

Microangiopathie thrombotique en réanimation — Vers une classification physiopathologique pour des thérapeutiques ciblées

Thrombotic microangiopathy during intensive care — a pathophysiological classification for targeted therapies

P. Coppo · Centre de référence des Microangiopathies thrombotiques

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

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. Au plan histopathologique, la lésion 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. Un syndrome de MAT peut également s'observer au cours de différentes pathologies tumorales, d'une infection par le virus de l'immunodéficience 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'hémangioendothéliomes.

Des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie 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 [1].

PTT

Physiopathologie

Rôle du facteur Willebrand (FW)

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 affiné 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 et leur capacité adhésive, les mégamultimères de FW sont clivés par la protéine ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats*, 13^e membre), qui est la métalloprotéase spécifiquement impliquée dans ce processus. 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). Les souris chez lesquelles le gène d'ADAMTS13 a été inactivé (délétion des exons 1 à 6 codant pour le domaine catalytique) ne développent un syndrome de MAT que dans un fond génétique de prédisposition. Cependant, un tableau de MAT est plus fréquemment obtenu après injection à ces

P. Coppo (✉)

Service d'hématologie et de thérapie cellulaire,
université Pierre-et-Marie-Curie,
centre de référence des microangiopathies thrombotiques,
hôpital Saint-Antoine, Paris, France
e-mail : paul.coppo@sat.aphp.fr

Centre de référence des Microangiopathies thrombotiques
Service d'hématologie et de thérapie cellulaire,
hôpital Saint-Antoine, Paris, France

souris d'une toxine capable d'activer l'endothélium (vérotoxine), ce qui souligne l'importance probable des facteurs environnementaux, mais aussi l'importance de l'activation endothéliale en tant que facteur déclenchant. Ces résultats suggèrent également l'existence de gènes de susceptibilité autres qu'ADAMTS13, impliqués dans la survenue du PTT [2]. Plus récemment, un modèle de PTT acquis a été développé chez le primate non humain. Dans ce travail, des anticorps monoclonaux anti-ADAMTS13 développés chez la souris ont été injectés à des babouins (deux injections/jour, deux jours). Une thrombopénie a été observée rapidement au cours des 24 heures, suivie d'une anémie hémolytique à 72 heures. Des microthrombi ont été observés au sein de la plupart des organes de manière identique à ce qui a été rapporté chez l'homme. Une injection prolongée d'anticorps s'est accompagnée d'une souffrance myocardique réversible à l'arrêt de l'injection des anticorps. À l'inverse du modèle murin, le modèle de PTT chez le primate non humain suggère qu'un PTT pourrait survenir sans qu'il y ait nécessité constante d'un facteur déclenchant [3].

Si l'importance des facteurs environnementaux reste encore à déterminer avec précision, ces résultats confirment clairement le rôle majeur du déficit en ADAMTS13 dans la physiopathologie du PTT. En l'absence d'ADAMTS13, les multimères hyperadhésifs libérés par l'endothélium s'accumulent et sont à l'origine de la formation de microthrombi au sein des capillaires et des artéoles de la microcirculation. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT (Fig. 1).

Un déficit sévère en ADAMTS13 chez les patients atteints de MAT idiopathique est rapporté avec une incidence variable (33 à 90 %), en fonction du type de recrutement des centres [4]. Ce déficit sévère en ADAMTS13 est actuellement expliqué par deux mécanismes : l'un héréditaire (< 5 % des cas) lié à des mutations du gène d'ADAMTS13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques, l'autre acquis (> 95 % des cas) lié à des autoanticorps dirigés contre ADAMTS13 et qui correspond aux formes de l'adulte. Les anticorps anti-ADAMTS13 peuvent avoir un effet inhibiteur *in vitro* vis-à-vis d'ADAMTS13 dans 50 à 80 % des cas [2]. Ils sont le plus souvent de type IgG. Ces anticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement, ou peuvent persister en rémission et inhiber alors ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à un risque de rechute de 40 % la première année [5].

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, mais aussi au cours des autres syndromes de MAT comme le HELLP syndrome, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. 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 (< 10 % de l'activité normale). Le sepsis sévère représente cependant une situation particulière, puisque dans ce contexte un déficit sévère (< 10 % de l'activité) a pu être retrouvé, probablement en rapport avec une consommation de la protéine ou un clivage par des enzymes protéolytiques.

Les mécanismes à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-ADAMTS13 de type IgG, et en particulier les mécanismes de la rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la protéine ADAMTS13 restent encore mal compris. Cependant, l'incidence accrue au sein de certaines ethnies (sujets de race noire et sujets originaires d'Afrique du Nord) et la description d'un PTT acquis chez deux jumelles [6] suggèrent l'existence de gènes de susceptibilité. Ainsi, le PTT acquis a été récemment associé à certains loci du système HLA (*human leucocyte antigen*) comme en particulier le locus portant les allèles DRB1*11 et DQB1*03. À l'inverse, d'autres loci comme le DRB1*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie [7,8].

Chez l'enfant atteint de PTT congénital (anciennement désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman), près de 100 mutations génétiques ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif [2,9].

Clinique

Chez l'adulte, le PTT survient préférentiellement chez la femme (trois femmes pour deux hommes), au cours de la quatrième décennie. Les sujets de race noire et les sujets originaires d'Afrique du Nord semblent davantage exposés [10,11]. L'incidence du PTT est évaluée à quatre cas par million d'habitants et par an. 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.

Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes cardinaux : fièvre, insuffisance rénale, atteinte cérébrale, anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique. Un PTT doit cependant être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe, ou devant une bicytopenie sans défaillance d'organe apparente, mais pour laquelle l'anémie hémolytique est d'origine mécanique (associée à des schizocytes).

La fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas. Une atteinte neurologique s'observe dans 84 à 92 % des cas. Celle-ci est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité, puisqu'elle peut atteindre différents territoires de manière

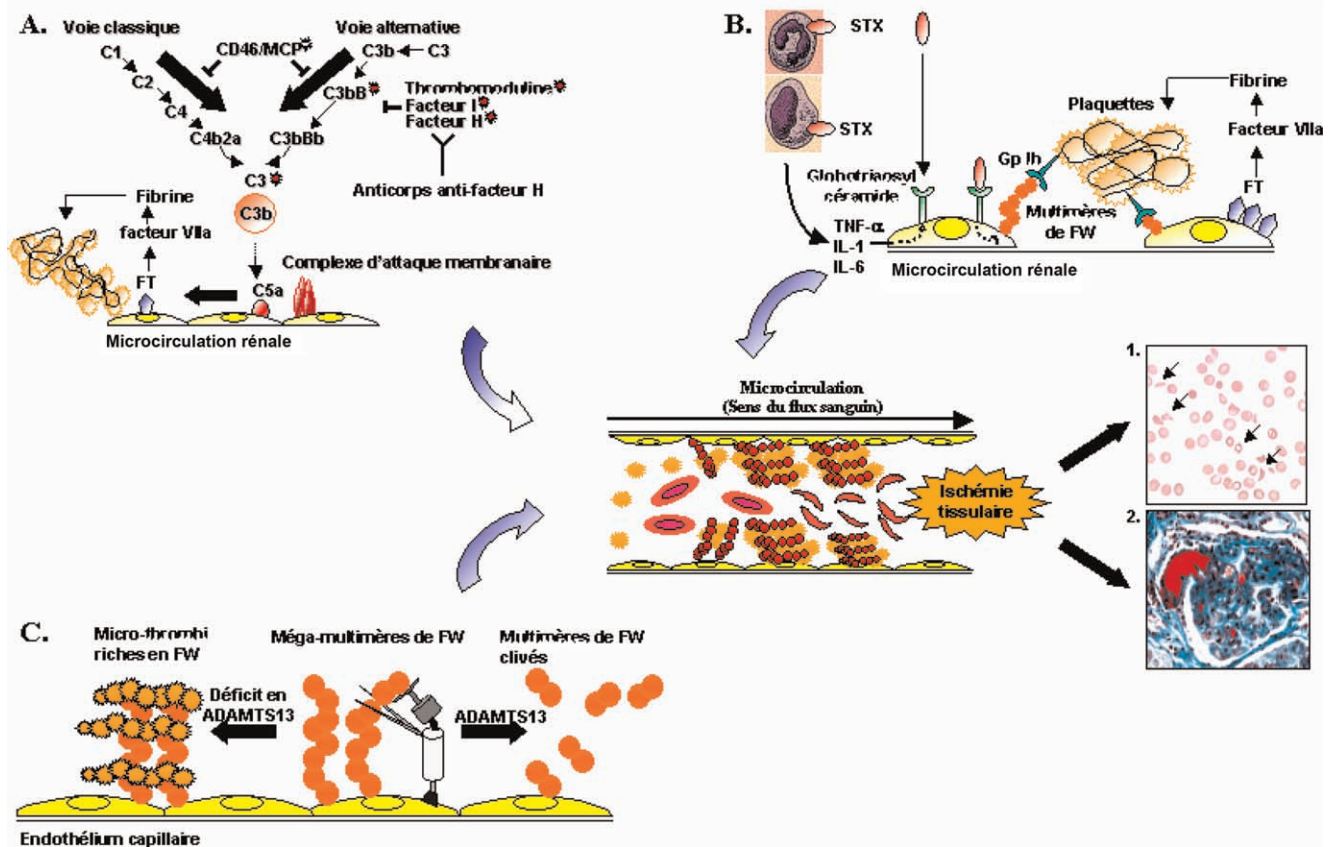


Fig. 1 Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le SHU atypique (A), le SHU typique (B) et le PTT (C). Une dysrégulation de la voie alterne du complément (anticorps antifacteur H ou mutations) aboutit à des dépôts excessifs de complément à la surface de l'endothélium insuffisamment protégé. Les cellules endothéliales acquièrent alors un phénotype proagrégant, ce qui favorise la formation de microthrombi au niveau de la microcirculation rénale (A). La shigatoxine, transportée par les polynucléaires et les monocytes, active les cellules endothéliales directement et par l'intermédiaire de cytokines inflammatoires et du TNF- α . Les cellules endothéliales activées expriment à leur surface du facteur Willebrand (FW) de haut poids moléculaire et du facteur tissulaire, à l'origine de la formation de microthrombi (B). 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 FW, qui augmentent l'agrégabilité des plaquettes. Dans un contexte de déficit sévère en ADAMTS13, les mégamultimères 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 (C). Au cours de ces trois pathologies, les microthrombi sont responsables d'une ischémie tissulaire et d'une fragmentation des érythrocytes, générant des schizocytes (photo 2). FT : facteur tissulaire ; facteur VIIa : facteur VII activé ; FW : facteur Willebrand ; STX : shigatoxine ; TNF : *tumor necrosis factor* ; IL : interleukine ; Gp Ib : glycoprotéine Ib.

intermittente, à quelques heures d'intervalle. 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 systématisé, une dysarthrie, ou une aphasie peuvent être observés. Les réflexes ostéotendineux sont souvent vifs. Vingt pour cent des patients peuvent présenter une crise convulsive, voire un état de mal épileptique. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut retrouver des images évocatrices d'ischémie. Les séquences FLAIR (*fluid-attenuated inversion-recovery*) sont particulièrement adaptées pour rechercher ce type de lésion. 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. Des nécroses myocardiques à la phase aiguë ainsi que des dysfonctions ventriculaires gauches séquellaires ont été

rapportées. Une élévation de la troponine plasmatique a été associée à un risque de mortalité accru. Plus rarement, une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes oculaires ont été décrites.

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 inexplicables motivent parfois une exsanguinotransfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives, mais 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 associée une hémolyse et une thrombopénie modérées.

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, 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 bas ou indosable.

La thrombopénie est constante et souvent inférieure à $20 \times 10^9/l$. L'hémostase est normale, hormis des D-dimères discrètement élevés.

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

Différents autoanticorps peuvent être mis en évidence, comme en particulier des anticorps antinucléaires (dans 30 à 50 % des cas) ou, plus rarement, des anticorps anti-ADN double brin et des anticorps antiphospholipides [11].

L'exploration d'ADAMTS13 repose sur des tests qui restent du domaine de la recherche clinique et dont l'expertise nationale est limitée aux laboratoires référents. L'absence de test d'urgence automatisé permettant de mesurer l'activité d'ADAMTS13 place ce paramètre au niveau d'une documentation rétrospective du diagnostic clinique d'une poussée de PTT.

Par conséquent, l'attente du résultat de l'activité d'ADAMTS13 ne doit pas retarder le traitement.

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 indétectable permet alors de redresser le diagnostic.

Chez l'adulte, les indications sont les suivantes :

- au diagnostic, devant un syndrome de MAT, en l'absence d'étiologie associée évidente (cancer évolutif, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). En cas de déficit sévère en ADAMTS13, la négativité des IgG anti-ADAMTS13 et de l'activité inhibitrice circulante peut suggérer le diagnostic de PTT héréditaire. L'exploration génétique d'ADAMTS13 sera réalisée si l'activité d'ADAMTS13 (en l'absence d'autoanticorps anti-ADAMTS13 détectables) reste inférieure à 10 % en rémission ;
- après obtention de la rémission. L'ascension de l'activité d'ADAMTS13 à un taux supérieur à 10 % témoigne d'un déficit acquis. L'étude d'ADAMTS13 permet d'évaluer le risque de rechute, qui est de d'environ 40 % en cas de déficit persistant.

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 artéioles terminales par des thromboplaquettaires 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 : cerveau, 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 thromboplaquettaires riches en FW, alors que dans le SHU, ces thrombi sont plutôt riches en fibrine, ce qui (entre autres) permet de distinguer ces deux entités.

Pronostic

Le pronostic d'un PTT reste difficile à établir au moment du diagnostic. Une étude a tenté d'établir un score pronostique à partir de la sévérité de l'atteinte neurologique et de la biologie standard au moment du diagnostic. Dans cette étude,

les patients dont l'évolution a été fatale avaient un score significativement plus élevé que ceux ayant survécu [12]. La valeur pronostique de ce score n'a cependant pas été totalement confirmée par d'autres équipes [13,14]. Une autre étude a rapporté la valeur pronostique de la cinétique de correction des taux de plaquettes et de LDH en début de traitement [15]. Des études sur des effectifs importants et homogènes de patients devraient prochainement pouvoir identifier des facteurs pronostiques précoces. Ainsi, des résultats préliminaires suggèrent que l'âge est un facteur pronostique, avec un pronostic du PTT plus péjoratif à partir de 60 ans. Ces études pourraient déboucher sur des schémas d'intensification thérapeutique dès le diagnostic pour les patients les plus à risque [14].

L'activité d'ADAMTS13 s'associe à des caractéristiques cliniques et évolutives différentes [11,16]. Ainsi, les patients ayant un déficit sévère en ADAMTS13 présentent plus souvent des épisodes d'exacerbation de la maladie au cours du traitement, mais évoluent très rarement vers une insuffisance rénale séquellaire. À l'inverse, les patients ayant une activité ADAMTS13 détectable ont plus rarement des épisodes d'exacerbation du syndrome de MAT, mais une insuffisance rénale terminale survient dans ~ 20 % des cas [11]. Les patients conservant une activité d'ADAMTS13 indétectable en rémission ont un risque de rechute de 40 % au cours de la première année (contre moins de 5 % en cas de normalisation de l'activité ADAMTS13), ce qui incite à évaluer l'activité d'ADAMTS13 une fois la guérison obtenue. L'existence d'une activité inhibitrice du plasma vis-à-vis d'ADAMTS13 au diagnostic s'associe plus fréquemment à des épisodes d'aggravation sous traitement ou lors de la décroissance des doses de plasma [4].

Conséquences thérapeutiques découlant des découvertes physiopathologiques

La découverte d'ADAMTS13 et de son rôle dans la physiopathologie du PTT permet, rétrospectivement, de comprendre l'efficacité de l'administration de plasma dans cette pathologie, qui s'explique par l'apport d'ADAMTS13 exogène à travers l'administration de grands volumes de plasma de donneurs volontaires sains. Il n'est pas exclu également que les plasmaphères puissent agir en permettant de soustraire des anticorps anti-ADAMTS13 et des substances proagrégantes présentes dans le plasma du malade, mais ce point n'a pas été formellement démontré.

De plus, le clonage du gène d'ADAMTS13 ouvre des perspectives de thérapeutiques ciblées à travers l'utilisation de protéine ADAMTS13 recombinante, qui est en cours de mise au point.

La compréhension du mécanisme du déficit en ADAMTS13 dans les formes de PTT acquis, lié à la pré-

sence d'autoanticorps dirigés contre ADAMTS13, incite à introduire des thérapeutiques immunomodulatrices chez ces malades, comme en particulier le rituximab, qui permet d'obtenir une déplétion en lymphocytes B à l'origine de la synthèse des anticorps anti-ADAMTS13. Les modalités précises et le moment auquel ces traitements doivent être introduits (en première intention ou en situation de réponse non optimale au traitement standard) sont en cours d'évaluation. Le rituximab est ainsi à ce jour associé de plus en plus fréquemment au traitement chez les patients atteints de PTT acquis réfractaires ou présentant une exacerbation de leur maladie [17] (Fig. 2).

Enfin, de nombreux travaux ont souligné l'existence d'une souffrance endothéliale au cours du PTT avec en particulier une mort cellulaire par apoptose de ces cellules. Ainsi, des thérapeutiques ayant pour but de protéger l'endothélium pourraient se révéler intéressantes dans cette indication.

SHU

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 [18,19].

Physiopathologie

Le SHU postdiarrhéique est associé à un épisode de colite à *Escherichia 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 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 (Fig. 1).

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. Chez l'enfant comme chez l'adulte, le SHU atypique idiopathique est associé dans 60 à 70 % des cas à des mutations sur des gènes régulateurs du système du

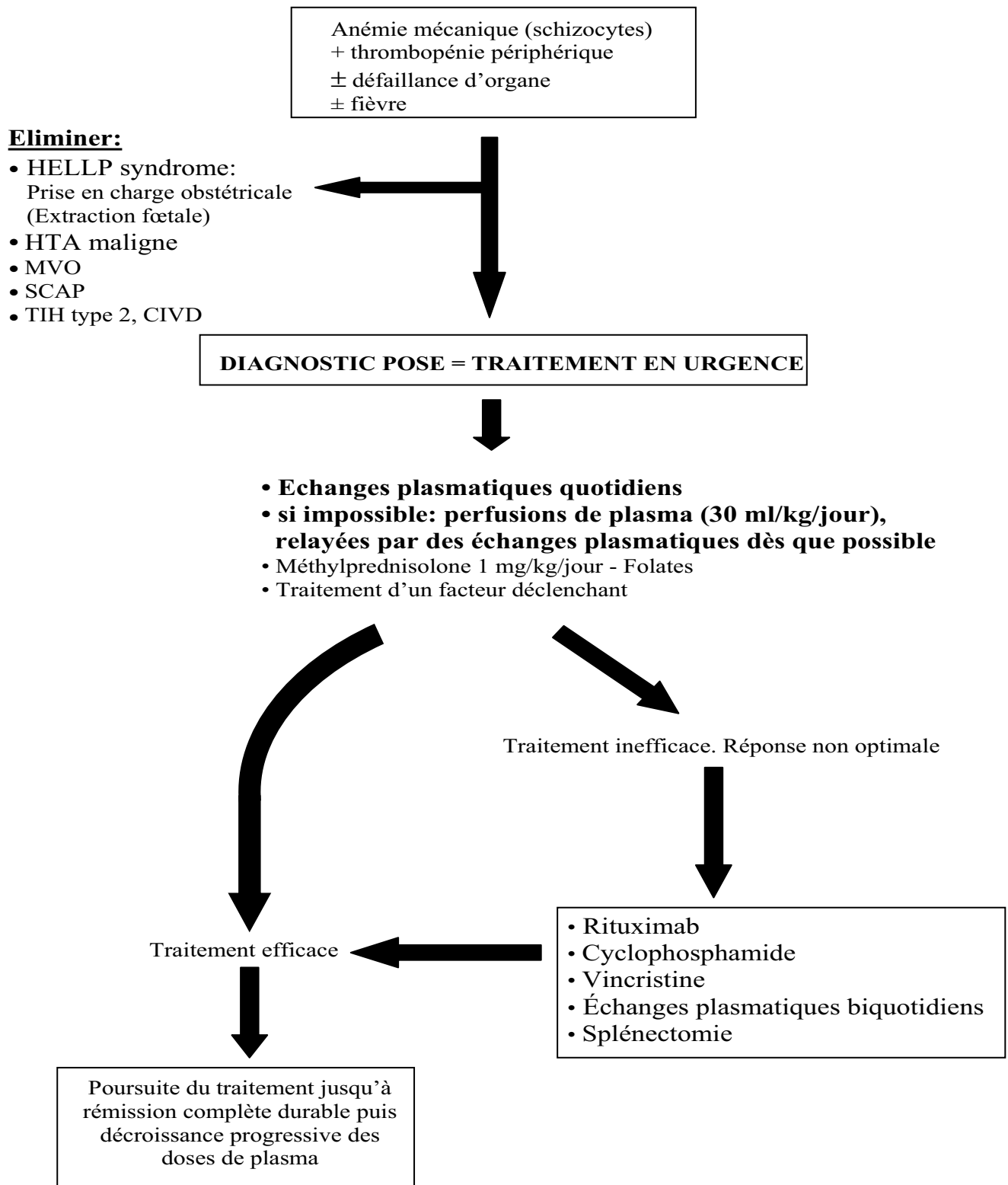


Fig. 2 Attitude thérapeutique dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* ; HTA : hypertension artérielle ; MVO : maladies veino-occlusives ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

complément (Fig. 1). Ceux-ci codent pour le facteur H, le facteur I, MCP (*membrane cofactor protein*) (ou CD46), la fraction C3, le facteur B et la thrombomoduline. Ces mutations ont en commun d'entraîner une dysrégulation des voies alterne et commune du complément, qui aboutit à des lésions endothéliales prédominant au niveau de l'endothélium de la microcirculation rénale par dépôt de fractions du complément comme le C5a ou le complexe d'attaque membranaire. Ces fractions sont capables d'activer l'endothélium, et d'induire ainsi à sa surface l'expression de grandes quantités de facteurs tissulaires qui active la voie exogène de l'hémostase, ce qui pourrait expliquer la richesse en fibrine des microthrombi dans le SHU. Par ailleurs, le facteur H joue un rôle direct dans la protection de l'endothélium vis-à-vis de différentes agressions susceptibles d'induire la formation de thrombi. Ces mutations constituent des facteurs de risque de SHU atypique. Leur pénétrance est incomplète, et ainsi leur présence seule est insuffisante pour développer un SHU [18,19].

Ces mutations doivent être recherchées systématiquement chez des patients atteints de MAT en apparence idiopathique et pour lesquelles il existe une insuffisance rénale (créatinine plasmatique > 200 $\mu\text{mol/l}$).

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 [20,21].

Enfin, des SHU atypiques ont été décrits chez des patients présentant des anomalies du métabolisme de la vitamine B12. Cette forme exceptionnelle de SHU survient chez de très jeunes enfants (dans les trois premiers mois) atteints d'acidémie méthylmalonique par anomalie du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. Ces formes sont généralement fatales, en raison d'une défaillance multiviscérale et des conséquences neurologiques de la maladie. Quelques cas au contraire très peu sévères d'acidémie méthylmalonique compliqués de SHU ont été rapportés chez des grands enfants, avec une évolution favorable sous traitement par hydroxycobalamine, bétaïne et acide folique. Ces faits justifient la réalisation d'un dosage d'homocystéine plasmatique (élevée) et d'acide méthylmalonique sanguin et urinaire chez tout enfant atteint de SHU atypique [22].

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. La diarrhée du SHU postdiarrhéique est classiquement glairo-sanglante. L'insuffisance rénale organique est le plus souvent sévère, et volontiers oligoanurique. Une HTA, parfois sévère, est classique au diagnostic. Les manifestations neurologiques sont classiquement moins fréquentes que dans le PTT, et souvent secondaires à l'HTA sévère. La plupart des patients ont un tableau de SHU complet avec une anémie nécessitant une ou plusieurs transfusions, une thrombopénie et une insuffisance rénale. La plupart des patients doivent être dialysés. Des complications extrarénales sont possibles : il s'agit principalement d'une atteinte du système nerveux central se manifestant par des convulsions, un coma, dus à des lésions d'ischémie cérébrale, liée à l'obturation des petits vaisseaux cérébraux. Des événements de ce type sont observés chez moins de 10 % des patients lors des poussées de SHU. Exceptionnellement, la maladie se manifeste par une atteinte multiviscérale qui peut être fatale.

L'anémie du SHU a les mêmes caractéristiques que celle du PTT. En revanche, la thrombopénie est significativement moins profonde que dans le PTT.

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.

L'activité d'ADAMTS13 est normale ou tout du moins détectable (> 20 % de l'activité normale) dans le SHU. Chez les enfants ayant en apparence un tableau de SHU congénital, un déficit sévère en ADAMTS13 peut parfois être retrouvé. Comme discuté plus haut, ces cas correspondent en fait le plus souvent à des PTT congénitaux, au cours desquels les lésions ischémiques chroniques au niveau des reins peuvent finalement évoluer vers une insuffisance rénale sévère.

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 du complément, ainsi qu'une recherche de mutations au niveau des gènes correspondants (facteur H, facteur I, CD46/MCP, C3, facteur B) et une étude de l'expression de MCP à la surface des leucocytes ;
- la recherche de mutations du gène de la thrombomoduline ;
- la recherche d'anticorps antifacteur H.

La souche bactérienne *E. coli* O157:H7 sera recherchée, ainsi que ses shigatoxines. Les gènes de virulence des toxines pourront être mis en évidence par une technique de PCR (*polymerase chain reaction*) dans les selles ou sur

écouvillonnage rectal. La recherche dans le sérum d'anticorps antilipolysaccharides (LPS) des huit sérogroupes de shigatoxine le plus souvent responsables de SHU en France est également recommandée.

L'infection à *E. coli* sécrétrice de shigatoxine est documentée sérologiquement et/ou bactériologiquement chez environ 70 % des enfants atteints de SHU postdiarrhéique. Le sérotype O157:H7 est retrouvé dans environ 80 % des cas. D'autres types d'*E. coli* sécrétrices de shigatoxine sont possibles, avec une fréquence variable selon les pays et les périodes.

En cas de syndrome infectieux, les prélèvements bactériologiques sont indispensables. Le test d'activation T est indispensable en cas de SHU lié au pneumocoque.

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 glomérulovasculaire.

Perspectives thérapeutiques découlant des découvertes physiopathologiques

L'identification d'anomalies de protéines de la voie alterne du complément a motivé l'utilisation de médicaments bloqueurs de la cascade du complément. En particulier, des anticorps monoclonaux dirigés contre la fraction C5 du complément, initialement développés dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, se sont révélés remarquablement efficaces chez les patients atteints de SHU atypique. Des études en cours ont pour objectif d'évaluer l'intérêt de cette stratégie chez les malades dépendants des échanges plasmatiques ou réfractaires à cette procédure, avec des résultats préliminaires très encourageants. L'écilizumab devrait donc devenir le traitement de première intention chez les patients en réponse non optimale à la plasmathérapie [23].

Syndrome de MAT au cours de la grossesse

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du post-partum [24]. Il peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT, mais aussi parfois dans le cadre d'un SHU ou d'un HELLP syndrome. Ce dernier est une forme de MAT plus spécifique de la grossesse, qu'il est parfois difficile de distinguer du PTT et du SHU [25,26]. La distinction entre HELLP syndrome et PTT/SHU est cependant nécessaire, car les prises en charge sont différentes. Cette distinction peut se fonder sur l'atteinte hépatique, plus classique dans le HELLP syndrome, et sur l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée, généralement absente dans le PTT et le SHU. L'étude du rapport entre les LDH et les

enzymes hépatiques ASAT est typiquement plus élevée chez les patients atteints de PTT ou de SHU que chez les patients atteints de HELLP syndrome [27]. L'activité ADAMTS13 indétectable permet a posteriori de porter le diagnostic de PTT, puisque dans les HELLP syndromes elle est typiquement normale ou modérément diminuée.

La grossesse est un facteur de risque de développer un SHU chez des patients présentant des facteurs de susceptibilité. Ainsi, 30 % des SHU au cours de la grossesse (ainsi que certains HELLP syndromes) peuvent s'associer à des mutations du complément. Ainsi, une exploration du complément doit être proposée dans tout cas de MAT avec insuffisance rénale au cours de la grossesse [28].

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 nécessite le plus souvent une extraction fœtale.

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'activité d'ADAMTS13 est normale dans cette forme de MAT. Par conséquent, cette pathologie tend actuellement à être individualisée non seulement au plan thérapeutique et pronostique, mais aussi physiopathologique. Ce syndrome est favorisé par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux (conditionnements de la greffe comportant une irradiation corporelle totale, infections survenant chez ces patients immunodéprimés, anticalcineurines et tacrolimus, maladie du greffon contre l'hôte).

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'à un déficit en une protéine plasmatique. La prise en charge doit inclure dans la mesure du possible le traitement des facteurs déclenchants [29]. Différentes études ont rapporté l'efficacité du défibrotide qui est un polyribonucléotide simple brin obtenu à partir d'ADN de mammifère.

Syndrome de MAT chez les patients atteints de cancer

Un syndrome de MAT peut être fréquemment observé au cours de différents cancers. Les cancers les plus pourvoyeurs

de MAT sont les cancers de l'estomac et du sein, puis du poumon, de la prostate et du 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 microembolies tumorales métastatiques, qui pourraient obstruer les vaisseaux de la microcirculation et favoriser ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. L'activité d'ADAMTS13 dans ce contexte est le plus souvent normale ou modérément diminuée. Quelques cas de déficit sévère en ADAMTS13 acquis ont été rapportés, mais restent rares [30,31].

Le pronostic de ces MAT survenant dans un contexte de pathologie tumorale est très sombre compte tenu de la pathologie tumorale sous-jacente qui est le plus souvent disséminée. Le syndrome de MAT peut régresser, le plus souvent transitoirement, pendant la période de contrôle de la pathologie tumorale sous-jacente sous chimiothérapie.

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 [32].

D'authentiques PTT, associés à un déficit sévère en ADAMTS13 lié à des anticorps anti-ADAMTS13, ont été décrits chez des patients traités par ticlopidine. Ces anticorps inhibent ADAMTS13 indépendamment du médicament, ce qui suggère que ce sont des autoanticorps et non des anticorps immunoallergiques. Le pronostic est en règle bon sous échanges plasmatiques.

Le clopidogrel peut s'associer à des MAT caractérisées par une insuffisance rénale, une activité ADAMTS13 détectable ou normale et une réponse médiocre aux échanges plasmatiques.

Différents médicaments utilisés en cancérologie peuvent déclencher un syndrome de MAT, comme la mitomycine C,

Tableau 1 Classification des syndromes de microangiopathie thrombotique

Déficit sévère en ADAMTS13 (PTT)
Déficit héréditaire
Déficits acquis idiopathiques
Déficits acquis associés à un contexte particulier
Infection VIH
Antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel)
Cancers
Grossesse
Activité ADAMTS13 détectable (SHU)
SHU + bactérie entéropathogène
SHU atypique + <i>S. pneumoniae</i>
SHU atypique + dysfonction du complément
Mutations : facteur H, CFHR, facteur I, MCP/CD46, facteur B, C3, thrombomoduline
Gènes de fusion entre le facteur H et CFHR1
Autoanticorps : anticorps antifacteur H
SHU atypique + anomalies du métabolisme des cobalamines
Activité ADAMTS13 détectable (autres)
Autres syndromes de MAT
+ VIH (souvent au stade sida)
+ Cancer (souvent disséminé)
+ Maladies systémiques
+ Médicaments « idiopathiques »
HELLP Syndrome
+ sVEGF-R1, sEndogline, dysfonction du complément
HTA maligne, SCAP, TIH de type II, MVO, CIVD sévère

Abréviations: ADAMTS13 : *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats* ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; MAT : microangiopathie thrombotique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; CFHR : *complement factor H related* ; C3 : fraction C3 du complément ; sVEGF-R1 : récepteur soluble du VEGF (*vascular-endothelium growth factor*) ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; MVO : maladies veino-occlusives ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; sEndogline : endogline soluble.

la gemcitabine et les antagonistes du VEGF (*vascular-endothelial growth factor*).

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. Un premier mécanisme possible est la survenue d'anticorps 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 le pronostic comparable à celui du PTT chez le sujet non infecté par le VIH. 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 l'infection à cytomégalovirus, ont été associées à la survenue d'une MAT chez ces patients. La réponse à la plasmathérapie est médiocre dans cette situation et le pronostic péjoratif. Dans tous les cas, le traitement du syndrome de MAT doit s'associer au traitement de fond de l'infection par le VIH [33].

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, basée sur les déficits en protéines successivement décrits (Tableau 1), ce qui devrait, dans un futur proche, ouvrir la voie à des thérapeutiques immunomodulatrices et à des ciblées à base de protéines purifiées extraites du plasma humain ou recombinantes.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Coppo P, Veyradier A (2009) Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 9(1):36–50
- Sadler JE (2008) Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 112(1):11–8
- Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, et al (2010) Thrombotic thrombocytopenic purpura directly linked with ADAMTS13 inhibition in the baboon (*Papio ursinus*). *Blood* 116(12):2005–10
- Franchini M, Mannucci PM (2008) Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 6(3):127–35
- Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al (2007) Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood* 109(7):2815–22
- Studt JD, Hovinga JA, Radonic R, et al (2004) Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 inhibitory autoantibodies in identical twins. *Blood* 103(11):4195–7
- Coppo P, Busson M, Veyradier A, et al (2010) HLA-DRB1*11: a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. *J Thromb Haemost* 8(4):856–9
- Scully M, Brown J, Patel R, et al (2010) Human leukocyte antigen association in idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: evidence for an immunogenetic link. *J Thromb Haemost* 8(2):257–62
- Loirat C, Girma JP, Desconclois C, et al (2009) Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol* 24(1):19–29
- Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, et al (2010) Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 115(8):1500–11; quiz 662
- Coppo P, Schwarzing M, Buffet M, et al (2010) Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 5(4):e10208
- Rose M, Eldor A (1987) High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *Am J Med* 83(3):437–44
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325(6):393–7
- Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, et al (2006) Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 132(2):204–9
- Patton JF, Manning KR, Case D, Owen J (1994) Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 47(2):94–9
- Bentley MJ, Lehman CM, Blaylock RC, et al (2010) The utility of patient characteristics in predicting severe ADAMTS13 deficiency and response to plasma exchange. *Transfusion* (sous presse)
- Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al (2009) First-line rituximab efficacy and safety in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura experiencing a non optimal response to therapeutical plasma exchange: results of a prospective multicenter phase 2 study from the French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies (abstract). *Blood* 114:366
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V (2008) Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 23(11):1957–72
- Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361(17):1676–87
- Nathanson S, Deschenes G (2001) Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 16(4):362–5
- Copelovitch L, Kaplan BS (2010) *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics* 125(1):e174–e82
- Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C (2007) Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 22(12):2097–103
- Kose O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T, et al (2010) New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 36(6):669–72

24. Vesely SK, Li X, McMinn JR, et al (2004) Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 44(8):1149–58
25. Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, et al (2006) Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 108(3Pt 2):817–20
26. Stella CL, Dacus J, Guzman E, et al (2009) The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):381 e1–e6
27. Martin JN Jr., Bailey AP, Rehberg JF, et al (2008) Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. *Am J Obstet Gynecol* 199(2):98–104
28. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al (2010) Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 21(5):859–67
29. Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN (2001) Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 27(6):641–6
30. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, et al (2007) Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 12(1):11–9
31. Oberic L, Buffet M, Schwarzingier M, et al (2009) Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 14(8):769–79
32. Medina PJ, Sipols JM, George JN (2001) Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8(5):286–93
33. Malak S, Wolf M, Millot GA, et al (2008) Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 68(3):337–44

Adresses

Laboratoire de référence pour l'exploration d'ADAMTS13

Pr Agnès Veyradier
Service d'hématologie biologique, hôpital Antoine-Béclère,
Clamart, France
Tél. : +33 1 45 37 42 40.
E-mail : agnes.veyradier@abc.aphp.fr

Laboratoire de référence pour l'exploration du complément

Dr Véronique Frémeaux-Bacchi
Laboratoire d'immunologie,
hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France
Tél. : +33 1 56 09 39 47/46
E-mail : veronique.fremeaux-bacchi@egp.aphp.fr

Laboratoire de référence des *E. coli* et *Shigella*

Dr I. Filliol (Tél. : +33 1 45 68 87 39)
Unité biodiversité des bactéries pathogènes émergentes,
Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, Paris, France
Dr P. Mariani (Tél. : +33 1 40 03 23 40)
Service de microbiologie, laboratoire associé au laboratoire de référence des *E. coli* et *Shigella*, hôpital Robert-Debré, Paris, France

Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)

Responsable : Pr Paul Coppo
Adjoint : Dr Marc Buffet
Service d'hématologie, hôpital Saint-Antoine, Paris, France
Tél. : +33 1 49 28 26 21/32 60

E-mail : paul.coppo@sat.aphp.fr ; marc.buffet@sat.aphp.fr

Association de patients

Association MAT ADAMTS13
Présidente : Mme Solange Corset
E-mail : solangecorset@yahoo.fr

Centres partenaires composant le CNR-MAT

Alsace : Herbrecht Raoul (centre hospitalier de Hautepierre, Strasbourg)
raoul.herbrecht@chru-strasbourg.fr
Aquitaine : Gruson Didier (centre hospitalier Pellegrin, Bordeaux)
didier.gruson@chu-bordeaux.fr
Auvergne : Palcoux Jean-Bernard (centre hospitalier Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand)
jbpalcoux@chu-clermontferrand.fr
Basse Normandie : Ramakers Michel (centre hospitalier de Caen)
ramakers-m@chu-caen.fr
Bourgogne : Mousson Christiane (centre hospitalier de Dijon)
christiane.mousson@chu-dijon.fr
Bretagne : Vigneau Cécile
(centre hospitalier Pontchaillou, Rennes)
cecile.vigneau@chu-rennes.fr
Centre : Nivet Hubert (centre hospitalier Bretonneau, Tours)
nivet@med.univ-tours.fr
Bridoux Franck (centre hospitalier Jean-Bernard, Poitiers)
f.bridoux@chu-poitiers.fr
Champagne-Ardenne : Wynckel Alain
(centre hospitalier Maison-Blanche, Reims)
awynckel@chu-reims.fr
Haute Normandie : Bonmarchand Guy
(centre hospitalier Charles-Nicolle, Rouen)
Guy.Bonmarchand@chu-rouen.fr
Ygal Benhamou (centre hospitalier Charles-Nicolle, Rouen)

Ygal.Benhamou@chu-rouen.fr	Veyradier Agnès (centre hospitalier Bécélère, Clamart)
Île-de-France : Coppo Paul (centre hospitalier Saint-Antoine, Paris)	agnes.veyradier@abc.aphp.fr
paul.coppo@sat.aphp.fr	Languedoc-Roussillon : Rossi Jean-François
marc.buffet@sat.aphp.fr	(centre hospitalier Lapeyronie, Montpellier)
sandrinemalot@aol.com	jf.rossi2@wanadoo.fr
Rondeau Eric (centre hospitalier Tenon, Paris)	Limousin : Bordessoule Dominique
eric.rondeau@tnn.aphp.fr	(centre hospitalier Dupuytren, Limoges)
Vernant Jean-Paul (groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris)	dominique.bordessoule@chu-limoges.fr
jean-paul.vernant@psl.aphp.fr	Midi-Pyrénées : Pourrat Jacques
Mira Jean-Paul (groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent de Paul, Paris)	(centre hospitalier Rangueil, Toulouse)
jean-paul.mira@cch.aphp.fr	pourrat.j@chu-toulouse.fr
Ribeil Jean-Antoine (centre hospitalier Necker, Paris)	Nord-Pas-de-Calais : Provôt François
jean-antoine.ribeil@nck.aphp.fr	(centre hospitalier Albert-Calmette, Lille)
Frémeaux-Bacchi Véronique (HEGP, Paris)	f-provot@chru-lille.fr
veronique-fremeaux.bacchi@egp.aphp.fr	Pays de Loire : Hamidou Mohamed
Galicier Lionel (centre hospitalier Saint-Louis, Paris)	(centre hospitalier Hôtel-Dieu, Nantes)
lionel.galicier@sls.aphp.fr	mohamed.hamidou@chu-nantes.fr
Azoulay Elie (centre hospitalier Saint-Louis, Paris)	PACA : Poullin Pascale
elie.azoulay@sls.aphp.fr	(centre hospitalier Conception, Marseille)
Loirat Chantal (centre hospitalier Robert-Debré, Paris)	pascale.poullin@mail.ap-hm.fr
chantal.loirat@rdb.aphp.fr	Picardie : Choukroun Gabriel (centre hospitalier Sud, Amiens)
Deschênes Georges (centre hospitalier Robert-Debré, Paris)	choukroun.gabriel@chu-amiens.fr
georges.deschenes@rdb.aphp.fr	Rhône-Alpes : Pouteil-Noble claire
Regnier Bernard (centre hospitalier Bichat, Paris)	(centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon)
bernard.regnier@bch.aphp.fr	claire.pouteil-noble@chu-lyon.fr
Brivet François (centre hospitalier Bécélère, Clamart)	Réunion : Zunic Patricia (groupe hospitalier Sud-Réunion, la Réunion)
francois.brivet@abc.aphp.fr	p.zunic@ch-sudreunion.fr