

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

THESE DE MEDECINE . PEDIATRIE

Soutenu par Marie-Pierre ALLEMAND  
le 9 octobre 2003

Président : Professeur MILPIED Noël  
Directeur de thèse : Docteur Françoise MECHINAUD

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
1.1. ANATHOMO-PATHOLOGIE.....	5
1.2. CLINIQUE.....	7
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
1.3.1. <i>Le facteur Von Willebrand et les multimères du facteur Willebrand</i> .....	8
1.3.2. <i>SHU typique post diarrhéique</i> .....	11
1.3.3. <i>Déficit en facteur H</i> .....	12
1.3.4. <i>Apoptose des cellules endothéliales</i> .....	13
1.4. ÉTIOLOGIES.....	14
1.4.1. <i>Infections</i> .....	14
1.4.2. <i>Grossesse</i> .....	14
1.4.3. <i>Cancer</i> .....	14
1.4.4. <i>Maladies auto-immunes</i> .....	15
1.4.5. <i>Médicaments et toxiques</i> .....	15
1.4.6. <i>Greffe de moelle osseuse</i> .....	15
<b>2. PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>16</b>
2.1. PATIENT N°1: CELINE 19/01/85.....	18
2.1.1. <i>Clinique</i> .....	20
2.1.2. <i>Critères biologiques au diagnostic</i> .....	21
2.1.3. <i>Investigations</i> .....	21
2.2. PATIENT N°2: DAMIEN 12/05/1987.....	22
2.2.1. <i>Clinique</i> .....	25
2.2.2. <i>Critères biologiques au diagnostic</i> .....	27
2.2.3. <i>Investigations</i> .....	27
2.3. PATIENT N°3 : ARNAUD 13/12/1990.....	28
2.3.1. <i>Clinique</i> .....	31
2.3.2. <i>Critères biologiques au diagnostic</i> .....	32
2.3.3. <i>Investigations</i> .....	32
2.4. PATIENT N°4: CELINE 08/07/1981.....	33

2.4.1. Clinique .....	35
2.4.2. Critères biologiques au diagnostic .....	36
2.4.3. Investigations .....	36
2.5. PATIENT N°5:JUSTINE 21/08/1989 .....	37
2.5.1. Clinique .....	39
2.5.2. Critères biologiques au diagnostic .....	40
2.5.3. Investigations .....	40
2.6. PATIENT N°6:CECILE 04\08\1980.....	41
2.6.1. Clinique .....	43
2.6.2. critères biologiques au diagnostic .....	44
2.6.3. Investigations .....	44
2.7. PATIENT N°7:CLARA 01/04/2000 .....	45
2.7.1. Clinique .....	47
2.7.2. Critères biologiques au diagnostic .....	48
2.7.3. Investigations .....	48
2.8. TABLEAU RECAPITULATIF .....	49
<b>3. DISCUSSION.....</b>	<b>50</b>
3.1. CLINIQUE.....	50
3.2. MAT ET DEFICIT EN PROTEASE.....	52
3.3. SHU POST-DIARRHEIQUE .....	55
3.4. MAT ET CHIMIOThERAPIE.....	57
3.5. MAT ET GREFFE DE MOELLE .....	59
3.6. CRITERES CLINICOBIOLOGIQUES ET INVESTIGATIONS.....	63
3.6.1. Critères diagnostiques des MAT .....	64
3.6.2. Investigations de base .....	66
3.6.3. Investigations plus spécialisées.....	66
3.7. TRAITEMENT .....	67
3.7.1. Traitement du PTT .....	67
3.7.2. Traitement du SHU.....	68
<b>4. CONCLUSION.....</b>	<b>70</b>
<b>5. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>72</b>

## ABREVIATIONS

CIVD :	coagulation intravasculaire disséminée
CMV :	cytomegalovirus
DID :	diabète insulino-dépendant
EBV :	Epstein Barr virus
ECBU :	examen cytobactériologique des urines
ECG :	électrocardiogramme
Ecoli :	Escherichia Coli
EEG :	électroencéphalogramme
G3b :	globotriaosyl-ceramide
GVH :	graft-versus-host disease (réaction du greffon contre l'hôte)
HHV6 :	human herpes virus 6
HLA :	human leucocyte antigen
HIV :	human immunodeficiency virus
HTA :	hypertension artérielle
HTLV :	human T lymphocyte virus
HSV :	human simplex virus
LAL :	leucémie aiguë lymphoblastique
LAM :	leucémie aiguë myéloblastique
LBA :	liquide broncho-alvéolaire
LCR :	liquide céphalo-rachidien
LDH :	lactate déshydrogénase
MAT :	microangiopathie thrombotique
PCR :	polymerase chain reaction
PTT :	purpura thrombotique thrombocytopénique
RCIU :	retard de croissance intra-utérin
SHU :	syndrome hémolytique et urémique
TBI :	total body irradiation
TDM :	tomodensitométrie
TNF :	tumor necrosis factor
ULVWF :	multimères du facteur Willebrand
VRS :	virus syncytial respiratoire
vWF :	facteur Willebrand
VWCP :	ADAMST-13 : protéase du facteur Willebrand

# 1. INTRODUCTION

En 1925, Moschowitz décrit un syndrome nouveau chez une jeune fille de seize ans, d'évolution fulminante associant une anémie hémolytique, un syndrome hémorragique, des signes neurologiques et une insuffisance rénale (1).

En 1950, la description de ce syndrome s'uniformise sous le nom de PTT, purpura thrombotique thrombocytopénique.

En 1955, Gasser décrit un tableau similaire chez l'enfant mais où prédomine l'insuffisance rénale, qu'il désigne sous le nom de SHU, syndrome hémolytique et urémique (2).

Ces deux syndromes caractérisés par une lésion anatomo-pathologique identique sont désignés sous le terme générique de microangiopathie thrombotique, MAT.

La physiopathologie des MAT reste toujours incertaine actuellement mais de récentes études ont permis une distinction plus aisée entre PTT et SHU et une nouvelle classification des MAT semble se dessiner permettant ainsi un traitement plus adapté.

## 1.1. ANATOMO-PATHOLOGIE

La MAT correspond à une lésion anatomo-pathologique précise, touchant des territoires vasculaires préférentiels.

Elle est caractérisée par l'obstruction multifocale, partielle ou totale de la micro-circulation par des thrombi disséminés. Ces lésions vasculaires épargnent les veinules. Il n'y a pas d'infiltration cellulaire, ni de signes d'inflammation dans les parois des vaisseaux atteints.

Les organes cibles sont principalement le rein, le cerveau, le cœur, plus accessoirement le pancréas et les surrénales (3).

Cette obstruction vasculaire induit des phénomènes ischémiques responsables des atteintes rénales, neurologiques et de l'anémie hémolytique.

Ces anomalies histologiques peuvent être retrouvées sur différentes biopsies ( rein, peau, muscle, gencive...) tout en sachant qu'une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic.

Compte tenu de la thrombopénie et de l'hypertension artérielle souvent présentes au diagnostic, la ponction biopsie rénale peut se révéler être un geste dangereux (4).

Le risque hémorragique peut être limité par l'utilisation de la voie transjugulaire ou en ayant recours à la biopsie gingivale, qui peut montrer des signes de MAT dans 39 % des cas environ.

Les lésions histologiques peuvent être glomérulaires et/ou vasculaires.

Les lésions glomérulaires associent microthromboses capillaires, turgescence et lésions des cellules endothéliales avec dépôts clairs sous-endothéliaux, décollement de la membrane basale, atteinte des cellules mésangiales voire mésangiolyse.

Au niveau des artérioles, on peut retrouver un épaississement des parois avec une endartérite proliférative parfois majeure et des thromboses plus ou moins organisées.

L'atteinte mixte artériolaire et glomérulaire est possible. L'atteinte artériolaire est de mauvais pronostic et évolue souvent vers l'insuffisance rénale chronique. Dans les cas les plus sévères, il existe une nécrose corticale irréversible (5).

## 1.2. CLINIQUE

Classiquement, la MAT est caractérisée par une pentade diagnostique associant de la fièvre, des signes neurologiques divers et variés, des signes rénaux, une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique. L'ensemble de ces signes est rarement présent au diagnostic.

Aux vues des données de la littérature (6) d'une manière schématique deux entités cliniques ressortent :

D'une part, le purpura thrombotique thrombocytopénique ou PTT décrit le plus souvent chez l'adulte jeune (en moyenne 35 ans) avec des troubles neurologiques au premier plan faisant toute la gravité de l'affection et la fièvre, l'anémie hémolytique, la thrombopénie, l'insuffisance rénale au second plan. L'évolution est incertaine avec des rechutes fréquentes et une chronicité possible.

Le pronostic est établi comme généralement sévère avec une issue fatale en l'absence de traitement précoce.

Le syndrome hémolytique et urémique ou SHU d'autre part, est décrit généralement chez l'enfant de moins de 5 ans. Il survient le plus souvent dans un contexte épidémique avec une diarrhée podromale fréquente.

Il est généralement causé par une toxi-infection à Ecoli O157: H7.

L'insuffisance rénale est au premier plan tandis que les signes neurologiques sont rares. Cette affection est responsable approximativement de 50% des cas d'insuffisances rénales aiguës dans l'enfance (7).

Les rechutes sont peu fréquentes et le pronostic vital est rarement engagé.

Le traitement symptomatique est souvent à lui seul suffisant.

	<b>PTT</b>	<b>SHU</b>
<b>Age</b>	Adulte jeune (35 ans)	enfant (5 ans)
<b>Contexte</b>	Variable	diarrhée prodromale
<b>Atteinte principale</b>	Neurologique	Rénale
<b>Pronostic</b>	sévère	bon
<b>Chronicité</b>	possible	rare
<b>Rechutes</b>	fréquentes	rars
<b>Traitement</b>	variable	Symptomatique

Ces deux tableaux cliniques ne peuvent à eux seuls rendre compte de la diversité clinique des MAT. Il existe en effet d'authentiques SHU de l'adulte et des PTT de l'enfant.

Il existe également des formes de présentation clinique intermédiaire où la distinction entre les deux affections est extrêmement difficile à établir.

Ainsi il semble nécessaire de considérer les microangiopathies thrombotiques comme un ensemble d'entités cliniques distinctes, aux étiologies variées et de dégager une démarche diagnostique commune.

### **1.3. PHYSIOPATHOLOGIE**

La physiopathologie des MAT n'est toujours pas élucidée et de multiples hypothèses ont été évoquées ces quinze dernières années.

#### **1.3.1. Le facteur Von Willebrand et les multimères du facteur Willebrand**

Le facteur Willebrand (vWF) est un élément clé de l'hémostase primaire, avec deux fonctions principales le transport du facteur VIII et la médiation de l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée.



Les multimères du facteur Willebrand sont stockés et synthétisés dans les cellules endothéliales et les plaquettes.

Ils résultent de l'assemblage de monomères de 270-kDa liés par des ponts disulfures pour former des monomères de très haut poids moléculaire (ULVWF) (8).

Ces ULVWF sont stockés dans les corps de Weibel Palade des cellules endothéliales et dans les granules  $\alpha$  des plaquettes.

Après sécrétion, ces ULVWF sont rapidement clivés par une protéase (VWFPCP ou ADAMTS-13) au niveau des peptides Tyr-842 et Met-843 en multimères plus petits.

C'est en 1982, que fut découvert pour la première fois les ULVWF par Moake (9): il observa dans le plasma de quatre patients atteints de PTT chronique en rémission, des multimères de grande taille du facteur Willebrand qui disparaissaient pendant les rechutes (par consommation lors de l'agrégation plaquettaire). Il en a conclu que ces patients avaient un déficit dans le processus de clivage de ces multimères, ce qui les prédisposait aux rechutes. Il avait donc suggéré que les formes de haut poids moléculaire jouaient un rôle pathogène induisant la formation de micro-thrombi plaquettaires(10).

C'est plus de dix années après, en 1996, que deux équipes différentes isolèrent simultanément la protéase (11; 12).

Ces ULVWF sont biologiquement plus actifs et ne sont pas retrouvés dans des conditions physiologiques. Dans des situations de force de cisaillement maximales, essentiellement au niveau de la micro-circulation, ces ULVWF altèrent leur configuration, se déploient pour former de longues chaînes linéaires qui se fixent facilement aux plaquettes par le récepteur 1b et à l'endothélium entraînant ainsi la formation anormale de thrombi plaquettaires(8).

La protéase responsable du clivage des ULVWF dans les conditions physiologiques a été récemment identifiée, comme une métalloprotéase synthétisée par le foie et dénommée ADAMTS-13 (13; 14).

Ces dernières années, il a été mis en évidence des déficits de cette protéase : déficits constitutionnels dans les PTT congénitaux, à rechute avec mutations du gène ADAMS-13 (chromosome 9) ou déficits acquis en rapport avec la formation d'auto-anticorps de type IgG dans les PTT avec épisode unique (15).

En revanche, il a été démontré que l'activité de la protéase était strictement normale dans les SHU (16; 17; 18) y compris dans certaines formes de PTT notamment post-greffe de moelle osseuse (19).

Ainsi cette découverte récente permet une distinction plus aisée entre PTT et SHU dans les cas de diagnostic difficile mais ne permet pas d'expliquer les PTT sans déficit de la protéase, ni la prédisposition élective des thrombi au niveau de certains organes cibles.

Par ailleurs, une activité basse de la protéase a été mise en évidence dans d'autres situations (20).

- physiologiques: en période néonatale, durant les deux derniers trimestres de grossesse, chez certaines personnes âgées de plus de 65 ans.
- pathologiques: cirrhose, inflammation aiguë, urémie.

Mais dans ces situations les taux mesurés de l'activité de la protéase sont généralement supérieurs à ceux mesurés dans les PTT classiques (>10% versus <5%).

De récentes données ont d'ailleurs mis en évidence qu'une activité supérieure à 5% de la protéase était suffisante pour dégrader les ULVWF et donc prévenir l'agrégation plaquettaire (21).

### **1.3.2. SHU typique post diarrhéique**

Il est bien connu actuellement qu'approximativement 50% des cas de SHU acquis, surviennent après une infection gastro-intestinale à Ecoli O157:H7.

D'autres sérotypes d'Ecoli, shigella dysenteriae et d'autres bactéries sont également impliquées. Mais les raisons pour lesquelles seulement 9% à 30% des personnes infectées vont développer le SHU sont inconnues (22).

Shiga-toxine est une exotoxine de 70-kDa codée par l'ADN de S.dysenterie tandis que les Shiga-toxines 1 et 2 sont codées par l'ADN macrophagique (23).

Ces vérotoxines sont composées d'une sous-unité A (33-kDa), responsable de l'activité biologique et de cinq sous-unités B (7.7- kDa chacune). Chaque sous-unité B possède la capacité de se fixer avec une haute affinité à un récepteur spécifique glycolipidique, le globotriaosylceramide (G3b) des cellules endothéliales de la micro-circulation, des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires, des cellules mésangiales rénales, des monocytes et des plaquettes.

Les toxines sont transportées dans la circulation sanguine par les polynucléaires neutrophiles après avoir traversé la muqueuse digestive. Après fixation au récepteur, la toxine est internalisée et durant ce processus, la sous-unité A est dissociée des sous-unités B ; elle est ensuite transférée au niveau du réticulum endoplasmique où elle est clivée en sous-unités A1 et A2. La sous-unité A1 va avoir un effet direct cytotoxique en inhibant la synthèse protéique et causant ainsi la mort de la cellule.

Il a été également montré (24) que ces vérotoxines (en synergie avec les endotoxines bactériennes) avaient la capacité d'initier la réaction inflammatoire au niveau d'organes cibles en stimulant la production

locale de médiateurs de l'inflammation comme le TNF  $\alpha$  ou les interleukines. En effet, la vérotoxine 1 entraîne le relargage de TNF  $\alpha$ , IL1, IL6 par les monocytes et les cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires(25; 26; 27). Ces cytokines entraîne une augmentation de l'expression du Gb3 au niveau des cellules endothéliales rénales et donc une fixation accrue de la toxine au niveau des cellules.

De même, l'atteinte cellulaire est potentialisée par l'envahissement du glomérule par les monocytes et les polynucléaires neutrophiles en réponse à la sécrétion IL8 et de protéines chimiotactiques par les cellules rénales (28; 29) Les neutrophiles activés vont relarguer des radicaux libres qui vont altérer à leur tour la cellule endothéliale.

### **1.3.3. Déficit en facteur H**

Le SHU familial représente environ 5 à 10% de l'ensemble des SHU, avec un taux de mortalité plus élevé que dans le SHU post-diarrhéique.

Plusieurs études ont mis en évidence chez ces patients un déficit ou un défaut en facteur H (30; 31). La transmission peut être autosomique récessive ou dominante.

Le facteur H est une protéine plasmatique de 150-kDa, constituée de vingt unités répétitives appelées SCR (short consensus repeats).

Il est codé par un gène unique situé sur le bras long du chromosome un, en 1q32.

Il protège normalement les cellules des dommages accidentaux causés par la voie alterne du complément. Son déficit partiel ou complet entraînerait l'activation de cette voie générant peut être ainsi une atteinte des cellules endothéliales. La relation entre le déficit de cette protéine et le SHU reste hypothétique actuellement.

#### **1.3.4. Apoptose des cellules endothéliales**

L'atteinte de la cellule endothéliale semble être pour certains auteurs l'événement premier dans la genèse du PTT et du SHU sporadique ; il serait médié par des composants du plasma des patients atteints.

En 1987, une équipe de chercheurs a observé que le plasma des patients atteints de PTT induisait in vitro une apoptose des cellules endothéliales de la micro-circulation mais non des cellules endothéliales des veines ombilicales humaines (32).

Par ailleurs, l'étude précoce des lésions en microscopie électronique (3) met en évidence dans les cellules endothéliales la présence de multiples vacuoles cytoplasmiques, de lysosomes et de mitochondries ballonnées. Ces changements sont classiquement associés à des événements apoptotiques précoces et ils ont été constatés en l'absence même de thrombi dans ces vaisseaux, ce qui signifiait qu'ils n'étaient pas des séquelles de thromboses.

Dix ans après, la même équipe confirme la capacité in vitro du plasma des patients atteints de PTT/SHU sporadique mais non de SHU post-diarrhéique d'induire l'apoptose et l'expression de la molécule Fas (CD95) au niveau des cellules endothéliales de la micro-circulation (33). Fas joue en effet, un rôle central dans l'apoptose et la mort programmée de certaines cellules via des interactions avec son ligand Fas I.

Récemment dans les tissus spléniques des patients atteints de PTT a été observé une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales de la micro-circulation (34).

Aucunes des études effectuées n'ont désormais pu établir si l'atteinte de la cellule endothéliale avec exposition du sous-endothélium était l'événement premier, précédant la déposition des plaquettes et de la fibrine dans la lumière des vaisseaux ou si cette atteinte était secondaire à l'agrégation plaquettaire.

Cependant il a été constaté récemment que ces cellules endothéliales en apoptose avaient des propriétés pro-coagulantes (35; 36) augmentant ainsi l'agrégation plaquettaire.

## **1.4. ETIOLOGIES**

Les étiologies des MAT sont très diverses et de nombreuses associations sont désormais bien connues.

### **1.4.1. Infections**

Elles se rencontrent au cours des infections :

- bactériennes : notamment à Ecoli O157: H7 (37) mais également au cours des infections à Campylobacter, Shigella dysenteriae, Mycoplasma-pneumoniae (38).
- fongiques.
- virales et rétrovirales: l'association MAT et HIV est bien connue actuellement (39; 40) également CMV, HTLV.

### **1.4.2. Grossesse**

Des cas de MAT ont également été décrit au cours de la grossesse (41). En effet, le post-partum et la grossesse semble être un terrain particulièrement favorable au développement d'un PTT souvent typique. Le diagnostic différentiel entre PTT, pré-éclampsie et HELLP syndrome est d'ailleurs souvent difficile.

### **1.4.3. Cancer**

L'association MAT et cancers est également connue avec une incidence variant entre 5% et 20% selon les séries. Les localisations les plus fréquentes, sont l'estomac et le sein, puis le poumon et le pancréas (15).

Dans le cas des cancers métastatiques (estomac, sein, poumon), il semble qu'il y ait une action directe des micrométastases sur les artérioles alors que dans le cas des lymphomes par exemple, le mécanisme semble lié à l'action de cytokines ayant une action apoptotique sur les cellules endothéliales.

#### **1.4.4. Maladies auto-immunes**

Les MAT se rencontrent également au cours de diverses maladies systémiques. Parmi celles-ci le lupus érythémateux disséminé est la plus fréquente (42). Les autres maladies auto-immunes associées sont la polyarthrite rhumatoïde, ou plus rarement la maladie de Still (43), le syndrome sec, la périarthrite noueuse. Des études ont rapporté que chez les malades ayant un lupus compliqué d'un PTT, un anticoagulant circulant était retrouvé en plus grande fréquence que dans des séries sans PTT, laissant supposer qu'un anticorps antiphospholipide puisse avoir une action pathogène par un mécanisme d'agression endothéliale.

#### **1.4.5. Médicaments et toxiques**

De nombreuses drogues ont été incriminées dans la genèse des MAT comme la quinine et ses dérivés (44) la pénicilline, la rifampicine, les contraceptifs oraux. Mais également des drogues utilisées en cancérologie: la mitomycine C, la bléomycine, le cisplatine (45), la gemcitabine (46), mais également la ciclosporine et l'interféron.

#### **1.4.6. Greffe de moelle osseuse**

Les MAT sont une des complications fréquentes des greffes de moelle osseuse, allogreffe ou autogreffe. Leur incidence varie selon les études.

## 2. PATIENTS ET METHODES

Compte tenu de la grande diversité des tableaux cliniques des MAT, il semble nécessaire de réaliser une approche diagnostique basée sur des critères clinicobiologiques précis.

Les cas de sept patients suivis dans le service d'oncologie et de néphrologie à Nantes ont été étudiés rétrospectivement.

Chaque patient était âgé de moins de 25 ans au moment du diagnostic.

Les critères cliniques suivants ont été recherchés: présence ou non

- d'une hyperthermie
- de troubles neurologiques
- de troubles rénaux
- de signes évoquant une atteinte ischémique autre

Les critères biologiques suivants ont été définis pour affirmer le diagnostic:

- une thrombopénie inférieure à  $120000/\text{mm}^3$
- une anémie hémolytique inférieure à 11g/dl avec
  - schizocytose  $>3\%$
  - test de coombs négatif
  - réticulocytose  $> 120000/\text{mm}^3$
- L'absence de signes en faveur d'une coagulation intravasculaire disséminée
- une augmentation au-delà des valeurs normales de la créatinine plasmatique

Fonction du contexte clinique, ont été résumées les différentes investigations réalisées pour l'enquête étiologique de la MAT :



- recherche d' infections fongiques, bactériennes ou virales
- recherche d'une association à une pathologie auto-immune
- recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques
- dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand

Compte-tenu du caractère rétrospectif, certaines données cliniques et/ou biologiques n'ont pu être retrouvées.

## **2.1. PATIENT N°1:CELINE 19/01/85**

### **Pas d'antécédents particuliers**

### **Histoire de la maladie:**

A l'âge de cinq ans (octobre 1990), est diagnostiquée devant une asthénie généralisée, une pâleur cutanéomuqueuse et un syndrome tumoral une leucémie aiguë. Il s'agissait d'une leucémie lymphoblastique préB sans critères initiaux de gravité, corticosensible. La rémission complète est obtenue deux mois après le début de la maladie. Le traitement qui ne s'est émaillé d'aucune complication particulière, s'achève en octobre 1992, à l'âge de 7 ans et 8 mois.

En 1994, soit quatre ans après le diagnostic, l'apparition progressive d'une cytopénie conduit à réaliser un myélogramme, mettant en évidence un envahissement blastique de la moelle. Le premier diagnostic évoqué est celui de la rechute, mais une étude plus précise des blastes montre qu'il s'agit de myéloblastes et le caryotype retrouve une monosomie 7, compatible avec le diagnostic de LAM 2 secondaire.

Une chimiothérapie intensive est réalisée avant d'effectuer une allogreffe, qui permet d'obtenir une rémission complète au prix d'une aspergillose pulmonaire qui est opérée.

Suite à un conditionnement par TBI et endoxan, une allogreffe phénoïdique est effectuée en décembre 1994. La prophylaxie de la GVH est assurée par l'administration de ciclosporine et de méthotrexate.

Les premiers signes de GVH cutanée et hépatique apparaissent à J18 post-greffe, une corticothérapie est alors instituée. La sortie d'aplasie

s'effectue à J20 post- greffe mais les besoins plaquettaires restent quotidiens.

Une hypertension artérielle secondaire aux traitements immunosuppresseurs s'installe progressivement, relativement bien contrôlée par le traitement antihypertenseur. À J40 l'apparition d'une hyperthermie à 40°C, non documentée, conduit à initier une antibiothérapie à large spectre.

A J48 post-greffe, Céline est hospitalisée en réanimation suite à une décompensation respiratoire dans un contexte d'œdème aigu du poumon avec oligoanurie.

L'apparition de signes neurologiques à type de convulsions et de troubles de la conscience amène à réaliser un scanner cérébral : une image hypodense compatible avec un accident vasculaire ischémique est décelée en zone frontale gauche. Céline est alors intubée, ventilée pour lutter contre l'œdème cérébral et un traitement anticonvulsivant est mis en route.

Aucun germe n'est documenté en dehors d'un candida.

Des échanges plasmatiques sont réalisés durant l'hospitalisation permettant une nette amélioration de sa fonction rénale et pulmonaire.

Mais secondairement Céline décède dans le cadre d'une aspergillose pulmonaire.

## PATIENT N° 1

### 2.1.1.Clinique

<b>Contexte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-diagnostic d'une leucémie aiguë lymphoblastique à l'âge de 5 ans</li><li>-fin de traitement 2 ans après</li><li>-à 9 ans diagnostic d'une LAM 2 secondaire avec monosomie 7</li><li>-allogreffe phénoïdétique</li><li>-conditionnement par TBI-endoxan, prévention de la GVH par ciclosporine+méthotrexate</li><li>-GVH aiguë cutanée et hépatique</li></ul>
<b>Âge au diagnostic de la MAT</b>	9 ans
<b>Antécédents</b>	aspergillose pulmonaire avec exérèse chirurgicale et traitement médicamenteux
<ul style="list-style-type: none"><li>-fièvre</li><li>-atteinte rénale</li><li>-atteinte neurologique</li><li>-atteinte cardiaque</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-présence</li><li>-oligurie</li><li>-convulsions, trouble de la conscience</li><li>-œdème aigu du poumon</li></ul>
<b>Nombres d'épisodes</b>	un seul épisode
<b>Traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-ventilation assistée, traitement diurétique</li><li>-anticonvulsivants</li><li>-échanges plasmatiques</li></ul>
<b>Évolution</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-troubles neurologiques majeurs: absente, hémiballisme</li><li>-syndrome oedématoascitique avec ultrafiltration quotidienne</li><li>-décès</li></ul>

### 2.1.2. Critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	21000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-8.9g/dl -15/1000 -pas de données -pas de données
<b>Absence de CIVD</b>	-complexes solubles négatifs -fibrinogène : 2.27g/l
<b>LDH</b>	64.86 $\mu$ kat (13 $\times$ N)
<b>Créatinine</b>	113 $\mu$ mol (2.5 $\times$ N)

### 2.1.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	CRP à 106mg/l négative
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	-sérologie candida négative -LBA et ECBU positifs à candida
<b>Recherche d'une infection virale</b>	-sang: PCR EBV <sup>-</sup> , CMV <sup>-</sup> , HHV6 <sup>-</sup> , HSV <sup>-</sup> -LCR: recherche négative -LBA: CMV <sup>-</sup> , VRS <sup>-</sup> , adénovirus <sup>-</sup> , Grippe <sup>-</sup> , parainfluenzae <sup>-</sup>
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	non recherché
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	non recherché
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	non recherché
<b>Imagerie</b>	TDM cérébral: accident vasculaire cérébral

## **2.2. PATIENT N°2: DAMIEN 12/05/1987**

### **Antécédents:**

- personnels: varicelle, urticaire géante d'origine indéterminée
- familiaux: DID et HTA chez son père, tumeur maligne hépatique chez un ascendant du père

### **Histoire de la maladie:**

À l'âge de 11 ans, devant une pancytopenie, une asthénie, une perte de poids et des sueurs nocturnes est diagnostiqué un lymphome T lié à l'EBV avec localisations hépatospléniques et pulmonaires.

Échec du traitement de première intention par chimiothérapie (une cure de COP et une cure de COPADM). La rémission complète est obtenue après quatre injections d'anticorps CD20.

La rechute au décours du traitement fait poser l'indication d'une allogreffe de moelle osseuse HLA identique avec sa sœur. Le conditionnement a comporté l'association d'une irradiation corporelle totale et d'endoxan. La prévention de la GVH est assurée par l'association de ciclosporine et de méthotrexate. Les suites de la greffe sont marquées essentiellement par une GVH cutanée de grade II , résolutive sous traitement immunosuppresseur (corticoïdes et ciclosporine) et l'apparition d'une PCR HHV6 positive dans le sang sans traduction clinique.

Le retour à domicile a lieu environ deux mois après le début de la greffe. Damien est hospitalisé un mois après, pour crise convulsive partielle secondairement généralisée, avec cécité monoculaire transitoire dans un contexte d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale.

Il est alors strictement apyrétique. La numération retrouve une anémie à 7.4 g/dl et une thrombopénie à 17000/mm<sup>3</sup>, sans signes de CIVD.

Les schisocytes sont élevés à 20 pour mille et l'haptoglobine est effondrée. Le bilan métabolique retrouve des LDH augmentées et une insuffisance rénale avec une créatinine à 196 µmol par litre.

Le bilan infectieux est strictement négatif et l'imagerie cérébrale ne retrouve que des lésions post-radiques. Un traitement par antiépileptique intraveineux est institué ainsi qu'un arrêt de la ciclosporine.

Suite à cet épisode le tableau biologique de microangiopathie se chronicise sans que le mécanisme ne soit clairement élucidé.

Un an après, nouvel épisode de crise convulsive partielle secondaire à une poussée hypertensive. La numération retrouve une anémie à 8.8 g/dl associée à une thrombopénie à 19000/mm<sup>3</sup>. La schizocytose est très élevée à 72 pour mille. Le bilan infectieux est négatif et les chiffres d'urée et de créatinine restent identiques aux précédents. L'imagerie cérébrale réalisée en urgence est sans particularité de même que l'EEG. Le traitement antihypertenseur est donc intensifié et un traitement antiépileptique au long cours est mis en route.

Un an après, nouvelle crise convulsive sur poussée hypertensive, résolutive sous traitement antiépileptique intraveineux.

Aucune manifestation neurologique ne s'est reproduite depuis.

Damien garde comme séquelles de sa microangiopathie une insuffisance rénale modérée et une hypertension artérielle bien contrôlée sous traitement.

En revanche, suite à la GVH aiguë est apparue une GVH cutanéomusculaire chronique de grade IV très invalidante ayant nécessité des traitements très lourds.

Comme autres complications de la greffe, on retient également une hypothyroïdie supplémentée, un retard pubertaire non traité, une ostéonécrose des hanches, et une cataracte bilatérale asymptomatique.



## PATIENT N°2

### 2.2.1. Clinique

<b>Contexte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-diagnostic à l'âge de 11 ans d'un lymphome T lié à l'EBV (localisations hépatospléniques et pulmonaires)</li><li>-échec de la chimiothérapie de première intention</li><li>-rémission complète obtenue après 4 injections d'antiCD20</li><li>-rechute au décours du traitement</li><li>-allogreffe HLA identique, conditionnement pré-greffe par TBI-endoxan ,prévention de la GVH par ciclosporine et méthotrexate</li><li>-GVH cutanée de grade II corticosensible</li></ul>
<b>Age au diagnostic de la MAT</b>	12 ans
<b>Antécédents</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-varicelle urticaire géante</li><li>-familiaux: -DID et HTA (père)</li><li>-tumeur maligne hépatique (ascendant du père)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li><b>-fièvre</b></li><li><b>-atteinte rénale</b></li><li><b>-atteinte neurologique</b></li> <li><b>-atteinte cardiaque</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-absence</li><li>-hypertension artérielle</li><li>-convulsion partielle puis généralisée avec cécité monoculaire transitoire</li><li>-cardiopathie hypertensive</li></ul>
<b>Nombres d'épisodes</b>	trois épisodes
<b>Traitement</b>	traitement antiépileptique et hypotenseur

<b>Évolution</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-tableau hématologique de MAT chronique</li><li>-pas de manifestations neurologiques entre les épisodes</li><li>-intensification du traitement hypotenseur et mise en route d'un traitement antiépileptique de fond</li><li>-insuffisance rénale et hypertension séquellaires</li><li>-GVH chronique de grade IV cutanéomusculaire invalidante +++</li></ul>
------------------	--

### 2.2.2. Critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	-17000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-7.4g/dl -24/1000 -pas de données -pas de données
<b>Absence de CIVD</b>	-complexes solubles négatifs
<b>LDH</b>	-18.7 $\mu$ kat (3×N)
<b>Créatinine</b>	-196 $\mu$ mol (6×N)

### 2.2.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	négative
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	négative
<b>Recherche d'une infection virale</b>	PCR HHV6 <sup>+</sup> , HSV <sup>-</sup> , CMV <sup>-</sup>
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	normale
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	non recherché
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	non recherché
<b>Imagerie</b>	TDM cérébral normal IRM cérébrale: lésions post-radiques

## **2.3. PATIENT N°3 : ARNAUD 13/12/1990**

### **Antécédents:**

Néonataux: RCIU, hypoglycémie néonatale

Première année de vie: reflux gastro-oesophagien, anorexie

Antécédents familiaux: mère porteuse d'une neurofibromatose de type I

### **Histoire de la maladie:**

À l'âge de 18 mois, est diagnostiqué devant une boiterie persistante une leucémie aiguë lymphoblastique commune de faible risque. La présence de six taches café au lait est constatée, fortement évocatrices d'une neurofibromatose de type I.

Le traitement intensif n'est émaillé d'aucune complication notable et le traitement d'entretien est débuté, avec un enfant en parfait état général.

En cours de traitement d'entretien, à l'âge de 2 ans et 6 mois, lors d'un bilan d'une cytopénie est réalisé un ionogramme sanguin systématique, mettant en évidence une insuffisance rénale. La numération formule sanguine retrouve une anémie à 8g/dl, une thrombopénie à 40000/mm<sup>3</sup> et une schizocytose est notée à l'étude du frottis sanguin. Le myélogramme est désertique mais sans cellules anormales. L'échographie rénale retrouve deux gros reins et la ponction biopsie rénale montre un aspect évocateur de microangiopathie. Par ailleurs, une coproculture retrouve un Ecoli dans les selles. Le diagnostic de SHU est donc posé. Celui-ci s'est compliqué d'une insuffisance cardiaque multifactorielle (toxicité des anthracyclines et hypertension artérielle), nécessitant un séjour en

réanimation avec ventilation assistée, traitement tonocardiaque, hypotenseur et d'une anurie ayant justifiée trois séances d'hémodialyse.

Suite à cet épisode, Arnaud retrouve une fonction rénale satisfaisante mais persiste une hypertension séquellaire. Le traitement d'entretien est repris un mois après.

Cinq mois après, lors d'un épisode de cytopénie non fébrile, Arnaud est hospitalisé et le bilan effectué montre une récurrence du SHU avec : une insuffisance rénale à diurèse conservée, une anémie hémolytique avec schizocytose. Cette nouvelle poussée survient en dehors de tout épisode infectieux et sans aucune manifestation clinique. Un traitement symptomatique avec restriction hydrosodée est donc institué et le traitement d'entretien est interrompu dans le doute d'une responsabilité dans la genèse de ce SHU non post-diarrhéique.

Cette nouvelle poussée rentre dans l'ordre spontanément et il est décidé deux mois après, de reprendre le traitement d'entretien en deux étapes, en réintroduisant initialement le purinéthol puis le méthotrexate (ces deux drogues n'ayant jamais été incriminées dans les SHU à répétition aux vues des données de la littérature).

Environ quinze jours après la reprise de la chimiothérapie, Arnaud est hospitalisé pour nouvelle poussée anurique de SHU dans un contexte de gastro-entérite aiguë. Un œdème aigu du poumon sur cardiopathie hypertensive décompensée conduit à une nouvelle hospitalisation en réanimation pédiatrique avec séances d'hémodialyse régulières compte tenu de l'anurie et traitement tonocardiaque et hypotenseur.

Suite à cet épisode aigu, une ponction biopsie rénale est réalisée, retrouvant un aspect de mésangiolyse.

Les désordres hématologiques sont progressivement rentrés dans l'ordre tandis que persiste une hypertension artérielle séquellaire traitée.

Le traitement d'entretien a été finalement interrompu car l'hypothèse post-chimiothérapique du SHU a semblé très probable compte tenu de son apparition peu de temps après la reprise du purinéthol.

Actuellement Arnaud garde une hypertension bien contrôlée sous traitement et une fonction rénale correcte. Il présente cependant un déficit de sécrétion d'hormones de croissance substitué, dont l'origine n'est pas clairement élucidée.

## **PATIENT N°3**

### **2.3.1. Clinique**

<b>Contexte</b>	-diagnostic à l'âge de 18 mois d'une leucémie aiguë lymphoblastique sans critères de gravité -neurofibromatose de type I quiescente
<b>Âge au diagnostic de la MAT</b>	2 ans et 6 mois, en cours de traitement d'entretien
<b>Antécédents</b>	-néonataux: RCIU, hypoglycémie -première année de vie: reflux gastro-oesophagien -familiaux: mère porteuse d'une neurofibromatose de type I
<b>-fièvre -atteinte rénale -atteinte neurologique -atteinte cardiaque</b>	-présence -anurie et hypertension artérielle -absence -œdème aigu du poumon
<b>Nombres d'épisodes</b>	trois en une année
<b>Traitement</b>	-ventilation assistée, drogues tonicardiaques, traitement diurétique, antihypertenseur -deux séances d'hémodialyse -transfusions de culots globulaires et concentrés plaquettaires
<b>Évolution</b>	-pas de récurrences les années suivantes, fonction rénale normale -hypertension artérielle séquellaire traitée

### 2.3.2. Critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	40000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-8g/dl -90/1000 -pas de données -pas de données
<b>Absence de CIVD</b>	complexes solubles négatifs
<b>LDH</b>	40.3 $\mu$ kat (11 $\times$ N)
<b>Créatinine</b>	321 $\mu$ mol (6 $\times$ N)

### 2.3.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	CRP à 130mg/l coprocultures positives à Ecoli
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	négative
<b>Recherche d'une infection virale</b>	négative
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	non recherché
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	non recherché
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	non recherché
<b>Ponction biopsie rénale</b>	aspect de microangiopathie



## **2.4. PATIENT N°4:CELINE 08/07/1981**

### **Antécédents:**

Néonataux: exsanguino-transfusion devant un ictère intense sans incompatibilité rhésus, thrombopénie à  $30000/\text{mm}^3$  sur la numération avant exsanguino (J2 de vie) qui se normalise à J6 avec un taux de plaquettes à  $248000/\text{mm}^3$ .

À l'âge de 6 mois et demi, apparition d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie dans le contexte d'une diarrhée fébrile. Normalisation après transfusion de sang total.

Par la suite, les parents signalent à chaque épisode infectieux l'apparition d'hématomes.

### **Histoire de la maladie:**

À l'âge de trois ans, au décours d'une hyperthermie à  $40^\circ\text{C}$  (rhinopharyngite), Céline présente un purpura pétéchial, un subictère conjonctival, une discrète hépatomégalie et une hématurie macroscopique.

La numération formule sanguine objective une anémie hémolytique à  $8\text{g/dl}$ , avec présence de schisocytes nombreux sur le frottis sanguin associée à une thrombopénie à  $35000/\text{mm}^3$ . Le ionogramme sanguin ne retrouve pas d'insuffisance rénale.

Différents examens sont réalisés afin d'éliminer d'autres causes d'anémies hémolytiques, cause immunologique d'une part (test de Coombs négatif) et cause corpusculaire congénitale (dosages enzymatiques érythrocytaires normaux et test de résistance osmotique

non évocateur d'une sphérocytose héréditaire). Cet épisode rentre spontanément dans l'ordre et le diagnostic de microangiopathie à rechute est posé sans que le mécanisme ne soit clairement élucidé.

Quatre ans plus tard, Céline présente un nouvel accès d'anémie hémolytique dans un contexte de rhinopharyngite, résolutif après transfusion d'un culot globulaire.

Trois ans après, au cours d'un épisode grippal accompagné de douleurs abdominales avec urines porto, Céline est de nouveau hospitalisée.

Une enquête étiologique très précise est alors réalisée (recherche d'auto-anticorps, test de Ham Dacie, recherche des multimères du facteur Willebrand ..) qui ne permet pas d'éclaircir le mécanisme de cette microangiopathie.

En revanche, il est constaté que la transfusion de plasma frais congelé améliore rapidement la situation avec arrêt du processus hémolytique.

Quelques années plus tard, est authentifié chez Céline une absence totale de la protéase du facteur Willebrand par déficit constitutionnel.

Actuellement Céline est en parfait état général, sa fonction rénale est strictement normale. Elle présente une hypertension artérielle tout à fait contrôlée sous traitement.

Elle n'a pas eu de nouvelles rechutes de sa microangiopathie et elle est traitée par deux unités mensuelles de plasma frais congelé.

## **PATIENT N°4**

### **2.4.1. Clinique**

<b>Contexte</b>	sans particularités
<b>Âge au diagnostic de la MAT</b>	3 ans et 2 mois
<b>Antécédents</b>	-période néonatale: exsanguino-transfusion ( coombs négatif) -anémie et thrombopénie à 6 mois suite à une diarrhée fébrile -hématomes à chaque épisode infectieux
<b>-fièvre -atteinte rénale -atteinte neurologique -atteinte ischémique autre</b>	-hyperthermie à 40°C -hématurie macroscopique -absence -absence
<b>Nombres d'épisodes</b>	six récurrences
<b>Traitement</b>	-initialement transfusion de sang total ou de culots globulaires  -actuellement deux unités mensuelles de plasma frais congelé
<b>Évolution</b>	-pas de rechute depuis les transfusions de plasma -hypertension artérielle séquellaire traitée

### 2.4.2. Critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	35000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-8g/dl -nombreux -négatif ->120000/mm <sup>3</sup>
<b>Absence de CIVD</b>	pas de données
<b>LDH</b>	pas de données
<b>Créatinine</b>	20 µmol (N)

### 2.4.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	Négative
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	non recherché
<b>Recherche d'une infection virale</b>	Sérologies: HBV <sup>-</sup> , CMV <sup>-</sup>
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	Absence totale de protéase
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	-Ac anti-estomac négatifs -Ac anti-muscle lisse négatifs -Ac anti-réticulum négatifs -Ac anti-cardiolipides négatifs -Ac anti-mitochondries négatifs
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	-dosage de l'activité enzymatique G6PD normale -résistance globulaire normale -test de Ham Dacie négatif

## **2.5. PATIENT N°5:JUSTINE 21/08/1989**

### **Pas d'antécédents particuliers**

### **Histoire de la maladie:**

En avril 1995, à l'âge de six ans, est diagnostiqué devant un strabisme, un carcinome indifférencié du cavum avec une extension locale vers le sphénoïde, C1-C2, un comblement des espaces cisternaux.

Le traitement préconisé, consistait en six cures d'adriamycine-5FU-cisplatine avec de la mitomycine une cure sur deux, suivi de radiothérapie.

Les cinq premières cures ne sont émaillées d'aucune complication particulière, avec notamment une réduction tumorale de 50 % à l'issue de la quatrième cure.

En août 1995, juste avant sa dernière cure, Justine est hospitalisée pour une hypertension artérielle sévère avec oligurie;

La numération formule sanguine retrouve une anémie à 7g/dl, avec réticulocytose, une thrombopénie à  $195000/\text{mm}^3$  avec des schisocytes à 10 pour mille. Le bilan de coagulation est normal avec notamment absence de CIVD. En revanche, la fonction rénale est très perturbée avec une créatinine à 566  $\mu\text{moles}$  par litre et des LDH augmentées.

Devant ce tableau clinicobiologique, le diagnostic de microangiopathie thrombotique est posé. Un traitement par échanges plasmatiques est réalisé initialement, mais l'aggravation conduit à débiter des séances de dialyse. Un traitement antihypertenseur est instauré, associé à un traitement cardiotonique compte tenu du retentissement cardiaque de l'hypertension.

La mitomycine ainsi que le platine étant incriminés dans la genèse de cette microangiopathie, la dernière cure de chimiothérapie est annulée et le traitement par radiothérapie est démarré.

La numération se normalise ainsi que la diurèse mais persiste une hypertension artérielle.

Le traitement se termine en octobre 1995 et Justine est en rémission complète.

Elle garde comme séquelles du traitement une hypoacousie appareillée, une insuffisance hypophysaire globale supplémentée et une hypertension artérielle traitée. La cardiopathie en revanche est stabilisée sans traitement et l'insuffisance rénale a totalement régressé.

Au cours de l'année 2000, apparaît une lésion de la charnière C1-C2 à l'IRM justifiant une biopsie ne concluant pas à une rechute.

Justine est alors surveillée plus étroitement et une deuxième biopsie réalisée en novembre 2001 conclut au diagnostic de rechute, soit six ans après.

Justine est actuellement en traitement palliatif.

## **PATIENT N°5**

### **2.5.1. Clinique**

<b>Contexte</b>	-diagnostic à 6 ans d'un carcinome indifférencié du cavum -chimiothérapie (adriamycine-5FU-cisplatine et mitomycine une cure sur deux)
<b>Âge au diagnostic de la MAT</b>	5 ans, avant la dernière cure
<b>Antécédents</b>	aucun
<b>-fièvre -atteinte rénale -atteinte neurologique -atteinte cardiaque</b>	-absence -oligurie, hypertension artérielle -absence -cardiopathie hypertensive
<b>Nombres d'épisodes</b>	un seul épisode
<b>Traitement</b>	-traitement anti-hypertenseur et tonicardiaque -échanges plasmatiques inefficaces d'où réalisation de séances de dialyse
<b>Évolution</b>	-normalisation de la fonction rénale -hypertension séquellaire -stabilisation de la cardiopathie -rechute tumorale 6 ans après le diagnostic initial -en traitement palliatif actuellement

### 2.5.2. Critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	195000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-7g/dl -10/1000 -non fait -131000/mm <sup>3</sup>
<b>Absence de CIVD</b>	-complexes solubles négatifs -fibrinogène : 2.2g/l
<b>LDH</b>	6.44 μkat (N)
<b>Créatinine</b>	566 μmol (11×N)

### 2.5.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	non recherché
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	non recherché
<b>Recherche d'une infection virale</b>	non recherché
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	non recherché
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	non recherché
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	non recherché



## **2.6. PATIENT N°6:CECILE 04\08\1980**

### **Antécédents :**

- asthme dans l'enfance
- allergie aux acariens

### **Histoire de la maladie:**

À l'âge de dix sept ans, en mai 1997,est diagnostiquée devant une asthénie, une hyperthermie et un syndrome tumoral une leucémie aiguë.

Les suites évolutives ont mis en évidence qu'il s'agissait d'une leucémie aiguë lymphoblastique préB corticorésistante, soit de haut risque.

La rémission complète est obtenue sous chimiothérapie, sept mois après le début du diagnostic.

Un an après, la chimiothérapie intensive est stoppée suite à une aplasie très sévère compliquée d'une septicémie à pneumocoque, avec séjour en réanimation.

Le traitement d'entretien est donc débuté deux mois plus tard et se termine en novembre 1999.

En juillet 2001,à l'âge de vingt et un ans, une rechute médullaire isolée conduit à la reprise de la chimiothérapie avec mise en deuxième rémission complète, en vue d'une allogreffe avec un donneur de fichier.

L'allogreffe est réalisée en décembre 2001, avec un conditionnement par TBI-Endoxan avec un donneur de fichier 9/10ème identique (mais avec un miss match en CW dans le sens de la GVH et avec un statut positif pour le CMV). La prévention de la GVH est assurée par l'association ciclosporine et méthotrexate.

Une GVH cutanée de grade I corticosensible apparaît à J12 post-greffe. Mais à J104 post-greffe le traitement immunosuppresseur est majoré (cellcept+ciclosporine+corticoïdes) en raison d'une GVH chronique de grade III (cutanée, hépatique et digestive).

Cinq mois après la greffe, est constaté une augmentation progressive des besoins plaquettaires avec une thrombopénie constamment inférieure à 20000/mm<sup>3</sup> et des signes inexplicables d'hémolyse avec augmentation progressive des LDH de 12 à 25 avec une anémie persistante inférieure à 8.5 g/dl. La fonction rénale est très discrètement altérée et il n'existe pas de signes neurologiques.

Le diagnostic de microangiopathie thrombotique avec manifestations purement hématologiques est donc suspecté.

Aucunes infections virales, bactériennes ou fongiques ne sont documentées au moment du diagnostic.

Le traitement par ciclosporine est donc interrompu et des échanges plasmatiques débutés.

Au cours de l'hospitalisation, on note une ascension de l'antigénémie aspergillaire malgré un traitement antifongique adapté.

En juillet 2002, soit six mois après la greffe, Cécile décède suite à une aspergillose disséminée (pulmonaire et cérébrale).

## **PATIENT N°6**

### **2.6.1.Clinique**

<b>Contexte</b>	-diagnostic à l'âge de 17 ans d'une leucémie aiguë lymphoblastique corticoresistante -arrêt du traitement intensif en raison d'une complication infectieuse grave -rechute à l'âge de 21 ans -allogreffe avec un donneur 9/10ème identique, conditionnement pré-greffe par TBI-endoxan et prévention de la GVH par ciclosporine associé au méthotrexate -GVH aiguë cutanée de grade I puis chronique de grade III cutanéomuqueuse
<b>Âge au diagnostic de la MAT</b>	22 ans
<b>Antécédents</b>	-asthme dans l'enfance, allergie aux acariens -thrombophlébite
<b>-fièvre -atteinte rénale -atteinte neurologique -atteinte cardiaque</b>	manifestations hématologiques strictes
<b>Nombres d'épisodes</b>	un seul épisode
<b>Traitement</b>	-échanges plasmatiques -arrêt de la ciclosporine
<b>Évolution</b>	décès 6 mois après la greffe dans le contexte d'une aspergillose disséminée

### 2.6.2. critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	21000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-7.3g/dl -10/1000 -pas de données -pas de données
<b>Absence de CIVD</b>	-complexes solubles négatifs -fibrinogène: 3.9g/l
<b>LDH</b>	15.31 $\mu$ kat (1.5 $\times$ N)
<b>Créatinine</b>	118 $\mu$ mol (1.5 $\times$ N)

### 2.6.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	CRP à 130mg/l Coprocultures positives à Ecoli
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	-examen des selles positif à Candida -antigénémie aspergillaire positive après le diagnostic
<b>Recherche d'une infection virale</b>	-sang: PCR EBV <sup>-</sup> , CMV <sup>-</sup> , HHV6 <sup>-</sup> -selles: rotavirus <sup>-</sup> , adénovirus <sup>-</sup>
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	non recherché
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	non recherché
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	non recherché

## **2.7. PATIENT N°7:CLARA 01/04/2000**

### **Pas d'antécédents particuliers**

### **Histoire de la maladie:**

À l'âge de deux ans et quatre mois, au retour d'un voyage aux États Unis, Clara est hospitalisée quarante huit heures dans un contexte de gastro-entérite aiguë invasive (diarrhée glairo-sanglante associée à un syndrome fébrile). Son bilan sanguin d'entrée est strictement normal.

Rapidement sont notés une altération de l'état général avec hypotension artérielle et syndrome douloureux abdominal; L'abdomen sans préparation alors réalisé objective une image digestive fixe dans l'hypochondre droit et l'échographie abdominale retrouve un épanchement péritonéal inexplicé.

Une laparotomie exploratrice est alors effectuée, ne permettant pas de retrouver de cause chirurgicale à ce tableau digestif et l'enfant est admise en post-opératoire en réanimation intubée, ventilée.

S'installe ensuite une oligurie puis une anurie en une journée avec une fonction rénale très altérée (créatinine à 197 $\mu$ mol) associée à des désordres hématologiques (anémie à 6.5g/dl avec schisocytes nombreux et thrombopénie à 120000/mm<sup>3</sup>).

Le syndrome de SHU post-diarrhéique est donc posé.

Puis la maladie évolue rapidement vers une atteinte polyviscérale puisque à l'atteinte hématologique, rénale et digestive s'associe une atteinte pancréatique avec intolérance glucidique traitée par insulinothérapie et une atteinte neurologique objectivée par une aréactivité progressive de

l'enfant en dehors de toute sédation. Un scanner cérébral atteste en effet des troubles de la vigilance en révélant une atteinte des noyaux gris centraux et de la capsule interne et externe. Malgré un fort syndrome inflammatoire initial aucun germe n'est documenté. En revanche le sérodiagnostic des infections à Ecoli retrouve un taux très élevé d'anticorps.

La prise en charge a constitué en la réalisation quotidienne de séances d'hémodialyse prolongées de séances d'hémofiltration. Ceci ayant pour effet une normalisation des désordres ioniques et une reprise de la diurèse (J17) à un mois d'évolution.

Du point de vue hématologique, Clara a bénéficié de la transfusion de plusieurs culots globulaires et concentrés plaquettaires avec stabilisation progressive du taux de plaquettes.

En revanche, l'état neurologique n'a cessé de s'aggraver avec tableau de tétraparésie spastique majeure et fluctuation de la vigilance.

Une IRM cérébrale réalisée confirme alors l'atteinte ischémohémorragique des noyaux gris centraux et des capsules interne et externe. Dans ce contexte d'encéphalopathie avec maintien d'une assistance ventilatoire, Clara est décédée un mois après le début de sa maladie.

## **PATIENT N°7**

### **2.7.1.Clinique**

<b>Contexte</b>	diarrhée glairo-sanglante au retour des États Unis
<b>Âge au diagnostic de la MAT</b>	2 ans et 4 mois
<b>Antécédents</b>	aucun
<b>-fièvre -atteinte rénale -atteinte neurologique -atteinte digestive</b>	-présence -anurie -aréactivité sans sédation -diarrhée sanglante, douleurs abdominales
<b>Nombres d'épisodes</b>	un seul épisode
<b>Traitement</b>	-ventilation assistée -trois séances d'hémodialyse puis séances d'hémofiltration -transfusions de culots globulaires et concentrés plaquettaires -antiépileptiques, insulinothérapie
<b>Évolution</b>	-reprise progressive de la diurèse et normalisation de la créatinine -normalisation à J15 de réanimation des désordres hématologiques -évolution défavorable neurologique avec apparition d'un tableau de tétraparésie spastique -décès dans un contexte d'encéphalopathie un mois après le début

### 2.7.2. Critères biologiques au diagnostic

<b>Thrombopénie</b>	120000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs direct -réticulocytes	-6.5g/dl -19/1000 -négatif -pas de données
<b>Absence de CIVD</b>	complexes solubles négatifs
<b>LDH</b>	pas de données
<b>Créatinine</b>	197 μmol (4×N)

### 2.7.3. Investigations

<b>Recherche d'une infection bactérienne</b>	-CRP à 152mg/l -sérologie Ecoli O157 fortement positive
<b>Recherche d'une infection fongique</b>	négative
<b>Recherche d'une infection virale</b>	sérologies CMV <sup>-</sup> , HSV <sup>-</sup>
<b>Dosage de l'activité de la protéase du facteur Willebrand</b>	non recherché
<b>Recherche d'une pathologie auto-immune associée</b>	non recherché
<b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b>	non recherché
<b>Imagerie</b>	TDM, IRM cérébrale : atteinte ischémo-hémorragique des noyaux gris centraux, capsule interne et externe



## 2.8. TABLEAU RECAPITULATIF

Voici résumés les signes cliniques et biologiques retrouvés chez les sept patients avec leur fréquence :

	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Fièvre</b>	4	57%
<b>Anémie</b>	7	100%
<b>Thrombopénie</b>	6	86%
<b>Atteinte rénale</b>	6	86%
<b>Atteinte neurologique</b>	3	43%

### **3. DISCUSSION**

L'analyse des différents patients étudiés permet de constater qu'il est impossible de définir un tableau clinique uniciste pour décrire l'ensemble des microangiopathies thrombotiques.

Ces sept patients rendent compte à eux seuls de la diversité des MAT par leur présentation clinique, leur contexte d'apparition, leur étiologie, leur évolution. De même, il serait restrictif de limiter les MAT aux deux syndromes que sont le syndrome hémolytique et urémique et le purpura thrombotique et thrombocytopénique car au sein même de ces deux entités se dégagent des sous-groupes.

Ainsi pour parvenir à un diagnostic précoce et à un traitement adapté, il est indispensable de dégager une démarche diagnostique rigoureuse basée sur des critères clinicobiologiques communs aux différentes présentations cliniques.

#### **3.1. CLINIQUE**

Classiquement, les MAT sont caractérisées par une pentade diagnostique associant une hyperthermie, des troubles rénaux, des troubles neurologiques, une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique (43). L'ensemble des signes étant rarement présent au diagnostic ou à des degrés variables, c'est leur association qui doit attirer l'attention du clinicien. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez ces sept patients sont la fièvre (4 patientes sur 7) et l'atteinte rénale (6 patients sur 7).

La présentation clinique peut être insidieuse et trompeuse ainsi en dehors de la fièvre, il faut savoir reconnaître les différentes complications ischémiques :

Les manifestations neurologiques tout d'abord sont volontiers fluctuantes et peuvent revêtir de nombreux aspects à type de céphalées, troubles de la personnalité, déficits sensitivomoteurs de degrés divers, convulsions, voire coma (8). Même si elles sont plus fréquentes dans la population adulte, il ne faut pas ignorer qu'elles peuvent exister aussi chez l'enfant (3 enfants sur les 7 étudiés ont présenté une atteinte neurologique). Elles représentent parfois le mode d'entrée dans la maladie comme pour le patient n°2. Elles font toute la gravité de l'affection d'où l'intérêt de les repérer précocement. C'est l'atteinte neurologique qui a conditionné le pronostic chez le patient n°7 (SHU épidémique) avec une évolution inexorable vers un tableau de tétraparésie spastique. Ainsi fonction du contexte, il faut savoir se méfier de ces présentations neurologiques volontiers trompeuses.

Comme on le constate chez ces patients, l'atteinte rénale est très fréquente et facilement objectivée car bien souvent "bruyante". Trois signes principaux sont retrouvés :

- hématurie macro ou microscopique
- hypertension artérielle
- troubles de la diurèse

La présence d'une atteinte rénale est une aide précieuse au diagnostic.

La plupart de ces patients avaient des manifestations rénales à type de troubles de la diurèse allant de l'oligurie à l'anurie et d'hypertension artérielle. L'hématurie macroscopique est plus rarement retrouvée.

Puis les manifestations cardiaques également ne sont pas rares, de mécanisme ischémique ou conséquences de l'anurie (douleur thoracique, troubles du rythme, œdème aigu du poumon). Sur les 7 patients, 2 d'entre

eux ont présenté un œdème aigu du poumon avec hospitalisation en réanimation. Les atteintes purement ischémiques, peuvent revêtir des aspects beaucoup plus trompeurs à type de douleurs thoraciques, palpitations facilement mal interprétées chez le sujet jeune.

Les manifestations ischémiques digestives peuvent être elles aussi difficiles à interpréter car totalement aspécifiques : nausées, vomissements, douleurs abdominales inexplicables voire douleurs pseudo chirurgicales comme pour la patiente n°7 qui a subi une laparotomie exploratrice initialement.

Mais lorsque la présentation clinique est bruyante, la découverte concomitante d'une anémie et d'une thrombopénie va faire suspecter le diagnostic.

Il faut néanmoins et de manière systématique s'assurer du caractère régénératif de l'anémie avec le taux de réticulocytes et de son caractère mécanique en demandant un frottis sanguin avec recherche de schisocytes.

Des troubles de l'hémostase sont fréquents ainsi il faut systématiquement éliminer une coagulation intravasculaire disséminée.

Le reflet de l'altération de la fonction rénale est assuré par le dosage de la créatinine plasmatique. Enfin le dosage des LDH, marqueur de l'ischémie tissulaire, lorsqu'il est élevé, peut apporter une aide en cas de diagnostic difficile.

### **3.2. MAT ET DEFICIT EN PROTEASE**

La découverte par Moake des multimères du facteur Willebrand, puis de leur protéase quelques années après par Furlan et Tsai a révolutionné le concept des microangiopathies thrombotiques (9; 11; 12). Dans les cas de présentations cliniques difficiles, notamment intermédiaires, elle permet

en effet de faire la distinction entre PTT et SHU, avec une activité de la protéase strictement normale dans le SHU (16).

Il a d'ailleurs été démontré récemment qu'une activité de la protéase <5% était spécifique du PTT et qu'une activité >5% permettait de prévenir l'agrégation plaquettaire (21).

Au-delà de cette distinction PTT/SHU, la mise en évidence récente de déficits congénitaux ou acquis de la protéase a apporté une aide considérable au diagnostic de certains PTT, notamment ceux à rechute (18). Le cas du patient n°4, a posé de nombreux problèmes diagnostiques à l'époque, la protéase du facteur Willebrand n'étant pas encore connue.

La présence quasi constante d'une thrombopénie associée à l'anémie hémolytique et cette notion de rechute échappaient aux cliniciens. En toute logique, ils cherchèrent toutes les causes d'anémies hémolytiques (corpusculaires, congénitales), recherche qui bien évidemment fut infructueuse. Même si cette elle avait été positive, elle n'aurait pas expliqué pour toutes les étiologies, la thrombopénie associée. Ils conclurent donc à une microangiopathie à rechute sans en comprendre le mécanisme. En découvrant l'efficacité du plasma frais congelé, ils mirent intuitivement le doigt sur une cause plasmatique de cette MAT.

Mais le déficit en protéase peut être acquis, du à la présence d'un inhibiteur dans le plasma des patients atteints, un auto-anticorps de type IgG. Par les techniques actuelles, il peut être décelé dans le plasma. Aucun cas de déficits acquis n'a pu être présenté car ils surviennent essentiellement dans la population adulte.

La mesure de l'activité de la protéase n'est pas de pratique courante et ne s'effectue que dans des laboratoires spécialisés. Il est donc indispensable de correctement peser les indications de cet examen. Dans le cas du patient n°4 l'indication ne faisait aucun doute:

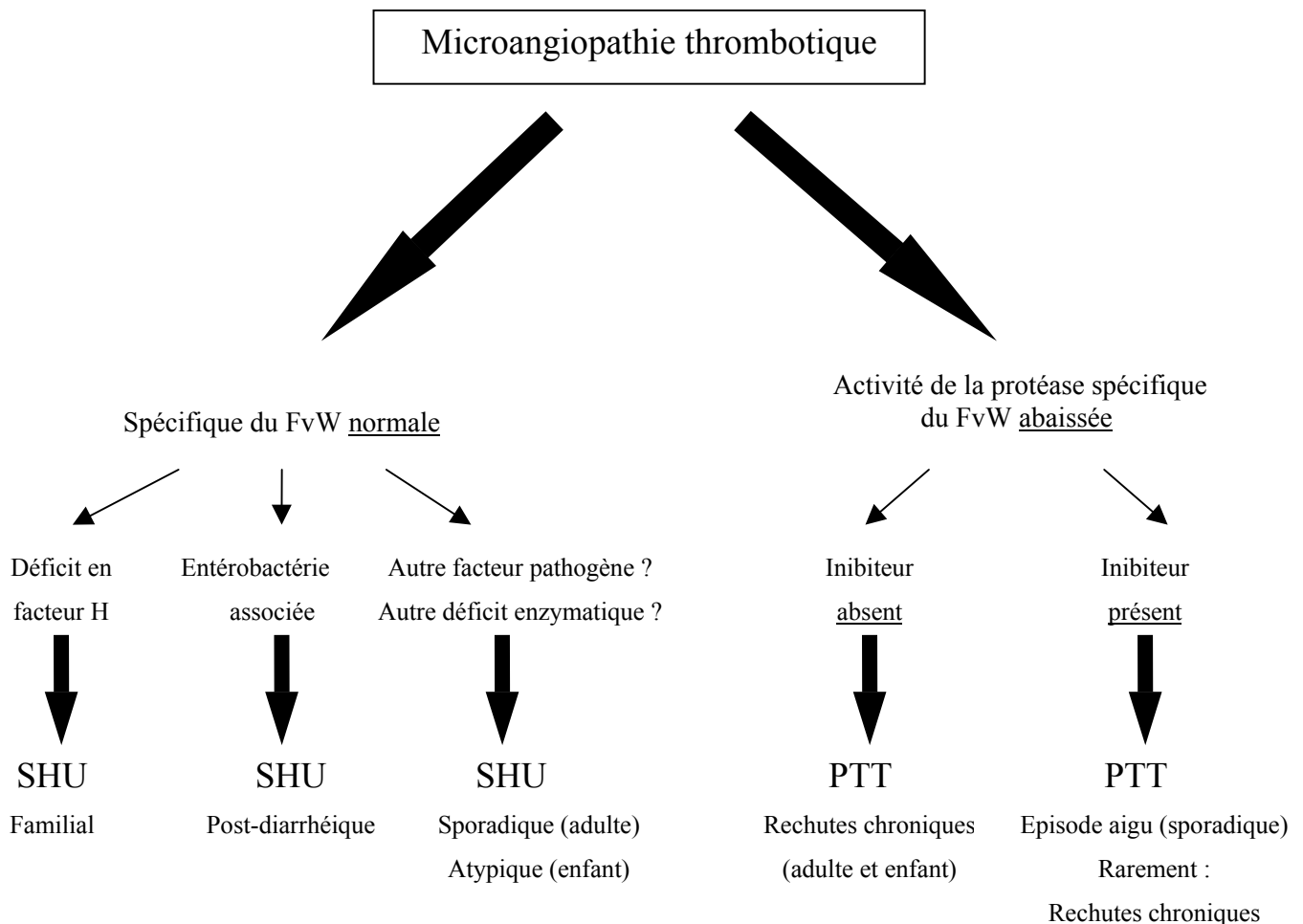
- début dans l'enfance

- association anémie hémolytique et thrombopénie
- récurrences multiples

Pour que le tableau soit complet il ne manquait que la notion d'antécédents familiaux de MAT.

De même les taux bas mesurés doivent être analysés avec circonspection puisqu'ils peuvent se rencontrer dans d'autres situations que les MAT (20); les taux alors mesurés sont généralement supérieurs à 10 %.

Une nouvelle classification des microangiopathies fonction de l'activité de la protéase peut donc être envisagée (15) :



Mais cette découverte a ses limites car elle ne peut expliquer les MAT avec activité de la protéase normale comme dans les PTT post-greffe (19).

Dans le cas du patient n°2, compte tenu du contexte post-greffe et de la symptomatologie purement neurologique du PTT, le diagnostic n'avait pas été évident à établir, ainsi le dosage de l'activité de la protéase avait été demandé, qui était strictement normal.

Sur les sept patients exposés, deux seulement ont bénéficié de ce dosage pour deux raisons: cette donnée était inconnue au moment du diagnostic pour la plupart d'entre eux et concernant les patients n°7 et n°5 l'étiologie de la microangiopathie a rapidement été envisagée.

### **3.3. SHU POST-DIARRHEIQUE**

Le syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique (ou SHU épidémique) est la forme de microangiopathie thrombotique la plus fréquente chez l'enfant. Il s'agit d'une affection pédiatrique dans quatre cas sur cinq, rare chez l'adulte dont l'incidence annuelle est estimée à environ 0.1 cas pour 100 000 (5).

Karmali et al furent les premiers en 1983 à décrire l'association entre les infections gastro-intestinales à Ecoli produisant des Shiga-toxines et le SHU (47). Le sérotype le plus communément retrouvé, responsable des colites hémorragiques et du SHU aux États Unis fut le O157:H7.

Suite à la première description du type O157:H7 comme pathogène humain, il est devenu évident que ce type appartenait en fait à une grande famille de bactéries capables de produire des Shiga-toxines : STEC (Shiga toxin -producing Ecoli). Il existe 200 types de STEC dont environ 60 ont été associées à des pathologies rencontrées chez l'homme (48).

Non-O157 et tout particulièrement Ecoli O111 ont été la cause d'épidémies dans le monde (49).

En réalité, la majorité des laboratoires ne recherchent pas en pratique courantes les sérotypes autres que le O157: H7, ainsi un grand nombre d'infections gastro-intestinales à Ecoli non-O157 doivent être ignorées.

La contamination peut se faire par le lait et en particulier les aliments à base de lait cru, la viande (surtout le bœuf) et l'eau.

Les STEC peuvent induire trois types de manifestations cliniques: des diarrhées sanglantes, des diarrhées non sanglantes et des manifestations systémiques comme le SHU.

Cliniquement le SHU est caractérisé par une diarrhée fébrile prodromale fréquente, avec une atteinte rénale au premier plan. Les signes neurologiques à l'inverse du PTT sont rares. Sont associés bien entendu l'anémie mécanique et la thrombopénie. Le traitement est le plus souvent symptomatique et l'évolution favorable. Il s'agit de la description typique du SHU post-diarrhéique mais comme le montre le cas de la patiente n°7, le tableau peut être beaucoup plus complexe. Cette enfant s'est présentée initialement avec un syndrome douloureux abdominal aigu pseudo-chirurgical. Le diagnostic de SHU n'a donc pas été évoqué dès le début malgré deux éléments d'orientation, à savoir une diarrhée fébrile glairo-sanglante et le retour d'un voyage aux États Unis. Ce n'est pas la présentation clinique la plus fréquente mais l'ischémie intestinale peut générer de telles douleurs qu'elle oriente à tort vers une pathologie chirurgicale. De même, l'évolution est marquée par une extension de la maladie à d'autres organes, avec notamment une atteinte pancréatique et une atteinte neurologique. Ainsi la vision dichotomique SHU avec atteinte rénale et évolution favorable et PTT avec atteinte neurologique et évolution fatale est très restrictive. Il existe d'authentiques SHU avec atteinte neurologique. Cette atteinte cérébrale est d'ailleurs corrélée à un taux élevé de mortalité (50). On constate que chez cette même patiente,



l'évolution neurologique a conditionné le pronostic puisque la diurèse et les désordres ioniques s'étaient normalisés en quinze jours.

De même, cette enfant présentait un fort syndrome inflammatoire avec une leucocytose élevée, indicateur également d'une évolution défavorable du SHU (50).

Ainsi même si d'une manière générale, le pronostic du SHU épidémique est relativement favorable, il ne faut néanmoins pas oublier qu'un SHU post-Coli peut être fatal malgré un traitement rapide et adapté.

### **3.4. MAT ET CHIMIOThERAPIE**

Plusieurs médicaments et toxiques ont été incriminés dans la genèse des microangiopathies et tout particulièrement certaines thérapeutiques utilisées en cancérologie. Parmi les agents chimiothérapeutiques, des cas de MAT ont été rapportés avec la bléomycine, la gemcitabine, le cisplatine et mitomycine C (45; 46).

La mitomycine C est le plus fréquent d'entre eux et la survenue d'un PTT après traitement paraît dose-dépendant (51). Une période de latence d'environ quatre à huit semaines existe fréquemment entre la dernière cure de mitomycine et l'apparition de la microangiopathie mais cette période de latence peut être absente ou au contraire se prolonger jusqu'à neuf mois (52).

Certains auteurs ont mis en évidence que des médicaments comme la mitomycine (53) ou la bléomycine (54) étaient capables d'induire une souffrance endothéliale (15) mais les mécanismes précis de cette dernière restent inconnus.

Sur les sept patients étudiés, cinq ont reçu de la chimiothérapie. Sur ces cinq patients, trois ont été allogreffés par conséquent d'autres facteurs ont concouru au développement d'une microangiopathie. Le cas du patient

n°5 est particulièrement fidèle aux descriptions faites dans la littérature des MAT post-chimiothérapie. Cette patiente avait bénéficié en effet de cinq cures de chimiothérapie à base de mitomycine et de platine pour un carcinome indifférencié du cavum. Le diagnostic n'avait posé aucune difficulté à l'époque, car d'une part la clinique était bruyante (tableau d'hypertension sévère avec anémie de type mécanique) et d'autre part, la mitomycine comme le platine étaient déjà décrits dans la littérature comme responsables de microangiopathie. L'annulation de la dernière cure s'est donc vue être justifiée puisque aucune récurrence ne s'est produite après cet épisode.

En revanche, le cas du patient n°3 est plus complexe en terme de diagnostic. Cet enfant, aux antécédents de neurofibromatose de type I, au cours du traitement d'entretien d'une leucémie aiguë lymphoblastique de bas risque a présenté trois poussées de SHU la même année.

La première poussée fait suite à une diarrhée fébrile avec présence d'un Coli dans les selles (sérologie et sérotype non retrouvés) tandis que les deux autres surviennent en dehors de tout épisode infectieux. Lors du premier épisode, le diagnostic de SHU post-diarrhéique est donc immédiatement posé. Ce n'est que lorsqu'apparaît la deuxième poussée que l'hypothèse post-chimiothérapique de cette microangiopathie est évoquée, alors que ni le purinéthol, ni le méthotrexate ne sont connus pour induire des MAT. La confirmation de cette hypothèse a lieu avec la troisième poussée qui survient peu de temps après la reprise de la chimiothérapie d'entretien. Cependant, même à posteriori il est impossible de certifier que l'infection à Ecoli du premier épisode n'a pas joué un rôle déclenchant au même titre que la chimiothérapie dans l'apparition de la première poussée. Il est même fort probable que les deux soient responsables de cette poussée. Dans de nombreux cas de MAT, en effet il existe bien souvent des facteurs de risque intriqués. Cette

situation est d'ailleurs très fréquente dans les MAT associées aux cancers ou en post-greffe de moelle osseuse où vont être intriqués plusieurs facteurs de risque infectieux, médicamenteux, de toxicité endothéliale...

Ainsi il faut tenter d'identifier ces différents facteurs et dès qu'il est possible, notamment lorsqu'il s'agit d'un toxique, de suspendre son administration, comme dans le cas de ce patient.

### **3.5. MAT ET GREFFE DE MOELLE**

Les microangiopathies thrombotiques sont une complication désormais bien connue des greffes de moelle osseuse.

L'incidence selon les études, varie entre 1.6 % et 76% pour les allogreffes et entre 0 % et 27% pour les autogreffes (55; 56) Ces écarts d'incidence sont essentiellement dus aux critères définis pour le diagnostic des MAT, qui diffèrent selon les centres de soin.

La survenue d'une microangiopathie a lieu environ au jour 44 post-greffe, en moyenne entre le jour 4 et le jour 915. Chez les trois patients étudiés le diagnostic a été effectué entre un mois et demi et cinq mois après la greffe.

La pathogénie des MAT associées à la greffe reste largement méconnue. La protéase du facteur Willebrand ne semble jouer aucun rôle dans la genèse de ces MAT puisque son activité est strictement normale chez les patients greffés (19).

Ainsi différents facteurs de risque ont été recherchés et décrits dans la littérature:

- rôle de la prophylaxie de la GVH, en particulier de la ciclosporine
- rôle de la GVH et de sa sévérité
- rôle de l'irradiation pré-greffe
- rôle de l'identité HLA

L'imputabilité de la ciclosporine dans l'apparition des MAT est fortement suspectée depuis plusieurs années. Certains auteurs ont proposé son administration en discontinue pour diminuer ce risque. Mais ce mode d'administration ne fait pas preuve de son efficacité actuellement (56). Concernant la prophylaxie de la GVH, il a été démontré récemment que l'utilisation de corticoïdes et de méthotrexate associés à la ciclosporine augmentait la probabilité de développer une microangiopathie chez les patients greffés.

Concernant le rôle de la GVH dans la pathogénie des MAT, les données sont contradictoires, avec pour certains un risque significativement augmenté, risque corrélé à la sévérité de la GVH (grade II ou plus) (57) et pour d'autres une absence de lien entre ces deux événements (58).

Il en est de même pour l'irradiation pré-greffe dont l'imputabilité semble controversée selon les études.

En revanche, il est plus clairement établi que les greffes effectuées avec un donneur non-HLA identique ont un risque significativement plus élevé de développer une MAT (58).

Récemment une étude concernant plus de 400 patients greffés n'a permis de retrouver que deux facteurs de risque significatifs : donneur non-HLA identique et genre féminin de receveur (59).

Compte tenu du nombre trop peu important de patients étudiés, il est impossible de confronter les données retrouvées à celles de la littérature et ce d'autant plus, que les 3 patients concernés sur les 7 ont tous reçu de la ciclosporine, ont tous eu une irradiation corporelle totale et développé une GVH.

Le diagnostic de microangiopathie dans la période post-greffe est difficile car les patients présentent pour la plupart des signes s'apparentant aux MAT:

- désordres hématologiques inhérents à la greffe

- hyperthermie d'origine virale, bactérienne, fongique ou non documentée
- hypertension artérielle et insuffisance rénale plurifactorielles

Ainsi à l'apparition de la microangiopathie, le patient est bien souvent anémique, thrombopénique, hyperthermique avec une hypertension artérielle et une insuffisance rénale associées, autant de signes inclus dans la pentade diagnostique des MAT.

Le cas du patient n°1 est tout à fait représentatif de la difficulté diagnostique des MAT post-greffe. À environ 2 mois et demi de la greffe, cette patiente est hospitalisée en réanimation pour un œdème aigu du poumon avec oligoanurie. Au moment de la décompensation, elle présente un syndrome fébrile non documenté, une hypertension artérielle secondaire aux traitements immunosuppresseurs, une thrombopénie persistante, une GVH cutanée et hépatique associée à une hépatomégalie douloureuse avec ascite. Les premières hypothèses envisagées furent une infection virale notamment à EBV, compte tenu de son statut sérologique pré-greffe, de l'atteinte pulmonaire et hépatique dans un contexte d'immunodépression sévère, une maladie veine-occlusive du foie et une pneumopathie interstitielle à agent atypique. C'est l'apparition d'un accident vasculaire cérébral ischémique qui a orienté les cliniciens vers le diagnostic de MAT.

C'est pourquoi, il faut savoir repérer des signaux d'alerte comme:

- une hémolyse inexplicée
- une thrombopénie persistante
- une augmentation des besoins en transfusions plaquettaires
- des signes neurologiques inexplicés ou atypiques

Si l'on prend le cas du patient n°2 par exemple, le mode d'entrée dans la maladie à deux mois de la greffe était atypique, sous la forme d'une crise comitiale. Chez ce patient, cette présentation neurologique était

particulièrement trompeuse, car un pouvait craindre plutôt un lymphome cérébral à EBV ( patient greffé pour un lymphome T lié à l'EBV).

À l'extrême, le début peut être totalement insidieux avec absence de signes cliniques comme pour le patient n°6 qui a présenté une microangiopathie de révélation purement hématologique cinq mois après la greffe. On notait en effet, une discrète altération de la fonction rénale mais sous traitement par ciclosporine. C'est la constatation d'une augmentation des besoins plaquettaires associée à une anémie persistante qui a permis d'évoquer ce diagnostic. Des investigations simples ont donc été effectuées : recherche de schisocytes sur le frottis sanguin, d'une hémolyse sur le bilan hépatique et dosage des LDH.

Le dosage des LDH est un outil particulièrement intéressant au diagnostic: il s'agit d'un examen simple, peu coûteux et un bon marqueur de l'ischémie tissulaire. Ainsi à la moindre suspicion, comme une thrombopénie persistante, ce dosage couplé à une recherche de schisocytes doit être effectué. Si celui-ci est normal, il ne faut pas hésiter à le reconduire dans un délai bref, car l'ascension des LDH sera un bon indicateur. Sur les 3 patients greffés les chiffres des LDH étaient au minimum de trois fois la normale.

Ce dosage peut d'ailleurs être étendu à toute recherche de microangiopathie quel que soit le contexte clinique. Il permet également d'évaluer la réponse au traitement lorsque les taux diminuent (8).

Mais avant même ces signaux d'alerte, le clinicien peut anticiper le risque de développer une microangiopathie fonction du type de greffe. On sait que par le conditionnement pré-greffe (chimiothérapie et irradiation corporelle totale), par la prophylaxie de la GVH par ciclosporine, par le type de greffe HLA identique ou non, la greffe est une situation de toxicité endothéliale majeure. Or pour certains auteurs, l'atteinte de la cellule endothéliale semble être le premier événement, notamment dans

les MAT post-greffe. Ainsi par exemple, lorsqu'il s'agit d'un donneur de ficher, situation où la toxicité endothéliale est importante, on peut craindre trois complications: un multiorgan failure, une maladie veinoocclusive du foie et une microangiopathie thrombotique.

Dans le cas du patient n°1, on pouvait donc craindre une de ces complications puisqu'il s'agissait d'une greffe phénoïdétique avec une prophylaxie par ciclosporine. C'est pourquoi pour toutes les situations de surveillance post-greffe mais tout spécialement pour ces greffes à risque, il faut avoir ces trois complications en tête et ne pas hésiter au moindre signe d'appel à demander des examens biologiques.

### **3.6. CRITERES CLINICOBIOLOGIQUES ET INVESTIGATIONS**

À travers les différents cas exposés, on constate que les tableaux cliniques des microangiopathies sont extrêmement nombreux et que le diagnostic peut être difficile fonction du contexte et de l'étiologie. Ainsi, il semble indispensable d'adopter une démarche diagnostique rigoureuse et basée sur des critères communs aux différentes présentations.

Quels que soient le contexte, la présentation, le mécanisme, les différentes données clinicobiologiques énoncées ci-après permettent dans la majorité des cas d'aboutir au diagnostic:

### 3.6.1. Critères diagnostiques des MAT

#### 1) Critères cliniques

<b>Fièvre</b>	présence ou absence
<b>Troubles neurologiques</b>	céphalées, troubles du comportement, déficits sensitivomoteurs, convulsions, coma
<b>Atteinte rénale</b>	oligurie, anurie, hématurie, hypertension
<b>Atteinte ischémique autre</b>	cardiaque, digestive, pancréatique, pulmonaire...

#### 2) Critères biologiques

<b>Thrombopénie</b>	<120000/mm <sup>3</sup>
<b>Anémie hémolytique</b> -schisocytes -test de coombs -réticulocytose	<11g/dl >3 ‰ négatif >120000/mm <sup>3</sup>
<b>Absence de CIVD</b>	Complexes solubles négatifs
<b>LDH</b>	× normale
<b>Créatinine plasmatique</b>	× normale

Dès que le diagnostic est suspecté sur les données précédemment citées, des examens complémentaires doivent être effectués immédiatement tant pour la prise en charge thérapeutique du patient, que pour l'évaluation précise de la gravité de sa maladie et pour le suivi à court et moyen terme. Un ionogramme sanguin avec urée et créatinine plasmatique associé à un bilan hépatique complet doit être réalisé afin d'évaluer la fonction rénale (avec une valeur initiale à comparer aux suivantes), de corriger les éventuels désordres ioniques, ce d'autant plus que des échanges



plasmatiques sont envisagés. De la même façon, un groupe sanguin et des sérologies pré-transfusionnelles sont à réaliser en urgence.

L'évaluation du retentissement viscéral de la maladie dépend de la clinique initiale : électrocardiogramme si arythmie, douleur thoracique, imagerie cérébrale si troubles neurologiques...

La recherche de l'étiologie est également une étape importante dans le diagnostic car elle conditionne le traitement et cette recherche doit être faite dès l'évocation du diagnostic. C'est essentiellement le contexte clinique qui d'une part va faire suspecter le diagnostic et d'autre part préciser l'étiologie.

Celui-ci est parfois évident notamment chez un enfant avec diarrhée glairo-sanglante prodromale où la sérologie des Ecoli va principalement conforter le diagnostic. Mais bien souvent, comme il est constaté dans les cas cliniques exposés auparavant, la présentation clinique est atypique, d'autres diagnostics peuvent être évoqués. Dans ces cas précis, le contexte est une donnée fondamentale d'orientation, les critères clinicobiologiques cités précédemment sont indispensables à rechercher et les investigations doivent être plus poussées.

### 3.6.2. Investigations de base

<b>Numération formule sanguine</b>	recherche d'anémie et thrombopénie
<b>Dosage des réticulocytes</b>	indique le caractère régénératif de l'anémie
<b>Frottis sanguin</b>	recherche de schisocytes et évaluation précise du nombre de plaquettes
<b>Coagulation avec recherche de CIVD</b>	recherche de possibles troubles de la coagulation et élimine une CIVD
<b>Ionogramme sanguin, urée, créatinine, LDH, bilan hépatique complet</b>	évaluation de la fonction rénale, recherche des signes indirects d'hémolyse, correction de troubles ioniques
<b>Groupe sanguin urgent</b>	si transfusions prévues
<b>Sérologies HIV, HAV, HBV, HCV</b>	sérologies pré-transfusionnelles
<b>Sérologie Ecoli O157</b>	si diarrhée podromale
<b>Recherche bactériennes : hémocultures, ECBU...</b>	si fièvre
<b>Imagerie et autres examens: ECG, TDM cérébral, EEG...</b>	fonction de la clinique

### 3.6.3. Investigations plus spécialisées

<p><b>Dosage de la protéase du facteur Willebrand, recherche d'auto-anticorps inhibiteurs</b></p> <p><b>Recherche de maladies auto-immunes (facteur rhumatoïde, anticorps anti-cardiolipides...)</b></p> <p><b>Recherche d'autres causes d'anémies hémolytiques</b></p>	fonction du contexte clinique
---	-------------------------------

## 3.7. TRAITEMENT

### 3.7.1. Traitement du PTT

Les échanges plasmatiques sont le traitement de référence du **PTT aigu idiopathique** avec une nette diminution de la mortalité depuis leur utilisation de 90% à 10-30%. Les échanges plasmatiques ont une efficacité supérieure aux transfusions de plasma (8).

Ils doivent être institués dans les 24 heures suivant le début de la symptomatologie.

La durée du traitement n'est pas déterminée actuellement mais il est couramment admis en pratique de les continuer au minimum deux jours après obtention de la rémission complète. Celle-ci est définie par une normalisation de l'état neurologique, du chiffre des plaquettes et du taux des LDH avec une ascension de l'hémoglobine (60).

Le volume à utiliser n'est pas non plus codifié et diffère selon les centres de soins.

Il en est de même concernant les produits à utiliser (PFC, plasma viro-atténué...) mais des études sont actuellement en cours pour comparer leur efficacité.

Même si les échanges plasmatiques restent le traitement de choix, la transfusion de plasma (30ml/kg/j) est indispensable à effectuer dans les plus brefs délais en cas d'impossibilité de réaliser immédiatement les échanges.

Des soins supportifs sont associés aux échanges (60).

- transfusion de culots globulaires si Hb < 8g/dl
- supplémentation en acide folique
- traitement anti-ulcéreux
- rééquilibrage des désordres ioniques et tensionnels

En revanche, les transfusions de concentrés plaquettaires doivent être évitées sous risque d'aggraver la symptomatologie sauf en cas d'hémorragie aiguë engageant le pronostic vital.

Compte tenu des volumes importants de dérivés sanguins transfusés, une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée.

Concernant les **PTT congénitaux** par déficit en protéase le traitement est substitutif et prophylactique (en dehors des épisodes aigus). Il consiste à apporter la protéase manquante en transfusant du plasma frais congelé toutes les trois ou quatre semaines. La vaccination contre le virus de l'hépatite B est également recommandée pour ces patients.

Pour les **PTT secondaires**, le traitement est extrêmement différent selon les centres et reste indéterminé. En toute logique, pour les PTT induits par des médicaments ou toxiques, la première mesure à effectuer est d'arrêter les médicaments responsables et de proscrire définitivement leur utilisation pour éviter les rechutes. Mais en dehors de ces cas où une éviction du facteur déclenchant est possible, aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité. Le traitement des PTT post-greffe par exemple reste à déterminer.

De manière empirique, ce sont les échanges plasmatiques qui restent le traitement le plus utilisé dans les PTT secondaires.

D'autres traitements sont parfois utilisés avec une efficacité non démontrée: vincristine, splénectomie...

Les corticoïdes sont également prescrits seuls ou associés aux échanges et leur utilisation semble logique si l'on tient compte du mécanisme auto-immun de certains PTT avec déficit acquis en protéase.

### **3.7.2. Traitement du SHU**

Le traitement du **SHU post-diarrhéique** est essentiellement symptomatique dans la majorité des cas. Il consiste à équilibrer les

désordres ioniques et tensionnels et à transfuser en culots globulaires si nécessaire. En cas d'anurie, des séances de dialyse peuvent être indiquées initialement.

En revanche, les ralentisseurs du transit et les antibiotiques doivent être évités.

Concernant les **SHU autres**, aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité. Les **SHU familiaux**, du fait du déficit en facteur H devraient logiquement bénéficier des transfusions de plasma, mais aucune étude n'a encore démontré l'efficacité de ce traitement.

Enfin de même que pour les PTT secondaires, pour les SHU non post-diarrhéiques, les échanges plasmatiques sont le traitement de choix dans de nombreux centres.

## 4. CONCLUSION

La découverte des multimères du facteur Willebrand et de leur protéase, a permis de mettre en évidence une cause plasmatique de certaines microangiopathies thrombotiques. Ce mécanisme plasmatique existe bien évidemment dans les déficits acquis ou constitutionnels en protéase. Par extension, on peut supposer que les microangiopathies associées à des maladies auto-immunes, puisque médiées par des auto-anticorps, participent certainement d'un même mécanisme.

Mais l'on sait que les déficits en protéase n'expliquent pas toutes les microangiopathies. Pour celles-ci, on pense que l'atteinte de la cellule endothéliale de la micro-circulation, est le premier événement, notamment dans les MAT secondaires à la greffe de moelle, aux traitements chimiothérapeutiques.

C'est pourquoi il semble que dans la démarche diagnostique, le clinicien doive désormais envisager les MAT avec un recul supplémentaire, selon deux angles de réflexion: s'agit-il d'une maladie plasmatique ou est-il confronté à une situation de toxicité endothéliale?

Même si la pathogénie des microangiopathies thrombotiques n'est pas encore élucidée actuellement, aux vues des récentes données plusieurs conclusions s'imposent:

- le contexte clinique est une donnée fondamentale d'orientation
- la démarche diagnostique doit être basée sur des critères précis
- il existe bien souvent une intrication entre plusieurs facteurs de risque

Il y a tout lieu enfin de penser que les recherches actuellement en cours, concernant l'atteinte de la cellule endothéliale aboutiront, permettant ainsi

une distinction plus aisée entre atteinte plasmatique et endothéliale et permettront donc des traitements adaptés.

## 5. BIBLIOGRAPHIE

1. **Moschowitz E.** an acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries:an undescribed disease. *Arch Int Med.* 1925;36:89-91.
2. **Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann R, Dechslin R.** hämolytisch-urämisches Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenshr.* 1955;85:905-9.
3. **Kwaan HC.** Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 1987;24(2):71-81.
4. **Hamdini N, Makdassi R, Tribout B, De Cagny B, Westeel PF, Fournier A.** [Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in adults. Apropos of 27 cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(5):346-55.
5. **Vigneau C, Rondeau E.** [Hemolytic and uremic syndrome in the adult]. *Nephrologie.* 2002;23(4):165-71.
6. **Rochant H, Gordadjni N, Rondeau E, Hermine O.** Purpuras thrombotiques thrombocytopéniques. Syndromes hémolytiques et urémiques. Micro-angiopathies thrombotiques. *Hématologie.* 1998;4:75-87.
7. **Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT.** Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. *Lancet.* 1999;354(9187):1327-30.



8. **Yarranton H, Machin SJ.** Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: New Approaches to Diagnosis and Management. *Blood therapies in medicine.* 2002;2(3):82-91.
9. **Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al.** Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982;307(23):1432-5.
10. **Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefevre P, Soubeyrand J.** [Idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura or Moschowitz syndrome: current physiopathologic and therapeutic perspectives]. *Rev Med Interne.* 2000;21(9):777-84.
11. **Furlan M, Robles R, Lamie B.** Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223-34.
12. **Tsai HM.** Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 1996;87(10):4235-44.
13. **Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D.** Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood.* 2001;98(6):1662-6.
14. **Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M.** Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood.* 2001;98(6):1654-61.
15. **Coppo P, Veyradier A, Durey MA, et al.** [Pathophysiology of thrombotic microangiopathies: current understanding]. *Ann Med Interne (Paris).* 2002;153(3):153-66.

16. **Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP.** Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*. 2001;98(6):1765-72.
17. **Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al.** von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1578-84.
18. **Tsai HM, Lian EC.** Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1585-94.
19. **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):3798-802.
20. **Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E.** Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98(9):2730-5.
21. **Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle B.** Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;100(2):710-3.
22. **Baker KR, Moake JL.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(1):23-8.
23. **Pisoni R, Remuzzi G.** Thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*. 2000;11(3):135-139.
24. **Moake JL.** Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600.

25. **Eisenhauer PB, Chaturvedi P, Fine RE, et al.** Tumor necrosis factor alpha increases human cerebral endothelial cell Gb3 and sensitivity to Shiga toxin. *Infect Immun.* 2001;69(3):1889-94.
26. **Hughes AK, Stricklett PK, Kohan DE.** Shiga toxin-1 regulation of cytokine production by human glomerular epithelial cells. *Nephron.* 2001;88(1):14-23.
27. **Foster GH, Tesh VL.** Shiga toxin 1-induced activation of c-Jun NH(2)-terminal kinase and p38 in the human monocytic cell line THP-1: possible involvement in the production of TNF-alpha. *J Leukoc Biol.* 2002;71(1):107-14.
28. **Ray PE, Liu XH.** Pathogenesis of Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(10):823-39.
29. **van Setten PA, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, et al.** Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 levels in urine and serum of patients with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res.* 1998;43(6):759-67.
30. **Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, et al.** Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12):2318-26.
31. **Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, et al.** Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(8):619-24.
32. **Laurence J, Mitra D, steiner M, Staiano-coico L, Jaffe E.** Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpuras induces apoptosis in microvascular endothelial cells. *Blood.* 1996;87(8):3245-54.
33. **Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, Hajjar KA, Soderland C, Laurence J.** Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted

- lineages of human microvascular endothelial cells. *Blood*. 1997;89(4):1224-34.
34. **Dang CT, Magid MS, Weksler B, Chadburn A, Laurence J.** Enhanced endothelial cell apoptosis in splenic tissues of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1999;93(4):1264-70.
  35. **Casciola-Rosen L, Rosen A, Petri M, Schlissel M.** Surface blebs on apoptotic cells are sites of enhanced procoagulant activity: implications for coagulation events and antigenic spread in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(4):1624-9.
  36. **Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM.** Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood*. 1997;89(7):2429-42.
  37. **Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H.** The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 1985;151(5):775-82.
  38. **Bar Meir E, Amital H, Levy Y, Kneller A, Bar-Dayyan Y, Shoenfeld Y.** Mycoplasma-pneumoniae-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*. 2000;103(2):112-5.
  39. **Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, et al.** Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):350-5.
  40. **Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, Zaidi SA, Cervia J.** HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J*. 2002;78(923):520-5.
  41. **Ezra Y, Rose M, Eldor A.** Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*. 1996;51(1):1-6.

42. **Jain R, Chartash E, Susin M, Furie R.** Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(3):173-82.
43. **Diamond JR.** Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP) complicating adult Still's disease: remission induced with intravenous immunoglobulin G. *J Nephrol.* 1997;10(5):253-7.
44. **Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D.** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med.* 1998;128(7):541-4.
45. **Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L.** Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res.* 2000;99(5):503-9.
46. **Teixeira L, Debourdeau P, Zammit C, Estival JL, Pavic M, Colle B.** [Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy]. *Presse Med.* 2002;31(16):740-2.
47. **Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C.** Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet.* 1983;1(8325):619-20.
48. **Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DW, Siegler RL, Obrig TG.** Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(4):293-8.
49. **Caprioli A, Luzzi I, Rosmini F, et al.** Community-wide outbreak of hemolytic-uremic syndrome associated with non-O157 verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis.* 1994;169(1):208-11.
50. **Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB.** Clinical course and the role of shiga toxin-producing

- Escherichia coli infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis.* 2002;186(4):493-500.
51. **Agnelli G, Gresele P, Nenci GG.** Clotting activation after blood transfusion in patients receiving 5-fluorouracil and mitomycin-C treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1981;5(3):205-6.
  52. **Duvic C, Sarret D, Coutant G, Herody M, Didelot F, Nedelec G.** [Hemolytic-uremic syndrome caused by mitomycin c: long-term management]. *Ann Med Interne (Paris).* 2000;151(1):70-3.
  53. **Nagaya S, Wada H, Oka K, et al.** Hemostatic abnormalities and increased vascular endothelial cell markers in patients with red cell fragmentation syndrome induced by mitomycin C. *Am J Hematol.* 1995;50(4):237-43.
  54. **Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al.** Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):41-4.
  55. **Pettitt AR, Clark RE.** Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(4):495-504.
  56. **Iacopino P, Pucci G, Arcese W, et al.** Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(1):47-51.
  57. **Paquette RL, Tran L, Landaw EM.** Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(4):351-7.
  58. **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.

59. **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):1112-9.
60. **Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ.** Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol.* 2003;120(4):556-73.