

## Microangiopathies thrombotiques post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

<i>Responsable</i>	<b>Flore Sicre De Fontebrune</b>
<i>Participants</i>	Fanette Bernard Bénédicte Bruno Patrice Chevallier Eric Hermet
<i>Expert</i>	Marie Frimat
<i>Lecteurs</i>	Francis Bauters Faezeh Legrand Stéphanie Nguyen Régis Peffault De Latour Ibrahim Yakoub-Agha
<i>Questions posées</i>	Mécanismes, caractéristiques et prise en charge diagnostique et thérapeutique des microangiopathies thrombotiques associées aux allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

## **RESUME**

Les microangiopathies thrombotiques sont une complication fréquente et sévère de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique est mal codifiée. Afin d'harmoniser les pratiques entre les différents centres de greffe de cellules souches hématopoïétiques français, la Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) a tenu ses cinquièmes ateliers d'harmonisation annuels qui regroupent des praticiens provenant des différents centres français. Ces ateliers se sont tenus en septembre 2014 à Lille. Dans cet article, nous avons fait un état des lieux de la littérature sur la physiopathologie, les facteurs de risque, les caractéristiques et la prise en charge diagnostique et thérapeutique des microangiopathies thrombotiques. Nous proposons en conclusion des recommandations diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que des orientations pour de futures études.

## **ETAT ACTUEL DE LA QUESTION**

Les microangiopathies thrombotiques sont une complication fréquente (10-15% des patients), précoce et sévère de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, responsable d'une morbi-mortalité importante. La physiopathologie des MAT après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques semble multifactorielle impliquant des lésions de l'endothélium, l'activation du complément et de la coagulation. Le principal facteur de risque identifié est la survenue d'une réaction aigüe du greffon contre l'hôte. Le diagnostic de MAT est difficile du fait du manque de spécificité des marqueurs diagnostiques dans le contexte de l'allogreffe. La prise en charge thérapeutique est mal codifiée ; la diminution ou l'arrêt des anti-calcineurines et des inhibiteurs de m-TOR sont le plus souvent proposés en première intention mais exposent le patient à un risque de réaction aigüe du greffon contre l'hôte. Les échanges plasmatiques sont rapportés comme peu efficaces et associés à de nombreuses complications après allogreffe. Les autres traitements rapportés dans la littérature (rituximab, éculizumab, defibrotide notamment) sont encore en cours

d'évaluation. Afin de favoriser la prise en charge de cette complication chez les patients allogreffés, nous avons à partir des données publiées dans la littérature, établi des recommandations pour le diagnostic et le traitement des microangiopathies thrombotiques après allogreffe et identifié les thématiques sur lesquels de futures études semblent judicieuses.

**Définition :** les termes utilisés dans la littérature anglophone pour nommer les microangiopathies associées aux allogreffes de CSH sont variés : TA-TMA (transplant associated thrombotic microangiopathy), TAM (transplant associated microangiopathy), TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura), PTT (purpura thrombotique thrombocytopénique), HUS (hemolytic uremic syndrome), TTP/HUS ou syndrome hémolytiques et urémiques (SHU). L'EBMT a retenu l'acronyme anglais TAM (transplantation associated microangiopathies). En français, nous retiendrons *microangiopathies thrombotiques post-allogreffe* soit l'acronyme **MAT post allogreffe**. Le terme TTP est classiquement considéré comme une microangiopathie thrombotique associée à un déficit en ADAMTS13.

**Incidence :** l'incidence des MAT post allogreffe varie selon les critères diagnostiques et la population étudiée. Elle est évaluée entre 0.5 et 75% selon les études [1-5]. Sur une série autopsique, des lésions de MAT rénale sont identifiées chez 20% des allogreffés (avec un biais lié au décès) [6]. Dans les plus grandes séries publiées, le plus souvent rétrospectives, l'incidence est de 10 à 25% [1,3,4,7,]. Dans l'étude prospective publiée par Jodele en 2014, et portant sur 90 patients, l'incidence est évaluée à 43% mais il s'agit d'une population pédiatrique de profil particulier : l'âge médian est de 7 ans et l'indication de greffe est principalement une maladie non maligne (40% de déficits immunitaires primitifs, 30% d'aplasies médullaires, et seulement 30% d'hémopathies malignes)[7].

**Physiopathologie des MAT post allogreffe de cellules souches hématopoiétiques (CSH) :** Ces dernières années, plusieurs facteurs étiologiques de microangiopathie thrombotique ont été identifiés, tels que le déficit en activité ADAMTS13 dans les tableaux de PTT ou une activation excessive de la voie alterne du complément dans les tableaux de syndrome hémolytique et urémique (SHU) dit atypique. Dans le contexte des MAT post allogreffe, aucun facteur étiologique précis n'a été identifié et celles-ci semblent être de mécanisme multifactoriel [2,8,9]. Ainsi, les différentes études ayant évalué l'activité de l'ADAMTS13 n'ont pas montré de diminution significative de cette activité dans les MAT post allogreffe [10, 11].

Les mécanismes impliqués dans les MAT post-allogreffe seraient les suivants [2] :

- lésions endothéliales;
- facteurs prothrombogènes;
- activation du complément

Ces phénomènes seraient la résultante :

- du conditionnement [irradiation corporelle totale, busulfan, fludarabine];
- des infections : infections fongiques invasives (aspergillose en particulier), infections virales (cytomégalovirus, adénovirus, HHV6 et BK virus), soit par un mécanisme direct impliquant des lésions endothéliales soit par un mécanisme indirect via l'induction de cytokines pro-inflammatoires, l'activation du complément ou des facteurs pro-thrombogènes,
- des traitements immunosuppresseurs (anticalcineurines et inhibiteurs de m-tor essentiellement), soit directement par le biais de lésions endothéliales, de modification de l'agrégation plaquettaire, de la sécrétion de facteur Von Willebrand ou de thrombomoduline, soit par la réduction des inhibiteurs du complément, des prostacyclines et du monoxyde d'azote.
- de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) : via la survenue de lésions endothéliales, l'induction de certaines cytokines, la diminution du VEGF (vascular endothelial growth factor), ou l'activation de la coagulation. Le déficit intracellulaire en VEGF des podocytes a

en effet été démontré comme responsable de MAT rénale chez les sujets traités par anti-VEGF et dans un modèle murin de KO conditionnel du VEGF [12]. Une chute du taux de VEGF est observée dans les GVH aiguës corticorésistantes et induit en présence d'un taux élevé d'angiopoiétine 2 une mort des cellules endothéliales. La diminution du VEGF plasmatique et l'augmentation de l'angiopoiétine 2 dans les GVH corticorésistantes sont corrélées aux lésions endothéliales (mesurées par le taux de thrombomoduline soluble)[13]. Parallèlement, l'adénovirus, via la sécrétion d'une tyrosine kinase (sFlt-1) qui bloque le VEGF circulant, pourrait avoir un rôle dans la survenue de certaines MAT [12].

- du complément: une activation excessive du complément a été mise en évidence dans d'autres types de microangiopathies, en particulier au sein des SHU atypiques [résultant de mutations de protéines de régulation de l'activation du complément ou de la présence d'inhibiteurs acquis (anticorps anti-facteur H) chez des patients présentant un facteur génétique prédisposant] [11]. Des anticorps anti-facteur H ont été décrits chez 3 patients allogreffés présentant des MAT [14], mais ceci n'a pas été retrouvé dans une étude française rétrospective sur 18 patients atteints de MAT sévère (données en cours de publication). Parallèlement, l'efficacité de l'éculizumab dans des MAT post allogreffe a été rapportée par plusieurs équipes [15–17]. L'élévation du C5b-9 soluble chez les patients présentant une MAT post allogreffe est en faveur d'une activation du complément [7]. Cette dernière est néanmoins aspécifique [11].

Au total, les MAT post allogreffe sont la conséquence de lésions endothéliales, d'un état pro-thrombogène et pro-inflammatoire et d'une activation du complément. Le rôle chronologique et l'importance relative de chacun de ces facteurs restent incomplètement élucidés.

### **Présentation clinique et complications**

Les MAT post-allogreffe surviennent le plus souvent dans les 3 premiers mois et presque exclusivement au cours de la première année [1,3,4,6,18].

Le symptôme clinique le plus précoce semble être l'hypertension artérielle. Les lésions d'organes sont plus tardives et touchent préférentiellement le rein (50%) et le système nerveux central (25%) principalement à type de convulsions, de déficits focaux ou de syndrome confusionnel. De façon concomitante, des atteintes respiratoires (hypertension artérielle pulmonaire), cardiaques, digestives (hémorragies digestives principalement) et rétinienne ont été rapportées [7,19]. Vingt-cinq à 50% des patients nécessiteront une prise en charge en réanimation [7].

Les signes biologiques associés aux MAT sont peu spécifiques, posent des problèmes diagnostiques (thrombopénie, élévation des LDH, diminution de l'haptoglobine, schizocytes, anémie hémolytique, élévation des réticulocytes, élévation de la créatinine) et sont parfois absents malgré la présence de lésions histologiques de MAT [7].

L'élévation des LDH et l'apparition d'une protéinurie semblent être les signes biologiques les plus précoces [7].

### **Impact sur la survie et la morbidité**

La mortalité liée aux MAT associées aux allogreffes de CSH est évaluée entre 50 et 90% en fonction des critères d'inclusion utilisés [1,4,7]. Les causes de décès chez ces patients sont la MAT elle-même, mais aussi des infections, une GVH, une défaillance cardiaque, une maladie veino-occlusive associée et des complications liées aux traitements de la MAT (échanges plasmatiques en particulier).

La survenue d'une MAT a été montrée comme étant un facteur de risque indépendant de mortalité globale dans plusieurs études [1,3,4,7].

La survenue d'une MAT après allogreffe de CSH est associée à un risque élevé d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale chronique sévère (Cl<30) (RR=4.3) [20].

### **Critères diagnostiques publiés**

La définition de la MAT reste histologique mais, la réalisation d'une biopsie étant souvent contre indiquée, des critères diagnostiques non invasifs sont nécessaires.

Plusieurs critères diagnostiques ont été publiés, et comparés par Cho et al (Tableau 1) [1, 21, 22].

Les critères proposés par le CTN (Clinical Trial Network) sélectionnent des patients plus sévères ayant une atteinte d'organe. Les patients présentant une MAT probable (probable TMA, critères biologiques purs) ont cependant une morbi-mortalité plus élevée que les patients sans MAT ; ces patients ont aussi une meilleure réponse aux traitements que les patients ayant une MAT certaine [1]. Ceci incite donc à recommander les critères les moins restrictifs (overall TMA) afin de poser le diagnostic plus précocement. L'absence de schizocytes n'exclut pas le diagnostic. Une biopsie rénale doit être réalisée en l'absence de contre indication afin d'obtenir un diagnostic histologique, et ce d'autant plus que l'ensemble des critères diagnostiques ne sont pas réunis.

### **Est-il possible d'identifier des patients à très haut risque ?**

Les facteurs de risque retrouvés dans les différentes études sont variables, probablement du fait de l'hétérogénéité des patients inclus dans ces séries [1,7]. Le principal facteur de risque semble être l'existence d'une GVH aiguë de grade >1 retrouvée dans la plupart des études [1, 3, 4, 6, 23]. Les autres facteurs identifiés par chaque étude associés de façon indépendante à un risque plus élevé de MAT post-allogreffe sont détaillés dans le Tableau 2 [1, 3, 4, 6, 7, 23, 27, 28].

### **Existe-t-il des traitements préventifs de la MAT ?**

La seule étude de prévention publiée a rapporté un bénéfice de l'acide eicosapentanoïque sur la prévention des complications post allogreffe et de la MAT en particulier [24]. Cette étude, publiée en 2001, n'a inclus que 16 patients et ces résultats n'ont pas été reproduits à ce jour.

### **Existe-t-il des facteurs pronostiques identifiables lors du diagnostic de la MAT ?**

Le principal marqueur de mauvais pronostic identifié associé de façon indépendante à un pronostic défavorable une fois le diagnostic de MAT posé est l'atteinte rénale [1,3,7].

### **Quelles sont les données concernant la prise en charge thérapeutique ?**

Le diagnostic et un traitement précoce semblent être associés à une meilleure réponse thérapeutique [1,4].

#### 1/ Arrêt des anti calcineurines et inhibiteurs de m-TOR?

Les anti-calcineurines constituent le meilleur traitement préventif de la GVH. Cependant, il a été montré qu'ils pouvaient favoriser la survenue de MAT et ce sans lien avec la dose. Sur cette base, il est souvent proposé de diminuer ou de stopper ce traitement sans pour autant qu'il existe de claires recommandations. De façon similaire, l'arrêt ou la diminution des inhibiteurs de m-TOR sont recommandées [25].

#### 2/ Quelle est la place des échanges plasmatiques ?

Il n'existe pas d'étude randomisée. La majorité des études sont rétrospectives et hétérogènes en particulier en termes de sévérité initiale et de critères de réponse (Tableau 3 [4,18, 23, 26, 27, 30-35]). Une seule étude prospective a été publiée [4]. L'efficacité est très modeste en termes de survie et les complications infectieuses ou vasculaires sont fréquentes [26].

#### 3/ Quelle est la place des autres traitements? :

*Rituximab*: peu de données sont disponibles dans la littérature. Deux études rapportant 2 et 5 patients traités par rituximab avec un taux de réponse de 60 à 100% mais une survie globale de 0 à 60% ont été publiées à ce jour [36,37]. Il est donc difficile de conclure à une efficacité de ce produit.

*Eculizumab* : les données concernant l'efficacité de l'eculizumab sont limitées et récentes (Tableau 4 [14,15]), offrant encore peu de recul. Ce traitement est par ailleurs très onéreux. Cependant, les résultats sont encourageants.



D'autres traitements ont été proposés : vincristine, immunoglobulines intraveineuses, sans preuve d'efficacité. D'autres sont en cours d'évaluation (défibrotide).

### **Quels sont les critères de réponse à appliquer dans le traitement des MAT post allogreffe ?**

L'évaluation de la réponse thérapeutique est particulièrement difficile dans le contexte de l'allogreffe de CSH compte tenu des nombreux facteurs pouvant interférer avec les paramètres classiquement utilisés dans les autres formes de MAT (numération plaquettaire, LDH, haptoglobine). Ces biais sont liés à la reconstitution hématologique post greffe, aux traitements associés, aux infections et à la GVH. Les critères de réponse doivent cependant permettre d'évaluer l'impact du traitement malgré ces biais.

## **METHODOLOGIE**

Le groupe de travail a basé ses recommandations sur les données (articles originaux et revues) publiées dans la littérature de langue anglaise (Pubmed) concernant les microangiopathies post allogreffe de CSH, ainsi que sur la physiopathologie et le traitement des autres types de MAT. Les résultats de ces publications ont été analysés afin d'en dégager les plus pertinents.

## **RECOMMANDATIONS**

### **Critères diagnostiques recommandés :**

L'atelier recommande l'utilisation des critères de Cho (overall TMA) (Tableau 1).

Par ailleurs, dans le cadre du diagnostic différentiel de la MAT post allogreffe, nous proposons

- l'évaluation systématique de l'activité ADAMTS13, qui si elle est inférieure à 10% devra faire rechercher un anticorps anti-ADAMTS13 ou un déficit génétique, compte tenu de l'impact thérapeutique possible (intérêt des échanges plasmatiques) ;
- en cas de diarrhée hémorragique fébrile ou de contexte d'intoxication alimentaire, nous proposons de faire une recherche de Shigatoxine (toxine d'E. coli) par PCR dans les selles.

Compte tenu des associations décrites dans la littérature, nous proposons la réalisation du bilan infectieux suivant: PCR plasmatique CMV, Adenovirus, HHV6, BK virus ; antigénémie aspergillaire et autres examens à la recherche d'une infection fongique.

La recherche d'anticorps anti-facteur H n'est pas recommandée en l'absence de données suffisantes sur la valeur prédictive positive de cet examen chez les patients allogreffés.

### **Est il possible d'identifier des patients à très haut risque ?**

L'existence d'une GVH aiguë de grade supérieur ou égal à 1, est le principal facteur de risque rapporté de MAT post allogreffe.

### **Existe-t-il des traitements préventifs de la MAT ?**

L'atelier ne peut recommander de traitement préventif en l'absence de données publiées. Par ailleurs, aucune population à très haut risque ne peut être identifiée de façon ciblée avant la greffe.

### **Marqueurs clinico-biologiques de gravité ?**

Le principal marqueur pronostique associé de façon indépendante à un pronostic défavorable une fois le diagnostic de MAT post allogreffe établi est l'atteinte rénale (insuffisance rénale ou ratio protéinurie/creatininurie  $>0.3$  ou protéinurie  $>0.3$  g/l) [1,3,7].

L'atelier recommande un traitement précoce, ainsi que le dépistage et la prise en charge des éventuels facteurs favorisants associés (en particulier infections et GVH).

En première intention, en l'absence de dysfonction d'organe (insuffisance rénale, trouble neurologique), nous recommandons de diminuer ou d'arrêter les traitements susceptible d'induire une MAT (anti-calcineurines et inhibiteurs de m-TOR), et ce en fonction du bénéfice/risque (MAT/GVH). En cas de dysfonction d'organe, nous recommandons l'arrêt des anti-calcineurines. L'arrêt des anti-calcineurines sera relayé par une association mycophenolate mofetil et corticoïdes

(0.5 à 1mg/kg/j). Il est déconseillé de relayer les anti-calcineurines par des inhibiteurs de mTOR dont l'arrêt est aussi recommandé.

#### Y a t il encore une place pour les échanges plasmatiques ?

Nous ne recommandons pas les échanges plasmatiques dans les MAT post allogreffe sauf en cas d'identification d'un anticorps anti-ADAMTS13 (probabilité faible, 1 cas décrit).

Toutefois, si cette option devait être proposée, elle doit être débutée précocement et ne peut être considéré comme un traitement de dernier recours. Par analogie avec ce qui est proposé dans d'autres MAT, nous recommandons un échange plasmatique par jour pendant 7 jours à arrêter en l'absence de réponse au septième jour.

#### Place des autres traitements ?

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander à l'heure actuelle l'utilisation du rituximab ou de l'éculizumab. Cependant, compte tenu du pronostic extrêmement sombre des MAT compliquées de dysfonction d'organe sévère, il semble justifié d'associer à l'arrêt des anti-calcineurines, ces options thérapeutiques. Devant les données récentes et compte tenu de la description d'une activation du complément dans les MAT post-allogreffe, l'éculizumab semble la molécule de premier choix malgré son coût.

#### **Quels sont les critères de réponse à utiliser ?**

Nous recommandons l'utilisation des critères proposés par Jodele [15]:

Réponse hématologique : normalisation des LDH et de l'haptoglobine, arrêt des transfusions plaquettaires et érythrocytaires et disparition des schizocytes.

Réponse complète : réponse hématologique associée à une disparition des signes de dysfonction d'organe (résolution des troubles neurologiques, normalisation de la fonction rénale et disparition de la protéinurie).

#### **QUESTIONS RESIDUELLES A EXPLORER**

### **Critères diagnostiques :**

Une protéinurie étant fréquemment et précocement rapportée dans les MAT post allogreffe (66%), nous suggérons d'évaluer l'intérêt d'ajouter aux critères retenus la présence d'une protéinurie ou d'une albuminurie (plus spécifique de l'atteinte glomérulaire observée dans la MAT) [2,7].

L'utilisation à visée diagnostique du taux de sC5b-9 et du nombre de cellules endothéliales circulantes n'a pas été évaluée mais pourrait faire l'objet d'une étude prospective [7,29]. Ces examens ne sont pas réalisés en routine actuellement.

La recherche d'anti-facteur H n'est pas recommandée à visée diagnostique mais mériterait d'être évaluée sur une large cohorte [14].

### **Marqueurs clinico-biologiques de gravité :**

L'utilisation à titre pronostique du taux de sC5b-9 n'est pas disponible en routine et doit être confirmée par une autre étude prospective [7].

### **Prise en charge thérapeutique :**

Une étude observationnelle nationale de tous les patients répondant aux critères de Cho et al de MAT post allogreffe tels que proposé et par Cho et al permettrait de mieux évaluer les différents traitements.

### **Critères de réponse :**

Des marqueurs, tels que le taux de C5b-9 soluble et le nombre de cellules endothéliales circulantes pourraient être évalués dans le cadre de protocoles de recherche (dosages non disponibles en routine).

## **DECLARATION D' INTERET**

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, , Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

## **Légendes des figures et tableaux**

**Figure 1** : Chronologie de l'apparition des principales anomalies biologiques et cliniques associées aux MAT après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le jour 0 correspond à l'apparition de schizocytes en nombre anormal dans le sang périphérique et le plus souvent au diagnostic de MAT (d'après Jodèle et al, [7]).

**Tableau 1** : Résumé des principaux critères requis pour le diagnostic des MAT post allogreffe de CSH selon les différentes publications (d'après Cho et al, [1]).

**Tableau 2** : Facteurs de risques de MAT post allogreffe de CSH identifiés par les principales études publiées.

**Tableau 3** : Résumé des principales études publiées évaluant le bénéfice des échanges plasmatiques dans les MAT post allogreffe.

**Tableau 4** : Résumé des données publiées évaluant le bénéfice de l'éculizumab dans les MAT post allogreffe.

## Références

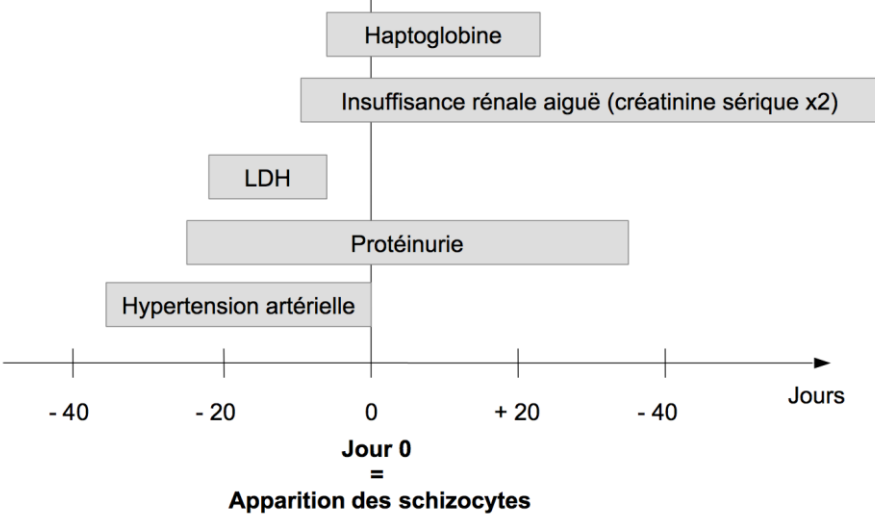
1. Cho B-S, Yahng S-A, Lee S-E, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010;90(8):918–926.
2. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011;118(6):1452–1462.
3. Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br. J. Haematol.*. 2002;118(4):1112–1119.
4. Worel N, Greinix HT, Leitner G, et al. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: close association with transplant-associated microangiopathy. *Transfus. Apher. Sci.* 2007;36(3):297–304.
5. Elliott MA, Nichols WL Jr, Plumhoff EA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin. Proc.*. 2003;78(4):421–430.
6. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, et al. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *CJASN*. 2009;4(2):345–353.
7. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Refined diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a prospective study in children and young adults. *Blood*. 2014;
8. George JN. Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant.*. 2008;41(11):917–918.
9. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.*. 2007;40(8):709–719.
10. Van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, et al. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1999;93(11):3798–3802.
11. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012;8(11):622–633.
12. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(11):1129–1136.
13. Luft T, Dietrich S, Falk C, et al. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system. *Blood*. 2011;118(6):1685–1692.
14. Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2013;122(12):2003–2007.
15. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2013;
16. Peffault de Latour R, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br. J. Haematol.*. 2013;161(2):279–280.
17. Sicre de fontbrune F, Galambrun C, Sirvent A, et al. Efficacy of eculizumab in allogeneic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study on behalf the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant.*. 2014;S57.
18. Fuge R, Bird JM, Fraser A, et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.*. 2001;113(1):58–64.

19. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(11):1143–1150.
20. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010;16(7):976–984.
21. Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005;11(8):571–575.
22. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007;92(1):95–100.
23. Oran B, Donato M, Aleman A, et al. Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007;13(4):469–477.
24. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(8):769–774.
25. Labrador J, López-Corral L, López-Godino O, et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(5):684–690.
26. Willems E, Baron F, Seidel L, et al. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):689–693.
27. Hahn T, Alam AR, Lawrence D, et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic blood and marrow transplantation is associated with dose-intensive myeloablative conditioning regimens, unrelated donor, and methylprednisolone T-cell depletion. *Transplantation.* 2004;78(10):1515–1522.
28. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006;82(5):638–644.
29. Erdbruegger U, Woywodt A, Kirsch T, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as a prognostic marker in thrombotic microangiopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;48(4):564–570.
30. Silva VA, Frei-Lahr D, Brown RA, Herzig GP. Plasma exchange and vincristine in the treatment of hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow transplantation. *J. Clin. Apheresis.* 1991;6(1):16–20.
31. Sarode R, McFarland JG, Flomenberg N, et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(2):271–275.
32. Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(6):641–646.
33. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus. Apher. Sci.* 2002;27(1):3–12.
34. Sarkodee-Adoo C, Sotirescu D, Sensenbrenner L, et al. Thrombotic microangiopathy in blood and marrow transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine A. *Transfusion (Paris).* 2003;43(1):78–84.

35. Kennedy GA, Kearey N, Bleakley S, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: effect of concomitant GVHD on efficacy of therapeutic plasma exchange. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):699–704.
36. Au W-Y, Ma ES, Lee T-L, et al. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br. J. Haematol.* 2007;137(5):475–478.
37. Carella AM, D’Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(12):1063–106.



**Figure 1** : Chronologie de l'apparition des principales anomalies biologiques et cliniques associées aux MAT post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (d'après Jodele et al, [7]).



**Tableau 1 :** Résumé des principaux critères requis pour le diagnostic de MAT post allogreffe de CSH selon les différentes publications

Critères diagnostiques utilisés	Overall-TMA <sup>a</sup>	CTN-TMA <sup>b</sup>	IWG-TMA <sup>c</sup>
Présence de schizocytes	≥ 2/CFG	≥ 2/CFG	≥ 4% (8/CFG)
Élévation des LDH sériques	Oui	Oui	Oui
Thrombopénie <sup>d</sup>	Oui	Oui	Oui
Baisse du taux d'hémoglobine	Oui		Oui
Baisse de l'haptoglobine sérique	Oui		Oui
Tests de coagulation normaux <sup>e</sup>	Oui	Oui	Oui
Test de Coombs négatif	Oui	Oui	
Insuffisance rénale <sup>f</sup> et/ou troubles neurologiques sans autre cause		Oui	

<sup>a</sup> Overall-TMA : ces critères sont ceux proposés par Cho et retenus par l'atelier. L'ensemble des critères doit être présent au diagnostic,

<sup>b</sup> CTN-TMA : critères proposés par le Clinical Trial Network (Ho, BBMT 2005 [21])

<sup>c</sup> IWG-TMA : critères proposés par l'International Working Group (Ruutu, Haematologica 2007 [22])

<sup>d</sup> Thrombopénie : baisse progressive ou brutale des plaquettes <50GL ou diminution de > 50% du décompte plaquettaire,

<sup>e</sup> Tests de coagulations : TP et TCA,

<sup>f</sup> Insuffisance rénale : augmentation de > 50% de la créatinine sérique ou diminution de > 50% de la clairance de la créatinine.

Abréviations : CFG, Champs Fort Grossissement; LDH, lactico-deshydrogenases

**Tableau 2 :** Facteurs de risques de MAT post allogreffe de CSH identifiés par les principales études publiées.

Etudes	N / Cohorte totale	Facteurs de risque indépendants de MAT	Particularités de l'étude
Ruutu, 2002 <sup>3</sup>	23/406	Receveur de sexe féminin et donneur non apparenté.	Rétrospective, multicentrique (registre), 1998-2000, adulte et pédiatrique, principalement hémopathies.
Hahn, 2004 <sup>27</sup>	19/228	Conditionnement myéloablatif forte dose, donneur non apparenté et T déplétion in vitro.	Rétrospective, monocentrique, 1994-2000, adultes et enfants.
Oran, 2007 <sup>23</sup>	66/1219	aGVHD grade >1, donneur non apparenté, receveur de sexe féminin, hémopathies lymphoïdes.	Rétrospective, monocentrique, 1998-2004, adultes, hémopathies malignes.
Uderzo, 2006 <sup>28</sup>	64/539	aGVHD grade >2, donneur non apparenté, conditionnement avec ICT.	Rétrospective, multicentrique, 2000-2005, adultes et enfants, hémopathies malignes principalement.
Worel, 2007 <sup>4</sup>	11/112	aGVHD, incompatibilité ABO.	Prospective, monocentrique, 1999-2006, conditionnement d'intensité réduite, adultes, pathologies malignes.
Changsirikulchai, 2009 <sup>6</sup>	64/314	Donneur masculin et receveur féminin, ICT 12cGy, infection à ADV, aGVH grade >1	Autopsique, monocentrique, 1992-99, adultes et enfants, hémopathies principalement.
Cho, 2010 <sup>1</sup>	85/672	Age, incompatibilité HLA, Infection à CMV, aGVHD grade >1	Rétrospective, monocentrique, 2002-2006, âge >15 ans, hémopathies malignes > non malignes.
Jodele, 2014 <sup>7</sup>	39/90	Absence de facteurs de risque	Prospective, monocentrique, pédiatrique, déficits immunitaires et aplasies médullaires principalement, âge médian 7 ans.

**Abréviations :** N, nombre de patients avec MAT après allogreffe de CSH ; aGVHD, réaction aigue du greffon contre l'hôte ; ICT, irradiation corporelle totale

**Tableau 3** : Résumé des principales études publiées évaluant le bénéfice des échanges plasmatiques dans les MAT post allogreffe

<b>Etudes</b>	<b>N</b>	<b>Réponse (%)</b>	<b>Survie (%)</b>	<b>Commentaires</b>
Silva, 1995 <sup>30</sup>	8	12.5	12.5	EP + vincristine et gammaglobulines
Sarode, 1995 <sup>31</sup>	9	11	22	
Fuge, 2001 <sup>18</sup>	17	36	6	.
Roy, 2001 <sup>32</sup>	17	17.5	5.9	
Daly, 2002 <sup>33</sup>	25	32	4	EP +/- vincristine et/ou gammaglobulines
Sarkodee, 2003 <sup>34</sup>	11	18	18	
Hahn, 2004 <sup>27</sup>	19	74	0	
Worel, 2007 <sup>4*</sup>	11	64	54	
Oran, 2007 <sup>23</sup>	63	60	9	Pas de réponse si infection ou GVHD.
Kennedy, 2009 <sup>35</sup>	11	27	9	Pas de réponse si GVHD active.
Willems, 2010 <sup>26</sup>	25	55	20	Complications infectieuses 50%

\*Etude prospective.

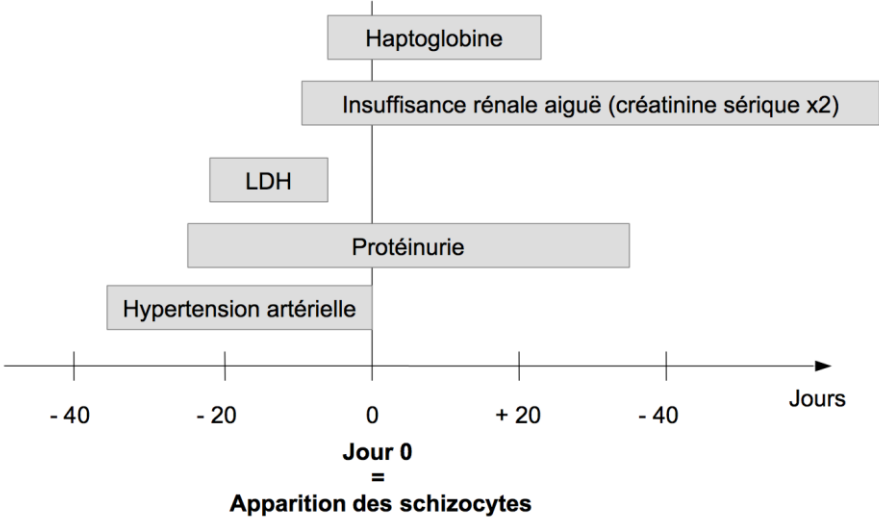
**Abréviations** : N, nombre de patients inclus ; EP, échanges plasmatiques ; GVHD, maladie du greffon contre l'hôte

**Tableau 4** : Résumé des données publiées évaluant le bénéfice de l'éculizumab dans les MAT post allogreffe.

<b>Etudes</b>	<b>N</b>	<b>Réponse (%)</b>	<b>Survie (%)</b>	<b>Commentaires</b>
Jodele, 2013 <sup>15</sup>	3	50	50	Réponse corrélée à l'activité CH50 plasmatique
Sicre, EBMT 2014 <sup>17</sup>	12	50	33	Survie globale corrélée à l'absence de GVH aiguë active au diagnostic de MAT

N, nombre de patients inclus ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte

**Figure 1** : Chronologie de l'apparition des principales anomalies biologiques et cliniques associées aux MAT post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [7].



**Tableau 1 :** Résumé des principaux critères requis pour le diagnostic de MAT post allogreffe de CSH selon les différentes publications

Critères diagnostiques utilisés	Overall-TMA <sup>a</sup>	CTN-TMA <sup>b</sup>	IWG-TMA <sup>c</sup>
Présence de schizocytes	≥ 2/CFG	≥ 2/CFG	≥ 4% (8/CFG)
Élévation des LDH sériques	Oui	Oui	Oui
Thrombopénie <sup>d</sup>	Oui	Oui	Oui
Baisse du taux d'hémoglobine	Oui		Oui
Baisse de l'haptoglobine sérique	Oui		Oui
Tests de coagulation normaux <sup>e</sup>	Oui	Oui	Oui
Test de Coombs négatif	Oui	Oui	
Insuffisance rénale <sup>f</sup> et/ou troubles neurologiques sans autre cause		Oui	

<sup>a</sup> Overall-TMA : ces critères sont ceux proposés par Cho et retenus par l'atelier. L'ensemble des critères doit être présent au diagnostic,

<sup>b</sup> CTN-TMA : critères proposés par le Clinical Trial Network (Ho, BBMT 2005 [21])

<sup>c</sup> IWG-TMA : critères proposés par l'International Working Group (Ruutu, Haematologica 2007 [22])

<sup>d</sup> Thrombopénie : baisse progressive ou brutale des plaquettes <50GL ou diminution de > 50% du décompte plaquettaire,

<sup>e</sup> Tests de coagulations : TP et TCA,

<sup>f</sup> Insuffisance rénale : augmentation de > 50% de la créatinine sérique ou diminution de > 50% de la clairance de la créatinine.

Abréviations : CFG, Champs Fort Grossissement; LDH, lactico-deshydrogenases

**Tableau 2 :** Facteurs de risques de MAT post allogreffe de CSH identifiés par les principales études publiées.

Etudes	N / Cohorte totale	Facteurs de risque indépendants de MAT	Particularités de l'étude
Ruutu, 2002 <sup>3</sup>	23/406	Receveur de sexe féminin et donneur non apparenté.	Rétrospective, multicentrique (registre), 1998-2000, adulte et pédiatrique, principalement hémopathies.
Hahn, 2004 <sup>27</sup>	19/228	Conditionnement myéloablatif forte dose, donneur non apparenté et T déplétion in vitro.	Rétrospective, monocentrique, 1994-2000, adultes et enfants.
Oran, 2007 <sup>23</sup>	66/1219	aGVHD grade >1, donneur non apparenté, receveur de sexe féminin, hémopathies lymphoïdes.	Rétrospective, monocentrique, 1998-2004, adultes, hémopathies malignes.
Uderzo, 2006 <sup>28</sup>	64/539	aGVHD grade >2, donneur non apparenté, conditionnement avec ICT.	Rétrospective, multicentrique, 2000-2005, adultes et enfants, hémopathies malignes principalement.
Worel, 2007 <sup>4</sup>	11/112	aGVHD, incompatibilité ABO.	Prospective, monocentrique, 1999-2006, conditionnement d'intensité réduite, adultes, pathologies malignes.
Changsirikulchai, 2009 <sup>6</sup>	64/314	Donneur masculin et receveur féminin, ICT 12cGy, infection à ADV, aGVH grade >1	Autopsique, monocentrique, 1992-99, adultes et enfants, hémopathies principalement.
Cho, 2010 <sup>1</sup>	85/672	Age, incompatibilité HLA, Infection à CMV, aGVHD grade >1	Rétrospective, monocentrique, 2002-2006, âge >15 ans, hémopathies malignes > non malignes.
Jodele, 2014 <sup>7</sup>	39/90	Absence de facteurs de risque	Prospective, monocentrique, pédiatrique, déficits immunitaires et aplasies médullaires principalement, âge médian 7 ans.

**Abréviations :** N, nombre de patients avec MAT après allogreffe de CSH ; aGVHD, réaction aigue du greffon contre l'hôte ; ICT, irradiation corporelle totale



**Tableau 3** : Résumé des principales études publiées évaluant le bénéfice des échanges plasmatiques dans les MAT post allogreffe

<b>Etudes</b>	<b>N</b>	<b>Réponse (%)</b>	<b>Survie (%)</b>	<b>Commentaires</b>
Silva, 1995 <sup>30</sup>	8	12.5	12.5	EP + vincristine et gammaglobulines
Sarode, 1995 <sup>31</sup>	9	11	22	
Fuge, 2001 <sup>18</sup>	17	36	6	.
Roy, 2001 <sup>32</sup>	17	17.5	5.9	
Daly, 2002 <sup>33</sup>	25	32	4	EP +/- vincristine et/ou gammaglobulines
Sarkodee, 2003 <sup>34</sup>	11	18	18	
Hahn, 2004 <sup>27</sup>	19	74	0	
Worel, 2007 <sup>4*</sup>	11	64	54	
Oran, 2007 <sup>23</sup>	63	60	9	Pas de réponse si infection ou GVHD.
Kennedy, 2009 <sup>35</sup>	11	27	9	Pas de réponse si GVHD active.
Willems, 2010 <sup>26</sup>	25	55	20	Complications infectieuses 50%

\*Etude prospective.

**Abréviations** : N, nombre de patients inclus ; EP, échanges plasmatiques ; GVHD, maladie du greffon contre l'hôte

**Tableau 4** : Résumé des données publiées évaluant le bénéfice de l'éculizumab dans les MAT post allogreffe.

<b>Etudes</b>	<b>N</b>	<b>Réponse (%)</b>	<b>Survie (%)</b>	<b>Commentaires</b>
Jodele, 2013 <sup>15</sup>	3	50	50	Réponse corrélée à l'activité CH50 plasmatique
Sicre, EBMT 2014 <sup>17</sup>	12	50	33	Survie globale corrélée à l'absence de GVH aiguë active au diagnostic de MAT

N, nombre de patients inclus ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte