



HAL
open science

Bicytopénie et hémolyse : stratégies diagnostiques et orientation en urgence

Emma Sabourin

► **To cite this version:**

Emma Sabourin. Bicytopénie et hémolyse : stratégies diagnostiques et orientation en urgence. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04792354

HAL Id: dumas-04792354

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792354v1>

Submitted on 20 Nov 2024

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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE
ROUEN**

ANNEE : 2024

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

PAR

SABOURIN Emma

Née le 21 Novembre 1994 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/10/2024

**Bicytopénie et hémolyse : stratégies diagnostiques et orientation
en urgence**

PRESIDENT DE JURY : Pr Fabienne Tamion

DIRECTEUR DE THESE : Dr Maximilien Grall

MEMBRES DU JURY : Pr Ygal Benhamou
Dr Gerard Buchonnet
Dr Antoine Guedon

**Bicytopénie et hémolyse : stratégies diagnostiques et orientation
en urgence**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie

M. Florent **MARGUET** HCN Histologie
 Mr Christophe **MARGUET** HCN Pédiatrie
 Mme Isabelle **MARIE** HCN Médecine interne
 Mr Jean-Paul **MARIE** HCN Oto-rhino-laryngologie
 Mr Stéphane **MARRET** HCN Pédiatrie
 Mme Véronique **MERLE** (*disponibilité*) HCN Epidémiologie
 Mr Pierre **MICHEL** HCN Hépatogastro-entérologie
 M. Benoit **MISSET** (*détachement*) HCN Réanimation Médicale
 Mr Marc **MURAINÉ** HCN Ophtalmologie
 Mr Gaël **NICOLAS** UFR Génétique
 Mr Mourad **OULD SLIMANE** HCN Chirurgie Orthopédique
 Mr Christian **PFISTER** HCN Urologie
 Mr Jean-Christophe **PLANTIER** HCN Bactériologie - Virologie
 Mr Didier **PLISSONNIER** HCN Chirurgie vasculaire
 Mr Gaëtan **PREVOST** HCN Endocrinologie
 Mr Jean-Christophe **RICHARD** (*détachement*) HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence
 Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie
 Mme Nathalie **RIVES** HCN Biologie du développement et de la reproduction
 Mr Frédéric **ROCA** HCN Médecine Gériatrique
 Mr Horace **ROMAN** (*détachement*) HCN Gynécologie - Obstétrique
 Mr Jean-Christophe **SABOURIN** HCN Anatomie – Pathologie
 Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie
 Mr Guillaume **SAVOYE** HCN Hépatogastro-entérologie
 Mme Céline **SAVOYE-COLLET** HCN Imagerie médicale
 Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie
 Mr Lilian **SCHWARZ** HCN Chirurgie Viscérale et Digestive
 Mme Fabienne **TAMION** HCN Réanimation médicale
 Mr Luc **THIBERVILLE** HCN Pneumologie
 Mr Sébastien **THUREAU** CB Radiothérapie
 M. Gilles **TOURNEL** HCN Médecine Légale
 Mr Olivier **TROST** HCN Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
 Mr Jean-Jacques **TUECH** HCN Chirurgie digestive
 Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
 Mr Pierre **VERACHB** Biophysique et traitement de l'image
 Mr Eric **VERIN** Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ** HCN Rhumatologie
Mr David **WALLON** HCN Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT** HCN Virologie
Mr Kévin **ALEXANDRE** HCN Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie
Mr Damien **COSTA** HCN Parasitologie
Mme Ivana **DABAJ** HCN Pédiatrie
Mme Charlotte **DESPREZ** HCN Physiologie
Mr Pierre **DECAZES** CB Médecine Nucléaire
Mr Maxime **FONTANILLES** GHH Oncologie Médicale
M. Vianney **GILARD** (*disponibilité*) HCN Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
Mme Chloé **MELCHIOR** HCN Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien **MIRANDA** HCN Médecine Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) HCN Virologie
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail
Mme Maud **ROTHARMEL** HCN Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie **ROUSSEL** HCN Médecine d'Urgences
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
M. Abdellah **TEBANI** HCN Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie **MARIE** UFR Communication
Mr Thierry **WABLE** UFR Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais
Mme Cécile **POTTIER-LE GUELLEC** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH) Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI** Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR** Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL** Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) Microbiologie
Mme Malika **SKIBA** Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta **AL ZALLOUHA** Toxicologie
Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et Minérale
Mr Paul **BILLOIR** (MCU-PH) Hématologie Biologique
Mr Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS** Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)** (MCU-PH) Statistiques

Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHUYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale
Mme Charlotte **SIEFRIDT** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan **BRETON** (med) Nutrition
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie
Mr Loïc **MARTIN** Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO** Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine **DEHEINZELIN** Orthophonie
Mme Séverine **ROBERT** Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in improbations.

Remerciements

Merci au Pr TAMION de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre écoute et votre disponibilité. Merci de m'avoir accueillie dans cette grande famille qu'est la médecine intensive réanimation et de m'avoir transmis votre passion pour ce métier.

Merci au Pr BENHAMOU de m'avoir fait découvrir la médecine interne et les MAT. Merci à toi Ygal pour ta pédagogie et ta bonne humeur. Ce fut un honneur de pouvoir travailler avec toi et cette belle équipe de médecine interne pendant ces années d'internat et de master 2. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler à nouveau ensemble.

Merci au Dr GUEDON, mon urgentiste préféré. J'ai énormément appris à tes côtés pendant mon premier semestre en réanimation. Ta gentillesse, ton humilité et ton expertise font de toi un modèle d'excellence.

Merci au Dr BUCHONNET pour votre disponibilité et l'attention que vous avez portée à mon travail. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci au Dr GRALL d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je te remercie Maximilien pour ton aide, ta disponibilité et ta gentillesse durant toutes ces années. Ça a pris du temps mais nous y sommes parvenus ! Je te remercie particulièrement pour ta bonne humeur et ton humour décalé. J'ai passé trois très bons mois en MIH à vos côtés avec Gaëtan, vous avez su nous transmettre votre amour de la médecine interne et de la nourriture (ou de Top Chef). Albert Einstein a dit « La seule chose absolue dans un monde comme le nôtre, c'est l'humour » et je suis plutôt d'accord avec Albert.

Merci au Dr QUILLARD MURAINÉ. Votre aide a été précieuse et grandement appréciée.

Merci à Monsieur BUBENHEIM pour votre sympathie, votre disponibilité et tout le temps que vous avez consacré à notre travail.

Merci à Dorothée, Christophe, Gaëtan, Grégoire, et toute l'équipe de réanimation médicale du CHU, aux infirmiers et infirmières, aides-soignants et aides-soignantes, ASH. Vous faites vivre ce service et les patients qui y sont. Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant toutes ces années. Je tiens également à remercier tous les « amis » de la réanimation médicale avec qui j'ai eu la chance de travailler.

Merci à vous la FaMIR, Sacha, Marion, Antoine, Tiffany, Thomas, Manon, Arnault, Loraine, Alban, les Clara, Antoine, Alice, Sophia et Nicolas. Une petite famille au départ, qui ne fait que de grandir. Merci aux plus vieux de nous avoir ouvert le chemin et de nous avoir guidés et épaulés toutes ces années, et merci aux plus jeunes pour votre énergie infaillible et votre comique banger. Que Rouen soit élue la MIR la plus drôle de France !

Merci à l'équipe du MIVAT, Rémy, Romain, Delphine, Nicole et Sébastien ainsi qu'à l'équipe paramédicale. J'ai adoré travailler à vos côtés, vous m'avez appris la rigueur et la discipline olympique de la « salle ».

Rémy et Romain je n'aurais pu espérer meilleurs co-internes, on formait un beau trio toujours là dans la joie et l'adversité. Sébastien, merci pour ta gentillesse, ta patience à toute épreuve et ta remarquable modestie. Je te remercie pour la confiance que tu as placée en moi pour mener à bout ce projet de Master 2.

Merci à toute l'équipe de la réanimation polyvalente d'Elbeuf. Merci à Dominique, Elise, Jean-Baptiste, Bernard et Olivier et aux plus drôles des co-internes Bertrand, Rémy, Jonathan, Raphaël, Maxime et Camille. Merci pour ce fabuleux semestre.

Merci à toute l'équipe de réanimation de chirurgie cardiaque de m'avoir accueillie pendant six mois et de m'avoir tant appris.

Merci à l'équipe de médecine intensive et réanimation du Kremlin Bicêtre. Merci au Pr MONNET d'avoir accepté ma demande d'inter-CHU et de m'avoir ouvert les portes du monde de la réanimation parisienne et européenne. Je vous remercie Pr MONNET pour votre pédagogie et votre gentillesse et disponibilité infaillible même à distance.

Merci à toute l'équipe de cardiologie de Dieppe. Vous êtes une équipe formidable et il fait bon vivre chez vous ! Merci à Marc, Pierre, Carlos, SuperChabs et Carole pour tout ce que vous m'avez appris et pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci à Valérie et à toute l'équipe paramédicale pour tout le travail que vous faites. Merci à la meilleure team d'interne de cardiologie : Mélissa, Léa, Kenjy et Khalil.

Merci à tous les internes et médecins avec qui j'ai pu travailler de jour comme de nuit. Merci de faire vivre l'hôpital public.

Merci à toi Mélanie, ma sis, pour cette belle amitié née à Evreux. Tu es mon pilier depuis toutes ces années. Merci de me faire l'honneur d'être ton témoin de mariage.

Merci à Léa, Matumbo, mon inséparable depuis la naissance, merci pour ton soutien sans relâche, ton amitié fraternelle, ton humour et ta bêtise. De nos premiers essais vétérinaires à un Doctorat en médecine, je ne suis que fierté.

Merci à vous les jumelles, d'avoir été notre public, nos cobayes, et nos partenaires pendant toutes ces années, je suis heureuse d'avoir grandi à vos côtés.

Merci à Juliette, la femme la plus drôle du monde. Merci de m'avoir demandé de rester avec nous ce jour de septembre à la récré. Même si tu n'es plus normande, je sais que tu n'es jamais loin.

Merci à Salomé, de copine de danse à copine de fac, on s'est suivies toutes ces années.

Intelligente, drôle et rusée, tu m'étonneras toujours.

À vous deux, merci pour ce beau trio que nous formons. Je suis heureuse d'avoir parcouru tout ce chemin avec vous. À bientôt dans notre villa !

Merci à Agathe, de Rouen à Paris en passant par Tahiti, tu as toujours été disponible pour que l'on se voit et que l'on se raconte nos vies. A quelques heures près, on lisait le serment d'Hippocrate en même temps.

Merci à mes autres copines de la fac, Anne-Gaëlle, Juliette, Fanny, pour tous ces moments passés ensemble. Je n'oublierai jamais notre voyage en Asie après l'ECN.

Merci à la famille de Théophile, de m'avoir si bien accueillie parmi vous.

Merci à Loulou, Phil, et ma Crumps de m'avoir apporté tant d'amour et de soutien durant toutes ces années.

A toute ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines, merci pour tous ces beaux moments.

Merci à mes frères, Mathieu et Jean, de m'avoir donné une enfance pleine de rebondissements. Merci d'avoir veillé sur moi et d'avoir attisé ma patience et mes reflexes. Merci pour votre aide dans l'élaboration de ce score. C'est un peu votre thèse à vous aussi.

Merci à mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci pour votre amour, patience et dévotion. Merci de m'avoir soutenue moralement et financièrement pendant mes études. Thank you for everything, I'm ever so grateful. I love you both so deeply.

To nan, Thank you for all your love and support. I wish you were here today with us, but I know you are proud of me from where you are. I truly miss you.

Merci à Théophile, mon ami, mon amour, pour tout. Merci pour tout ce que tu es, tout ce que tu fais, tout ce que tu m'apportes. Ma priorité est ton bonheur. Un monde sans toi est inimaginable pour moi.

Tables des matières

Introduction.....	p22
Bi-cytopénies hémolytiques.....	p22
MAT.....	p28
Généralités	p28
Classification	p28
Données historiques et physiopathologie	p30
Epidémiologie.....	p33
Présentation clinico-biologique.....	p34
Traitement des MAT en urgence : cas du PTT.....	p41
Signes biologiques d'orientation étiologique devant une bicytopénie hémolytique...	p43
Diagnostics différentiels des MAT devant une bi-cytopénie hémolytique.....	p47
Rationnel de l'étude.....	p54
Matériels et méthodes.....	p55
Résultats.....	p59
Description de la population générale à J1.....	p59
Comparaison des populations MAT et « Non MAT » à J1.....	p62
Paramètres biologiques d'exclusion.....	p66
Présentation des tableaux biologiques.....	p67
Score de probabilité diagnostique.....	p71
Concordance diagnostique.....	p73
Orientation des patients et traitements.....	p76
Cas particulier des carences vitaminiques	p77
Discussion.....	p80
Conclusion.....	p90
Bibliographie.....	p91
Annexes.....	p97
Abstract.....	p109

Liste des Figures

Figure 1 : Arbre décisionnel devant une anémie

Figure 2 : Arbre décisionnel devant une thrombopénie

Figure 3 : Arbre décisionnel devant une thrombopénie et anémie hémolytique

Figure 4 : Classification des MAT en fonction de l'activité ADAMTS13

Figure 5 : Comparaison de la taille des multimères de FVW dans le plasma et dans les cellules endothéliales

Figure 6 : Mécanismes aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT

Figure 7 : Images de référence pour l'identification des schizocytes

Figure 8 : Schéma thérapeutique à la phase aiguë du PTT

Figure 9 : Manifestations cliniques et biologiques dans la carence en vitamine B12

Figure 10 : Flow Chart

Figure 11 : Représentation graphique du score

Figure 12 : Répartition des diagnostics des patients avec avis initial de MAT admis en réanimation médicale

Figure 13 : Répartition des admissions en réanimation médicale selon les diagnostics

Figure 14 : PNN avec noyaux hypersegmentés (à gauche), PNN normal (à droite)

Figure 15 : Comparaison de frottis sanguin de patients atteints de PTT (A et B) et de patients atteints de carence en vitamine B12 (C et D)

Figure 16 : Algorithme proposé pour l'utilisation de notre score

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux facteurs prédictifs de mortalité au cours du PTT

Tableau 2 : Classification des diagnostics différentiels selon leurs mécanismes d'hémolyse

Tableau 3 : Répartition des diagnostics des patients inclus

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et anamnestiques des patients inclus

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients inclus

Tableau 6 : Principaux paramètres biologiques des patients inclus

Tableau 7 : Quantification des schizocytes

Tableau 8 : Paramètres biologiques de dysfonction d'organes

Tableau 9 : Valeurs seuils d'exclusion selon le diagnostic

Tableau 10 : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet de bicytopenie hémolytique mécanique régénérative à J1 dans le groupe MAT

Tableau 11 : Evolution des tableaux biologiques initialement incomplets dans le groupe MAT

Tableau 12 : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet de bicytopenie hémolytique mécanique à J1 dans le groupe MAT

Tableau 13 : Quantification des schizocytes à J2 selon le diagnostic final

Tableau 14 : Quantification des schizocytes à J3 selon le diagnostic final

Tableau 15 : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet de bicytopenie hémolytique régénérative à J1 dans le groupe MAT

Tableau 16 : Répartition des patients présentant les anomalies biologiques selon les paramètres mesurés et le nombre total de dosages réalisés

Tableau 17 : Paramètres significatifs en analyse multivariée, déterminant les éléments du score diagnostic

Tableau 18 : Calcul du score des 11 patients avec avis initial de MAT et diagnostic final « Non MAT »

Tableau 19 : Répartition des MAT selon leur service d'admission

Tableau 20 : Répartition des échanges plasmatiques selon le diagnostic

Tableau 21 : Comparaison des paramètres biologiques de J1 entre les patients du groupe MAT et « Non MAT » par carence vitaminique exclusive

Liste des Abréviations

ADAMTS 13: A Desintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-I motifs

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

ALAT : Alanine Aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

CAPS : Syndrome catastrophique des anti phospholipides

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée

CRH : Compte-rendu d'hospitalisation

EDSaN : Entrepôt de Données de Santé Normand

ELISA : Anzyme-Linked Immunosorbent Assay

EP : Echange Plasmatique

FI : Facteur intrinsèque

FVW : Facteur de Von Willebrand

HTA : Hypertension artérielle

HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

ICSH : International Council for Standardization in Hematology

INR : International normalized ratio

IRMA : ImmunoRadioMetric Assay

LES : Lupus Erythémateux Systémique

LDH : Lactate Deshydrogénase

MAT : Microangiopathie thrombotique

OR : Odds ratio

PAD : Pression artérielle diastolique

PAL : Phosphatases alcalines

PAS : Pression artérielle systolique

PDF : Produits de dégradation de la fibrine

PFC : Plasma Frais Congelé

PNN : Polynucléaire neutrophile

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

ROT : Réflexes ostéo-tendineux

SAPL : Syndrome des anti phospholipides

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

TP : Taux de Prothrombine

TCA : Temps de Céphaline Allongé :

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VGM : Volume Globulaire Moyen

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Introduction

Les anémies et les thrombopénies représentent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une diminution de la concentration ou du nombre de ces cellules sanguines circulantes. La physiopathologie des anémies peut être classée en trois catégories principales : la spoliation sanguine, la destruction prématurée, ou hémolyse, et la production insuffisante de globules rouges par la moelle osseuse. Les anémies peuvent donc être catégorisées en deux grandes classes selon leur mécanisme : les anémies d'origine centrale, dues à une insuffisance de production médullaire, et les anémies d'origine périphérique, résultant d'un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges dans le compartiment circulatoire.

La distinction entre ces deux mécanismes repose sur l'analyse du taux de réticulocytes. Ces cellules sont des globules rouges immatures qui quittent la moelle osseuse et circulent dans le sang, où ils terminent leur maturation en 48 heures. Lors d'une atteinte centrale, l'érythropoïèse est inefficace et il existe un défaut de production des réticulocytes par la moelle osseuse, se traduisant biologiquement par une réticulocytopenie. Dans les causes périphériques, l'érythropoïèse est, au contraire, stimulée pour compenser cette perte entraînant ainsi une augmentation de la production de réticulocytes. Le taux de réticulocytes est donc un élément majeur dans l'orientation étiologique d'une anémie.

L'hémolyse est la destruction des globules rouges avec pour conséquence un raccourcissement de leur durée de vie. Elle peut se produire de manière intratissulaire, représentant une exacerbation du processus hémolytique physiologique, ou intravasculaire, lorsqu'il existe une destruction directe des hématies dans la circulation sanguine. Les causes d'hémolyses intravasculaire, qui sont le processus majoritaire, incluent des anomalies intrinsèques des globules rouges et sont désignées d'anémies hémolytiques corpusculaires. Parmi celles-ci, on retrouve les déficits enzymatiques, les anomalies de la membrane et les hémoglobinopathies. Quant aux causes extrinsèques, dites extra-corpusculaires, elles comprennent les agressions subies par les globules rouges en raison de divers facteurs externes, tels que des infections, des toxines, des anticorps, ou encore des obstacles mécaniques (1). Une autre forme d'hémolyse, appelée hémolyse intra-médullaire, résulte de la destruction prématurée des précurseurs érythroblastiques dans la moelle lors d'atteintes centrales.

Un autre élément crucial dans l'orientation diagnostique des anémies, est le volume globulaire moyen (VGM). Les anémies hémolytiques sont classiquement normocytaires.

Les mécanismes sont similaires pour les thrombopénies, avec des causes centrales résultant d'une anomalie de la production médullaire, et des causes périphériques où les plaquettes sont détruites, consommées ou séquestrées. L'hyperdestruction peut survenir dans des contextes infectieux, immunologiques et auto-immuns. La consommation est caractéristique des états thrombotiques, tandis que la séquestration des plaquettes se retrouve dans toutes les situations d'hypersplénisme, quelle qu'en soit l'origine. Les arbres décisionnels d'orientation devant une anémie, thrombopénie et bicytopenie hémolytique sont présentés respectivement en Figures 1, 2 et 3.

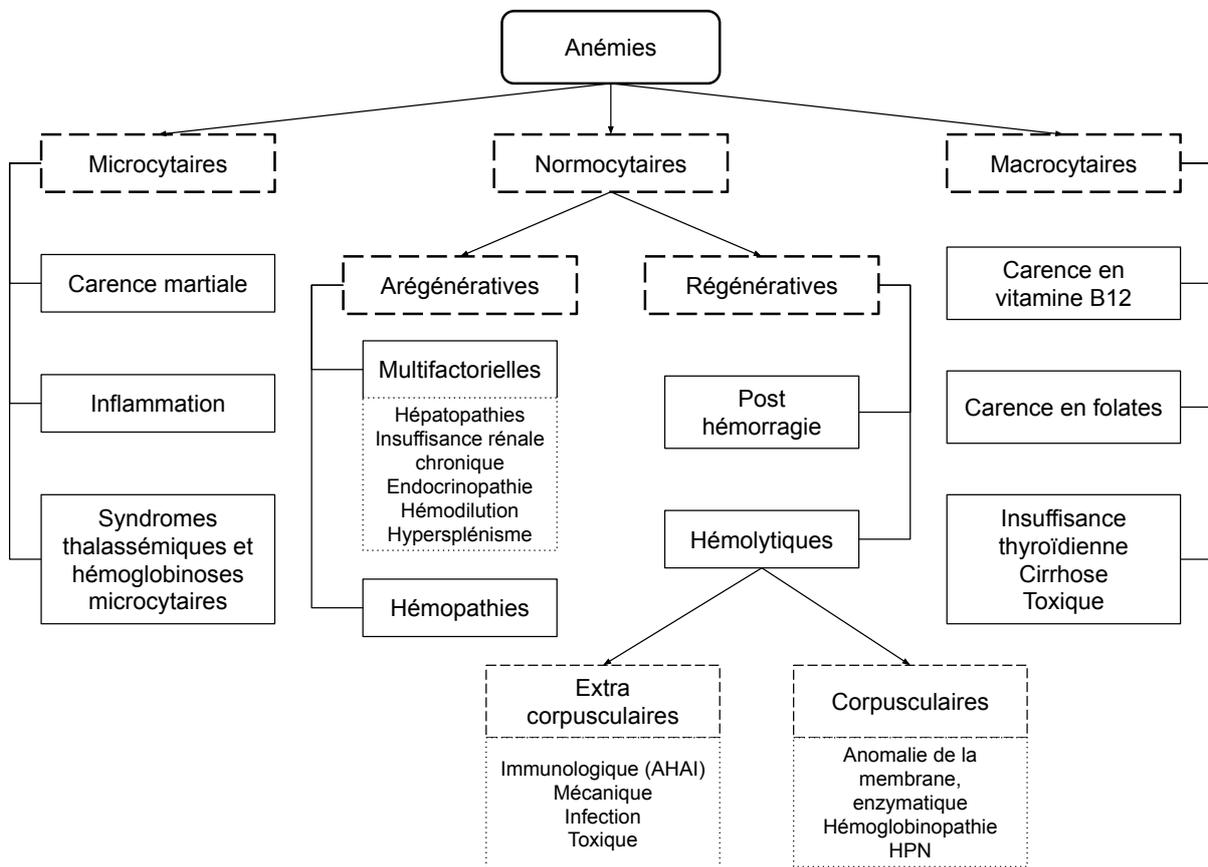


Figure 1 : Arbre décisionnel devant une anémie

Abréviations :

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

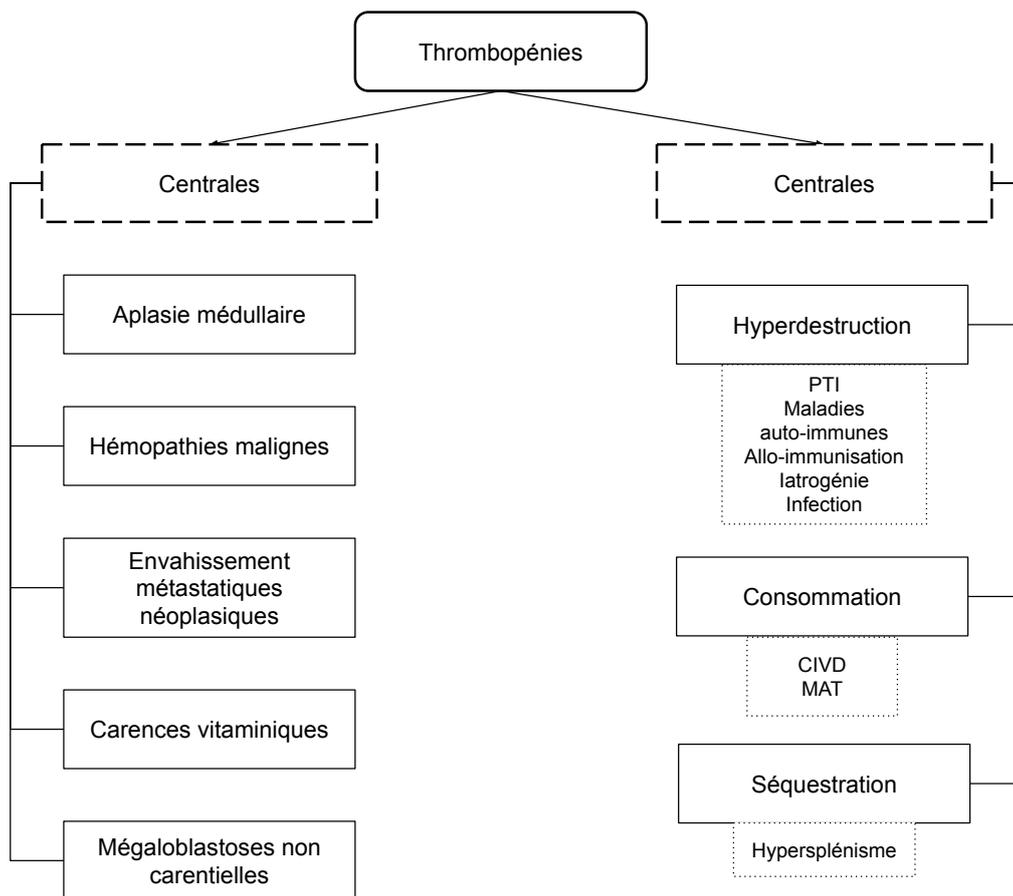


Figure 2 : Arbre décisionnel devant une thrombopénie

Abréviations :

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée ;

MAT : Microangiopathie thrombotique

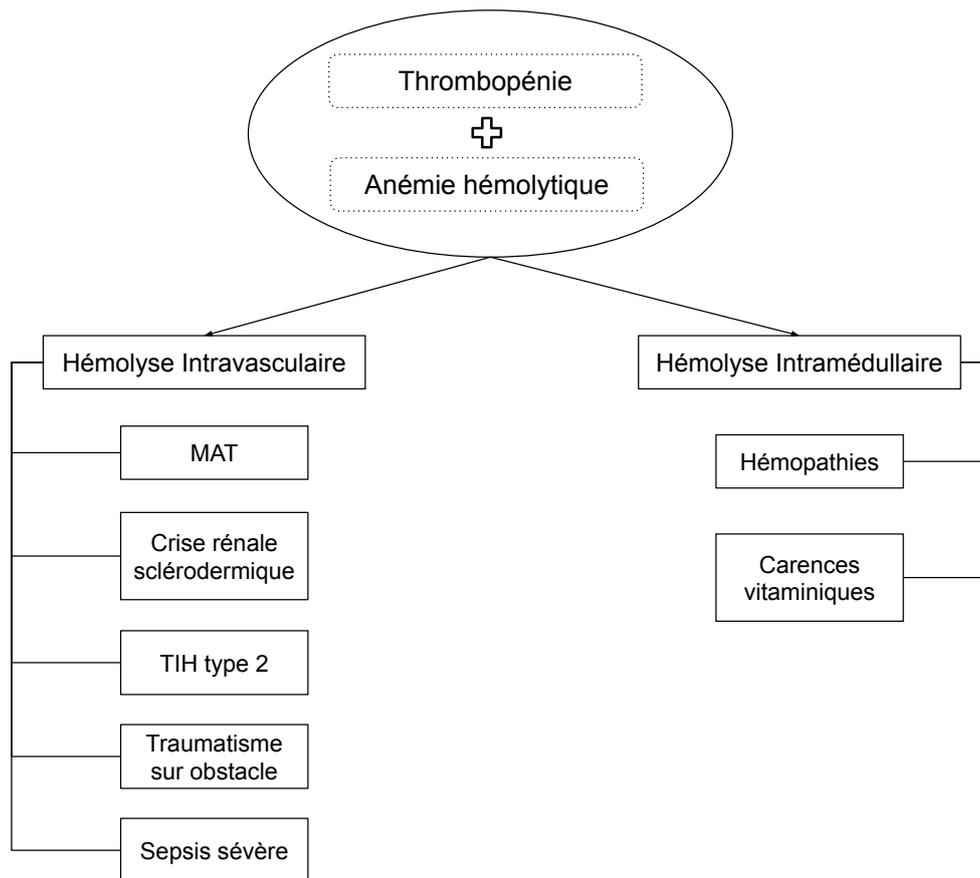


Figure 3 : Arbre décisionnel devant une thrombopénie et anémie hémolytique

Abréviations :

TIH : Thrombopénie induite à l'héparine

Diverses pathologies, de sévérités croissantes, peuvent présenter un tableau associant une thrombopénie à une anémie hémolytique. La distinction est physiopathologique et peut s'avérer difficile en situation d'urgence.

Parmi ces diagnostics, un groupe de maladie se distingue par sa gravité et sa rareté : les microangiopathies thrombotiques (MAT). Les MAT sont des maladies rares et hétérogènes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique de consommation et d'une défaillance d'organe de sévérité variable (1).

L'incidence annuelle est de 1 cas pour 1 million d'habitants et la mortalité reste élevée (de 10 à 20%) (2,3) malgré les progrès thérapeutiques récents (échanges plasmatiques, anticorps

monoclonaux anti-CD20), et en l'absence de traitements spécifiques (caplacizumab, eculizumab) (4).

Les MAT comprennent plusieurs entités nosologiques distinctes, de fréquences et de gravités variables, qui diffèrent par leurs présentations et leurs traitements.

Les deux principales formes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et de syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le PTT représente environ 25% de l'ensemble des MAT (5), et peut s'accompagner de défaillances multiviscérales, affectant le cerveau, les reins, le cœur, le système digestif et les glandes surrénales. Le PTT est fatal en l'absence d'un traitement spécifique qui repose sur la réalisation urgente d'échanges plasmatiques en unité de soins intensifs. Le SHU est lui, soit typique, post diarrhéique, associé à la libération de shigatoxines, ou atypique, associé à des mutations des gènes codant pour les protéines de la voie alterne du complément. Le SHU se distingue principalement par une atteinte rénale souvent sévère, accompagnée d'hypertension artérielle. Dans sa forme typique, la prise en charge est purement symptomatique alors que dans sa forme atypique, plus sévère (6), le traitement repose sur une prise en charge spécifique par inhibiteur du complément.

Un syndrome de MAT peut également s'observer chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dans des contextes néoplasiques, de transplantation ou associé à des traitements.

Les MAT sont des pathologies graves nécessitant, à la phase aiguë, une admission en unité de soins intensifs ou de surveillance continue. L'urgence est de reconnaître un syndrome de MAT puis d'évoquer le diagnostic de PTT dont l'issue est systématiquement fatale en l'absence de traitement approprié.

Le diagnostic de PTT repose sur la mesure de l'activité de l'ADAMTS13 dont le résultat est rétrospectif au diagnostic clinique. En effet, les résultats de l'activité ADAMTS13 sont généralement obtenus entre 24 et 72 heures dans la majorité des centres hospitaliers (5). Ce délai, implique l'initiation des échanges plasmatiques dès lors que la suspicion clinique de PTT a été posée et avant même que les résultats spécifiques de l'ADAMTS13 soient disponibles (5,7,8).

Cependant, d'autres pathologies peuvent présenter un tableau clinico-biologique similaire, caractérisées alors de « pseudo-MAT » et induire une confusion diagnostique et thérapeutique à risque pour le patient (9,10).

Les diagnostics différentiels des MAT sont nombreux et leur sévérité est très variable ne nécessitant pas de traitements invasifs ni d'admission en soins intensifs pour la plupart.

Parmi ces « pseudo-MAT » on retrouve des maladies auto-immunes tel que le syndrome d'Evans et le syndrome catastrophiques des antiphospholipides (CAPS), la thrombopénie induite par l'héparine de type 2, des hémopathies, des situations de sepsis, et des carences vitaminiques (notamment en vitamine B12).

Pour essayer de pallier ce problème, des scores cliniques prédictifs ont été développés (11,12). Cependant, ces scores ont des sensibilités et spécificité variables et aucun n'a été validé de manière prospective (7). Malgré cela, le diagnostic de PTT reste difficile surtout à la phase précoce, où certains patients présentent un tableau clinico-biologique incomplet, favorisant l'errance diagnostique. De plus, ces scores permettent de prédire uniquement le PTT, mais il ne semble pas exister à ce jour de score permettant de prédire la MAT face à la fréquence des pseudo-MAT.

Ainsi, nous avons mené ce travail à partir de la base de données du CHU de Rouen, avec pour objectifs d'élaborer un score prédictif de MAT, de décrire les patients ayant une présentation initiale incomplète source d'ambiguïté diagnostique, et d'analyser leur devenir.

Généralités sur les MAT

Cette deuxième partie de l'introduction permet d'explorer en profondeur les MAT, en abordant leurs aspects historiques, physiopathologiques, épidémiologiques et thérapeutiques.

I) Classification des microangiopathies thrombotiques

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) forment un syndrome regroupant diverses pathologies distinctes. Elles se caractérisent par l'association d'une anémie hémolytique mécanique intravasculaire (se traduisant par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), d'une thrombopénie périphérique de consommation et de défaillances d'organe de sévérité variable. A l'examen histologique, le syndrome de MAT est défini par la présence de microthrombi obstruant les capillaires et les artérioles de la microcirculation.

Les MAT sont généralement associées à des pathologies graves mettant en jeu le pronostic vital. Il est donc crucial de les identifier rapidement pour établir un diagnostic précis et débiter un traitement d'urgence approprié.

Parmi les MAT, on retrouve comme principales pathologies le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT ou anciennement syndrome de Moschowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). D'autres pathologies peuvent présenter un syndrome de MAT, et entrent dans l'entité nosologique des microangiopathies thrombotiques, tel que le HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) chez les femmes enceintes ou en période post-partum, certaines pathologies tumorales, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les greffes de cellules souches hématopoïétiques, l'hypertension artérielle (HTA) maligne, ainsi que les hémangiomes géants ou les hémangioendothéliomes (Figure 4).

Ces dernières années, des avancées majeures ont été réalisées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MAT, permettant d'établir une classification plus

précise et de mieux comprendre leurs mécanismes d'actions et les cibles thérapeutiques potentielles.

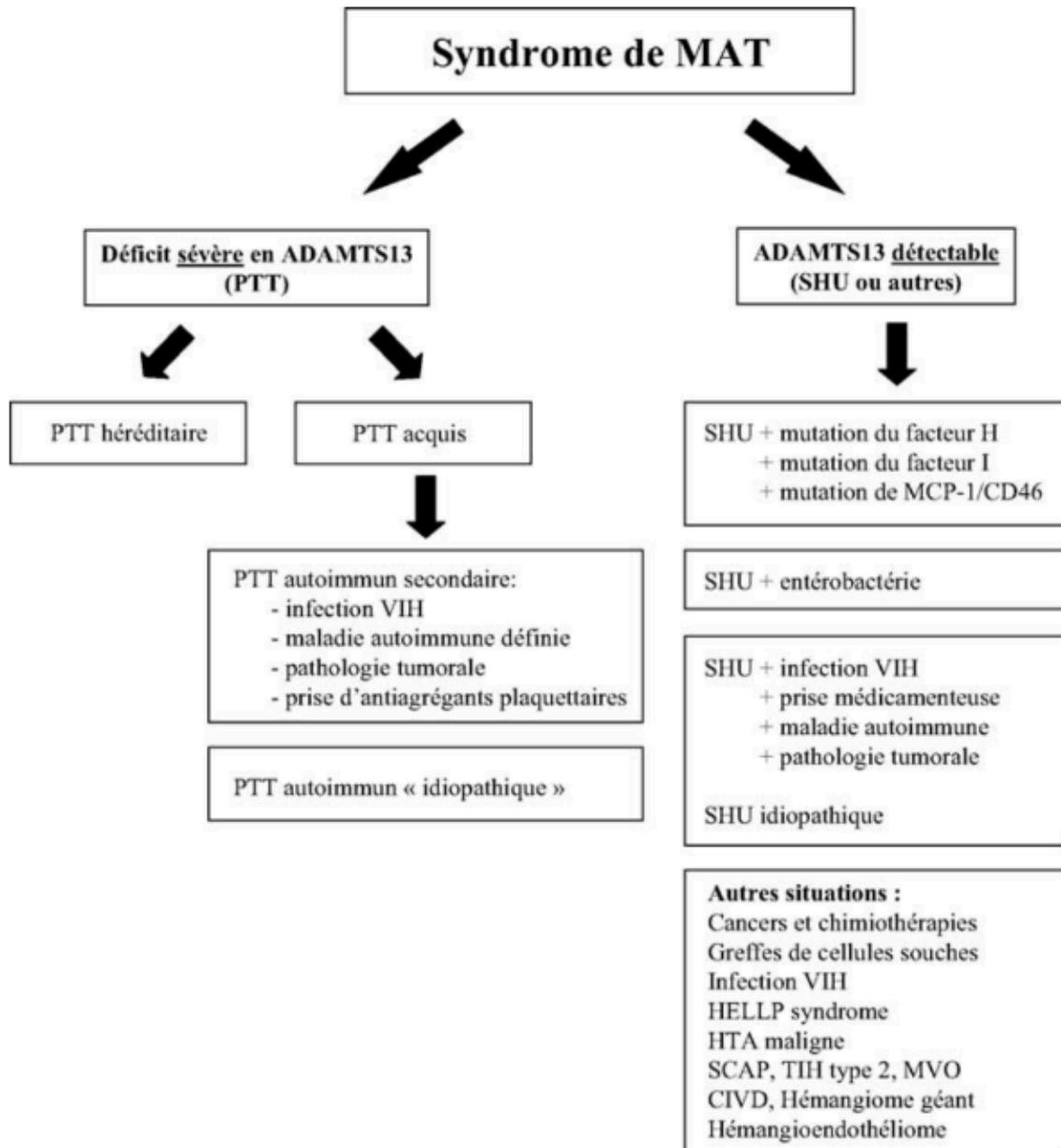


Figure 4 : Classification des MAT en fonction de l'activité ADAMTS13 (1)

Abréviations :

SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ;

MVO : maladie veino-occlusive

II) Données historiques et physiopathologie des MAT

A) Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)

Le PTT a été initialement décrit en 1924 par Eli Moschcowitz, qui a rapporté un cas d'une jeune fille présentant des symptômes aigus tels qu'une faiblesse des membres, des douleurs articulaires ainsi qu'une anémie. L'autopsie a révélé la présence de thrombi hyalins dans les petits vaisseaux (13–15). En 1936, la thrombocytopénie a été identifiée comme un élément clé de la maladie par Baehr et al., suivie en 1966 par Amorosi et Ultmann, qui ont élargi les critères diagnostiques en introduisant une pentade de signes cliniques : anémie hémolytique mécanique, symptômes neurologiques, dysfonction rénale et fièvre.

Sur le plan physiopathologique, la découverte du facteur Von Willebrand (FVW) en 1982 par Joel Moake a été cruciale pour comprendre le PTT (16). Ce facteur, essentiel à l'hémostase, présente des multimères de très haut poids moléculaire qui, lorsqu'ils sont libérés de cellules endothéliales anormalement activées, favorisent l'agrégation plaquettaire intravasculaire (Figures 5 et 6). Ces multimères conduisent à la formation de thrombi dans la microcirculation et provoquent une ischémie tissulaire (6,17,18). C'est en 2001 que la protéase régulatrice de la taille des multimères de FVW a été identifiée et appelée ADAMTS13(19–21).

Dans le PTT, il existe un déficit enzymatique sévère de l'ADAMTS13, qui peut être héréditaire (5 à 10% des cas) ou acquis (90 à 95% des cas) (1). La forme héréditaire est due à des mutations du gène ADAMTS13 (22,23), tandis que la forme acquise est caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 (19,20,24,25).

Des schémas sur le rôle du FVW en hémostase et sa conformation sous l'effet des contraintes hémodynamiques sont disponibles en annexe (Figures A et B).

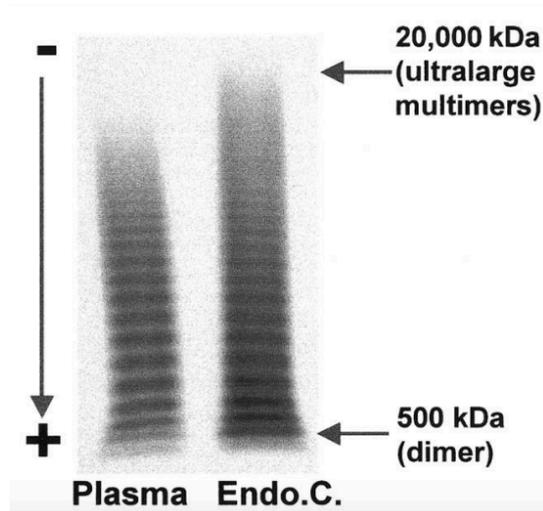


Figure 5 : Comparaison de la taille des multimères de FVW dans le plasma (à gauche) et dans les cellules endothéliales (à droite) (26)

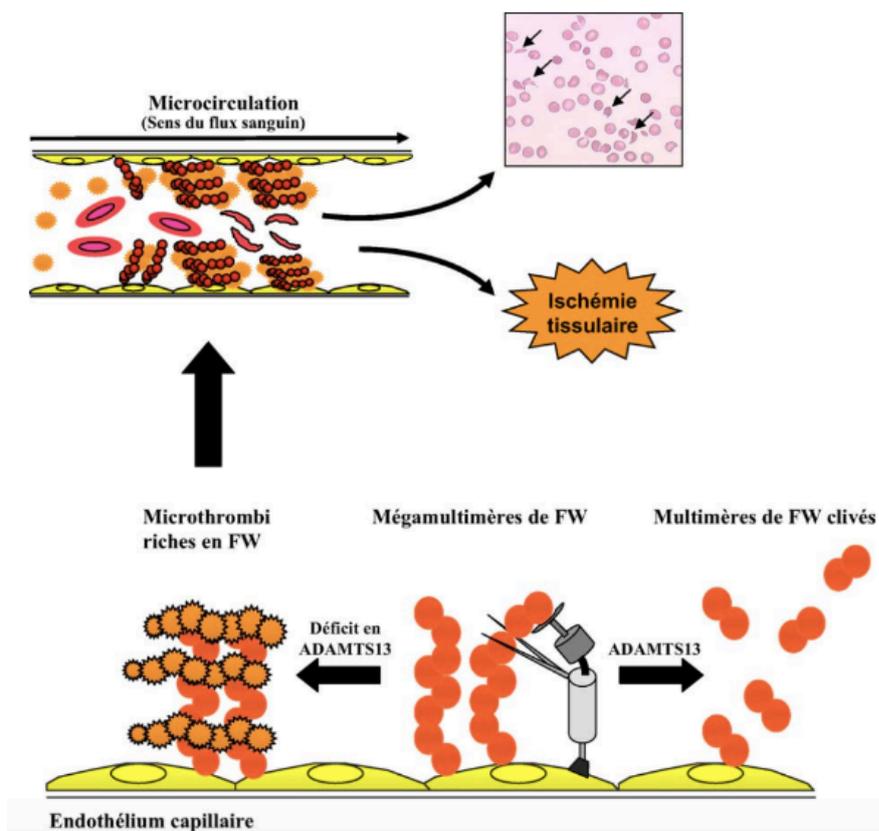


Figure 6 : Mécanismes aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT (1)

B) Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU)

Le SHU a été décrit pour la première fois en 1955 chez des enfants présentant des signes d'anémie hémolytique, de thrombopénie et de défaillance rénale (27). En 1975, le lien entre le SHU et une infection à *Shigella dysenteriae* de type 1 a été établi (28), tandis qu'en 1983, *l'Escherichia coli* O157:H7 a été identifié comme un pathogène majeur, en particulier en Amérique et en Europe où il est le plus prévalent (29–31). Des formes familiales de SHU liées à des mutations des gènes régulant la voie alternative du complément, ont été découvertes en parallèle dans les années 1980 (32–36).

Les shigatoxines des souches entérohémorragiques d'*E. coli* adhèrent aux cellules intestinales et rénales, provoquant leur destruction, se manifestant par une diarrhée sanglante et une insuffisance rénale (37). La réponse inflammatoire induite, favorise la formation de thrombi, principalement au niveau rénal (38).

Dans les formes familiales, des mutations de la voie alternative du complément entraînent la formation du complexe d'attaque membranaire C5b9, responsable de lésions endothéliales et de microthromboses (6).

C) Autres syndromes de MAT

Les autres syndromes de MAT ou MAT secondaires, englobent des cas de MAT qui ne répondent pas aux critères typiques de SHU (39), et qui ne présentent pas de déficit sévère en ADAMTS13. Ces syndromes peuvent résulter d'infections, de maladies systémiques, ou même de traitements médicaux, tels que ceux liés à des agents chimiothérapeutiques. En outre, des cas de MAT paranéoplasiques ont été identifiés dans le cadre d'adénocarcinomes métastatiques. Ces syndromes présentent divers mécanismes, non complètement élucidés, pouvant être immunologiques, toxiques ou parfois indéterminés (6).

III) Epidémiologie

A) Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)

Le PTT est une maladie rare, avec une incidence d'un à deux cas par million d'habitants par an, et une prévalence de 13 cas par million d'habitants.

Sa forme auto-immune acquise, représente 95% des PTT, et survient préférentiellement chez les femmes, avec un sexe ratio de trois femmes pour un homme. Il se manifeste le plus souvent au cours de la quatrième décennie de vie. Les personnes à peaux noires et d'Afrique du Nord semblent plus susceptibles d'être affectées.

Des conditions prédisposantes ont été identifiées dans 50 % des cas de PTT auto-immun. Parmi celles-ci, figurent des maladies auto-immunes (telles que le lupus érythémateux systémique (LES) ou le syndrome de Sjögren), la grossesse, l'infection par le VIH, et plus rarement, des cancers. Il a également été rapporté des cas de PTT auto-immun après l'utilisation de thérapeutiques tels que certains antiagrégants plaquettaires, immunomodulateurs, ou inhibiteurs de « checkpoint » (5).

A) Le Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

L'incidence du SHU dit typique, médié par les shigatoxines, est de 100 à 160 cas par an chez l'enfant et au moins 10 à 20 cas par an chez l'adulte. Chez l'enfant, cette forme représente plus de 90% des cas de SHU. Depuis 2018, le sérotype O26 est le plus prévalent en France, suivi du sérotype O80, ayant émergé dans le pays en 2005 (39).

L'incidence annuelle du SHU atypique est d'environ 0,3 cas par million d'habitants. Chez l'adulte il ne représente que 3% des MAT et présente un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme. Dans 20 à 30 % des cas, on retrouve un antécédent familial de SHU, la transmission étant le plus souvent autosomique dominante, bien que la pénétrance soit très incomplète (de l'ordre de 50 %). En effet, aucune anomalie moléculaire du complément n'est retrouvée chez 30 à 50% des patients.

B) Les autres syndromes de MAT

Chez l'adulte, ces syndromes sont beaucoup plus fréquents que le PTT, SHU typique et atypique (39). Leurs pronostics varient considérablement en fonction des causes sous-jacentes associées.

IV) Présentation clinico-biologique

A) Signes cliniques

a) MAT

Un syndrome hémorragique peut être présent reflétant la sévérité de la thrombopénie. Il s'agit généralement de purpura, d'ecchymoses ou d'hématomes.

Des symptômes généraux tels qu'une asthénie, une dyspnée ou une pâleur cutanéomuqueuse peuvent également s'observer, témoignant de la profondeur de l'anémie.

b) Particularités du PTT

Le début de la maladie est brutal, mais peut être précédé d'une phase prodromique. Cette phase se caractérise par une asthénie, des arthralgies, des myalgies, et des douleurs abdominales et lombaires. Ces symptômes apparaissent quelques jours avant le développement du PTT et peuvent faire évoquer un processus infectieux (1).

Dans sa forme typique, les principaux signes cliniques sont la survenue d'une fièvre (dans 59 à 98% des cas), et de manifestations neurologiques (dans 84 à 92% des cas). La fièvre est typiquement modérée entre 38°C et 38,5°C. Sa fréquence est variable et ne serait que de 20 à 30% dans le PTT auto-immun (5).

Les symptômes neurologiques sont caractérisés par leur apparition foudroyante et leur caractère fugace. Dans la cohorte historique du centre national de référence des

microangiopathies thrombotiques de 2015 à 2018, les manifestations neurologiques étaient retrouvées dans 62% des cas (4). Ils comprennent des tableaux pouvant aller de la céphalée isolée, aux troubles de la conscience avec coma. Des tableaux mimant des accidents vasculaires cérébraux sont possibles avec la survenue de déficits sensitifs ou moteurs évolutifs. Des crises convulsives sont présentes chez 21% des patients.

D'autres signes cliniques témoignant d'une souffrance viscérale peuvent se voir, et mettent en évidence le caractère disséminé du PTT (1).

Une atteinte cardiaque n'est pas rare au cours du PTT, mais est souvent non diagnostiquée. Cela a été illustré dans un article de 2008 réalisée par Hawkins et al. décrivant 48 autopsies de patients décédés au cours d'un suivi de PTT. Ces autopsies ont révélé la présence systématique de thrombi cardiaques microvasculaires, ainsi que des plages d'hémorragie et de nécrose cardiaque (40).

En effet, il a été mis en évidence que l'atteinte cardiaque était le plus souvent asymptomatique, se traduisant uniquement par une élévation de la troponine plasmatique dans plus de 50% des cas (7). En 2021, une étude publiée dans *Blood* (4), a montré que 47 à 56% des patients atteints de PTT présentaient une atteinte cardiaque définie par une élévation de la troponine plasmatique et/ou la mise en évidence d'une anomalie échographique.

Cependant, de nombreux auteurs ont mis en lumière un rôle pronostique de l'atteinte cardiaque dans le PTT (3,40–45). C'est le cas de Hugues et al., qui ont montré qu'un taux de troponine supérieur à 0,1 µg/L, en combinaison avec un niveau très élevé d'anticorps anti-ADAMTS13 de type IgG, était lié à une augmentation de la morbi-mortalité (42). De plus, l'étude de Benhamou et al. (45), a identifié qu'un taux de troponine Ic supérieur à 0,25 µg/L était le seul facteur indépendant prédictif de mortalité en analyse multivariée (OR 2,87; IC95% 1,13–7,22; P = 0,024).

Outre le caractère disséminé du PTT, une explication à la fréquence de ces manifestations cardiaques ischémiques par rapport aux autres syndromes de MAT, serait lié aux propriétés biologiques des thrombi retrouvés dans le PTT, riches en plaquettes et en FVW de haut poids moléculaire (41).

Une atteinte rénale est retrouvée dans 50 à 70% des cas et peut se manifester cliniquement par une hématurie, elle-même aggravée par la thrombopénie.

Une atteinte digestive est possible et se manifeste par la présence de douleurs abdominales, de troubles du transit à type de diarrhées et de vomissements. Ces manifestations peuvent être liées à une ischémie digestive ou à une pancréatite aigüe.

De façon plus rare, des atteintes oculaires à type de décollement de la rétine ont été décrites.

Dans certains cas, aucune souffrance d'organe n'est mise en évidence, le PTT est alors dit purement hématologique. En effet, la pentade clinique classiquement décrite dans la littérature, n'est présente que dans 40% des cas, alors que 75% des malades ont des anomalies majeures de l'hémogramme (46).

c) Particularités du SHU

Les principaux signes cliniques évocateurs de SHU sont une HTA sévère, commune à toutes les formes, et des diarrhées glairo-sanglantes dans sa forme typique. La diarrhée est observée dans 90% des cas de SHU typique, se manifestant d'abord sous forme acqueuse avant de devenir sanglante, et s'accompagne de douleurs abdominales à type de crampes. La diarrhée survient généralement une semaine avant l'apparition du syndrome de MAT (entre 0 et 30 jours) (39).

L'insuffisance rénale y est également plus sévère et peut se manifester par une oligo-anurie et une hématurie.

Contrairement au PTT, les patients sont généralement apyrétiques ou subfébriles.

B) Signes biologiques

a) Anémie hémolytique

L'anémie rencontrée au cours des syndromes de MAT est par définition hémolytique, profonde et régénérative.

L'hémolyse est mécanique et intravasculaire, liée à la fragmentation des globules rouges contre les thrombi obstruant la microcirculation et dans les zones à hautes forces de cisaillement.

Ces fragments d'érythrocytes forment ce que l'on appelle des schizocytes, visibles au frottis sanguin. Ils signent le caractère mécanique de l'hémolyse.

La présence de schizocytes doit faire évoquer le diagnostic d'hémolyse intravasculaire non immunologique, et à fortiori le diagnostic de MAT en raison de sa gravité et des conséquences thérapeutiques associées. Cela met en lumière le rôle crucial du médecin biologiste dans la détection des syndromes de MAT.

En situation physiologique, on ne retrouve pas de schizocytes dans le sang circulant.

Au cours du PTT, le taux de schizocytes est généralement supérieur à 1% de l'ensemble des érythrocytes (10).

D'autres pathologies peuvent engendrer des schizocytes par fragmentation des hématies contre un obstacle intravasculaire, il peut s'agir de valves biologiques dégénératives, de prothèses vasculaires et valvulaires ou de métastases envahissant la lumière des vaisseaux (46).

Leur visualisation se fait sur un frottis sanguin nécessitant une coloration selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa. Les artéfacts dus au prélèvement et à l'étalement sont rares et estimés à moins de 0,5% (46).

La détection des schizocytes sur le frottis sanguin n'est pas toujours facile. En effet, la première difficulté réside dans le fait qu'il n'existe pas de définition stricte et consensuelle du type de fragment à identifier.

Le groupe français d'hématologie a proposé en 2003 une standardisation des évaluations des schizocytes, et a retenu les points suivants pour les définir (46) :

1. La forme : un schizocyte est caractérisé par une forme en triangle ou en casque (Figure 7).
2. La notion d'angle : un schizocyte est caractérisé par un minimum de 2 angles.
3. La notion de fragments : un schizocyte est par définition plus petit que l'hématie dont il dérive, et présente une partie rectiligne correspondant à la ligne de cassure. La division de l'hématie donne deux schizocytes de tailles généralement inégales.

Plus tardivement en 2012, l'ICSH (International Council for Standardization in Hematology) a proposé des recommandations pour l'identification et la quantification des schizocytes (47).

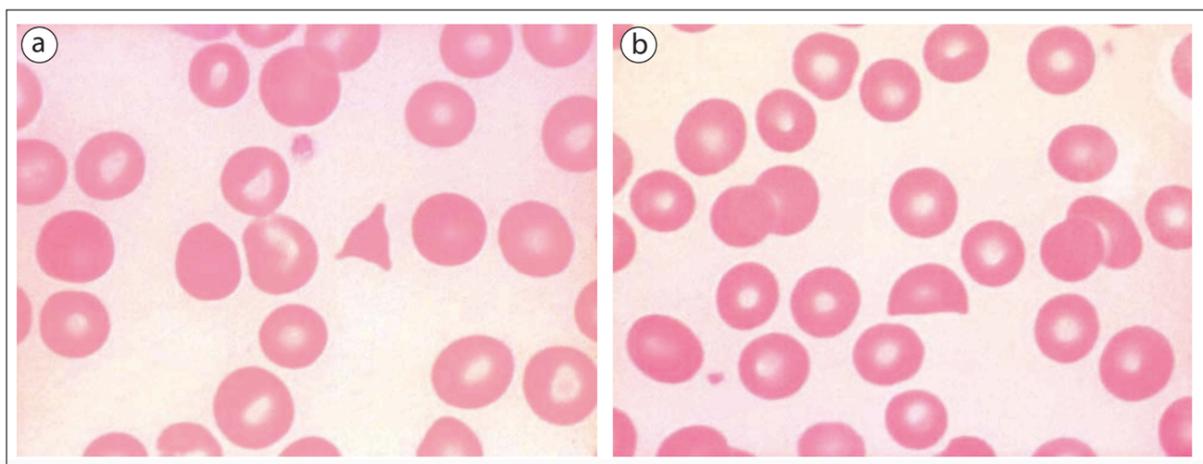


Figure 7 : Images de référence pour l'identification des schizocytes : fragments triangulaires (a) et formes en casque (b) (46)

La deuxième difficulté réside dans le fait que les schizocytes peuvent être absents lors du premier frottis sanguin, et n'apparaître que de façon retardée par rapport aux cytopénies. Cela implique la nécessité de répéter leur recherche (1,48).

La troisième difficulté, repose sur la tendance à la re-sphérisation des schizocytes par roulement dans la circulation sanguine (46). Cela est surtout observé dans les jours suivants la survenue d'un SHU, en particulier chez l'enfant, favorisant l'errance diagnostique. Ces schizocytes re-sphérisés, ou micro-sphérocytes, sont majoritairement visualisés en queue de frottis.

Il a été rapporté de très rares cas où la recherche de schizocytes est restée négative pendant toute la durée de la maladie (49), soulignant ainsi les difficultés d'identification des schizocytes.

Certaines informations de l'hémogramme peuvent être suggestives de la présence de schizocytes, tel que l'augmentation de l'index de distribution en volume des globules rouges. Ce paramètre traduit la présence d'hématies de tailles différentes.

Pour pallier les grandes variabilités inter-observateur du diagnostic cytologique, des automates proposent des approches quantitatives de mesures de fragments d'hématies estimant le nombre de schizocytes. Ils préconisent une meilleure reproductibilité et un usage facilité en routine. Lesesve et al. ont montré qu'un compte de fragments d'hématies inférieur à 1% mesuré par automate, présentait une valeur prédictive négative proche de 100% pour exclure la présence de schizocytes sur le frottis (50), et donc d'exclure un syndrome de MAT. Cette méthode semble selon ces auteurs, très prometteuse.

En conséquence de cette destruction périphérique des globules rouges, le taux de réticulocytes est typiquement supérieur à 120 Giga/L.

Par ailleurs, l'anémie est classiquement normocytaire.

b) Thrombopénie périphérique

Dans les syndromes de MAT, la thrombopénie est liée à la consommation des plaquettes dans les différents microthrombi.

Dans le PTT, la thrombopénie est constante et classiquement profonde, inférieure à 30 Giga/L dans 90% des cas. Cela est lié au caractère disséminé des thrombi. Il a été mis en évidence que la sévérité de la thrombopénie était plus prononcée lors du premier épisode de PTT que pendant les rechutes (51).

Dans le SHU, la thrombopénie est significativement moins profonde. Cette différence discriminante, et a été intégrée dans les scores prédisant le PTT tel que le FRENCH score et le PLASMIC score (11,52).

En cas de doute, la réalisation d'un myélogramme mettant en évidence la présence de nombreux mégacaryocytes, confirmerait le caractère périphérique de la thrombopénie.

Il est à noter, que la numération plaquettaire peut parfois être sur-estimée du fait de la présence de globules rouges de petites tailles et en particulier de la présence de schizocytes qui peuvent être confondus avec des plaquettes. Cela nécessite un contrôle du biologiste (46).

c) Hémolyse

Dans les syndromes de MAT il existe une hémolyse caractérisée sur le plan biologique par une élévation de la bilirubine libre et du taux plasmatique de Lactate Deshydrogénase (LDH), associée à un effondrement de l'haptoglobine.

L'élévation des LDH peut être expliquée par deux mécanismes (5,7,10,53) :

- L'hémolyse intravasculaire : par fragmentation des hématies et libération de leur contenu dans le compartiment plasmatique. L'élévation du LDH induite ne dépasse généralement pas quatre fois la normale (54).
- L'ischémie tissulaire : par l'occlusion microcirculatoire induite par les thrombi. Cohen et al., ont montré que l'élévation du LDH dans le PTT, était principalement porté par l'isotype LDH5 dérivé des muscles et du foie, tandis que les isotypes LDH1 et LDH2, associés aux erythrocytes, n'étaient que peu augmentés (53).

L'élévation des LDH aurait un rôle pronostique. Patchan et al., ont mis en évidence que l'élévation des LDH au-delà de 1000U/l en combinaison avec un taux de troponine I plasmatique supérieur à 0,2ng/ml à la présentation du tableau de MAT, était prédictif d'un accident ischémique myocardique (41). D'autres auteurs comme Patton et al. en 1994 (55), et Benhamou et al. en 2012 (2), ont mis en évidence une association entre le taux de LDH et la mortalité dans le PTT (tableau 1).

Table 4. Association between patients' characteristics and outcome by multivariable analysis.

	Odds Ratio	95% CI	P	Score
Cerebral involvement	2.6	[1.0, 6.9]	0.05	+1
Age			8.10 ⁻⁶	
≤40	1	-		+0
41-60	3.4	[1.2, 9.7]		+1
> 60	10.6	[2.0, 32.0]		+2
LDH level ≥ 10N	3.0	[1.3, 11.6]	0.014	+1

Tableau 1 : Principaux facteurs prédictifs de mortalité au cours du PTT (2)

V) Traitement des MAT en urgence : cas du PTT

Les enjeux sont de reconnaître un syndrome de MAT, puis d'évoquer le diagnostic de PTT, et de le traiter comme tel en cas de forte suspicion clinique (French score ≥ 2). Le traitement de l'urgence repose sur l'association de trois types de thérapeutiques (Figure 8) :

1. La réalisation d'échanges plasmatiques
2. L'immunomodulation par corticoïdes et rituximab
3. Le caplacizumab

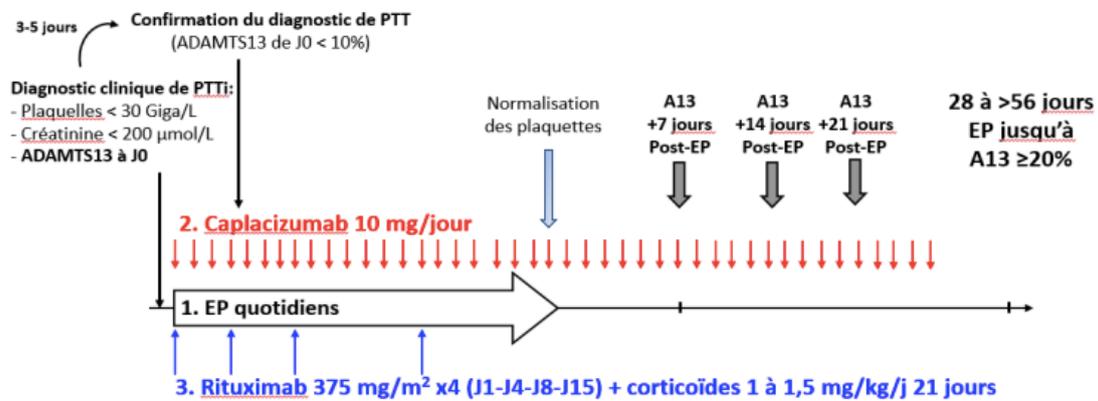


Figure 8 : Schéma thérapeutique à la phase aiguë du PTT (5)

Abréviations : A13 : ADAMTS13 ; EP : échanges plasmatiques

A) Echanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques permettent de corriger le déficit sévère en ADAMTS13, par l'apport de volumes importants de plasma sain et donc d'ADAMTS13 fonctionnel. Il existe une hypothèse selon laquelle la plasmaphérèse permettrait d'épurer les multimères de FVW de hauts poids moléculaires, les cytokines pro-inflammatoires et les auto-anticorps anti-ADAMTS13. Cette hypothèse bien que très séduisante n'a jamais été démontrée (5).

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des échanges plasmatiques établit la plasmathérapie comme le traitement angulaire du PTT en urgence. En revanche pour les autres formes de MAT, sans déficit en ADAMTS13, les échanges plasmatiques pourraient n'apporter un bénéfice que par leur action de clairance des auto-anticorps. Le bénéfice des

échanges plasmatiques a été mis en évidence en 1991, année où Rock et al., ont montré la supériorité de cette thérapeutique sur la survie par rapport à la perfusion de plasma frais congelé (PFC) (56). Les échanges plasmatiques sont à poursuivre jusqu'à la normalisation du compte plaquettaire (>150 Giga/l), et la disparition des souffrances viscérales.

B) Corticoïdes et rituximab

L'immunomodulation permet de corriger la production d'auto-anticorps anti-ADAMTS13, observée dans les PTT immunologiques. Ce sont des traitements de première ligne, réalisés en amont des échanges plasmatiques, dès la suspicion clinique de PTT.

Le rituximab, un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B, permet une déplétion transitoire des lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps anti-ADAMTS13. Initialement utilisé dans les PTT réfractaires, Scully et al. (57), ont montré en 2011, la sécurité et l'efficacité du rituximab comme traitement de première ligne du PTT en association avec les échanges plasmatiques.

Les corticoïdes quant à eux, sont utilisés de manière plus empirique dans le cadre auto-immun associé au PTT. Bien que le niveau de preuve soit faible, les patients traités par corticoïdes présentent un taux de réponse non négligeable. Cela a été démontré par Bell et al. qui ont constaté que 52% des patients répondaient à une corticothérapie isolée (58).

C) Caplacizumab

Le caplacizumab permet d'inhiber l'interaction du FVW de haut poids moléculaire avec les plaquettes, permettant in fine de prévenir la formation de microthrombi.

Il s'agit d'un nanocorps bivalent capable de se lier aux multimères de FVW de haut poids moléculaire au niveau de leur domaine A1, site de liaison aux plaquettes. Par mécanisme de compétition, le caplacizumab prévient l'agrégation plaquettaire aux grands multimères de FVW. L'essor du caplacizumab est né avec les essais TITAN (59) et HERCULES (60). Une étude publiée en 2021 (4), a confirmé leurs résultats en pratique clinique, montrant une amélioration de la survie à trois mois et une réduction des exacerbations et récurrences. Le caplacizumab a également permis de diminuer de moitié le nombre d'échanges plasmatique réduisant ainsi la durée d'hospitalisation en soins intensifs (61).

Signes biologiques d'orientation étiologique devant une bicytopenie hémolytique

Une anémie hémolytique mécanique associée à une thrombopénie nécessite la réalisation des examens complémentaires suivants pour en déterminer son étiologie (5). La recherche de MAT doit être une priorité.

- **Hémogramme complet avec Numération Formule Sanguine**

Cela permet d'évaluer les taux de globules rouges, de plaquettes, et de leucocytes, ainsi que les indices érythrocytaires (tels que le VGM). Une atteinte des trois lignées (pancytopenie) doit orienter vers une cause centrale. En effet, outre l'anémie et la thrombopénie, les syndromes de MAT présentent souvent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, en général inférieure à 20 Giga/L (1).

- **Réticulocytes**

La réponse médullaire à l'hémolyse joue un rôle clé dans l'orientation diagnostique des bicytopenies hémolytiques, distinguant les causes centrales (arégénératives) des causes périphériques (régénératives) comme c'est le cas des MAT.

- **Frottis sanguin**

Le frottis sanguin est nécessaire afin de rechercher des anomalies morphologiques et quantitatives des cellules sanguines circulantes. Comme vu précédemment, la présence de schizocytes sur le frottis est caractéristique des MAT. La présence de dysplasies doit orienter vers une cause centrale.

- **Hémostase**

Un bilan comprenant le dosage du Taux de Prothrombine (TP), le temps de Céphaline Allongé (TCA), le taux de fibrinogène et la recherche de D-Dimères et des produits de dégradation de la fibrine (PDF), doit être réalisé afin d'orienter l'étiologie de la bicytopenie hémolytique. Ce bilan permet de distinguer un syndrome de MAT d'une Coagulation Intravasculaire disséminée (CIVD). En effet, dans le PTT, le bilan d'hémostase est généralement normal, à l'exception des D-Dimères qui peuvent être légèrement élevés.

- **Test direct à l'antiglobuline** (anciennement appelé test de Coombs direct)

Ce test permet de confirmer le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), une situation susceptible de prêter à confusion avec le diagnostic de MAT. Cette confusion existe notamment en présence de micro-sphérocytes sur le frottis sanguin, puisque ceux-ci sont de constatation banale dans les AHAI.

Cependant, le résultat de ce test peut être positif dans certaines situations de MAT associée à des pathologies systémiques tel que le LES ou l'infection à pneumocoque, et ne doit pas conduire à écarter le diagnostic de MAT (5).

- **Etude de l'activité ADAMTS13**

La mesure de l'activité de l'ADAMTS13 doit être réalisée de façon systématique devant tout syndrome de MAT (62), quand bien même il est associé à des contextes particuliers tels que des cancers évolutifs, une cure de chimiothérapie ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (5).

Cette mesure permet de distinguer les PTT des autres types de MAT. En effet, l'activité ADAMTS13 est typiquement indétectable (< 5% de l'activité normale) dans les PTT (63), semblant spécifique de ce dernier avec une valeur prédictive positive élevée (5,7).

Dans les autres syndromes de MAT, tels que la majorité des syndromes de SHU, ainsi que dans les MAT secondaires, l'activité ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale (10,24).

Certaines situations peuvent présenter une activité ADAMTS13 plus basse de l'ordre de 20 à 40%, notamment dans le cadre d'inflammation systémique, comme c'est le cas pour la CIVD, les néoplasies, les cirrhoses hépatiques, le Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI), le LES, et la période post-opératoire (64,65). Des situations physiologiques peuvent également s'accompagner d'une activité modérément abaissée de l'ordre de 40 à 50%, à l'image de la période néonatale, du grand âge et de la grossesse (1). Mais contrairement au PTT, l'activité ADAMTS13 reste détectable dans ces situations.

Le diagnostic de PTT repose donc sur la mise en évidence d'un déficit sévère de l'activité ADAMTS13. Le délai dans le rendu des résultats de l'activité ADAMTS13, généralement entre 24 et 72 heures, est une réalité pour de nombreux centres médicaux à travers le monde (5).

L'évaluation de l'activité ADAMTS13 repose sur des méthodes détectant efficacement les déficits via la protéolyse du FVW (26). Ces techniques nécessitent des agents dénaturants pour permettre le clivage, suivies de la quantification des produits de dégradation par des méthodes fonctionnelles ou immunologiques (Figure C en annexe). Bien que précises, elles sont chronophages, non physiologiques, et nécessitent un plateau technique avancé (17,66).

Le délai pour obtenir les résultats impose de commencer les échanges plasmatiques avant la confirmation du déficit en ADAMTS13 (7,8,26).

La Figure C en annexe décrit le principe général de l'étude de l'activité ADAMTS13.

En 2004, Kokame et al. ont identifié un fragment de 73 acides aminés du FVW, VWF73, spécifique de l'ADAMTS13, non clivé dans le plasma de patients atteints de PTT (67). En 2005, ils ont développé la méthode FRET-VWF73, utilisant la fluorescence pour mesurer l'activité protéolytique de l'ADAMTS13 en une heure (68). Bien que fiable et rapide, cette technique reste réservée à la recherche et n'est pas encore utilisée en pratique clinique (11).

En raison de ces limitations, Coppo et al. ont développé un score visant à prédire le déficit en ADAMTS13 (11), facilitant ainsi la reconnaissance précoce du PTT. Ce score, nommé le FRENCH score, rapporte 3 facteurs biologiques, qui associés, prédisent un déficit sévère en ADAMTS13 : créatininémie $\leq 200\mu\text{mol/L}$, plaquettes $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ et anticorps antinucléaires présents.

Plus récemment, Bendapudi et al. (52), ont élaboré le PLASMIC score, prédictif d'un déficit sévère en ADAMTS13 avec une valeur prédictive positive (VPP) de 72%, une valeur prédictive négative (VPN) de 98%, une sensibilité de 90% et une spécificité de 92%. Outre la thrombopénie et l'absence d'insuffisance rénale sévère, ce score prend également en compte l'hémolyse, le VGM, l'INR ainsi que deux informations anamnestiques : la présence d'un cancer actif (ou traité dans l'année), ou d'un antécédent de transplantation (d'organe solide ou hématopoïétique).

- **Auto-anticorps ciblant l'ADAMTS13**

La recherche des anticorps anti-ADAMTS13, permet chez les patients ayant un déficit avéré, de différencier un PTT acquis d'un PTT congénital.

Malgré de nombreuses études publiées, l'absence de standardisation et de reproductibilité du test, rend la compréhension des mécanismes des auto-anticorps toujours

incomplète à ce jour. Il pourrait s'agir d'opsonisation de la protéase réduisant ainsi sa demi-vie, ou d'inhibition de sa liaison à l'endothélium. En effet, ces auto-anticorps réagissent avec de nombreux domaines de la protéase. Cependant, Klaus et al. (25), ont montré que le domaine *spacer*, riche en cystéine, compris dans la région indispensable au clivage du FVW, était systématiquement impliqué dans la réactivité des anticorps.

Les anticorps peuvent être inhibiteurs (dans 50 à 80% des cas) ou non inhibiteurs. Cette distinction aurait un impact clinique, puisque de nombreux auteurs (69–72), comme Benhamou et al. (2), ont montré que les anticorps inhibiteurs étaient associés à des formes plus graves de PTT avec des thrombopénies plus profondes, une réponse moins rapide aux traitements et un taux de mortalité plus élevé.

- **Ionogramme sanguin et urinaire avec analyse du sédiment urinaire**

 - Bilan hépatique complet**

 - Troponine**

A la recherche d'une défaillance d'organe. Une défaillance d'organe oriente vers le diagnostic de MAT. Dans le PTT, la dysfonction rénale peut se limiter à la présence d'une protéinurie dont le débit est classiquement inférieur à 1,5g/24h, alors que l'atteinte rénale est typiquement plus sévère dans le SHU. Cette différence s'intègre dans les critères des FRENCH et PLASMIC score (11,52).

- **Anticorps antinucléaires**

Permettant d'orienter vers une étiologie auto-immune. En cas de positivité, une recherche d'anticorps anti-ADN natif sera réalisée afin de rechercher un lupus.

- **Electrophorèses des protéines plasmatiques**

A la recherche de syndromes myélodysplasiques ou des néoplasies hématologiques.

- **Vitamine B12**

Normale dans les syndromes de MAT, elle permet d'orienter le diagnostic vers une cytopénie carencielle avec hémolyse intramédullaire.

Diagnostiques différentiels des MAT devant un bicytopenie hémolytique

I) Principaux diagnostics différentiels

Malgré le fait qu'une MAT doit être évoquée en priorité devant une bicytopenie hémolytique, plusieurs diagnostics partagent ce même tableau biologique et nécessitent d'être distingués des MAT.

Ces diagnostics différentiels incluent des pathologies variées qui se différencient principalement par leurs mécanismes hémolytiques (Tableau 2). L'hémolyse est soit intravasculaire (comme dans les syndromes de MAT), soit intra-médullaire. Les principaux diagnostics sont listés ci-dessous.

- **Syndrome d'Evans**

Le syndrome d'Evans combine une anémie hémolytique auto-immune et une thrombopénie immunologique, parfois associée à une neutropénie. Dans ce cas, l'hémolyse est périphérique extracorporelle, provoquée par des anticorps dirigés contre les globules rouges. La positivité du test direct à l'antiglobuline est un élément clé pour le diagnostic. La thrombopénie s'accompagne d'un purpura plaquettaire.

- **Crise rénale sclérodermique**

Observée chez les patients atteints de sclérodermie, cette pathologie est la conséquence de la microangiopathie rénale sclérosante et de la présence de microthrombi. Elle se caractérise par une HTA maligne associée à une hémolyse intravasculaire. L'anémie hémolytique est mécanique caractérisée par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin. Cette destruction des globules rouges est liée aux remaniements de la vasculature rénale, ainsi qu'à la formation de thrombi dans les microvaisseaux, expliquant également la thrombopénie observée chez ces patients.

- **Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2**

La TIH de type 2 est une réaction immune provoquée par l'utilisation de l'héparine. Elle est caractérisée par la formation d'anticorps contre le facteur plaquettaire 4 (PF4). La TIH est associée à une activation systémique des cellules, impliquant non seulement les plaquettes mais

aussi les monocytes et les cellules endothéliales. Cette activation généralisée entraîne une hypercoagulabilité intravasculaire marquée. La formation de thromboses diffuses, provoque une consommation accrue des plaquettes, expliquant la thrombopénie observée. Il peut co-exister une anémie hémolytique intravasculaire, de nature mécanique, par fragmentation des hématies au contact des thromboses.

- **Hypertension artérielle maligne**

L'HTA maligne est une pathologie définie par une élévation brutale de la pression artérielle associée à une rétinopathie de grade III ou IV. Elle se manifeste par une hémolyse mécanique intravasculaire, secondaire aux dommages subis par les globules rouges lors de leur passage dans des vaisseaux fortement altérés. La thrombopénie est expliquée par l'activation plaquettaire et la formation de micro-thrombi riche en fibrinogène. Des manifestations neurologiques sont fréquentes.

L'un des principaux défis diagnostiques est de déterminer, face à une HTA associée à des signes biologiques de MAT, si la MAT est secondaire à l'HTA ou si, à l'inverse, c'est l'HTA qui résulte de la MAT. Environ 10 % des MAT « primitives » peuvent entraîner une HTA maligne. Inversement, bien qu'il soit difficile d'établir précisément la fréquence des MAT « secondaires » à l'HTA, celles-ci pourraient survenir dans un tiers des cas d'HTA maligne. Une thrombopénie sévère (< 50 G/L) est cependant un indicateur plus probable d'une MAT « primitive ».

- **Hémolyse et thrombopénie sur prothèse vasculaire**

Les patients porteurs de prothèses mécaniques cardiaques ou vasculaires peuvent présenter une hémolyse intravasculaire due à la destruction mécanique des globules rouges à leurs surfaces. Cette hémolyse est fréquemment accompagnée d'une thrombopénie modérée, et l'observation de schizocytes sur le frottis sanguin oriente le diagnostic.

- **Sepsis sévère**

Dans un contexte de sepsis sévère, la défaillance multiviscérale peut entraîner une hémolyse intravasculaire et une thrombopénie. L'activation systémique de la coagulation et la présence d'une CIVD sont fréquemment observées.

- **Hémopathies**

Les syndromes myélodysplasiques, les leucémies aiguës ou chroniques, ainsi que d'autres hémopathies peuvent provoquer une bicytopenie liée à une hémolyse intra-médullaire.

- **Syndrome d'activation macrophagique (SAM)**

Le SAM est une pathologie caractérisée par une destruction excessive des cellules sanguines par les macrophages du fait d'une stimulation inappropriée de ces derniers (73). Les anomalies biologiques observées dans le SAM sont nombreuses et aspécifiques. Sur le plan hématologique, le SAM se manifeste par une bicytopenie constante. La thrombopénie, souvent inférieure à 100 G/l, est généralement la première anomalie à apparaître et la plus fréquente. L'anémie se développe dans un second temps, elle est typiquement profonde et arégénérative. Dans le SAM, l'élévation des LDH est due à la lyse cellulaire massive plutôt qu'à un processus d'hémolyse.

- **Carences en vitamine B12**

Les carences en vitamine B12 provoquent une anémie mégalo-blastique avec une hémolyse intra-médullaire. Une atteinte des trois lignées hématopoïétiques est possible.

Hémolyse Intravasculaire	Hémolyse intramédullaire
Syndrome d'Evans	Hémopathies
Crise rénale sclérodermique	Carences vitaminiques
Thrombopénie induite par l'héparine de type 2	
Hémolyse et thrombopénie sur prothèse vasculaire	
Sepsis sévère	

Tableau 2 : Classification des diagnostics différentiels selon leurs mécanismes d'hémolyse

Ces maladies, appelées « pseudo-MAT », peuvent être confondues avec un PTT, en raison de leurs similarités clinico-biologiques et du délai nécessaire pour obtenir les résultats de l'activité ADAMTS13. Bien que ces pathologies n'exigent généralement pas toutes des soins intensifs, une suspicion de PTT doit conduire à une admission en réanimation et à des échanges plasmatiques avant même la confirmation biologique.

II) Cas particulier de la carence en vitamine B12

A) Physiopathologie

La vitamine B12 (ou cobalamine) est synthétisée par des micro-organismes et se trouve principalement dans les aliments d'origine animale à des concentrations infimes (74). L'absorption dans le tractus gastro-intestinal dépend du facteur intrinsèque, synthétisé par les cellules pariétales gastriques, et du « récepteur cubam » présent dans l'iléon distal (75).

La vitamine B12, après être libérée des protéines alimentaires par les enzymes peptiques, se lie à l'haptocorrine dans l'estomac. Dans le duodénum, les protéases pancréatiques digèrent l'haptocorrine, libérant la vitamine B12 qui se lie alors au facteur intrinsèque (FI). Le complexe FI-Vitamine B12 se fixe à un récepteur spécifique dans l'iléon distal, le récepteur cubam, pour être internalisé. Finalement, la vitamine B12 est libérée dans le sang, où elle se lie à l'haptocorrine et à la transcobalamine, cette dernière étant la protéine de transport cellulaire de la vitamine.

La vitamine B12 joue un rôle crucial pour le système nerveux central, contribuant à son développement, sa myélinisation et son intégrité tout au long de la vie. La cobalamine est un cofacteur pour seulement deux enzymes : la méthionine synthase et la méthylmalonyl-coenzyme A mutase. L'inhibition de la méthionine synthase rend l'acide folique non utilisable responsable d'une diminution de la production d'ADN dans les cellules en division (76–78).

La carence en vitamine B12, est une affection fréquente dans la population générale, et concerne près de 15 à 20% des sujets âgés (75,79). Les causes les plus fréquentes de carence en cobalamine sont la maladie de Biermer (ou anémie pernicieuse), le régime végétarien exclusif et la malabsorption (75,79,80).

La maladie de Biermer est une gastrite auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque.

B) Manifestations clinico-biologiques

Une carence en vitamine B12 peut se manifester par de nombreux signes cliniques et biologiques.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont d'ordre neurologique, avec des paresthésies symétriques, ainsi que des troubles de l'équilibre et de la marche.

On retrouve des anomalies hématologiques chez plus de deux tiers des patients, comprenant par ordre de fréquence : une macrocytose (54%), une anémie (37%), des neutrophiles hypersegmentés (32%), une leucopénie (13,9%) ou une thrombopénie (9,9%) (81).

Environ 10% des patients présentent des manifestations hématologiques menaçant le pronostic vital, tel qu'une pancytopenie symptomatique (5%), une « pseudo-MAT » (2,5%), une anémie sévère (2,5%) ou une anémie hémolytique (1,5%).

Les principales manifestations cliniques et biologiques sont présentées en Figure 9.

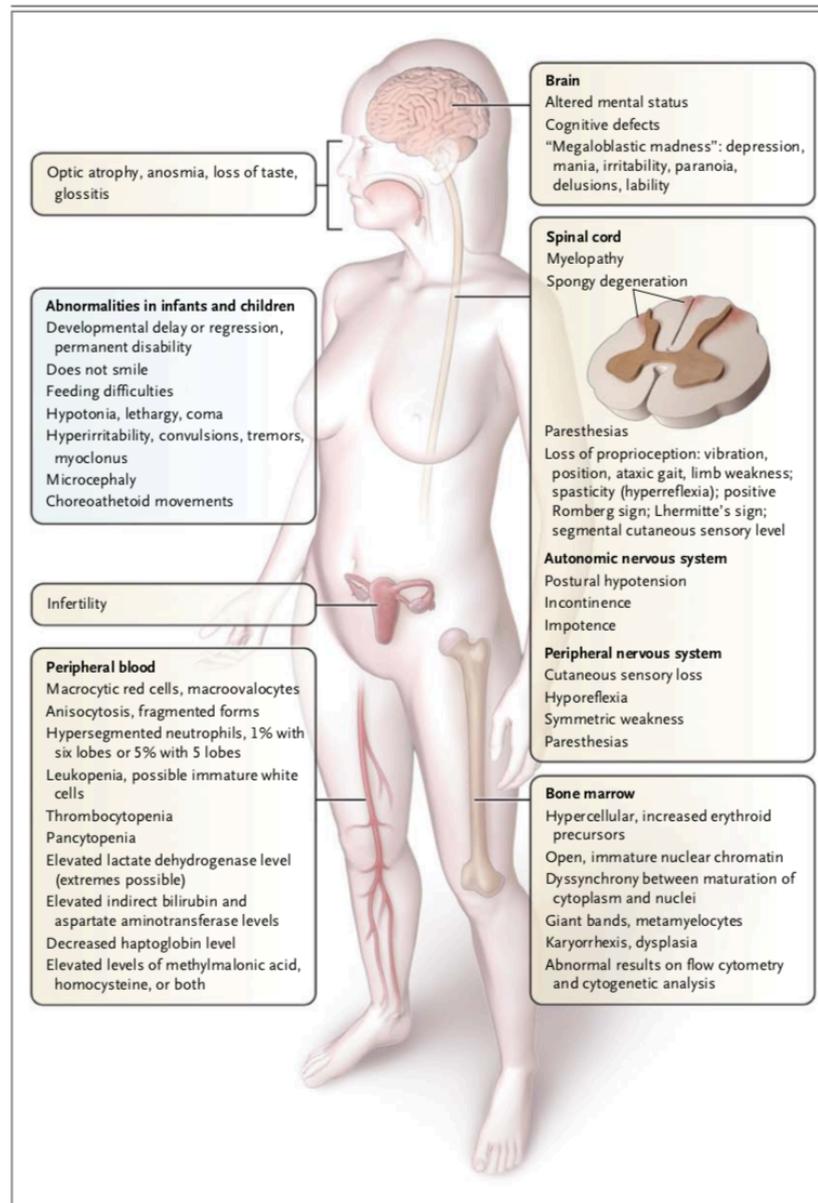


Figure 9 : Manifestations cliniques et biologiques dans la carence en vitamine B12 (75)

C) Tableau dit de « pseudo-MAT »

Deux virgule cinq pour cent des patients ayant des anomalies hématologiques au cours d'une carence en vitamine B12 présentent un tableau de pseudo-MAT. Cependant, peu de cas ont été rapportés dans la littérature.

D'après une analyse rétrospective d'une cohorte française, Andrès et al (81), ont montré en 2006, que les patients atteints de « pseudo-MAT » (5/201) étaient exclusivement des

femmes, d'un âge médian de 79 ans et présentaient systématiquement une asthénie et une dyspnée. En 2018, Tran et al. (82), ont publié la plus grande cohorte de « pseudo-MAT » comprenant 41 patients. Cette cohorte comprenait des patients beaucoup plus jeunes, avec un âge médian de 43 ans, et 51% de femmes.

Le tableau de « pseudo-MAT » comprend une anémie hémolytique, une thrombopénie et des symptômes neurologiques faisant surtout évoquer le diagnostic de PTT.

Bien que quelques cas aient été publiés à la fin des années 1990 (76,83), la première étude comparative entre les pseudo-MAT et le PTT a été réalisée en 2013 par l'équipe de Noël, Lambotte et al (9).

D) Diagnostic

Le diagnostic repose communément sur la mise en évidence d'un taux de vitamine B12 inférieur au seuil du laboratoire. Mais Stabler et al. (75), ont mis en évidence un taux de faux positifs et faux négatifs proches de 50% lors de l'utilisation de cette limite. Cela pourrait s'expliquer en partie par le fait que seulement 20 % de la vitamine B12 mesurée est liée à la transcobalamine, son transporteur cellulaire, reflétant ainsi de manière limitée le déficit tissulaire. De plus, ces dosages sont désormais effectués sur des plateformes automatisées, soulevant des problèmes de reproductibilité et de méthodologie.

Au CHU de Rouen, ces dosages biologiques ne sont effectués qu'en dehors des heures de garde, du lundi au vendredi. Par conséquent, le délai de rendu des résultats peut varier entre 3 et 60 heures.

La carence en vitamine B12 est responsable d'une hyperhomocystéinémie et d'une élévation de l'acide méthylmalonique, due à l'inhibition de son activité cofacteur (75,79). Ces marqueurs précoces augmentent avant même l'apparition de l'anémie. L'élévation de l'acide méthylmalonique est spécifique de la carence en vitamine B12, et diminue systématiquement après supplémentation vitaminique. L'hyperhomocystéinémie est moins spécifique, car ses taux augmentent également en cas de carence en folates ou d'insuffisance rénale. Ces dosages sont utiles pour confirmer une carence en vitamine B12, mais ne sont pas réalisés en routine.

Rationnel de l'étude

L'association d'une anémie et d'une thrombopénie est fréquente. La présence d'une hémolyse associée à ces anomalies doit faire évoquer certains diagnostics, de gravité variable, parmi lesquels les microangiopathies thrombotiques (MAT).

Les MAT sont des maladies rares et graves, causant des défaillances d'organes liées à la présence de thrombi dans la microcirculation. Le diagnostic de PTT, qui nécessite une plasmaphérèse urgente, repose sur une suspicion clinique en attendant les résultats de l'activité ADAMTS13, disponibles sous 24 à 72 heures.

La plasmaphérèse bien qu'efficace, est invasive et comporte de nombreux risques, incluant des effets indésirables liés à la ponction vasculaire et l'insertion d'un dispositif intravasculaire (pneumothorax, thrombose, infection) ainsi que des effets secondaires liés à l'utilisation de produits dérivés du sang (immunologique, allergique, infectieux) (4,84–86).

Malgré l'émergence de score prédisant l'activité ADAMTS13, d'autres pathologies peuvent être confondues avec un PTT et être traitées comme tel pendant le délai incompressible de la confirmation biologique. Parmi ces pathologies, figurent des entités de sévérité variable, qui ne requièrent généralement pas d'admission en soins intensifs ni de traitements invasifs.

Il est essentiel de reconnaître un syndrome de MAT afin de ne pas manquer un diagnostic de PTT et d'éviter toute confusion avec des pathologies différentielles.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective mono-centrique au CHU de Rouen, afin d'établir un score diagnostique prédisant le syndrome de MAT. Le devenir précoce des patients dont l'orientation diagnostique initiale était incorrecte a également été analysé, afin de décrire les raisons menant à une erreur diagnostique.

Matériels et Méthodes

I) Patients, définitions et analyses

Ce travail repose sur une cohorte rétrospective mono-centrique au CHU de Rouen, à partir des données de l'Entrepôt de Données de Santé Normand (EDSaN) recueillies entre le 15/10/2009 et le 31/12/2020. Le projet a été validé par le comité scientifique et éthique de l'EDSaN (Numéro de dossier : DA-CSE2021-001).

Ont été inclus dans cette étude, l'ensemble des patients hospitalisés au CHU de Rouen entre le 15 octobre 2009 et le 31 décembre 2020, admis dans au moins un des services suivant : Urgences adultes, Médecine interne, Médecine polyvalente, Gériatrie, Réanimation médicale, et qui ont présentés un tableau de bicytopenie hémolytique. Les critères d'inclusions étaient biologiques, et comprenaient l'association d'un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl, d'un taux de plaquettes inférieur à 150 Giga/l et d'un taux haptoglobine inférieur à 0,3g/l.

Le seul critère d'exclusion était la cirrhose. En effet, ces patients représentent une population nombreuse dans laquelle l'insuffisance hépatocellulaire peut se traduire par une thrombopénie (par séquestration et déficit de la production hépatique de thrombopoïétine), une baisse de l'haptoglobine (par déficit de la production hépatique de cette glycoprotéine), et une anémie par mécanismes multiples (toxicité médullaire, hémorragie digestive, inflammation chronique).

Les dossiers ont été triés par l'algorithme de l'EDSaN selon la présence dans les comptes rendus médicaux des mots clés suivants : Microangiopathie thrombotique ; Purpura thrombotique thrombocytopénique ; Syndrome d'EVANS ; Hémolyse ; Carence vitaminique ; Avortement intramédullaire ; Carence vitaminique et avortement intramédullaire ; Biermer ; Envahissement médullaire.

Six cent quatre-vingt-un dossiers ont été sélectionnés par le logiciel. Après application des paramètres biologiques correspondant aux critères d'inclusions, 153 dossiers sur les 681 ont été retenus par le logiciel. Après vérification manuelle des critères d'inclusion et d'exclusion, 108 patients ont été inclus dans notre étude.

Pour l'ensemble des 108 dossiers, des informations anamnestiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir de la présentation du tableau biologique de bicytopenie hémolytique (désigné Jour 1) et durant les deux premiers jours de suivi (désignés respectivement Jour 2 et Jour 3).

Les données collectées pour chaque patient comprenaient :

- Les données démographiques usuelles : le sexe, l'âge, le poids, la taille, les antécédents, les traitements associés.
- Les données cliniques du jour de la présentation du tableau biologique d'inclusion (Jour 1) ou au plus proche selon disponibilité : comprenant des données communes aux MAT (syndrome anémique, syndrome hémorragique, dysfonctions d'organes) ; des données spécifiques en lien avec le PTT (fièvre, atteinte du système nerveux central, atteinte cardiaque), avec le SHU (symptomatologie digestive, atteinte rénale clinique), et avec les diagnostics différentiels des MAT (syndrome carenciel, altération de l'état général, défaillances d'organes).
- Les données biologiques du Jour 1 au Jour 3 : de façon exhaustive, et selon disponibilité, la numération formule sanguine (avec plus particulièrement les taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, le VGM, l'hématocrite), le frottis sanguin (avec la recherche et le taux de schizocytes), le taux de réticulocytes, l'hémostase, le taux de LDH et d'haptoglobine, l'ionogramme sanguin, le bilan hépatique, la lipasémie, la troponinémie.
- Les données d'orientation et de prise en charge médicale : l'hypothèse diagnostique initiale ; la demande d'un avis spécialisé ; l'hypothèse diagnostique de l'équipe de médecine intensive réanimation ; le service de transfert ; la conclusion diagnostique finale ; la concordance entre l'hypothèse diagnostique et le diagnostic final.

II) Analyse statistique

A) Analyse de la population à J1

Les informations démographiques, anamnestiques, cliniques et biologiques recueillies au Jour 1, jour de présentation du tableau biologique de bicytopenie hémolytique, ont servi de base à l'analyse statistique.

Le calcul des médianes était utilisé afin de s'affranchir des problèmes liés aux valeurs extrêmes et aux distributions asymétriques. Pour les paramètres biologiques dont le rendu des résultats était présenté comme inférieur au seuil de détection, comme c'est le cas des plaquettes par exemple, une valeur inférieure à ce seuil était utilisée pour pouvoir analyser les données (pour l'exemple des plaquettes, « <6G/l » était remplacé par « 5G/l »). Il en était de même pour les valeurs seuils supérieures.

Les Odds Ratio, intervalles de confiance et significativité étaient mesurés pour chaque paramètre.

B) Score diagnostique à J1

Les facteurs prédictifs de MAT étaient identifiés après une analyse multivariée, selon un modèle de régression logistique, par les étapes suivantes :

1. **Définition de l'événement d'intérêt** : Le diagnostic de MAT a été considéré comme l'événement principal à prédire.
2. **Sélection initiale des variables** : Toutes les variables montrant une association statistiquement significative avec le risque de MAT dans l'analyse univariée ($p < 0,05$) ont été intégrées dans le modèle multivarié. La sélection des variables a ensuite été affinée sur la base de critères cliniques, notamment :
 - **Disponibilité des variables** : Seules les variables accessibles au moment de la présentation clinique initiale ont été incluses.
 - **Corrélations entre les variables** : Certaines variables, telles que la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), ou les indices dérivés de formules cliniques, ont été ajustées en fonction de leur interdépendance.

3. **Gestion des données manquantes** : L'analyse multivariée a exigé l'absence de données manquantes pour toutes les variables incluses dans le modèle. Dans le cas contraire, les observations associées ont été exclues de l'analyse. Les données manquantes ont été considérées comme "manquantes de façon complètement aléatoire" (MCAR).
4. **Méthode de sélection des variables** : Après la sélection initiale, une méthode de sélection descendante pas à pas (*backward selection*) a été utilisée pour déterminer les variables conservées dans le modèle final, optimisant ainsi la précision prédictive du modèle.
5. **Interprétation des rapports de cotes (odds ratios, OR)** : Les OR obtenus pour chaque variable du modèle multivarié ont été interprétés par unité de mesure.
6. **Formulation du score diagnostique** : Le score final, qui permet de prédire la probabilité d'une MAT, a été dérivé des coefficients du modèle logistique selon la formule suivante : $\exp\{-0,82 + \ln(\text{OR}1) \cdot \text{paramètre}1 + \ln(\text{OR}2) \cdot \text{paramètre}2 + \ln(\text{OR}3) \cdot \text{paramètre}3 + \ln(\text{OR}4) \cdot \text{paramètre}4 + \ln(\text{OR}5) \cdot \text{paramètre}5 + \dots\}$. L'intercept $-0,82$ a été déterminé par l'ajustement du modèle logistique aux données réelles et représente la probabilité de base de MAT sans influence des autres paramètres. Il est calculé automatiquement lors de l'estimation des coefficients par la méthode du maximum de vraisemblance.

C) Analyse descriptive

Les informations biologiques des Jours 2 et 3 ont été utilisés pour l'analyse descriptive du devenir des patients. Les médianes des principaux paramètres biologiques étaient calculées.

D) Concordance diagnostique

Pour les patients admis en réanimation médicale, la concordance était calculée entre le premier avis émis de l'équipe de réanimation médicale et le diagnostic final ainsi qu'entre la première hypothèse diagnostique posée à l'admission dans le service et le diagnostic final.

III) Résultats

A) Description de la population générale à J1

Le flow chart est présenté en Figure 10.

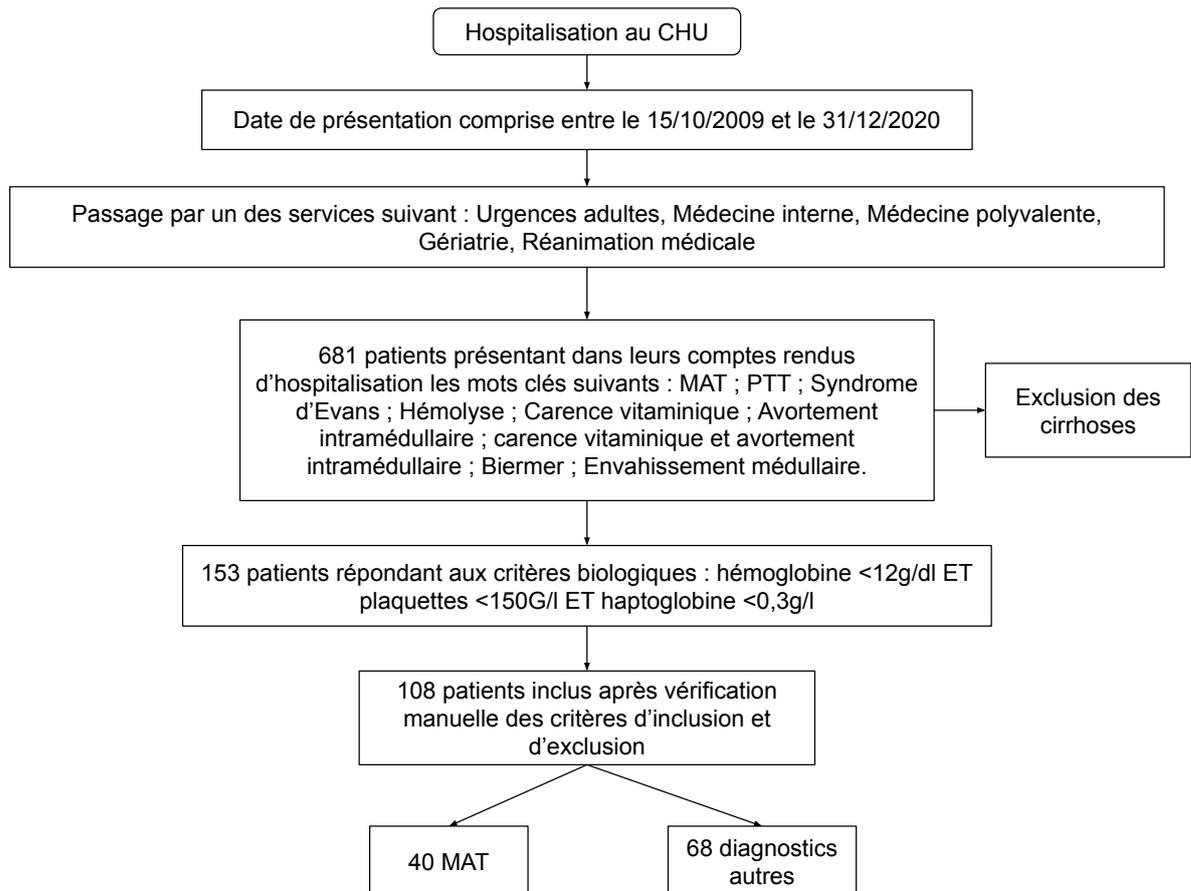


Figure 10 : Flow chart

Parmi les 108 patients admis, 40 présentaient un diagnostic final de MAT et 68 présentaient un diagnostic autre. Le Tableau 3 recense les différents types de diagnostics retrouvés.

		n
MAT		40 (37%)
PTT		12 (30%)
SHU Typique		4 (10%)
MAT secondaires		24 (60%)
	MAT secondaire à une HTA maligne	6
	MAT paranéoplasique	6
	MAT secondaire à un sepsis	4
	MAT secondaire à une maladie de système	3
	MAT du post-partum	2
	MAT secondaire à une maladie auto-immune	1
	MAT iatrogène	1
	SHU atypique par anomalie du complément	1
Autres diagnostics		68 (63%)
Diagnostic incluant une carence vitaminique		43 (63,2%)
	Carence exclusive	39
	Carence et groupe mixte	2
	Carence et hémopathie	1
	Carence et sepsis	1
Maladie auto-immune		7 (10,3%)
	Syndrome d'EVANS	2
	Crise aiguë sclérodermique	1
	AHAI	1
	LES et Syndrome d'EVANS	1
	Maladie des agglutines froides	1
	SAPL	1
Hémopathies		4 (5,9%)
	Syndrome myélodysplasique (SMD)	1
	Lymphome B diffus à grande cellule et SMD	1
	Hémopathie maligne / Envahissement médullaire	1
	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	1
Indéterminé		4 (5,9%)
Groupe mixte		4 (5,9%)
Hémopathie et maladie auto-immune		2 (2,9%)
	Syndrome d'EVANS et prolifération monoclonale B	1
	AHAI et syndrome myélodysplasique	1
Mononucléose infectieuse		1 (1,475%)
Crise vaso-occlusive		1 (1,475%)
Sepsis		1 (1,475%)
Embolie amniotique		1 (1,475%)

Tableau 3 : Répartition des diagnostics des patients inclus

Abréviations :

LES : Lupus Erythémateux Systémique ; AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune ; SAPL :
Syndrome des Anti-Phospholipides ; SMD : Syndrome Myélodysplasique

Concernant les autres diagnostics, nous avons principalement retrouvé des diagnostics incluant une carence vitaminique (39,8%), des maladies auto-immunes (6,5%) et des hémopathies (3,7%).

Les types de maladies auto-immunes sont recensées dans le Tableau 3. Il s'agissait d'une première poussée pour les diagnostics définitifs de LES et d'AHAI, et d'une rechute pour les diagnostics de SAPL et de syndrome d'EVANS.

En même proportion que les hémopathies (3,7%), un autre diagnostic différentiel qualifié de groupe « mixte », regroupait des hémorragies, hémolyses post transfusionnelles, hémolyse mécanique et suspicion de CIVD. Les diagnostics différentiels à type de mononucléose infectieuse, crise vaso-occlusive, sepsis isolé et embolie amniotique étaient beaucoup plus rares, chacun ne concernant qu'un patient, représentant ainsi moins de 1% des diagnostics différentiels respectivement.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus sont représentées dans le Tableau 4. Les patients du groupe MAT étaient plus jeunes que ceux du groupe « non MAT » (49 vs. 66 ans, $p=0.0047$). Les patients avaient plus souvent une insuffisance rénale chronique dans le groupe MAT que dans le groupe « non MAT » (17.5 % vs. 4.4%, $p=0.0348$).

Le détail des antécédents de maladies auto-immunes peut être retrouvé en annexe (Tableau D).

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT" n	OR	IC 95%	p.
Sexe	108	40	68			
Femme	59 (54,6%)	24 (60%)	35 (51,5%)	Ref.		
Homme	49 (45,4%)	16 (40%)	33 (48,5%)	0,707	[0,32-1,56]	0,3906
Age	108	40	68			
Median	57	49	66	0,97	[0,95-0,99]	0,0047
Q1	38	30	42			
Q3	72	62	76			
IMC	82	36	46			
Median	25	24,8	24,8	1,034	[0,96-1,12]	0,3905
Q1	20,8	20,2	20,2			
Q3	28,3	28,3	28,3			
Antécédents						
HTA	40 (37%)	12 (30%)	28 (41,2%)	0,612	[0,27-1,41]	0,2472
Insuffisance rénale chronique	10 (9,6%)	7 (17,5%)	3 (4,4%)	4,596	[1,12-18,94]	0,0348
Ethylisme actif	19 (17,6%)	4 (10%)	15 (22,1%)	0,393	[0,12-1,28]	0,1209
Néoplasie active	8 (7,4%)	6 (15%)	2 (2,9%)			
Antécédent de néoplasie	22 (20,4%)	7 (17,5%)	15 (22,1%)	0,749	[0,28-2,03]	0,5708
Maladie auto-immune	21 (19,4%)	8 (20%)	13 (19,1%)	1,058	[0,40-2,83]	0,9109

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et anamnestiques des patients inclus

B) Comparaison des populations MAT et « Non MAT » à J1

Les principales caractéristiques cliniques des patients inclus sont présentées dans le Tableau 5.

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT" n	OR	IC 95%	p.
Température (°C)	69	19	50			
Médiane	37,2	37,4	37,2	0,894	[0,51-1,55]	0,6902
Q1	36,6	36,4	36,6			
Q3	37,9	38	37,9			
PAS (mmHg)	100	39	61			
Médiane	130	140	130	1,024	[1,01-1,04]	0,0045
Q1	115	120	110			
Q3	150	170	143			
PAD (mmHg)	100	39	61			
Médiane	70	80	70	1,057	[1,03-1,09]	0,0002
Q1	60	68	60			
Q3	85	98	76			
FC (bpm)	89	38	51			
Médiane	90	95	88	1,017	[0,99-1,04]	0,1572
Q1	80	85	80			
Q3	100	100	99			
Symptomatologie neurologique	29 (26,8%)	16 (40%)	13 (19,1%)	2,821	[1,18-6,77]	0,0202
Troubles de la vigilance	13 (44,8%)	7 (43,75%)	2 (53,8%)			
Déficit neurologique	7 (24,1%)	3 (18,75%)	4 (30,8%)			
Epilepsie	6 (20,7%)	5 (31,25%)	1 (7,7%)			
Céphalées	5 (17,2%)	4 (25%)	1 (7,7%)			
Troubles neuro-sensitifs isolés	2 (6,9%)	0 (0%)	2 (6,9%)			
Symptomatologie cardiologique	36 (33,3%)	12 (30%)	24 (35,3%)	0,786	[0,34-1,82]	0,5734
Souffle auscultatoire	20 (55,6%)	4 (33,3%)	16 (66,7%)			
Douleur thoracique	8 (22,2%)	3 (25%)	5 (20,8%)			
Insuffisance cardiaque	8 (22,2%)	5 (41,7%)	3 (12,5%)			
Palpitations	5 (13,9%)	0 (0%)	5 (20,8%)			
Syndrome hémorragique clinique	37 (34,3%)	21 (52,5%)	16 (23,5%)	3,592	[1,56-8,29]	0,0027
Pétéchies	11 (29,7%)	8 (38,1%)	3 (18,75%)			
Purpura	11 (29,7%)	8 (38,1%)	3 (18,75%)			
Hématomes	17 (45,9%)	9 (42,9%)	8 (50%)			

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients inclus

Abréviations :

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAD : Pression Artérielle Diastolique

Les patients du groupe MAT avaient une PAS et une PAD plus élevée que les patients du groupe « non MAT » (médiane 140mmHg vs. 130mmHg, p=0,0045 pour la PAS et médiane 80mmHg vs. 70mmHg, p=0,0002 pour la PAD).

Les patients présentaient plus souvent une symptomatologie neurologique (40% vs. 19,1%, p=0,0202) et un syndrome hémorragique clinique (52,5% vs. 23,5%, p= 0,0027) dans le groupe MAT que dans le groupe « non MAT ».

Les principaux paramètres biologiques étudiés figurent dans le Tableau 6. Tous étaient retrouvés significatifs.

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT"	OR	IC 95%	p.
Hémoglobine (g/dl)	108	40	68			
Médiane	7,8	9	6,9	1,607	[1,26-2,06]	0,0002
Q1	6,4	7,4	5,9			
Q3	9,1	9,8	8,2			
Plaquettes (G/l)	108	40	68			
Médiane	56	30	70	0,978	[0,97-0,99]	0,0005
Q1	25	15	34			
Q3	91	64	100			
Réticulocytes (G/l)	90	31	59			
Médiane	55,6	120,3	35,3	1,007	[1,00-1,01]	0,0036
Q1	26,8	78,4	19,4			
Q3	148,5	183,8	69,8			
VGM (fL)	108	40	68			
Médiane	93,1	88	100,7	0,9	[0,86-0,95]	<.0001
Q1	86,6	85	90,4			
Q3	103	92,5	111			
Leucocytes (G/l)	107	39	68			
Médiane	5,8	9	3,6	1,121	[1,04-1,25]	0,0023
Q1	3,3	6,7	2,3			
Q3	9,6	15,6	6,2			
PNN (G/l)	98	36	62			
Médiane	4,2	6,1	2,3	1,136	[1,04-1,25]	0,0067
Q1	1,9	4,3	1,3			
Q3	6,6	9,1	5			
LDH (UI/l)	94	35	59			
Médiane	993	839	1182	0,990045	[0,99-1]	0,0286
Q1	534	567	451			
Q3	1748	1192	2404			

Tableau 6 : Principaux paramètres biologiques des patients inclus

Chaque augmentation d'une unité de plaquettes (G/l), VGM (fL), LDH (UI/l), était associé à un OR inférieur à 1 en comparant le groupe MAT versus « Non MAT ».

En ce qui concerne l'hémoglobine (g/dl), les réticulocytes (G/l), les leucocytes (G/l), les PNN (G/l), une augmentation d'une unité de mesure était associée à un OR supérieur à 1.

La présence et la quantification des schizocytes est détaillée dans le Tableau 7.

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT" n	OR	IC 95%	p.
Recherche de schizocytes						
Non	21 (19,4%)	2 (5%)	19 (27,9%)			
Oui	87 (80,6%)	38 (95%)	49 (72,1%)	7,367	[1,62-33,6]	0,0099
Quantification des schizocytes						
absence	40 (46%)	5 (13,2%)	35 (71,5%)	ref.		0,0001
<1 /champ	9 (10,3%)	4 (10,5%)	5 (10,2%)	5,6	[1,11-28,14]	0,0365
1-2 /champ	8 (9,2%)	5 (13,2%)	3 (6,1%)	11,667	[2,11-64,56]	0,0049
3-5 /champ	15 (17,2%)	11 (28,9%)	4 (8,2%)	19,25	[4,39-84,49]	<.0001
5-10/champ	11 (12,6%)	10 (26,3%)	1 (2%)	70	[7,31-670,23]	0,0002
>10 /champ	4 (4,7%)	3 (7,9%)	1 (2%)	21	[1,81-243,23]	0,0148

Tableau 7 : Quantification des schizocytes

La présence de schizocytes sur le frottis sanguin était associée significativement à la survenue d'une MAT. La quantification d'un nombre de schizocytes entre 3 à 5 par champ était la tranche la plus significative et présentait un Odds Ratio de 19,25 de présenter une MAT.

A noter de manière étonnante que 28% (14/49) des patients « non MAT » avait une présence de schizocytes sur la première biologie. Parmi eux, on dénombre :

- Trois patients avec une carence vitaminique exclusive (3/14, 21,4%)
- Trois patients ayant un diagnostic relevant du groupe mixte (3/14, 21,4%)
- Trois patients avec des diagnostics indéterminés (3/14, 21,4%)
- Deux patients atteints de maladies auto-immunes, dont un syndrome d'Evans et une crise aiguë sclérodermique, représentant 14,3% des cas (2/14)
- Une patiente ayant présenté une embolie amniotique (1/14, 7,1%)
- Un patient souffrant de sepsis (1/14, 7,1%)
- Un patient présentant à la fois un diagnostic du groupe mixte et une carence vitaminique (1/14, 7,1%).

En annexe peuvent-être retrouvés les tableaux incluant : les caractéristiques biologiques des 7 patients du groupe MAT sans schizocytes à J1 (Tableau E), les différences retrouvées aux frottis sanguin entre les patients du groupe MAT et « Non MAT » peuvent-être retrouvés en annexe (Tableau F), ainsi que les modifications des comptes rendu de frottis sanguin de J1 à J3 (Tableaux G, H et I).

Les paramètres biologiques reflétant une dysfonction d'organe sont représentés dans le Tableau 8.

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT"	OR	IC 95%	p.
Créatinine (µmol/l)	108	40	68			
Médiane	81	126	74	1,011	[1,01-1,02]	0,0004
Q1	62	81	54			
Q3	133	397	100			
Troponine (ng/l)	44	18	26			
Médiane	21	59	15	1,008	[1-1,16]	0,0523
Q1	8	19	6			
Q3	59	176	22			
Lipase (U/l)	13	4	9			
Médiane	31	33	20	1,002	[0,97-1,04]	0,9003
Q1	16	27	15			
Q3	47	47	40			
ASAT (U/l)	100	37	63			
Médiane	56	50	72	1,001	[0,99-1,002]	0,4056
Q1	36	34	40			
Q3	96	77	104			
ALAT (U/l)	100	37	63			
Médiane	32	35	32	1,004	[0,99-1,01]	0,2753
Q1	20	21	18			
Q3	45	46	44			
PAL (U/l)	100	37	63			
Médiane	69	81	63	1	[0,99-1,001]	0,7047
Q1	48	53	45			
Q3	103	121	97			
GammaGT (U/l)	99	37	62			
Médiane	41	46	32	0,999	[0,99-1,003]	0,6468
Q1	19	22	16			
Q3	89	83	89			
Bilirubine totale (µmol/l)	99	36	63			
Médiane	23	22	24	1,001	[0,99-1,01]	0,577
Q1	15	15	16			
Q3	45	40	45			
Acide lactique (mmol/l)	23	13	10			
Médiane	1,2	1,3	1,1	1,324	[0,63-2,77]	0,4572
Q1	0,7	0,7	1			
Q3	1,8	1,8	1,2			

Tableau 8 : Paramètres biologiques de dysfonction d'organes

Abréviations :

ALAT : Alanine Aminotransférase ; ASAT : Aspartate aminotransférase ;

PAL : Phosphatases alcalines ; GammaGT : Gamma-glutamyl transférase

Concernant les paramètres biologiques reflétant une dysfonction d'organes, une différence significative a été mise en évidence entre le groupe MAT et « Non MAT » pour la créatinine plasmatique (126 vs. 74 µmol/l, p= 0,0004). Pour les autres paramètres biologiques, aucune différence significative n'a été mise en évidence, mais il semblerait toutefois exister une tendance à l'élévation plus importante de la troponine et de la lipase plasmatique dans le groupe de patients atteints de MAT par rapport aux patients du groupe « Non MAT ».

C) Paramètres biologiques d'exclusion

Aucune MAT dans notre étude ne présentait, indépendamment comme en association, les valeurs biologiques ci-dessous (Tableau 9) :

- Leucocytes < 4G/l
- PNN < 2G/l
- VGM > 101fL
- Réticulocytes < 15G/L
- LDH > 4760 UI/l

Ces cinq critères biologiques de routine permettent, dans cette étude, d'exclure le diagnostic de MAT.

Ces valeurs étaient observées chez un patient sur deux du groupe « non MAT » pour ce qui concerne le taux de leucocytes inférieur à 4G/l (57,3%, 39/68), et le VGM supérieur à 101fL (50%, 34/68).

Pour les autres paramètres, les valeurs seuils étaient moins discriminantes, puisque 41,9% (26/62) des patients « non MAT » présentaient un taux de PNN inférieur à 2G/l, 18,6% (11/59) un taux de réticulocytes inférieur à 15G/l, et seulement 5,1% (3/59) présentaient un taux de LDH supérieur à 4760 UI/l.

		MAT			"Non MAT"	
		Min.	Max.	Valeur seuil d'exclusion	Min.	Max.
J1	Leucocytes (G/l)	4,4	65,9	< 4	0,7	44,4
	PNN (G/l)	2,33	64,58	< 2	0,34	30,44
	VGM (fL)	74,7	100,9	> 101	64,7	145,9
	Réticulocytes (G/l)	15,6	365,6	< 15	3	407,7
	LDH (UI/l)	379	4759	> 4760	180	6666

Tableau 9 : Valeurs seuils d'exclusion selon le diagnostic

D) Présentation des tableaux biologiques des MAT

Nous avons recensé les patients ayant un tableau biologique complet de MAT défini par l'association d'une anémie régénérative, hémolytique et mécanique (hémoglobine <12g/dl, réticulocytes >120G/l, présence de schizocytes sur le frottis sanguin) à une thrombopénie (plaquettes <150G/l). Le tableau biologique était incomplet à J1 dans près de six cas sur dix (Tableau 10).

Hb. <12g/dl + Plq. <150G/l + Hapto. <0,3g/l + Schizo. + Rétic. >120G/l			
MAT	J1	31	77,5%
	Tableau complet à J1	13	41,9%
	Tableau incomplet à J1	18	58,1%

Tableau 10 : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet de bicytopenie hémolytique mécanique régénérative à J1 dans le groupe MAT

Abréviations :

Hb. : Hémoglobine ; Plq. : Plaquettes ; Hapto. : Haptoglobine ;
schizo. : schizocytes ; rétic. : Réticulocytes.

Parmi les 18 patients présentant un tableau incomplet à J1, seuls 5 étaient évaluables à J2 en raison de données manquantes (Tableau 11). De ces 5 patients, seuls 20% complétaient le tableau à J2 (1/5). À J3, un seul patient parmi ceux avec un tableau incomplet à J2 était évaluable (1/4, 25 %), et ce dernier complétait son tableau biologique.

Le Tableau J en annexe, présente la répartition des tableaux complet et incomplet de J1 à J3 chez les patients du groupe MAT.

Hb. <12g/dl + Plq. <150G/l + Hapto. <0,3g/l + Schizo. + Rétic. >120G/l			
MAT	Tableaux incomplets J1	18	58,1%
	Nombre de patients évaluables à J2	5	100%
	Tableau complet à J2	1	20%
	Tableau incomplet à J2	4	80%
	Tableaux incomplets J2	4	80%
	Nombre de patients évaluables	1	100%
	Tableau complet J3	1	100%
	Tableau incomplet J3	0	0%

Tableau 11 : Evolution des tableaux biologiques initialement incomplets dans le groupe MAT

Cinq pour cent des patients MAT (2/40) n'ont pas bénéficié de recherche de schizocytes à J1 (Tableau 12).

Les schizocytes étaient absents chez les patients MAT dans 13,2% (5/38) des cas à J1, 14,5% (5/34) à J2 et 8,1% (3/37) à J3. (Tableaux 13 et 14).

Pour 2 patients, aucun schizocyte n'a été mis en évidence au cours du suivi. Il s'agissait d'un SHU typique et d'une MAT secondaire paranéoplasique. Aucun de ces deux patients ne présentaient de symptomatologie neurologique ou cardiaque.

Pour 3 patients, les schizocytes ont été mis en évidence à J2, et à J3 pour les 2 patients restants.

Hb. <12g/dl + Plq. <150G/l + Hapto. <0,3g/l + Schizo.			
MAT		38	95%
	Tableau complet J1	33	86,8%
	Tableau incomplet J1	5	13,2%

Tableau 12 : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet à de bicytopenie hémolytique mécanique à J1 dans le groupe MAT

	MAT	"Non MAT"
Présence de schizocytes à J2	29	10
Très nombreux (>10/champ)	3	2
Nombreux (5-10/champ)	8	0
Quelques (3-5/champ)	11	2
Rares (1-2/champ)	5	1
Très rares (<1/champ)	2	5
Absence de schizocytes à J2	5	17
Schizocytes non recherchés à J2	6	41
TOTAL	40	68

Tableau 13 : Quantification des schizocytes à J2 selon le diagnostic final

	MAT	"Non MAT"
Présence de schizocytes à J3	34	7
Très nombreux (>10/champ)	5	1
Nombreux (5-10/champ)	11	0
Quelques (3-5/champ)	6	3
Rares (1-2/champ)	5	1
Très rares (<1/champ)	7	2
Absence de schizocytes à J3	3	11
Schizocytes non recherchés à J3	3	50
TOTAL	40	68

Tableau 14 : Quantification des schizocytes à J3 selon le diagnostic final

De manière surprenante, près de la moitié (48,4 %) des patients du groupe MAT présentait une anémie arégénérative au jour 1, définie par un taux de réticulocytes inférieur à 120 G/L (Tableau 15).

Hb. <12g/dl + Plq. <150G/l + Hapto. <0,3g/l + Rétic. >120G/l			
MAT		31	77,5%
	Tableau complet J1	16	51,6%
	Tableau incomplet J1	15	48,4%

Tableau 15 : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet de bicytopenie hémolytique régénérative à J1 dans le groupe MAT

Parmi les 15 patients présentant un tableau biologique incomplet à type de bicytopenie hémolytique arégénérative à J1, aucun n'a complété son tableau biologique à J2 ni à J3. Il est important de noter, que seuls 26,7% (4/15) des patients avec un tableau incomplet étaient évaluables à J2 et 25% (1/4) J3 respectivement.

L'ensemble des patients atteints de MAT présentait un taux de LDH supérieur à 1,5 fois la normale à J1 (Tableau K en annexe).

Le Tableau 16 décrit le nombre de patients ayant bénéficié des principaux dosages biologiques à J2 et J3, ainsi que le nombre de patients présentant une valeur inférieure ou supérieure au seuil déterminé.

			n	%
MAT	J2	Hémoglobine < 12g/dl	40/40	100,0%
		Plaquettes < 150G/l	39/40	97,5%
		Haptoglobine < 0,3g/l	25/33	75,8%
		Présence de schizocytes	29/34	85,3%
		Réticulocytes > 120G/l	5/16	31,3%
		LDH > 1,5N	21/30	70,0%
	J3	Hémoglobine < 12g/dl	40/40	100,0%
		Plaquettes < 150G/l	39/40	97,5%
		Haptoglobine < 0,3g/l	16/31	51,6%
		Présence de schizocytes	34/37	91,9%
		Réticulocytes > 120G/l	4/13	30,8%
		LDH > 1,5N	22/33	66,7%

Tableau 16 : Répartition des patients présentant les anomalies biologiques selon les paramètres mesurés et le nombre total de dosages réalisés

Pour conclure, selon les paramètres pris en compte, 13,2% à 58,1% des patients avec une MAT, présentaient un tableau biologique incomplet de microangiopathie thrombotique à J1.

E) Score de probabilité diagnostique de MAT

Après sélection des variables statistiquement significatives en analyse univariées ($p < 0,05$) à J1, cinq variables ont été retrouvées conjointement chez 26 patients MAT et 42 patients « Non MAT » en analyses multivariées de façon significatives. Il s'agissait de la Pression Artérielle Systolique (PAS) et des taux de plaquettes, LDH, réticulocytes et créatinine plasmatique (Tableau 17).

Les autres principales variables testées dans le modèle multivarié étaient : le VGM, l'hématocrite, les leucocytes, le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), la Pression Artérielle Diastolique (PAD), les symptômes neurologiques, la présence d'un syndrome hémorragique clinique, ainsi que la présence d'une dyspnée. L'analyse multivariée exigeant l'absence de données manquantes pour toutes les variables incluses dans le modèle, et l'absence d'interdépendance, ces données ont été exclues.

		Total patients	MAT		OR	95% IC	valeur p
			non	oui			
Total	Total patients	68	42	26			
Pression artérielle systolique J1 (mmHg)	Patients (OR par unité)	68	42	26	1,081	[1,015-1,152]	0,0160
Plaquettes J1 (G/l)	Patients (OR par unité)	68	42	26	0,935	[0,891-0,981]	0,0063
LDH J1 (UI/l)	Patients (OR par unité)	68	42	26	0,996	[0,993-0,999]	0,0215
Réticulocytes J1 (G/l)	Patients (OR par unité)	68	42	26	1,017	[1,003-1,032]	0,0209
Créatinine J1 (µmol/l)	Patients (OR par unité)	68	42	26	1,016	[1,003-1,029]	0,0124

Tableau 17 : Paramètres significatifs en analyse multivariée, déterminant les éléments du score diagnostique

A partir de ces cinq variables, le score suivant, dérivé des coefficients du modèle logistique a été élaboré :

$$\exp\{-0,82 + \ln(1,08) * \text{PAS} + \ln(0,94) * \text{plaquettes} + \ln(0,996) * \text{LDH} + \ln(1,02) * \text{Réticulocytes} + \ln(1,02) * \text{Créatinine}\}$$

Ou plus techniquement :

$$\exp\{-8,233 + ((0,078 * \text{PAS}) - (0,067 * \text{plaquettes}) - (0,004 * \text{LDH}) + (0,017 * \text{Réticulocytes}) + (0,016 * \text{Créatinine}))\}.$$

Un score supérieur à 1 plaide en faveur d'un diagnostic de MAT, tandis qu'un score inférieur à 1 suggère que le diagnostic de MAT est peu probable.

Pour illustrer ces propos, un modèle d'application de notre score est représenté en Figure 11.

	Valeur	Unité
Presssion artérielle systolique J1	<input type="text"/>	mmHg
Plaquettes J1	<input type="text"/>	G/l
LDH J1	<input type="text"/>	UI/l
Réticulocytes J1	<input type="text"/>	G/l
Créatinine J1	<input type="text"/>	μmol/l

Total score :

Logit = $\exp\{-0,82 + \ln(1,08)^{\text{PAS}} + \ln(0,94)^{\text{plaquettes}} + \ln(0,996)^{\text{LDH}} + \ln(1,02)^{\text{Réticulocytes}} + \ln(1,02)^{\text{Créatinine}}\}$

Figure 11 : Représentation graphique du score

Une démonstration de notre score est disponible sur le site internet suivant :

<https://proba-mat.sabourin.eu/>

L'application de notre score dans notre cohorte Rouennaise a retrouvé les résultats suivants :

Le score ne pouvait être calculé chez 3 patients atteints de PTT, 1 patient atteint de SHU typique et 9 patients atteints de MAT secondaires, cela à cause de données manquantes.

Dans le groupe de patients atteints de MAT, le score était supérieur à 1 dans 88,9% des cas (24 patients sur 27). Parmi les patients atteints de PTT, 88,9% avaient un score supérieur à 1. En ce qui concerne les autres types de MAT, deux tiers des patients avec un SHU typique et 93,3% des patients avec une MAT secondaire présentaient un score supérieur à 1.

Sur les 27 patients atteint de MAT pour lesquels le score a pu être utilisé, 3 ont été mal classé, il s'agissait respectivement d'un patient atteint de PTT, de SHU typique et de MAT secondaire. Tous présentaient un tableau biologique incomplet avec un taux particulièrement bas de réticulocytes (respectivement 92,5G/l, 83,1G/l, 49,5G/l). Ces trois patients présentaient des schizocytes sur le frottis sanguin.

Concernant les patients « Non MAT », le score a pu être appliqué chez 47 des 68 patients, et le score était inférieur à 1 chez 93,6% d'entre eux (44/47). Les trois patients dont le score était supérieur à 1, avaient tous un taux de plaquettes inférieur ou égal à 40G/l. Deux d'entre eux présentaient une insuffisance rénale avec un taux de créatinine plasmatique supérieur à 240 $\mu\text{mol/l}$.

Les calculs des scores pour l'ensemble des différents groupes sont disponibles en annexe (Tableaux L à O).

A partir de ces données, nous avons calculé les indices de fiabilité de notre score. Les détails des calculs sont disponibles en annexe (Tableau P).

Sensibilité : 88,9%

Spécificité : 93,6%

VPP : 88,9%

VPN : 93,6%

F) Concordance diagnostique

Un avis écrit de l'équipe de réanimation médicale a pu être retrouvé dans les dossiers de 56 des 108 patients admis. Ces 56 patients présentaient les diagnostics finaux suivants : 36 MAT (dont 35 admis en réanimation médicale et 1 admis en service de médecine interne) et 20 diagnostics autres. Le patient atteint de MAT admis en service de médecine interne, était une femme atteinte d'une MAT paranéoplasique dans un contexte de cancer du sein multi-métastatique avec envahissement médullaire.

Sur ces 56 avis de l'équipe de réanimation médicale, 44 évoquait une suspicion clinico-biologique de MAT. L'ensemble de ces 44 patients ont été transféré en unité de réanimation (43 en réanimation médicale au CHU, et 1 patient transféré en réanimation hors CHU sans mise en évidence du choix d'orientation dans les comptes rendus). Trente-trois de ces 44 avis se sont avérés être une MAT. Les autres diagnostics finaux sont représentés dans la Figure 12.

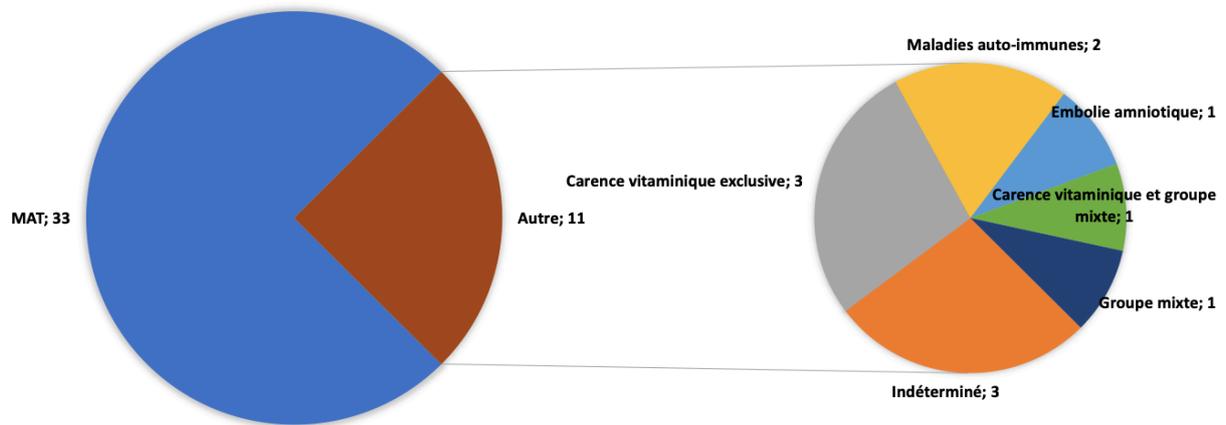


Figure 12 : Répartition des diagnostics des patients avec avis initial de MAT admis en réanimation médicale

Huit des onze patients (72,7%) avec diagnostic final de pathologie « Non MAT » dont l'avis initial de l'équipe de réanimation médicale évoquait une MAT, avait un score inférieur à 1 (Tableau 18).

Les 3 patients dont le score était supérieur à 1, présentaient respectivement les diagnostics suivants :

- Une crise aiguë sclérodermique,
- Un choc hémorragique avec hémolyse post-transfusionnelle,
- Un diagnostic indéterminé du fait d'un transfert en réanimation hors CHU.

Tous trois, semblaient avoir une indication médicale à une admission en réanimation.

Les trois patients avec une carence vitaminique exclusive avaient un score inférieur à 1.

Patient	Diagnostic	PAS	Plaquettes	LDH	Réticulocytes	Créatinine	Score	Score > 1
1	Embolie amniotique	110	52	385		107	NA	NA
2	Maladie auto-immune Crise aigue sclérodermique	210	40	2494	199,5	282	29,7997499	OUI
3	Carence exclusive	130	54	2038	20,3	141	0,00070177	NON
4	Indéterminé Transfert hors CHU	88	23	323	142,3	134	1,43490694	OUI
5	Carence et groupe mixte Hémorragie, CIVD, hémolyse	110	25	325	63,9	16	0,276457	NON
6	Carence exclusive	150	73	3963	148,5	39	7,3199E-07	NON
7	Indéterminé Décédé avant J3	135	120	3212	300,7	78	4,8764E-06	NON
8	Maladie auto-immune AHAI	118	52	918	235,6	54	0,26825963	NON
9	Carence exclusive	95	10	180	3	116	0,73638662	NON
10	Indéterminé Décédé avant J3	100	18	1182	166,3	58	0,07339496	NON
11	Groupe mixte Choc hémorragique, hémolyse	133	31	1214	69,5	247	1,40705659	OUI

Tableau 18 : Calcul du score des 11 patients avec avis initial de MAT et diagnostic final
« Non MAT ».

Abréviations :

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune ;

CIVD : Coagulation Intravasculaire Déssiminée ; NA : Non applicable

La description des 3 patients atteints de MAT pour lesquels l'avis de l'équipe de réanimation n'évoquait pas une MAT peut être retrouvé en annexe (Tableau Q).

G) Orientation des patients et traitements

Cinquante-trois des 108 patients (49,1%) ont été admis en réanimation médicale. La Figure 13 recense les différents diagnostics définitifs des patients admis en réanimation médicale.

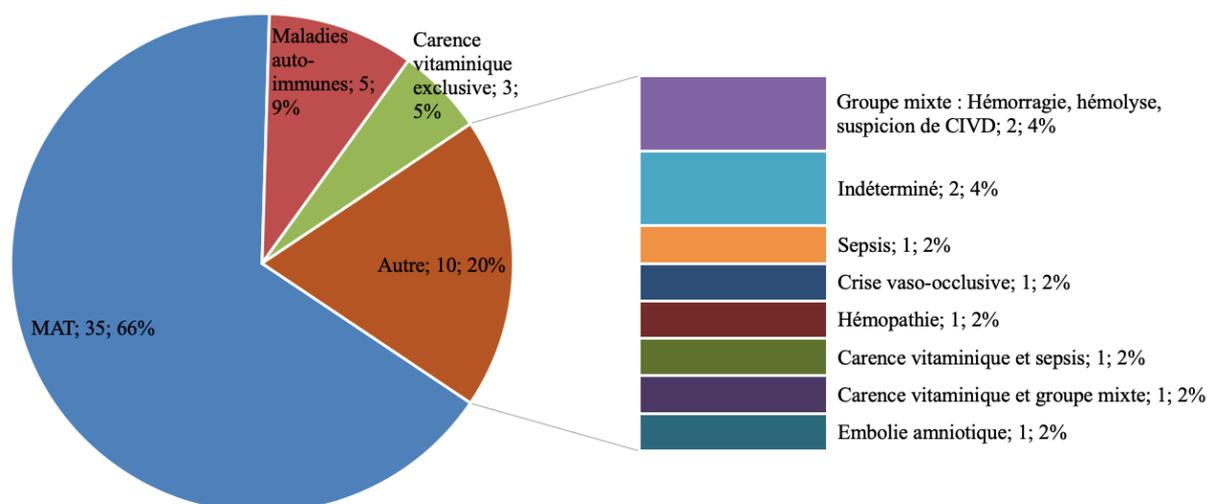


Figure 13 : Répartition des admissions en réanimation médicale selon les diagnostics

Trente-cinq des 40 MAT (87,5%) ont été admis en réanimation médicale. Il s'agissait de l'ensemble des cas de PTT et de SHU typique.

Cinq patients MAT ont été admis dans un service de médecine (Tableau 19). Il s'agissait de MAT secondaires, comprenant 3 MAT paranéoplasiques, 1 MAT médicamenteuse par inhibiteur de tyrosine kinase dans un contexte néoplasique, et 1 MAT secondaire à un sepsis sévère. Tous ces patients avaient plus de 70 ans, à l'exception d'une patiente de 56 ans atteinte d'un cancer du sein multi-métastatique avec envahissement médullaire. Aucun n'a bénéficié d'échanges plasmatiques.

Le Tableau R en annexe, détaille les différents diagnostics de MAT secondaires admises en réanimation médicale.

	Admission en réanimation médicale	Admission en service de médecine	TOTAL
MAT	35	5	40
PTT	12	0	12
SHU	4	0	4
MAT secondaires	19	5	24

Tableau 19 : Répartition des MAT selon leur service d'admission

Concernant les échanges plasmatiques réalisés en réanimation médicale, 29 des 35 MAT admises ont bénéficié d'au moins une séance de plasmaphérèse (Tableau 20). Cela concernait l'ensemble des patients atteints de PTT et de SHU typique.

Pour les patients du groupe « Non MAT », 6 ont bénéficié d'échanges plasmatiques, dont 1 patient dont le diagnostic définitif était une carence vitaminique exclusive et 2 patients de diagnostics indéterminés décédés avant le 3^{ème} jour d'hospitalisation.

	Echanges plasmatiques		TOTAL
	OUI	NON	
MAT	29	11	35
PTT	12	0	12
SHU	4	0	4
MAT secondaires	13	11	19
"Non MAT"	6	12	18
Carence vitaminique exclusive	1	2	3
Maladie auto-immune	2	3	5
Indéterminé	2	0	2
Groupe mixte : hémolyse, hémorragie, CIVD	1	1	2

Tableau 20 : Répartition des échanges plasmatiques selon le diagnostic

H) Cas particulier des carences vitaminiques

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé 43 patients présentant un diagnostic incluant une carence vitaminique et 39 patients présentant une carence vitaminique exclusive. Parmi les patients présentant une carence vitaminique exclusive, plus de la moitié avait une carence en vitamine B12 isolée, un tiers avait une carence en vitamine B12 et vitamine B9 et moins d'un patient sur six avait une carence en vitamine B9 isolée.

Les principaux paramètres biologiques et cliniques étudiés figurent dans le Tableau 21.

	MAT	Carence vitaminique exclusive	p.
	n	n	
Hémoglobine (g/dl)	40	39	
Médiane	9	6,4	<.0001
Q1	7,4	5,6	
Q3	9,8	8	
Plaquettes (G/l)	40	39	
Médiane	32	73	0.0006
Q1	15	34	
Q3	64	100	
Réticulocytes (G/l)	31	37	
Médiane	120,3	25,5	<.0001
Q1	78,4	12,45	
Q3	183,8	36,4	
VGM (fL)	40	39	
Médiane	88,4	106,7	<.0001
Q1	85	101,28	
Q3	92,5	115,38	
Leucocytes (G/l)	39	39	
Médiane	9	3,3	<.0001
Q1	6,7	2,3	
Q3	15,6	3,9	
PNN (G/l)	36	34	
Médiane	6,25	1,63	<.0001
Q1	4,3	1,06	
Q3	9,1	3,66	
LDH (U/l)	35	31	
Médiane	839	2131	0.0003
Q1	567	1143	
Q3	1192	3963	
Schizocytes	38	24	
Présence	33	3	<.0001
Symptômes neurologiques	40	39	
Présence	29	9	<.0001

Tableau 21 : Comparaison des paramètres biologiques de J1 entre les patients du groupe MAT et « Non MAT » par carence vitaminique exclusive

Chez les patients présentant une carence vitaminique exclusive, l'anémie était significativement plus sévère à J1 (6,4 g/dl vs. 9 g/dl, $p < 0,0001$), avec une réduction marquée des réticulocytes (25,5 G/l vs. 120,3 G/l, $p < 0,0001$).

A noter de manière étonnante que 12,5% (3/24) des patients avait une présence de schizocytes sur la première biologie. A J2, ce chiffre était de 23,1% (3/13), et de 12,5% (1/8) à J3. C'est également dans ce sous-groupe, que les taux médians de réticulocyte et de leucocytes et

polynucléaires étaient les plus faibles (25,5 G/l vs. 120,3 G/l à J1, 3,3 G/l vs. 9 G/l à J1, 1,6 G/l vs. 6,1 G/l à J1 respectivement).

Ces patients présentaient à J1 des valeurs de leucocytes (3,3 G/l vs. 9 G/l, $p < .0001$) et polynucléaires neutrophiles (1,63 G/l vs. 6,25 G/l, $p < .0001$) significativement plus basses que ceux du groupe MAT.

Parallèlement, ce groupe présentaient des valeurs médianes de plaquettes (73 G/l vs. 32 G/l, $p = 0,0006$), VGM (106,7 fL vs. 88 fL à J1, $p < .0001$) et LDH (2131 UI/L vs. 839 UI/L à J1, $p = 0,0003$) significativement plus élevées que les patients du groupe MAT à J1.

23,1% des patients de ce groupe présentaient des signes neurologiques (les détails des manifestations neurologiques se trouvent dans le Tableau S en annexe).

Les principales données démographiques ainsi que l'analyse descriptive des principaux paramètres biologiques et frottis sanguins des patients avec une carence vitaminique exclusive peuvent être retrouvées en annexe (Tableaux S, T, U, V et W).

Discussion

Principaux diagnostics à évoquer devant une bicytopenie hémolytique

Les principaux résultats de cette étude mettent en évidence deux diagnostics prédominants à considérer face à une bicytopenie hémolytique : les microangiopathies thrombotiques (37%) et les carences vitaminiques (36,1%), notamment en vitamine B12. Plus rarement étaient retrouvées des maladies auto-immunes (6,5%) et des hémopathies (3,7%).

Microangiopathies thrombotiques (MAT)

Ce diagnostic doit être prioritairement évoqué.

Carences vitaminiques, une revue des principaux articles relatant des carences en cobalamine

Les carences en cobalamine entraînent typiquement une anémie sévère, avec des valeurs d'hémoglobine allant de 2,4 g/dl à 6,8 g/dl selon les cas rapportés (82,87,88). Cette anémie est majoritairement macrocytaire, avec des VGM moyens compris entre 90 et 118 fL (9,54,76,81–83,87–89), bien que des cas d'anémie normocytaire aient été observés (54,78). Dans notre cohorte, l'anémie était sévère et macrocytaire, avec une médiane d'hémoglobine à 6,4 g/dl et un VGM à 106,7 fL.

L'anémie est également hémolytique, associée à des taux très élevés de LDH, pouvant atteindre jusqu'à 19 384 UI/l (54). La médiane de LDH dans notre cohorte était de 2131 UI/l, bien supérieure à celle observée chez les patients atteints de MAT (839 UI/l). Cette élévation s'explique par l'hémolyse intramédullaire de cellules nucléées immatures (9,54,75,77,78,87), libérant plus de LDH, et par l'effet pro-oxydant de l'hyperhomocystéinémie, induisant une dysfonction endothéliale et une hémolyse intravasculaire (77,90).

Enfin, la thrombopénie observée, avec des plaquettes allant de 5 G/l à 91 G/l (54,82), reflète l'hématopoïèse inefficace liée à la carence en cobalamine.

Les Tableaux X et Y, présents en annexe, regroupent les principales valeurs retrouvées dans la littérature concernant les paramètres biologiques cités.

Différence entre les MAT et les pseudo-MAT par carence vitaminique

Noël et al. ont comparé des patients atteints de pseudo-MAT liés à une carence en cobalamine à ceux présentant un PTT (9). Les pseudo-MAT montraient des taux de plaquettes et LDH plus élevés et des réticulocytes et polynucléaire neutrophiles plus bas, le tout de façon significative. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer nos données, nos résultats suivent des tendances similaires (LDH 2131 UI/L vs. 839 UI/L, plaquettes 73 G/l vs. 30 G/l, réticulocytes 25,5 G/l vs. 120,3 G/l, PNN 1,6 G/l vs. 6,1 G/l).

La carence en vitamine B12 entraîne une pancytopenie, souvent marquée par une neutropénie profonde due à une hématopoïèse inefficace (83,91). En revanche, les MAT se distinguent par l'absence d'atteinte granulocytaire.

Le taux de réticulocytes est effondré dans les carences en vitamine B12 (54,76,91), alors que les MAT se caractérisent par une réticulocytose, reflétant une réponse régénérative périphérique.

Le frottis sanguin est essentiel pour différencier ces pathologies, révélant anisocytose macrocytose, ovalocytes et polynucléaire hypersegmentés (Figure 14) dans les anémies mégaloblastiques (9,89,91). Dans notre cohorte, anisocytose et poikilocytose étaient fréquentes, tandis que les polynucléaires hypersegmentés étaient rares. La description complète des frottis sanguins des patients atteints de carence vitaminique exclusive, du J1 au J3, est disponible en annexe (Tableaux P, Q et R).

L'absence de symptômes neurologiques ou rénaux, fréquents dans les MAT, est évocatrice d'une pseudo-MAT.

Les patients carencés en vitamine B12 sont souvent plus âgés (9,91), avec des signes de malabsorption (76).

Pour conclure, le sous-groupe de patient « Non MAT » par carence vitaminique, essentiellement en vitamine B12, semble se distinguer par la présentation d'un tableau biologique associant la présence d'une macrocytose, d'un taux de réticulocytes abaissé, d'une élévation majeure des LDH, ainsi qu'un taux plus faible de leucocytes.

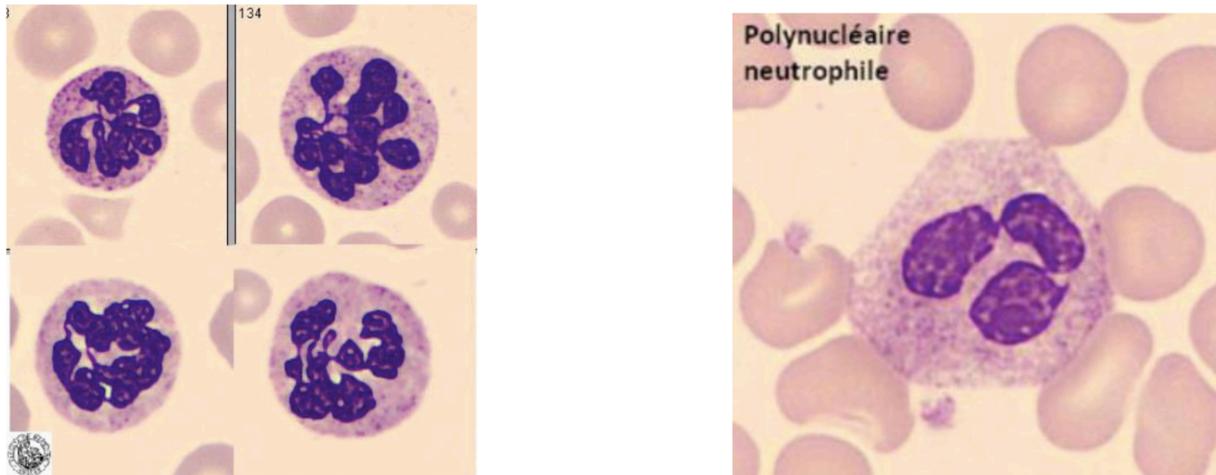


Figure 14 : PNN avec noyaux hypersegmentés (à gauche), PNN normal (à droite) (92)

Pièges diagnostiques

MAT

Notre étude a mis en évidence que près de six patients sur dix atteints de MAT, ne présentaient pas de tableau biologique complet à J1.

Il existe de nombreux pièges diagnostiques liés à l'identification des MAT.

Un article publié par l'équipe de Rennes en 2021 (93), met l'accent sur les difficultés diagnostiques rencontrées chez les patients atteints de MAT, particulièrement lorsque des infections ou hémorragies sont présentes. Ces défis sont liés au chevauchement de symptômes complexes et non spécifiques, rendant l'identification de la pathologie plus difficile. Pour citer un exemple, une confusion peut parfois survenir entre le PTT et certaines maladies auto-immunes telles que le syndrome d'Evans ou le PTI. Cette confusion est due à la présence de tests directs à l'antiglobuline positifs et d'anticorps antinucléaires chez les patients. Comme le souligne un article du centre de référence des MAT (94), ces éléments peuvent entraîner une erreur de diagnostic chez des patients souffrant en réalité de PTT.

Bien que les schizocytes soient généralement présents sur les frottis sanguins lors de la phase initiale, leur observation n'est pas systématique dans les syndromes de MAT. Dans notre étude, le taux initial de schizocyte était élevé chez les patients atteints de MAT, contrairement à d'autres cohortes (94). Ces constatations étaient observées dès la présentation de la bicytopenie hémolytique et cette tendance se pérennisait jusqu'au troisième jour du suivi. Cela peut expliquer la forte cohérence entre l'hypothèse diagnostique initiale et la conclusion diagnostique finale. Cependant, chez deux patients atteints de MAT aucun schizocyte n'a été mis en évidence ni à l'admission ni au cours du suivi, comme il est parfois décrit dans la littérature (49,95). Ainsi, leur absence ne doit pas écarter systématiquement le diagnostic de MAT, et encore moins celui de PTT.

Un autre point important, concerne le dosage des réticulocytes. Les MAT sont caractérisées par une anémie hémolytique périphérique par fragmentation des hématies au contact des thrombi de la microcirculation, et sont donc physio-pathologiquement régénératives. Effectivement, un compte de réticulocytes supérieur à 2,5% des globules rouges est un critère du PLASMIC Score orientant vers le diagnostic de PTT (52). Dans notre étude cependant, nous avons mis en évidence que seule une très faible majorité des patients atteints

de MAT présentait une anémie typique régénérative caractérisée par un taux de réticulocytes supérieur à 120G/l à J1 (51,6%). Au cours du suivi, le taux médian et moyen de réticulocyte augmentait dans le groupe des patients atteints de MAT, pour atteindre un taux moyen supérieur à 120G/l à J3 permettant de corriger d'éventuelles erreurs. L'anémie hémolytique arégénérative bien que classiquement associées aux « pseudo-MAT » par carence en cobalamine (96), ne doit pas pour autant orienter automatiquement vers une étiologie centrale. Cependant, des taux de réticulocytes très bas doivent inciter à explorer une cause médullaire.

Carence vitaminique

Comme nous l'avons décrit précédemment, 12,5% des patients de notre étude avec diagnostic de carence vitaminique, présentait des schizocytes sur le premier frottis sanguin. Dans la littérature, les schizocytes étaient présents dans une proportion variable, avec des taux allant de 2 % à 100 % des patients (9,82).

La présence de schizocytes au cours d'une carence en vitamine B12, peut s'expliquer par l'hémolyse intravasculaire liée à l'hyperhomocystéinémie et à l'érythropoïèse inefficace engendrant une dysplasie majeure de la lignée érythropoïétique. Cette dysplasie peut se traduire par des modifications morphologiques majeures de la taille et de la forme des globules rouges, autrement désigné d'aniso-poïkiloctose (78). Ces globules rouges de morphologie atypiques, souvent décrit dans la littérature comme des « schizocytes bizarres » (87,89) de petites tailles (54,97) peuvent être confondus avec des schizocytes (Figure 15).

De façon anecdotique, la présence de schizocyte peut être physiologique chez les patients splénectomisés et induire une confusion diagnostique (46).

La présence des schizocytes et des globules rouges de petites tailles et de morphologie anormale engendre une diminution du VGM, pouvant expliquer la présence déroutante d'anémie normocytaire chez des patients atteint de véritables carence en vitamine B12 (54,97).

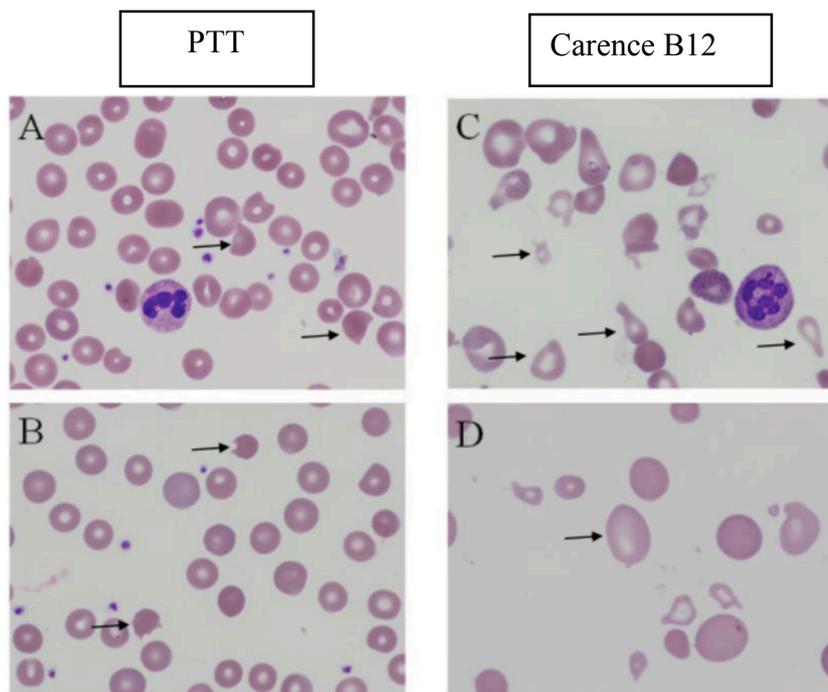


Figure 15 : Comparaison de frottis sanguin de patients atteints de PTT (A et B) et de patients atteints de carence en vitamine B12 (C et D). Présence de schizocytes vrais (A et B), schizocytes atypiques (C) et macro-ovalocytes (D) (87)

En présence de bicytopenie hémolytique et d'une atteinte organique, en particulier neurologique, rénale ou hémodynamique, le diagnostic de MAT doit être fortement suspecté. Toutefois, des atteintes neurologiques, comme des neuropathies périphériques ou des tableaux de confusion, peuvent aussi survenir dans les carences en vitamine B12.

Dans la cohorte d'Andres (81), 60% des patients présentait une neuropathie périphérique sensitive. Ces chiffres étaient beaucoup moins importants dans notre étude, puisque seulement 23,1% des patients avec une carence vitaminique exclusive présentaient des manifestations neurologiques.

Des chiffres similaires étaient retrouvés dans la cohorte de Tran (82), où 31% des patients avait une symptomatologie neurologique (allant de paresthésies, à un examen neurologique anormal avec un signe de Romberg positif).

Ces symptômes neurologiques, liés au rôle crucial de la vitamine B12 dans l'intégrité du système nerveux central, contribuent grandement à la confusion avec le PTT.

Score d'orientation diagnostique

En ce sens, nous avons créé un score permettant d'aider la stratégie diagnostique chez les patients suspects de MAT présentant un tableau biologique incomplet à J1. Nous proposons l'algorithme suivant (Figure 16).

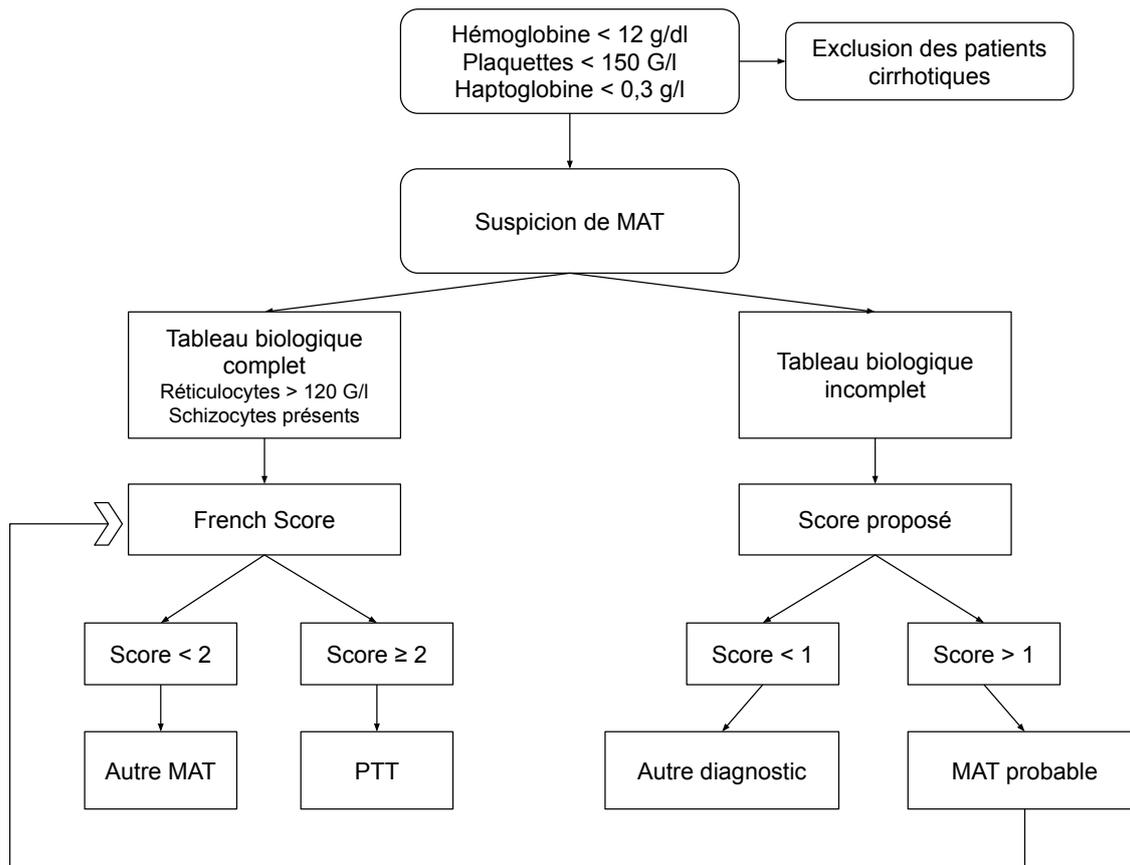


Figure 16 : Algorithme proposé pour l'utilisation de notre score

Nous avons constaté que les atypies biologiques initiales demeuraient généralement présentes tout au long du suivi de J1 à J3. Cela pourrait s'expliquer par l'évolution des patients sous traitement. La répétition systématique des bilans à J2 et J3 apporterait donc peu d'informations nouvelles. Une orientation précise des patients dès l'admission est donc cruciale, malgré la difficulté posée par des tableaux biologiques atypiques.

Notre score, comprend 5 paramètres cliniques et biologiques facilement disponibles en routine dans l'ensemble des centres hospitaliers du territoire, y compris sur les horaires de garde. En effet, pour que notre score puisse aider à l'orientation diagnostique des patients présentant un tableau biologique incomplet de MAT, seules les données cliniques et biologiques facilement disponibles en routine ont été pris en compte. C'est la raison pour laquelle le frottis sanguin et la recherche de schizocytes ne figurent pas dans ce score.

Effectivement, les schizocytes peuvent constituer une source d'erreur diagnostique en raison de la sensibilité des automates et du manque d'expérience de certains cytologistes, en particulier lors des périodes de garde. Cette situation peut conduire à des interprétations erronées des résultats, rendant nécessaire une vigilance accrue dans l'analyse des frottis sanguins pour éviter des diagnostics inappropriés.

L'utilisation de notre score est destinée aux patients se présentant avec une bicytopenie hémolytique et présentant à fortiori une thrombopénie inférieure à 150 G/l, ce dernier paramètre étant un des critères d'inclusion de notre étude et un des paramètres significatifs en analyse multivariée.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence ainsi, quatre seuils en-dessous ou au-dessus orientant vers une « pseudo-MAT » : Leucocytes < 4G/l ; PNN < 2G/l ; VGM > 101fL ; Réticulocytes < 15G/L ; LDH > 4760 UI/l. En d'autres mots, une leuco-neutropénie ou une élévation importante des LDH n'orientent pas vers le diagnostic de MAT, tandis qu'une anémie arégénérative ne doit pas l'exclure. Comme pour notre score, des études supplémentaires sont nécessaires afin de valider ces propositions d'aide diagnostique.

Limites de l'étude

La nature rétrospective de l'étude constitue sa principale faiblesse. Bien que les données aient été collectées de manière exhaustive, le recueil était rétrospectif, basé sur la lecture des comptes rendus d'hospitalisation (CRH) et de la biologie. N'existant pas de standardisation des CRH dans l'ensemble du CHU, les informations contenues pouvaient varier d'un service ou d'un médecin à l'autre. Ces données manquantes sont probablement à l'origine de biais d'information.

D'autres part, malgré le fait que le CHU de Rouen soit un centre de référence des MAT, le nombre de PTT recensés de 2009 à 2020 avec nos critères d'inclusions était de 12, nombre insuffisant pour pouvoir espérer réaliser un score diagnostique. C'est ainsi pour cela, que nous avons choisi les MAT dans leur globalité afin d'augmenter la puissance statistique de notre étude et du score diagnostique.

Pour valider notre score, il sera nécessaire de combiner nos données avec celles d'autres cohortes afin d'en assurer la validation interne.

Le faible effectif peut être expliqué par le fait que les MAT sont des maladies rares, et que ce travail était mono-centrique au CHU de Rouen. Par ailleurs, nous avons dû arrêter les inclusions à partir de 2020, puisqu'au-delà de cette date, le comité d'éthique de l'EDSaN demandait l'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des patients dont les données étaient recueillies, chose que nous ne pouvions réaliser dans le cadre d'un projet de thèse non financé.

Un autre élément à prendre en compte sont les critères d'inclusion de notre étude.

L'haptoglobine a été choisie comme marqueur d'hémolyse pour sa spécificité élevée, malgré une prescription moins fréquente que les LDH. Ce choix a permis de réduire la taille de la base de données, tout en limitant les diagnostics alternatifs, hormis l'insuffisance hépatique. Ce dernier point a été jugulé par l'exclusion des patients présentant une cirrhose. Certains diagnostics de MAT ont toutefois pu être manqués chez des patients avec une haptoglobine normale ou non dosée à la phase initiale.

De plus, l'inclusion des patients présentant uniquement un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl, a pu être un facteur limitant du recrutement. En effet, à la phase précoce des MAT, l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus peuvent ne pas être généralisées, et l'anémie hémolytique peut ne pas être cliniquement apparente (98). Il n'est pas rare de lire dans

la littérature des présentations atypiques de MAT, sans thrombocytopénie ni anémie hémolytique mécanique (99–104), même si cela concerne plus fréquemment des récurrences de PTT ou des MAT survenant dans un contexte néoplasique. Le choix d'un taux d'hémoglobine moins restrictif aurait peut-être permis d'augmenter l'effectif de notre étude.

Un autre élément limitant a pu être la sélection des services (Urgences adultes, Médecine interne, Gériatrie, Réanimation), visant à inclure les MAT aiguës transférées en réanimation. Cette restriction a probablement sous-estimé les patients avec des critères biologiques sans MAT. Toutefois, ce choix était justifié par l'objectif de développer un score pronostic de MAT.

Un autre élément à prendre en considération, concerne notre critère d'exclusion. En effet, nous avons exclu les patients atteints de cirrhose, ce qui a pu entraîner la perte de quelques malades présentant une MAT ou une carence associée.

Par ailleurs, nous faisons partie des premiers utilisateurs de l'algorithme EDSaN. L'échantillon réduit obtenu pourrait refléter l'utilisation d'une liste de mots clés non exhaustive, entraînant une perte de diagnostics et une sous-estimation du nombre de cas.

Conclusion

Une bicytopénie hémolytique doit faire évoquer comme principaux diagnostics les microangiopathies thrombotiques (MAT) et les hémolyses par avortement intra-médullaire. Les MAT sont des maladies rares qui menacent le pronostic vital en l'absence de traitement approprié en raison des défaillances d'organes qu'elles entraînent. Le tableau clinico-biologique typique est souvent incomplet lors de la phase initiale, dans près de 60% des cas. D'autres maladies, de sévérité variable, peuvent mimer les MAT et engendrer une errance diagnostique et thérapeutique.

Dans un contexte de bicytopénie hémolytique, certaines tendances telles qu'une neutropénie marquée, une macrocytose importante et une augmentation prononcée des LDH peuvent orienter vers le diagnostic de carence vitaminique. Ces paramètres doivent principalement faire évoquer un diagnostic différentiel d'hémolyse intra-médullaire, même si des schizocytes sont observés sur le frottis sanguin. Bien que des seuils aient été proposés dans notre étude, des études plus larges sont nécessaires pour valider ces observations.

Par ailleurs, la présence d'une anémie arégénérative ou un faible taux de schizocytes, voire leur absence sur le frottis sanguin, ne doit pas écarter le diagnostic de MAT, et en particulier de PTT, surtout si des signes de défaillance d'organe sont associés.

Nous proposons l'utilisation d'un score d'aide diagnostique comprenant des paramètres cliniques et biologiques facilement disponibles, tels que la PAS et les taux de réticulocytes, plaquettes, LDH et créatinine plasmatique. Ce score est destiné aux patients présentant une bicytopénie hémolytique suspecte de MAT avec un tableau biologique incomplet à l'admission.

Bibliographie

1. Coppo P, Veyradier A. Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Réanimation*. nov 2005;14(7):594-603.
2. Benhamou Y, Assié C, Boelle PY, 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.
3. Peigne V, Perez P, Resche Rigon M, Mariotte E, Canet E, Mira JP, et al. Causes and risk factors of death in patients with thrombotic microangiopathies. *Intensive Care Med*. nov 2012;38(11):1810-7.
4. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 11 févr 2021;137(6):733-42.
5. pnds_ptt_26092022_final.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_ptt_26092022_final.pdf
6. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 22 août 2002;347(8):589-600.
7. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. nov 2023;203(4):546-63.
8. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 18 nov 2010;116(20):4060-9.
9. Noël N, Maigné G, Tertian G, Anguel N, Monnet X, Michot JM, et al. Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *QJM Mon J Assoc Physicians*. nov 2013;106(11):1017-22.
10. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2005;3(11):2420-7.
11. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One*. 23 avr 2010;5(4):e10208.
12. Vyas A, Isaac S, Kaur D, Yadav U. Role of the PLASMIC Score in the Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*. 15(3):e36188.
13. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. In [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Hyaline-thrombosis-of-the-terminal-arterioles-and-%3A-Moschowitz/913ea5c396b1d67e3b5659001a41bcd7831951ec>
14. Moschowitz 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.
15. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1 juill 2008;112(1):11-8.
16. 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*. 2 déc 1982;307(23):1432-5.

17. Franchini M, Mannucci PM. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus Trasfus Sangue*. juill 2008;6(3):127-35.
18. 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.
19. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 26 nov 1998;339(22):1578-84.
20. 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.
21. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*. 2 nov 2001;276(44):41059-63.
22. 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.
23. Loirat C, Girma JP, Desconclois C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. janv 2009;24(1):19-29.
24. 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.
25. Klaus C, Plaimauer B, Studt JD, Dorner F, Lämmle B, Mannucci PM, et al. Epitope mapping of ADAMTS13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15 juin 2004;103(12):4514-9.
26. Veyradier A, Girma JP. Assays of ADAMTS-13 activity. *Semin Hematol*. janv 2004;41(1):41-7.
27. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr*. 20 sept 1955;85(38-39):905-9.
28. Rahaman MM, JamiulAlam AK, Islam MR, Greenough WB. Shiga bacillus dysentery associated with marked leukocytosis and erythrocyte fragmentation. *Johns Hopkins Med J*. févr 1975;136(2):65-70.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med*. 22 mai 1975;292(21):1090-3.
33. Mj F, S R, Ar M, Df D, Pr U. The haemolytic uraemic syndrome--a family study. *Q J Med [Internet]*. avr 1975 [cité 30 juill 2024];44(174). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1178809/>
34. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol*. oct 1981;46(1):110-9.

35. 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.
36. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 14 août 2014;371(7):654-66.
37. Hughes AK, Stricklett PK, Kohan DE. Cytotoxic effect of Shiga toxin-1 on human proximal tubule cells. *Kidney Int.* août 1998;54(2):426-37.
38. Thorpe CM, Smith WE, Hurley BP, Acheson DW. Shiga toxins induce, superinduce, and stabilize a variety of C-X-C chemokine mRNAs in intestinal epithelial cells, resulting in increased chemokine expression. *Infect Immun.* oct 2001;69(10):6140-7.
39. pndsSHU08022021doc.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://marieh.fr/wp-content/uploads/2021/02/pndsSHU08022021doc.pdf>
40. Hawkins BM, Abu-Fadel M, Vesely SK, George JN. Clinical cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Transfusion (Paris).* févr 2008;48(2):382-92.
41. Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2006;21(6):1549-54.
42. Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S, et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2009;7(4):529-36.
43. Perez L, Ramappa P, Guzman JA. Myocardial injury in thrombotic thrombocytopenic purpura: a frequent, perplexing complication. *Int J Cardiol.* 18 août 2008;128(2):257-60.
44. Gami AS, Hayman SR, Grande JP, Garovic VD. Incidence and prognosis of acute heart failure in the thrombotic microangiopathies. *Am J Med.* mai 2005;118(5):544-7.
45. Benhamou Y, Boelle PY, 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.
46. Lesesve JF, Fenneteau O, Cynober T, Lecompte T, Grange MJ, Flandrin G, et al. [Role of the biologist in the study of schistocytes]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2003;61(5):505-12.
47. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* avr 2012;34(2):107-16.
48. Akiyama H, Yoshinaga H, Endou M, Tanikawa S, Sakamaki H, Tanoue K, et al. Microangiopathy without hemolysis in a patient following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* août 1997;20(3):261-3.
49. Fava S, Galizia AC. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome in the absence of schistocytes. *Br J Haematol.* mars 1995;89(3):643-4.
50. Lesesve JF, Asnafi V, Braun F, Zini G. Fragmented red blood cells automated measurement is a useful parameter to exclude schistocytes on the blood film. *Int J Lab Hematol.* déc 2012;34(6):566-76.
51. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* déc 2010;151(5):488-94.
52. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* avr 2017;4(4):e157-64.

53. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis*. 1998;13(1):16-9.
54. Garderet L, Maury E, Lagrange M, Najman A, Offenstadt G, Guidet B. Schizocytosis in pernicious anemia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1 avr 2003;114(5):423-5.
55. Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. oct 1994;47(2):94-9.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Peyvandi F, Callewaert F. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 23 juin 2016;374(25):2497-8.
60. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):335-46.
61. Coppo P, Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Knoebl P, Kremer Hovinga J, et al. Résultats d'efficacité d'une analyse intégrée des essais cliniques de phase 2 et 3 évaluant caplacizumab dans le purpura thrombotique thrombocytopenique acquis. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2019;40:A76-7.
62. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008 - PubMed [Internet]. [cité 29 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20045995/>
63. Eymin G, Andrade M, Andresen M, Pereira J. [Thrombotic thrombocytopenic purpura: experience in 18 cases and literature review]. *Rev Med Chil*. déc 2008;136(12):1518-27.
64. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2730-5.
65. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncol Williston Park N*. sept 2011;25(10):908-14.
66. Tsai HM. Current concepts in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med*. 2006;57:419-36.
67. Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. *Blood*. 15 janv 2004;103(2):607-12.
68. Kokame K, Nobe Y, Kokubo Y, Okayama A, Miyata T. FRET-S-VWF73, a first fluorogenic substrate for ADAMTS13 assay. *Br J Haematol*. avr 2005;129(1):93-100.
69. Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, Mudde G, Wolf M, Coppo P, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy

- with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood*. 1 avr 2007;109(7):2815-22.
70. 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.
 71. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*. 15 sept 2001;98(6):1765-72.
 72. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;407-23.
 73. Boussaadni YE, Benajiba N, Bousfiha AA, Ailal F. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une lymphohistiocytose familiale. *Pan Afr Med J*. 24 févr 2017;26:93.
 74. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:299-326.
 75. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 10 janv 2013;368(2):149-60.
 76. Jubault V, De Lacroix-Szmania I, Zittoun J, Jouault H, Lesprit P, Godeau B, et al. [Hemolysis and schizocytosis, malabsorption and the « folate trap »: unusual semiological peculiarities associated with vitamin B12 deficiency]. *Rev Med Interne*. déc 1998;19(12):921-3.
 77. Ventura P, Panini R, Tremosini S, Salvioli G. A role for homocysteine increase in haemolysis of megaloblastic anaemias due to vitamin B(12) and folate deficiency: results from an in vitro experience. *Biochim Biophys Acta*. 24 déc 2004;1739(1):33-42.
 78. Fahmawi Y, Campos Y, Khushman M, Alkharabsheh O, Manne A, Zubair H, et al. Vitamin B12 deficiency presenting as pseudo-thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2019;11:127-31.
 79. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*. juill 1994;60(1):2-11.
 80. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med*. oct 2005;118(10):1154-9.
 81. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol*. févr 2006;28(1):50-6.
 82. Tran PN, Tran MH. Cobalamin deficiency presenting with thrombotic microangiopathy (TMA) features: A systematic review. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. févr 2018;57(1):102-6.
 83. Blanc PL, Legrand E, Marc JM. Faux Moskowitz, vrai Biermer. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 1999;20(11):1046-7.
 84. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 sept 2014;2014(9):CD002063.
 85. Opsha Y, Brophy A. Blood, Blood Components, Plasma, and Plasma Products. *Side Eff Drugs Annu*. 2015;37:403-18.
 86. Korach JM, Loron G, Fadel F, Ould-Zein S, Petitpas D, Chillet P, et al. Hémaphérese thérapeutique adulte et pédiatrique. *Réanimation*. nov 2005;14(7):641-50.
 87. Abbott DW, Friedman KD, Karafin MS. Differentiation of pernicious anemia from thrombotic thrombocytopenic purpura: The clinical value of subtle pathologic findings. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. déc

2016;55(3):318-22.

88. Andrés E, Affenberger S, Federici L, Korganow AS. Pseudo-thrombotic microangiopathy related to cobalamin deficiency. *Am J Med.* déc 2006;119(12):e3.
89. Routh JK, Koenig SC. Severe vitamin B12 deficiency mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 11 sept 2014;124(11):1844.
90. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 25 avr 1991;324(17):1149-55.
91. Bach B, Diaz A, Thibault T, Bouvet R, Muller G, Vernier N, et al. Une vitamine bien bruyante ! (Un classique à ne pas oublier). *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2018;39:A251-2.
92. Enseignement de l'Hématologie cellulaire | HEMATOCELL [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/enseignement-hematologie-cellulaire>
93. Thoreau B, von Tokarski F, Bauvois A, Bayer G, Barbet C, Cloarec S, et al. Infection in Patients with Suspected Thrombotic Microangiopathy Based on Clinical Presentation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* sept 2021;16(9):1355-64.
94. Grall M. Diagnostics différentiels du PTT à l'admission : étiologies et impact sur l'évolution des patients. *Expérience du Centre de Référence Français des Microangiopathies Thrombotiques.* 27 juin 2016;89.
95. Saha BK, Saha A, Chong W, Beegle S. A Fatal Case of Thrombotic Microangiopathy Without Schistocytosis and Absent Biochemical Markers of Hemolysis. *Am J Med Sci.* mai 2020;359(5):296-302.
96. Philippe L, Voicu ML, Katringer E, Moldovan M, Deconinck E, Duchene F. Pseudo-microangiopathie : diagnostic à ne pas manquer ! *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2014;35:A185-6.
97. Carr JM. Megaloblastosis. *N Engl J Med.* 26 déc 1996;335(26):2000; author reply 2000-2001.
98. Badugu P, Idowu M. Atypical Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Presenting as Stroke. *Case Rep Hematol.* 14 janv 2019;2019:7425320.
99. Yu K, Yan M. A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Pathognomonic Schistocytes. *Clin Pract.* 13 avr 2021;11(2):223-7.
100. Kwa M, Baumgartner R, Shavit L, Barash I, Michael J, Puzanov I, et al. Is renal thrombotic angiopathy an emerging problem in the treatment of ovarian cancer recurrences? *The Oncologist.* 2012;17(12):1534-40.
101. Valério P, Barreto JP, Ferreira H, Chuva T, Paiva A, Costa JM. Thrombotic microangiopathy in oncology - a review. *Transl Oncol.* juill 2021;14(7):101081.
102. 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.
103. Kalish Y, Rottenstreich A, Rund D, Hochberg-Klein S. Atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura: A diagnostic role for ADAMTS13. *J Thromb Thrombolysis.* 1 août 2016;42.
104. Singh B, Chan KH, Kaur P, Modi V, Maroules M. Atypical Presentation of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Hematological Features. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res.* 1 juill 2020;14(3):167-70.

ANNEXES

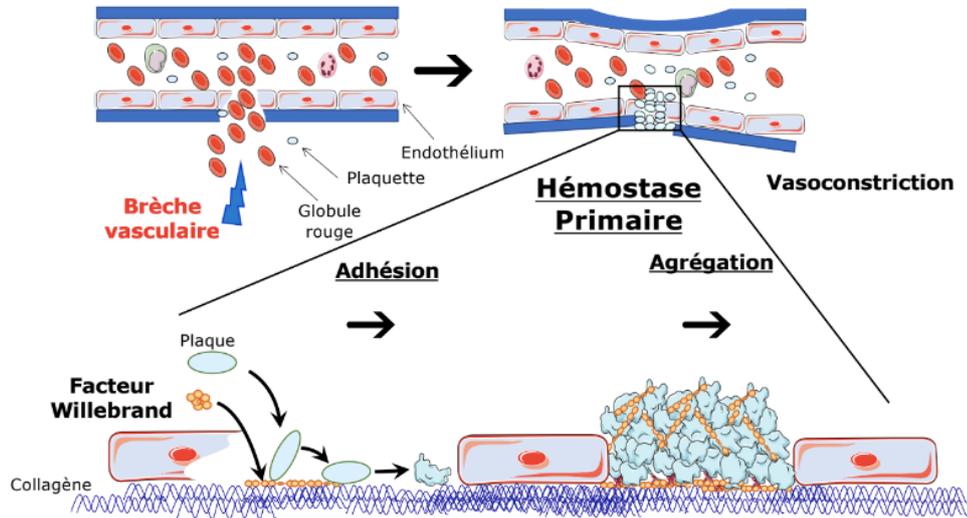
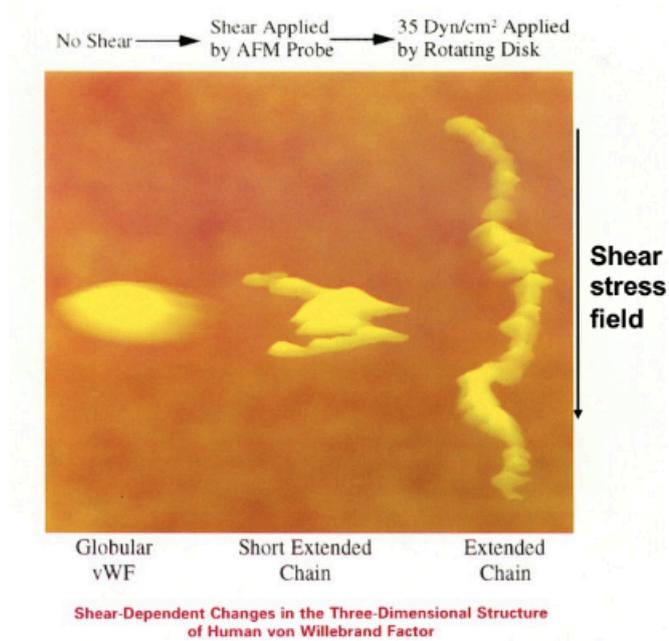


Figure A : Le FVW en hémostase, de la brèche vasculaire à la formation du clou plaquettaire



Siedlecki et al, Blood 1996, 88, 2939-2950

Figure B : Conformation du FVW en fonction des conditions de shear stress

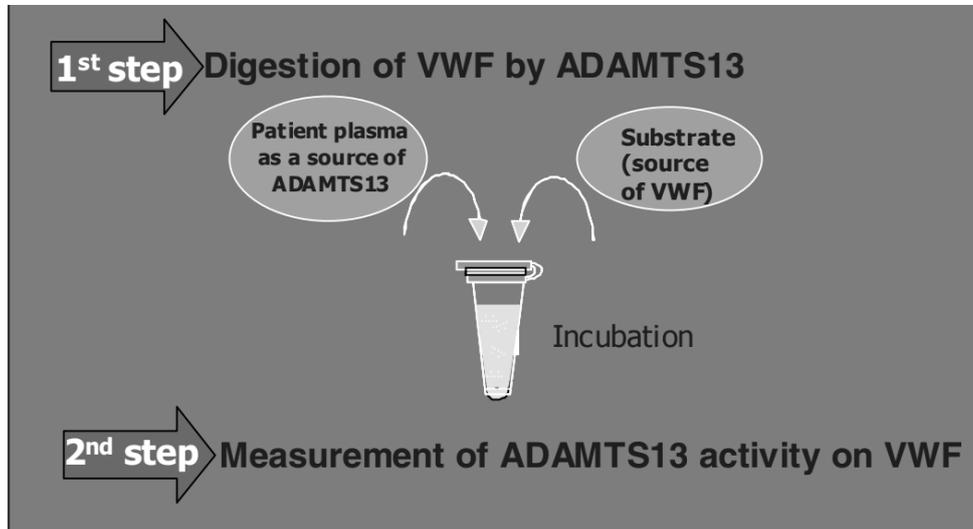


Figure C : Principe général des techniques d'étude de l'activité ADAMTS13 (17)

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT" n
Maladies auto-immunes	21 (100%)	8	13
Syndrome des antiphospholipides	5 (23,8%)	2	3
Polyarthrite rhumatoïde	4 (19%)	2	2
Syndrome d'EVANS	3 (14,3%)	1	2
Lupus érythémateux systémique déssiminé	3 (14,3%)	2	1
Thyroidite d'Hashimoto	2 (9,5%)	0	2
Maladie de Basedow	2 (9,5%)	1	1
Anémie Hémolytique Auto-Immune	1 (4,8%)	0	1
Syndrome de chevauchement (Gougerot- Polymyosite)	1 (4,8%)	1	0

Tableau D : Description des antécédents de maladies auto-immunes

	Patient 3	Patient 19	Patient 56	Patient 69	Patient 75	Patient 99	Patient 106
Hémoglobine J1 < 12g/dl	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Plaquettes J1 < 150G/l	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Haptoglobine J1 < 0,3g/l	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
LDH J1 > 3N	Non	Non	ND	Non	Non	Non	Non
Réticulocytes J1 > 120G/l	Oui	ND	ND	Non	Non	Oui	Oui
Recherche de schizocytes	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Présence de schizocytes	Non	-	-	Non	Non	Non	Non
Hémoglobine J2 < 12g/dl	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Plaquettes J2 < 150G/l	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Haptoglobine J2 < 0,3g/l	Non	ND	Oui	ND	Non	Oui	ND
LDH J2 > 3N	Non	ND	Oui	ND	Non	ND	ND
Réticulocytes J2 > 120G/l	ND	Non	ND	ND	ND	Oui	Non
Recherche de schizocytes	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Présence de schizocytes	Non	Non	Oui	-	Oui	Oui	Non
Hémoglobine J3 < 12g/dl	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Plaquettes J3 < 150G/l	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Haptoglobine J3 < 0,3g/l	Non	Non	Non	ND	ND	ND	ND
LDH J3 > 3N	Non	Non	Non	Non	Non	ND	ND
Réticulocytes J3 > 120G/l	ND	Non	Oui	Non	ND	ND	ND
Recherche de schizocytes	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
Présence de schizocytes	Non	Oui	Oui	Oui	-	-	-
Apparition schizocytes	Non	J3	J2	J3	J2	J2	Non
Apparition réticulocytose	J1	Non	J3	Non	Non	J1	J1
Tableau restant incomplet	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Tableau se complétant à J2 (apparition de schizocytes)	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Tableau se complétant à J3 (apparition de schizocytes)	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non

Tableau E : Caractéristiques biologiques des 7 patients MAT sans schizocytes à J1.

Abréviations :

ND : Non dosé

	TOTAL n	MAT n	"Non MAT"	OR	IC 95%	p.
Frottis sanguin						
Anisocytose	51	11	40	0,516	[0,17-1,53]	0,2323
Anisochromie	35	9	26	1,004	[0,35-2,85]	0,9943
Poïkilocytose	35	8	27	0,754	[0,26-2,16]	0,5996
Hématies ponctuées	7	2	5	1,176	[0,21-6,63]	0,8539
Hématies en larmes	6	0	6	0	[0-infini]	0,9718
Hématies cibles	1	1	0	non défini	[0-infini]	0,9825
Sphérocytes	3	1	2	1,472	[0,13-17,22]	0,7579
PNN hypersegmentés	7	0	7	0	[0-infini]	0,9695
Présence de métamyélocytes	17	7	10	2,625	[0,83-8,35]	0,102
Présence d'erythroblastos	39	10	29	0,996	[0,35-2,83]	0,9943
Hypochromie	6	1	5	0,556	[0,06-5,08]	0,6028
Promyélocytes (présence)	2	1	1	3	[0,18-50,47]	0,4456
Blastes	2	1	1	3	[0,18-50,47]	0,4456
Cellules plasmocytaires	9	3	6	1,531	[0,34-6,84]	0,5768
Hématies polychromatophiles	21	7	14	1,708	[0,56-5,20]	0,3453
Echinocytes	1	1	0	non défini	[-]	0,9825
Ovalocytes	3	0	3	0	[0-infini]	0,9802
Lymphocytes hyperbasophiles	4	0	4	0	[0-infini]	0,9771
Monocytes hyperbasophiles	1	0	1	0	[0-infini]	0,9886
Acanthocytes	2	1	1	3	[0,18-50,57]	0,4456
Corps de Jolly	2	1	1	3	[0,18-50,57]	0,4456
Aspect de carence vitaminique	3	0	3	0	[0-infini]	0,9802

Tableau F : Description des frottis sanguins

J1	Modification du rendu des schizocytes	
	Apparition de schizocytes	Modification du nombre de schizocyte compté
MAT	0	5
"Non MAT"	2	0
"Non MAT" avec Carence vitaminique	1	0
"Non MAT" : Carence vitaminique exclusive	1	0

Tableau G : Modification du compte rendu du frottis sanguin à J1 selon le diagnostic

J2	Modification du rendu des schizocytes	
	Apparition de schizocytes	Modification du nombre de schizocyte compté
MAT	0	4
"Non MAT"	0	0
"Non MAT" avec Carence vitaminique	0	0
"Non MAT" : Carence vitaminique exclusive	0	0

Tableau H : Modification du compte rendu du frottis sanguin à J2 selon le diagnostic

J3	Modification du rendu des schizocytes	
	Apparition de schizocytes	Modification du nombre de schizocyte compté
MAT	0	0
"Non MAT"	1	0
"Non MAT" avec Carence vitaminique	1	0
"Non MAT" : Carence vitaminique exclusive	1	0

Tableau I : Modification du compte rendu du frottis sanguin à J3 selon le diagnostic

Hb. <12g/dl + Plq. <150G/l + Hapto. <0,3g/l + Schizo. + Rétic. >120G/l			
MAT	J1	31	77,5%
	Tableau complet J1	13	41,9%
	Tableau incomplet J1	18	58,1%
	J2	13	32,5%
	Tableau complet J2	3	23,1%
	Tableau incomplet J2	10	76,9%
	J3	11	27,5%
	Tableau complet J3	1	9,1%
	Tableau incomplet J3	10	90,9%

Tableau J : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet dans le groupe MAT selon jour de présentation

Hb. <12g/dl + Plq. <150G/l + Hapto. <0,3g/l + LDH >1,5N			
MAT		35	87,5%
	Tableau complet J1	35	100%
	Tableau incomplet J1	0	0%

Tableau K : Pourcentage de patients présentant un tableau biologique complet à J1 dans le groupe MAT

	Tableau biologique	PAS	Plaquettes	LDH	Réticulocytes	Créatinine	Score	Score > 1
PTT 1	Complet	140	9	1353	147,1	133	3,67186607	OUI
PTT 2	Complet	130	12	1070	209,8	91	6,33189779	OUI
PTT 3	Complet	117	12	924	308,8	113	31,5192982	OUI
PTT 4	Incomplet		5	835	28,1	79	NA	NA
PTT 5	Complet	120	6	971	182,5	81	3,45388609	OUI
PTT 6	Complet	180	9	2482	183,8	137	1,80868489	OUI
PTT 7	Incomplet	106	54	839		89	NA	NA
PTT 8	Incomplet	95	15			88	NA	NA
PTT 9	Complet	133	15	697	335,4	119	385,214376	OUI
PTT 10	Incomplet	115	7	1088	92,5	66	0,23328369	NON
PTT 11	Complet	120	18	876	365,6	78	48,4339009	OUI
PTT 12	Complet	135	17	495	169,4	60	20,4462604	OUI

Tableau L : Calcul du score selon la présentation du tableau biologique chez les patients atteints de PTT.

Le tableau biologique complet correspond à l'association Hémoglobine <12g/dl, réticulocytes >120G/l, présence de schizocytes sur le frottis sanguin et plaquettes >150G/l.

Abréviations :

NA : Non Applicable.

	Tableau biologique	PAS	Plaquettes	LDH	Réticulocytes	Créatinine	Score	Score > 1
SHU typique 1	Incomplet	122	34	567	166,6	92	2,83261411	OUI
SHU typique 2	Incomplet	138	25	1107	83,1	117	0,75028661	NON
SHU typique 3	Incomplet	171	72		81	1211	NA	NA
SHU typique 4	Incomplet	110	56	1209	78,4	449	1,31758432	OUI

Tableau M : Calcul du score selon la présentation du tableau biologique chez les patients atteints de SHU typique.

	Tableau biologique	PAS	Plaquettes	LDH	Réticulocytes	Créatinine	Score	Score > 1
MAT 1	Incomplet	140	23	517		528	NA	NA
MAT 2	Complet	209	113	737	211,5	606	51097,9675	OUI
MAT 3	Incomplet	170	50	1762	37,6	755	1553,39789	OUI
MAT 4	Incomplet	115	53	4759		323	NA	NA
MAT 5	Incomplet	184	77	534	111,6	213	62,1282005	OUI
MAT 6	Complet	160	64	1440	160,8	319	7,66450553	OUI
MAT 7	Incomplet	180	94	630		90	NA	NA
MAT 8	Incomplet	115	44	1192		492	NA	NA
MAT 9	Incomplet	170	27			126	NA	NA
MAT 10	Complet	160	72	1192	241,7	80	1,04487786	OUI
MAT 11	Incomplet	106	85	581		665	NA	NA
MAT 12	Incomplet	133	30		62,5	65	NA	NA
MAT 13	Complet	241	64	478	157,2	168	16737,383	OUI
MAT 14	Incomplet	150	98	641	15,6	1746	6140671881	OUI
MAT 15	Incomplet	130	16	1356		66	NA	NA
MAT 16	Incomplet	154	89	379	54,3	179	1,09100577	OUI
MAT 17	Incomplet	200	62	993	98,1	400	1493,23472	OUI
MAT 18	Complet	150	91	732	220,3	343	39,4526019	OUI
MAT 19	Incomplet	245	90	532	101,2	494	229440,726	OUI
MAT 20	Incomplet	150	23	1338	49,5	145	0,76758965	NON
MAT 21	Incomplet	148	59	394	80,6	54	1,01633193	OUI
MAT 22	Incomplet	110	20		42,6	397	NA	NA
MAT 23	Incomplet	122	30	636	124,7	88	1,29291583	OUI
MAT 24	Incomplet	144	7	417	120,3	55	44,1282426	OUI

Tableau N : Calcul du score selon la présentation du tableau biologique chez les patients atteints de MAT secondaire.

	PAS	Plaquettes	LDH	Réticulocytes	Créatinine	Score	Score > 1
Non MAT 1	120	27	3286	33,7	62	4,7323E-06	NON
Non MAT 2	106	45	554		79	NA	NA
Non MAT 3	110	52	385		107	NA	NA
Non MAT 4	130	99	390	35,8	60	0,00893839	NON
Non MAT 5	110	140	633	336,6	127	0,02213047	NON
Non MAT 6		98	3220	10,2	53	NA	NA
Non MAT 7	136	34	327	20,8	63	1,16253155	OUI
Non MAT 8	210	40	2494	199,5	282	29,7997499	OUI
Non MAT 9	110	90		28,7	69	NA	NA
Non MAT 10		117	839		63	NA	NA
Non MAT 11	130	52	2808	12,7	93	1,5035E-05	NON
Non MAT 12	130	54	2038	20,3	141	0,00070177	NON
Non MAT 13	88	23	323	142,3	134	1,43490694	OUI
Non MAT 14	95	25	1476	12,8	57	0,00069444	NON
Non MAT 15	127	70	6666	18,6	77	6,0545E-13	NON
Non MAT 16	150	127	899	303,2	34	0,05288688	NON
Non MAT 17	144	61		46,9	56	NA	NA
Non MAT 18	135	51	1179	26,8	112	0,02764252	NON
Non MAT 19	150	81	1046	69,7	68	0,02083544	NON
Non MAT 20	140	98		15,2	44	NA	NA
Non MAT 21	120	130	288	35,3	101	0,00147529	NON
Non MAT 22	131	133	1296	25,5	62	2,2897E-05	NON
Non MAT 23	130	19	2404	10,8	38	0,0002773	NON
Non MAT 24	143	53	425		130	NA	NA
Non MAT 25		88	298	46,5	175	NA	NA
Non MAT 26		36	2198	19,9	90	NA	NA
Non MAT 27	109	30	4191	31,1	96	7,2455E-08	NON
Non MAT 28	164	62	5577	9,7	39	6,7649E-10	NON
Non MAT 29	103	103	1143	35,9	95	7,1795E-05	NON
Non MAT 30	100	64		28,5	85	NA	NA
Non MAT 31	150	100		11,2	53	NA	NA
Non MAT 32	113	137	2376	19,4	85	7,452E-08	NON
Non MAT 33	110	25	325	63,9	16	0,276457	NON
Non MAT 34	81	19		12,2	47	NA	NA
Non MAT 35	152	24	1564	7,1	77	0,05567077	NON
Non MAT 36	150	73	3963	148,5	39	7,3199E-07	NON
Non MAT 37	135	120	3212	300,7	78	4,8764E-06	NON
Non MAT 38		79	453		76	NA	NA
Non MAT 39		128		34,6	117	NA	NA
Non MAT 40	118	52	918	235,6	54	0,26825963	NON
Non MAT 41	125	79	4199	36,9	76	7,349E-09	NON
Non MAT 42	130	63	2787	9,5	52	3,8459E-06	NON
Non MAT 43	95	10	180	3	116	0,73638662	NON
Non MAT 44	100	18	1182	166,3	58	0,07339496	NON
Non MAT 45	120	77	2468	28,4	56	3,6339E-06	NON
Non MAT 46	136	101		19,2	74	NA	NA
Non MAT 47	103	77	4228	20,5	65	8,5365E-10	NON
Non MAT 48	113	103	5089	69,8	80	3,0619E-11	NON
Non MAT 49	130	141	1026	55,6	74	7,3752E-05	NON
Non MAT 50	106	23	1317	53,6	50	0,00632782	NON
Non MAT 51	126	57	447	110,4	65	0,33447271	NON
Non MAT 52	103	42	2046	78,1	37	9,3523E-05	NON
Non MAT 53	150	78	1748	80,7	68	0,00185272	NON
Non MAT 54	160	70	319		64	NA	NA
Non MAT 55	123	125	451	213	32	0,00923273	NON
Non MAT 56	151	133	1527		180	NA	NA
Non MAT 57	90	96	549	40,8	206	0,00287587	NON
Non MAT 58	143	100	301	22,4	80	0,03607338	NON
Non MAT 59	160	100	2131	62,4	74	0,00016131	NON
Non MAT 60	140	27	1468	10,9	31	0,01339733	NON
Non MAT 61	120	51	376	55,4	118	0,38128811	NON
Non MAT 62	125	22	835		42	NA	NA
Non MAT 63	133	31	1214	69,5	247	1,40705659	OUI
Non MAT 64	154	105	828		281	0,12593366	NON
Non MAT 65	127	18	1318	29	100	0,06640387	NON
Non MAT 66	166	31		213,2	107	NA	NA
Non MAT 67	144	118	310	66,9	69	0,02012686	NON
Non MAT 68		124	820	407,7	53	NA	NA

Tableau O : Calcul du score chez les patients « Non MAT ».

Indice	Formule	Valeur
Sensibilité	$\frac{VP}{VP + FN} = \frac{24}{24 + 3}$	88,9%
Spécificité	$\frac{VN}{VN + FP} = \frac{44}{44 + 3}$	93,6%
VPP	$\frac{VP}{VP + FP} = \frac{24}{24 + 3}$	88,9%
VPN	$\frac{VN}{VN + FN} = \frac{44}{44 + 3}$	93,6%

Tableau P : Détails des calculs des indices de fiabilité du score

Patient	Avis initial	Diagnostic final
1	Non retrouvé	MAT sur HTA maligne
2	État de mal épileptique et bi-cytopénie hémolytique	PRESS syndrome avec MAT sur HTA maligne
3	Maladie du greffon contre l'hôte	Maladie du greffon contre l'hôte avec MAT rénale

Tableaux Q : Description des 3 patients MAT admis en réanimation médicale qui n'avaient pas d'avis de l'équipe de réanimation évoquant une suspicion de MAT

	n
MAT secondaires	19 (47,5%)
MAT secondaire à une HTA maligne	5 (26,3%)
MAT paranéoplasique	3 (15,8%)
MAT secondaire à un sepsis	3 (15,8%)
MAT secondaire à une maladie de système	3 (15,8%)
	Associée à une IRC 1
	Associée à une maladie du greffon contre l'hôte 1
	Associée à une hémopathie 1
MAT du post-partum	2 (10,5%)
	Dans les suites d'hémorragie de la délivrance 1
	Dans les suites d'une prééclampsie 1
MAT secondaire à une maladie auto-immune	1 (5,27%)
	Associée à un SAPL 1
MAT iatrogène	1 (5,27%)
	Chimiothérapie par Gencitabine 1
SHU atypique par anomalie du complément	1 (5,27%)

Tableau R : Détail des diagnostics de MAT secondaires admises en réanimation médicale

		Carence vitaminique exclusive
Sexe		39
	Femme	17 (43,6%)
	Homme	22 (56,4%)
Age		39
	Median	66
	Q1	49
	Q3	78
Symptomes neurologiques		9 (23,1%)
	Céphalées	1 (11,1%)
	Confusion	1 (11,1%)
	Désorientation spatio-temporelle	3 (33,3%)
	Modification des réflexes ostéo-tendineux	2 (22,2%)
	Troubles neuro-sensitifs	2 (22,2%)
	Syndrome cérébelleux	1 (11,1%)
	Déficit moteur	1 (11,1%)

Tableau S : Données démographiques et symptomatologie neurologique des patients avec carence vitaminique exclusive

J1	"Non MAT" carence vitaminique exclusive	
	n	%
Nombre de frottis étudiés	32	82,10%
Anisocytose	28	87,50%
Anisochromie	19	59,40%
Poïkilocytose	20	62,50%
Hématies ponctuées	3	9,38%
Hématies en larmes	4	12,50%
Hématies cibles	0	0%
Sphérocytes	0	0%
Ovalocytes	2	6,25%
PNN hypersegmentés	7	21,88%
Présence de métamyélocytes	2	6,25%
Présence d'erythroblastes	20	62,50%

Tableau T : Principales caractéristiques des frottis sanguins à J1 des patients atteints de carence vitaminique exclusive

J2	"Non MAT" carence vitaminique exclusive	
	n	%
Nombre de frottis étudiés	14	35,90%
Anisocytose	3	21,40%
Anisochromie	1	7,10%
Poïkilocytose	2	14,30%
Hématies ponctuées	0	0%
Hématies en larmes	0	0%
Hématies cibles	0	0%
Sphérocytes	0	0%
Ovalocytes	0	0%
PNN hypersegmentés	2	14,30%
Présence de métamyélocytes	4	28,60%
Présence d'erythroblastes	8	57,10%

Tableau U : Principales caractéristiques des frottis sanguins à J2 des patients atteints de carence vitaminique exclusive

J3	"Non MAT" carence vitaminique exclusive	
	n	%
Nombre de frottis étudiés	15	38,50%
Anisocytose	1	6,70%
Anisochromie	1	6,70%
Poïkilocytose	1	6,70%
Hématies ponctuées	0	0%
Hématies en larmes	0	0%
Hématies cibles	0	0%
Sphérocytes	0	0%
Ovalocytes	0	0%
PNN hypersegmentés	0	0%
Présence de métamyélocytes	7	46,70%
Présence d'erythroblastes	12	80%

Tableau V : Principales caractéristiques des frottis sanguins à J3 des patients atteints de carence vitaminique exclusive

	MAT n	Carence vitaminique exclusive n
Hémoglobine médiane J2	8,15 g/dl	7,5 G/l
Plaquettes médiane J2	43,5 G/l	58,5 G/l
Haptoglobine médiane J2	0,05 g/l	0,05 g/l
LDH médian J2	586,5 UI/l	1403 UI/l
Réticulocytes médian J2	105,5 G/l	56,1 G/l
VGM médian J2	88,5 fL	101,6 fL
Leucocytes médian J2	8,95 G/l	3,3 G/l
PNN médian J2	7,03 G/l	1,6 G/l
Présence de schizocytes	85,3 %	23,1 %
Hémoglobine médiane J3	8,15 g/dl	8 g/dl
Plaquettes médiane J3	63 G/l	65 G/l
Haptoglobine médiane J3	0,28 g/l	0,05 g/l
LDH médian J3	443 UI/l	1609 UI/l
Réticulocytes médian J3	108,8 G/l	56,4 G/l
VGM médian J3	88,9 fL	100,9 fL
Leucocytes médian J3	12,4 G/l	3,5 G/l
PNN médian J3	9,3 G/l	1,9 G/l
Présence de schizocytes	91,9 %	12,5 %

Tableau W : Analyse descriptive des principaux paramètres biologiques de J2 à J3 dans le groupe MAT et « Non MAT » par carence vitaminique exclusive

	Patients (n)	Hémoglobine moy.	VGM moy.	LDH moy.	Schizocytes moy.
Jubault et al. 1998	1	3,9 g/dl	102 fL	5 700 UI/l	25% des hématies
Blanc et al. 1999	1	3,2 g/dl	112 fL	7 900 UI/l	Présence
Garderet et al. 2003	1	4,5 g/dl	90 fL	19 384 UI/l	Présence
Andrès et al. 2006	5	6,6 g/dl	114 fL	NR	++/+++
Andrès et al. 2006	6	6,8 g/dl	113 fL	NR	++/+++
Noël et al. 2013	7	4,2 g/dl med.	110,6 fL med.	7310 UI/l med.	Présence chez 100% des patients
Routh et al. 2014	1	5 g/dl	118 fL	NR	Présence
Abbot et al. 2016	1	2,4 g/dl	100 fL	> 2500 UI/l	Présence
Bach et al. 2018	1	6,4 g/dl	115 fL	2666 UI/l	2 % des hématies
Tran et al. 2018	41	5,5 g/dl med.	102 fL med.	3981 UI/l med.	Présence chez 76% des patients
Fahmawi et al. 2019	1	4,2 g/dl	90,4 fL	5 901 UI/l	Présence

Tableau X : Valeurs biologiques des principales publications de carence en vitamine B12 avec tableau de « pseudo-MAT »

Abréviations :

Moy. : moyenne ; Med. : médiane ; NR : non renseigné

	Plaquettes moy.
Jubault et al. 1998	40 G/l
Blanc et al. 1999	85 G/l
Garderet et al. 2003	5 G/l
Andrès et al. 2006	70 G/l
Andrès et al. 2006	70 G/l
Noël et al. 2013	73 G/l med.
Routh et al. 2014	19 G/l
Abbot et al. 2016	42 G/l
Bach et al. 2018	54 G/l
Tran et al. 2018	91 G/l med.
Fahmawi et al. 2019	67 G/l

Tableau Y : Taux de plaquettes des principales publications de carence en vitamine B12 avec tableau de « pseudo-MAT »

Abstract

Introduction: The association of anaemia and thrombocytopenia is common. However, when haemolysis is also present, different diagnoses, of varying severity, should be considered, in particular thrombotic microangiopathy (TMA). The challenge is to establish a rapid diagnosis without delaying treatment. The main aim of this study was to describe the potential differential diagnoses, to establish predictive factors of TMA and to propose a diagnostic score.

Materials and Methods: Patients with anaemia <12 g/dL, thrombocytopenia <150G/L and haptoglobin <0.3g/L admitted to the departments of Internal Medicine, General Medicine, Geriatrics, Adult Emergency and Medical Intensive Care of Rouen University Hospital between the 15th of October 2009 and the 31st of December 2020 were retrospectively included. Patients with cirrhosis were excluded. Demographic, clinical and biological data were collected on days 1, 2 and 3. A TMA diagnostic score was developed based on significant data from a multivariate analysis.

Results: A total of 108 patients were included in the study. The main diagnoses were TMA (37%) and vitamin deficiency (36.1%). Nearly 60% of patients with a diagnosis of TMA presented an incomplete biological profile at baseline. Systolic blood pressure (OR 1.081; 95% CI [1.015-1.152]), platelet level (OR 0.935; 95% CI [0.891-0.981]), LDH (OR 0.996 ; 95% CI [0.993-0.999]), reticulocytes (OR 1.017; 95% CI [1.003-1.032]) and creatinine (OR 1.016; 95% CI [1.003-1.029]) were significantly associated with TMA in multivariate analysis. The diagnostic score had a sensitivity of 88.9%, a specificity of 93.6%, a positive predictive value of 88.9% and a negative predictive value of 93.6%.

Conclusion: In a context of haemolytic bicytopenia, the diagnoses to be considered are TMA and vitamin deficiency-related causes. Initial biological data can be misleading. Our score could be a useful tool in the diagnosis of TMA in the case of an unusual biological profile.

Key words: anemia, thrombopenia, haemolysis, TMA, TTP

Résumé

Introduction : L'association d'une anémie et d'une thrombopénie est fréquente. La présence d'une hémolyse associée à ces anomalies doit faire évoquer certains diagnostics, de gravité variable, parmi lesquels les microangiopathies thrombotiques (MAT). L'enjeu est d'établir un diagnostic rapide, sans retarder la prise en charge. L'objectif principal de cette étude est de décrire les diagnostics différentiels, d'établir des facteurs prédictifs de MAT et proposer un score d'orientation diagnostique.

Matériels et Méthodes : Tous les patients ayant une anémie $<12\text{g/dL}$, une thrombopénie $<150\text{G/L}$ et une haptoglobine $<0,3\text{g/L}$ admis dans les services de Médecine interne, Médecine polyvalente, Gériatrie, Urgences adultes et Réanimation médicale du CHU de Rouen entre le 15 octobre 2009 et le 31 décembre 2020 ont été inclus de manière rétrospective. Les patients atteints de cirrhose étaient exclus. L'ensemble des paramètres démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillis à J1, J2 et J3. Un score diagnostique de MAT a été élaboré à partir des paramètres significatifs de l'analyse multivariée.

Résultats : 108 patients ont été inclus dans notre étude. Les principaux diagnostics retrouvés étaient les MAT (37%) et les carences vitaminiques exclusives (36,1%). Près de 60% des patients ayant un diagnostic de MAT présentent un tableau biologique incomplet à la phase initiale. La pression artérielle systolique (OR 1,081 ; IC 95% [1,015-1,152]) et les taux de plaquettes (OR 0,935 ; IC 95% [0,891-0,981]), LDH (OR 0,996 ; IC 95% [0,993-0,999]), réticulocytes (OR 1,017 ; IC 95% [1,003-1,032]) et créatinine (OR 1,016 ; IC 95% [1,003-1,029]) étaient significativement associés aux MAT en analyse multivariée. Notre score d'orientation diagnostique présente une sensibilité de 88,9%, une spécificité de 93,6%, une VPP de 88,9% et une VPN de 93,6%.

Conclusion : Dans un contexte de bicytopenie hémolytique, les diagnostics à envisager sont les MAT et les causes carencielles. Les tableaux biologiques initiaux peuvent être trompeurs. Notre score permettrait d'aider au diagnostic de MAT en cas de tableau atypique.

Mots clés : anémie, thrombopénie, hémolyse, MAT, PTT