

Mise au point

## Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement

### Thrombotic microangiopathies: physiopathology, diagnosis, treatment

P. Coppo <sup>a,\*</sup>, A. Veyradier <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, Paris, France

<sup>b</sup> Service d'hématologie biologique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France

#### Résumé

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant différentes pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique, et de défaillances d'organe de sévérité variable. Parmi ces pathologies, on distingue le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), forme particulièrement grave pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), où l'atteinte rénale est prédominante. Un syndrome de MAT peut également s'observer au cours des situations suivantes : HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), cancers, greffes, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, syndrome catastrophique des antiphospholipides, ou coagulation intravasculaire disséminée sévère. De nouveaux mécanismes physiopathologiques des MAT ont été récemment élucidés et ouvrent la voie à une meilleure classification nosologique. Ainsi, le PTT est caractérisé par un déficit héréditaire ou acquis en une enzyme plasmatique (ADAMTS13) qui régule la taille du facteur Willebrand, une protéine indispensable à l'agrégation plaquettaire. Ce déficit aboutit à la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans la microcirculation sanguine à l'origine de l'ischémie multiviscérale. Dans le SHU, on distingue des formes associées à une infection par des bactéries entéropathogènes (SHU épidémique ou postdiarrhéique), et des formes associées à des anomalies de certaines protéines du complément (facteur H, facteur I, et CD46/MCP-1) (SHU atypique). Les MAT représentent une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement de première intention repose sur les échanges plasmatiques. D'autres thérapeutiques (immunosuppresseurs, traitement spécifique d'une pathologie associée, mesures de réanimation) s'avèrent parfois nécessaires selon le contexte. Le pronostic global des MAT reste difficile à établir compte tenu de l'hétérogénéité des différentes entités cliniques concernées.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Thrombotic microangiopathies (TMA) consist in a syndrome characterized by a mechanical hemolytic anemia, a consumption thrombocytopenia and multivisceral ischemia. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a multisystemic form of TMA which prognosis may be severe; hemolytic uremic syndrome (HUS) is a TMA which renal involvement is predominant. A TMA syndrome may also be observed in association with other clinical contexts such as the HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) syndrome, cancers, organ transplantations, Human Immunodeficiency Virus infection, catastrophic antiphospholipid syndrome or severe disseminated intravascular coagulation. The pathophysiology for TMA has been recently better elucidated, allowing a more appropriate classification of the various forms of this syndrome. TTP is characterized by a severe enzymatic deficiency of the specific von Willebrand factor (VWF)-cleaving protease named ADAMTS13; this deficiency which is either acquired *via* autoantibodies or inherited *via* ADAMTS13 gene mutations, leads to the accumulation of hyperadhesive forms of VWF in plasma inducing the spontaneous formation of platelet thrombi in the microvasculature. Pathophysiology for HUS may involve

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [paulcoppo@aol.com](mailto:paulcoppo@aol.com) (P. Coppo),  
[agnes.veyradier@abc.ap-hop-paris.fr](mailto:agnes.veyradier@abc.ap-hop-paris.fr) (A. Veyradier).

either verotoxin-producing bacteria (post-diarrheal HUS) or inherited complement proteins deficiencies (factor H, factor I, CD46/MCP-1). Diagnosis and therapeutic management of TMA both remain an emergency. The first intention treatment is plasmatherapy (mainly plasma exchanges) while immunosuppressive drugs, specific treatment for an underlying disease and intensive care procedures may be required as a function of the clinical context. The global prognosis of TMA remains difficult to establish considering the heterogeneity of the different forms of this syndrome. © 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Thrombopénie ; Hémolyse ; Facteur Willebrand ; Syndrome hémolytique et urémique ; Purpura thrombotique thrombocytopénique ; Microangiopathies thrombotiques

**Keywords:** Thrombopenia; Seizures; Von Willebrand factor; Hemolytic and uremic syndrome; Hemolysis; Thrombotic thrombocytopenic purpura; Thrombotic microangiopathy

## 1. Introduction

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (qui se traduit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), d'une thrombopénie périphérique de consommation, et de défaillances d'organe de sévérité variable. Sur le plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation.

Un syndrome de MAT est en général le reflet de pathologies graves engageant le pronostic vital. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ces pathologies afin d'en établir le diagnostic rapidement et d'instituer un traitement adapté en urgence. Ces principales pathologies sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi le HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) syndrome chez la femme enceinte ou en période de post-partum. Un syndrome de MAT peut également s'observer au cours de différentes pathologies tumorales, d'une infection par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH), d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides, d'une thrombopénie induite par l'héparine de type 2, d'une hypertension artérielle (HTA) maligne, ou encore d'hémangiomes géants ou d'hémangi endothéliomes.

Ces dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MAT. Ces découvertes ont permis de mieux appréhender les mécanismes par lesquels ces pathologies surviennent, et de comprendre l'efficacité de certains traitements utilisés jusqu'alors de manière empirique. Elles permettent également d'ébaucher une classification définissant des entités pathologiques bien distinctes.

## 2. Purpura thrombotique thrombocytopénique

### 2.1. Physiopathologie : rôle du facteur Willebrand

La physiopathologie du PTT est restée obscure jusqu'en 1998 où une équipe suisse et une équipe américaine [1,2] ont retrouvé, de manière indépendante, un déficit enzymatique sé-

vère (taux plasmatiques inférieurs à 5 %) de la métalloprotéase spécifique de clivage du facteur Willebrand (FW) chez les patients atteints de PTT. Le FW est une glycoprotéine multimérique indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à leur agrégation après survenue d'une brèche vasculaire. Ces propriétés sont exacerbées dans la microcirculation sanguine car les taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents dans cette partie de l'arbre vasculaire rendent le FW plus affine pour les plaquettes que le fibrinogène. Les multimères les plus grands du FW dits « mégamultimères » (leur poids moléculaire pouvant dépasser 20 000 kDa) sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Physiologiquement, afin de limiter la taille des multimères de FW en circulation et donc leur capacité adhésive, les mégamultimères de FW sont clivés par une métalloprotéase spécifique appelée ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats*). Le gène d'ADAMTS13 est situé sur le chromosome 9 et son lieu de synthèse principal est le foie (cellules stellaires, dites cellules de Ito) [3]. La concentration plasmatique d'ADAMTS13 est de l'ordre de 1 µg/ml et sa demi-vie dans le plasma est d'environ trois jours. Un déficit sévère en ADAMTS13 est retrouvé dans près de 90 % de l'ensemble des PTT [4]. Ce déficit sévère en ADAMTS13 est actuellement expliqué par deux mécanismes : l'un héréditaire (5 à 10 % des cas) lié à des mutations du gène d'ADAMTS13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques, l'autre acquis (90 à 95 % des cas) lié à des autoanticorps anti-ADAMTS13 et qui correspond aux formes de l'adulte.

Il est ainsi actuellement admis qu'à l'occasion d'un facteur déclenchant (le plus souvent d'origine infectieuse), les cellules endothéliales libèrent à leur surface et dans le plasma des substances proagrégantes, comme en particulier des mégamultimères de FW. En l'absence d'ADAMTS13, ces multimères hyperadhésifs s'accumulent et sont à l'origine de la formation de microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation [5,6]. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT (Fig. 1) (Pour une revue plus détaillée, voir [7]).

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparaît comme étant spécifique du PTT, puisque l'activité d'ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans la majorité des cas de SHU [1, 2,8], mais aussi au cours des autres syndromes de MAT comme le HELLP syndrome, le syndrome catastrophique des

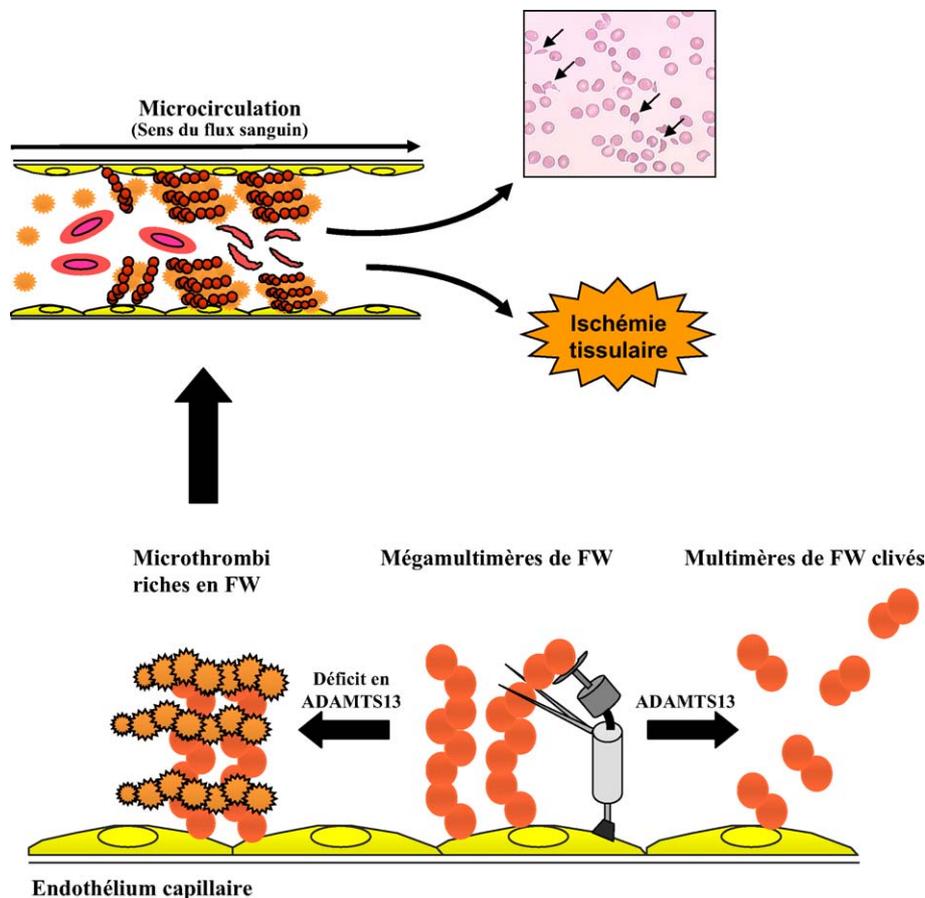


Fig. 1. Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le PTT. À l'occasion d'une agression (le plus souvent d'origine infectieuse), les cellules endothéliales activées par différents composants libèrent dans le plasma des substances proagrégantes, comme en particulier des mégamultimères de facteur Willebrand (FW) (++++), qui augmentent l'agrégabilité des plaquettes (++++). Dans un contexte de déficit sévère en ADAMTS13, les méga-multimères de FW s'accumulent et favorisent la formation de microthrombi dans les capillaires de différents organes comme le cerveau, le rein, ou le tube digestif. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes, générant des schizocytes.

antiphospholipides, et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une activité plus basse d'ADAMTS13 (de l'ordre de 20 à 40 %) a pu être constatée au cours de différentes situations pathologiques comme les coagulations intravasculaires disséminées, les cirrhoses hépatiques, le purpura thrombopénique idiopathique, et le lupus érythémateux disséminé (non compliqué de MAT) [9]. Cette activité a également été retrouvée abaissée (de l'ordre de 40 à 50 %) chez les sujets âgés ou chez le nouveau-né, chez la femme enceinte, ou en période postopératoire. Dans ces situations cependant, l'activité d'ADAMTS13 reste détectable dans la très grande majorité des cas, alors que dans le PTT celle-ci est classiquement indétectable (< 5 % de l'activité normale). Le déficit sévère en ADAMTS13 a ainsi une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic de PTT.

Chez l'adulte, le déficit en ADAMTS13 est dans la grande majorité des cas associé à des autoanticorps inhibiteurs de type IgG. Dans le PTT sporadique, ces autoanticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement. À l'inverse, dans le PTT intermittent (encore appelé récurrent), les autoanticorps persistent en rémission et inhibent ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à des rechutes survenant

avec une fréquence variable. Dans environ un tiers des cas, le déficit en ADAMTS13 peut ne pas être associé à la présence d'autoanticorps inhibiteurs plasmatiques [8,10]. L'absence d'inhibiteur pourrait être expliquée par la présence de mutations sur le gène de la protéase, responsables de PTT à révélation tardive, ou par l'existence d'anticorps anti-ADAMTS13 sans activité inhibitrice directe (anticorps non-neutralisants) [11]. Ces anticorps pourraient alors diminuer la durée de vie de la protéase par un processus d'opsonisation, ou entraver la liaison d'ADAMTS13 à l'endothélium.

Chez l'enfant atteint de PTT héréditaire (anciennement désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman), plus de 50 mutations génétiques ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif [12,13].

## 2.2. Clinique

Chez l'adulte, le PTT survient préférentiellement chez la femme (trois femmes pour deux hommes), au cours de la quatrième décennie. Les sujets noirs et les sujets d'Afrique du Nord semblent davantage exposés [10,14]. L'incidence du

PTT, évaluée à quatre cas par million d'habitant et par an, est en nette augmentation ces dernières années [15]. Le début de la maladie est brutal. Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT [16].

Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes cardinaux : fièvre, manifestations neurologiques, insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique, et thrombopénie périphérique. De manière générale, un PTT devra être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe. Dans ce contexte, un antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune est également évocateur du diagnostic. L'expérience française a permis de montrer qu'il pouvait exister un contexte clinique d'auto-immunité (ou évocateurs d'un processus auto-immun) à type de polyarthrite chronique non destructrice, d'endocrinopathies auto-immunes, d'eczéma, ou de lupus discoïde chez près d'un tiers des patients [10].

La fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas. L'atteinte neurologique, observée dans 84 à 92 pour cent des cas, est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité. Elle peut se manifester par un tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Un déficit sensitif ou moteur peut être observé. Vingt pour cent des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique. Une insuffisance rénale, en règle modérée, est retrouvée dans près de la moitié des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie dont le débit est généralement inférieur à 3 g/24 h, ou à une hématurie.

Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales avec vomissements. Des atteintes pancréatiques peuvent être observées. Une atteinte cardiaque est possible, et se manifeste par des douleurs thoraciques et des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme. Plus rarement, une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes oculaires ont été décrites [17]. Le PTT ne s'accompagne pas de splénomégalie. Une splénomégalie doit donc faire rechercher une pathologie associée. Dans certains contextes, elle doit faire éliminer le diagnostic de paludisme, qui peut parfois mimer un tableau de PTT.

Parfois, il peut ne pas y avoir de défaillance d'organe. Le PTT est alors purement hématologique, et se révèle par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, voire saignement viscéral ou cérébro-méningé, ou encore par une asthénie d'apparition récente, dans le cadre du syndrome anémique.

Dans le PTT héréditaire de l'enfant, la première poussée de la maladie a lieu en général avant l'âge de dix ans, et dans plus de 50 % des cas dès la naissance. L'atteinte rénale est d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable). Chez le nouveau-né, l'hémolyse et la thrombopénie inexpliquées motivent parfois une exsanguinotransfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives mais

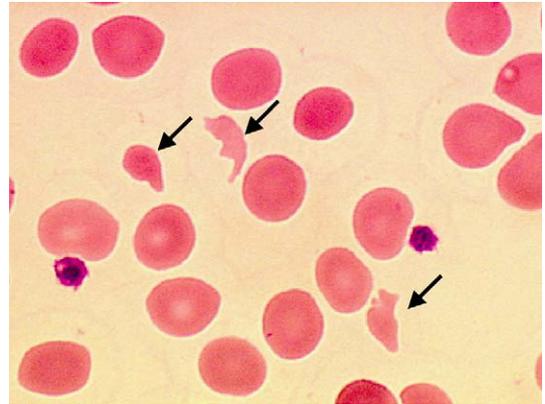


Fig. 2. Frottis sanguin mettant en évidence la présence de schizocytes. Le schizocyte peut subir plusieurs fragmentations, et peut prendre un aspect bicomme, en cimier de casque (fréquemment crénelé), ou de triangle.

après quelques années d'évolution, peuvent apparaître une insuffisance rénale chronique et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particulier cérébrales, liées aux épisodes ischémiques répétés. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, et associe une hémolyse et une thrombopénie modérées.

### 2.3. Examens complémentaires

L'anémie est profonde et régénérative (taux de réticulocytes  $\geq 120 \times 10^9/L$ ). Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes (Fig. 2), traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies. Le test de Coombs est négatif.

L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de LDH élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique effondré.

La thrombopénie est constante, et souvent inférieure à  $20 \times 10^9/L$ . L'hémostase est par ailleurs le plus souvent normale, hormis des D-Dimères pouvant être discrètement élevés.

Une hyperleucocytose composée de polynucléaires neutrophiles est fréquente (en général inférieure à  $20 \times 10^9/L$ ).

Un foyer infectieux, ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus de microangiopathie, doit être recherché.

Différents autoanticorps peuvent être mis en évidence, comme en particulier des anticorps antinucléaires ou, plus rarement, des anticorps anti-ADN double brin.

L'étude de l'activité d'ADAMTS13 doit être systématiquement réalisée dans tout syndrome de MAT chez l'enfant, afin de ne pas méconnaître un PTT héréditaire, dont la réponse à la plasmathérapie est excellente. Par ailleurs, il faut savoir évoquer le diagnostic de PTT chez des enfants ayant apparemment un tableau de purpura thrombopénique idiopathique ou de syndrome d'Evans ne répondant pas aux thérapeutiques classiques. En effet, certains de ces enfants peuvent avoir un authentique PTT, et la mise en évidence d'une activité d'ADAMTS13 in-

délectable permet alors de redresser le diagnostic [18]. Chez l'adulte, l'intérêt de l'étude de l'activité d'ADAMTS13 en pratique clinique est en cours d'évaluation.

La documentation histopathologique est rarement nécessaire pour poser le diagnostic de PTT. Le rein est l'organe le plus classiquement biopsié. Le PTT est caractérisé par l'occlusion des capillaires et des artéριοles terminales par des thrombi plaquettaires associés à un matériel hyalin au niveau endothélial et sous-endothélial. Il n'y a pas de nécrose, ni de lésions de vascularite, ni infiltrat inflammatoire périvasculaire. Ces lésions peuvent être mises en évidence au niveau de la plupart des organes : système nerveux central, rein, peau, cœur, poumons, œil, tube digestif, pancréas et surrénales. Les lésions endothéliales observées ne sont pas spécifiques du PTT, puisqu'elles peuvent se rencontrer dans d'autres phénomènes de microangiopathie. Les lésions observées au cours du PTT sont caractérisées par la présence de thrombi plaquettaires riches en FW, alors que dans le SHU, ces thrombi sont plutôt riches en fibrine, ce qui (entre autre) permet de distinguer ces deux entités.

#### 2.4. Pronostic

Le pronostic d'un PTT au diagnostic reste difficile à établir. Une étude a tenté d'établir un score pronostique au diagnostic à partir de la sévérité de l'atteinte neurologique et de la biologie standard [19]. Dans cette étude, les patients dont l'évolution a été fatale avaient un score significativement plus élevé que ceux ayant survécu. La valeur pronostique de ce score n'a cependant pas été confirmée par d'autres équipes [20]. Une autre étude a rapporté la valeur pronostique de la cinétique de correction des taux de plaquettes et de LDH en début de traitement [21].

La découverte d'ADAMTS13 et de son inhibiteur offrent des perspectives intéressantes qui devraient permettre de préciser le pronostic d'un PTT. Des travaux ont ainsi montré que les patients ayant un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS13 au diagnostic présentent fréquemment des épisodes d'aggravation sous traitement ou lors de la décroissance des doses de plasma, ce qui nécessite de reprendre un traitement intensif [22,23]. Par ailleurs, les patients conservant une activité d'ADAMTS13 indétectable en rémission semblent exposés à un risque plus élevé de rechute, ce qui incite à évaluer l'activité d'ADAMTS13 une fois la guérison obtenue. Sur les études publiées jusqu'alors, l'activité d'ADAMTS13 en elle-même ne semble pas avoir de valeur pronostique en termes de réponse au traitement, de rechutes et de survie au sein des MAT idiopathiques [10,14]. Des études impliquant d'un plus grand nombre de patients atteints de MAT restent cependant nécessaires afin de confirmer cette observation. D'autres études ont rapporté que les MAT dont l'activité d'ADAMTS13 était détectable, étaient de mauvais pronostic. Dans ces études, ce mauvais pronostic était cependant en grande partie lié au fait que les MAT à protéase détectable s'associaient à une pathologie sous-jacente grave comme un cancer évolutif ou un contexte de greffe [24].

#### 2.5. Traitement

Le traitement du PTT est toujours une urgence. La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et l'évolution potentiellement grave de celles-ci doivent faire préférer une hospitalisation en unité de réanimation jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit supérieur à  $50 \times 10^9/L$ .

##### 2.5.1. Plasmathérapie

Chez l'adulte, le traitement repose actuellement sur la réalisation d'échanges plasmatiques [20,25], qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13). Si ceux-ci ne peuvent être réalisés en urgence, des perfusions de grands volumes de plasma (30 ml/kg par jour) pourront être débutées. Les perfusions de plasma à de telles posologies sont cependant responsables de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité [26]. Les échanges plasmatiques pourraient stabiliser le titre de l'inhibiteur chez certains patients, et ainsi empêcher l'augmentation de celui-ci. Dans tous les cas, le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation stable du chiffre de plaquettes ( $> 150 \times 10^9/L$  pendant au moins 48 heures). Les taux de réticulocytes et de LDH doivent être en cours de décroissance. La durée du traitement peut être très variable. Plusieurs dizaines d'échanges plasmatiques peuvent parfois être nécessaires. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques doit être progressive. Une reprise évolutive doit motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens. *Les travaux en cours devraient permettre de préciser la place de l'étude d'ADAMTS13 et de son inhibiteur dans la prise en charge de ces patients à la phase aiguë.*

Chez l'enfant, la seule option thérapeutique efficace de manière curative mais aussi préventive sur les poussées de PTT est la plasmathérapie dont la fréquence sera guidée par la tolérance du fond chronique de la maladie.

##### 2.5.2. Traitements associés

Les corticoïdes à fortes doses ont été rapportés comme étant efficaces dans 56 pour cent des PTT purement hématologiques [25]. Il n'existe cependant pas d'étude randomisée permettant de démontrer clairement leur efficacité. Les antiagrégants plaquettaires sont couramment utilisés puisqu'il existe dans le PTT (comme dans toutes les MAT) une hyperagrégabilité plaquettaire [20]. Ils augmentent cependant le risque de saignement. Ils sont généralement introduits lorsque le taux de plaquettes est supérieur à  $50 \times 10^9/L$ . Les autres traitements comme les perfusions d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline, ou de vitamine E sont inutiles et pour certains dangereux. Certaines études ont rapporté l'efficacité des colonnes de protéine A staphylococcique, en particulier chez des patients présentant un PTT dans un contexte de cancer. L'efficacité de ces colonnes chez les patients ayant un inhibiteur plasmatique de la protéase n'a pas été évaluée à ce jour.

### 2.5.3. Traitement symptomatique

Une supplémentation par folates sera systématiquement réalisée chez ces patients ayant une régénération médullaire importante. Des transfusions de concentrés érythrocytaires seront réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 g/dL. En l'absence de saignement grave, les transfusions plaquettaires sont contre-indiquées car elles risqueraient d'entretenir et même de majorer la formation de microthrombi. Le traitement d'un éventuel facteur déclenchant est indispensable. Le pronostic du PTT étant difficile à établir, des mesures de réanimation devront être systématiquement proposées en cas de besoin. Ainsi, des séances d'épuration extrarénale seront proposées dans les situations où l'atteinte rénale est sévère. Une défaillance respiratoire devra motiver un transfert précoce en réanimation afin de mettre en route une ventilation si possible non invasive afin d'éviter une intubation, particulièrement dangereuse dans ce contexte (risque hémorragique et infectieux).

### 2.5.4. PTT réfractaires

Le traitement précédemment décrit permet d'obtenir une guérison dans près de 80 % des cas. Chez les patients réfractaires (absence d'amélioration du chiffre de plaquettes après cinq jours de traitement), des échanges plasmatiques biquotidiens pourront être réalisés, en association avec des injections hebdomadaires de vincristine (1,5 à 2 mg/semaine, pendant trois à quatre semaines). Des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (0,5 g/kg par jour, quatre jours) ont été rapportées comme étant efficaces par certains auteurs. Cependant, la réalisation simultanée d'échanges plasmatiques rend leur utilisation et l'évaluation de leur efficacité difficile. En l'absence de réponse, chez les patients présentant des signes neurologiques malgré un traitement intensif par échanges plasmatiques, un traitement par cyclophosphamide a pu être proposé.

### 2.5.5. Rechutes

Une rechute peut survenir dans 30 % des cas. À la phase aiguë, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités qu'au diagnostic. Chez les patients présentant des rechutes à répétition, une splénectomie peut être proposée en rémission. Chez les patients adultes conservant un déficit sévère en ADAMTS13 en rémission, des résultats intéressants ont été rapportés avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène CD20 des lymphocytes B (rituximab).

### 2.5.6. Stratégie thérapeutique

La Fig. 3 propose un schéma thérapeutique général fondé sur les données de la littérature.

## 3. Syndrome hémolytique et urémique

Le SHU est un autre syndrome de MAT classique. On distingue le SHU épidémique ou postdiarrhéique, et le SHU survenant en dehors de tout contexte de diarrhée, et appelé SHU atypique.

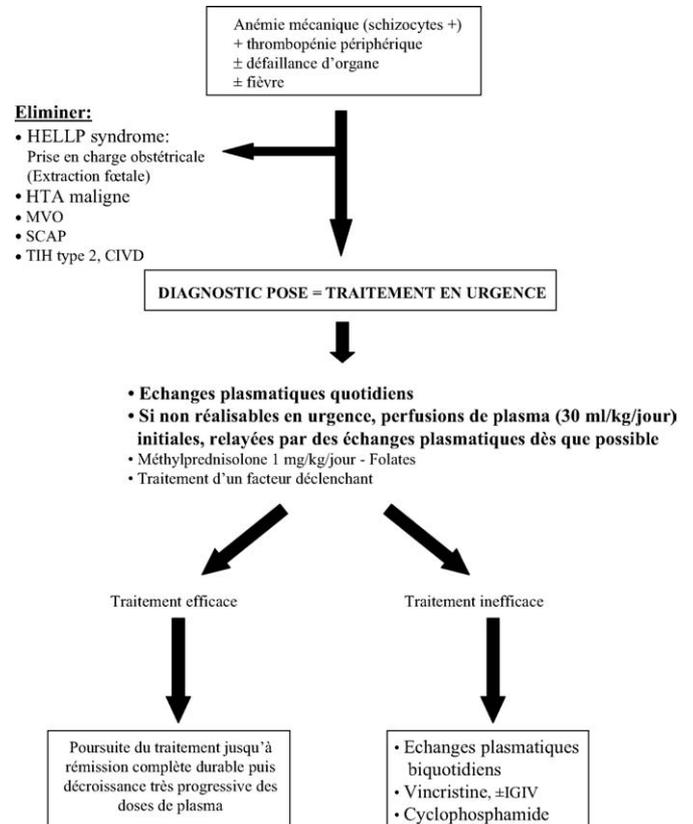


Fig. 3. Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). HELLP : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count. MVO : maladies veino-occlusives. SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides. TIH : thrombopénie induite par l'héparine. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée. IGIV : immunoglobulines par voie intraveineuse.

### 3.1. Physiopathologie

Le SHU postdiarrhéique est associé à un épisode de colite à *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Shigella dysenteriae* qui survient dans les dix jours qui précèdent le tableau de SHU. La souche bactérienne d'*E. coli* O157 : H7 est la plus fréquemment isolée, mais d'autres ont également été décrites. Ces bactéries libèrent des toxines appelées Shiga-toxines (pour *S. dysenteriae*) et toxines « Shiga-like » (pour *E. coli*), compte tenu de leur analogie structurale. Les bactéries sont contractées à l'occasion de la consommation de produits laitiers, de viande, de charcuterie, ou par l'ingestion d'eau souillée. Les toxines libérées dans la lumière du tube digestif traversent la bordure en brosse et sont transportées par les polynucléaires neutrophiles jusqu'aux cellules endothéliales des capillaires de la microcirculation rénale. Ces toxines entraînent d'une part l'activation ou la mort par apoptose des cellules endothéliales, et d'autre part l'expression de facteur tissulaire à la surface de ces cellules, ce qui aboutit à la formation de microthrombi dans les capillaires rénaux.

Le SHU atypique peut se rencontrer dans différentes situations comme une grossesse, une infection par le VIH, une maladie auto-immune, un cancer ou une chimiothérapie, ou un contexte de greffe [27]. Dans sa forme idiopathique, il peut s'associer à des mutations le plus souvent hétérozygotes de

gènes codant pour des protéines impliquées dans l'inhibition de la voie alterne de la cascade du complément, comme le facteur H [28], le facteur I [29], ou la protéine MCP (*membrane co-factor protein*)-1, encore appelée CD46 [30]. Ces anomalies, initialement retrouvées chez l'enfant atteint de SHU atypique héréditaire et présentant une hypocomplémentémie portant sur la fraction C3, semblent également exister chez l'adulte, en particulier lorsque l'évolution du SHU se fait vers l'insuffisance rénale terminale. Des autoanticorps dirigés contre le facteur H ont pu être mis en évidence chez l'enfant, suggérant l'existence de déficits acquis auto-immuns en facteur H [31]. Les mécanismes précis par lesquels ces déficits en protéines inhibitrices du complément sont responsables de microthrombi dans la circulation rénale restent à ce jour inconnus.

Certains SHU de l'enfant ont été associés à des infections à Pneumocoque. Ces SHU semblent liés à l'expression de l'antigène de Thomsen-Friedenreich à la surface des érythrocytes, des cellules endothéliales, et des glomérules. Cet antigène, normalement recouvert d'acide sialique, serait démasqué par la neuraminidase sécrétée par le Pneumocoque, et par la suite reconnu par des IgM circulantes, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire ainsi que des lésions endothéliales et glomérulaires.

Enfin, des SHU atypiques ont été décrits chez des patients présentant des anomalies du métabolisme de la vitamine B12. Le mécanisme physiopathologique précis de ces SHU reste à déterminer.

### 3.2. Clinique

Un SHU peut être observé à tout âge, mais le SHU postdiarrhéique est surtout fréquent chez l'enfant, dès l'âge d'un mois, et jusqu'à 18 ans. La diarrhée du SHU postdiarrhéique est classiquement glairosanglante. L'insuffisance rénale organique est le plus souvent sévère, et volontiers oligoanurique. Une hypertension artérielle souvent sévère est classique au diagnostic. Les manifestations neurologiques sont classiquement moins fréquentes que dans le PTT, et souvent secondaires à l'hypertension artérielle sévère.

### 3.3. Examens complémentaires

L'anémie du SHU a les mêmes caractéristiques que celle du PTT. En revanche, la thrombopénie est significativement moins profonde que dans le PTT [1,8,10]. Les anomalies de l'hémostase se résument à une discrète diminution du fibrinogène et des facteurs V et VIII, et à l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine, de l'activateur tissulaire du fibrinogène et de son inhibiteur dans le sang et les urines, témoignant d'une activation de l'hémostase par le facteur tissulaire au niveau du rein.

Le dosage des composants C3 et C4 du complément, et l'étude du complément hémolytique 50 peuvent permettre de mettre en évidence une hypocomplémentémie C3, qui doit motiver la recherche d'un déficit en une protéine inhibitrice de la voie alterne du complément, ainsi qu'une recherche de mutations au

niveau des gènes correspondants. Les indications précises de cette recherche dans le SHU atypique de l'adulte sont en cours d'évaluation.

L'activité d'ADAMTS13 est normale ou tout du moins détectable (> 15 % de l'activité normale) dans le SHU. Chez les enfants ayant en apparence un tableau de SHU atypique, un déficit sévère en ADAMTS13 peut parfois être retrouvé. Comme discuté plus haut, ces cas correspondent en fait le plus souvent à des PTT héréditaires, au cours desquels les lésions ischémiques chroniques au niveau des reins peuvent finalement évoluer vers une insuffisance rénale sévère.

La souche bactérienne *Escherichia coli* O157 : H7 sera recherchée, ainsi que sa toxine. Cette dernière pourra être mise en évidence par amplification du gène par technique de PCR (*polymerase chain reaction*) dans les selles.

La biopsie rénale n'est pas systématique. Elle est indiquée en cas de doute diagnostique ou lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal. L'analyse histopathologique est détaillée au chapitre PTT. L'atteinte glomérulaire pure semble être de meilleur pronostic que l'atteinte glomérulo-vasculaire.

### 3.4. Traitement

Le traitement symptomatique est systématique, quel que soit le type de SHU. Compte tenu du caractère souvent sévère de l'atteinte rénale, le recours à des séances d'hémodialyse est fréquent. L'hypertension artérielle est le plus souvent rénine-dépendante, et nécessite le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), même si ce contrôle est réalisé transitoirement au détriment du débit de filtration glomérulaire. L'objectif tensionnel doit être de 120/80 mmHg.

Dans le SHU épidémique, un traitement de fond par plasma ne semble pas modifier la survie, qui reste excellente sous traitement symptomatique. Le traitement antibiotique n'améliore pas la symptomatologie, et pourrait même l'aggraver. Le taux de décès ou d'insuffisance rénale terminale est estimé à 12 %. Des séquelles rénales sont observées chez 25 % des patients.

Le SHU atypique de l'enfant est en revanche de mauvais pronostic, avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Les perfusions de plasma au moment des épisodes (ou des perfusions régulières, systématiques, à visée prophylactique) se sont révélées efficaces dans des cas de déficits homozygotes en facteur H. Dans le SHU associé à des mutations du facteur H, des greffes hépatiques ont été proposées par certains auteurs. Cette procédure est cependant associée à un taux de mortalité élevé.

Dans le SHU atypique de l'adulte, aucune étude n'a démontré formellement l'intérêt d'une plasmathérapie. Cependant, par analogie avec la prise en charge des PTT, la majorité des équipes réalise des échanges plasmatiques ou des perfusions de plasma. Chez ces patients, la récupération de la fonction rénale est habituellement plus tardive que la rémission hématologique. Parfois, la fonction rénale ne se corrige pas et nécessite le recours à l'hémodialyse chronique ou à la transplantation. La

mortalité du SHU de l'adulte est de 10 %. La guérison est complète, sans séquelles, dans environ 50 % des cas.

#### 4. Syndrome de MAT et circonstances particulières

##### 4.1. Syndrome de MAT au cours de la grossesse

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du post-partum [32]. Il peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT, mais aussi parfois d'un SHU ou d'un HELLP syndrome. Ce dernier est une forme de MAT plus spécifique de la grossesse et du post-partum, qu'il est parfois difficile de distinguer du PTT et du SHU. Cette distinction peut se fonder sur l'atteinte hépatique et la coagulation intravasculaire disséminée, présentes au cours du HELLP syndrome et absentes dans le PTT et le SHU.

Le traitement du PTT et du SHU de la grossesse repose là aussi sur la réalisation d'échanges plasmatiques. La grossesse ne modifie pas la réponse au traitement du PTT et du SHU. Cependant, les conséquences des échanges plasmatiques sur le fœtus n'ont pas été évaluées. Par ailleurs, il existe chez ces patients un risque de rechute du PTT ou du SHU en dehors de toute grossesse. Le HELLP syndrome est important à distinguer puisqu'il nécessite le plus souvent une extraction fœtale.

##### 4.2. Syndrome de MAT au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques

Ce syndrome de MAT a été initialement considéré comme un PTT ayant la caractéristique d'être de mauvais pronostic car réfractaire au traitement classique. Cependant, l'étude de l'activité d'ADAMTS13 a révélé que cette dernière était systématiquement normale dans cette forme de MAT. Par conséquent, cette pathologie tend actuellement à être individualisée non seulement sur le plan thérapeutique et pronostique, mais aussi physiopathologique. Ce syndrome est favorisé par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux. Ils comprennent les conditionnements de la greffe comportant une irradiation corporelle totale, les différentes infections survenant chez ces patients immunodéprimés, certains médicaments comme la ciclosporine A ou le tacrolimus, et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë de grade II à IV [33].

La réponse aux échanges plasmatiques est décevante, ce qui suggère que cette forme de MAT est davantage liée à une souffrance endothéliale diffuse plutôt qu'un déficit en une protéine plasmatique. La prise en charge doit inclure dans la mesure du possible le traitement des facteurs déclenchants. Différentes études ont rapporté l'efficacité du défibratide, qui est un polyribonucléotide simple brin obtenu à partir d'ADN de mammi-fère.

##### 4.3. Syndrome de MAT chez les patients atteints de cancer

Un syndrome de MAT peut être fréquemment observé au cours de différents cancers [34]. Les cancers les plus pour-

Tableau 1

Médicaments responsables (ou suspects d'être responsables) de la survenue d'une MAT

*Médicaments responsables de MAT.* Ticlopidine Clopidogrel Cyclosporine A Tacrolimus interféron-alpha Gestroprogestatifs Quinine Cisplatine Mitomycine C Bléomycine Gemcitabine Immunotoxine anti-CD22

*Médicaments suspects d'être responsables de MAT.* Cytosine arabinoside Arsenic D-pénicillamine

voyeurs de MAT sont les cancers de l'estomac et du sein, puis le poumon, la prostate et le pancréas. Le cancer de l'estomac représente plus de la moitié des cas rapportés. La physiopathologie des MAT au cours des cancers est mal connue. Elle pourrait être liée à des micro-embolies tumorales métastatiques, qui pourraient obstruer les vaisseaux de la microcirculation et favoriser ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. Certaines cytokines comme le TNF $\alpha$  pourraient jouer un rôle en participant à l'agression endothéliale. L'activité d'ADAMTS13 dans ce contexte est variable puisque l'on a décrit des MAT à protéase détectable, et d'authentiques PTT avec déficit sévère en protéase associé à un inhibiteur plasmatique [8].

Le pronostic de ces MAT survenant dans un contexte de pathologie tumorale est variable et dépend essentiellement du contrôle de la pathologie tumorale sous-jacente.

##### 4.4. Syndrome de MAT associé à une prise de médicament ou de toxique

De nombreux médicaments peuvent être responsables de la survenue d'un syndrome de MAT (Tableau 1) D'authentiques PTT, associés à un déficit sévère en ADAMTS13 médié par un autoanticorps inhibiteur plasmatique, ont été rapportés chez des patients traités par ticlopidine et clopidogrel. Un traitement par échanges plasmatiques permet d'obtenir des rémissions chez la majorité de ces patients [35,36].

Différents médicaments utilisés en cancérologie peuvent déclencher un syndrome de MAT [34]. La mitomycine C est le plus classique d'entre eux.

##### 4.5. Syndrome de MAT survenant chez le sujet infecté par le VIH

Différents mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'un syndrome de MAT chez les individus infectés par le VIH [37]. Un premier mécanisme possible est la survenue d'autoanticorps anti-ADAMTS13. Cette situation est particulièrement classique chez les patients infectés par le VIH et jusqu'alors asymptomatiques. Le tableau est celui d'un PTT et la réponse au traitement est généralement satisfaisante. Chez les patients à des stades plus avancés de la maladie, la présentation est moins typique et le mécanisme du syndrome de MAT est souvent multifactoriel. Par exemple, des infections opportunistes comme en particulier le cytomégalovirus [37] ou différents médicaments comme le valaciclovir ont été associés à la survenue d'une MAT chez ces patients. Dans cette situation, la réponse au traitement classique est plus variable et le pronostic

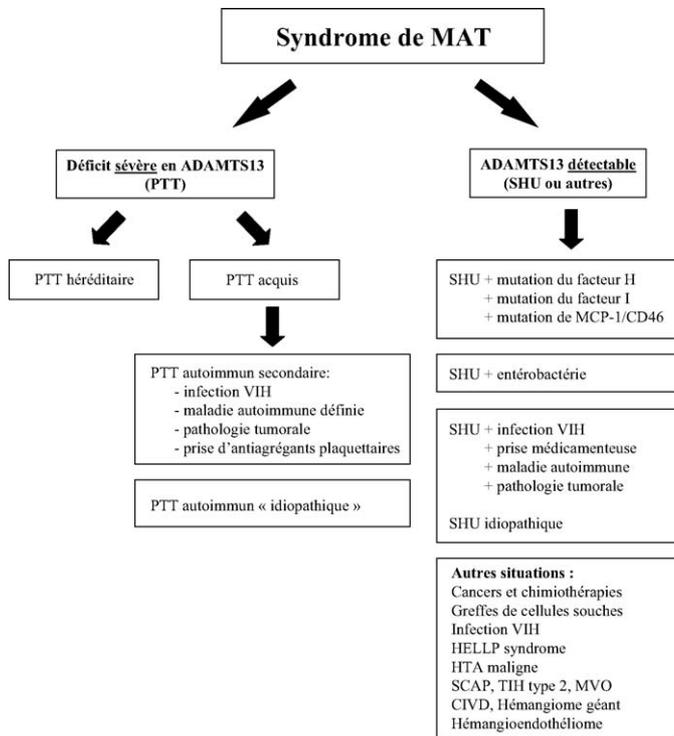


Fig. 4. Classification des MAT en fonction de l'activité d'ADAMTS13. VIH : virus de l'immunodéficience humaine. SCAP : syndrome catatrophique des antiphospholipides, TIH : thrombopénie induite par l'héparine, MVO : maladies veino-occlusives, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

pejoratif. Dans tous les cas, le traitement du syndrome de MAT doit s'associer au traitement de fond de l'infection par le VIH.

## 5. Conclusion

Les syndromes de MAT ont largement bénéficié ces dernières années des avancées réalisées dans le domaine de la physiopathologie. Ces connaissances permettent désormais d'ébaucher une classification rationnelle de ces syndromes fondée sur les déficits en protéines successivement décrits (Fig. 4), ce qui devrait dans un futur proche ouvrir la voie à des thérapeutiques plus ciblées à base de protéines purifiées extraites du plasma humain ou recombinantes.

## Références

- [1] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578–84.
- [2] Tsai HM, Lian E-Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585–94.
- [3] Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 Turns 3. *Blood* 2005;106:11–17.
- [4] Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:2420–2427.
- [5] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colaninno NM, Azocar J. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in

chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432–5.

- [6] Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986;78:1456–61.
- [7] Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, Azoulay E, Rondeau E, Bussel A, pour le Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Purpura thrombotique thrombocytopenique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Hématologie)* 2005 ; 13-020-D-10 : 1-15.
- [8] 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;98:1765–72.
- [9] 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;98:2730–5.
- [10] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. for the réseau d' étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult Idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1–12.
- [11] Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:3241–3.
- [12] Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488–94.
- [13] Veyradier A, Lavergne JM, Ribba AS, Obert B, Loirat C, Meyer D, et al. Ten candidate ADAMTS13 mutations in six French families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). *J Thromb Haemost* 2004;2:424–9.
- [14] Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Karake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60–8.
- [15] Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, et al. Plasma exchange in france: epidemiology 2001. *Transf Apher Sci* 2003;29:153–7.
- [16] Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:139–59.
- [17] Ridolfi RL, Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:413–28.
- [18] Schneppenheim R, Budde U, Oyen F, Angerhaus D, Aumann V, Drewke E, et al. Von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood TTP. *Blood* 2003;101:1845–50.
- [19] Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987;83:437–44.
- [20] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Canadian Apheresis Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991;325:393–7.
- [21] Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994;47:94–9.
- [22] Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4043–9.
- [23] Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pène F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E,

- Azoulay E, Schlemmer B, et al. Réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005 sous presse.
- [24] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kichler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.
- [25] Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Alberti C, Le Gall JR, et al. Early high dose plasma infusion vs plasmapheresis as an emergency treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:27–38.
- [26] Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, Vigneau C, Costa MA, Haymann JP, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1228–34.
- [27] Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes B. Heterozygous and homozygous FH deficiencies associated with HUS or MPGN: Report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:787–95.
- [28] Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84.
- [29] Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003;362:1542–7.
- [30] Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–63.
- [31] Mc Crae K, Cines D. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997;34:148–58.
- [32] Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN. Thrombotic-thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:641–6.
- [33] Murgu AJ. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24:161–77.
- [34] Bennett CL, Weinberg PD, Rosenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998;128:541–4.
- [35] Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773–7.
- [36] Masslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, Mougenot B, Cywiner-Golenzner C, Chatelet FP, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;24:350–5.
- [37] Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangju S, Brennan C. For the collaborations in HIV outcome Research/VIS cohort. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 5):S267–75.