Néphrologie & Thérapeutique

Il était une fois en néphrologie

Épisode 1. Conduite à tenir devant une microangiopathie thrombotique

Once upon a time in nephrology

Episode 1: Management of thrombotic microangiopathy

Simon Ville[1,2], **Pierre Delanaye**[3,4], **Christophe Mariat**[5]

[1] Institut de transplantation urologie néphrologie (ITUN), CHU Nantes, Nantes, France

[2] Centre de recherche en transplantation et immunologie UMR1064, Inserm, Université de Nantes, Nantes, France

[3] CHU Sart Tilman, Université de Liège, département de néphrologie, dialyse et transplantation, Liège, Belgique

[4] Hôpital universitaire Carémeau, département de néphrologie, dialyse et aphérèse, Nîmes, France

[5] Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, Saint-Étienne, France

@ Correspondance : S. Ville
simon.ville@chu-nantes.fr

© Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par JLE. Tous droits réservés. doi : 10.1684/ndt.2025.128

Les origines : du cas révélant la lésion élémentaire au syndrome qui en témoigne

New York, le 6 septembre 1924, une jeune femme de 16 ans sans antécédent notable, au teint « café au lait », revient d'une excursion de deux jours à Rockaway Beach. Elle se plaint subitement d'une faiblesse dans les membres supérieurs. Le 15 septembre, elle consulte au Beth Israel Hospital. L'examen est assez pauvre hormis quelques pétéchies sur le bras gauche, une pâleur et une fébricule. Le bilan biologique, auquel manque, ironie du sort, le compte des plaquettes, montre principalement une anémie hémolytique. L'urée est à 11 mg/L avec des traces d'albumine dans les urines. Enfin, une inversion de l'onde T en DIII apparaît sur l'électrocardiogramme. Elle va brutalement décéder le 20 septembre. La veille, elle était devenue hémiplégique avec concomitamment un œdème pulmonaire, puis comateuse. Le Dr Emanuel Libman (le même qui donnera plus tard son nom à l'endocardite de Libman-Sachs), conscient d'avoir été confronté à un cas inhabituel, demande au Dr Eli Moschcowitz de pratiquer une autopsie. Ce dernier est frappé par la présence de thrombi au niveau des artérioles terminales et des capillaires du muscle cardiaque. C'est cette observation qui est reprise dans le titre de la publication considérée comme inaugurale de l'histoire de la microangiopathie thrombotique (MAT) [1]. Ce qui est frappant, c'est que ce premier cas pose la première pierre du paradigme qui est encore en vigueur aujourd'hui : la MAT est une lésion anatomopathologique faite de thrombi des artérioles terminales et des capillaires. Mais l'histoire de cette jeune femme résume aussi magistralement ce qui fait la gravité de ce syndrome : lorsqu'il touche le cerveau et/ou le cœur, il peut être rapidement fatal.

Le terme de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) n'apparaîtra qu'en 1947 sous la plume de Karl Singer qui reprendra onze cas similaires, cette fois avec un dosage des plaquettes effondrées, et un douzième auquel il a été confronté [2]. Quant au terme de microangiopathie thrombotique (MAT), il n'apparaît qu'en 1952, sous la plume de William Symmers, accolé à celui d'anémie hémolytique (*Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anemia*) mais sans que soit établi un lien de causalité entre les deux [3].

En mai 1955, le pédiatre et hématologue suisse Conrad Gasser fait une communication intitulée « *Hämolytisch-urämisches Syndrom, bilaterale Nierenrindennenekrose bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien* »

Pour citer cet article : Ville S, Delanaye P, Mariat C. Il était une fois en néphrologie. Épisode 1. Conduite à tenir devant une microangiopathie thrombotique. *Nephrol Ther* 2025 ; 21 (3) : 137-142. doi : 10.1684/ndt.2025.128

dans laquelle il décrit cinq terribles cas d'enfants décédés d'insuffisance rénale aiguë associée à une anémie hémolytique et une thrombopénie [4]. De façon surprenante pour le lecteur moderne, Gasser, dans sa description princeps du syndrome hémolytique et urémique (SHU), ne fait mention ni de lésions de MAT (se limitant à la nécrose corticale) ni de schizocytes. Cela peut être lié au fait qu'il s'agissait de formes sévères, mais traduit aussi qu'en 1955, nous n'en sommes qu'au stade de la prescience selon la terminologie de Kuhn [5], des éléments émergent petit à petit, mais ne sont pas encore articulés au sein d'un paradigme qui permettra au domaine d'évoluer sur des bases solides reconnues par tous. Avant cela, en 1958, Renée Habib, néphropathologiste à l'hôpital Necker, va rapporter une autre série de 27 SHU dont 6 chez des enfants ayant survécu, et montrer que la nécrose corticale est précédée par des lésions de MAT [6].

C'est en 1962 que l'hématologue anglais John Dacie et son collaborateur Michael Brain assembleront les pièces du puzzle en faisant l'hypothèse d'une causalité entre les lésions histologiques de MAT, conséquence d'une agression endothéliale, et un syndrome biologique associant [7] :
- une anémie hémolytique avec des schizocytes (ces globules rouges fragmentés jusqu'alors décrits de différentes façons, entretenant la confusion), qu'il nomme *Microangiopathic Hemolytic Anemia* ou MAHA (en reprenant le terme de Symmers), conséquence du passage des hématies dans les microvaisseaux thrombosés. La littérature française n'a toujours pas intégré ce terme, préférant encore le terme d'hémolyse mécanique (qui a le défaut de ne pas exclure les formes liées aux valves) ;
- une thrombopénie par consommation des plaquettes lors de la constitution des microthrombi.

Le PTT et le SHU sont dès lors placés sous ce parapluie syndromique, comme probablement d'autres conditions à définir. Par la suite, sans qu'il soit possible de le dater, le terme de MAT va insidieusement prendre une dimension qui dépasse son statut de lésion anatomopathologique et rendre compte de cette entité particulière qui lie des lésions le plus souvent invisibles à leurs conséquences biologiques, facilement accessibles sur un simple frottis.

Le SHU devient atypique et les MAT secondaires

Dans les années qui suivent, le SHU va se scinder en deux. En 1975, le pédiatre américain Bernard S Kaplan décrit 83 cas survenus dans 41 familles réparties dans le monde entier. Dans la majorité des cas (27 familles), tous les enfants d'un même foyer sont atteints en même temps. En revanche, dans 14 fratries il y a un intervalle souvent long (4 ans en moyenne) entre deux cas, 68 % de ces enfants sont morts contre 19 % pour les cas groupés, qui surviennent par ailleurs dans des zones considérées comme endémiques comme l'Afrique du Sud [8]. Le terme typique va dorénavant être accolé à ces formes suspectées d'impliquer un agent environnemental, les autres cas plus rares et plus graves semblant héréditaires seront qualifiés d'atypiques.

Autour de ce noyau (PTT, SHU typique et SHU atypique), d'autres cas rentrant dans la définition maintenant bien établie de la MAT vont s'accumuler. N'appartenant pas à ce cercle fermé, ils vont être qualifiés de secondaires, aussi en raison de leur association à des contextes particuliers : hypertension dite maligne, maladie auto-immune (lupus, syndrome des antiphospholipides, sclérodermie), toxique, néoplasie, greffe d'organe solide ou allogreffe.

Le temps de la science et un paradoxe

À partir des années 1980, s'ouvre la période qui va correspondre à la description des mécanismes physiopathologiques qui concourent à l'agression endothéliale à l'origine des lésions de MAT :
- sécrétion de la shigatoxine par certaines souches d'*E. coli* pour le SHU typique en 1983 [9] ;
- dysfonction d'origine génétique, rarement acquise, de la régulation de la voie alterne du complément dans les SHU atypiques, évoquée dans un article confidentiel de 1981 [10]. En 1998, la confirmation sera largement diffusée [11] ;
- en 1998 également, deux publications simultanées révèlent la cause du PTT, à savoir le déficit le plus souvent acquis en ADAMTS13, une protéase régulant l'agrégation plaquettaire en clivant les multimères de facteur von Willebrand [12, 13].

Ces avancées ont permis l'émergence de biomarqueurs très sensibles et spécifiques : la recherche de shigatoxine pour le SHU typique et le dosage de l'activité ADAMTS13 qui est par définition abaissée dans le PTT. Ce dernier test a permis d'affiner la connaissance des caractéristiques épidémiologiques et cliniques du PTT [14]. Pour le SHU atypique, les variants pathogènes des protéines de la voie alterne du complément ont été découverts petit à petit [15].

Le paradoxe de cette période de grand progrès est qu'au tournant des années 2000, la question du diagnostic différentiel est comme effacée. En effet, l'approche thérapeutique du « tout échange plasmatique (EP) » domine l'approche étiologique. Cela s'explique par l'observation empirique, après de nombreux tâtonnements, de l'efficacité du plasma (la mortalité passant de 75 % à 20 %), et encore davantage des échanges au plasma

dans les tableaux de PTT, démontrée dans un essai randomisé qui sera largement diffusé en 1991 [16]. En absence d'alternative thérapeutique, l'indication des EP va progressivement s'étendre pour culminer dans une forme de négation de la distinction entre PTT et SHU, comme en atteste une autre publication de type *How I Treat*, publiée dans *Blood* en 2000 dans laquelle l'auteur parle du traitement de ce qu'il propose d'appeler PTT-SHU sans distinction [17].

Du tout échange à un traitement basé sur la cause

La donne va changer en 2009 avec l'introduction de l'eculizumab, un anticorps monoclonal qui cible C5, une protéine du complément essentielle à son activation terminale. Il va immédiatement montrer une très grande efficacité dans le traitement du SHU atypique [18]. Dès lors, la distinction entre PTT et SHU atypique à la phase aiguë va reprendre toute sa place. Ceci conduira à la publication en 2010 du « *French score* », issu des données de la cohorte française, établissant que, confronté à un tableau de MAT, l'association d'une thrombopénie < 30 000/mm³ et d'une créatininémie < 200 µmol/L rend le diagnostic de PTT très probable [19].

D'autres observations vont questionner le dogme du tout échange. En 2011, une épidémie de SHU typiques dus à des graines de soja germées va faire rage en Allemagne sans que les EP, alors largement pratiqués, ne puissent l'endiguer [20]. Ainsi en 2023, une nouvelle publication de *How I Treat* [21], celle à laquelle nous nous référons dans la *figure 1*, affirme que l'effet des EP dans le SHU atypique est plus que douteux, finissant ainsi de déconstruire le principe du « tout échange » pour les réserver aux cas de PTT. Le principe d'un traitement basé sur la cause a été renforcé par l'arrivée en 2016 d'un nouveau traitement ciblé, le caplacizumab, qui prévient le contact entre les polymères de facteur von Willebrand et les plaquettes, et a montré un bénéfice en complément des EP dans le traitement du PTT [22].

D'un excès à un autre ?

À ce stade, on pourrait penser que l'histoire est finie, la recherche translationnelle ayant réconcilié la cause et le traitement : l'identification d'une cause au moyen d'un biomarqueur sensible et spécifique permet de proposer un traitement ciblé hautement efficace. En d'autres termes, on traite par EP et caplacizumab uniquement si la probabilité de PTT est forte, en se basant sur le *French score* et/ou en présence de signe de gravité neurologique et/ou

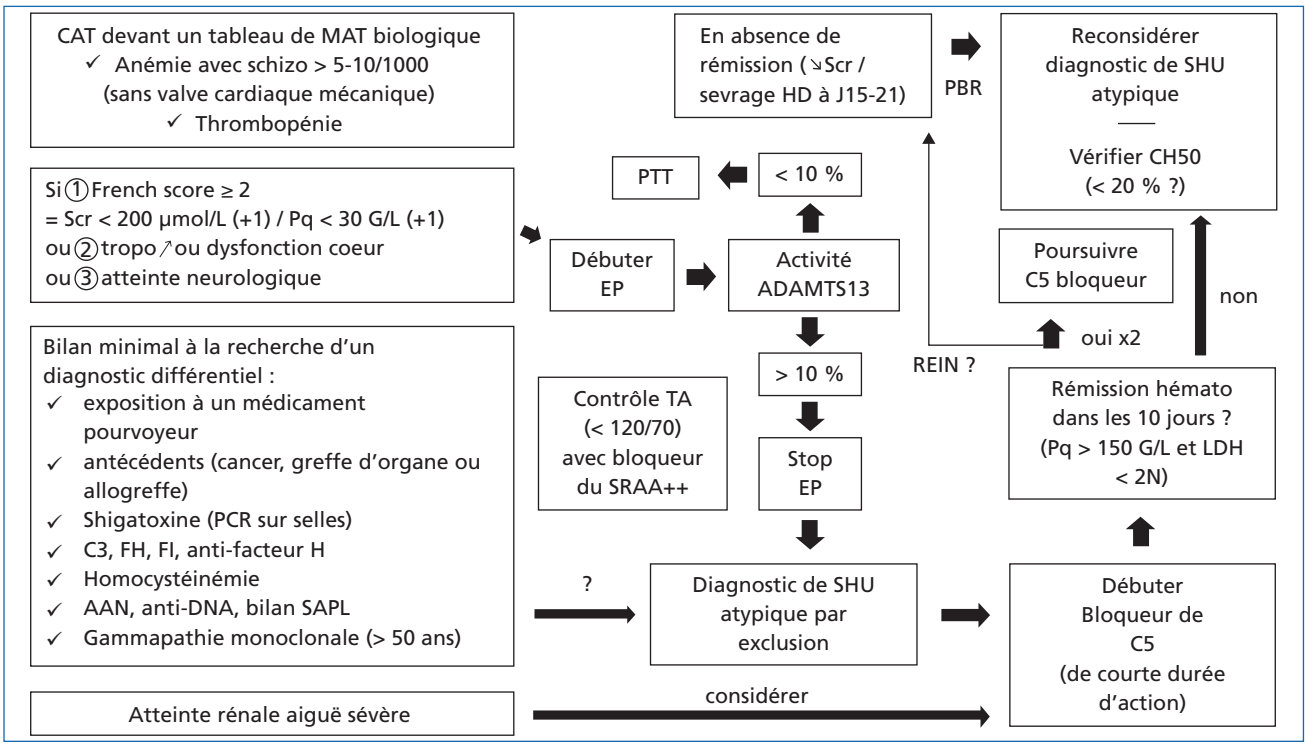

Figure 1 • Conduite à tenir devant une microangiopathie thrombotique (d'après [21]).
AAN : auto-anticorps nucléaires ; EP : échange plasmatique ; MAT : microangiopathie thrombotique ; HD : hémodialyse ; Pq : plaquettes ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; Scr : créatininémie ; ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; SRAA : système rénine angiotensine aldostérone ; TA : tension artérielle.

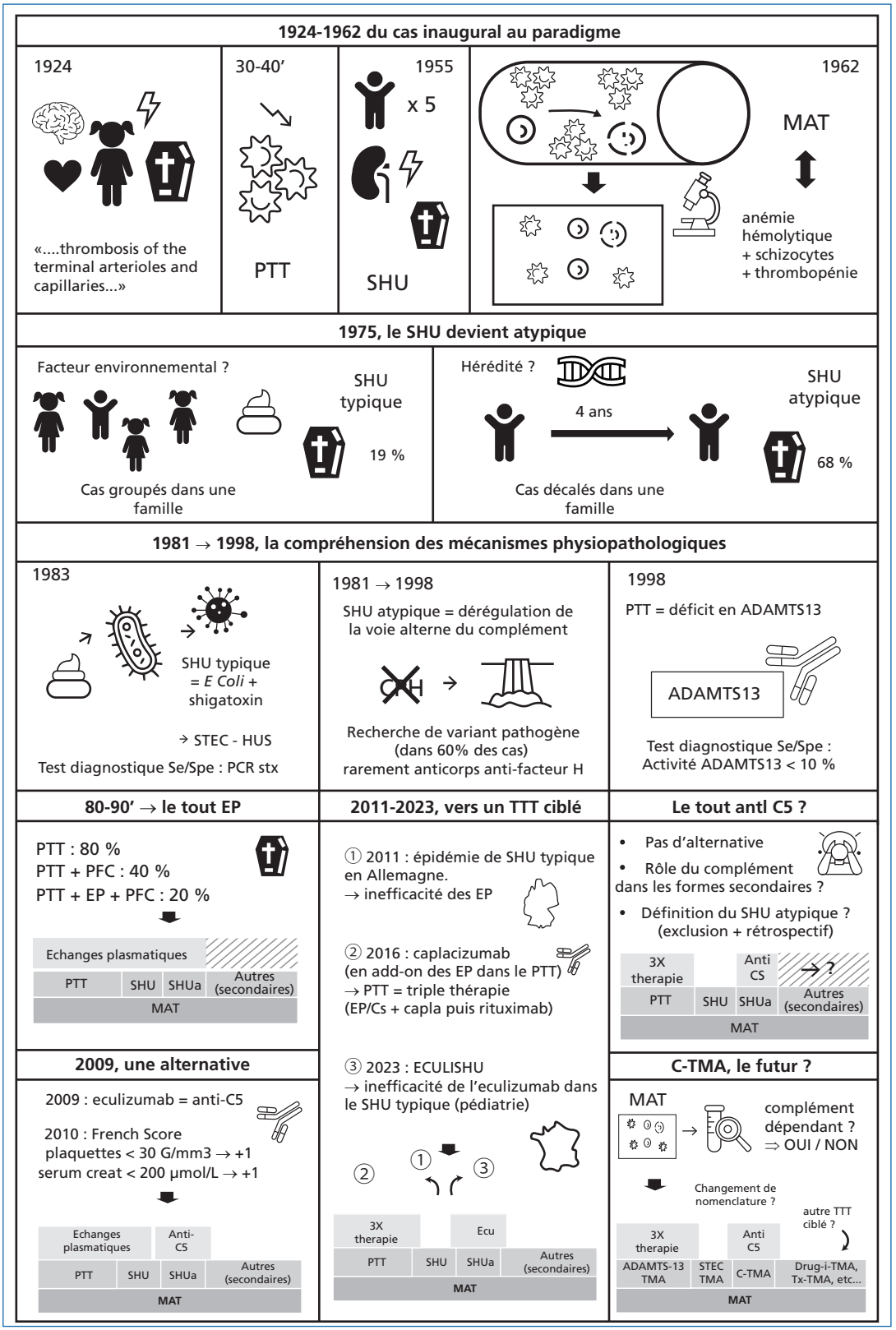

Figure 2 • L'histoire des microangiopathies thrombotiques du cas inaugural à une thérapeutique ciblée.
Cs : stéroïdes ; C-TMA : *complement-mediated thrombotic microangioapthy* (TMA) ; Drug-i-TMA : *drug-induced-TMA* ; Tx-TMA : *transplantation-related-TMA* ; EP : échange plasmatique ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PFC : plasma frais congelé ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; STEC-HUS : *Shiga-like toxin producing E. Coli Hemolytic-Uremic Syndrome*.

cardiaque, et on poursuit ce traitement en ajoutant du rituximab si l'effondrement de l'activité de l'ADAMTS13 confirme le diagnostic (et en présence d'anti-ADAMTS13). Dans le cas d'un SHU atypique, le complément est bloqué. Mais deux problèmes restent à résoudre. D'abord, comment traiter les SHU typiques et les MAT dites secondaires ? Plutôt que de s'abstenir, et en l'absence de traitement spécifique, la tentation de recourir à l'éculizumab est grande, dans une redite de la stratégie du « tout EP » des années 1990. Comme à l'époque, on peut évoquer des hypothèses physiopathologiques favorables, en faisant de l'activation du complément un élément clé de toute MAT (hors PTT). Cette dérive a en partie reculé après une étude randomisée menée par les néphropédiatres français (ECULISHU) montrant l'inefficacité de l'éculizumab dans le SHU typique [23]. Reste la question des MAT dites secondaires, qui représentent la majorité des cas chez l'adulte [24]. Ensuite, comment définir le SHU atypique ? En effet, à l'inverse de ce qui existe pour le PTT ou le SHU typique, il n'y a pas de biomarqueur diagnostique fiable du SHU atypique. Comme l'illustre la *figure 1*, le SHU atypique demeure à ce jour un diagnostic d'exclusion : c'est ce qui n'est ni un PTT, ni un SHU typique, ni une MAT secondaire. De plus, le diagnostic est rétrospectif, après évaluation de la réponse hématologique et rénale au blocage du complément. Alors que certains plaident pour une accélération du rendu de la génétique, cela ne résoudra pas le cas des 40 % de SHU atypiques sans mutation pathogène [15]. Ainsi, développer un biomarqueur prédisant le caractère complément-dépendant de la MAT, fiable et rapide, est nécessaire pour progresser.

Vers la fin du PTT et du SHU typique/atypique ?

L'avènement d'un test permettant d'identifier les MAT dépendantes de l'activation du complément pourrait être l'élément déclencheur d'une refonte de la classification des MAT qui se baserait sur le mécanisme physiopathologique à cibler. Dans cette veine, certains ont déjà débaptisé le SHU typique pour le renommer STEC-HUS (pour *Shiga-Toxin E. Coli – Hemolytic and Uremic Syndrome*). D'autres vont plus loin en parlant de STEC-TMA, alors que le SHU atypique deviendrait une C-TMA (pour *complement-mediated TMA*) et le PTT, un ADAMTS13-TMA, les formes secondaires (terme qui serait à bannir) deviendraient des *drugs-induced-TMA*, Tx-TMA (*transplant-associated*), cancer-TMA, etc. [25]. Avant de franchir ce pas, il est bon de rappeler qu'au lit du malade, ce qui permet de distinguer dans l'urgence un ADAMTS13-TMA, autrefois appelé purpura thrombotique thrombocytopénique, d'un C-TMA, longtemps considéré comme un syndrome hémolytique et urémique atypique, c'est la profondeur de la thrombopénie et la présence d'une insuffisance rénale. À bon entendeur.

Liens d'intérêts :
SV : Alexion, Novartis et CSL Vifor. Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1 • Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med* 1952 ; 13 : 567-9.

2 • Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura; hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood* 1947 ; 2 : 542-54.

3 • Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952 ; 2 : 897-903.

4 • Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955 ; 85 : 905-9.

5 • Kuhn TS. *La Structure des révolutions scientifiques*. Flammarion, 1983.

6 • Habib R, Mathieu H, Royer P. Arteriole-capillary thrombotic disease of the kidney in children. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1958 ; 3 : 891-4.

7 • Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol* 1962 ; 8 : 358-74.

8 • Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 1090-3.

9 • Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet Lond Engl* 1983 ; 1 : 619-20.

10 • Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 46 : 110-9.

11 • Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, *et al.* Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 836-44.

12 • Furlan M, Robles R, Galbusera M, *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1578-84.

13 • Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1585-94.

14 • Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017 ; 129 : 2836-46.

15 • Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* 2021 ; 17 : 543-53.

16 • Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, *et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 393-7.

17 • George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000 ; 96 : 1223-9.

18 • Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 542-4.

19 • Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, *et al.* Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS One* 2010 ; 5 : e10208.

20 • Kunzendorf U, Karch H, Werber D, Haller H. Recent outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 900-2.

21 • Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2023 ; 141 : 984-95.

22 • Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, *et al.* Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 511-22.

23 • Garnier A, Brochard K, Kwon T, *et al.* Efficacy and safety of eculizumab in pediatric patients affected by shiga toxin-related hemolytic and uremic syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2023 ; 34 : 1561-73.

24 • Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, *et al.* Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14 : 557-66.

25 • Nester CM, Feldman DL, Burwick R, *et al.* An expert discussion on the atypical hemolytic uremic syndrome nomenclature-identifying a road map to precision: a report of a National Kidney Foundation Working Group. *Kidney Int* 2024 ; 106 : 326-36.