)	0 (0%)	0.3
<i>Fever</i>	40	4 (12.5%)	2 (25%)	0.58
<i>Digestive sign</i>	40	8 (25%)	1(12.5%)	0.66
<i>Neurological sign</i>	40	13 (40.6%)	5 (62.5%)	0.43
<i>Cardiological sign</i>	37	20 (66.7%)	5 (71.4%)	0.99
<i>AKI stage 3</i>	40	2 (6.3%)	0 (0%)	0.99
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	40	8.6 (7-10)	7.9 (6.7-8.3)	0.26
<i>Platelets (G/L)</i>	40	12 (8-17)	12.5 (7.8-14.5)	0.73
<i>Reticulocysts (G/L)</i>	40	77 (65-115)	174.5 (136.5-258)	0.002
<i>Troponin level (x N)</i>	37	3.25 (1-13)	8 (4.1-16.3)	0.37
<i>LDH levels (x N)</i>	39	4 (3-6)	7 (5.6-8.8)	0.007
<i>Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)</i>	40	89 (72-150)	101.5 (87-128)	0.78
<i>Creatinin < 200$\mu\text{mol/L}$</i>	40	28 (87.5%)	7(87.5%)	0.99
<i>Ratio Pu/Cu (g/g)</i>	24	1.85 (1-3)	1.04 (1-1.2)	0.34
<i>AAN \geq 1/160</i>	39	6 (18.8%)	0 (0%)	0.32
<i>Anti-ADAMTS13 IgG (U/L)</i>	37	45 (0-100)	45 (0-74)	0.65
<i>Positive anti-ADAMTS13 IgG</i>	37	18 (56.3%)	5 (62.5%)	0.99
<i>ADAMTS13 inhibitory activity</i>	35	23 (72%)	5 (62.5%)	0.68
<i>Platelets transfusion</i>	40	4 (12.5%)	2 (25%)	0.58

TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura ; Pu, proteinuria; Cu, creatinuria; ANA, antinuclear antibodies; IgG, immunoglobulin G. Quantitative values are expressed as mean (Interquartile). Qualitative values are expressed as total number (percentage). Available data are specified in the left column.

Table 6 : Relapsing patients with CM-HUS.

	Sex	Age (years)	Past medical history of HUS episode	Identified complement mutation	Type of mutation	First line treatment by Eculizumab	Time between Eculizumab stop and relapse (months)
Patient 1	<i>M</i>	<i>26</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Mutation MCP</i>	<i>Yes</i>	<i>8</i>
Patient 2	<i>M</i>	<i>21</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Mutation MCP</i>	<i>No</i>	<i>-</i>
Patient 3	<i>F</i>	<i>19</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Deletion Factor H</i>	<i>Yes</i>	<i>6</i>
Patient 4	<i>F</i>	<i>27</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Mutation C3</i>	<i>Yes</i>	<i>2</i>
Patient 5	<i>F</i>	<i>26</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Mutation Factor H and I</i>	<i>Yes</i>	<i>48</i>

HUS, haemolytic and uremic syndrome.

Table 7 : No relapsing patients with CM-HUS.

	Sex	Age (years)	Past medical history of HUS episode	Identified complement mutation	Type of mutation	First line treatment by Eculizumab
Patient 6	<i>F</i>	<i>19</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>-</i>	<i>Yes</i>
Patient 7	<i>F</i>	<i>37</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Mutation MCP</i>	<i>No</i>
Patient 8	<i>F</i>	<i>26</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>-</i>	<i>Yes</i>
Patient 9	<i>F</i>	<i>42</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Mutation MCP</i>	<i>Yes</i>
Patient 10	<i>F</i>	<i>30</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Rare variant of C3</i>	<i>Yes</i>
Patient 11	<i>F</i>	<i>25</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>-</i>	<i>Yes</i>
Patient 12	<i>M</i>	<i>65</i>	<i>No</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>Yes</i>
Patient 13	<i>F</i>	<i>31</i>	<i>No</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>No</i>
Patient 14	<i>F</i>	<i>17</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Rare variant of MCP</i>	<i>No</i>

HUS, haemolytic and uremic syndrome.

Table 8: Association between patient characteristics and TTP using multivariate analysis.

Patients characteristics	Odds ratio	95% CI	P value
<i>Neurological signs</i>	5.3	1.3-20.8	0.02
<i>Creatinine level ≤ 200µmol/L</i>	7.7	1.9-33.3	0.004
<i>Platelet count ≤ 20 G/L</i>	13.4	3.6-50.0	0.0001
<i>Reticulocysts count ≥ 100 G/L</i>	2.1	0.6-7.1	0.25

Table 9 : Characteristics of 3 TTP patients with moderate sign of TMA.

	<i>Patient A</i>	<i>Patient B</i>	<i>Patient C</i>
Sex	<i>Female</i>	<i>Male</i>	<i>Male</i>
<i>Age (years)</i>	43	33	67
<i>Haemoglobin (g/dl)</i>	10.4	14	12
<i>Platelets level (G/L)</i>	44	80	113
<i>LDH level (xN)</i>	1.8N	1N	ND
<i>Haptoglobin</i>	<i>Dosable</i>	<i>Dosable</i>	ND
<i>Schistocytes</i>	0%	0%	ND

LDH, lactate deshydrogenase; ND, no data.

Table 10 : Characteristics of 2 patients with features of “pseudo-TMA”:

	<i>Patient D</i>	<i>Patient E</i>
Sex	<i>Male</i>	<i>Female</i>
<i>Age (years)</i>	43	35
<i>Haemoglobin (g/dl)</i>	2.3	10.8
<i>Platelets level (G/L)</i>	96	82
<i>LDH level (xN)</i>	14	1.5
<i>Haptoglobine</i>	<i>Undetectable</i>	<i>Undetectable</i>
<i>Schistocytes (%)</i>	1.2	0
<i>Reticulocytes (G/L)</i>	7.5	69
<i>MCV (µ)</i>	86.4	103

LDH, lactate deshydrogenase; MCV, mean corpuscular volume.

References:

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 22 août 2002;347(8):589-600.
2. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 8 août 1991;325(6):398-403.
3. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, 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.* juill 2016;68(1):84-93.
4. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):104-11.
5. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 11 févr 2016;374(6):511-22.
6. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost JTH.* févr 2017;15(2):312-22.
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* mai 2016;3(5):e237-245.
8. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:604-9.
9. Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:631-6.
10. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med.* nov 1952;13(5):567-9.
11. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually Large Plasma Factor VIII: von Willebrand Factor Multimers in Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* décembre 1982;307(23):1432-5.
12. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 15 mai 1996;87(10):4223-34.
13. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lämmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1 mai 1997;89(9):3097-103.
14. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 15 mai 1996;87(10):4235-44.
15. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, et al. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. *Blood.* 1 août 2005;106(3):922-4.
16. Liu L, Choi H, Bernardo A, Bergeron AL, Nolasco L, Ruan C, et al. Platelet-derived VWF-cleaving metalloprotease ADAMTS-13. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2005;3(11):2536-44.
17. Manea M, Kristoffersson A, Schneppenheim R, Saleem MA, Mathieson PW, Mörgelin M, et al. Podocytes express ADAMTS13 in normal renal cortex and in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* sept 2007;138(5):651-62.
18. Tsai H-M. Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int Suppl.* févr 2009;(112):S11-14.
19. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res.* 1 juin 1985;38(5):469-79.
20. Chauhan AK, Walsh MT, Zhu G, Ginsburg D, Wagner DD, Motto DG. The combined roles of ADAMTS13 and VWF in murine models of TTP, endotoxemia, and thrombosis. *Blood.* 1 avr 2008;111(7):3452-7.
21. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood.* 15 janv 2006;107(2):528-34.
22. Uemura M, Fujimura Y, Matsuyama T, Matsumoto M, Ishikawa M, Ishizashi H, et al. Potential role of ADAMTS13 in the progression of alcoholic hepatitis. *Curr Drug Abuse Rev.* juin 2008;1(2):188-96.

23. Sánchez-Luceros A, Fariás CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C, et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost. déc 2004*;92(6):1320-6.
24. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica. sept 2003*;88(9):1029-34.
25. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, Cairo A, Peyvandi F. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hum Mutat. janv 2010*;31(1):11-9.
26. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature. 4 oct 2001*;413(6855):488-94.
27. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med. 26 nov 1998*;339(22):1585-94.
28. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lämmle B. Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood. 15 avr 1998*;91(8):2839-46.
29. Thomas MR, de Groot R, Scully MA, Crawley JTB. Pathogenicity of Anti-ADAMTS13 Autoantibodies in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *EBioMedicine. août 2015*;2(8):942-52.
30. Ferrari S, Palavra K, Gruber B, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Caron C, et al. Persistence of circulating ADAMTS13-specific immune complexes in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica. avr 2014*;99(4):779-87.
31. Hirata S, Okamoto H, Ohta S, Kobashigawa T, Uesato M, Kawaguchi Y, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Oxf Engl. août 2006*;45(8):1046-7.
32. Matsuda J, Sanaka T, Gohchi K, Matsui K, Uchida S, Matsumoto M, et al. Occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies in association with a decreased activity of von Willebrand factor-cleaving protease. *Lupus. 2002*;11(7):463-4.
33. Schatner A, Friedman J, Klepfish A. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol. févr 2002*;21(1):57-9.
34. Hart D, Sayer R, Miller R, Edwards S, Kelly A, Baglin T, et al. Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura--favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol. mai 2011*;153(4):515-9.
35. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Clinical importance of ADAMTS13 activity during remission in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood. 27 oct 2016*;128(17):2175-8.
36. Coppo P, Busson M, Veyradier A, Wynckel A, Poullin P, Azoulay E, et al. HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost JTH. avr 2010*;8(4):856-9.
37. Scully M, Brown J, Patel R, McDonald V, Brown CJ, Machin S. Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. *J Thromb Haemost JTH. févr 2010*;8(2):257-62.
38. Martino S, Jamme M, Deligny C, Busson M, Loiseau P, Azoulay E, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Black People: Impact of Ethnicity on Survival and Genetic Risk Factors. *PloS One. 2016*;11(7):e0156679.
39. Morgand M, Buffet M, Busson M, Loiseau P, Malot S, Amokrane K, et al. High prevalence of infectious events in thrombotic thrombocytopenic purpura and genetic relationship with toll-like receptor 9 polymorphisms: experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Transfusion (Paris). févr 2014*;54(2):389-97.
40. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost JTH. juill 2011*;9 Suppl 1:283-301.
41. Kinoshita S, Yoshioka A, Park YD, Ishizashi H, Konno M, Funato M, et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol. juill 2001*;74(1):101-8.
42. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, Ryman A, Pelluard F, Carles D, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth. 17 juin 2015*;15:137.

43. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 14 juin 2012;119(24):5888-97.
44. Antoine G, Zimmermann K, Plaimauer B, Grillowitz M, Studt J-D, Lämmle B, et al. ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor-cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br J Haematol*. mars 2003;120(5):821-4.
45. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegel W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood*. 21 juin 2012;119(25):6128-35.
46. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2013;60(10):1676-82.
47. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, 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 JTH*. févr 2015;13(2):293-302.
48. Coppo P, Schwarzinger 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*. 23 avr 2010;5(4):e10208.
49. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2005;3(11):2420-7.
50. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt J-D, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 1 juill 2003;102(1):60-8.
51. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost JTH*. mars 2015;13(3):380-9.
52. Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wynckel A, Poullin P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol*. avr 2017;92(4):381-7.
53. Downes KA, Yomtovian R, Tsai HM, Silver B, Rutherford C, Sarode R. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. *J Clin Apheresis*. 2004;19(2):86-9.
54. Kalish Y, Rottenstreich A, Rund D, Hochberg-Klein S. Atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura: a diagnostic role for ADAMTS13. *J Thromb Thrombolysis*. août 2016;42(2):155-60.
55. George JN, Chen Q, Deford CC, Al-Nouri Z. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J Clin Apheresis*. 2012;27(6):302-11.
56. Coppo P, Froissart A, French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura beyond therapeutic plasma exchange. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 5 déc 2015;2015(1):637-43.
57. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Study Group*. *N Engl J Med*. 8 août 1991;325(6):393-7.
58. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*. juin 2010;89(6):591-6.
59. Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mars 2012;41(3 Pt 2):e163-176.
60. Benhamou Y, Baudel J-L, Wynckel A, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol*. juin 2015;90(6):E127-129.
61. Riviere E, Saint-Léger M, James C, Delmas Y, Clouzeau B, Bui N, et al. Platelet transfusion and catheter insertion for plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and a low platelet count. *Transfusion (Paris)*. juill 2015;55(7):1798-802.

62. Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, et al. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. *Am J Hematol.* déc 2016;91(12):1246-51.
63. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 18 août 2011;118(7):1746-53.
64. Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, et al. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol.* août 2016;97(2):183-91.
65. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion (Paris).* janv 2005;45(1):41-9.
66. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* janv 2007;136(1):146-9.
67. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JTM, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* sept 2005;130(5):768-76.
68. Beloncle F, Buffet M, Coindre J-P, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion (Paris).* nov 2012;52(11):2436-44.
69. Chen J, Reheman A, Gushiken FC, Nolasco L, Fu X, Moake JL, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* févr 2011;121(2):593-603.
70. Li GW, Rambally S, Kamboj J, Reilly S, Moake JL, Udden MM, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion (Paris).* mai 2014;54(5):1221-4.
71. Shortt J, Oh DH, Opat SS. ADAMTS13 antibody depletion by bortezomib in thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 3 janv 2013;368(1):90-2.
72. Park SJ, Cheong HI, Shin JI. Antibody depletion by bortezomib through blocking of antigen presentation. *N Engl J Med.* 4 avr 2013;368(14):1364-5.
73. Plaimauer B, Schiviz A, Kaufmann S, Höllriegl W, Rottensteiner H, Scheiflinger F. Neutralization of inhibitory antibodies and restoration of therapeutic ADAMTS-13 activity levels in inhibitor-treated rats by the use of defined doses of recombinant ADAMTS-13. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2015;13(11):2053-62.
74. Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, Plaimauer B, Scheiflinger F, Rottensteiner H, et al. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nov 2015;35(11):2336-42.
75. Jian C, Xiao J, Gong L, Skipwith CG, Jin S-Y, Kwaan HC, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 19 avr 2012;119(16):3836-43.
76. van Loon JE, de Jaegere PPT, Ulrichs H, van Vliet HHD, de Maat MPM, de Groot PG, et al. The in vitro effect of the new antithrombotic drug candidate ALX-0081 on blood samples of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost.* juill 2011;106(1):165-71.
77. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 25 févr 2010;115(8):1500-1511; quiz 1662.
78. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* févr 2008;93(2):232-9.
79. Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 10 juill 2014;124(2):204-10.
80. Benhamou Y, Assié C, Boelle P-Y, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* août 2012;97(8):1181-6.
81. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* janv 2006;132(1):66-74.

82. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 19 sept 2013;122(12):2023-2029; quiz 2142.
83. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)*. oct 2015;94(42):e1598.
84. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. sept 2001;60(3):831-46.
85. Javett SN, Senior B. Syndrome of hemolysis, thrombopenia and nephropathy in infancy. *Pediatrics*. févr 1962;29:209-23.
86. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med*. 24 mars 1983;308(12):681-5.
87. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 1983;1(8325):619-20.
88. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 2005;365(9464):1073-86.
89. Ruggenti P, Remuzzi G. A German outbreak of haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 17 sept 2011;378(9796):1057-8.
90. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, Bachir H, Bui H-N, Lacraz A, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 2014;29(3):565-72.
91. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 2004;43(6):976-82.
92. Wittenberg DF. Emerging and re-emerging diseases--epidemic enterohaemorrhagic infections 100 years after Shiga. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. juill 1999;89(7):750-2.
93. Aldabe B, Delmas Y, Gault G, Vendrely B, Llanas B, Charron M, et al. Household transmission of haemolytic uraemic syndrome associated with *Escherichia coli* O104:H4, south-western France, June 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 4 août 2011;16(31).
94. Tesh VL. The induction of apoptosis by Shiga toxins and ricin. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2012;357:137-78.
95. Karpman D, Ståhl A-L. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Pathogenesis and the Host Response. *Microbiol Spectr*. oct 2014;2(5).
96. Ståhl A, Arvidsson I, Johansson KE, Chromek M, Rebetz J, Loos S, et al. A novel mechanism of bacterial toxin transfer within host blood cell-derived microvesicles. *PLoS Pathog*. févr 2015;11(2):e1004619.
97. Huang J, Motto DG, Bundle DR, Sadler JE. Shiga toxin B subunits induce VWF secretion by human endothelial cells and thrombotic microangiopathy in ADAMTS13-deficient mice. *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3653-9.
98. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2005;16(4):1035-50.
99. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 29 juin 2000;342(26):1930-6.
100. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA*. 14 mars 2012;307(10):1046-52.
101. Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Vesely SK, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haematol*. mai 2008;141(5):696-707.
102. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. oct 2012;27(10):3807-15.
103. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoabsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial. *Lancet Lond Engl*. 24 sept 2011;378(9797):1166-73.
104. Combe C, Bui H-N, de Précigout V, Hilbert G, Delmas Y. Immunoabsorption in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 11 févr 2012;379(9815):517-518; author reply 518-519.
105. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2561-3.

106. Karpman D, Tati R. Complement contributes to the pathogenesis of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* oct 2016;90(4):726-9.
107. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, Jungtraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2012;54(10):1413-21.
108. Farr MJ, Roberts S, Morley AR, Dewar DF, Uldall PR. The haemolytic uraemic syndrome--a family study. *Q J Med.* avr 1975;44(174):161-88.
109. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med.* 22 mai 1975;292(21):1090-3.
110. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol.* oct 1981;46(1):110-9.
111. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* avr 1998;53(4):836-44.
112. Merle NS, Church SE, Frémeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol.* 2015;6:262.
113. Dragon-Durey M-A, Frémeaux-Bacchi V. Atypical haemolytic uraemic syndrome and mutations in complement regulator genes. *Springer Semin Immunopathol.* nov 2005;27(3):359-74.
114. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* août 2015;66(2):359-75.
115. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Macher M-A, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN.* août 2007;18(8):2392-400.
116. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* oct 2010;5(10):1844-59.
117. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 15 août 2006;108(4):1267-79.
118. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 2010;21(5):859-67.
119. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 8 sept 2011;6:60.
120. Dragon-Durey M-A, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 12 janv 2010;21(12):2180-7.
121. Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D, Livio M, Mecca G, de Gaetano G, et al. Treatment of the hemolytic uremic syndrome with plasma. *Clin Nephrol.* déc 1979;12(6):279-84.
122. 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.* 6 juin 2013;368(23):2169-81.
123. Brodsky RA. Advances in the Diagnosis and Therapy of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood Rev.* mars 2008;22(2):65-74.
124. Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V, Hummel A, Salomon L, Contin-Bordes C, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 2016;31(12):2122-30.
125. Delmas Y, Bordes C, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Combe C. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin Kidney J.* avr 2013;6(2):243-4.
126. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 13 févr 2014;370(7):632-9.
127. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 janv 2007;104(1):240-5.
128. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2012;12(12):3337-54.
129. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 25 févr 2017;

130. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644-8.
131. Frimat M, Decambon M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juill 2016;68(1):50-7.
132. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 22 janv 2015;125(4):616-8.
133. van den Born B-JH, van der Hoeven NV, Groot E, Lenting PJ, Meijers JCM, Levi M, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. avr 2008;51(4):862-6.
134. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 7 févr 2017;
135. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël L-H, Villiger PM, Guillemin L. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2011;40(2):84-91.
136. Morton JM, George JN. Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in Patients With Cancer. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*. juin 2016;12(6):523-30.
137. Favre GA, Touzot M, Fremeaux-Bacchi V, Hyvernat H, Gueffet J-P, Rohrlich PS, et al. Malignancy and thrombotic microangiopathy or atypical haemolytic and uraemic syndrome? *Br J Haematol*. sept 2014;166(5):802-5.
138. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. janv 2007;92(1):95-100.
139. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist J-F, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. janv 2014;63(1):119-23.
140. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica*. juill 2007;92(7):936-43.
141. Routh JK, Koenig SC. Severe vitamin B12 deficiency mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 11 sept 2014;124(11):1844.
142. Hartong SCC, Steegers E a. P, Visser W. Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets during pregnancy due to Vitamin B12 and folate deficiencies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. avr 2007;131(2):241-2.
143. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007. *Kidney Int Suppl*. févr 2009;(112):S52-54.
144. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1 juill 2008;112(1):11-8.
145. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. juill 2004;83(4):233-44.
146. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 6 janv 2017;12(1):50-9.
147. Harambat J, Lamireau D, Delmas Y, Ryman A, Llanas B, Brissaud O. Successful treatment with rituximab for acute refractory thrombotic thrombocytopenic purpura related to acquired ADAMTS13 deficiency: a pediatric report and literature review. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. mars 2011;12(2):e90-93.
148. Jang MJ, Chong SY, Kim I-H, Kim J-H, Jung C-W, Kim JY, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol*. févr 2011;93(2):163-9.
149. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(1):7-15.
150. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Ngo S, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 5 avr 2013;8(4):554-62.

Résumé

Introduction: Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont un groupe hétérogène de pathologies rares. La meilleure compréhension de leur mécanisme a été suivie du développement de thérapies ciblées ; un déficit en activité ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou des anomalies de la voie alterne du complément dans le syndrome hémolytique et urémique médié par le complément (CM-HUS).

Objectifs: L'objectif de cette étude est (i) de décrire notre cohorte de MAT en terme de présentation, de traitement et de devenir, et (ii) d'identifier des facteurs précoces permettant de différencier le PTT des autres MAT.

Méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement tous les patients âgés de plus de 15 ans et 3 mois ayant présenté un épisode aigu de MAT entre Janvier 2011 et Janvier 2017, et pour lesquels la prise en charge était en accord avec le centre de compétence des MAT de Bordeaux.

Résultats: Parmi les 94 patients inclus, 42,5% avaient un PTT acquis et 18,1% avait un CM-HUS. Le PTT était significativement associé à moins d'atteinte rénale sévère (5%) et à plus d'atteinte neurologique (31%). Parmi eux, 50% ont reçu un traitement immunosuppresseur en première ligne et 32,5% en traitement d'entretien, associé à seulement 9,4% de rechute clinique mais un taux de mortalité élevé de 20%. Le CM-HUS était significativement associé à plus d'atteinte rénale sévère (70.6%). Parmi eux, 76,5% ont reçu de l'Ecuzimab, associé à un taux de rechute clinique de 30% mais seulement 7,1% d'insuffisance rénale chronique stade V à la fin du suivi. Un taux de plaquettes > 20 G/L et une créatinémie > 200 μ mol/L sont les deux meilleurs marqueurs à l'admission pour éliminer le diagnostic de PTT.

Conclusion: Cette étude montre que les caractéristiques et le devenir de la population d'un centre de compétence des MAT en France sont similaires à la cohorte globale française. L'utilisation du ratio protéinurie/créatinurie pourrait être un paramètre intéressant à étudier pour différencier le CM-HUS des autres MAT.

Abstract:

Introduction: Thrombotic microangiopathy (TMA) is a heterogeneous group of rare disease. The improvement in TMA mechanisms understanding has been followed by a recent development of targeted therapies; ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and complement alternative pathway abnormalities in complement mediated haemolytic and uremic syndrome (CM-HUS).

Objectives: The aims of our study is (i) describe our cohort of TMA patients in term of presentation, treatment and outcome, and (ii) try to define factors to earlier differentiate TTP from others TMA.

Patients and methods: We included retrospectively all patients with age superior to 15 years old and three months with a feature of acute thrombotic microangiopathy admitted between January 2011 and January 2017 and for whom the management was referred to the microangiopathic competence center of Bordeaux.

Results: Among 94 included patients, 42.5% had acquired TTP and 18.1% had CM-HUS. Less severe renal involvement (5%) and more neurological signs (31%) were significantly associated with TTP. 50% were treated by immunosuppressive regimen as first line treatment and 32.5% as maintenance therapy associated with only 9.4% of clinical relapse but mortality rate was still high as 20%. CM-HUS was associated with significantly more severe renal involvement (70.6%). 76.5% received Eculizumab, and it was associated with 30% of clinical relapse but only 7.1% required dialysis at the end of follow-up. Platelet count > 20 G/L and creatinine level >200 μ mol/L were the two best criterions to eliminate TTP diagnosis.

Conclusion: In conclusion, this study shows that patient population and outcome in a French TMA competence center are similar to the French global cohort. Proteinuria /creatininuria ratio might be an interesting parameter to be studied to discriminate HUS from others TMA.

Key words: thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, haemolytic and uremic syndrome, ADAMTS13 activity, complement alternative pathway, predictive factors.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Etude rétrospective sur la cohorte de microangiopathie thrombotique d'Aquitaine de 2011 à 2017

Introduction: Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont un groupe hétérogène de pathologies rares. La meilleure compréhension de leur mécanisme a été suivie du développement de thérapies ciblées ; un déficit en activité ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou des anomalies de la voie alterne du complément dans le syndrome hémolytique et urémique médié par le complément (CM-HUS).

Objectifs: L'objectif de cette étude est (i) de décrire notre cohorte de MAT en terme de présentation, de traitement et de devenir, et (ii) d'identifier des facteurs précoces permettant de différencier le PTT des autres MAT.

Méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement tous les patients âgés de plus de 15 ans et 3 mois ayant présenté un épisode aigu de MAT entre Janvier 2011 et Janvier 2017, et pour lesquels la prise en charge était en accord avec le centre de compétence des MAT de Bordeaux.

Résultats: Parmi les 94 patients inclus, 42,5% avaient un PTT acquis et 18,1% avait un CM-HUS. Le PTT était significativement associé à moins d'atteinte rénale sévère (5%) et à plus d'atteinte neurologique (31%). Parmi eux, 50% ont reçu un traitement immunosuppresseur en première ligne et 32,5% en traitement d'entretien, associé à seulement 9,4% de rechute clinique mais un taux de mortalité élevé de 20%. Le CM-HUS était significativement associé à plus d'atteinte rénale sévère (70.6%). Parmi eux, 76,5% ont reçu de l'Eculizumab, associé à un taux de rechute clinique de 30% mais seulement 7,1% d'insuffisance rénale chronique stade V à la fin du suivi. Un taux de plaquettes > 20 G/L et une créatinémie > 200 μ mol/L sont les deux meilleurs marqueurs à l'admission pour éliminer le diagnostic de PTT.

Conclusion: Cette étude montre que les caractéristiques et le devenir de la population d'un centre de compétence des MAT en France sont similaires à la cohorte globale française. L'utilisation du ratio protéinurie/créatinurie pourrait être un paramètre intéressant à étudier pour différencier le CM-HUS des autres MAT.

Titre en anglais: Retrospective study of Aquitaine TMA cohort from 2011 to 2017.

Discipline: Néphrologie

Mots clés: microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique, activité ADAMTS13, voie alterne du complément, facteurs prédictifs.

UFR des sciences médicales