

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue
publiquement par

Mathilde LEFEBVRE

Le 12 Juin 2020

ÉPIDÉMIOLOGIE, PRÉSENTATION CLINIQUE ET PRISE EN CHARGE DES MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES EN RÉGION MIDI-PYRÉNÉES

Directeur de thèse : Pr Stanislas FAGUER

JURY :

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU	Président
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR	Assesseur
Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER	Assesseur
Monsieur le Docteur David RIBES	Assesseur
Madame le Docteur Agnès RIBES	Suppléant
Monsieur le Docteur Nicolas SETBON	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

TABLES DES MATIERES :

Remerciements	7
Abréviations	17
Résumé	19
I. Introduction	20
1. MAT dépendantes d'ADAMTS13 : purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	22
2. Les MAT médiées par le complément ou SHU atypiques	24
3. MAT secondaires	25
II. Objectifs de l'étude	34
III. Patients et méthode	35
1. Sélection des patients	35
2. Données récupérées	35
3. Critères de jugement	36
4. Présentation des résultats	36
IV. Résultats	37
1. Caractéristiques de base (tableaux 1 et 2)	37
2. Répartition des MAT primaires et secondaires (tableau 3)	42
3. Traitement (tableau 5)	47
4. Évolution (tableau 6)	47
5. Pronostic (tableau 7)	47
V. Discussion	52
VI. Conclusion	57
VII. Bibliographie	58

REMERCIEMENTS :

A mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci de nous transmettre au quotidien votre passion de la néphrologie.

Merci de nous apprendre l'écoute auprès des patients.

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et les autres travaux à venir en lien avec ce sujet.

Merci pour ton immense soutien et ta présence constante dans ce travail.

Merci pour ta disponibilité et ta compréhension dans les moments difficiles.

Merci de m'avoir soutenue dans mon projet de stage polynésien.

Merci pour l'ensemble de ton accompagnement pendant cet internat et pour ta passion de la néphrologie et de la recherche qui nous ouvre d'autres horizons en tant qu'internes.

A mon Jury de Thèse :

Je vous prie de trouver en ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR,

Merci d'être un chef à la hauteur de ce service si dynamique.

Merci de nous transmettre ton immense savoir sur la greffe tout au long de l'internat.

Merci pour ta gestion de nos équipes d'internes et pour ton écoute dans nos choix et orientations.

Merci de rester accessible malgré ta charge de travail en tant que chef de service.

Monsieur le Docteur David RIBES,

Mille mercis pour ton génie de la néphrologie et ton attention envers les internes.

Mes semestres en néphrologie 31 m'ont donné les moments parmi les plus difficiles mais aussi les plus passionnants de mon internat. Merci pour tes explications parfois tortueuses mais qui s'éclairent lorsque ton raisonnement finit de se dérouler, c'est toujours un plaisir de t'écouter réfléchir.

Merci pour ta disponibilité et ta bienveillance, surtout au cours de ce dernier semestre que je redoutais.

Madame le Docteur Agnès RIBES,

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci d'avoir pris le temps de lire mon travail et d'apporter votre expertise dans ce jury.

Monsieur le Docteur Nicolas SETBON,

Tu as été un soutien pendant tout cet internat, merci de me faire l'honneur de participer à ce rite de fin !

Merci pour tes blagues, tes coups de gueule, ton aide et ton soutien permanent à l'hôpital, et surtout ta disponibilité pour aller boire des bières...

Merci pour ces 2 mois d'UTO1, c'était un plaisir d'être ta co-interne, pour une fois !

Je suis vraiment heureuse de te compter dans mon Jury, mille mercis.

A MA FAMILLE :

A mes parents, je ne pourrais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir soutenue durant ces 10 longues années, dans les larmes de stress et le doute comme dans les moments de joie et de réussite. Merci pour les vacances à Toulon, Nouméa, Ancelle ou Porquerolles qui ont été de vraies respirations tout au long de ces études. Merci pour cette famille géniale que vous avez construit.

A mes frères et sœurs,

Thomas, merci pour ces nuits à parler dans le noir ; **Moana,** merci d'être la seule à vraiment comprendre quand je parle boulot ; **Temanu,** merci d'être toujours présent avec ta bonne humeur et ta guitare ; **Vaiana,** merci d'être comme moi dans les études et de comprendre mes moments de stress intenses, tu as été un grand soutien ; **Teva,** toujours mignon et drôle, merci d'être un amour de petit frère.

A Mamoun et Dabé, vous avez toujours été d'un soutien sans faille, grands-parents attentifs, curieux, cultivés. J'ai tant de chance de vous avoir. Merci d'avoir fondé cette grande famille si belle.

A Papé et Mamé. Papé, tu es malheureusement parti juste avant que je ne devienne Docteur, pourtant c'est chez vous que j'ai commencé à étudier la médecine. Je sais que tu serais fier de moi. Mamé, merci d'être une grand-mère exceptionnelle, tu es un modèle pour moi, merci pour ton soutien dans mes études, c'est en grande partie grâce à toi si j'ai réussi à apprendre tant de choses par cœur en première année !

A Rémi, merci d'avoir croisé ma route en Australie et d'avoir été assez audacieux pour venir me retrouver à Tahiti, je suis si heureuse de t'avoir rencontré. Merci pour ton soutien pendant ce semestre et ta patience, je sais que ça n'était pas facile pour toi. Merci de me rappeler l'importance du moment présent (même si j'ai quand même hâte de commencer la suite !)

A MES AMIES :

A Agathe, merci d'avoir recroisé mon chemin au lycée. Tu es une formidable amie et je suis si fière du parcours que tu as accompli. Tu as d'immenses qualités et je suis tellement heureuse d'être ton amie.

A Axelle, amie du collègue au fenua, nous avons grandi ensemble et je suis si reconnaissante pour cette amitié à toutes épreuves, malgré la distance. Je suis heureuse de partager cet amour de la Polynésie avec toi et d'avoir pu profiter de votre présence avec Vianney pendant mon semestre là-bas. Hâte de pouvoir repasser du temps ensemble !

A Camille, merci d'être toi, spontanée, curieuse, cultivée, amie fidèle malgré ton internationalité ! J'espère ton retour en France prompt avec Pedro, ça fait trop longtemps que nous n'avons pas partagé de moments ensemble.

Aux biatchs du 12 (certes, on aurait pu faire mieux niveau nom) : à Camille notre maman à toutes, tu es une si belle personne, merci pour ton soutien sans faille durant ce dur internat, j'espère pouvoir venir plus souvent à Paris à présent ; à Morgane notre Beyoncé toulousaine, merci d'avoir rejoint Stephano Bernito en Colombie, et merci d'être passée mon fonctionnement autarcique durant ce semestre ; à Clémence notre blacky de la night, merci pour ton grain de folie et les cinés du dimanche soir ; à Bonbon, ma psychiatre préférée, merci pour toutes ces soirées entre filles si cools.

A Valou, tu es une fille incroyable, ta sagesse m'impressionne, tu as compris tellement de choses déjà et je suis si contente de t'avoir rencontrée. Nos vocaux nous ont permis de rester en contact malgré la distance, j'espère qu'on ne restera plus séparées aussi longtemps dorénavant !

A Rémi, aka Super Ricard / Jean-Michel Tentiste / OURS, merci pour tous ces week-ends, festivals, concerts, soirées, on a bien rigolé et on continuera à le faire longtemps j'espère !

A Quentin et Félicou, les copains de Rodez, merci pour ce semestre si mémorable !

A TOUTES LES EQUIPES MEDICALES ET PARAMEDICALES :

A tous les internes de néphrologie et autres, d'ici et d'ailleurs :

A Clotilde, merci d'avoir croisé mon chemin et d'être devenue cette amie si chère. Les débriefings de gardes et de remplas, la cup, les week-ends DU, les vocaux depuis la Nouvelle-Zélande, les (nombreuses) soirées, c'était que du plaisir et ça va continuer à l'être !

A Clément et Julien, mes acolytes depuis le début de l'internat, merci d'être aussi fêtards que moi et d'aimer faire autre chose que de la néphrologie à côté !

A Joseph, merci pour ton immense gentillesse, ton humour, ces 2 semestres avec toi ont été un vrai bonheur. Tu m'impressionnes par ton sens et ta culture médicale, je suis heureuse d'avoir partagé tous ces moments avec toi ! Et mille mercis pour ton aide sur le recueil alors que tu croulais déjà sous le travail.

A Charlotte et Asmaâ, devenues comme des petites sœurs de néphrologie, ce semestre que je redoutais tant, vous l'avez transformé avec votre bonne humeur et votre humour (et les points bitchage, on va pas se mentir). Dommage que j'ai eu ce détail de thèse/mémoire à régler, parce que sinon, on aurait donné niveau apéro (promis, on se rattrape dès que le covid nous laisse la paix).

A Anna, merci de vouloir vivre dans une bergerie en élevant des chèvres. Merci pour ta bonne humeur constante, j'attends mon masque chirurgical home-made !

A Maeva, ta douceur et ta gentillesse n'ont d'égales que ta discrétion. Merci aussi pour ton aide sur le recueil de la thèse. Hâte qu'on se refasse des brunchs !

A Soso, Alexis et Pierre, merci pour tout, j'adore passer du temps avec vous que ce soit à l'hôpital ou en soirée, hâte que vous retrouviez la Mathilde hors-thèse (la drôle quoi)

A Ruben, merci de partager cet humour incompris, merci pour ton soutien lors de mes premiers remplas pleins de panique à Tarbes. Tu es une mine de connaissance, c'est un privilège d'avoir pu te cotoyer avant ton départ vers le vrai Sud. Merci pour tout !

A Camille, Thomas, Gaspard, Simon et Margaux, vous avez fait de mon semestre au SMIT l'un des meilleurs de mon internat. Hâte de vous revoir tous à Toulouse ou à Lourdes !

A Bénédicte, notre soutien avec Clément pendant ce premier semestre si difficile à Toulouse, et mon mentor de myélogramme ! Merci pour ta bonne humeur

A Giridesh, aka Eddie aka l'interne dansant le meilleur twerking de toute l'île Maurice, merci pour ton extrême gentillesse et merci d'avoir toujours partagé ton immense savoir médical avec nous tout au long du stage.

A Hugo et Morgane, soutiens venus d'ailleurs pendant ce semestre particulier, parfois difficile et fragmenté à l'UTO, c'était un plaisir de travailler et de rire avec vous, j'espère vous recroiser vite !

A tous les internes de néphrologie : Chloé, Morgane, Eloïse, Pierre-Olivier, Rémi, Clara, Thomas, Sarah, Lucas et Vincent. Merci d'avoir choisi la famille de la néphrologie, je suis contente d'en faire partie avec vous !

A mes chefs de clinique et autres :

A Nelly, merci pour tout : ta présence illumine la néphrologie et rend le service si agréable. Ta bienveillance, ton humour, tes coups de gueule, tes histoires (potins ? jamais !) ont contribué à rendre ce semestre si cool alors qu'il me faisait si peur. Merci pour ton aide pour le mémoire, que ce soit pour le recueil ou pour l'oral. Tu as toute ma gratitude, mille mercis !

A Antoine, mon premier chef de clinique ever, épuisé en fin de clinicat avec des débutants dans l'équipe, tu as su nous transmettre ton savoir et ton expérience au maximum. Et merci pour ton soutien et ta présence après ton départ du CHU, tes conseils et ton avis sont précieux à mes yeux.

A Olivier, tu nous impressionnes tous par l'étendue de tes connaissances et la pédagogie dont tu as toujours fait preuve envers les internes prouve à quel point tu es un excellent médecin. Merci pour tout !

A Damien, mon court passage à l'UTO 1 pendant ton clinicat a été parmi les moments les plus formateurs de mon internat. Merci pour ton respect envers le travail des internes et ton intégrité. Tu es une grande source d'inspiration, j'admire énormément la manière dont tu travailles. Merci de m'avoir soutenue et donné confiance en moi, malgré mes doutes et mes lacunes sur ce plan-là.

A Hélène, merci pour ta joie de vivre, ton dynamisme et ta présence solaire qui ont illuminés mon stage à Larrey. Tu manques à Toulouse !!

A Julie, tu es si brillante, si adorable, si humble, tu es un modèle pour nous tous. Merci pour ce semestre en néphrologie, j'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère continuer à le faire.

A Gaëlle, Inès, Aliénor, David M, autant de chefs de clinique de choc et autant de modèles pour moi. Merci mille fois pour tout ce que vous m'avez appris.

Aux seniors du DNTO :

A Antoine Huart, je pense que tous les remerciements de thèse rappellent à quel point ton humour fin et délicat accompagne notre internat à tous. Mais je veux surtout souligner ta gentillesse, ta disponibilité, ton efficacité en garde et ta capacité à dénicher des chocolats à l'internat. Merci d'être un médecin exceptionnel, j'espère continuer à apprendre la néphrologie avec toi !

A tous les médecins de l'UTO 1 et 3, Arnaud, Anne-Laure, Laure, Olivier, merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant cet internat.

A Olivier C., merci de m'avoir appris patiemment la pose de cathéter, jusqu'à me chronométrer en garde ! Merci pour ta présence aux cours et tes questions toujours pertinentes.

A Marie-Béatrice et Laurence, nos repères dans l'adversité de l'UTO 2. J'ai énormément appris auprès de vous durant mon stage. Merci pour ces gardes où vous savoir là me rassurait tant. Merci de m'avoir montré ce qu'était l'empathie dans les situations difficiles que l'on peut rencontrer à l'UTO 2.

A Pauline et Joëlle, merci pour votre présence bienveillante à l'hôpital de jour.

Aux médecins d'ici et d'ailleurs :

Aux médecins du SMIT : Pierre, Guillaume, Muriel, Lydie, Alexa, Pauline et Lucie, ce semestre au SMIT a été très important pour moi pendant cet internat. Il m'a permis de prendre plus confiance en moi et l'ambiance si bienveillante m'a fait un bien incommensurable après des moments difficiles. Merci pour ces visites si intéressantes, pour les consultations AES improbables au milieu de la nuit, pour votre bienveillance en garde et votre gentillesse.

A Kedna, merci de m'avoir guidée au tout début de mon internat, lorsque je n'étais qu'un bébé médecin qui ne connaissait pas grand-chose. Ce semestre à Rodez m'a appris mon métier d'interne !

Aux médecins du CHPF, Pascale, Ronan, Catherine, Sylvie, Grégoire, Anne, Arnaud, Johnny, Vladimir et Camille : merci pour ce semestre si formateur. Merci de m'avoir laissée en autonomie tout en étant toujours présents pour moi. Merci de m'avoir permis de réaliser mon travail de mémoire avec vous. J'ai énormément appris au niveau médical et humain durant ce semestre. J'espère revenir vous voir vite au fenua ! Mauruuru maita'i !

A tous les infirmier.es, aides-soignant.es, cadres, agents d'accueil, assistantes sociales, diététiciennes, kinésithérapeutes du DNTO, du SMIT, du CH de Rodez et du CH du

Taaone :

Je ne peux tous vous citer, mais je veux tous vous remercier de m'avoir accompagné durant ce long chemin qu'est l'internat et de m'avoir vu grandir en tant que médecin. Merci pour votre patience devant mon inexpérience, votre compréhension lorsque le stress a pu prendre le dessus, votre professionnalisme et vos compétences. Je suis fière d'avoir fait partie de vos équipes, mille mercis.

Je dédie ce travail à la mémoire de mon grand-père

Jean-Charles LEFEBVRE,

décédé le 14 Mars 2020.

ABRÉVIATIONS :

MAT : microangiopathie thrombotique

ADP : adénosine diphosphate

NO : monoxyde d'azote

PGI₂ : prostacycline

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

SHU : syndrome hémolytique et urémique

STX : shiga-toxine

LDH : lactate déshydrogénase

ADAMTS13 : A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13

PTT : purpura thrombopénique thrombocytopénique

HTA : hypertension artérielle

CFH : facteur H du complément

CFI : facteur I du complément

MCP : membrane cofactor protein

SNP : single nucleotide polymorphism

CFHR : CFH related genes

Ig : immunoglobuline

HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count syndrome

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

TGF- β : transforming growth factor – β

sFlt1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1

IRC : insuffisance rénale chronique

VEGFR : récepteur du VEGF

LES : lupus érythémateux systémique

SAPL : syndrome des anti-phospholipides

mTOR : mammalian target of rapamycin

MMACHC : methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein

DGKE : Diacylglycerol kinase ϵ

CHU: centre hospitalier universitaire

TP : taux de prothrombine

CKD-EPI : chronic kidney disease – Epidemiology collaboration

IRA : insuffisance rénale aiguë

KDIGO : kidney disease improving global outcomes

DFG : débit de filtration glomérulaire

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

EBV : Epstein-Barr Virus

RCHOP : Rituximab – Cyclophosphamide – Hydroxydoxorubicine – Vincristine – Prednisone

CHVP : Cyclophosphamide – Hydroxydoxorubicine – Etoposide – Prednisolone

CNI : anticalcineurines

CSH : cellules souches hématopoïétiques

MAI : maladie auto-immune

SEP : sclérose en plaques

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

DNTO : département de néphrologie et transplantation d'organes

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Les microangiopathies thrombotiques (MAT) constituent une entité rare et polymorphe représentant un défi diagnostique et thérapeutique en néphrologie. Elles peuvent être classées en MAT dépendante d'ADAMTS13, MAT dépendant d'une anomalie de la voie alterne du complément, MAT secondaires et MAT de mécanisme indéterminé. L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence des MAT dans l'ex-région Midi-Pyrénées, d'évaluer la répartition entre MAT primaires et secondaires, de décrire les stratégies thérapeutiques utilisées au CHU de Toulouse et de caractériser le pronostic rénal et global des patients.

PATIENS ET METHODES : Nous avons inclus tous les patients de notre service ayant présenté une MAT entre 2010 et 2017 au CHU de Toulouse via le codage P.M.S.I. et les dosages de protéine ADAMTS13 circulante. Le diagnostic des MAT était porté sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique à une thrombopénie périphérique et/ou sur la présence de lésions histologiques de MAT. Nous avons recueilli rétrospectivement leurs données clinico-biologiques à l'inclusion, à un mois, à 3 mois et à la date des dernières nouvelles.

RESULTATS : 139 patients ont été inclus. L'incidence des MAT dans notre cohorte était de 5 pour 100 000 habitants. 25 patients ont présenté un purpura thrombopénique thrombocytopénique, 9 patients ont présenté un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, 9 patients ont présenté un SHU associé aux shiga-toxines, 74 patients présentaient une MAT secondaire et 21 patients n'avaient aucune cause connue de MAT identifiée. Les patients ont reçu des échanges plasmatiques (65 %), un traitement par Eculizumab (20 %) ou par Rituximab (9 %), selon le mécanisme de la MAT. 29 patients sont décédés au cours du suivi et 33 patients ont présenté une insuffisance rénale terminale. Le DFG médian à la date des dernières nouvelles était mesuré à 48 mL/mn/1,73 m² [0 ; 146].

CONCLUSION : Les étiologies et mécanismes des MAT sont variés et leur rareté rend leur prise en charge diagnostique et thérapeutique parfois délicate. La description de leur épidémiologie, de leur profil clinique et de leur prise en charge permet l'analyse des pratiques dans notre centre sur 8 années.

I. INTRODUCTION

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont un groupe de pathologies extrêmement diverses, dans leur étiologie, leur âge de survenue et leur mode d'apparition. Ces pathologies sont un défi diagnostique et thérapeutique pour les praticiens car elles peuvent initialement mimer d'autres pathologies immuno-hématologiques (purpura thrombopénique immunologique, syndrome d'Evans) et leur catégorisation selon leur mécanisme physiopathologique nécessite un délai incompressible (bilan immunologique en particulier). En regard, une MAT peut engager le pronostic vital à court terme. La morbi-mortalité est associée au délai diagnostique.

Les MAT partagent des caractéristiques cliniques et pathologiques communes, liées à la formation diffuse de thrombi dans les capillaires à l'origine d'une défaillance multi-viscérale dans les formes sévères.

Le facteur déclenchant des MAT peut être extrinsèque et transitoire. Le processus de MAT se termine alors après correction du facteur déclenchant, sans risque de rechute. Au contraire, le facteur déclenchant peut être endogène (anomalie acquise ou constitutionnelle de la voie alterne du complément, par exemple), avec un risque de rechute plus important et un pronostic plus défavorable en l'absence de traitement.

Toutes les formes de MAT partagent *in fine* un phénotype endothélial pro-coagulant et pro-inflammatoire, résultant de différents mécanismes : sécrétion accrue de multimères de facteur von Willebrand et d'ADP, relargage diminué de NO et PGI₂, modification des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, expression et sécrétion de facteur tissulaire, altérations du glycocalyx, clivage de la thrombomoduline (1). Certaines formes sont également rattachées à des lésions podocytaires propres (MAT associée aux anti-VEGF, SHU associés aux shiga-toxines (ou STX)) (2).

Le diagnostic de MAT repose sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique. Les signes cliniques sont souvent aspécifiques, pouvant associer asthénie, pâleur, dyspnée, oligurie, anasarque voire diarrhée sanglante dans le cas du SHU associé aux STX. On peut également observer des atteintes cardiaques, pulmonaires ou gastro-intestinales dans les formes sévères (3). Classiquement, l'anémie hémolytique microangiopathique est caractérisée par une augmentation des LDH, une haptoglobine indosable, un test de Coombs direct à l'antiglobuline négatif et la présence de schizocytes

circulants. Ces tests pouvant être peu sensibles et/ou discordants dans la détection précoce des MAT, certaines recommandations ne requièrent pas la totalité des critères pour retenir le diagnostic. La triade classique associe donc thrombocytopénie, anémie hémolytique mécanique et insuffisance rénale aiguë (IRA). L'IRA est habituellement absente ou au 2^{ème} plan dans les MAT de type purpura thrombotique thrombocytopénique.

Lorsque la MAT atteint les reins, les anomalies suivantes peuvent être observées : thromboses artériolaires ou des capillaires glomérulaires, mésangiolyse, dédoublement des membranes basales, gonflement des cellules endothéliales glomérulaires, lésions tubulaires avec fibrose interstitielle (4), occlusions artériolaires par les thrombi hyalins éosinophiles contenant de la fibrine et des agrégats plaquettaires. L'étude en immunofluorescence est généralement négative, en dehors des dépôts de fibrine souvent observés dans les thrombi. La présence de quelques dépôts aspécifiques d'immunoglobulines IgM ou plus rarement IgG et de C3 n'est pas rare (5), (2). L'analyse en microscopie électronique montre des lésions endothéliales avec gonflement cellulaire, perte de fenestration voire une séparation de l'endothélium de la membrane basale glomérulaire par du matériel floconneux piégeant des fragments cellulaires et obstruant la lumière capillaire. On peut voir une expansion de la lamina rara interna, des lésions de mésangiolyse, et le mésangium peut également apparaître œdémateux (6). Par ailleurs, on retrouve un certain degré de fusion des pédicelles podocytaires (2). En cas de lésions chroniques, on peut retrouver un aspect membrano-prolifératif et une glomérulosclérose avec fibrose tubulo-interstitielle associée, des lésions en bulbe d'oignons secondaires à la prolifération intimale et une fibrose des artérioles et artères inter-lobulaires (7).

Les MAT peuvent être classées en MAT dépendante d'ADAMTS13, MAT dépendant d'une anomalie de la voie alterne du complément, MAT de mécanisme indéterminé et MAT secondaires.

1. MAT dépendantes d'ADAMTS13 : purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Exceptionnellement, cette maladie peut être héréditaire (Syndrome d'Upshaw-Schulman) causée par des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de la protéase spécifique de clivage du facteur Von Willebrand, ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13), entraînant une moindre production hépatique d'ADAMTS13. Plus de 100 mutations ont été décrites avec une expression variable, pouvant se manifester dès la naissance ou l'enfance (50 à 60 % des cas) ou rester indolent jusqu'à l'âge adulte (troisième ou quatrième décennie) (8), où il peut être révélé par une condition précipitante comme la grossesse (9). Les patients porteurs de mutations à l'état hétérozygote ne présentent pas d'anomalies patentées. Le diagnostic de PTT héréditaire nécessite la confirmation de l'absence d'auto-anticorps anti-ADAMTS13. La sévérité de la maladie peut être liée au type de mutation ADAMTS13 mais l'hétérogénéité des observations chez les apparentés suggèrent l'existence de facteurs génétiques ou environnementaux supplémentaires (10).

Cette maladie peut également être acquise par un mécanisme auto-immun et résulte alors de l'existence d'auto-anticorps dirigés contre la protéine ADAMTS13 (11). Cette protéine est responsable du clivage des multimères de facteur von Willebrand de haut poids moléculaire, eux-mêmes sécrétés par les cellules endothéliales vasculaires. La dysfonction enzymatique aboutit à l'accumulation de multimères de facteur von Willebrand mal clivés, inhabituellement gros et hyper-adhésifs, responsables de la formation de microthrombi dans les petits vaisseaux. L'incidence du PTT acquis est plus importante chez les adultes que chez les enfants, avec comme facteurs de risque associés l'âge entre 18 et 50 ans, la race noire et le sexe féminin (12). La présentation clinique du PTT se caractérise par une atteinte rénale plus rare que dans les autres MAT primaires. Elle associe des épisodes récurrents d'anémie hémolytique mécanique et de thrombocytopénie périphérique avec anomalies neurologiques ou cardiaques principalement. Le PTT acquis se présente de manière diverse : asthénie, symptômes gastro-intestinaux, purpura, accident ischémique transitoire. Un tiers des patients ont un examen neurologique normal, et la plupart ont une créatininémie normale ou transitoirement et modérément élevée. Une activité ADAMTS13 < 10 % permet d'affirmer le diagnostic. Ce niveau d'activité permet d'identifier les patients à risque de rechute mais n'est pas suffisamment sensible pour identifier tous les patients porteurs de PTT (13).

Certains PTT congénitaux se révèlent au cours de la grossesse, potentiellement déclenchés par l'augmentation physiologique du facteur von Willebrand au cours du second trimestre. L'épisode est inaugural dans la quasi-totalité des cas. Le pronostic maternel est bon et le pronostic fœtal initialement sévère (25 à 60 % de mort fœtale *in-utero* ou décès néo-natal) a été transformé par la plasmathérapie prophylactique. Des études ont permis de mettre en évidence la fréquence du PTT congénital au sein des PTT obstétricaux (25 à 66 % des cas de PTT obstétricaux *versus* 5 % de l'ensemble des PTT) (14).

Le PTT acquis obstétrical est le plus souvent inaugural (environ 80 % des cas) et peut survenir à tout moment de la grossesse et durant le post-partum (58 % après le second trimestre). Le pronostic maternel et fœtal est variable (20 % de mortalité pour la mère ; 37 à 67 % pour les fœtus s'améliorant avec le terme de survenue – jusqu'à 100 % au dernier trimestre). Le traitement repose sur des plasmaphères quotidiennes jusqu'à rémission, la corticothérapie étant à pondérer en raison des effets secondaires dans le contexte (HTA gravidique, diabète gestationnel).

Hors grossesse et en l'absence de traitement spécifique, les séries historiques rapportent une mortalité de 72 à 94 %. Les plasmaphères ont démontré leur supériorité par rapport aux transfusions de plasma (mortalité à 22 % *versus* 37 %) (15). Les recommandations actuelles préconisent l'initiation des échanges plasmatiques dans les 4 à 8 heures en cas de suspicion de PTT, afin d'augmenter l'activité ADAMTS13 et d'éliminer les anticorps responsables. Dans les PTT acquis, l'association de corticostéroïdes est recommandée pour contrôler les cellules B productrices d'anticorps (16), (17). Cependant, ce contrôle n'étant pas durable, le Rituximab (4 injections hebdomadaires de 375 mg/m²) est souvent associé. Il permet en effet de réduire la durée d'hospitalisation, la durée de traitement et le risque de récurrence (10 *vs.* 57 %) et d'augmenter la durée médiane de rémission (27 mois *vs.* 18 mois) (18), (19).

Le PTT congénital requiert également des échanges plasmatiques relayés par une surveillance active voire de transfusions répétées de plasma en cas de lésions d'organe persistantes (16). Les immunothérapies ne sont pas indiquées en l'absence de cible.

Le pronostic à long terme est difficile à évaluer : certaines études suggèrent un effet bénéfique sur l'athérosclérose de l'ADAMTS13, mais il n'est pas prouvé que les patients porteurs d'un PTT héréditaire présentent un risque cardiovasculaire accru. Les patients porteurs d'un PTT acquis ont un risque de rechute et une prévalence augmentée de troubles cognitifs, épisodes dépressifs majeurs, lupus érythémateux systémique, HTA et décès (20).

2. Les MAT médiées par le complément ou SHU atypiques :

Les SHU atypiques sont principalement causés par des anomalies de la voie alterne du complément entraînant une activation incontrôlée de celle-ci (1). En effet, au contraire des 2 autres voies d'activation du complément (voie classique et voie des lectines), la voie alterne est constitutionnellement active du fait de l'hydrolyse spontanée du C3. En cas de régulation anormale, les dépôts tissulaires de C3 peuvent augmenter, avec formation par la suite du complexe d'attaque membranaire C5b-9. Le mécanisme précis de déclenchement du processus microangiopathique est mal défini. La dysrégulation du complément à la surface plaquettaire pourrait être impliquée (21). Ces tableaux peuvent résulter d'une mutation entraînant une perte de fonction dans un gène régulateur (Facteur H - CFH, facteur I - CFI, CD46 - MCP) ou un gain de fonction d'un gène effecteur (C3, facteur B - CFB), le plus souvent à l'état hétérozygote avec pénétrance incomplète. D'autres anomalies comme les single-nucleotide polymorphisms (SNP) au niveau des gènes codant pour CFH et CD46, des variations du nombre de copies de CFHR1 et 3 (CFH related genes) ou des gènes de fusion des régions CFHR et CFH ont été décrits. Ces anomalies peuvent contribuer à la perte de régulation de la voie alterne et à un risque accru de MAT. Enfin, il existe des tableaux de MAT acquises liées à des anticorps anti-facteur H (environ 10% des MAT médiées par le complément). Le diagnostic repose sur les critères suivants (15) : créatininémie augmentée, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, activité ADAMTS13 \geq 5%, recherche de shiga-toxine négative. Des niveaux plasmatiques normaux de C3, C4, facteur H, B et I n'excluent pas le diagnostic.

Le traitement de référence repose désormais sur le blocage du complément (22). Le seul traitement disponible actuellement est l'Eculizumab, anticorps monoclonal IgG kappa anti-C5 inhibant la voie terminale du complément, dont l'effet peut être plus limité chez les patients porteurs d'une mutation C5 (23). Les critères diagnostiques aspécifiques, la réponse possible de patients non porteurs de mutation du complément rend son utilisation parfois délicate en première intention. Son coût important, avec une potentielle utilisation sans durée déterminée sont les principaux freins à sa prescription. Les risques d'infection à méningocoque doivent par ailleurs être pris en compte. Avant l'Eculizumab, les risques d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale, de décès et de récurrence post-transplantation était directement dépendant des analyses génétiques des mutations. Les mutations de CFH sont associées au plus fort risque de récurrence après transplantation (75 à 90 %). Les SHU atypiques secondaires à un anticorps anti-facteur H, une mutation du gène codant pour le facteur B ou le facteur I récidivent également fréquemment après la greffe, à l'inverse de la mutation du gène codant pour MCP qui est associé

à un bon pronostic rénal (24). Les études concernant l'utilisation de l'Eculizumab dans les SHU atypiques étaient prospectives mais non contrôlées, la confirmation de l'efficacité de l'Eculizumab reposant actuellement sur la comparaison des cohortes de contrôle historiques de l'ère pré-Eculizumab et des patients actuellement traités par Eculizumab (25). Les modalités pratiques de recours à l'Eculizumab (délai d'introduction, durée de traitement, patients cibles) restent encore à mieux préciser. Il n'existe pas de preuve solide de l'efficacité des plasmaphèreses dans le SHU atypique, que ce soit sur la concentration des marqueurs d'activation de la voie alterne du complément ou sur la survie rénale.

Des prises en charge personnalisées associant des explorations du complément et génétiques peuvent donc être proposées. Pour certains patients, une transplantation rein-foie combinée avec EP péri-opératoires ou Eculizumab a été proposée. L'efficacité de l'Eculizumab permet désormais de ne plus recourir à une transplantation hépatique.

3. MAT secondaires

a. SHU médiés par les shiga-toxines (SHU STX+) :

En Europe et aux Etats-Unis, le germe le plus souvent impliqué reste *Escherichia coli O157 :H7* alors que *Shigella dysenteriae* type 1 reste endémique dans les autres régions du monde (26). La survenue de SHU STX+ est le plus communément sporadique, bien que les épidémies soient plus médiatisées (27). La souche *E. coli* productrice de Shiga-toxine est une bactérie intestinale commune chez le bétail. Les épidémies résultent de la contamination d'eau, de viandes, de légumes (26). La shiga-toxine se lie au globotriaosylceramide (Gb3 ou CD77 ou céramide trihexoside) sur les cellules endothéliales, les cellules mésangiales, les podocytes et les cellules tubulaires. L'apoptose cellulaire résulte de l'endocytose, du transport, de la translocation cytosolique de la shiga-toxine avec pour conséquence une inactivation ribosomale, et entraîne le relargage de facteur von Willebrand (28). La shiga-toxine est aussi pro-inflammatoire et pro-thrombotique en induisant une sécrétion endothéliale de facteur von Willebrand (29), (30). Le complément est activé au cours du processus, entraînant des lésions endothéliales supplémentaires.

Le traitement est principalement symptomatique : contrôle de l'hypertension artérielle, prévention de l'hyperkaliémie, diurétiques si nécessaire voire épuration extra-rénale dans 50 % des cas (31). Les plasmaphèreses n'ont pas de place consensuelle dans le traitement des SHU

STX+. La place de l'Eculizumab reste également incertaine. Son utilisation lors de l'épidémie allemande en 2011 ne semble pas s'être accompagné d'un pronostic rénal ou neurologique supérieur. En revanche, une série française suggère son utilité dans les formes cérébrales sévères (32).

Des séquelles neurologiques et cardiovasculaires à type d'HTA peuvent persister, l'IRC terminale restant rare. Le meilleur traitement reste la prévention par des mesures de santé publique (sécurité sanitaire de la chaîne alimentaire, règles d'hygiène). Si une IRC survient chez 20 % des patients après la phase aiguë (terminale chez 3 à 10 % d'entre eux), le pronostic post-transplantation rénale est marqué par l'absence de récurrence de la maladie (33).

b. MAT liées à la grossesse :

La grossesse peut déclencher différents types de MAT : PTT anti-ADAMTS13 (2^{ème} et 3^{ème} trimestre), SHU atypique (péri ou post-partum), HELLP syndrome. Les caractéristiques de MAT peuvent aussi se retrouver dans les pré-éclampsies sévères, éclampsies et hémorragies du post-partum.

Le HELLP syndrome (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count syndrome) : il associe anémie hémolytique mécanique, cytolysse hépatique (voire hématome sous-capsulaire hépatique) et thrombopénie périphérique de consommation, avec association classique d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Dans 70 à 80 % des cas, il succède à un tableau de pré-éclampsie et/ou d'éclampsie dans un continuum nosologique. Lors de la pré-éclampsie, 2 protéines anti-angiogéniques récepteurs du VEGF et du TGF- β (protéine FMS-like tyrosine kinase 2 soluble ou sFlt1 et endogline soluble) sont produites en excès par le placenta, entraînant une dysfonction endothéliale. Une hypothèse décrite est que ces pathologies découlent en partie d'une anomalie de la stéroïdogénèse placentaire (défaut d'aromatase aboutissant à un défaut de synthèse du 2-méthyl-œstradiol, stéroïde impliqué dans l'angiogénèse placentaire (34)) entraînant la libération de sFlt1 et d'endogline. Le traitement est l'extraction fœtale, permettant la régression des anomalies en 48 à 72 heures.

Le SHU associé à la grossesse partage avec le SHU atypique des caractéristiques de sévérité au diagnostic et au cours du suivi, de fréquence de variants de gènes du complément et un même profil de rechute (35). Les SHU liés à la grossesse pourraient donc être des SHU atypiques précipités par la grossesse. On estime l'incidence gravidique du SHU atypique à 1/25 000

grossesses (le plus souvent post-partum) et du PTT à 1/200 000 grossesses (pré- ou post-partum) (36), (37). Le diagnostic peut être difficile lorsque la MAT se développe lors d'une complication péripartum : l'histoire clinique, la mesure de l'activité ADAMTS13, les perturbations du bilan hépatique ou la résolution rapide des critères de MAT après l'accouchement peuvent aider à distinguer les SHU atypiques des autres MAT (38). Au niveau génétique, il s'agit de mutations portant sur le gène du facteur H (45 %), du facteur I (9 %), du C3 (9 %) ou de MCP (4 %), 14 % des patients présentant plus d'une mutation. Le pronostic est péjoratif avec évolution vers l'IRC terminale dans 76 % des cas (35). Pour les SHU atypiques pendant la grossesse, l'efficacité de l'Eculizumab a été remarquable dans le peu de cas disponibles dans la littérature (39), (40).

c. MAT post-infectieuses non liées aux shiga-toxines :

Les MAT associées à des infections sont le plus souvent reliées aux souches d'*Escherichia coli* productrices de shigatoxines. Cependant, sont décrits des cas de MAT associées à d'autres germes, en majorité *Streptococcus pneumoniae* (41), et moins fréquemment, *Salmonella typhi* et *Campylobacter jejuni* (42), *Pseudomonas aeruginosa* (43), *Influenza virus* (44), *Epstein-Barr Virus*, *VIH*, *Adenovirus*, *Cytomegalovirus* (45) ou *Clostridium difficile* (46), (47).

Dans les MAT associées au pneumocoque, la neuraminidase bactérienne clive l'acide neuraminique qui cache habituellement le cryptantigène de Thomsen-Friedenreich, entraînant son exposition à la surface cellulaire des érythrocytes, plaquettes et cellules endothéliales glomérulaires, et une réponse inflammatoire après liaison des IgM pré-formées. Les bactéries type *Salmonella typhi* (48) et *Campylobacter jejuni* (49) produisent également une neuraminidase, ceci expliquant potentiellement le mécanisme de déclenchement de ces MAT.

d. MAT associés aux transplantations :

-Transplantation rénale :

L'incidence des MAT après transplantation rénale varie entre 0,8 % et 14 % (50), (51), qu'il s'agisse d'une récurrence de SHU atypique ou d'une maladie *de novo*. Les caractéristiques histologiques en sont bien définies mais le diagnostic étiologique reste un challenge du fait de l'association avec des facteurs déclenchants divers, associant facteurs environnementaux

(ischémie, rejet humoral, toxicité des anti-calcineurines, infection) et susceptibilité génétique (52). Le taux de récurrence des SHU atypiques après transplantation rénale varie selon le type d'anomalie génétique sous-jacente (15-20 % pour les mutations du gène codant pour MCP, 50 à 100 % pour les mutations des gènes codant pour les facteurs circulants régulant le complément (53)). Les MAT *de novo* se développent habituellement dans la période précoce post-transplantation (3 mois) mais peuvent aussi se développer jusqu'à 6 ans après la greffe (52). L'incidence des MAT *de novo* post-transplantation varie entre 1 et 14 % (54), (55), (56). Les facteurs impliqués ne sont pas clairement définis, mais les lésions d'ischémie-reperfusion, le rejet aigu, les infections virales, les immunosuppresseurs (CNI, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) (*cf.* MAT médicamenteuse) ont été associées au développement de MAT post-transplantation rénale. Le rejet humoral est une cause importante de MAT après transplantation, les cellules endothéliales étant la première cible de la réponse allo-immune du receveur. Selon les séries, on retrouve 16 % à 50 % de signes de rejet humoral sur les biopsies de MAT (57), (50). La différence de prévalence entre les MAT présentant un C4d positif ou non à la biopsie (13,6 % *vs.* 3,6 %) suggère un rôle propre du rejet humoral dans la pathogénèse des MAT avec un pronostic plus péjoratif que dans les rejets humoraux isolés (58). Les options thérapeutiques incluent exclusion temporaire ou définitive des anti-calcineurines, plasmaphérèse, traitement des facteurs déclenchants sous-jacents, utilisation d'agents bloqueurs du complément (59). On note une récupération chez la plupart des patients présentant une MAT *de novo* post-transplantation, après arrêt des anti-calcineurines et plasmaphérèse selon les cas. De manière intéressante, la réintroduction secondaire d'anti-calcineurines ne s'associe généralement pas à une récurrence de la MAT, ceci suggérant que leur réintroduction serait sécurisée après contrôle de la MAT par plasmaphérèse et/ou correction des facteurs agressant l'endothélium (rejet, ischémie-reperfusion) (60). Enfin, le traitement d'entretien par Belatacept montre des résultats prometteurs dans cette indication (61), (62). Globalement, la survenue d'une MAT post-transplantation est associée à un mauvais pronostic avec jusqu'à 40 % de perte du greffon (56). Dans le cadre des récurrences de SHU atypiques, le traitement par Eculizumab au long cours est actuellement le gold-standard de traitement de première ligne, à introduire le plus tôt possible lors de la récurrence.

-Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

L'incidence de l'IRC est fréquente à long terme après greffe de cellules souches hématopoïétiques (15-20 % des survivants) (63) dont la plupart seraient liée à une MAT de faible grade, dont l'incidence demeure cependant incertaine du fait de la difficulté d'établir un diagnostic précis (64). Parmi les facteurs favorisants, l'irradiation corporelle totale lors du conditionnement pré-greffe joue un rôle majeur en provoquant des lésions microvasculaires rénales. Les autres facteurs potentiellement impliqués sont : la chimiothérapie concomitante, les facteurs génétiques (génotype de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), les molécules anti-rejets, la réaction du greffon contre l'hôte (Graft vs. Host disease, GVH), les infections (65).

e. MAT associées aux cancers :

Différents mécanismes de MAT sont possibles dans le cadre des cancers :

-La MAT iatrogène secondaire à l'utilisation de cytotoxiques (type I) ou d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou de son récepteur (VEGF et VEGFR respectivement) (type II) voire d'inhibiteurs du protéasome et d'immunotoxines (66)

-La MAT au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. (*cf.* paragraphe dédié)

-La MAT paranéoplasique :

La plupart des MAT associées aux cancers ont été rapportées chez des patients porteurs d'adénocarcinome (production de mucines par les cellules adénocarcinomateuses pouvant influencer la production de facteur von Willebrand (67), (68)), de tumeurs métastatiques (possible toxicité microvasculaire des microembols métastatiques, notamment étudiée au niveau pulmonaire (69)), (70), ou de tumeur entraînant un envahissement isolé de la moelle osseuse (71), avec une incidence de 0,25 à 0,45 par million d'habitants dans cette population. La MAT paranéoplasique a également une composante de coagulation intravasculaire disséminée dans 15% des cas (72) et il est à noter que les patients porteurs de cancers métastatiques ont une activité ADAMTS13 réduite (73).

Selon les séries, on retrouve différents types de type histopathologique : adénocarcinome (gastrique 26,2 %, sein 21,4 %, prostate 13,7 %, poumon 9,5 % (70), lymphome...).

L'efficacité des plasmaphérèses reste discutable, cependant, elles doivent être initiées au diagnostic en attendant la confirmation du diagnostic étiologique (diagnostic d'élimination). L'intérêt des corticostéroïdes est incertain (74). Le pronostic est défavorable avec une survie médiane de 4 à 5 mois (70).

f. MAT associées aux maladies auto-immunes :

-Lupus érythémateux systémique (LES) et syndrome des anti-phospholipides (SAPL):

Les MAT associées au lupus érythémateux systémique sont liées à l'activité de la maladie et sont associées à une plus forte susceptibilité aux infections, un pronostic rénal péjoratif et une survie globale inférieure (75). La formation de complexes immuns avec activation conséquente terminale du complément constitue un important mécanisme pathogénique. Dans plusieurs séries de patients associant néphrite lupique et MAT histologique, 79 à 81 % avaient une MAT intra-rénale isolée, 1 à 9 % avaient des arguments pour un PTT associé et 1 à 13 % avaient un SAPL associé (76), (77). Les MAT associées à un LES ont été traitées par plasmaphérèse, Eculizumab, Rituximab, hydroxychloroquine ou autre immunosuppresseur indiqué pour le traitement concomitant du lupus (78), (79). Une étude montrait une amélioration des symptômes, des cytopénies et de la fonction rénale après utilisation de l'Eculizumab chez des patients réfractaires ((80).

-Sclérodémie systémique :

Une crise rénale sclérodémique se développe chez 5 à 10 % des patients porteurs d'une sclérodémie systémique avec une mortalité à 5 ans à 30-40 % (81). On retrouve des stigmates de MAT chez 43 % des patients présentant une crise rénale sclérodémique. Une activation de la voie classique du complément pourrait être impliquée. Des traitements par inhibiteurs du système rénine-angiotensine, anticalciques, plasmaphérèse et plus récemment par Eculizumab ont été proposés (82).

Des associations entre MAT et Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, granulomatose avec polyangéite et purpura d'Henoch-Schoenlein ont par ailleurs été rapportées de manière anecdotique (83).

g. MAT associées à certains médicaments :

La pathogénèse des MAT associées aux médicaments n'est pas claire. Elles peuvent être déclenchées via une réponse immune (quinine, quetiapine, gemcitabine (84)) ou par toxicité dose-dépendante. En contexte oncologique par exemple, elle associe probablement des dommages endothéliaux directement induits par la molécule et l'activation locale de la coagulation par des complexes immuns formés en présence de grandes quantités circulantes d'antigènes tumoraux (85). Pour la Gemcitabine, le mécanisme semblerait induit par une toxicité endothéliale directe de la molécule ou indirecte via l'activation plaquettaire voire le recrutement de leucocytes(86), favorisée par une activation concomitante de la cascade de coagulation (3). Pour les anti-calceurines (CNI : ciclosporine et tacrolimus), plusieurs mécanismes sont probablement impliqués : la perte de l'équilibre entre peptides vaso-actifs (production accrue de thromboxane A2 et d'endothéline et expression diminuée de vasodilatateurs : prostaglandine E2 et prostacycline) mène à une vasoconstriction artériolaire entraînant une ischémie rénale avec lésions endothéliales (87). De plus, les effets d'activation plaquettaire, pro-coagulant et fibrinolytiques des CNI ont été impliqués dans le développement de MAT essentiellement sur un endothélium déjà agressé par d'autres facteurs (88). Enfin, la ciclosporine entraîne une sécrétion endothéliale de microparticules activant la voie alterne du complément, impliquée dans la pathogénèse des MAT (89), (90).

Les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin) forment un complexe avec la protéine FKBP (FK-binding protein) se liant au complexe mTOR, qui contrôle la phosphorylation des protéines régulant le cycle cellulaire. mTOR est impliqué dans la production de facteurs de croissance impliqués dans la survie des cellules endothéliales, dont le VEGF (90). L'inhibition de la production du VEGF au sein de l'endothélium rénal et des podocytes entraîne le développement graduel de lésions de MAT par perte du phénotype sain fenêtré de l'endothélium (2). Ce mécanisme sous-tend les MAT associées aux agents anti-VEGF (par exemple, Bevacizumab). Un cas de MAT lié à l'administration d'inhibiteur du protéasome a également été rapporté (91).

Le pronostic des MAT associées aux chimiothérapies est globalement mauvais avec des taux de mortalité entre 40% et 90% selon les séries (impact de la MAT elle-même, de la maladie sous-jacente et de la contre-indication de la reprise de la même chimiothérapie) (92).

h. MAT associées à l'hypertension artérielle maligne :

Les lésions endothéliales causées par le syndrome de MAT induisent une élévation de la pression artérielle. Toutefois, une HTA sévère et ancienne peut elle-même entraîner des dommages endothéliaux supplémentaires et des anomalies de vascularisation rénale (nécrose fibrinoïde artériolaire et capillaire glomérulaire), aboutissant à une HTA maligne avec stigmates de MAT. Des anomalies génétiques dans la voie alterne du complément ont été identifiées chez certains patients se présentant avec une HTA maligne (93).

Chez ces patients, un contrôle strict de la tension artérielle permet le plus souvent de résoudre les signes aigus de MAT et de prévenir les lésions rénales chroniques (94).

i. Autres étiologies plus rares :

-MAT associés au déficit en cobalamine :

Ce déficit est lié à une anomalie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12 ou cobalamine, pouvant causer des MAT chez les enfants (95) et de manière exceptionnelle chez l'adulte (1 cas) (96).

Cette maladie découle de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène codant pour la protéine MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein). Le déficit en B12 provoque une hyperhomocystéinémie, des niveaux plasmatique de methionine bas, une acidurie méthylmalonique avec activation des plaquettes, génération de ROS, dysfonction endothéliale, expression accrue de facteur tissulaire et activation de la coagulation (97). Le traitement repose sur la supplémentation parentérale en vitamine B12.

-MAT médiées par des anomalies génétiques de la coagulation :

Certaines anomalies génétiques des gènes codant pour la thrombomoduline (98), le plasminogène (99) et DGKE (Diacylglycerol kinase ϵ) (100), (101) ont été identifiées chez des patients porteurs de MAT. L'implication directe dans la coagulation ou médiée par le complément de la thrombomoduline n'est pas claire et nécessite des études complémentaires. Le rôle de DGKE a été étudié dans 2 cohortes. L'hypothèse est que les mutations homozygotes pour le gène codant pour DGKE entraîne une perte de fonction responsable d'une activation de protéine kinase C, qui elle-même facilite la sur-expression de facteurs

prothrombotiques (facteur tissulaire, facteur von Willebrand, inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1) et l'inhibition du récepteur du VEGF, pouvant induire des lésions podocytaires, tout ceci aboutissant à un état pro-thrombotique (102).

Parfois le mécanisme de la MAT n'est pas clairement défini. En dehors du *primum movens* étiologique de la MAT, de nombreux éléments restent à définir dans ce cadre nosologique : la proportion des PTT et SHU atypiques *versus* secondaires, la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique, la définition des causes et des facteurs favorisants en particulier dans les MAT secondaire et enfin le pronostic.

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence des MAT dans l'ex-région Midi-Pyrénées.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer la répartition entre PTT, SHU atypiques et MAT secondaires
- Détailler les stratégies thérapeutiques utilisées au CHU de Toulouse
- Caractériser le pronostic rénal et global des patients.

III. PATIENTS ET METHODES

1. Sélection des patients

Dans cette étude rétrospective observationnelle, tous les patients ayant présenté un tableau de MAT et hospitalisés dans le Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2017, ont été inclus. Les patients étaient recrutés par 2 biais : le codage des diagnostics (P.M.S.I.) réalisé à partir des compte-rendus d'hospitalisation (incluant les diagnostics « Microangiopathie thrombotique », « Syndrome hémolytique et urémique », « Purpura thrombotique thrombocytopénique ») et les dosages de protéine ADAMTS13 circulante réalisés dans le laboratoire d'hémostase du CHU de Toulouse (Dr Voisin). Les données ont été recueillies de manière rétrospective par 3 internes de néphrologie, en utilisant les données informatiques à notre disposition, le service étant informatisé pendant la période étudiée (Logiciels SINED MedWare®, ICCA®, ORBIS®).

Le diagnostic de MAT était porté sur l'association des critères suivants (anémie, LDH augmentés, haptoglobine effondrée, schizocytose > 10 % et thrombopénie périphérique) et/ou la présence de lésions de MAT prouvées à la ponction biopsie rénale.

Les patients pédiatriques, les patients suivis uniquement en consultation ou hospitalisés hors du département n'ont pas été inclus.

2. Données récupérées

Le recueil de données a été réalisé à l'aide des dossier informatiques des patients. Lors du recueil, étaient récupérées les données constitutionnelles des patients (âge, sexe, comorbidités : diabète et hypertension artérielle, fonction rénale de base, antécédents de néoplasie solide, d'hémopathie, de greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, auto-immunité pré-existante, traitements potentiellement pourvoyeurs de MAT), ainsi que les données cliniques à l'inclusion (poids, taille, tension artérielle systolique et diastolique, symptômes neurologiques, symptômes gastro-intestinaux, diathèse hémorragique, thrombose veineuse profonde) et les données biologiques à l'inclusion (hémoglobine, plaquettes, LDH, TP, schizocytes, albumine, fractions C3 et C4 du complément, créatininémie, débit de filtration

glomérulaire estimé selon CKD-EPI, protéinurie, troponinémie). La fonction rénale et la survie globale ont été récupérées à un mois, à 3 mois et à la date des dernières nouvelles.

3. Critères de jugement

La survie globale était définie par la durée entre la date du diagnostic de MAT et la date du décès ou des dernières nouvelles.

La survie rénale était définie par le délai entre la date d'inclusion et la date de survenue éventuelle d'une IRC terminale au cours du suivi ou des dernières nouvelles.

Les rechutes étaient définies par la nécessité de reprendre un traitement à type de plasmaphérèse ou Eculizumab.

4. Présentation des résultats

Les variables continues étaient représentées par la médiane et valeurs minimale et maximale et les variables nominales par le nombre absolu et le pourcentage.

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques de base (tableau 1)

L'analyse des données du P.M.S.I. a permis d'identifier 240 patients admis pour une MAT dans les 10 dernières années.

Parmi eux, 88 patients ont été exclus : 30 patients ne présentaient pas de MAT, 51 patients avaient présenté une MAT mais hors des dates d'inclusion définies, 4 patients n'avaient pas été pris en charge dans le service (1 cas de MAT post-allogreffe de moelle, 1 cas de PTT, 1 cas de MAT sous Bevacizumab, 1 MAT paranéoplasique). Au total, 139 patients ont été inclus dont 106 avaient été pris en charge en unités de surveillance continue et/ou de réanimation (Figure 1). Parmi ces 139 patients, on dénombrait 25 patients avec un PTT, 9 patients avec un SHU STX+, 10 patients avec un SHU atypique et 95 avec un autre type de MAT.

Le CHU de Toulouse prend en charge la quasi-totalité des MAT de l'ex-région Midi-Pyrénées dont la population était mesurée à 2 903 400 habitants fin 2010 et à 3 034 719 début 2017. On peut donc estimer l'incidence des MAT à environ 5 pour 100 000 habitants sur la période d'étude dans notre région.

Les présentations cliniques et biologique étaient variables selon les types de MAT, avec des formes purement rénales rares. Les symptômes abdominaux pouvaient être observés avec tous les types de MAT sauf les MAT associées à la grossesse. Les patientes avec une MAT associée à la grossesse et les patients avec un PTT présentaient le taux d'hémoglobine le plus bas au diagnostic. La thrombopénie était également plus profonde dans le groupe PTT comparativement aux autres groupes, suivi par le groupe MAT post-infectieuse hors STX+. 18/25 (72 %) des patients avec PTT avaient une thrombopénie inférieure à 30 G/L, vs. 22/114 (19 %) dans le groupe MAT hors PTT.

Les patients avec un PTT présentaient la meilleure fonction rénale au diagnostic, suivi par les MAT paranéoplasiques tandis que les HTA malignes et les MAT post-transplantation étaient associées à une insuffisance rénale aiguë plus sévère (Tableau 1 bis). 9 patients avec un PTT (36 %) avaient une créatininémie supérieure à 120 $\mu\text{mol/L}$ vs. 95 (83 %) dans le groupe MAT hors-PTT (103).

A l'admission, 47 patients sur 139 (34 %) ne présentaient pas d'IRA, 18 patients présentaient une IRA KDIGO 1 (13 %), 11 patients présentaient une IRA KDIGO 2 (8 %) et 57 patients

présentaient une IRA KDIGO 3 (41 %). Six patients étaient déjà hémodialysés chroniques avant l'inclusion. Parmi les patients avec une IRA KDIGO 3, 44 patients ont finalement requis une épuration extra-rénale chronique. Douze de ces 44 patients ne nécessitaient pas de dialyse à l'admission, l'évolution vers l'IRC terminale ayant été progressive. La répartition des degrés de gravité de l'IRA est décrite dans le tableau 2.

Figure 1 : flow chart

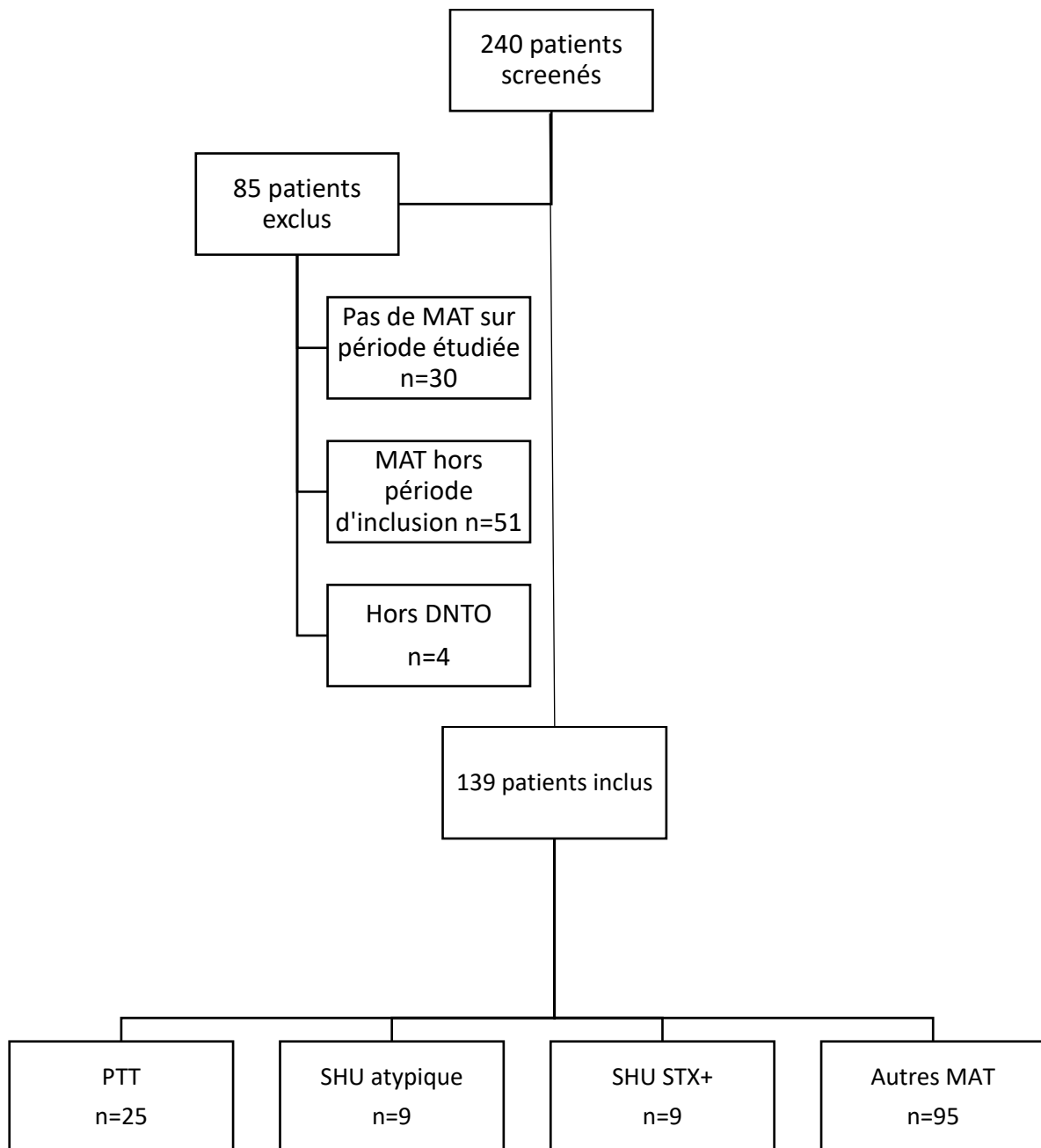


Tableau 1 : caractéristiques clinico-biologiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Tous (n=139)	Idiopathique (n=20)	PTT (n=25)	SHU atypique (n=9)	SHU STX+ (n=9)	Grossesse (n=9)	MAI (n=18)	Cancers (n=7)	HTA maligne (n=6)	Post-infections STX- (n=8)	Transplantation (n=20)	Médicaments (n=26)
Âge, ans (médiane [min ; max])	53 [16 ; 96]	56 [16 ; 87]	48 [23 ; 96]	47 [16 ; 81]	68 [34 ; 84]	33 [27 ; 45]	58 [19 ; 81]	54 [34 ; 78]	63 [37 ; 81]	59 [48 ; 81]	53 [34 ; 77]	53 [23 ; 77]
<18 ans, n (%)	2 (1)	1 (5)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>60 ans, n (%)	50 (36)	5 (25)	7 (28)	2 (22)	6 (67)	0 (0)	7 (39)	3 (43)	4 (67)	3 (37)	7 (35)	10 (38)
Sexe féminin, n (%)	61 (44)	9 (45)	16 (64)	3 (33)	5 (56)	9 (100)	7 (39)	4 (57)	2 (34)	5 (62)	11 (55)	14 (54)
Diabète, n (%)	12 (9)	2 (10)	3 (12)	0 (0)	2 (22)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	1 (17)	1 (12)	1 (5)	2 (8)
HTA, n (%)	47 (34)	6 (30)	7 (28)	4 (44)	2 (22)	3 (33)	3 (17)	1 (14)	5 (83)	2 (25)	12 (60)	10 (38)
DFG estimé de base, mL/mn/1,73 m ² (médiane [min ; max])	80 [0 ; 151]	67 [47 ; 112]	93 [36 ; 132]	114 [15 ; 117]	88 [47 ; 130]	116 [35 ; 132]	89 [0 ; 132]	67 [61 ; 92]	89 [9 ; 119]	81 [39 ; 107]	20 [0 ; 151]	84 [16 ; 151]
Symptômes neurologiques, n(%)	36 (26)	6 (30)	9 (36)	2 (22)	5 (56)	3 (33)	5 (28)	2 (29)	4 (67)	1 (12)	3 (15)	4 (15)
Diarrhées ou douleurs abdominales, n(%)	33 (24)	7 (35)	9 (36)	2 (22)	6 (67)	1 (11)	3 (17)	1 (14)	1 (17)	3 (37)	1 (5)	1 (4)
Anémie, n(%)	130 (94)	19 (95)	24 (96)	8 (89)	9 (100)	8 (89)	18 (100)	7 (100)	6 (100)	8 (100)	18 (90)	23 (88)
Hémoglobine, g/dL (médiane [min ; max])	9 [4 ; 18]	9 [4 ; 18]	8 [6 ; 14]	10 [8 ; 15]	10 [8 ; 12]	7 [6 ; 13]	10 [6 ; 12]	9 [6 ; 9]	10 [7 ; 11]	9 [8 ; 13]	8 [6 ; 14]	9 [4 ; 14]
Schizocytose significative, n(%)	46 (33)	13 (65)	22 (88)	6 (67)	7 (78)	6 (67)	8 (44)	7 (100)	3 (50)	5 (62)	10 (50)	14 (54)
Plaquettes, G/L (médiane [min ; max])	39 [4 ; 651]	70 [16 ; 280]	13 [4 ; 140]	89 [12 ; 376]	41 [12 ; 188]	37 [23 ; 153]	75 [8 ; 252]	41 [8 ; 111]	163 [90 ; 307]	30 [12 ; 131]	57 [12 ; 356]	46 [8 ; 356]
LDH, UI/L (médiane [min ; max])	1087 [116 ; 5368]	850 [317 ; 4080]	1697 [164 ; 5368]	1510 [295 ; 2510]	785 [318 ; 441]	790 [396 ; 1533]	609 [164 ; 2397]	1901 [747 ; 4116]	479 [440 ; 820]	1699 [116 ; 5065]	686 [234 ; 3047]	1260 [219 ; 3047]
TP, % (médiane [min ; max])	83 [25 ; 100]	84 [53 ; 100]	81 [73 ; 100]	97 [69 ; 100]	87 [70 ; 98]	84 [56 ; 100]	89 [47 ; 100]	73 [51 ; 92]	81 [74 ; 90]	45 [25 ; 99]	86 [56 ; 100]	87 [31 ; 100]
Créatininémie, µmol/L (médiane [min ; max])	222 [37 ; 1212]	320 [75 ; 1013]	101 [51 ; 734]	292 [162 ; 640]	191 [118 ; 578]	235 [59 ; 526]	261 [64 ; 895]	106 [37 ; 323]	680 [445 ; 971]	242 [104 ; 492]	343 [172 ; 1212]	264 [65 ; 1212]
Protéinurie, g/g (médiane [min ; max])	3 [0 ; 33]	6 [0,3 ; 16]	1 [0,2 ; 10]	3 [0,8 ; 4]	6 [1 ; 6]	5 [3 ; 18]	2 [0,3 ; 5]	1 [0,9 ; 1]	3 [2 ; 5]	1 [0 ; 8]	1 [0 ; 7]	1 [0 ; 15]
Hématurie microscopique significative, n (%)	72 (52)	11 (55)	14 (56)	7 (78)	6 (67)	3 (33)	10 (56)	4 (57)	3 (50)	5 (62)	6 (30)	8 (31)

Tableau 2 : insuffisance rénale aiguë à l'admission

	<i>Absence d'IRA</i>	<i>IRA KDIGO 1</i>	<i>IRA KDIGO 2</i>	<i>IRA KDIGO 3</i>
<i>Idiopathique (n=20), n (%)</i>	9 (45)	0 (0)	2 (10)	10 (50)
<i>PTT (n=25), n (%)</i>	19 (76)	3 (12)	0 (0)	3 (12)
<i>SHU atypique (n=9), n (%)</i>	2 (20)	0 (0)	1 (10)	6 (67)
<i>SHU STX+(n=9), n (%)</i>	0 (0)	4 (44)	0 (0)	5 (56)
<i>Grossesse (n=9), n (%)</i>	2 (22)	2 (22)	2 (22)	3 (33)
<i>MAI (n=18), n (%)</i>	3 (17)	2 (11)	3 (17)	10 (56)
<i>Cancers (n=7), n (%)</i>	5 (71)	1 (14)	0 (0)	1 (14)
<i>HTA maligne (n=6), n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)
<i>Infections non STX+ (n=8), n (%)</i>	1 (12)	1 (12)	1 (12)	5 (62)
<i>Transplantation (n=20), n (%)</i>	4 (20)	3 (15)	0 (0)	13 (65)
<i>Médicaments (n=26), n (%)</i>	7 (27)	6 (23)	3 (12)	10 (38)

2. Répartition des MAT primaires et secondaires (tableau 3)

a. MAT primaires

36 patients sur 139 (26 %) présentait une MAT primaire : 25 PTT (19 %) et 10 SHU atypiques (7 %). Dans le groupe « PTT », la créatininémie au diagnostic était $< 200 \mu\text{mol/L}$ chez tous les patients sauf 3 ; la thrombopénie était $< 30 \text{ G/L}$ chez 18/25 (72 %) et les anticorps anti-nucléaires (ACAN) étaient positifs chez 14 sur 24 patients testés (58 %) (104). Aucun patient n'avait de PTT congénital.

Dans le groupe « SHU atypique », les patients présentaient des anomalies diverses de la voie alterne du complément : variant du gène CFHR5 (n=2), mutation hétérozygote du gène codant pour MCP (n=2), variant du gène codant pour le facteur H, gène de fusion CFH/CFHR5, anticorps anti-facteur H, mutation du gène codant pour la fraction C3 du complément, mutation hétérozygote du gène codant pour le facteur I.

b. MAT secondaires

Une MAT secondaire a été identifiée chez 103 patients (74 %).

-SHU lié à *E. coli* producteur de shiga-toxines : ce tableau a été retrouvé chez 9 patients sur 139 (6 %), avec preuve bactériologique constante (PCR dans les selles ou coproculture). 2 patients étaient transplantés rénaux et 2 patients présentaient une pathologie cancéreuse.

-MAT associées à la grossesse : celles-ci ont été identifiées chez 9 patientes (6 %). Plusieurs patientes entraient dans plusieurs catégories : rejet chronique (n=1), anticorps anti-facteur H (n=1), syndrome catastrophique des anti-phospholipides (n=1). Chez une patiente, la MAT s'intégrait dans un HELLP syndrome et chez une autre, est survenue dans un contexte d'hémorragie de la délivrance posant le problème du diagnostic différentiel. Chez une patiente, la MAT était une récurrence post-partum 10 ans après d'un tableau similaire.

-MAT associées aux maladies auto-immunes (MAI) : une maladie auto-immune était identifiée chez 28 patients au total (20 %), dont 18 avaient des ACAN positifs. 4 d'entre eux étaient porteurs d'un PTT déjà connu. 19 patients ont été inclus dans le groupe MAT liées aux MAI. L'étiologie la plus fréquemment retrouvée comme cause de MAT était la sclérodermie systémique, retrouvée chez 9 patients (dont un patient présentant également un lupus avec SAPL), 3 patients étaient porteurs d'un lupus et d'un SAPL associés, un patient seulement présentait un lupus isolé et un autre un SAPL isolé, 3 patients étaient porteurs d'une sclérose

en plaques. Les autres auto-immunités retrouvées ne concernaient qu'un patient chacun (maladie de Biermer, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto, glomérulonéphrite extra-membraneuse, dermatopolymyosite) et n'étaient pas retenue dans la physiopathologie de la MAT.

-MAT associées aux cancers : 24 patients sur 139 (17 %) présentaient un cancer actif ou guéri. 26 étaient des néoplasies solides rénales (n=2), digestives (n=7 ; dont foie n=1, pancréas n=3, estomac n=1, colon n=2), mammaires (n=8), pulmonaires (n=3), pleurales (n=1), prostatiques (n=2), de type sarcome (n=2) ou métastatique sans primitif identifié (n=1). 7 étaient des hémopathies (leucémies lymphoïdes aiguë et chronique, lymphome du manteau, lymphome T, lymphome B diffus à grandes cellules, MGUS, lymphome EBV-induit post-greffe). Parmi les patients porteurs d'un cancer, 20 (62 %) étaient exposés à des traitements pourvoyeurs de MAT (Mitomycine n=3, Gemcitabine n=5, Bevacizumab n=2, Imatinib n=1, Sorafenib n=1, Pazopanib n=1, Trabectine n=1). 3 patients avaient reçu un traitement par RCHOP (n=2) ou CHVP, dans lequel le Cyclophosphamide est potentiellement imputable dans les tableaux de MAT. Cependant, l'implication du Cyclophosphamide n'a pas été retenu devant la rareté de l'effet indésirable et la présence d'une autre cause à la MAT (SHU STX+, SHU atypique, SHU post-greffe de rein ou de moelle osseuse). L'étiologie paranéoplasique n'était pas retenue notamment lorsque le cancer était considéré en rémission ainsi qu'en présence d'une étiologie aiguë autre évidente. Au total, le tableau de MAT paranéoplasique a été retenue chez 7 patients sur 139 (5 %), dont 2 patients porteurs d'une anomalie hématologique. Un patient était porteur d'une leucémie lymphoïde chronique, un patient associait un tableau d'auto-immunité à une gammopathie monoclonale IgA kappa et un clone B circulant. Les autres patients étaient porteurs de carcinomes digestifs (n=2), pulmonaires (n=2) et mammaires (n=2). A noter qu'un des patients était également porteur d'une carence en vitamine B12 potentiellement impliquée dans la physiopathologie de la MAT.

-MAT associées aux HTA malignes : 6 patients sur 139 (4 %) présentaient des critères d'HTA maligne au diagnostic. 5 patients étaient porteurs d'une HTA connue.

-MAT post-infectieuses non liées aux shiga-toxines : on retrouvait une infection chez 8 patients sur 139 (6 %), non documentée chez 4 patients. Chez les 4 autres patients, 2 étaient infectés par un seul germe : *Citrobacter freundii* et *Staphylococcus aureus* sensible à la Méricilline. Chez les 2 autres, un *Escherichia coli* non producteur de shiga-toxine a été identifié en association à

un *Enterococcus faecalis* et *Herpes simplex virus*, et à une *Klebsiella pneumoniae*. Aucune infection à pneumocoque n'a été identifiée.

-MAT associées aux transplantations : 25 patients sur 139 (18 %) avaient un antécédent de transplantation. Parmi eux, 3 ont été classés dans les SHU atypiques, 2 dans les SHU STX+, une dans les MAT associées aux maladies auto-immunes (Syndrome des anti-phospholipides, SAPL) et un était classé idiopathique. Parmi les 20 patients classés dans les MAT associées aux transplantations, 15 patients étaient transplantés rénaux, 4 patients étaient transplantés pulmonaires et un patient avait bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques

-MAT médicamenteuses : 26 patients sur 139 (19 %) ont présenté une MAT d'origine au moins partiellement médicamenteuse. Les médicaments les plus souvent associés aux MAT dans notre cohorte étaient les anticalcineurines (CNI) (8 patients sur 139 soit 6 %), la Gemcitabine (6 patients sur 139 soit 4 %) et les inhibiteurs de mTOR (4 patients sur 139 soit 3 %).

-MAT idiopathiques, non classées : 21 patients sur 139 (15 %) présentaient une MAT ne s'intégrant dans aucune des catégories précédentes. 2 patients sont décédés précocement, 4 patients ont été rapidement transférés dans d'autres centres de prise en charge, notamment à l'étranger, 4 patients présentaient un tableau évocateur de SHU STX+ (contexte de toxoinfection alimentaire communautaire) mais sans preuve bactériologique. 3 patients présentaient des anomalies de la voie alterne du complément, sans qu'elles soient associées dans la littérature à des tableaux de MAT (variants facteur B et MCP)

Enfin, 19 patients sur 139 (14 %) ont été considérés comme ayant 2 étiologies ou facteurs déclenchants combinés de l'épisode de MAT (Tableau 3).

Tableau 3 : répartition des étiologies

<i>Etiologies</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>MAT PRIMAIRES</i>	37	27
<i>PTT</i>	25	18
<i>SHU atypique</i>	9	6
<i>MAT SECONDAIRES</i>	104	75
<i>SHU STX+</i>	9	6
<i>Infections</i>	8	6
<i>Bactériennes</i>	5	4
<i>Grossesse</i>	9	6
<i>HELLP Syndrome</i>	1	1
<i>HTA maligne</i>	6	4
<i>Cancers</i>	7	6
<i>Solides</i>	6	4
<i>Hémopathies</i>	1	1
<i>Médicamenteux</i>	26	18
<i>CNI</i>	8	6
<i>Gemcitabine</i>	6	4
<i>ImTOR</i>	4	3
<i>Mitomycine</i>	3	2
<i>Bevacizumab</i>	2	1
<i>Transplantations</i>	20	14
<i>Organes solides</i>	16	11
<i>Rein</i>	14	10
<i>Poumon</i>	3	2
<i>CSH</i>	1	1
<i>MAI</i>	18	13
<i>Sclérodemie</i>	9	6
<i>LES</i>	5	1
<i>SAPL</i>	4	4
<i>SEP</i>	3	2
<i>Idiopathique</i>	20	14

Tableau 4 : Etiologies combinées de MAT

<i>Catégories associées</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Transplantation et grossesse</i>	1	0,7
<i>Transplantation et médicaments</i>	9	6,5
<i>MAI et SHU atypique</i>	1	0,7
<i>MAI et HTA</i>	2	1,4
<i>MAI et PTT</i>	2	1,4
<i>MAI et grossesse</i>	1	0,7
<i>Médicament et infections</i>	2	1,4

3. Traitement (tableau 5)

90 patients sur 139 (65 %) ont reçu des échanges plasmatiques. Tous les patients avec un PTT ont reçus des échanges plasmatiques hormis 2 qui sont décédés dès le début de la prise en charge. Hors PTT, le nombre d'EP médian était de 5 (maximum 17).

L'Eculizumab a été utilisé chez 28 patients sur 139 (20 %), en majorité dans les SHU atypiques mais également dans les MAT associées aux MAI.

L'administration de Rituximab concernait essentiellement les PTT (10 patients sur 13 soit 77%) et dans une moindre mesure les MAT associées aux MAI.

4. Evolution (tableau 6)

L'évolution des patients selon l'étiologie est détaillée dans le tableau 6.

Au cours de l'évolution, 21 patients ont présenté une rechute, dont 10 dans le groupe « PTT » (SHU atypique, n=1 ; MAT et transplantation, n=2 ; MAT et grossesse, n=2 ; MAT et MAI, n=2 ; MAT et médicaments, n=2 ; MAT idiopathiques, n=2).

5. Pronostic (tableau 7)

Le taux d'évènements majeurs au cours du suivi (décès et IRC terminale) était de 63 pour 139 patients soit 45 % (29 patients décédés soit 21 % et 33 patients en dialyse soit 24 %).

-Décès : Le groupe « MAT associées aux cancers » avait le plus mauvais pronostic global (5 patients décédés soit 71 % de décès) suivi par les MAT idiopathiques et les MAT post-infectieuses (5 patients sur 20 soit 25 % et 3 patients sur 8, respectivement, soit 37 %). Il n'y a eu aucun décès dans les groupes « SHU atypique » et « MAT et grossesse ».

-Survie rénale : Pour la survie rénale, le groupe avec la moins bonne survie était le groupe « MAT et HTA maligne » où 4 patients sur 6, soit 67 % des patients a été mis en dialyse au cours du suivi, suivi par le groupe « MAT post-infectieuses » où 4 patients sur 8 soit 50 % des patients a été mis en dialyse. Le 3^{ème} groupe présentant la moins bonne survie rénale est le groupe « MAT post-transplantation » (30 %). A noter que 3 groupes n'ont présenté aucun patient dialysé au cours du suivi : PTT, SHU STX+ et MAT liées à la grossesse. La survie

rénale était significativement moins bonne dans les MAT secondaires comparativement aux MAT « primaires » (test du Log-rank, $p=0,0009$).

-Transplantation : 5 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale au cours du suivi avec un DFG médian aux dernières nouvelles à 89 mL/min/1,73 m². Parmi eux, 3 étaient déjà transplantés du rein et un était transplanté pulmonaire.

Tableau 5 : traitements spécifiques

Traitements	Tous (n=139)	Idiopa- thique (n=20)	PTT (n=25)	SHU atypique (n=9)	SHU STX+ (n=9)	Grossesse (n=9)	MAI (n=18)	Cancers (n=7)	HTA maligne (n=6)	Post- infectieuses STX- (n=8)	Transplan- tations (n=20)	Médica- menteux (n=26)
<i>Echanges plasmatiques, n (%)</i>	90 (65)	15 (75)	23 (92)	6 (67)	8 (89)	5 (44)	9 (47)	5 (71)	4 (67)	6 (75)	6 (30)	11 (42)
<i>Nombre d'échanges, médiane [min ; max]</i>	6 [0 ; 21]	6 [0 ; 11]	7 [0 ; 21]	4 [0 ; 7]	5 [0 ; 17]	3 [0 ; 8]	4 [0 ; 17]	2 [0 ; 8]	4 [0 ; 7]	3 [0 ; 14]	4 [0 ; 14]	4 [0 ; 10]
<i>Eculizumab, n (%)</i>	27 (19)	5 (25)	0 (0)	6 (67)	4 (44)	2 (22)	6 (32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (30)	3 (12)
<i>Rituximab, n (%)</i>	13 (9)	0 (0)	10 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (21)	1 (14)	1 (17)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
<i>Corticothérapie, n (%)</i>	76 (55)	10 (50)	24 (96)	2 (22)	3 (33)	5 (55)	11 (58)	6 (86)	3 (50)	1 (12)	16 (80)	9 (35)
<i>Chimiothérapie, n (%)</i>	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Anti-rejets, n (%)</i>	19 (14)	1 (5)	0 (0)	1 (10)	2 (22)	1 (11)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (12)	20 (100)	10 (38)

Tableau 6 : Evolution

	<i>Tous</i> (n=139)	<i>Idiopathique</i> (n=20)	<i>PTT (n=25)</i>	<i>SHU</i> <i>atypique</i> (n=9)	<i>SHU STX+</i> (n=9)	<i>Grossesse</i> (n=9)	<i>MAI</i> (n=18)	<i>Paranéoplasique</i> (n=7)	<i>HTA</i> <i>maligne</i> (n=6)	<i>Post-infectieux</i> (n=8)	<i>Transplantati</i> <i>on (n=20)</i>	<i>Médicamenteux</i> (n=26)
HD initiale, n (%)	50 (36)	7 (35)	1 (4)	4 (44)	4 (44)	2 (22)	10 (56)	1 (14)	5 (83)	4 (50)	10 (50)	8 (31)
Créatininémie à J7, $\mu\text{mol/L}$ (médiane [min ; max])	127 [50 ; 896]	119 [61 ; 611]	84 [50 ; 446]	182 [101 ; 601]	221 [80 ; 501]	186 [60 ; 661]	213 [30 ; 896]	63 [58 ; 90]	714 [30 ; 884]	168 [76 ; 241]	412 [134 ; 608]	193 [51 ; 608]
HD à J7, n (%)	27 (19)	4 (20)	0 (0)	1 (11)	4 (44)	0 (0)	6 (33)	1 (14)	4 (67)	1 (12)	8 (40)	5 (19)
DFG estimé à J7, mL/mn/1,73 m² (médiane [min ; max])	18 [0 ; 131]	9 [0 ; 127]	83 [11 ; 131]	20 [0 ; 71]	7 [0 ; 76]	34 [6 ; 82]	7 [0 ; 102]	70 [0 ; 80]	0 [0 ; 10]	31 [0 ; 67]	0 [0 ; 40]	18 [0 ; 107]
Créatininémie à M1, $\mu\text{mol/L}$ (médiane [min ; max])	129 [41 ; 552]	135 [55 ; 293]	70 [46 ; 552]	90 [64 ; 234]	185 [74 ; 323]	172 [25 ; 79]	149 [46 ; 547]	69 (1 cas)	446 [6 ; 10]	85 [41 ; 248]	198 [142 ; 471]	269 [50 ; 435]
DFG estimé à M1, mL/mn/1,73 m² (médiane [min ; max])	26 [0 ; 136]	27 [0 ; 133]	98 [8 ; 130]	68 [12 ; 123]	23 [19 ; 93]	32 [25 ; 79]	27 [0 ; 130]	32 [0 ; 64]	4 [0 ; 27]	52 [0 ; 136]	16 [0 ; 47]	13 [0 ; 107]
Créatininémie à M3, $\mu\text{mol/L}$ (médiane, [min ; max])	103 [53 ; 622]	92 [85 ; 622]	75 [53 ; 88]	146 [87 ; 203]	74 [62 ; 116]	116 [74 ; 185]	135 [65 ; 583]	86 (1 cas)	350 [219 ; 481]	NC	185 [108 ; 429]	198 [113 ; 281]
HD à M3, n (%) [;]	15 (11)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (22)	1 (14)	3 (50)	2 (25)	6 (30)	5 (19)
DFG estimé à M3, mL/mn/1,73 m² (médiane [min ; max])	30 [0 ; 136]	38 [0 ; 65]	75 [69 ; 136]	58 [32 ; 87]	70 [41 ; 114]	56 [26 ; 90]	27 [0 ; 119]	34 [0 ; 68]	5 [0 ; 27]	0 [0 ; 0]	24 [0 ; 65]	22 [0 ; 79]
Durée de suivi, mois (médiane [min ; max])	17 [0 ; 106]	3 [0,3 ; 77]	45 [0 ; 97]	16 [4 ; 72]	20 [1 ; 92]	7 [0,4 ; 98]	20 [0,4 ; 90]	1 [0 ; 19]	17 [1 ; 95]	1 [0 ; 91]	59 [3 ; 106]	17 [0 ; 106]
Décès aux dernières nouvelles, n (%)	29 (21)	5 (25)	3 (12)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	5 (28)	5 (71)	1 (17)	3 (37)	3 (15)	6 (23)
DFG estimé aux dernières nouvelles, mL/mn/1,73 m² (médiane [min ; max])	48 [0 ; 146]	54 [0 ; 130]	86 [5 ; 124]	75 [0 ; 127]	80 [58 ; 107]	76 [25 ; 109]	29 [0 ; 138]	64 [0 ; 104]	17 [1 ; 95]	0 [0 ; 108]	21 [0 ; 107]	29 [0 ; 146]
HD aux dernières nouvelles, n (%)	33 (24)	4 (20)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	7 (39)	1 (14)	4 (67)	4 (50)	11 (55)	7 (27)
Transplantation rénale aux dernières nouvelles, n (%)	5 (4)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	3 (12)

Tableau 7 : Pronostic

<i>Groupes</i>	<i>Décès, n(%)</i>	<i>Dialyse, n (%)</i>
<i>Tous (n=139)</i>	29 (21)	33 (24)
<i>Idiopathique (n=20)</i>	5 (25)	4 (20)
<i>PTT (n=25)</i>	3 (12)	0 (0)
<i>SHU atypique (n=9)</i>	1 (11)	1 (22)
<i>SHU STX+ (n=9)</i>	1 (11)	0 (0)
<i>Grossesse (n=8)</i>	0 (0)	0 (0)
<i>MAI (n=18)</i>	5 (28)	7 (39)
<i>Paranéoplasique (n=7)</i>	5 (71)	1 (14)
<i>HTA maligne (n=6)</i>	1 (17)	4 (67)
<i>Post-infectieux (n=8)</i>	3 (37)	4 (50)
<i>Transplantation (n=20)</i>	3 (15)	6 (30)
<i>Médicamenteux (n=26)</i>	6 (23)	27 (15)

V. DISCUSSION

De nombreuses études concernant les MAT se sont précédemment concentrées sur certains types de MAT spécifiques. Notre étude a permis d'affiner la définition de l'épidémiologie et du profil global des MAT dans l'ex-région Midi-Pyrénées sur 8 années consécutives. Il y a plusieurs classifications rapportées dans la littérature (105), (106), (107) notamment utilisant l'activité ADAMTS13 et le complément, mais notre étude visait également à identifier des phénotypes cliniques aidant les praticiens à orienter rapidement le diagnostic étiologique avant même les résultats d'activité ADAMTS13 ou biopsiques. De plus, l'atteinte rénale étant une des manifestations les plus fréquentes et graves, l'étude du pronostic rénal dans ce cadre est particulièrement pertinente. Nous avons inclus à la fois les patients diagnostiqués sur critères hématologiques biologiques et sur ponction-biopsie rénale.

Les étiologies de MAT les plus rapportées et étudiées dans la littérature (à savoir PTT, SHU atypique et SHU STX+) représentaient 32 % de notre cohorte (18 %, 8 % et 6 % respectivement), tandis que les MAT idiopathiques représentaient 14 % de cette population. Le classement des patients dans les études varie selon le mode de recrutement, notamment la répartition MAT primaires (PTT, SHU atypiques), idiopathiques et secondaires. Dans l'étude de Kang *et al.* (107), 117 patients ont été inclus sur la présence de schizocytose significative avec LDH augmentées ou d'une MAT intra-rénale histologique. Parmi eux 14 % présentaient un PTT, SHU STX+ ou SHU atypique. La cohorte du registre PTT-SHU d'Oklahoma (108) a inclus seulement des patients traités par échanges plasmatiques alors que 35 % des patients de notre cohorte n'en ont pas reçus. Dans cette cohorte, 32 % des patients avaient une MAT idiopathique, soit 2 fois plus que dans notre étude. Dans une étude japonaise de 2010 (109) colligeant les données des patients porteurs d'une thrombocytopénie, les SHU atypiques (11,5 %), PTT (38 %) et SHU STX+ (3,5 %) représentaient la majorité des patients porteurs de MAT. Notre taux de PTT parmi les MAT était mesuré à 18 %, les taux retrouvés dans la littérature étant disparates (24 % pour la cohorte du CNR-MAT français (110), 5 % dans l'étude de Kang *et al.*).

La majorité des patients présentaient une MAT secondaire. Les MAT médicamenteuses étaient les plus souvent retrouvées dans notre cohorte (18 %) avec les MAT associées à la

transplantation (14 %). Les MAT infectieuses représentaient 6 % des étiologies, de manière bien moins fréquente que dans d'autres séries (111). Les MAT associées aux cancers représentaient 6 % des étiologies. De même que dans les autres cohortes (70) (68), la majorité des patients présentant ce type de MAT étaient porteurs d'adénocarcinome, leucémie ou lymphomes. Par rapport à l'étude française de Bayer *et al.* (111), les MAT associées à la grossesse étaient particulièrement rares (6 % contre 37 %), avec seulement une patiente porteuse d'un HELLP syndrome contre une majorité dans la cohorte de Bayer. Certaines MAT liées à la grossesse ont probablement échappé à l'analyse, leur prise en charge intra-hospitalière étant réalisée à l'Hôpital Paule de Viguier et le suivi néphrologique seulement en consultation, ceci pouvant expliquer cette discordance. En effet, nous avons pris le parti de n'inclure que les patients hospitalisés dans le département de néphrologie.

Une partie des patients présentaient plusieurs causes associées de MAT, notamment au sein des patients transplantés (11 patients parmi les patients greffés). Notre cohorte ne comportait pas de cas d'infection à Parvovirus B19 post-transplantation comme rapporté dans l'étude de Murer *et al.* (112). Concernant la population ayant reçu une greffe de CSH, l'incidence rapportée dans la littérature varie de 10 à 35 % (113) avec un risque plus important en cas d'allogreffe que d'autogreffe (114). Les facteurs intriqués potentiels rapportés dans la littérature sont nombreux, associant agents conditionnant pré-greffe (cisplatine, fludarabine) (115), agents prévenant la réaction du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease) (CNI, ImTOR, ciclosporine) (116), (117), triggers infectieux notamment viraux (CMV, BKV, adénovirus) de mécanisme imprécis (118), corrélation à la GVHD (119) , (120).

Nos données soulignent la fréquence des étiologies ou déclencheurs multiples de MAT, et soutiennent l'hypothèse que plusieurs déclencheurs seraient nécessaires pour l'émergence de la maladie, particulièrement dans les MAT secondaires.

Nous n'avons retrouvé aucune cause rare de MAT (déficit en G6PD, par exemple), hormis chez un patient où une carence en vitamine B12 était potentiellement imputable en association avec une MAT paranéoplasique.

Dans notre étude, les symptômes neurologiques étaient présents chez 36 % des patients présentant un PTT, de manière concordante aux données de la littérature (121) et chez 67 %

patients présentant une MAT associée à une HTA maligne. Certaines études les rapportent également dans le cadre des MAT associées aux greffes de CSH (107). Une seule patiente entrainait dans ce cadre dans notre cohorte et ne présentait aucun symptôme neurologique.

Les manifestations rénales sont l'atteinte d'organes la plus fréquente dans les MAT primaires et secondaires. Dans notre cohorte, 62 % des patients présentaient une IRA, le plus souvent de grade KDIGO 3, variant de 12 % à 100 % selon les étiologies.

Les patients porteurs d'un PTT ne nécessitaient généralement pas de dialyse (4 % de patients dialysés), les autres cohortes rapportant des taux identiques ou supérieurs (Little *et al.* : 3 patients sur 78 soit 4 % (122) ; Bayer *et al.* : 3 patients sur 18 soit 17 % (111); Zafrani *et al.* : 14 patients sur 92 soit 26 % (123)). La discordance d'atteinte rénale observée dans le PTT peut être liée à une physiopathologie différente : dans le PTT, les thromboses vasculaires causées par la dysfonction plaquettaire prédominent tandis que les autres types de MAT procèdent de lésions endothéliales ou de cellules rénales avant le développement de la dysfonction plaquettaire (altération de la barrière fenêtrée de l'endothélium par défaut de sécrétion de VEGF, toxicité médicamenteuse endothéliale directe, œdème endothélial et épaissement capillaire dans les SHU atypiques).

Les attitudes thérapeutiques étaient disparates, du fait des étiologies très diverses retrouvées, ne relevant pas du même traitement. On notera la moindre utilisation des plasmaphérèses dans les MAT associées à la transplantation et aux médicaments, le traitement consistant souvent en une adaptation du traitement médicamenteux.

Notre étude évaluait la survie globale et rénale des patients. Plusieurs études évaluent l'IRC à long terme dans des populations spécifiques présentant des MAT. Dans l'étude de Bridoux *et al.* (124), 1 patient sur 8 présentant une MAT associée à un LES nécessitait à terme l'initiation d'une épuration extra-rénale ; dans l'étude de Caprioli *et al.* (125) sur les SHU atypiques, l'IRC terminale concernait 40 % des patients porteurs d'une mutation du gène codant pour CFH, 14 % des patients porteurs d'une mutation du gène codant pour MCP et 6 % des patients porteurs d'une mutation du gène codant pour le facteur I. Enfin, Kang *et al.* (107), rapportent un

pronostic rénal sombre des MAT tout type confondu avec 70 % des patients en IRC terminale. Ceci implique de considérer l'étiologie de la MAT dans l'estimation de la survie rénale.

Il est difficile d'estimer la mortalité propre aux MAT dans ces études, du fait de pathologies sous-jacentes, de la multiplicité des déclencheurs parfois associés et de l'histologie souvent non disponible. Bien que le DFG ou la protéinurie soient utilisés comme indicateur de l'atteinte rénale, la biopsie reste l'examen de référence. Elle n'est cependant pas toujours réalisée ou faisable, du fait de prise en charge parfois exclusivement hématologique ou de la thrombocytopenie profonde. D'autre part, malgré l'effectif de notre cohorte, le nombre de patients dans chaque groupe étiologique reste relativement faible.

Notre étude visait à présenter une image d'ensemble des MAT indépendamment des sous-types, ceci permettant de mettre en lumière des phénotypes pouvant aider les praticiens au diagnostic rapide des MAT. La démarche diagnostique n'était pas constamment exhaustive, comme attendu dans une étude en vie réelle. L'étude était rétrospective, sans intervention et bien que les recommandations publiées les préconisent chez tous les patients (1), le contexte et l'évolution rapidement favorable permettaient souvent de limiter les explorations exhaustives coûteuses en cas de diagnostic évident. Par exemple, le dosage de l'activité ADAMTS13 n'était pas systématiquement réalisée ainsi que la recherche par PCR d'*Escherichia coli* entéro-hémorragique productrice de shiga-toxines. Or, certains cas SHU STX+ rapportés dans la littérature se présentaient sans diarrhées, certains cas ont pu être mal classifiés.

La classification a donc parfois pu être erronée du fait de ces différences de stratégies diagnostiques. Le diagnostic étant potentiellement un processus long par étapes permettant de confirmer ou d'éliminer chaque étiologie, il requiert la formation des cliniciens et des équipes pluridisciplinaires (création d'équipes de référence « MAT ») (126).

Notre étude comporte également des biais de sélection du fait d'un recueil rétrospectif. En effet, la prise en compte du PMSI sur les unités d'hospitalisation du DNTO excluait de fait les patients pédiatriques, les patients oncologiques non adressés dans notre service ainsi que certaines patientes porteuses d'une MAT associée à la grossesse. La survenue de MAT associées à la grossesse est donc probablement sous-estimée dans notre cohorte.

Cette étude de vie réelle montre des disparités diagnostiques et thérapeutiques. De plus, certaines MAT ont pu ne pas être diagnostiquées du fait de données manquantes. Enfin, le diagnostic de certitude de MAT est histologique et les biopsies n'étaient en général pas réalisées du fait de la thrombopénie (sauf dans les cas de MAT intra-rénales sans stigmates biologiques).

VI. CONCLUSION

En conclusion, cette étude a montré une image sur 8 ans des patients hospitalisés pour MAT dans le département de néphrologie du CHU de Toulouse. Elle a permis d'estimer la fréquence et l'incidence des différentes catégories de MAT dont la rareté rend la prise en charge diagnostique et thérapeutique parfois délicate. Nos données soulignent la variété des mécanismes de MAT, et la possibilité de causes associées.

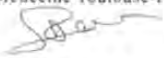
La description de l'épidémiologie, le profil clinique et la prise en charge des MAT a permis d'analyser les pratiques dans notre centre sur 8 ans et de montrer les progrès accomplis.

Des études complémentaires des MAT secondaires seront utiles pour une prise en charge mieux individualisée.

Vu et permis d'imprimer, le 5 mai 2020
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse Purpan

Pr Didier CARRIÉ

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse-Purpan



Didier CARRIÉ

Thamew
02.04.20

Pr Dominique CHAUVEAU
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51
N° RPPS : 10000449693

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. août 2017;390(10095):681-96.
2. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 13 mars 2008;358(11):1129-36.
3. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med*. 22 août 2002;347(8):589-600.
4. Cohen EP, Hussain S, Moulder JE. Successful treatment of radiation nephropathy with angiotensin II blockade. *Int J Radiat Oncol*. janv 2003;55(1):190-3.
5. Laszk Z. Thrombotic microangiopathies. In: Heptinstall's pathology of the kidney 7th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015. p. 739-814.
6. Flombaum CD, Mouradian JA, Casper ES, Erlandson RA, Benedetti F. Thrombotic microangiopathy as a complication of long-term therapy with gemcitabine. *Am J Kidney Dis*. mars 1999;33(3):555-62.
7. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Thrombotic Microangiopathy*. *Am J Kidney Dis*. déc 2016;68(6):e33-4.
8. Camilleri RS, Scully M, Thomas M, Mackie IJ, Liesner R, Chen WJ, et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom: A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations. *J Thromb Haemost*. sept 2012;10(9):1792-801.
9. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 14 juin 2012;119(24):5888-97.
10. Motto DG. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13-deficient mice. *J Clin Invest*. 1 oct 2005;115(10):2752-61.
11. 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*. oct 2001;413(6855):488-94.
12. Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features: TTP in Children and Adults. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2013;60(10):1676-82.
13. Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, Terrell DR, Aboulfatova K, Dong J-F, et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 1 févr 2012;97(2):297-303.
14. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. mai 2016;3(5):e237-45.

15. 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. *N Engl J Med.* 8 août 1991;325(6):393-7.
16. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* août 2012;158(3):323-35.
17. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue: Therapeutic Apheresis-Guidelines 2016. *J Clin Apheresis.* juin 2016;31(3):149-338.
18. 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.
19. Fakhouri F. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood.* 15 sept 2005;106(6):1932-7.
20. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 19 sept 2013;122(12):2023-9.
21. Ståhl A, Vaziri-Sani F, Heinen S, Kristoffersson A-C, Gydell K-H, Raafat R, et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood.* 1 juin 2008;111(11):5307-15.
22. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 6 juin 2013;368(23):2169-81.
23. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab. *N Engl J Med.* 13 févr 2014;370(7):632-9.
24. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* mars 2017;101(2):395-415.
25. on behalf of the French Study Group for aHUS/C3G, Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* nov 2012;8(11):643-57.
26. Pennington H. Escherichia coli O157. *The Lancet.* oct 2010;376(9750):1428-35.
27. Maki DG. Don't Eat the Spinach — Controlling Foodborne Infectious Disease. *N Engl J Med.* 9 nov 2006;355(19):1952-5.
28. Endo Y, Tsurugi K, Yutsudo T, Takeda Y, Ogasawara T, Igarashi K. Site of action of a Vero toxin (VT2) from Escherichia coli O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. RNA N-glycosidase activity of the toxins. *Eur J Biochem.* janv 1988;171(1-2):45-50.
29. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR, Ciol MA, Williams GD, Watkins SL, et al. Prothrombotic Coagulation Abnormalities Preceding the Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 3 janv 2002;346(1):23-32.

30. Huang J, Motto DG, Bundle DR, Sadler JE. Shiga toxin B subunits induce VWF secretion by human endothelial cells and thrombotic microangiopathy in ADAMTS13-deficient mice. *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3653-9.
31. Rahaman MM, Greenough WB. SHIGELLOSIS AND HÆMOLYTIC URÆMIC SYNDROME. *The Lancet*. mai 1978;311(8072):1051.
32. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. août 2018;33(8):1385-94.
33. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA*. 10 sept 2003;290(10):1360.
34. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. juin 2008;453(7198):1117-21.
35. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol*. mai 2010;21(5):859-67.
36. Bergmann F, Rath W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 20 nov 2015 [cité 22 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0795>
37. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 20 sept 2016;42(07):774-9.
38. Meibody F, Jamme M, Tsatsaris V, Provot F, Lambert J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Post-partum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 25 févr 2019 [cité 22 mars 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfz025/5364309>
39. De Sousa Amorim E, Blasco M, Quintana L, Sole M, de Cordoba SR, Campistol JM. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol*. oct 2015;28(5):641-5.
40. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 févr 2018;13(2):300-17.
41. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 13 sept 2019 [cité 1 févr 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-019-04342-3>
42. Keenswijk W, Degraeuwe E, Dhont E, Raes A, Vande Walle J. Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Non-Shigatoxin-producing Infectious Agents: Expanding the Shigatoxin Theory. *J Pediatr Hematol Oncol*. avr 2019;41(3):e179-81.
43. Narayanan P, Rustagi RS, Sivaprakasam P, Subramanian M, Parameswaran S, Mandal J, et al. Haemolytic uraemic syndrome associated with Pseudomonas aeruginosa sepsis. *J Med Microbiol*. 1 nov 2013;62(Pt_11):1760-2.
44. Shtyrya YA, Mochalova LV, Bovin NV. Influenza virus neuraminidase: structure and function. *Acta Naturae*. juill 2009;1(2):26-32.

45. Lopes da Silva R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* avr 2011;4(2):51-9.
46. Juge N, Tailford L, Owen CD. Sialidases from gut bacteria: a mini-review. *Biochem Soc Trans.* 15 févr 2016;44(1):166-75.
47. Alvarado AS, Brodsky SV, Nadasdy T, Singh N. Hemolytic uremic syndrome associated with *Clostridium difficile* infection. *Clin Nephrol.* 1 avr 2014;81(04):302-6.
48. Crennell SJ, Garman EF, Philippon C, Vasella A, Laver GW, Vimr ER, et al. The Structures of *Salmonella typhimurium* LT2 Neuraminidase and its Complexes with Three Inhibitors at High Resolution. *J Mol Biol.* juin 1996;259(2):264-80.
49. Cheng J, Yu H, Lau K, Huang S, Chokhawala HA, Li Y, et al. Multifunctionality of *Campylobacter jejuni* sialyltransferase CstII: Characterization of GD3/GT3 oligosaccharide synthase, GD3 oligosaccharide sialidase, and trans-sialidase activities. *Glycobiology.* 25 juin 2008;18(9):686-97.
50. Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T, et al. De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allograft Biopsies—Role of Antibody-Mediated Rejection: De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allografts. *Am J Transplant.* 26 mars 2010;10(8):1804-11.
51. Sreedharanunni S, Joshi K, Duggal R, Nada R, Minz M, Sakhuja V. An analysis of transplant glomerulopathy and thrombotic microangiopathy in kidney transplant biopsies. *Transpl Int.* août 2014;27(8):784-92.
52. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, et al. Complement Mutation-Associated *De Novo* Thrombotic Microangiopathy Following Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* août 2008;8(8):1694-701.
53. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* janv 2011;7(1):23-35.
54. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States¹ ¹The opinions expressed are solely those of the authors and do not represent an endorsement by the Department of Defense or the National Institutes of Health. This is a US government work. There are no restrictions on its use. *Am J Kidney Dis.* nov 2003;42(5):1058-68.
55. Chiurciu C, Ruggenenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant.* 2002;7(1):28-33.
56. Caires RA, Marques IDB, Repizo LP, Sato VAH, Carmo LPF, Machado DJB, et al. De Novo Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: Clinical Features, Treatment, and Long-Term Patient and Graft Survival. *Transplant Proc.* oct 2012;44(8):2388-90.
57. Meehan SM, Kremer J, Ali FN, Curley J, Marino S, Chang A, et al. Thrombotic Microangiopathy and Peritubular Capillary C4d Expression in Renal Allograft Biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2011;6(2):395-403.
58. Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer H-H, Lehner L, Bamoulid J, et al. The inferior impact of antibody-mediated rejection on the clinical outcome of kidney allografts that develop *de novo* thrombotic microangiopathy. *Clin Transplant.* févr 2016;30(2):105-17.

59. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Rev.* janv 2018;32(1):58-68.
60. Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of Plasma Exchange Therapy in Thrombotic Microangiopathy After Renal Transplantation. *Am J Transplant.* oct 2003;3(10):1289-94.
61. Ashman N, Chapagain A, Dobbie H, Raftery MJ, Sheaff MT, Yaqoob MM. Belatacept as Maintenance Immunosuppression for Postrenal Transplant *de novo* Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy. *Am J Transplant.* févr 2009;9(2):424-7.
62. Midtvedt K, Bitter J, Dørje C, Bjørneklett R, Holdaas H. Belatacept as Immunosuppression in Patient With Recurrence of Hemolytic Uremic Syndrome After Renal Transplantation: Transplantation. *Transplantation.* juin 2009;87(12):1901-3.
63. Brinkerhoff BT, Houghton DC, Troxell ML. Renal pathology in hematopoietic cell transplant recipients: a contemporary biopsy, nephrectomy, and autopsy series. *Mod Pathol.* juin 2016;29(6):637-52.
64. Verburgh CA, Vermeij CG, Zijlmans JM, van Veen S, van Es LA. Haemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juill 1996;11(7):1332-7.
65. Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med.* sept 2016;Volume 7:181-6.
66. Kreitman RJ, Squires DR, Stetler-Stevenson M, Noel P, FitzGerald DJP, Wilson WH, et al. Phase I Trial of Recombinant Immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in Patients With B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol.* 20 sept 2005;23(27):6719-29.
67. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic Microangiopathies: Towards a Pathophysiology-Based Classification. *Cardiovasc Hematol Disord-Drug Targets.* 1 mars 2009;9(1):36-50.
68. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated Malignancy Misdiagnosed as Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Report of 10 Patients and a Systematic Review of Published Cases. *The Oncologist.* janv 2007;12(1):11-9.
69. Godbole R, Saggar R, Zider A, Betancourt J, Wallace WD, Suh RD, et al. Insights on pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a seven-patient case series. *Pulm Circ.* déc 2017;7(4):813-20.
70. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-Related Microangiopathic Hemolytic Anemia: Clinical and Laboratory Features in 168 Reported Cases. *Medicine (Baltimore).* juill 2012;91(4):195-205.
71. Lohrmann H-P. Microangiopathic Hemolytic Anemia in Metastatic Carcinoma: Report of Eight Cases. *Ann Intern Med.* 1 sept 1973;79(3):368.
72. Colman R. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol.* avr 1990;17:2-86.
73. van der Heijden M, P. Ackland S, Deveridge S. Haemolytic Uraemic Syndrome Associated with Bleomycin, Epirubicin and Cisplatin Chemotherapy: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Oncol.* janv 1998;37(1):107-9.
74. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, Ovid Technologies I. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology [Internet]. 2015 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur:

<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1514784>

75. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol.* juin 2017;30(3):347-62.
76. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, Arreola-Guerra JM, Mejía-Vilet JM, Correa-Rotter R, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy in Proliferative Lupus Nephritis: Risk Factors and Clinical Outcomes. *JCR J Clin Rheumatol.* août 2016;22(5):235-40.
77. Yu F, Tan Y, Zhao M-H. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2010;25(1):145-52.
78. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 28 août 2018;2(16):2090-4.
79. Niaz FA, Aleem A. Response to rituximab in a refractory case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* janv 2010;21(1):109-12.
80. El-Husseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP. Thrombotic Microangiopathy in Systemic Lupus Erythematosus: Efficacy of Eculizumab. *Am J Kidney Dis.* janv 2015;65(1):127-30.
81. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology.* juin 2006;48(suppl_3):iii32-5.
82. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol.* 23 oct 2018;2018:1-4.
83. Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 1 sept 2013;28(9):2246-59.
84. Saif MW, Xyla V, Makrilia N, Bliziotis I, Syrigos K. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2009;8(3):257-60.
85. Snyder H. Treatment of Cancer Chemotherapy- Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome by Protein A Immunoabsorption of Plasma. *Cancer* 1993 Mar 17;151:882-92.
86. Ballermann BJ. Endothelial cell activation. *Kidney Int.* juin 1998;53(6):1810-26.
87. Ramírez C, Olmo A, O'Valle F, Masseroli M, Aguilar M, Gómez-Morales M, et al. Role of Intrarenal Endothelin 1, Endothelin 3, and Angiotensin II Expression in Chronic Cyclosporin A Nephrotoxicity in Rats. *Nephron Exp Nephrol.* 10 mai 2000;8(3):161-72.
88. Sahin G, Akay OM, Bal C, Yalcin AU, Gulbas Z. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial and platelet function in renal transplant patients. *Clin Nephrol.* sept 2011;76(3):218-25.

89. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, McCullough JW, Ferreira VP, Cooper JE, et al. Cyclosporine Induces Endothelial Cell Release of Complement-Activating Microparticles. *J Am Soc Nephrol.* nov 2013;24(11):1849-62.
90. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E, et al. Sirolimus-Induced Thrombotic Microangiopathy is Associated with Decreased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Kidneys. *Am J Transplant.* oct 2005;5(10):2441-7.
91. Cassol CA, Williams MPA, Caza TN, Rodriguez S. Renal and pulmonary thrombotic microangiopathy triggered by proteasome-inhibitor therapy in patient with smoldering myeloma: A renal biopsy and autopsy case report. *Medicine (Baltimore).* sept 2019;98(39):e17148.
92. Melnyk AM, Solez K, Kjellstrand CM. Adult hemolytic-uremic syndrome. A review of 37 cases. *Arch Intern Med.* 23 oct 1995;155(19):2077-84.
93. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int.* juin 2017;91(6):1420-5.
94. Zhang B, Xing C, Yu X, Sun B, Zhao X, Qian J. Renal Thrombotic Microangiopathies Induced by Severe Hypertension. *Hypertens Res.* 2008;31(3):479-83.
95. Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS, et al. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr.* juin 1992;120(6):934-7.
96. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist J-F, et al. Adult-Onset Eculizumab-Resistant Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Cobalamin C Deficiency. *Am J Kidney Dis.* janv 2014;63(1):119-23.
97. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, Coagulation, Platelet Function, and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000;Volume 26(Number 03):243-54.
98. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 23 juill 2009;361(4):345-57.
99. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive Genetic Analysis of Complement and Coagulation Genes in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* janv 2014;25(1):55-64.
100. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An S-W, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. *DGKE* Variants Cause a Glomerular Microangiopathy That Mimics Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* mars 2013;24(3):377-84.
101. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in *DGKE* cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* mai 2013;45(5):531-6.
102. Hosler G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities: a review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:834-9.
103. 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.

104. 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. *Morty RE, éditeur. PLoS ONE.* 23 avr 2010;5(4):e10208.
105. Scully M, Cataland S, Coppo P, Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* févr 2017;15(2):312-22.
106. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 14 août 2014;371(7):654-66.
107. Kang E, Yoo SH, Oh D, Joo KW, Kim YS, Yoon S-S, et al. Clinical dissection of thrombotic microangiopathy. *Ann Hematol.* oct 2017;96(10):1715-26.
108. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: overview of pathogenesis (Experience of The Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989–2007). *Kidney Int.* févr 2009;75:S8-10.
109. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 Patients with Thrombotic Microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med.* 2010;49(1):7-15.
110. Coppo P. http://www.cnr-mat.fr/upload/by_document/pdf/176-compte-rendu-journee-cnr-mat-2015.pdf.
111. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 avr 2019;14(4):557-66.
112. Murer L, Zacchello G, Bianchi D, Dall'Amico R, Montini G, Andretta B, et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 2000;11(6):1132-7.
113. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation–associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 11 août 2011;118(6):1452-62.
114. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* mai 2015;29(3):191-204.
115. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.* oct 2007;40(8):709-19.
116. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E, et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juill 2005;11(7):551-7.
117. Platzbecker U, von Bonin M, Goekkurt E, Radke J, Binder M, Kiani A, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with everolimus and tacrolimus is associated with a high incidence of sinusoidal obstruction syndrome and microangiopathy: results of the EVTAC trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2009;15(1):101-8.

118. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Risk Factors and Severe Outcome in Thrombotic Microangiopathy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation*. sept 2006;82(5):638-44.
119. Biedermann BC. Vascular endothelium and graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2008;21(2):129-38.
120. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Cell Transplant: Role of GVHD in Pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2009;4(2):345-53.
121. Saultz JN, Wu HM, Cataland S. Headache prevalence following recovery from TTP and aHUS. *Ann Hematol*. sept 2015;94(9):1473-6.
122. Little DJ, Mathias LM, Page EE, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, George JN. Long-term Kidney Outcomes in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Kidney Int Rep*. nov 2017;2(6):1088-95.
123. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost*. mars 2015;13(3):380-9.
124. Bridoux F, Vrtovsnik F, NoA<<l C, Saunier P, Mougenot B, Lemaitre V, et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival. *Nephrol Dial Transplant*. 1 févr 1998;13(2):298-304.
125. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 15 août 2006;108(4):1267-79.
126. Gordon CE, Chitalia VC, Sloan JM, Salant DJ, Coleman DL, Quillen K, et al. Thrombotic Microangiopathy: A Multidisciplinary Team Approach. *Am J Kidney Dis*. nov 2017;70(5):715-21.

AUTEUR : Mathilde LEFEBVRE

TITRE : épidémiologie, présentation clinique et prise en charge des microangiopathies thrombotiques en région Midi-Pyrénées

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr. Stanislas FAGUER

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 12 Juin 2020

RESUME : INTRODUCTION : Les microangiopathies thrombotiques (MAT) constituent une entité rare et polymorphe représentant un défi diagnostique et thérapeutique en néphrologie. Elles peuvent être classées en MAT dépendante d'ADAMTS13, MAT dépendant d'une anomalie de la voie alterne du complément, MAT secondaires et MAT de mécanisme indéterminé. L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence des MAT dans l'ex-région Midi-Pyrénées, d'évaluer la répartition entre MAT primaires et secondaires, de décrire les stratégies thérapeutiques utilisées au CHU de Toulouse et de caractériser le pronostic rénal et global des patients. **PATIENS ET METHODES :** Nous avons inclus tous les patients de notre service ayant présenté une MAT entre 2010 et 2017 au CHU de Toulouse via le codage P.M.S.I. et les dosages de protéine ADAMTS13 circulante. Le diagnostic des MAT était porté sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique à une thrombopénie périphérique et/ou sur la présence de lésions histologiques de MAT. Nous avons recueilli rétrospectivement leurs données clinico-biologiques à l'inclusion, à un mois, à 3 mois et à la date des dernières nouvelles. **RESULTATS :** 139 patients ont été inclus. L'incidence des MAT dans notre cohorte était de 5 pour 100 000 habitants. 25 patients ont présenté un purpura thrombopénique thrombocytopénique, 9 patients ont présenté un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, 9 patients ont présenté un SHU associé aux shiga-toxines, 74 patients présentaient une MAT secondaire et 21 patients n'avaient aucune cause connue de MAT identifiée. Les patients ont reçu des échanges plasmatiques (65 %), un traitement par Eculizumab (20 %) ou par Rituximab (9 %), selon le mécanisme de la MAT. 29 patients sont décédés au cours du suivi et 33 patients ont présenté une insuffisance rénale terminale. Le DFG médian à la date des dernières nouvelles était mesuré à 48 mL/mn/1,73 m² [0 ; 146]. **CONCLUSION :** Les étiologies et mécanismes des MAT sont variés et leur rareté rend leur prise en charge diagnostique et thérapeutique parfois délicate. La description de leur épidémiologie, de leur profil clinique et de leur prise en charge permet l'analyse des pratiques dans notre centre sur 8 années.

Mots-Clés : Microangiopathie thrombotique, purpura thrombopénique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique atypique, syndrome hémolytique et urémique typique, survie globale et rénale

Discipline administrative : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse