



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude rétrospective de 60 cas de Microangiopathies Thrombotiques  
liées au cancer : Spécificités de leur présentation et de leur prise en  
charge**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2020 à 16h

au Pôle Recherche

**par Antoine DECAESTECKER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric RONDEAU**

**Madame le Docteur Marie FRIMAT**

**Monsieur le Docteur François PROVOT**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Claire CARTERY**

---

## Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# SOMMAIRE

Avertissement.....	2
Liste des abréviations :.....	6
RESUME :.....	7
INTRODUCTION GENERALE : .....	9
1. Généralités : .....	9
2. Classification des microangiopathies thrombotiques :.....	10
3. Les microangiopathies thrombotiques dites « secondaires » :.....	11
4. Les différents types de MAT survenant dans un contexte de néoplasie : .....	12
i. Les MAT liées à la chimiothérapie :.....	12
ii. Les MAT liées au cancer :.....	12
iii. Cas particulier des PTT survenant dans un contexte de cancer : .....	13
5. Rôle du système du complément dans les MAT :.....	14
i. Dysrégulation de la voie alterne du complément dans le SHU atypique :.....	14
ii. Traitement du SHU atypique (médié par le complément) :.....	15
iii. Rôle du complément dans la physiopathologie des MAT secondaires : .....	16
iv. Indications des échanges plasmatiques dans les MAT secondaires :.....	17
v. Indications de l'Eculizumab dans les MAT secondaires : .....	18
vi. Prise en charge des MAT liées au cancer :.....	19
OBJECTIFS DU PROJET : .....	20
ARTICLE SCIENTIFIQUE : .....	21
<b>Introduction</b> : .....	21
<b>Méthodes</b> : .....	24
a) <b>Schéma de l'étude</b> : .....	24
b) <b>Critères de sélection de la population</b> :.....	24
c) <b>Données recueillies</b> : .....	25
d) <b>Critères de jugement</b> :.....	26
e) <b>Analyse statistique</b> : .....	27
<b>Résultats</b> : .....	28
a) <b>Caractéristiques socio-démographiques de la population</b> :.....	28
b) <b>Caractéristiques de la néoplasie</b> :.....	28
c) <b>Présentation clinique et biologique au diagnostic de MAT</b> :.....	28
d) <b>Etude de la voie alterne du complément et de l'activité ADAMTS<sub>13</sub></b> : .....	29
e) <b>Atteinte rénale</b> :.....	30
f) <b>Prise en charge thérapeutique</b> : .....	30
g) <b>Survie en fonction du traitement</b> : .....	31

h) Rémission hématologique en fonction du traitement : .....	32
i) Rémission rénale en fonction du traitement : .....	32
<b>Discussion</b> .....	33
<b>Figures et tables</b> .....	39
DISCUSSION GENERALE : .....	45
1. Rappel des résultats : .....	45
2. Discussion des résultats et comparaison avec la littérature :.....	46
i. Concernant la présentation clinique et biologique : .....	46
ii. Concernant le taux d'ADAMTS13 :.....	48
iii. Concernant les anomalies de la voie alterne du complément :.....	49
iv. Concernant l'évolution de la MAT et de la néoplasie sous traitement : .....	50
CONCLUSION : .....	55
➤ Forces de l'étude : .....	56
➤ Limites de l'étude :.....	56
BIBLIOGRAPHIE :.....	58

## Liste des abréviations :

**Ac** : anticorps

**ADAMTS<sub>13</sub>** : « a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13 »

**BOM** : biopsie ostéomédullaire

**CAM** : complexe d'attaque membranaire

**CFH** : complement factor H

**CFHR3** : complement factor H related 3

**CIVD** : coagulation intra vasculaire disséminée

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**EP** : échanges plasmatiques

**FwV** : facteur de von willebrand

**HTIC** : hypertension intracrânienne

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**LDH** : lactate déshydrogénase

**MAT** : microangiopathie thrombotique

**MCP** : membrane cofactor protein

**PTT** : purpura thrombotique thrombocytopénique

**SHU** : syndrome hémolytique et urémique

**STEC** : shiga-toxin-producing escherichia coli

**THBD** : thrombomodulin

**TNF $\alpha$**  : tumor necrosis factors alpha

**VEGF** : vascular endothelial growth factor

**5FU** : fluorouracile

## RESUME :

**Contexte :** Les microangiopathies thrombotiques (MAT) liées au cancer sont une pathologie rare, avec des caractéristiques différentes du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et du syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique. Le pronostic de cette pathologie est sombre, et le traitement classique repose sur une chimiothérapie initiée en urgence. Les données sur l'efficacité des échanges plasmatiques (EP) et de l'Eculizumab dans cette pathologie sont peu nombreuses, ainsi que celles sur la fréquence des mutations de la voie alterne du complément.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique compilant toutes les MAT liées au cancer à l'exclusion de celles liées à la chimiothérapie et à la greffe de cellules souches entre janvier 2008 et décembre 2019. 4 groupes ont été constitués en fonction du traitement introduit : absence de traitement, EP seuls, chimiothérapie avec ou sans EP, et Eculizumab avec ou sans chimiothérapie et EP (« N », « P », « C+P » et « E+C+P » respectivement). Les données concernant les caractéristiques cliniques et biologiques de cette entité, la rémission rénale et hématologique et la survie en fonction du traitement, ainsi que l'étude de la voie alterne du complément ont été recueillies.

**Résultats :** Les données de 60 patients présentant une MAT liée au cancer ont été analysées, dont 20 cas survenant lors d'une récurrence de cancer. La MAT survenait principalement dans des cas de néoplasie métastasée. Une atteinte pulmonaire, neurologique, des douleurs osseuses et une CIVD étaient fréquemment retrouvées (respectivement dans 57,6%, 49,2%, 30,5% et 55,9% des cas). Une insuffisance rénale aiguë (IRA) était retrouvée dans 48% des cas.

On ne retrouvait pas d'anomalies quantitatives lors de l'étude des protéines de la voie alterne du complément chez les 16 patients analysés.

La chimiothérapie améliorait la survie de manière significative. L'Eculizumab n'apportait pas de bénéfice comparé à la chimiothérapie seule sur la survie globale et la rémission hématologique. La rémission rénale semblait meilleure et plus rapide sous Eculizumab, de manière non significative.

**Conclusion** : Nous rapportons la plus grande série de cas de MAT liées au cancer depuis l'utilisation de l'Eculizumab. La physiopathologie de ces MAT secondaires ne semble pas médiée par le complément. La chimiothérapie améliore significativement la survie, mais le pronostic reste sombre avec une médiane de survie de 27 jours [8,5 ;95,5]. La place de l'Eculizumab dans la prise en charge reste à définir notamment dans les cas avec atteinte rénale.



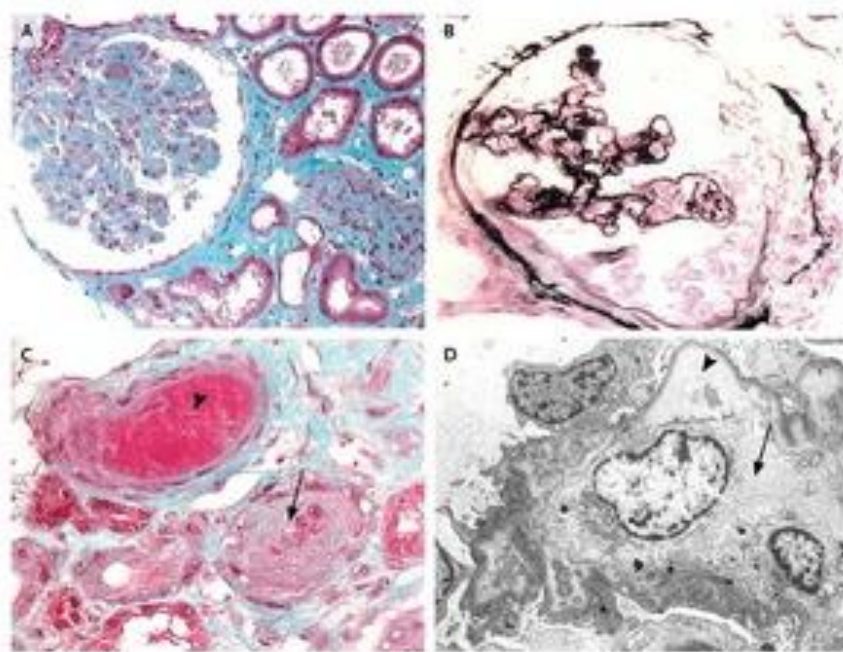
# INTRODUCTION GENERALE :

## 1. Généralités :

Le terme d'anémie hémolytique microangiopathique est utilisé pour la première fois par *Brain et al* en 1962<sup>1</sup>. Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) regroupe des pathologies distinctes caractérisées par la présence d'une anémie hémolytique mécanique (haptoglobine effondrée, LDH élevé, bilirubine libre élevée, présence de schizocytes), d'une thrombopénie, et d'une défaillance d'organe (principalement rénale, neurologique et cardiaque<sup>2</sup>). Le bilan de coagulation est classiquement normal, sans critères de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Sur le plan histologique, la MAT est caractérisée par la présence de microthrombi obstruant la lumière des petits vaisseaux (**Figure 1**)<sup>3</sup>.

Le syndrome de MAT est une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital et nécessitant un diagnostic et une prise en charge rapide<sup>4</sup>. Des progrès constants ont été effectués dans leur compréhension et leur traitement. Ainsi, la mortalité du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) était de 90% en l'absence de traitement, et le pronostic s'est considérablement amélioré depuis l'utilisation des échanges plasmatiques (EP), avec une mortalité passée de 90% à 21% à 6 mois<sup>5</sup>, du Rituximab avec une diminution du taux de rechutes de 55% à 11% à 2 ans<sup>6,7,8</sup>, et du Caplacizumab depuis 2018. Cet anticorps anti-facteur de Willebrand (FvW) va inhiber l'interaction du FvW avec les plaquettes, et va permettre une diminution du nombre de récurrence de 67% comparé au placebo, et une réduction significative de 74% d'un critère composite comprenant le nombre de décès, d'exacerbations et d'événements thrombo-emboliques<sup>9</sup>. Le syndrome hémolytique et urémique médié par le complément (SHU atypique) a également vu de grandes avancées dans sa

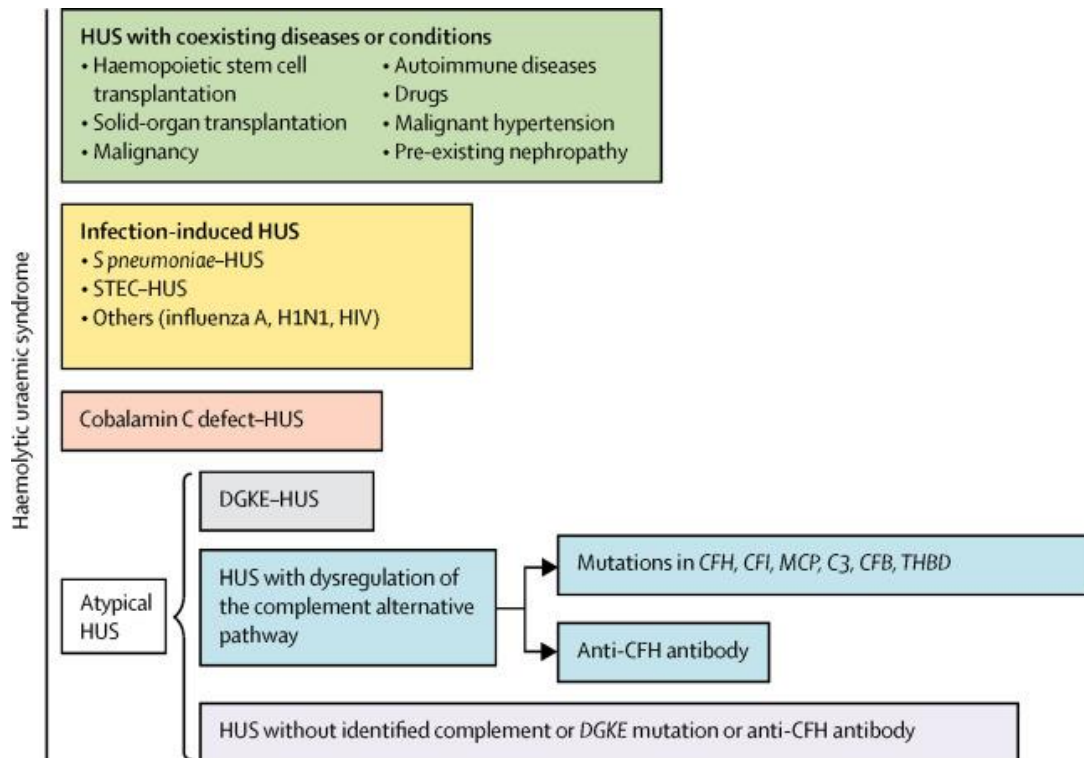
compréhension et sa prise en charge, avec l'utilisation notamment de l'Eculizumab. A l'inverse, des questions subsistent toujours sur la prise en charge des MAT secondaires, et notamment des MAT liées au cancer.



**Figure 1** : Exemple de lésions histologiques de MAT<sup>3</sup>

## 2. Classification des microangiopathies thrombotiques :

On distingue historiquement le PTT ou maladie de Moschowitz, lié à un déficit constitutionnel ou acquis de l'ADAMTS<sub>13</sub> et caractérisé par une atteinte principalement neurologique et une thrombopénie sévère, et le SHU caractérisé par une atteinte principalement rénale. Le terme SHU comprend plusieurs formes de MAT, très hétérogènes. Les classifications récentes distinguent le SHU typique à Shiga toxine, le SHU lié à un défaut de cobalamine C, le SHU atypique médié par le complément, résultant d'une dysrégulation de la voie alterne du complément, et les SHU ou MAT dits secondaires (**Figure 2**)<sup>3,10</sup>. Cette dernière catégorie comprend les MAT associées au cancer, aux drogues, à la transplantation d'organe solide, à la greffe de cellules souches, aux maladies de système ou aux infections.



**Figure 2 :** 2016 International Haemolytic Uraemic Syndrome Group Classification<sup>10</sup>

### 3. Les microangiopathies thrombotiques dites « secondaires » :

Le groupe des MAT secondaires est particulièrement hétérogène quant aux mécanismes conduisant à la lésion endothéliale et au pronostic<sup>11</sup>, et peu étudié en comparaison du SHU atypique, du PTT et du SHU typique à Shigatoxine, alors qu'il représente la majorité des cas de MAT notamment chez l'adulte. Dans une étude rétrospective multicentrique française incluant les MAT survenues entre 2009 et 2016, 94% des 564 cas étaient des MAT secondaires. On retrouvait au cours de ces MAT secondaires la présence d'une néoplasie dans 19% des cas, mais l'étiologie de la MAT était plurifactorielle dans 57% des cas (infection, sepsis, néoplasie)<sup>12</sup>.

#### 4. Les différents types de MAT survenant dans un contexte de néoplasie :

La MAT représente jusqu'à 15% des causes d'IRA en oncologie, en augmentation principalement depuis l'introduction des anti angiogéniques<sup>13,14</sup>. Le diagnostic peut être retardé chez des patients présentant une néoplasie souvent à un stade métastasé. En effet, l'anémie et la thrombopénie peuvent relever de plusieurs mécanismes autre que la MAT, notamment la toxicité de la chimiothérapie, l'envahissement médullaire<sup>15</sup>.

##### i. Les MAT liées à la chimiothérapie :

La MAT peut être iatrogène, avec un mécanisme dose dépendant notamment sous chimiothérapie par Mitomycine ou Gemcitabine. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé mais repose probablement sur une toxicité directe endothéliale, et sur une diminution des prostaglandines. L'atteinte rénale est souvent au premier plan, avec un pronostic rénal défavorable<sup>16</sup>. La MAT survenant sous anti-vascular endothelium growth factor (anti-VEGF) ne dépend pas de la dose administrée, et est généralement réversible à l'arrêt du traitement<sup>14</sup>. D'autres molécules utilisées comme traitement des néoplasies solides ou des hémopathies peuvent être pourvoyeuses de MAT telles que la Cisplatine, les inhibiteurs de tyrosine kinase (Imatinib, Dasatinib)<sup>4</sup>.

##### ii. Les MAT liées au cancer :

De manière moins fréquente, la MAT peut être imputable directement à la néoplasie. Son incidence est estimée entre 0,25 à 0,45 personne par million d'habitant mais est probablement sous évaluée<sup>15,17</sup>. La physiopathologie de ces MAT liées au cancer est complexe, en partie due aux micro-embolies métastatiques obstruant les petits vaisseaux. D'autres mécanismes sont décrits comme la sécrétion de mucines

par les adénocarcinomes, qui favorisent l'expression de protéines pro coagulantes à la surface des plaquettes et des leucocytes<sup>4</sup>, ainsi que par la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le tumor necrosis factor alpha (TNFa) par les cellules tumorales<sup>18</sup>.

En 2009, une série issue du registre français des microangiopathies thrombotiques avait rapporté 20 patients présentant une MAT secondaire liée au cancer, et détaillé leurs caractéristiques cliniques et biologiques, en les comparant à des SHU médiés par le complément<sup>18</sup>. Cette étude soulignait une présentation différente, avec la présence de stigmates de CIVD, une atteinte rénale moins sévère et à l'inverse une atteinte neurologique plus fréquente chez les patients ayant un cancer. Une publication américaine datant de 2012 rapportait tous les cas de MAT secondaires à un cancer solide ou à une hémopathie, publiés dans la littérature médicale<sup>17</sup>. Là encore, ce travail soulignait la présentation atypique de la MAT, ne ressemblant ni à un PTT ni à un SHU atypique, avec notamment des stigmates de CIVD. Le traitement par échanges plasmatiques semblait peu efficace, contrairement à la mise en œuvre précoce d'une chimiothérapie.

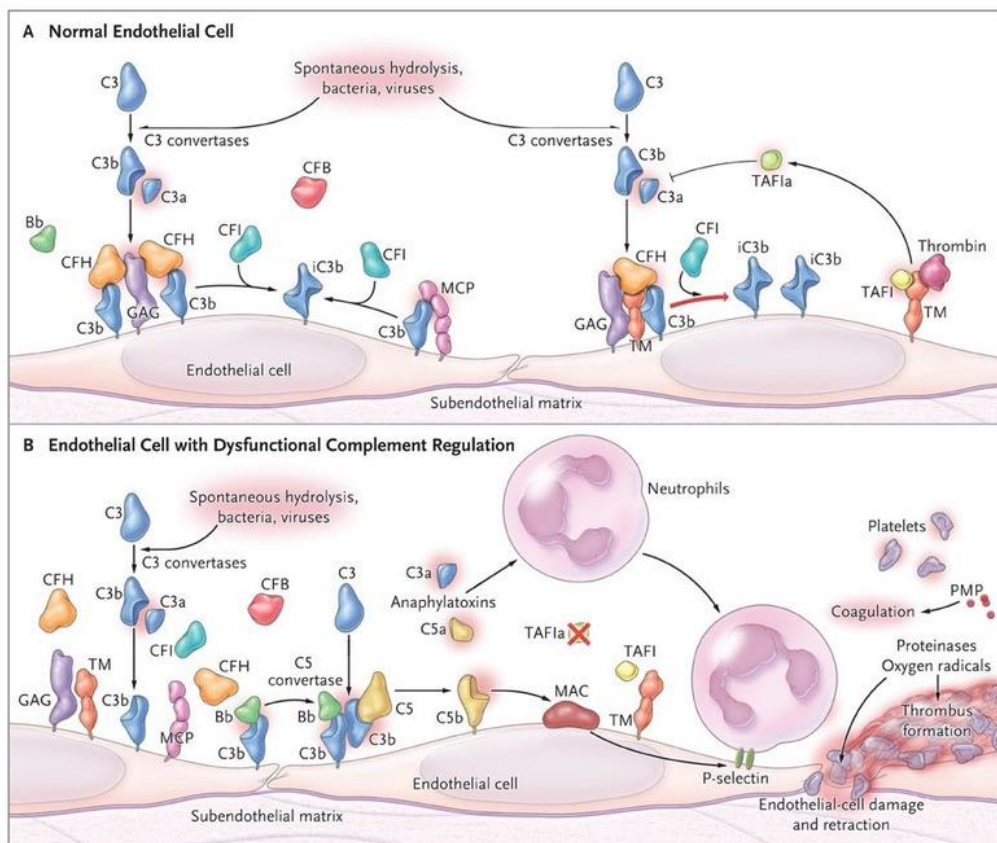
### iii. Cas particulier des PTT survenant dans un contexte de cancer :

Dans la majorité des cas rapportés dans la littérature, les MAT liées au cancer ne répondent pas aux critères d'un PTT<sup>17,18</sup>. Cependant, il est rapporté de rares cas de PTT acquis survenant dans un contexte de cancer, avec la présence d'une activité ADAMTS<sub>13</sub> effondrée, associée ou non à la présence d'Anticorps<sup>18,19</sup>. Leur présentation et leur pronostic ne semblaient pas différer des autres MAT liées au cancer.

## 5. Rôle du système du complément dans les MAT :

### i. Dysrégulation de la voie alterne du complément dans le SHU atypique :

Le système du complément est constitué de plusieurs protéines plasmatiques et membranaires qui ont un rôle primordial dans l'immunité innée et la défense contre les micro-organismes. On retrouve 3 voies d'activation, à savoir la voie classique, la voie des lectines, et la voie alterne, qui vont aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (CAM)<sup>20,21</sup>. Des mutations de cette voie alterne du complément vont conduire à son activation disproportionnée, à l'agression endothéliale et aux lésions de MAT (**Figure 3**)<sup>3</sup>.



**Figure 3 : Dysrégulations de la voie alterne du complément**<sup>3</sup>

Les mutations peuvent tout d'abord survenir au niveau des facteurs de régulation de la voie alterne du complément. Ainsi, plus de 80 mutations sont identifiées au niveau des gènes codant pour le facteur H, impliquées dans 10 à 45% des formes de

SHU atypique. Des Acs anti-Facteur H sont retrouvés dans 6 à 10% des SHU atypiques. Une mutation au niveau du membran cofactor protein (MCP) est décrite dans 10 à 15% des cas de SHU atypique. Des mutations du Facteur I sont retrouvées dans 4 à 10% des cas. Enfin, des mutations gain de fonction sont également retrouvées, au niveau du Facteur B dans 1 à 2 %, du C3 dans 4 à 10% des cas, et au niveau de la thrombomoduline (THBD) dans 5% des cas. La présence d'une mutation va conférer une prédisposition à développer la maladie, mais la pénétrance est variable (40 à 50% des cas). Environ 5% des patients ont plusieurs mutations retrouvées et moins de 20% des cas sont familiaux<sup>3,10,22</sup>.

#### ii. Traitement du SHU atypique (médié par le complément) :

Jusqu'en 2011 et l'autorisation de mise sur le marché de l'Eculizumab, la prise en charge du SHU atypique reposait notamment sur les EP, en s'appuyant sur les résultats de cette technique dans le traitement du PTT. Cependant, dans cette indication, l'efficacité des échanges plasmatiques est très variable notamment en fonction de la mutation en cause. Malgré des cas décrits de rémission hématologique, 36% des enfants et 64% des adultes développaient une insuffisance rénale terminale ou un décès dans les 5 ans suivant le diagnostic<sup>10,23</sup>.

L'identification du rôle de la dysrégulation de la voie alterne du complément et la mise sur le marché de l'Eculizumab, un inhibiteur de C5 empêchant la formation du CAM, a transformé la prise en charge du SHU atypique. Ainsi, on observe selon les études un sevrage des échanges plasmatiques jusqu'à 88% à 100% des cas, un sevrage de la dialyse jusqu'à 80% des cas<sup>23,24</sup>. Cette molécule a montré son efficacité sur le long terme, puisqu'après un suivi de 46 mois effectué chez 86 patients, le DFG moyen passait de 30,4 à 73,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (8% de patients en dialyse contre 40,7% avant

la première injection d'Eculizumab). Les effets indésirables sont rares, avec 4 cas de méningite à méningocoque sans nécessité d'arrêt du traitement, et 3 décès sur cette période, dont aucun ne semblait imputable directement à l'Eculizumab<sup>23</sup>.

### iii. Rôle du complément dans la physiopathologie des MAT secondaires :

Actuellement, lorsque l'on s'intéresse aux MAT, l'une des principales questions est celle concernant le rôle du complément dans la physiopathologie des MAT secondaires. Dans une cohorte de 110 patients présentant un SHU secondaire (à des médicaments dans 29% des cas, des maladies auto-immunes dans 24% des cas, des infections dans 17% des cas, des cancers dans 10% des cas, des glomérulopathies dans 9% des cas, des transplantations d'organes solides dans 8% des cas, et des pancréatites dans 3% des cas), la fréquence des mutations des gènes du complément était identique à celle que l'on retrouve dans la population générale. Cependant, on retrouvait une diminution du C3 dans 15% des cas pouvant traduire une activation transitoire de la voie alterne du complément participant à entretenir les lésions endothéliales<sup>11</sup>.

D'autres études émettent l'hypothèse que l'activation de la voie alterne du complément aurait un rôle dans différents types de MAT. Ainsi, une activation du complément a été retrouvée dans le SHU typique à Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (SHU à STEC). La Shigatoxine up-régule la P-selectine, qui active la voie alterne du complément, avec une diminution sanguine du C3 et une augmentation des taux de C5b-9<sup>25</sup>. Dans le PTT, on retrouve dans certains cas des dépôts de C3 et de C5b-9 au niveau des cellules endothéliales, témoignant également d'une activation de la voie alterne du complément<sup>26</sup>. D'autres mécanismes sont décrits, notamment dans les MAT secondaires à la chimiothérapie. Les cellules endothéliales exposées aux anti-



calcineurines vont ainsi relarguer des microparticules pouvant activer la voie alterne du complément<sup>27</sup>. De même, dans les MAT à la Gemcitabine, on peut retrouver des dépôts de C3 au niveau artériolaire et glomérulaire<sup>28</sup>. Dans une cohorte de 120 patients présentant une MAT à la Gemcitabine, on retrouvait une consommation de la voie alterne du complément dans 20% des cas, malgré l'absence de mutations<sup>16</sup>. Enfin, l'augmentation du taux de thrombine dans certains cancers pourrait activer le complément notamment en conduisant au clivage de C5 et à la formation du CAM<sup>29</sup>. De rares mutations du facteur H sont décrites dans des MAT liées à la chimiothérapie, alors que la fréquence des mutations dans les MAT liées au cancer est inconnue<sup>22</sup>. Ainsi, dans la prise en charge des MAT secondaires, l'indication des échanges plasmatiques et de l'Eculizumab reste encore mal définie.

#### iv. Indications des échanges plasmatiques dans les MAT secondaires :

De même que dans le SHU médié par le complément, l'efficacité des échanges plasmatiques dans la prise en charge des MAT secondaires n'est pas démontrée. Le rôle des EP est d'éliminer un anticorps ou une protéine pathologique du plasma ou d'apporter des protéines anormales ou absentes chez le receveur par l'administration de plasma frais congelé. L'American society for Apheresis (ASFA) n'émet pas de recommandation concernant l'utilisation des EP dans la prise en charge des MAT liées au cancer<sup>30,31</sup>. De plus, cette technique n'est pas sans risque, et dans une cohorte de 206 patients traités par EP pour un PTT prouvé, on retrouvait 5 décès liés à des complications des EP, et 53 autres complications non fatales<sup>32</sup>.

Dans une revue de la littérature rapportant tous les cas de MAT à la Gemcitabine, on observait davantage de récupération dans le groupe n'ayant pas bénéficié d'échanges plasmatiques<sup>33</sup>. De plus, dans une cohorte de 320 patients présentant une MAT, traités

initialement comme des PTT, la réponse hématologique aux échanges plasmatiques n'était que de 10% dans les cas qui s'avéraient finalement liés au cancer<sup>32</sup>. On rapporte plusieurs cas d'évolution rapidement défavorable de MAT liées au cancer prises en charge par EP<sup>34,35,36</sup>. A l'inverse, de rares cas de rémission de MAT liées au cancer sous EP sont également rapportés, avec une rechute à l'arrêt des EP<sup>37</sup>.

#### v. Indications de l'Eculizumab dans les MAT secondaires :

Les résultats concernant l'utilisation de l'Eculizumab dans les MAT secondaires sont peu nombreux et parfois contradictoires. Dans une cohorte de 110 MAT secondaires, dont 11 cas de MAT liées au cancer, on ne retrouvait pas de différence significative en termes de rémission rénale entre les patients traités ou non par Eculizumab, mais une présentation rénale initiale plus sévère dans le groupe Eculizumab, pouvant suggérer un bénéfice<sup>11</sup>. Des cas de MAT à la Gemcitabine résistantes aux échanges plasmatiques et répondant à l'Eculizumab sont également décrits parfois après la réalisation d'une dose unique d'Eculizumab<sup>15,38</sup>. De plus, certains patients ne répondant pas à la plasmaphérèse dans des cas de PTT et de SHU à STEC ont répondu à l'Eculizumab<sup>25,26</sup>. Dans une cohorte rétrospective de 29 patients présentant une MAT secondaire (dont 15 secondaires à des médicaments, 8 à une maladie de système, 2 survenant en post-partum, 2 liées à un cancer, 1 cas survenant lors d'un rejet aigu humoral, et 1 cas dans un contexte de lymphangiectasies intestinales) d'évolution défavorable sous échanges plasmatiques, l'Eculizumab permettait une rémission de la MAT chez 68% des patients, alors même que l'étude de la voie alterne du complément ne retrouvait que 2 cas de variants pathogènes<sup>27</sup>.

Enfin, une étude rapporte 2 cas de patients adressés pour MAT avec IRA. On retrouvait la présence de mutations de la voie alterne du complément, avec un variant CFH dans le premier cas et CFHR3 dans le 2eme cas. Les deux patients présentaient une rémission hématologique et rénale sous Eculizumab. L'évolution était ensuite marquée par la découverte d'une néoplasie pulmonaire chez le premier patient à 4 mois du début du traitement, et d'une leucémie aiguë myéloïde chez le deuxième patient après 3 mois de traitement<sup>39</sup>. De rares cas de mutations retrouvées lors de MAT survenant au cours de la prise en charge d'un cancer, avec une réponse à l'Eculizumab, sont rapportés dans la littérature<sup>40</sup>.

#### vi. Prise en charge des MAT liées au cancer :

Le traitement des MAT secondaires, et notamment des MAT liées au cancer reste donc mal codifié, avec des prises en charge parfois très hétérogènes notamment concernant l'utilisation des EP et de l'Eculizumab. La chimiothérapie est le seul traitement qui semble améliorer la survie des patients présentant une MAT liée au cancer, avec cependant une médiane de survie qui reste faible (de 4 et 6 mois contre 15 jours dans le groupe ne recevant pas de traitement)<sup>17,18,35,41</sup>.

Le délai pour établir le diagnostic de cancer semble être capital afin d'introduire une chimiothérapie en urgence, ce qui n'est pas toujours aisé en pratique. En effet, dans l'*Oklahoma Registry*, on ne retrouvait pas de différence en termes de sévérité initiale, d'atteinte neurologique et rénale, et du taux de plaquettes entre les patients présentant une MAT dite primitive ou une MAT liée au cancer, qui auraient permis d'orienter le diagnostic<sup>32</sup>. De plus, dans de nombreux cas, le cancer n'est pas connu lors de la présentation initiale<sup>17,18</sup>. Compte-tenu de ces éléments, nous avons souhaité réaliser

une étude colligeant les cas de MAT liées au cancer et leur traitement, à l'ère de l'Eculizumab.

## OBJECTIFS DU PROJET :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale, l'obtention d'une rémission rénale et hématologique en fonction des différents traitements, à savoir les EP, la chimiothérapie et l'Eculizumab.

Les objectifs secondaires étaient l'étude des facteurs de régulation de la voie alterne du complément et la réalisation, compte tenu de la rareté des données, d'une description précise des caractéristiques cliniques et biologiques des MAT liées au cancer.

Les résultats de ce travail vous sont présentés sous la forme d'un article scientifique, actuellement en cours de traduction.

## ARTICLE SCIENTIFIQUE :

### **Titre 'Etude rétrospective de 60 cas de Microangiopathies Thrombotiques liées au cancer : Spécificités de leur présentation et de leur prise en charge'**

#### **Auteurs :**

Antoine Decaestecker, Aghilès Hamroun, François Provôt, Véronique Fremeaux-Bacchi, Claire Cartery

#### **Introduction :**

Le terme d'anémie hémolytique microangiopathique est utilisé pour la première fois par *Brain et al* en 1962<sup>1</sup>. Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) regroupe des pathologies distinctes caractérisées par la présence d'une anémie hémolytique mécanique (haptoglobine effondrée, LDH élevé, bilirubine libre élevée, présence de schizocytes), d'une thrombopénie, et d'une défaillance d'organe (principalement rénale, neurologique et cardiaque<sup>2</sup>). Sur le plan histologique, la MAT est caractérisée par la présence de microthrombi obstruant la lumière des petits vaisseaux<sup>3</sup>. Le syndrome de MAT est une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital<sup>4</sup>. On distingue historiquement le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), lié à un déficit constitutionnel ou acquis de l'ADAMTS<sub>13</sub> et caractérisé par une atteinte principalement neurologique et une thrombopénie sévère, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) caractérisé par une atteinte principalement rénale. Le terme SHU comprend plusieurs formes de MAT, très hétérogènes. Les classifications récentes distinguent le SHU typique à Shiga toxine, le SHU lié à un défaut de cobalamine C, le SHU atypique médié par le complément, et les SHU ou MAT dits secondaires<sup>3,10</sup>. Cette dernière catégorie, qui comprend les MAT associées au cancer, aux drogues, à la transplantation d'organe solide, à la greffe

de cellules souches, aux maladies de système ou aux infections, est la plus fréquemment retrouvée chez l'adulte mais la moins étudiée<sup>11,12</sup>. La MAT liée au cancer est rare, mais probablement sous évaluée<sup>15,17</sup> et sa physiopathologie est complexe et mal connue, en partie due aux micro-embolies métastatiques obstruant les petits vaisseaux<sup>4,18</sup>.

Actuellement, lorsque l'on s'intéresse aux MAT, l'une des principales questions est celle concernant le rôle du complément dans la physiopathologie des MAT secondaires<sup>11,25,26,27,28</sup>. On peut notamment retrouver une consommation de la voie alterne du complément jusqu'à 20% des cas dans des cohortes de MAT secondaires, malgré l'absence de mutations<sup>16</sup>. La fréquence des mutations dans les MAT liées au cancer est inconnue<sup>22</sup>. Alors que des progrès constants ont été effectués dans la compréhension et le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (échanges plasmatiques (EP)<sup>5</sup>, Rituximab<sup>6,7,8</sup>, Caplacizumab<sup>9</sup>) et du SHU atypique (Eculizumab<sup>23,24</sup>), la prise en charge des MAT secondaires est mal codifiée. Ainsi, notamment pour les MAT liées au cancer, la place des échanges plasmatiques<sup>17,18</sup> et de l'Eculizumab<sup>11,15,38,27</sup> reste débattue. La chimiothérapie est le seul traitement qui semble améliorer la survie des patients présentant une MAT liée au cancer, avec cependant une médiane de survie qui reste faible (de 4 et 6 mois contre 15 jours dans le groupe ne recevant pas de traitement)<sup>17,18,35,41</sup>. Le délai pour établir le diagnostic de cancer semble être capital afin d'introduire une chimiothérapie en urgence, ce qui n'est pas toujours aisé en pratique d'autant que dans de nombreux cas, le cancer n'est pas connu lors de la présentation initiale<sup>17,18,32</sup>.

Compte-tenu de ces éléments, nous avons souhaité réaliser une étude colligeant les cas de MAT liées au cancer à l'ère de l'Eculizumab, à l'exclusion des cas secondaires à la chimiothérapie dont le mécanisme est probablement différent. L'objectif principal

de l'étude était d'évaluer la survie globale, l'obtention d'une rémission rénale et hématologique en fonction des différents traitements reçus, à savoir les EP, la chimiothérapie et l'Eculizumab. Les objectifs secondaires étaient l'étude des facteurs de régulation de la voie alterne du complément et la réalisation, compte tenu de la rareté des données, d'une description précise des caractéristiques cliniques et biologiques des MAT liées au cancer.

## **Méthodes :**

### **a) Schéma de l'étude :**

Nous avons donc mené une étude observationnelle rétrospective multicentrique rapportant les cas de MAT secondaires à un cancer, en excluant ceux liés à la chimiothérapie et à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, recueillis par le biais des bases de données existantes et un appel aux réseaux via le French Intensive Care Renal Network (FIRN) et la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT). Le recueil se limitait aux cas survenus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2019.

### **b) Critères de sélection de la population :**

Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur à 18 ans, un diagnostic de MAT défini par la présence d'au moins deux critères parmi une microangiopathie thrombotique avec un test de Coombs négatif et la présence de schizocytes, une thrombopénie (plaquettes < 150000/mm<sup>3</sup>), et une atteinte d'organe de la MAT (atteinte rénale, neurologique)<sup>16</sup>. Le diagnostic de cancer reposait sur les données cliniques, biologiques et radiologiques, confirmé par des données histologiques sur une biopsie d'organe ou une biopsie ostéo-médullaire.

Nous avons exclu les MAT liées au sepsis. Les autres causes de MAT étaient exclues par un bilan exhaustif, laissé à l'appréciation du clinicien (bilan virologique, bilan auto-immun, dosage de l'ADAMTS<sub>13</sub>, dosage du complément). Au vu des données de la littérature concernant le délai de survenue de la MAT sous chimiothérapie, nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie pourvoyeuse de MAT dans les 4 mois précédant les premiers signes de MAT<sup>17,28</sup>. Nous



avons également exclu les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>42</sup>. La présence d'une CIVD n'était pas un critère d'exclusion.

Nous avons exclu de l'analyse un patient présentant un PTT acquis paranéoplasique avec anticorps survenant au cours d'une néoplasie de prostate, celui-ci ayant bénéficié d'un traitement par Rituximab permettant une rémission hématologique.

### **c) Données recueillies :**

Des données socio-démographiques telles que l'âge, le sexe, les antécédents médicaux ont été recueillies. Les caractéristiques de la néoplasie (type, extension, délai et modalités diagnostiques, primo-diagnostic ou rechute) étaient rapportées.

Les données biologiques au diagnostic étudiées étaient l'hémoglobine, le taux de réticulocytes, le taux de plaquettes, le TP, les D-dimères, le fibrinogène, les schizocytes, le taux de LDH, l'haptoglobine, la créatininémie, le dosage de l'activité de l'ADAMTS<sub>13</sub>, le dosage du complément. L'insuffisance rénale aiguë et son stade étaient définis selon la classification KDIGO 2012<sup>43</sup>. La CIVD ne pouvait pas dans ce contexte être définie selon les critères ISTH<sup>44</sup> prenant en compte le taux de plaquettes (diminué dans la MAT) et les produits de dégradation de la fibrine (souvent élevés dans ce contexte de néoplasie). La CIVD était donc définie par la présence d'un fibrinogène diminué inférieur à 1 g/L, et la présence d'une diminution du TP inférieur à 70%<sup>17</sup>. L'étude des facteurs de dégradation (facteur B, C3 et C4) et de régulation (facteur H, I et MCP) de la voie alterne du complément a également été réalisée.

On rapportait les différentes atteintes d'organes au diagnostic (neurologique, pulmonaire, cardiaque et rénale). L'atteinte neurologique comprenait la présence d'une confusion, de convulsions, de signes d'hypertension intracrânienne (HTIC), de coma ou d'accident vasculaire cérébral à l'imagerie. L'atteinte cardiaque comprenait

une majoration significative des troponines, la présence d'une souffrance myocardique décelée à l'ETT ou à l'ECG, ainsi que la survenue d'un œdème aigue pulmonaire (OAP). L'atteinte pulmonaire comprenait la présence d'une dyspnée, d'une insuffisance respiratoire aigüe, ou d'images d'atteinte pulmonaire retrouvées sur la radiographie de thorax ou le scanner. L'atteinte osseuse comprenait la présence de douleurs et la survenue de fractures.

Les traitements reçus pour la MAT et le cancer étaient analysés : chimiothérapie (type et délai d'initiation), corticoïdes, échanges plasmatiques (délai d'initiation et nombre d'échanges), Eculizumab (délai d'initiation et nombre de cures). Une seule patiente était perdue de vue en cours de traitement.

#### **d) Critères de jugement :**

Les patients étaient analysés en 4 groupes selon le traitement reçu : groupe « **N** » (aucun traitement), groupe « **P** » (échanges plasmatiques seuls), groupe « **C+P** » (chimiothérapie, accompagnée ou non d'EP), et enfin le groupe « **E+C+P** » (Eculizumab, qu'il soit accompagné ou non d'une chimiothérapie et d'EP).

Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'une rémission hématologique, définie par un taux de plaquettes supérieur à 150 G/L sur deux prélèvements consécutifs<sup>33,45</sup>, et la survenue d'une rémission rénale chez les patients présentant une atteinte rénale au diagnostic, définie par l'amélioration de 25% du taux de créatininémie comparé à la valeur la plus élevée, ou par le sevrage de la dialyse<sup>33</sup>.

### **e) Analyse statistique :**

Les données descriptives ont été rapportées selon la nature et la distribution des variables : en effectifs et en pourcentages pour les variables catégorielles, en médiane [1er ; 3ème quartile] pour les données quantitatives à distribution non-normale et en moyenne (+/- déviation standard) pour les données quantitatives à distribution normale. La normalité des variables continues a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons bivariées entre les 4 groupes ont été réalisées de la manière suivante : test de Student pour les comparaisons de moyenne, test du Chi2 ou Fisher exact pour les comparaisons de proportion et test de Wilcoxon pour les comparaisons de médiane. Pour l'analyse des critères de jugement principal et secondaires, nous nous sommes intéressés au délai entre le diagnostic de MAT et la survenue de l'évènement, à savoir le décès, la rémission hématologique et la rémission rénale. Concernant les critères de jugement secondaires que sont la rémission hématologique et rénale, les observations ont été censurées à la date du décès. Les courbes de survie de Kaplan Meir ont été comparées à partir du test du log-rank. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des tests statistiques a été fixé à 5%. Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel R, version 3.6.2.

## **Résultats :**

### **a) Caractéristiques socio-démographiques de la population :**

Nous avons pu recueillir de manière rétrospective des données sur 60 patients ayant présenté une MAT liée au cancer entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 31 décembre 2019, dans 11 centres hospitaliers Français dont 10 unités de Soins Intensifs de Néphrologie et un centre d'Oncologie Médicale. La population était composée pour moitié de femmes, l'âge moyen était de 62,8 ans. La MAT survenait au cours d'une récurrence de cancer chez 20 patients. Dans ce cas la médiane de survenue de la récurrence était de 36,5 mois [19,2 ;62,5] depuis le diagnostic initial de cancer (**Table 1**).

### **b) Caractéristiques de la néoplasie :**

Les localisations principales de la néoplasie à l'origine de la MAT étaient le sein (23,7%), le poumon (18,6%), l'estomac (10,2%) et la prostate (10,2%). Dans 11,9% des cas, on ne retrouvait pas le primitif. On ne retrouvait que deux cas de survenue lors d'une néoplasie hématologique (lymphome B et LLC), après exclusion des patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le sous-type histologique le plus fréquemment rencontré était l'adénocarcinome dans 47,5% des cas, et la néoplasie était présente à un stade métastatique, notamment au niveau osseux, dans la majorité des cas (89,8%) (**Table 1**).

### **c) Présentation clinique et biologique au diagnostic de MAT :**

Concernant la présentation clinique, 30,5% des patients présentaient des douleurs osseuses au diagnostic, seulement 23% étaient hypertendus et 33,9% présentaient une hyperthermie. Des manifestations neurologiques (confusion au premier plan),

pulmonaires (dyspnée au premier plan), cardiaques et thrombo-emboliques étaient retrouvées respectivement dans 49,2%, 57,6%, 18,6% et 35,6% des cas au diagnostic (**Table 2**). Sur le plan biologique, le nadir de plaquettes était de 23 G/L, le nadir d'hémoglobine de 6,79 g/dl. Les schizocytes étaient positifs dans 98,3% des cas. L'haptoglobine était indosable dans 90% des cas. On retrouvait des stigmates de CIVD chez plus de la moitié des patients (avec un taux médian de fibrinogène de 2,5 g/L [1,5 ;3,85]), et de manière significativement plus fréquente chez les patients n'ayant pas d'antécédent de cancer (69,2% contre 30% dans le groupe avec des antécédents de cancer,  $p=0,009$ ). Le taux de Vitamine B12 était au-delà de la norme supérieure dans la moitié des cas. La CRP au diagnostic était élevée, en moyenne à 143 mg/L, ainsi que la ferritine avec un taux médian de 2886ug/L [1125 ;5696]. L'albuminémie moyenne était de 28 g/L. Un myélogramme ou une BOM étaient réalisés chez 41 patients, avec un envahissement médullaire tumoral permettant le diagnostic histologique dans 48,7% des cas.

#### **d) Etude de la voie alterne du complément et de l'activité ADAMTS<sub>13</sub> :**

Quand le dosage a été réalisé, le C3 était consommé dans 14,7% des cas, le C4 était consommé dans 6,1% des cas. Cependant, l'étude quantitative des protéines de la voie alterne du complément était normale chez les 16 patients ayant bénéficié de cette exploration au laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital européen Georges Pompidou. L'activité ADAMTS<sub>13</sub>, étudiée chez 40 patients était <5% chez un seul patient, sans Acs anti-ADAMTS<sub>13</sub> associés. La médiane de l'activité ADAMTS<sub>13</sub> était de 49%.

#### **e) Atteinte rénale :**

La médiane de créatininémie au diagnostic était de 9,75 mg/L [7 ;19,1], avec une protéinurie significative chez 71,5% des patients testés. Une atteinte rénale survenait chez 28 patients (47,5%), de grade 3 dans 67,9% des cas. On ne retrouvait pas de différences significatives en termes de caractéristiques socio-démographiques entre le groupe ayant présenté une atteinte rénale et le groupe n'ayant pas présenté d'atteinte rénale au cours du suivi (**Table 3**). 18,6% des patients ont dû bénéficier d'une épuration extra rénale. Seulement 10% des patients bénéficiaient d'une biopsie rénale. On retrouvait la présence d'une MAT artériolaire sévère dans tous les cas, avec des thrombi fibrineux et mucoïdes, un œdème majeur de l'intima, des cellules spumeuses au sein des parois artériolaires et une turgescence endothéliale. Au niveau glomérulaire, on retrouvait la présence d'une ischémie du glomérule avec une rétraction du flocculus, des lésions de mésangiolyse, une congestion des capillaires glomérulaires. On ne retrouvait pas de présence de dépôts significatifs en immunofluorescence.

#### **f) Prise en charge thérapeutique :**

26 patients recevaient un traitement par chimiothérapie au cours du suivi, avec un délai médian d'introduction de 9 jours [4 ;20,75]. Les principales molécules utilisées étaient les sels de platine dans 47,3% des cas, le 5-fluoro-uracile (5FU) dans 26,3% des cas, et le paclitaxel dans 47,3% des cas. 7 patients bénéficiaient d'un traitement par Eculizumab avec un délai médian d'introduction de 11 jours [5 ;21,5]. Enfin, 34 patients bénéficiaient d'échanges plasmatiques, avec un délai médian d'introduction de 2 jours [1 ;6], pour une médiane de 4 séances [2 ;7]. 32,2% des patients

bénéficiaient d'une corticothérapie par voie orale ou parentérale, et 30,5% des patients recevaient une transfusion de culots plaquettaires au cours du suivi.

Nous avons analysé notre cohorte en 4 groupes, selon la prise en charge thérapeutique de la MAT et de la néoplasie. 17 patients ne recevaient pas de traitement (groupe « **N** »), 15 patients bénéficiaient uniquement d'échanges plasmatiques (groupe « **P** »). 20 patients bénéficiaient d'une chimiothérapie, accompagnée d'EP dans 65% des cas (groupe « **C+P** »). Enfin, 7 patients bénéficiaient d'un traitement comportant de l'Eculizumab (groupe « **E+C+P** »), accompagné d'une chimiothérapie dans 85% des cas et d'EP dans 71% des cas.

Les caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques ne différaient pas significativement au diagnostic en fonction des groupes de traitement. En particulier, la présentation hématologique n'était pas plus sévère dans le groupe « **E+C+P** ». On notait néanmoins une tendance à un recours plus fréquent à la dialyse dans le groupe « **E+C+P** » comparé au groupe « **C+P** » de manière non significative (42,9% contre 20%,  $p=0,328$ ).

#### **g) Survie en fonction du traitement :**

La médiane de survie tous traitements confondus était de 27 jours [8,5 ;95,5], avec 52,5% de décès à 1 mois et 90% à 1 an. Il n'y avait pas de différence en termes de survie entre le groupe sans traitement « **N** » et le groupe uniquement sous EP « **P** ». La survie était significativement meilleure dans le groupe « **C+P** » ou « **E+C+P** » comparé au groupe « **P** ». En revanche, il n'y avait pas de différence significative en termes de survie entre le groupe « **C+P** », et le groupe « **E+C+P** » (**Figure 1**). Concernant la cause du décès, elle différait significativement en fonction du traitement, avec davantage de décès liés à la progression du cancer dans les groupes « **C+P** » et

« E+C+P », et davantage de décès liés à la MAT dans le groupe « P » et sans traitement « N » (**Table 3**).

#### **h) Rémission hématologique en fonction du traitement :**

18 patients (30%) présentaient une rémission hématologique au cours du suivi, avec une médiane de survenue de 15 jours [6 ;30]. On retrouvait un bénéfice significatif en termes de rémission hématologique dans le groupe « P » comparé au groupe « N » ( $p=0,036$ ). On ne retrouvait pas de différence significative sur la rémission hématologique entre les groupes « P », « C+P » et « E+C+P » ( $p=0,74$ ) (**Figure 2**).

#### **i) Rémission rénale en fonction du traitement :**

Parmi les 28 patients ayant présenté une atteinte rénale, 10 patients (35,7%) présentaient une rémission rénale au cours du suivi, avec une médiane de survenue de 16,5 jours [7,5 ;56,25]. On ne retrouvait pas de différence significative en termes de rémission rénale lorsque l'on comparait le groupe « N » et le groupe « P » ( $p=0,21$ ). De même, on ne retrouvait pas de différence significative en termes de rémission rénale entre le groupe « C+P » comparé au groupe « E+C+P », bien qu'il semble exister une tendance en faveur du groupe « E+C+P » (60% de rémission rénale contre 35% dans le groupe « C+P »  $p=0,10$ ) (**Figure 3**). De plus, dans le groupe « E+C+P », les rémissions semblaient survenir de manière plus précoce.



## Discussion

Nous rapportons ici les résultats de l'analyse d'une cohorte rétrospective de 60 patients présentant une MAT liée au cancer, après exclusion des MAT liées à la chimiothérapie ou à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette cohorte est à notre connaissance la plus grande sur le sujet depuis l'utilisation de l'Eculizumab.

Le cancer est dans la majorité des cas très avancé lors du diagnostic de MAT, ce qui vient grever le pronostic. La MAT survenait dans un contexte de récurrence de cancer dans un tiers des cas, ce qui concorde avec les données de la littérature<sup>17,18</sup>. On en déduit que dans la majorité des cas, le cancer n'est pas connu lors de la découverte de la MAT, ce qui explique le délai diagnostique et thérapeutique qui en découle. Il est donc nécessaire de maintenir un haut degré de suspicion de cancer lors d'un diagnostic de MAT.

Certaines caractéristiques permettent de s'orienter vers une MAT secondaire au cancer. Ainsi, la MAT liée au cancer semble survenir à un âge plus tardif que dans les autres types de MAT (âge moyen de 44 ans dans la série de 110 MAT secondaires de *Le Clech et al*<sup>11</sup>, de 31 ans dans le SHU médié par le complément chez l'adulte<sup>46</sup>, de 41 ans dans le PTT<sup>18</sup>). Les signes cliniques orientant vers un cancer sont la présence de douleurs osseuses et d'une dyspnée. L'association à des stigmates de CIVD est retrouvée dans 55,9% des cas dans notre étude et serait due à la production de cytokines par la tumeur, ainsi qu'à l'agression endothéliale par des embolies vasculaires<sup>17</sup>. D'autres paramètres biologiques peuvent orienter vers la présence d'un cancer, comme un syndrome inflammatoire biologique important, un taux élevé de Vitamine B12.

La réalisation d'une exploration médullaire permettait le diagnostic de néoplasie dans 48,7% des cas, contre 81,1% et 80% d'envahissement médullaire décrit par

*Lechner et al* et *Oberic et al*<sup>17,18</sup>. Cependant, dans notre étude, la moitié de ces myélogrammes sans envahissement métastatique étaient dilués, probablement du fait d'un défaut technique. Le prélèvement médullaire, myélogramme ou BOM, semble donc particulièrement rentable pour le diagnostic de cette entité particulière de MAT. Il doit donc être réalisé de manière urgente pour garantir un diagnostic précoce et initier la chimiothérapie.

Notre étude diffère des autres grandes séries de MAT liées au cancer par la fréquence et la sévérité de l'atteinte rénale, lorsque l'on comptait seulement deux cas d'insuffisance rénale sévère avec un DFG < 30mL/min/m<sup>2</sup>, sans nécessité de recours à la dialyse, dans la série d'*Oberic et al*<sup>18</sup>. Cette différence s'explique probablement par le recrutement de nos patients, qui s'effectuait principalement dans des Soins Intensifs de Néphrologie. La fréquence de l'atteinte rénale est cependant plus faible qu'au cours du SHU atypique lié à une anomalie des protéines de la voie alterne du complément, avec 81% des patients dialysés dans une série de SHU atypique dans une population adulte française<sup>46</sup>. Dans la grande série de MAT secondaires de *Le Clech et al*, 41% des patients étaient hémodialysés au diagnostic, avec une rémission rénale rare puisque 37% l'étaient toujours en fin de suivi<sup>11</sup>.

La valeur moyenne de l'ADAMTS<sub>13</sub> était de 49%. Dans un cas, l'activité ADAMTS<sub>13</sub> était indosable, sans la présence d'anticorps anti ADAMTS<sub>13</sub>. Dans l'étude d'*Oberic et al* de 2009, la valeur moyenne de l'activité ADAMTS<sub>13</sub> était de 39%, avec une activité indétectable chez trois patients, un seul présentant des anticorps à un taux significatif<sup>18</sup>. L'Activité ADAMTS<sub>13</sub> peut être diminuée sans signification pathologique notamment dans des pathologies hépatiques, des néoplasies sans MAT associées, des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la grossesse<sup>34,47,48</sup>.

L'étude de la voie alterne du complément ne montrait pas d'anomalies significatives chez les 16 patients testés. Or, certains ont décrit une possible dérégulation ou activation du complément au cours des MAT secondaires<sup>39</sup>. Ainsi, bien que l'on observe une consommation du C3 chez 14,7% de nos patients, l'activation de la voie alterne du complément ne semble pas être la cause de la MAT, mais pourrait survenir secondairement à l'agression endothéliale initiale, et participer à l'entretien des lésions. Ces données pourraient être en faveur de l'utilisation de l'Eculizumab dans les premiers jours de la maladie. De même, le dosage du C3 était diminué dans 15% des MAT secondaires de la série de *Le Clech*. En revanche, dans cette série, la fréquence des variants rares pour les gènes des protéines de la voie alterne du complément n'était pas différente de la population générale<sup>11</sup>, alors que l'on retrouve jusqu'à 40 à 70%<sup>3,10,22</sup> de variants pathogènes dans le SHU atypique. Il n'y a pas eu de recherche de mutations et de variants alléliques dans notre population, ce qui pourrait être intéressant et n'a jamais été réalisé. En effet, on ne dispose d'aucune donnée sur la fréquence des anomalies génétiques de la voie alterne chez les patients ayant un cancer car ces patients sont exclus des études.

La réponse hématologique globale était faible (30%) comparativement à d'autres études sur les MAT secondaires (jusqu'à 80%<sup>11</sup>). Avec une médiane de survie de 27 jours et une mortalité de 90% à un an, notre étude confirme que la mortalité de la MAT liée au cancer est bien plus élevée que celle retrouvée dans les grandes séries de MAT secondaires où l'on ne retrouvait que 3% de décès à 3 mois, 11% à la fin du suivi<sup>11</sup>. La mortalité était élevée dans les différentes séries dédiées aux MAT liées au cancer (46,5% de décès à un mois pour *Lechner et al*<sup>17</sup>, 50% de décès à un mois pour *Oberic et al*<sup>18</sup>, 100% de décès avec une survenue médiane de 12 jours pour *Francis et al*<sup>49</sup>).

Nous avons donc analysé les patients répartis en 4 groupes en fonction du traitement reçu. Les caractéristiques des patients ne différaient pas selon les groupes de traitement, le choix de celui-ci étant probablement plus le reflet des différences de prise en charge en fonction des centres.

La chimiothérapie améliorait la survie de manière significative, comparé au groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement ou uniquement des échanges plasmatiques. Ces résultats sont concordants avec les études précédentes où la médiane de survie sous chimiothérapie était significativement meilleure, de 4 et 6 mois contre 15 et 14j dans le groupe ne recevant pas de chimiothérapie<sup>17,18</sup>. Cependant, bien que la survie soit significativement meilleure chez les patients sous chimiothérapie, cela pourrait être dû à un biais de sélection, certaines caractéristiques des patients n'étant pas recueillies, comme le Performans Status et l'état général, qui ont pu influencer la prise en charge. La réponse à la chimiothérapie peut être rapide, mais son effet n'est souvent que transitoire, compte tenu du caractère métastatique du cancer, avec des rechutes fréquentes<sup>18</sup>.

Concernant les échanges plasmatiques, ils ne semblent pas améliorer la survie en comparaison des patients sans traitement. Les EP sont validés dans le PTT et ont amélioré la survie de cette pathologie, passant de 10 à 78%<sup>5</sup>. Aucune recommandation n'a en revanche été formulée par l'AFSA pour leur utilisation dans les MAT liées au cancer<sup>30,31</sup>. En effet, les risques liés au EP pourraient dépasser les bénéfices à en attendre. Dans une étude de cohorte, sur 206 patients traités par EP pour un PTT, 5 décédaient à cause de complications du cathéter central et 53 (26%) avaient des complications majeures non fatales comme des sepsis, des thromboses veineuses profondes et une tamponnade péricardique<sup>32</sup>. Dans notre étude, lorsque l'on comparait les deux groupes « **N** » versus « **P** », on retrouvait davantage de phénomènes

thrombotiques dans le groupe sous échanges plasmatiques, de manière non significative.

On observait une tendance à davantage de rémission rénale sous Eculizumab, bien que de manière non significative, et cela malgré la sévérité initiale sur le plan néphrologique avec une atteinte rénale qui semblait plus sévère dans le groupe « **E+C+P** » en comparaison du groupe « **C+P** ». L'Eculizumab n'améliorait pas la survenue ou le délai de rémission hématologique, ni la survie en comparaison du groupe « **C+P** » dans notre étude.

La tolérance de l'Eculizumab semblait bonne, sans augmentation du taux de décès liés à des complications infectieuses dans notre étude. L'analyse du bénéfice de l'Eculizumab dans les MAT secondaires, et en particulier dans les MAT liées au cancer reste délicate. En effet, les patients sous Eculizumab bénéficient également dans la majorité des cas d'autres traitements, introduits de manière concomitante (chimiothérapie, échanges plasmatiques). Les cellules tumorales induisent des modifications des protéines de la voie alterne du complément qui pourraient entraîner la MAT spontanément ou à la suite d'un trigger infectieux ou médicamenteux (chimiothérapie)<sup>29</sup>. L'utilisation de l'Eculizumab au cours de MAT secondaires au cancer a été rapporté par *Favre et al*, où deux patients ayant une mutation des facteurs de régulation de la voie alterne du complément présentaient une rémission sous Eculizumab<sup>39</sup>. *Le Clech et al* décrivaient également un cas de MAT survenant dans un contexte de mélanome métastasé, où l'introduction d'Eculizumab permettait une rémission rénale, avec une récurrence à l'arrêt de cette molécule<sup>11</sup>. Cependant, dans cette série de 110 MAT secondaires, dont 10% liées à une néoplasie, en dehors de ce cas, l'Eculizumab n'apportait pas de bénéfice en termes de survie, de rémission rénale ou hématologique.

Au vu de ces différents résultats, de la tolérance qui semble correcte, l'utilisation de cette molécule pourrait être discutée notamment dans les cas avec une atteinte rénale sévère. L'obtention d'une rémission rénale rapide avec l'Eculizumab pourrait ainsi faciliter l'introduction d'une chimiothérapie. Ces résultats devraient idéalement être confirmés par des études prospectives contrôlées, difficiles à mettre en place en pratique au vu de la rareté de la maladie et de son pronostic défavorable à court terme.

## Figures et tables

**Table 1: Données socio-démographiques et caractéristiques de la néoplasie:**

	[ALL] N=59	N N=17	P N=15	C+P N=20	E+C+P N=7	p.overall
<b>Caractéristiques S/D:</b>						
Femme	30 (50.8%)	6 (35.3%)	7 (46.7%)	13 (65.0%)	4 (57.1%)	0,333
Age	62.8 (12.9)	67.5 (10.0)	60.6 (12.9)	59.8 (14.4)	65.1 (13.4)	0.267
HTA	27 (45.8%)	8 (47.1%)	5 (33.3%)	8 (40.0%)	6 (85.7%)	0.129
Rechute Cancer	20 (33.9%)	5 (29.4%)	2 (13.3%)	8 (40.0%)	5 (71.4%)	0.055
<b>Localisation Cancer:</b>						
Sein	14 (23.7%)	3 (17.6%)	2 (13.3%)	5 (25.0%)	4 (57.1%)	0.469
Poumon	11 (18.6%)	4 (23.5%)	5 (33.3%)	1 (5.00%)	1 (14.3%)	
Inconnu	7 (11.9%)	2 (11.8%)	1 (6.67%)	3 (15.0%)	1 (14.3%)	
Digestif	6 (10.2%)	4 (23.5%)	1 (6.67%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	
Gastrique	6 (10.2%)	2 (11.8%)	1 (6.67%)	3 (15.0%)	0 (0.00%)	
Prostate	6 (10.2%)	2 (11.8%)	3 (20.0%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	
Urogénital	5 (8.47%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	3 (15.0%)	1 (14.3%)	
Hématologique	2 (3.39%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	
Autre <sup>a</sup>	2 (3.39%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (10.0%)	0 (0.00%)	
<b>Histologie:</b>						
Carcinome lobulaire	11 (18.6%)	2 (11.8%)	1 (6.67%)	5 (25.0%)	3 (42.9%)	0.256
Adénocarcinome	28 (47.5%)	7 (41.2%)	10 (66.7%)	9 (45.0%)	2 (28.6%)	
Autre <sup>b</sup>	10 (16.9%)	2 (11.8%)	2 (13.3%)	4 (20.0%)	2 (28.6%)	
Inconnu	10 (16.9%)	6 (35.3%)	2 (13.3%)	2 (10.0%)	0 (0.00%)	
Métastases	53 (89.8%)	15 (88.2%)	14 (93.3%)	18 (90.0%)	6 (85.7%)	1.000
Métastases os	42 (71.2%)	14 (82.4%)	10 (66.7%)	14 (70.0%)	4 (57.1%)	0.550

**Table 2: Présentation clinique et biologique de la MAT au diagnostic:**

	[ALL] N=59	N	P	C+P	E+P+C	p.overall
		N=17	N=15	N=20	N=7	
<b>Présentation clin:</b>						
Pulmonaire	34 (57.6%)	9 (52.9%)	9 (60.0%)	12 (60.0%)	4 (57.1%)	0.963
Neurologique	29 (49.2%)	6 (35.3%)	10 (66.7%)	9 (45.0%)	4 (57.1%)	0.344
Thrombose	21 (35.6%)	4 (23.5%)	8 (53.3%)	6 (30.0%)	3 (42.9%)	0.320
Hyperthermie	20 (33.9%)	7 (41.2%)	4 (26.7%)	7 (35.0%)	2 (28.6%)	0.839
Osseuse	18 (30.5%)	7 (41.2%)	3 (20.0%)	7 (35.0%)	1 (14.3%)	0.496
Cardiaque	11 (18.6%)	4 (23.5%)	4 (26.7%)	2 (10.0%)	1 (14.3%)	0.601
<b>Présentation bio:</b>						
Plaquettes G/L	23 [11,5;64,5]	19 [12;49]	18 [7;50]	25 [11;63,5]	83 [47,5;116]	0.197
Hb g/dL	6.79 (1.96)	7.04 (2.70)	6.99 (1.63)	6.39 (1.74)	7.03 (1.43)	0.740
LDH U/L	1800 [887;3136]	1986 [863;3355]	2800 [1537;3136]	1251 [842;2187]	1920 [732;1996]	0.384
Hapto indosable	53 (89.8%)	15 (88.2%)	14 (93.3%)	19 (95.0%)	5 (71.4%)	0.356
Schizo>3%	29 (50.0%)	6 (35.3%)	9 (64.3%)	9 (45.0%)	5 (71.4%)	0.292
Rétics > 150 G/L	18 (38.3%)	5 (38.5%)	5 (50.0%)	6 (33.3%)	2 (33.3%)	0.820
Albumine g/L	28.0 (6.01)	25.8 (4.42)	30.8 (4.95)	29.5 (6.99)	26.3 (6.85)	0.260
Ferritine ug/L	2886 [1125;5696]	5139 [2673;7500]	2610 [1674;4349]	2134 [975;3373]	414 [354;3054]	0.242
CRP mg/L	143 (88.0)	151 (63.5)	140 (83.8)	149 (107)	116 (106)	0.867
Bilirubine mg/L	19.5 [9.80;30.6]	21.0 [17.8;33.5]	16.5 [9.00;25.1]	22.0 [10.0;31.0]	17.0 [6.50;24.5]	0.485
CIVD	33 (55.9%)	11 (64.7%)	9 (60.0%)	10 (50.0%)	3 (42.9%)	0.677
C3 normal	29 (85.3%)	7 (87.5%)	8 (88.9%)	9 (90.0%)	5 (71.4%)	0.783
C4 normal	31 (93.9%)	8 (100%)	8 (88.9%)	10 (100%)	5 (83.3%)	0.428
B12 ng/L	663 [356;1440]	916 [416;1500]	614 [382;884]	519 [338;1500]	411 [358;1455]	0.365
Créat mg/L	9.75 [7;19.1]	8.3 [5;10.1]	8 [12.7;43]	9.2 [7.5;15.9]	16 [11.2;35.5]	0.426



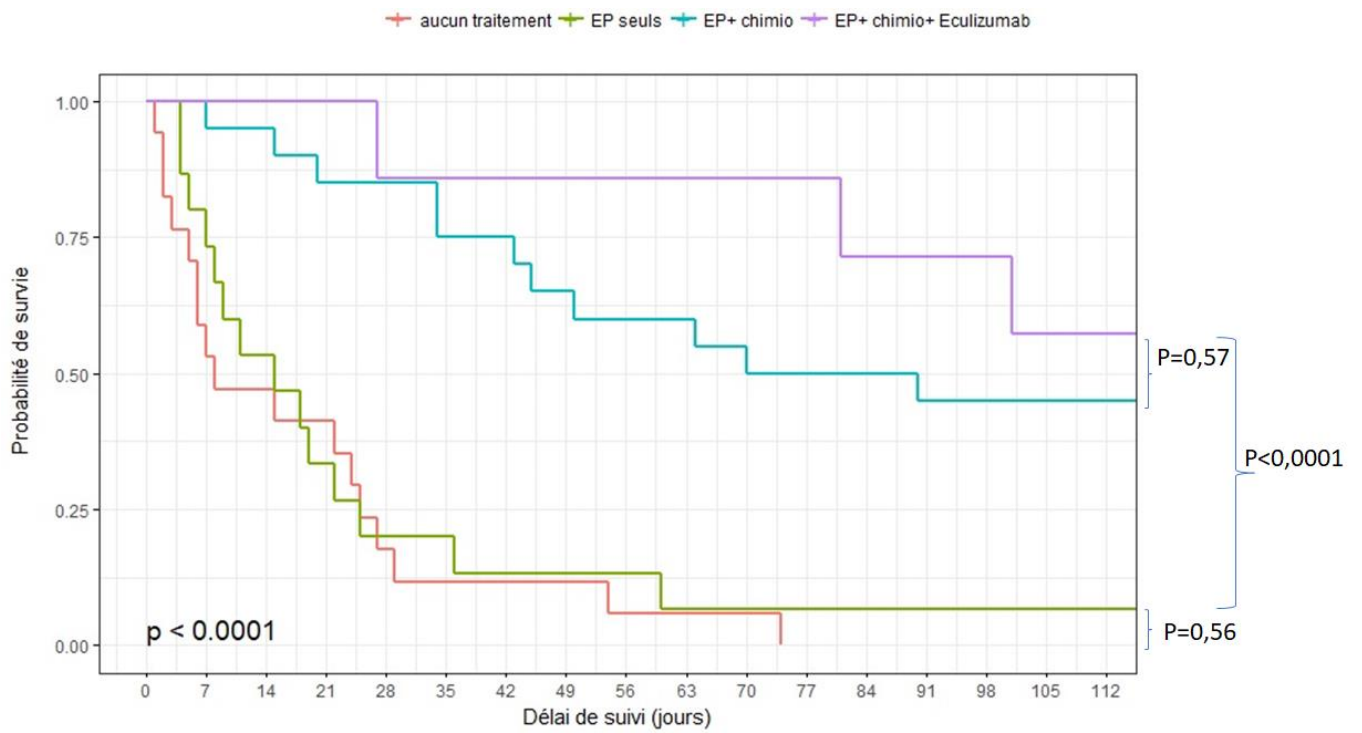
**Table 3: Données rénales, traitement et évolution:**

	[ALL] N=59	N N=17	P N=15	C+P N=20	E+C+P N=7	p.overall
<b>Outcomes rénaux:</b>						
IRA	28 (47.5%)	6 (35.3%)	8 (53.3%)	9 (45.0%)	5 (71.4%)	0.426
KDIGO:						0.394
Stade 1	5 (8.47%)	1 (5.88%)	1 (6.67%)	3 (15.0%)	0 (0.00%)	
Stade 2	4 (6.78%)	2 (11.8%)	0 (0.00%)	1 (5.00%)	1 (14.3%)	
Stade 3	19 (32.2%)	3 (17.6%)	7 (46.7%)	5 (25.0%)	4 (57.1%)	
Dialyse	11 (18.6%)	0 (0.00%)	4 (26.7%)	4 (20.0%)	3 (42.9%)	0.032
Protéinurie:						0.842
<0,3 g/g	8 (28.6%)	2 (33.3%)	2 (25.0%)	2 (18.2%)	2 (66.7%)	
0,3 à 1 g/g	12 (42.9%)	3 (50.0%)	3 (37.5%)	5 (45.5%)	1 (33.3%)	
>1 g/g	8 (28.6%)	1 (16.7%)	3 (37.5%)	4 (36.4%)	0 (0.00%)	
PBR	6 (10.2%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	2 (10.0%)	3 (42.9%)	0.021
<b>Ttts associés:</b>						
Corticothérapie	19 (32.2%)	6 (35.3%)	4 (26.7%)	8 (40.0%)	1 (14.3%)	0.657
CPA	18 (30.5%)	6 (35.3%)	4 (26.7%)	7 (35.0%)	1 (14.3%)	0.788
<b>Evolution:</b>						
Décès	57 (96.6%)	17 (100%)	15 (100%)	19 (95.0%)	6 (85.7%)	0.366
Etiologie décès:						0.006
MAT	36 (61.0%)	13 (76.5%)	13 (86.7%)	7 (35.0%)	3 (42.9%)	
Cancer	16 (27.1%)	2 (11.8%)	1 (6.67%)	10 (50.0%)	3 (42.9%)	
Sepsis	4 (6.78%)	2 (11.8%)	0 (0.00%)	2 (10.0%)	0 (0.00%)	
Inconnue	1 (1.69%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

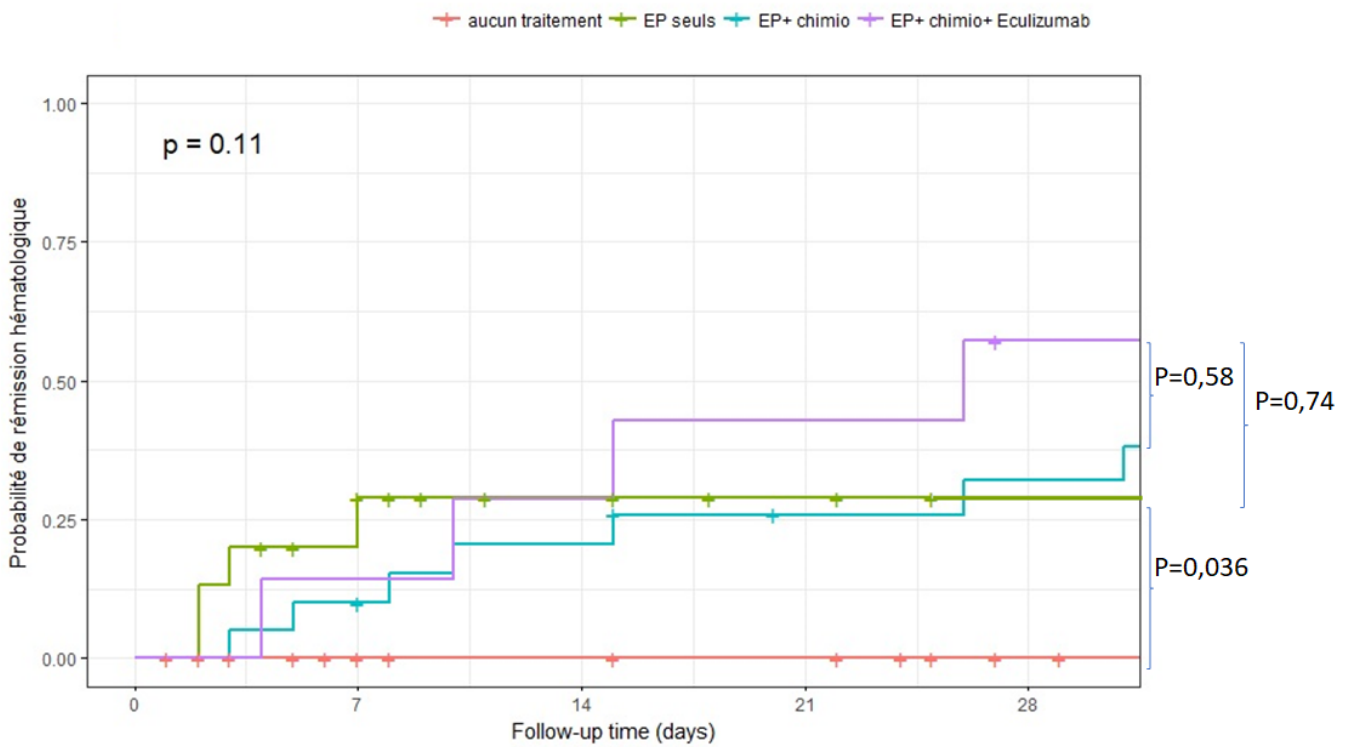
**N** : absence de traitement ; **P** : échange plasmatiques seuls ; **C+P** : chimiothérapie +/- échanges ; **E+C+P** : Eculizumab +/- chimiothérapie +/- échanges

<sup>a</sup>Une néoplasie surrénalienne, une néoplasie du sinus ethmoïdal

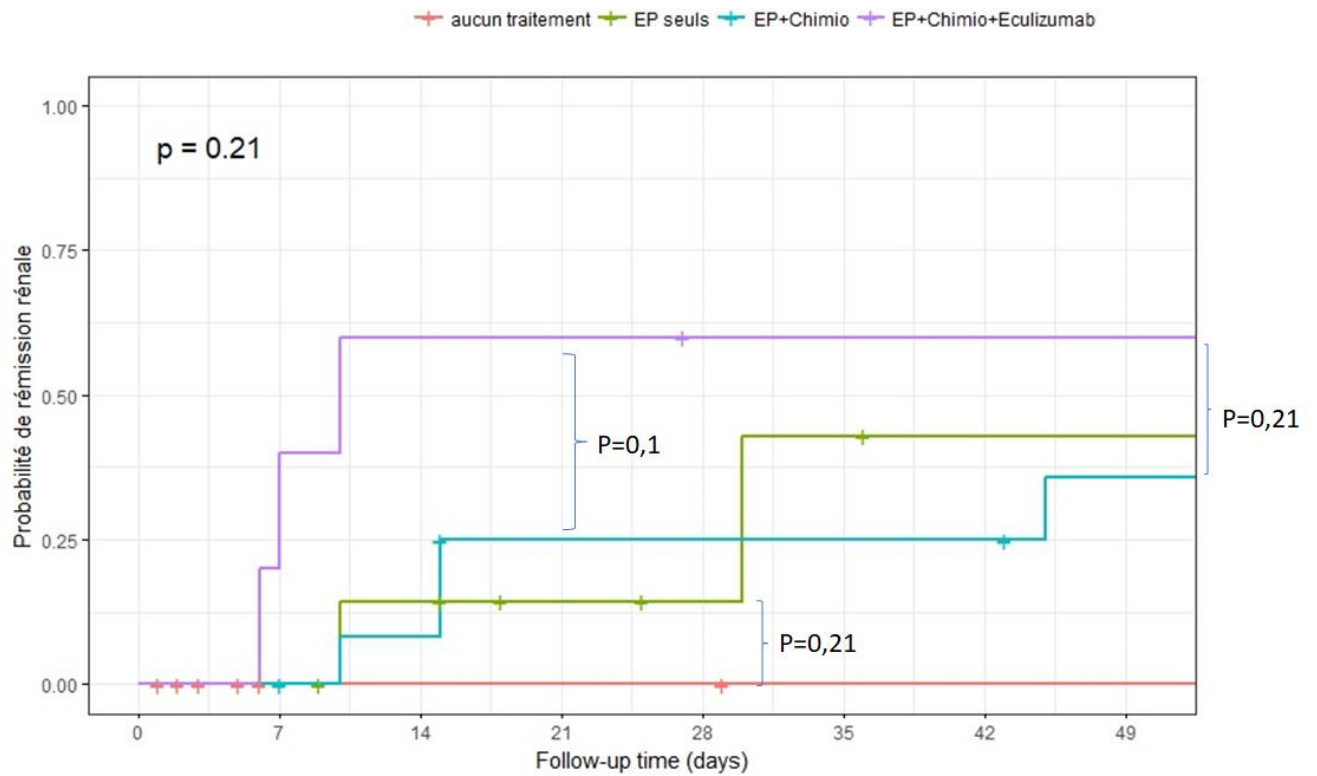
<sup>b</sup>Six carcinomes épidermoïdes, un corticosurrénalome, un carcinome neuro-endocrine, un lymphome B, une L



**Figure 1 : Survie globale en fonction du traitement**



**Figure 2 : Rémission hématologique en fonction du traitement**



**Figure 3 : Rémission rénale en fonction du traitement**

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

**Annexe 1 : Différents grades d'IRA, KDIGO 2012<sup>43</sup>**

Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'une pathologie connue pour être associée à la présence d'une CIVD *Si oui : réaliser le test ; sinon ne pas utiliser cet algorithme*

Réaliser les tests d'évaluation globale de la coagulation (numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène, marqueurs de la dégradation de la fibrine : produits de dégradation de la fibrine ;  $\alpha$ -dimères ; monomères de fibrine soluble)

Évaluer les résultats des tests

Plaquettes ( $> 100 = 0$  ;  $< 100 = 1$  ;  $< 50 = 2$ )

Marqueurs de la dégradation de la fibrine (Pas d'augmentation : 0 ; augmentation modérée : 2, augmentation forte : 3)

Allongement du temps de Quick ( $< 3$  secondes = 0 ;  $> 3$  secondes Mais  $< 6$  secondes = 1 ;  $> 6$  secondes = 2)

Taux de fibrinogène ( $> 1$  g/l = 0 ;  $< 1$  g/l = 1)

Calculer le score

Si score  $\geq 5$  : compatible avec une CIVD « décompensée » ; répéter quotidiennement le score

Si score  $< 5$  : évoque sans affirmer une CIVD « compensée » ; répéter à 24–48 heures.

## **Annexe 2** : Critères diagnostics de CIVD selon l'ISTH<sup>44</sup>

## DISCUSSION GENERALE :

### 1. Rappel des résultats :

Nous rapportons ici les résultats de l'analyse d'une cohorte rétrospective de 60 patients présentant une MAT liée au cancer, après exclusion des MAT liées à la chimiothérapie ou à une greffe de cellules souches hématopoïétique. Cette cohorte est à notre connaissance la plus grande sur le sujet depuis l'utilisation de l'Eculizumab. En effet, la plupart du temps, les MAT survenant au cours d'un cancer sont secondaires à la chimiothérapie. Ainsi, dans la série de *Bayer et al* rapportant 564 patients ayant une MAT, sur les 105 patients présentant un cancer, la MAT était attribuée à la chimiothérapie dans 61% des cas<sup>12</sup>.

Dans notre étude, le cancer n'était pas connu dans 2/3 des cas. Les principaux cancers représentés étaient des adénocarcinomes du sein, du poumon de la prostate et de l'estomac, à un stade métastasé dans 9 cas sur 10. La présentation initiale était notamment marquée par une dyspnée et la présence de stigmates de CIVD dans plus de la moitié des cas et des douleurs osseuses dans 1/3 des cas. La présentation initiale était sévère avec une atteinte neurologique et une insuffisance rénale aigue survenant chez la moitié des patients nécessitant un recours à la dialyse dans 18,6% des cas.

Aucun patient ne présentait d'anomalies lors de l'étude des protéines de la voie alterne du complément malgré un C3 abaissé dans 14,7% des cas. Deux patients présentaient une activité ADAMTS<sub>13</sub> effondré, dont un qui présentait un PTT acquis avec des anticorps anti ADAMTS<sub>13</sub> à un taux significatif, et qui a été exclu de l'analyse.

Les caractéristiques des patients ne différaient pas selon les groupes de traitement, le choix de celui-ci étant probablement plus le reflet des différences de prise en charge en fonction des centres.

Nous avons analysé les patients répartis en 4 groupes en fonction du traitement reçu, à savoir absence de traitement « **N** » chez 17 patients, « **P** » chez 15 patients, « **C+P** » chez 20 patients et « **E+C+P** » chez 7 patients. La plasmaphérèse améliorait le taux de rémissions hématologiques en comparaison des patients ne recevant pas de traitement. On n'observait pas de différence significative entre les groupes « **P** », « **C+P** » et « **E+C+P** » sur ce critère, suggérant que l'ajout d'une chimiothérapie et de l'Eculizumab n'apportaient pas de bénéfice pour la rémission hématologique. De même, on ne retrouvait pas de différence significative en termes de rémission rénale entre les trois groupes de traitement, bien qu'il semble y avoir une tendance en faveur du groupe de patients sous Eculizumab comparé au groupe « **C+P** ». La médiane de survie était de 27 jours, sans bénéfice de l'Eculizumab sur la survie par rapport à l'association échanges plasmatiques et chimiothérapie.

## 2. Discussion des résultats et comparaison avec la littérature :

### i. Concernant la présentation clinique et biologique :

Les caractéristiques socio-démographiques ainsi que la présentation clinique et biologique des patients au diagnostic dans notre étude sont très proches des données de la littérature. Ainsi, l'âge moyen de survenue de la MAT dans notre étude était élevé, de 62,8 ans, proche des 52 et 62 ans retrouvés dans deux grandes séries de MAT liées au cancer<sup>17,18</sup>. La MAT liée au cancer semble donc survenir à un âge plus tardif que dans les autres types de MAT (âge moyen de 44 ans dans la série de 110 MAT secondaires de *Le Clech et al*<sup>11</sup>, de 31 ans dans le SHU médié par le complément

chez l'adulte<sup>46</sup>, de 41 ans dans le PTT<sup>18</sup>). Le sex-ratio était de 1:1, identique à celui retrouvé dans la revue de littérature de 168 patients de *Lechner et al* en 2012<sup>17</sup>. Dans la série de *Oberic et al*, 2/3 des cas survenaient chez des femmes<sup>18</sup>.

Les localisations principales et le type histologique de la néoplasie sont comparables avec ceux décrits dans la littérature. Dans notre étude, le cancer était à un stade métastasé dans 89,8% des cas, proche des 91,8% à 100% des cas de la littérature<sup>17,18</sup>. Le cancer est donc dans la majorité des cas très avancé lors du diagnostic de MAT, ce qui vient grever le pronostic. La MAT survenait dans un contexte de récurrence de cancer dans un tiers des cas, ce qui concorde avec les données de la littérature (20 à 45% des MAT liées au cancer décrites lors d'une récurrence)<sup>17,18</sup>. On en déduit que dans la majorité des cas le cancer n'est pas connu lors de la découverte de la MAT, ce qui explique le délai diagnostique et thérapeutique qui en découle. Il est donc nécessaire de maintenir un haut degré de suspicion de cancer lors d'un diagnostic de MAT.

Certaines caractéristiques permettent de s'orienter vers une MAT secondaire au cancer, notamment l'association à des stigmates de CIVD, présente dans 55,9% des cas dans notre étude, contre 36 à 41% dans les séries antérieures. Cette CIVD serait due à la production de cytokines par la tumeur, ainsi qu'à l'agression endothéliale par des embolies vasculaires<sup>17</sup>. D'autres paramètres biologiques peuvent orienter vers la présence d'un cancer, comme un syndrome inflammatoire biologique important, un taux élevé de Vitamine B12. Les signes cliniques orientant vers un cancer sont une altération de l'état général, des douleurs osseuses et une dyspnée. Ainsi, le pourcentage d'atteinte pulmonaire et neurologique au diagnostic est également similaire aux études précédentes portant sur les MAT secondaires au cancer.

Notre étude diffère par la fréquence et la sévérité de l'atteinte rénale, lorsque l'on comptait seulement deux cas d'insuffisance rénale sévère avec un DFG <

30mL/min/m<sup>2</sup>, sans nécessité de recours à la dialyse, dans la série d'*Oberic et al*<sup>18</sup>. Cette différence s'explique probablement par le recrutement de nos patients, qui s'effectuait principalement dans des Soins Intensifs de Néphrologie. La fréquence de l'atteinte rénale est cependant plus faible qu'au cours du SHU atypique lié à une anomalie des protéines de la voie alterne du complément, avec 81% des patients dialysés dans une série de SHU atypique dans une population adulte française<sup>46</sup>. Dans la grande série de MAT secondaires de *Le Clech et al*, 41% des patients étaient hémodialysés au diagnostic, avec une rémission rénale rare puisque 37% l'étaient toujours en fin de suivi<sup>11</sup>.

La réalisation d'une exploration médullaire permettait le diagnostic de néoplasie dans 48,7% des cas, contre 81,1% et 80% d'envahissement médullaire décrit par *Lechner et al* et *Oberic et al*<sup>17,18</sup>. Cependant, dans notre étude, la moitié de ces myélogrammes sans envahissement métastatique étaient dilués, probablement du fait d'un défaut technique. Le prélèvement médullaire, myélogramme ou BOM, semble donc particulièrement rentable pour le diagnostic de cette entité particulière de MAT. Il doit donc être réalisé de manière urgente pour garantir un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée. Au vu du pronostic de cette pathologie, avec plus de 50% de décès à un mois du diagnostic de MAT, l'apport du myélogramme semble donc indispensable afin d'effectuer rapidement le diagnostic et d'initier la chimiothérapie.

## ii. Concernant le taux d'ADAMTS13 :

Dans notre étude, la valeur moyenne de l'ADAMTS<sub>13</sub> était de 49%. Dans un cas, l'activité ADAMTS<sub>13</sub> était indosable, sans la présence d'anticorps anti ADAMTS<sub>13</sub>. Dans l'étude d'*Oberic et al* de 2009, la valeur moyenne de l'activité ADAMTS<sub>13</sub> était



de 39%, avec une activité indétectable chez trois patients, un seul présentant des anticorps à un taux significatif<sup>18</sup>. L'Activité ADAMTS<sub>13</sub> peut être diminuée sans signification pathologique notamment dans des pathologies hépatiques, des néoplasies sans MAT associées, des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la grossesse<sup>34,47,48</sup>. Dans une étude rétrospective compilant les cas de MAT liées à la Gemcitabine, on retrouvait également 2 cas où l'activité ADAMTS<sub>13</sub> était indosable, sans présence d'anticorps<sup>16</sup>. Dans notre étude, un seul patient présentait un cas de PTT acquis survenant, comme dans l'étude d'*Oberic et al*, au cours d'une néoplasie de prostate, avec une rémission de la MAT sous Rituximab<sup>18</sup>. Ce patient avait été exclu de l'analyse.

### iii. Concernant les anomalies de la voie alterne du complément :

Le rôle du complément et la place de l'Eculizumab dans la prise en charge des MAT secondaires sont encore débattus. Notre travail confirme que la MAT liée au cancer a des caractéristiques cliniques et biologique ainsi qu'une évolution différente du SHU médié par le complément. En particulier, la fréquence des anomalies quantitatives des protéines de la voie alterne du complément dans notre population est nulle (16 patients testés), alors que l'on retrouve jusqu'à 40 à 70%<sup>3,10,22</sup> de variants pathogènes dans le SHU atypique. Il n'y a pas eu de recherche de mutations et de variants alléliques dans notre population, ce qui pourrait être intéressant et n'a jamais été réalisé. En effet, on ne dispose d'aucune donnée sur la fréquence des anomalies génétiques de la voie alterne chez les patients ayant un cancer car ces patients sont exclus des études. Or, certains ont décrit une possible dérégulation ou activation du complément au cours de MAT secondaires<sup>39</sup>. Ainsi, le dosage du C3 était diminué dans 15% des MAT secondaires de la série de *Le Clech*. En revanche, dans cette série, la fréquence des

variants rares pour les gènes des protéines de la voie alterne du complément n'était pas différente de la population générale<sup>11</sup>. Ainsi, bien que l'on observe une consommation du C3 chez 14,7% de nos patients, l'activation de la voie alterne du complément ne semble pas être la cause de la MAT, mais pourrait survenir secondairement à l'agression endothéliale initiale, et participer à l'entretien des lésions. Ces données pourraient être en faveur de l'utilisation de l'Eculizumab dans les premiers jours de la maladie.

#### iv. Concernant l'évolution de la MAT et de la néoplasie sous traitement :

Avec une médiane de survie de 27 jours et une mortalité de 90% à un an, notre étude confirme que la mortalité de la MAT liée au cancer est bien plus élevée que celle retrouvée dans les grandes séries de MAT secondaires ou l'on ne retrouvait que 3% de décès à 3 mois, 11% à la fin du suivi<sup>11</sup>. La mortalité était élevée dans les différentes séries dédiées aux MAT liées au cancer (46,5% de décès à un mois pour *Lechner et al*<sup>17</sup>, 50% de décès à un mois pour *Oberic et al*<sup>18</sup>, 100% de décès avec une survenue médiane de 12 jours pour *Francis et al*<sup>19</sup>).

On ne retrouve pas dans notre étude de différences en termes d'antécédents, de facteurs socio-démographiques, de dénutrition et de présentation clinique et biologique au diagnostic entre les différents groupes de traitement, notamment entre les patients n'ayant pas bénéficié de traitement et les patients ayant reçu le traitement maximal. Cela peut refléter des pratiques hétérogènes entre les différents centres.

La chimiothérapie améliorait la survie de manière significative, comparé au groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement ou uniquement des échanges plasmatiques. Ces résultats sont concordants avec les études précédentes ou la médiane de survie

sous chimiothérapie était significativement meilleure, de 4 et 6 mois contre 15 et 14j dans le groupe ne recevant pas de chimiothérapie<sup>17,18</sup>. Cependant, bien que la survie soit significativement meilleure chez les patients sous chimiothérapie, cela pourrait être dû à un biais de sélection, certaines caractéristiques des patients n'étant pas recueillies. L'état général était peut-être plus précaire au diagnostic chez les patients non traités, ne permettant pas la mise en place d'une chimiothérapie, avec un décès survenant rapidement. Des paramètres tels que le Performans Status et l'état général, qui ont pu influencer la prise en charge, n'ont pu être recueillis.

La réponse à la chimiothérapie peut être rapide, mais son effet n'est souvent que transitoire, compte tenu du caractère métastatique du cancer, avec des rechutes fréquentes<sup>18</sup>. La réponse hématologique globale était faible (30%) comparativement à d'autres études sur les MAT secondaires (jusqu'à 80%<sup>11</sup>).

L'utilisation de la chimiothérapie peut être limitée par le risque d'aggravation des cytopénies, notamment l'anémie et la thrombopénie. Une alternative intéressante dans ce contexte de MAT liée au cancer pourrait être l'utilisation d'une immunothérapie plutôt que d'une chimiothérapie<sup>50</sup>. En effet, les effets indésirables hématologiques semblent peu fréquents sous immunothérapie, avec dans une étude rétrospective de 2360 patients traités par immunothérapie pour un mélanome, la survenue d'une thrombopénie dans moins de 1% des cas<sup>51</sup>. Dans une étude randomisée évaluant chimiothérapie contre Blinatumomab dans la prise en charge de la Leucémie lymphoblastique, on observait deux fois moins de survenue de thrombopénie dans le groupe Blinatumomab<sup>52</sup>.

Concernant les échanges plasmatiques, ils ne semblent pas améliorer la survie en comparaison des patients sans traitement. Les EP sont validés dans le PTT et ont

amélioré la survie de cette pathologie, passant de 10 à 78%<sup>5</sup>. Aucune recommandation n'a en revanche été formulée par l'AFSA pour leur utilisation dans les MAT liées au cancer<sup>30,31</sup>. En effet, les risques liés au EP pourraient dépasser les bénéfices à en attendre. Dans une étude de cohorte, sur 206 patients traités par EP pour un PTT, 5 décédaient à cause de complications du cathéter central et 53 (26%) avaient des complications majeures non fatales comme des sepsis, des thromboses veineuses profondes et une tamponnade péricardique<sup>32</sup>. Dans notre étude, lorsque l'on comparait les deux groupes « **N** » versus « **P** », on retrouvait davantage de phénomènes thrombotiques dans le groupe échanges plasmatiques, de manière non significative.

L'analyse du bénéfice de l'Eculizumab dans les MAT secondaires, et en particulier dans les MAT liées au cancer reste délicate. En effet, les patients sous Eculizumab bénéficient également dans la majorité des cas d'autres traitements, introduits de manière concomitante (chimiothérapie, échanges plasmatiques). Dans notre étude, les différents groupes sont comparables sur les paramètres hématologiques initiaux, ainsi que sur la consommation de la voie alterne du complément. L'Eculizumab ne semblait donc pas introduit sur des critères de sévérité hématologique. En revanche, l'atteinte rénale semblait plus sévère dans le groupe « **E+C+P** » en comparaison du groupe « **C+P** », ce qui aurait pu justifier l'utilisation de cette molécule, même si l'interprétation de ces résultats est limitée par un manque de puissance. L'Eculizumab n'améliorait pas la survenue ou le délai de rémission hématologique, ni la survie en comparaison du groupe « **C+P** » dans notre étude. Cependant, on observait une tendance à davantage de rémission rénale sous Eculizumab, bien que de manière non significative, et cela malgré la sévérité initiale sur le plan néphrologique. De plus, la

tolérance de l'Eculizumab semblait bonne, sans augmentation du taux de décès liés à des complications infectieuses dans notre étude.

Les cellules tumorales induisent des modifications des protéines de la voie alterne du complément qui pourraient entraîner la MAT spontanément ou à la suite d'un trigger infectieux ou médicamenteux (chimiothérapie)<sup>29</sup>. L'obtention d'une rémission rénale rapide avec l'Eculizumab pourrait ainsi faciliter l'introduction d'une chimiothérapie. L'utilisation de l'Eculizumab au cours de MAT secondaires au cancer a été rapporté par *Favre et al*, ou deux patients ayant une mutation des facteurs de régulation de la voie alterne du complément présentaient une rémission sous Eculizumab<sup>39</sup>.

*Le Clech et al* décrivaient également un cas de MAT survenant dans un contexte de mélanome métastasé, où l'introduction d'Eculizumab permettait une rémission rénale, avec une récurrence à l'arrêt de cette molécule<sup>11</sup>. Cependant, dans cette série de 110 MAT secondaires, dont 10% liées à une néoplasie, en dehors de ce cas, l'Eculizumab n'apportait pas de bénéfice en termes de survie, de rémission rénale ou hématologique.

Au vu de ces différents résultats, de la tolérance qui semble correcte, l'utilisation de cette molécule pourrait être discutée notamment dans les cas avec une atteinte rénale sévère. Ces résultats devraient idéalement être confirmés par des études prospectives contrôlées, difficiles à mettre en place en pratique au vu de la rareté de la maladie et de son pronostic défavorable à court terme.

D'autres molécules pourraient se positionner. Certains auteurs ont en effet montré que les cellules tumorales des adénocarcinomes produisent de la mucine, qui active la coagulation et joue sur la production de FdW<sup>1</sup>. De même, la myélofibrose liée à l'envahissement tumoral médullaire entraîne la libération de multimères de FdW à l'origine de l'agrégation plaquettaire. On pourrait imaginer l'utilisation de molécules

jouant sur le FdW, comme le Caplacizumab, même si le prix de ces molécules rend leur utilisation discutable.

## CONCLUSION :

La MAT liée au cancer est une pathologie rare au pronostic sombre et sa prise en charge est encore mal codifiée. Nous rapportons dans cette étude rétrospective multicentrique 60 cas de MAT liées au cancer pris en charge dans des soins intensifs de néphrologie français entre 2008 et 2019.

Nous confirmons les particularités concernant la présentation clinique et biologique de cette pathologie, avec la présence fréquente au diagnostic d'une dyspnée, de douleurs osseuses, d'une CIVD. Cette pathologie diffère du PTT et du SHU atypique, avec un seul cas d'activité ADAMTS<sub>13</sub> effondrée avec présence d'anticorps, et l'absence d'anomalies quantitatives des protéines de la voie alterne du complément chez les 16 patients testés.

Cette présentation particulière devrait alerter le clinicien afin de permettre un diagnostic, notamment avec la réalisation d'un myélogramme, et une prise en charge rapide de la néoplasie. Le traitement repose sur une chimiothérapie initiée en urgence. Les échanges plasmatiques ne semblent pas permettre la résolution des stigmates de MAT et pourraient être responsables d'effets indésirables. La place de l'Eculizumab est encore mal définie, avec l'absence de bénéfice sur la survie dans notre étude, mais pourrait avoir une efficacité sur l'atteinte rénale.

### ➤ Forces de l'étude :

Tout d'abord, il s'agit d'une étude multicentrique, à notre connaissance la plus grande série rapportée dans la littérature de cas de MAT liées au cancer à l'exclusion des cas liés à la chimiothérapie, depuis l'utilisation de l'Eculizumab. Nous avons pu rapporter de manière précise la présentation clinique et biologique particulière de cette pathologie.

Alors que la fréquence des anomalies de la voie alterne du complément dans les MAT liées au cancer est mal connue, près de 30% des patients ont pu bénéficier d'une exploration des protéines de la voie alterne, cependant sans recherche de mutation. Aucun ne présentait d'anomalie quantitative des facteurs de régulation de la voie alterne, en faveur d'une physiopathologie différente de celle retrouvée dans le SHU atypique.

Enfin, il s'agit d'une série de recrutement presque exclusivement néphrologique, avec notamment une atteinte rénale plus sévère.

### ➤ Limites de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, avec cependant un recueil effectué par un intervenant unique, et un seul patient perdu de vue au cours du suivi. Des données importantes telles que le Performans Status et le délai entre le diagnostic de MAT et la découverte de la néoplasie n'ont pu être recueillies.

Le choix des traitements peut s'expliquer par une prise en charge hétérogène entre les différents centres (concernant le recours à l'Eculizumab, la réalisation de la biopsie rénale, le délai d'introduction de la Chimiothérapie).



L'étude souffre également d'un manque de puissance avec seulement 7 patients dans le groupe Eculizumab. L'exhaustivité du bilan permettant d'exclure les autres causes de MAT était variable selon les centres.

Enfin, nous ne disposons pas dans notre étude d'une cohorte de comparaison de MAT secondaires non liées au cancer, notamment de MAT liées à la chimiothérapie.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Brain MC, Azzopardi JG, Baker LRI, Pineo GF, Roberts PD, Dacie JV. Microangiopathic Haemolytic Anaemia and Mucin-forming Adenocarcinoma. *Br J Haematol.* févr 1970;18(2):183-94.
2. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment: Update on Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Ther Apher Dial.* févr 2019;23(1):4-21.
3. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 22 oct 2009;361(17):1676-87.
4. Coppo P, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). [Secondary thrombotic microangiopathies]. *Rev Med Interne.* nov 2017;38(11):731-6.
5. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 8 août 1991;325(6):393-7.
6. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* oct 2002;71(2):105-8.
7. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):104-11.
8. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 5 mars 2015;125(10):1526-31.
9. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):335-46.
10. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 12 août 2017;390(10095):681-96.
11. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019;95(6):1443-52.
12. 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.* 05 2019;14(4):557-66.
13. Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic Microangiopathy, Cancer, and Cancer Drugs. *American Journal of Kidney Diseases.* nov 2015;66(5):857-68.

14. 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.
15. Kheder El-Fekih R, Deltombe C, Izzedine H. [Thrombotic microangiopathy and cancer]. *Nephrol Ther*. nov 2017;13(6):439-47.
16. Daviet F, Rouby F, Poullin P, Moussi-Francès J, Sallée M, Burtey S, et al. Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(2):403-12.
17. 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.
18. Oberic L, Buffet M, Schwarzinger M, Veyradier A, Clabault K, Malot S, et al. Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist*. août 2009;14(8):769-79.
19. Blot E, Decaudin D, Veyradier A, Bardier A, Zagame O-L, Pouillart P. Cancer-related thrombotic microangiopathy secondary to Von Willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Thromb Res*. 15 avr 2002;106(2):127-30.
20. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2015;6:262.
21. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol*. 2015;6:257.
22. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship THJ, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. sept 2015;67(1):31-42.
23. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. mai 2015;87(5):1061-73.
24. 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.
25. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2561-3.
26. Pecoraro C, Ferretti AVS, Rurali E, Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura With Eculizumab. *Am J Kidney Dis*. déc 2015;66(6):1067-70.
27. Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. mars 2017;32(3):466-74.

28. Grangé S, Coppo P, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). Thrombotic microangiopathies and antineoplastic agents. *Nephrol Ther.* avr 2017;13 Suppl 1:S109-13.
29. Weitz IC. Thrombotic microangiopathy in cancer. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S103-5.
30. Mehmood T, Taylor M, Winters JL. Management of Thrombotic Microangiopathic Hemolytic Anemias with Therapeutic Plasma Exchange: When It Works and When It Does Not. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(3):679-94.
31. Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 08 2017;2017(1):632-8.
32. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* janv 2006;46(1):154-6.
33. Gore EM, Jones BS, Marques MB. Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apheresis.* 2009;24(5):209-14.
34. Werner TL, Agarwal N, Carney HM, Rodgers GM. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol.* avr 2007;82(4):295-8.
35. Chalasani P, Segar JM, Marron M, Stopeck A. Pathophysiology of tumour-induced microangiopathic haemolytic anaemia. *BMJ Case Rep.* 7 janv 2016;2016.
36. Vasko R, Koziolok M, Füzesi L, König F, Strutz F, Müller GA. Fulminant Plasmapheresis-refractory Thrombotic Microangiopathy Associated With Advanced Gastric Cancer. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* avr 2010;14(2):222-5.
37. Lee EH, Otoukesh S, Abdi pour A, Nagaraj G. Hemolytic Anemia of Malignancy: A Case Study Involving Signet Ring Cell Metastatic Breast Cancer with Severe Microangiopathic Hemolytic Anemia. *Case Rep Oncol.* 23 janv 2019;12(1):104-8.
38. Burns ST, Damon L, Akagi N, Laszik Z, Ko AH. Rapid Improvement in Gemcitabine-associated Thrombotic Microangiopathy After a Single Dose of Eculizumab: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res.* juill 2020;40(7):3995-4000.
39. Favre GA, Touzot M, Fremeaux-Bacchi V, Hyvernât H, Gueffet J-P, Rohrlich PS, et al. Malignancy and thrombotic microangiopathy or atypical haemolytic and uraemic syndrome? *Br J Haematol.* sept 2014;166(5):802-5.
40. Viscardi G, Zanaletti N, Ferrara MG, Sica A, Falcone U, Guastafierro S, et al. Atypical haemolytic-uraemic syndrome in patient with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil and oxaliplatin: a case report and a review of literature. *ESMO Open.* 2019;4(5):e000551.
41. Tang M, Goldstein D. The role of chemotherapy in gastric cancer-related microangiopathic haemolytic anaemia. *J Gastrointest Oncol.* févr 2017;8(1):E10-5.

42. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* avr 2016;54(2):181-90.
43. Mizuno T, Sato W, Ishikawa K, Shinjo H, Miyagawa Y, Noda Y, et al. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria could be a useful outcome predictor of cisplatin-induced acute kidney injury. *Oncology.* 2012;82(6):354-9.
44. Lerolle N, Borgel D, Diehl J. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation.* juin 2008;17(4):348-54.
45. 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.
46. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Ngo S, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *CJASN.* 5 avr 2013;8(4):554-62.
47. Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res.* 1 mai 1999;59(9):2244-50.
48. Mannucci PM, Karimi M, Mosalaei A, Canciani MT, Peyvandi F. Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13 (von Willebrand factor cleaving protease). *Haematologica.* avr 2003;88(4):454-8.
49. 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. *Oncologist.* janv 2007;12(1):11-9.
50. On behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group, Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunotherapy Cancer.* déc 2017;5(1):95.
51. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunotherapy Cancer.* déc 2017;5(1):8.
52. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2 mars 2017;376(9):836-47.

**AUTEUR : DECAESTECKER Antoine**  
**Date de soutenance : 20 octobre 2020**

**Titre de la thèse : Etude rétrospective de 60 cas de Microangiopathies Thrombotiques liées au cancer : Spécificités de leur présentation et de leur prise en charge**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : DES de Néphrologie**

**Mots-clés : Microangiopathie Thrombotique, cancer, complément, Eculizumab.**

**Résumé :**

**Contexte :** Les microangiopathies thrombotiques (MAT) liées au cancer sont une pathologie rare, avec des caractéristiques différentes du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et du syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique. Le pronostic de cette pathologie est sombre, et le traitement classique repose sur une chimiothérapie en urgence. Les données sur l'efficacité des échanges plasmatiques (EP) et de l'Eculizumab dans cette pathologie sont peu nombreuses, ainsi que celles sur la fréquence des mutations de la voie alterne du complément.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique compilant toutes les MAT liées au cancer à l'exclusion de celles liées à la chimiothérapie et à la greffe de cellules souches entre janvier 2008 et décembre 2019. 4 groupes ont été constitués en fonction du traitement introduit : absence de traitement, EP seuls, chimiothérapie avec ou sans EP, et Eculizumab avec ou sans chimiothérapie et EP (« N », « P », « C+P » et « E+C+P » respectivement). Les données concernant les caractéristiques cliniques et biologiques de cette entité, la rémission rénale et hématologique et la survie en fonction du traitement, ainsi que l'étude de la voie alterne du complément ont été recueillies.

**Résultats :** Les données de 60 patients présentant une MAT liée au cancer ont été analysées, dont 20 cas survenant lors d'une récurrence de cancer. La MAT survenait principalement dans des cas de néoplasie métastasée. Une atteinte pulmonaire, neurologique, des douleurs osseuses et une CIVD étaient fréquemment retrouvées (respectivement dans 57,6%, 49,2%, 30,5% et 55,9% des cas). Une insuffisance rénale aiguë (IRA) était retrouvée dans 48% des cas. On ne retrouvait pas d'anomalies quantitatives lors de l'étude des protéines de la voie alterne du complément chez les 16 patients analysés. La chimiothérapie améliorait la survie de manière significative. L'Eculizumab n'apportait pas de bénéfice comparé à la chimiothérapie seule sur la survie globale et la rémission hématologique. La rémission rénale semblait meilleure et plus rapide sous Eculizumab, de manière non significative.

**Conclusion :** Nous rapportons la plus grande série de cas de MAT liées au cancer depuis l'utilisation de l'Eculizumab. La physiopathologie de ces MAT secondaires ne semble pas médiée par le complément. La chimiothérapie améliore significativement la survie, mais le pronostic reste sombre avec une médiane de survie de 27 jours [8,5 ;95,5]. La place de l'Eculizumab dans la prise en charge reste à définir notamment dans les cas avec atteinte rénale.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Marc HAZZAN**

**Assesseurs : Professeur Eric RONDEAU, Docteur Marie FRIMAT et Docteur François PROVOT**

**Directeur de thèse : Docteur Cartery**