

Syndromes de microangiopathie thrombotique et oncologie

Thrombotic microangiopathy syndromes and oncology

V.X. Tadros · F. Vincent · pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH)

Reçu le 2 août 2013 ; accepté le 27 août 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les syndromes de microangiopathie thrombotique (MAT) sont caractérisés par une anémie hémolytique mécanique (définie par la présence de schizocytes et un test de Coombs négatif), une thrombopénie périphérique et une ou plusieurs défaillances d'organe. Les MAT associées aux cancers (MAT-C) sont connues depuis les années 1950. La distinction entre les deux formes de MAT (syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombotique thrombocytopénique) est souvent impossible. L'activité ADAMTS13 est extrêmement variable et a peu de valeur dans le diagnostic et le traitement. Environ 5 à 6 % des cancers se compliquent de MAT-C. Les adénocarcinomes mucineux, gastriques essentiellement, mammaires et prostatiques sont les plus fréquents. La plupart sont métastatiques et souvent de localisation médullaire. Certaines particularités sont évocatrices de MAT-C. Cliniquement, l'importance de l'amaigrissement est à noter, tandis que les symptômes neurologiques sont moins fréquents. L'hypofibrinémie et l'érythromyélie parfois associée à une myélofibrose sont les particularités biologiques les plus notables. Les thérapeutiques classiques comme les échanges plasmatiques ou les traitements immunomodulateurs sont quasiment inefficaces. Le traitement le plus efficace paraît être le contrôle de la pression artérielle et l'administration urgente d'une chimiothérapie adaptée. Le pronostic reste cependant souvent dramatique, largement dû au terrain sous-jacent. De nombreuses molécules anticancéreuses sont responsables de MAT chez les patients d'oncologie. Le pronostic est variable et dépend de la molécule en cause. Les soins de réanimation doivent être discutés entre le réanimateur et l'oncologue en tenant

compte des souhaits du patient, de la cause de la MAT et de la néoplasie sous-jacente.

Mots clés Anticancéreux · Réanimation · Cancers · Syndromes de microangiopathie thrombotique · Effets secondaires

Abstract Thrombotic microangiopathy syndromes (TMA) are characterized by the association of mechanical hemolytic anemia (supported by the presence of schizocytes with a negative Coombs test), peripheral thrombocytopenia, and single or multiple organ failure. Cancer related TMA (CR-TMA) are known since the 1950's. Differences between the two forms of TMA (hemolytic and uremic syndrome or thrombotic thrombocytopenic purpura) is difficult to establish in routine practice. Levels of ADAMTS13 are extremely variable and of poor value for the diagnosis and treatment. Around 5 to 6% of cancers are complicated with CR-TMA. The mucinous carcinomas, mainly gastric, breast, and prostate ones are the most frequent. Most of them are metastatic and often localized in the medulla. CR-TMA patients usually present characteristic features including significant weight loss and dyspnea but less frequent neurological symptoms. Low fibrinogen levels and erythromyelia, sometimes associated with myelofibrosis, are the most common biological particularities. Classical TMA therapies like plasma exchange and immunomodulatory treatments appear to be almost ineffective. The most effective management is probably blood pressure control and administration of appropriate chemotherapy. However, prognosis often remains dramatic, mostly due to the underlying disease. Several antineoplastic drugs are responsible for TMA in cancer patients with drug-depending final outcome. The level of intensive care should be decided by the intensivists and oncologists, taking into account the patient's wishes, TMA cause of and the underlying pathology.

Keywords Antineoplastic agent · Critical care · Neoplasms · Thrombotic microangiopathy syndrome · Side effects

V.X. Tadros · F. Vincent (✉) ·
pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en
Onco-Hématologie (Grrr-OH)
Service de réanimation médicochirurgicale, hôpital Avicenne,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP),
GHU Paris-Nord Seine-Saint Denis, 125, rue de Stalingrad,
F-93009 Bobigny cedex, France
e-mail : francois.vincent@avc.aphp.fr

Introduction

Les syndromes de microangiopathie thrombotique (MAT) sont définis par la présence d'une anémie hémolytique microangiopathique, caractérisée par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin, régénérative et à test de Coombs négatif, associée à une thrombopénie périphérique et à de(s) défaillance(s) d'organe(s) variable(s) [1]. Le bilan d'hémostase est normal, ce qui permet d'éliminer le diagnostic de coagulopathie de consommation souvent associée aux cancers métastatiques. Les deux formes de syndromes de MAT sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Au cours des syndromes de MAT associés aux tumeurs solides, la distinction clinique et biologique entre ces deux formes est le plus souvent impossible. Elle n'apporte par ailleurs que peu d'intérêt dans la prise en charge thérapeutique. Nous ne parlerons donc que de syndromes de MAT. Cela fait plus de 50 ans que les premiers cas de syndromes de MAT associés aux cancers solides ont été décrits [2-4]. La prévalence des syndromes de MAT au cours des cancers solides est comprise entre 5 et 6 % [5]. Ils peuvent être associés au cancer, souvent métastatique, le plus souvent à la moelle et être révélateur ou témoin de rechute, se comportant ainsi comme un syndrome paranéoplasique [3,4]. Ils peuvent également être dus à certains traitements anticancéreux [6]. Certaines chimiothérapies comme la gemcitabine peuvent être associées à un syndrome de MAT jusque chez 1,4 % des patients traités [7]. Il ne faut pas imputer à tort au cancer certaines anomalies cliniques ou biologiques et savoir évoquer le diagnostic pour pouvoir envisager la mise en route ou l'arrêt de certains traitements et ce de façon urgente (Tableau 1) [8,9].

Tableau 1 Signes cliniques et biologiques devant faire suspecter la survenue d'un syndrome de microangiopathie thrombotique chez un patient d'oncologie

Cliniques

Apparition d'une hypertension artérielle
 Déséquilibre d'une hypertension artérielle connue
 Dyspnée pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë
 Syndrome de Raynaud
 Céphalées ou autre symptomatologie neurologique
 Œdèmes
 Ictère

Biologiques

Anémie et/ou thrombopénie persistante(s) ou non expliquée(s) par une toxicité médullaire de la chimiothérapie
 Érythromyélie
 Insuffisance rénale aiguë
 Apparition d'une protéinurie
 Élévation de la bilirubine ou des lactico-déhydrogénases

Le but de cet article est d'effectuer une mise au point sur les syndromes de MAT chez les patients d'oncologie (hors hématologie). En effet, cette complication est importante à reconnaître précocement, car même si le pronostic est souvent défavorable, certains traitements peuvent être entrepris avec des espoirs de survie prolongée [10]. La connaissance des possibilités thérapeutiques et du pronostic permettra de guider le réanimateur dans le choix d'une admission ou non de ces patients en réanimation.

Définitions

Il faut préciser d'emblée que la distinction entre SHU et PTT n'est pas toujours évidente, tant cliniquement que biologiquement et qu'elle a peu d'intérêt en pratique dans les syndromes de MAT chez les patients d'oncologie.

Syndrome hémolytique et urémique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique (ou post-diarrhéique) est majoritaire (95 % des cas). Il est dû à une infection, principalement gastro-entérale par un colibacille O157-H7. Les autres formes de SHU, dites atypiques ou non diarrhéiques, peuvent être sporadiques ou familiales et évoluent par poussée. Cette forme provient d'une anomalie de la formation du complexe d'attaque membranaire par défaut de l'un des éléments de cascade d'activation de la voie alterne du complément. La plus fréquente est une mutation du facteur H, mais peut aussi bien concerner le facteur I, la C3bB ou le CD 46 (*Membrane cofactor protein*). La dysrégulation de la voie alterne du complément entraîne le maintien du phénotype procoagulant de l'endothélium après une agression initiale. La présentation clinique retrouve l'insuffisance rénale aiguë constante par altération endothéliale qui s'étend de l'artériole afférente au flocculus avec une grande variabilité de la diffusion des lésions. Les signes extrarénaux sont fréquents, avec des manifestations neurologiques, coma ou convulsions, et digestives. Alors que le traitement symptomatique, incluant notamment un équilibre parfait de la pression artérielle par des molécules agissant sur le système rénine-angiotensine, est le plus souvent efficace dans le traitement des formes typiques, la plasmathérapie, probablement sous forme d'échanges plasmatiques (EP) est indispensable dans les formes atypiques [1]. La place de thérapeutiques agissant sur la voie alterne du complément, comme l'éculizumab (anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5), est probablement intéressante [1].

Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Les manifestations cliniques associent de la fièvre, une atteinte cutanée de type purpura pétéchial et une atteinte

neurologique au premier plan, souvent focale. D'autres organes peuvent être impliqués avec des manifestations, notamment cardiaques, responsables des morts subites observées à la phase aiguë [11]. L'atteinte rénale est moins fréquente. Il se caractérise le plus souvent par une activité ADAMTS 13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats*, 13^e membre) effondrée (<5 %), soit de manière constitutionnelle, soit acquise. ADAMTS13 est une protéase dont le seul substrat connu sont les multimères de facteur de Willebrand (FvW) [12]. Elle permet la régulation de la taille des polymères de FvW à haut taux de cisaillement (milieu artériel) par clivage protéolytique. Le FvW est contenu dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et relargué en cas d'activation endothéliale. Il est impliqué dans la phase d'agrégation plaquettaire par liaison au récepteur GPIb plaquettaire. Lorsque l'activité ADAMTS13 est diminuée, de manière héréditaire par mutation du gène codant, ou acquise par auto-anticorps anti-ADAMTS13, le clivage protéolytique des polymères de très haut poids moléculaires de FvW ne s'effectue plus. En condition de taux de cisaillement élevé, la conformation du FvW est active et expose donc ses sites de fixation au récepteur GPIb plaquettaire. Ce mécanisme aboutit donc à la formation de microthrombi instables responsables de la présentation clinicobiologique du PTT. Les étiologies sont nombreuses allant des causes idiopathiques, héréditaires, par mutation sur le site de clivage du FvW par ADAMTS13, aux causes acquises secondaires, infectieuses, médicamenteuse ou paranéoplasiques. D'autres syndromes de MAT, à activité ADAMTS13 normale, sont décrits. Ils possèdent des mécanismes physiopathologiques différents, moins bien connus. Ils sont associés à la grossesse, à certains médicaments (comme pour la thrombopénie induite à l'héparine de type 2), à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à l'hypertension artérielle maligne, à certaines maladies systémiques, ou au syndrome catastrophiques des antiphospholipides [1]. Il faut souligner que les taux de cette protéine, rapportés au cours des MAT paranéoplasiques ou induites par les chimiothérapies, sont extrêmement variables [13,14]. Son dosage ainsi que la recherche d'auto-anticorps n'ont donc probablement pas place dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces MAT. Il convient cependant de rester systématique dans l'exploration de ces syndromes de MAT puisque jusqu'à 55 % des PTT peuvent révéler un cancer méconnu. Le traitement repose impérativement sur la plasmathérapie, au mieux par EP et l'utilisation d'autres immunosuppresseurs (corticostéroïdes, rituximab...). Ces derniers ont été utilisés au cours de syndromes de MAT survenant chez des patients d'oncologie (principalement MAT due aux antinéoplasiques) avec des résultats parfois bénéfiques, sans qu'il ne soit cependant possible d'en émettre des recommandations.

Syndromes de MAT « paranéoplasiques »

L'association des syndromes de MAT avec les cancers solides est connue depuis de nombreuses années [2]. L'incidence des cancers au cours des syndromes de MAT est variable, allant de 3,5 % à 16,2 % selon les études [14,15]. Au cours des cancers solides, les MAT peuvent survenir chez 5 à 6 % des patients [5,16]. Les manifestations cliniques et biologiques sont différentes des syndromes de MAT « classiques » (Tableau 2). Les mécanismes physiopathologiques sont moins bien connus. Le *primum novens* du déclenchement des syndromes de MAT semble lié à l'évolutivité du cancer, adénocarcinome le plus souvent, fréquemment métastatique de localisation médullaire prépondérante, et être témoin de l'avancée ou de la rechute. Ils peuvent également être liés aux traitements antinéoplasiques, anciens (mitomycine C) ou émergents (anticorps anti-*Vascular endothelial growth factor*, VEGF) ou même des drogues encore en cours de développement (Tableaux 3,4) [6,17]. Enfin, les syndromes de MAT peuvent être mimés au cours d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) marastique, de mécanisme physiopathologique totalement différent. Le pronostic est redoutable avec probablement une large part liée au terrain, à la maladie sous-jacente et son évolution, et une autre liée au retard diagnostique fréquemment redressé en post-mortem.

Cancers responsables

La revue de Lechner et al., décrivant 168 patients atteints de syndromes de MAT associés aux cancers, retrouvait majoritairement des adénocarcinomes mucineux avec en tête de liste les cancers de l'estomac (26,2 %), du sein (21,4 %) et de la prostate (13,7 %) [18]. Le syndrome de MAT était révélateur de rechute dans 19,4 % des cas. Dans 91,8 %

Tableau 2 Signes cliniques et biologiques devant faire suspecter l'existence de métastases médullaires chez un patient souffrant d'un syndrome de microangiopathie thrombotique (adapté de [19])

Antécédent de cancer, même en rémission

Début progressif

Signes généraux :

Altération de l'état général, asthénie

Perte de poids

Douleurs osseuses

Dyspnée

Biologie

Thrombopénie modérée

Coagulation intraveineuse disséminée, fibrinopénie isolée

Érythromyélocytémie

Atteinte rénale modérée ou absente

Tableau 3 Principales chimiothérapies associées avec la survenue de syndromes de microangiopathie thrombotique	
Antinéoplasique	Références
Mitomycine C	[4,31,90]
Gemcitabine	[44,91]
Anti-VEGF	[60]
Interféron- α	[67]
Cisplatine	[76,77]
Oxaliplatine	[32,33]
Doxorubicine liposomale pégylée	[92]
Bléomycine*	[31,93]
Daunorubicine	[31,94]
5-fluorouracile	[37,95]
Thérapeutiques ciblées en cours de développement	[17]

VEGF: *Vascular endothelial growth factor* ; * : observations rapportées en association avec les sels de platine et principalement le cisplatine

des cas, ceux-ci étaient métastatiques avec une grande prévalence de métastases médullaires (81,1 %). Il faut cependant souligner que cette liste de néoplasies possibles n'est pas exhaustive, débutant en 1979, date de la première revue publiée par Antman et al., dans le même journal [3]. Celle-ci rapportait 55 observations de syndromes de MAT associés à des cancers solides. L'association était plus marquée avec les adénocarcinomes gastriques (55 %), et moins avec les cancers du sein (13 %) et de la prostate (4 %). Dans l'étude d'Oberic et al., sur un plus petit effectif, l'apparition de la MAT était révélatrice du cancer jusqu'alors méconnu dans 55 % des cas et dans 45 % des cas, elle était révélatrice de rechute, même après une longue période de rémission [19]. Dans l'étude de registre de Lesesne et al., l'analyse est plus difficile [4]. Il est en fait très difficile d'apprécier réellement

la fréquence des syndromes de MAT au cours des cancers déjà connus responsables de cette complication car ceux-ci sont de moins en moins décrits, laissant place à des cas rapportés lors d'une association avec un cancer non connu pourvoyeur jusqu'à maintenant [20]. Une place à part doit être réservée aux sarcomes de Kaposi survenant au cours de l'infection par le VIH. Les syndromes de MAT peuvent y être dus à l'infection VIH elle-même, au Kaposi ou à l'utilisation de l'interféron- α (IFN- α) pour son traitement [21]. Enfin, la nécrose médullaire induite par un cancer solide (avec une majorité de cancers gastriques) peut également être associée à l'apparition du syndrome de MAT ; mais ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas connus [22].

Particularités cliniques et biologiques

Les présentations cliniques et biologiques des syndromes de MAT associés aux cancers diffèrent des présentations des syndromes de MAT « classiques ». L'évolution plus lente et la symptomatologie peu spécifique avec nombreux facteurs confondants liés au terrain expliquent probablement le retard diagnostique [8]. Les principales manifestations cliniques qui diffèrent des syndromes de MAT idiopathiques ou liés à des modifications du taux ou de l'activité d'ADAMTS13, ou de la voie alterne du complément, sont l'altération de l'état général, la perte de poids (75-95 %), la dyspnée fréquemment rapportée à un œdème pulmonaire à la faveur de la transfusion de produits sanguins, ou l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, 55 %) et les douleurs osseuses (50 %) [19]. Les signes neurologiques sont moins fréquents (45 %) [19]. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic peut être long (3-190 jours) [19]. Sur le plan biologique, les particularités sont la myélémie (90 %), l'érythromyélie (85 %), l'hypofibrinémie <2 g/L (39 %), une créatininémie non ou peu augmentée ainsi que les métastases médullaires (80 %) éventuellement associées à une myélofibrose (27 %) [19].

Tableau 4 Caractéristiques des syndromes de microangiopathies thrombotiques associées à la mitomycine C ou à la gemcitabine (adapté de [4,17,44,45,58])				
	Incidence	Caractéristiques	Survenue	Pronostic
Mitomycine C	2-15 %	MAT vasculaire : HTA ; insuffisance rénale aiguë ; hémolyse ; manifestations respiratoires	Dose cumulée > 30 mg/m ² Durée de traitement > 1 an	Mortalité : 75 %
Gemcitabine	0,25-0,4 %	MAT « intrarénale » : protéinurie, HTA, IRA	Dose cumulée > 20000-4800 mg/m ² Durée de traitement > 5-8 mois	Mortalité : 60 % ; contrôle de l'HTA par des molécules agissant sur le système rénine angiotensine +++ ; efficacité éventuelle des EP

EP : échange plasmatique ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MAT : microangiopathie thrombotique

Concernant ce dernier point, il est important de noter que le myélogramme et souvent pris en défaut et que le diagnostic de métastase médullaire ne peut être fait que grâce à une biopsie ostéomédullaire [19].

Diagnostics différentiels

Certaines présentations de cancers avancés, disséminés, avec anémie hémolytique et thrombopénie causées par le cancer peuvent mimer biologiquement les syndromes de MAT et conduire à des faux diagnostics et faire prendre le risque de pratiquer des EP ou de recourir à d'autres thérapeutiques inutiles (Tableau 2). Dans le registre des patients de l'Oklahoma, dix des 351 patients inclus traités comme des MAT idiopathiques avaient cette présentation clinique trompeuse. Ils se différenciaient par une durée plus importante des symptômes, des signes respiratoires plus fréquents (70 %), des lactico-déshydrogénases (LDH) plus élevés (> 6,9 N en moyenne), une mauvaise réponse aux EP (10 %) et une mortalité à 30 jours plus importante (90 %) [23]. Il s'agissait de carcinomes mammaires, d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, d'un carcinome pancréatique, rénal, d'un sarcome de Kaposi et de trois hémopathies malignes.

Une autre entité peut être prise pour un syndrome de MAT associé au cancer, il s'agit de la « MAT pulmonaire », terme créé par von Herbay et al. en 1990 [24]. Elle représente, bien loin derrière les complications thromboemboliques et les lymphangites carcinomateuses, une complication pulmonaire rare (3,3 %) des cancers, surtout des adénocarcinomes métastatiques. De multiples micro-embols pulmonaires de cellules métastatiques vont stimuler d'une part la prolifération fibro-cellulaire intinale et d'autre part la cascade de coagulation. Ceci aboutit à l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, une HTAP marastique, une anémie hémolytique mécanique, avec présence de schizocytes, par augmentation des taux de cisaillement et une coagulation intravasculaire. L'évolution est rapidement fatale par défaillance cardiaque droite bien que l'installation du processus physiopathologique soit plutôt lente. Enfin, une hémopathie particulière, le lymphome endovasculaire peut également être diagnostiqué à tort comme une MAT. Il s'agit de lymphomes principalement B à grandes cellules, agressifs, extraganglionnaires, à tropisme vasculaire, surtout au niveau des petits vaisseaux et capillaires [25]. L'âge médian de survenue est de 67 ans, la fièvre est présente dans 45 à 75 % des cas, puis l'asthénie dans 16 à 26 % des cas et les symptômes neurologiques dans 25 % à 34 % des cas. La dyspnée est notée dans 3 à 20 % des cas et une éruption cutanée dans 6 à 39 % des cas. Les anomalies biologiques principales sont hématologiques associant anémie (68 %), thrombopénie (58 %), leucopénie (27 %), en rapport avec une hémophagocytose mais aussi élévation de la créatininémie chez 13 % et des LDH chez 98 %. Ces anomalies peuvent conduire au

diagnostic de MAT mais la présence de schizocytes n'a jamais été rapportée au cours de ces lymphomes.

Traitement

Il n'y a pas de traitement consensuel des syndromes de MAT « paranéoplasiques ». La perfusion de grande quantité de plasma (30-60 ml/kg) et les EP semblent peu efficaces [26,27]. Il en est de même des traitements immunomodulateurs comme les corticostéroïdes seuls ou associés au cyclophosphamide ou au rituximab [28]. La thérapeutique qui apparaît la plus efficace du syndrome de MAT « paranéoplasique » est le traitement spécifique de la néoplasie causale plus ou moins associée aux EP. Le taux de réponse, au moins transitoire, peut atteindre jusqu'à 75 %, principalement au cours des tumeurs chimiosensibles comme celles du sein ou du côlon [10,22,29]. Ainsi, dans la plus grande série de syndromes de MAT associés aux adénocarcinomes mammaires, six des huit patientes décrites, toutes avec envahissement médullaire, ont pu être traitées par chimiothérapie avec une réponse partielle chez cinq d'entre elles [10]. La durée médiane de survie était de 13 mois (6-29). La possibilité de survie prolongée invite donc à ne pas refuser systématiquement ces patients en réanimation.

Syndromes de MAT et antinéoplasiques

L'existence de syndromes de MAT induits par les traitements antinéoplasiques est également connue depuis longtemps [30]. Ils sont de diagnostic et de prise en charge difficiles par l'impossibilité de changement de chimiothérapie en cas de tumeur chimiosensible. Un grand nombre de molécules ont été décrites comme pouvant être associées au développement de syndrome de MAT [6,31]. Pour certaines, telles que la mitomycine C ou la gemcitabine, l'imputabilité n'est plus à démontrer (Tableau 3). En revanche, avec l'émergence de nouvelles chimiothérapies plus ou moins ciblées, l'on voit apparaître de nouveaux cas de syndrome de MAT associé à ces traitements [17]. Il en est de même pour des drogues plus anciennes comme l'oxaliplatine rendu récemment responsable de syndrome de MAT (Tableau 4) [32,33].

Mitomycine C

La mitomycine C est un agent alkylant commercialisé depuis 1974 aux États-Unis. Elle a été utilisée dans de nombreux cancers avec en tête de liste les adénocarcinomes gastriques, pancréatiques, colorectaux depuis de longues années, et plus récemment pour les carcinomes mammaires et rénaux [34]. Les premières observations décrites de syndromes de MAT associés à la mitomycine C remonte à 1985 [35]. La prévalence varie suivant les études de 0 % à 15 % [4,15,36]. Cette

complication semble être dose-dépendante. En effet, les syndromes de MAT surviennent lorsque la dose totale cumulée dépasse 40 mg/m². Dans 35 % des cas, les patients sont en rémission [4]. La MAT survient en médiane 75 jours après la dernière administration de mitomycine C [4]. Les principales manifestations cliniques sont vasculaires avec une HTA sévère et respiratoires [37]. Cette dernière est probablement d'origine mixte par œdème pulmonaire de surcharge lors de la transfusion de produits sanguins et plasma et lésionnel par altération de la barrière alvéolocapillaire par des complexes immuns ou dus à la MAT [4,37,38]. L'atteinte neurologique est plus rare (16 %) [4]. Le mécanisme physiopathologique principal avancé est celui de lésions endothéliales diffuses induites par la mitomycine C [39,40]. Le pronostic est souvent sombre avec, dans la plus grosse série, une mortalité de 44 % attribuable aux syndromes de MAT et une mortalité globale de 74 % à quatre mois [4]. Cependant, des survies prolongées allant jusqu'à plus de deux ans après le diagnostic de syndrome de MAT ont été rapportées [41]. La place des EP et des corticostéroïdes est limitée avec uniquement 30 % de répondeurs parmi les patients traités [4]. Ainsi la société nord-américaine d'échanges plasmatiques (AFSA) ne retenait pas cette indication dans ses recommandations publiées en 2013 [42]. Plusieurs observations ont suggéré l'efficacité de l'immunoabsorption sur colonnes contenant de la protéine A staphylococcique [4,35,41]. Il ne s'agit cependant que de cas cliniques isolés et le niveau de preuve concernant leur efficacité est identique à celui des EP traditionnels. De plus récentes observations ont rapporté des évolutions favorables avec l'utilisation du rituximab ; mais là aussi, de manière anecdotique, n'autorisant pas à recommander son utilisation [43]. Le contrôle tensionnel est probablement le plus important pour le contrôle du syndrome de MAT. Il est souvent difficile à obtenir, pouvant nécessiter jusqu'à une pentathérapie comprenant notamment un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et ce malgré l'existence d'une insuffisance rénale aiguë [41].

Gemcitabine

Les syndromes de MAT survenant au cours de traitement par gemcitabine ont été parfaitement revus et décrits en 2006 et 2007 [44,45]. Cette molécule est utilisée depuis 1996, initialement pour le traitement des cancers du pancréas non opérables, puis dans celui des cancers bronchiques non à petites cellules, de certains lymphomes, des cancers du sein et plus récemment des cancers de l'ovaire ou des cholangiocarcinomes [8,46]. L'incidence rapportée est extrêmement variable oscillant entre 0,015 et 1,4 % [7,47]. Cette grande différence peut en partie s'expliquer par le fait que dans l'étude de Muller et al., un grand nombre de patients avait déjà reçu d'autres chimiothérapies dont de la mitomycine C [7]. Cette complication semble être dose-dépendante,

comme pour la mitomycine C, survenant rarement avant le septième mois de traitement, lorsque la dose cumulée reçue est > 20 000 mg/m² et le nombre de cycles >18 [44,45]. Certaines observations rapportent cependant la survenue de syndromes de MAT, parfois fatals, après l'administration d'une seule dose de gemcitabine [48,49]. La physiopathologie est incomplètement comprise, mais le rôle d'une toxicité directe pour l'endothélium vasculaire semble être le principal responsable, même si l'hypothèse d'une origine immunologique est également évoquée [44,45,50]. Un point fondamental dans la symptomatologie est la survenue ou le déséquilibre d'une HTA dans les semaines ou jours précédant la survenue du syndrome de MAT [45,50]. Le second est la survenue fréquente de détresse respiratoire rapportée à des œdèmes pulmonaires favorisés par l'HTA et/ou la transfusion de produits sanguins [44,45]. Deux particularités doivent être soulignées. La première est l'absence possible de schizocytes avec une fréquence rapportée par Glezerman et al. de 12,5 % [51]. La seconde est l'existence de syndromes de MAT subaigus voire chroniques, situations dans lesquelles seule la ponction biopsie rénale permet de faire le diagnostic [52]. Il n'y a probablement pas de place aux EP dans la prise en charge thérapeutique, l'élément déterminant étant l'arrêt du traitement [53]. Les recommandations 2013 de l'ASFA classent leur utilisation en rang 2C, en se basant sur une évidence de très faible qualité, cette thérapeutique pouvant même être inefficace voire délétère dans cette indication [42]. Le contrôle de l'HTA, avec des molécules agissant sur le système rénine-angiotensine, a une place essentielle dans le traitement de la MAT. Les EP doivent donc être probablement réservés aux patients chez qui ces deux mesures thérapeutiques ne suffisent pas au contrôle du syndrome de MAT [53]. Certaines observations ont rapporté l'efficacité, par analogie avec les PTT récurrents ou atypiques, du rituximab [54]. Cependant, la place de ce traitement reste difficile à préciser, les syndromes de MAT guérissant souvent à l'arrêt de la gemcitabine. Celle-ci est parfois l'une des seules chimiothérapies efficace. À notre connaissance, aucune observation de reprise de ce traitement, après un épisode de MAT induite, n'a été décrite.

Anti-VEGF

Les molécules émergentes dans les traitements ciblés anti-néoplasiques sont en pleine expansion. Les inhibiteurs de la voie du VEGF regroupent d'une part les anticorps monoclonaux humanisés recombinants ciblant le VEGF (bevacizumab ou aflibercept, administré par voie intraveineuse), d'autre part, les inhibiteurs des tyrosine-kinases, récepteurs au VEGF (VEGF-R1 et VEGF-R2) (sunitinib ou sorafénib administrés par voie orale). Ils sont utilisés en addition à d'autres chimiothérapies pour augmenter la survie de patients souffrant de certains adénocarcinomes (côlon, poumon,

sein...) et en monothérapie pour les carcinomes rénaux à cellules claires. Les syndromes de MAT associés aux anti-VEGF sont décrits depuis 2007 sur des ponctions biopsies rénales réalisées du fait de l'apparition d'une HTA et d'une protéinurie de débit néphrotique associée ou non à une insuffisance rénale [55]. Dans la revue publiée en 2012 de 27 biopsies rénales de patients traités par anti-VEGF, des lésions de MAT étaient présentes dans 13 cas, parfois associées à d'autres lésions, principalement de hyalinose segmentaire et focale [56]. Le bevacizumab était la drogue le plus souvent responsable. Un registre national français a débuté en 2010 pour le signalement d'événement indésirable rénal sous anti-angiogéniques (registre RARE, reins sous anti-angiogéniques) [57]. Vingt-deux biopsies rénales ont été effectuées pour une protéinurie associée ou non à une insuffisance rénale aiguë. L'analyse histologique retrouvait des lésions de MAT chronique (91 % des cas) et de MAT aiguë (18 % des cas). Il s'agissait le plus souvent de syndromes de MAT intrarénaux se manifestant essentiellement par une protéinurie, une HTA et/ou une insuffisance rénale aiguë. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement par anti-VEGF, sans qu'il n'y ait besoin d'autres traitements, tels que les EP (non catégorisés par l'ASFA en 2013) [42]. Une étude prospective randomisée contrôlée a comparé deux options thérapeutiques chez un petit nombre de patients [58]. Elle comparait chez des patients souffrant de syndromes de MAT, histologiquement prouvés imputables aux anti-VEGF, deux stratégies thérapeutiques : la première associant antihypertenseurs, corticostéroïdes et plasmathérapie (seule ou sous forme d'EP, n=10) à un traitement ne comportant que des antihypertenseurs seuls, avec un objectif de pression artérielle < 130/80 mmHg (n=6). Aucune différence statistiquement significative n'était observée dans le contrôle du syndrome de MAT. Alors que cet effet secondaire semblait être « classe-dépendant », une observation intéressante de syndrome de MAT, survenant sous bevacizumab et ne récidivant pas sous sunitinib, a été publiée [59]. Ainsi, la physiopathologie des MAT apparaissant sous anti-VEGF est probablement la mieux comprise parmi celles citées dans cet article. Le travail le plus intéressant est celui d'Eremina et al. qui ont démontré l'implication de la voie du VEGF, grâce à des modèles expérimentaux de souris knock-out pour le VEGF podocytaire, comparés à six cas de MAT rénales faisant suite à l'administration d'anti-VEGF [60]. Des analogies très intéressantes ont par ailleurs été faites avec les MAT du per-partum [61].

Autres chimiothérapies

Interférons

L'IFN- α est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement des hépatites virales. Il l'est également dans le traitement d'hémopathies malignes (leucémie myéloïde chro-

nique, leucémie à tricholeucocytes, mycosis fongoïde) [62]. Ses indications s'étendent actuellement au traitement de certains cancers solides comme le mélanome métastatique, les adénocarcinomes de la prostate, du poumon, de l'ovaire... [63]. Les effets secondaires rénaux sont fréquents [64]. La protéinurie est présente chez 15-20 % des patients, avec une élévation de la créatininémie chez 5-10 % d'entre eux [65]. Les néphropathies sont diverses, allant de la hyalinose segmentaire et focale ou des lésions glomérulaires minimes à des lésions de glomérulopathies extramembraneuse, membranoproliférative ou de néphropathie interstitielle aiguë plus ou moins réversibles [64]. Le premier cas de syndrome de MAT associé à l'IFN- α a été décrit 1993 [66]. Les fortes doses (>39 millions d'unités par semaine) et le temps d'exposition prolongé (>32 mois) chez tous les patients développant un syndrome de MAT suggèrent une corrélation dose cumulée/effet [67]. Par ailleurs, il existe probablement un rôle de la pathologie sous-jacente car les syndromes de MAT ne sont principalement survenus que chez des patients traités pour une leucémie myéloïde chronique (85,7 %) [67]. La présentation clinique est atypique, et en dehors de l'insuffisance rénale, les patients développent une HTA sévère et persistante, plus rarement un syndrome de Raynaud et des lésions cutanées nécrotiques (vascularite leucocytoclastique sur la biopsie cutanée) [68,69]. Les mécanismes physiopathologiques restent au stade d'hypothèses. Les principales suggèrent un rôle de l'auto-immunité avec production d'anticorps anticellules endothéliales, anti-ADAMTS13 ou anti-cardiolipide [70,71]. L'autre hypothèse est une toxicité dose-dépendante directe de l'IFN- α induisant l'apoptose des cellules endothéliales [72]. Le pronostic vital est mauvais. La mortalité globale approche les 45 %, pour une large part (75 %) due à l'acutisation de la leucémie myéloïde chronique après interruption de l'IFN- α et donc à un traitement sub-optimal [67]. Le pronostic rénal est également mauvais dès l'apparition d'une insuffisance rénale modérée avec environ 55 % des survivants nécessitant une hémodialyse chronique et 31 % pour lesquels persistent une insuffisance rénale chronique sévère [67]. La réponse au traitement est également mauvaise. Il n'y a que très peu de récupération à l'arrêt de l'IFN- α . Les EP, la plasmathérapie et les traitements immunosuppresseurs permettent uniquement de « stabiliser » la MAT et améliore partiellement les signes de vascularites cutanées [67]. L'interféron β est parfois utilisé dans le traitement des mélanomes malins. Cependant, les observations de syndrome de MAT induit par cette molécule n'ont été décrites que lors de son utilisation au cours de la sclérose en plaques [73].

Sels de platine

Complexes à base de platine, dont les propriétés antitumorales ont été découvertes de manière fortuite par Rosenberg en

1965, le cisplatine est largement utilisé dans le traitement de nombreux cancers solides (sarcomes, carcinomes pulmonaire à petites cellules, ovaires, testicules...). Les premières observations décrites de syndromes de MAT associés au cisplatine remontent à 1984 [30]. Il semble que la présentation clinique puisse être double. L'une est fulminante, avec une apparition du syndrome de MAT dans les quelques jours (J1 à J15) suivant l'administration et rapidement mortelle. L'autre est d'évolution subaiguë, d'apparition plus tardive, deux à quatre mois après la chimiothérapie [30,74-76]. Il ne semble pas y avoir de différence clinique avec les autres syndromes de MAT, mais les données sont très limitées. Dans la revue de Sheldon et Slaughter de 1986, regroupant 39 observations, dont six cas de syndrome de MAT dû au cisplatine, la mortalité totale était de 72 %, atteignant 95 % si l'atteinte pulmonaire était présente [75]. Il y a quelques cas décrits d'amélioration après traitement par immunoadsorption ou par EP [77,78]. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. L'oxaliplatine, sel de platine de 3^e génération, est depuis de nombreuses années utilisé principalement dans le cancer colorectal avec ou sans métastase. De rares cas de MAT secondaires commencent à être rapportés [32,33]. Le mécanisme physiopathologique est mal connu et la principale hypothèse retenue est immunologique d'une part avec possiblement une activation plaquettaire induite par l'oxaliplatine [32,33]. Il est cependant important de noter que les observations de syndromes de MAT imputables à l'utilisation des sels de platine restent rares par rapport à leur très large utilisation en oncologie.

Inhibiteurs de mToR

Les inhibiteurs de mToR (*mammalian target of rapamycin*) (everolimus, sirolimus), sont des immunosuppresseurs utilisés depuis longtemps dans les traitements préventif ou curatifs des rejets lors de greffe d'organe solide ou hématologique. mToR est un régulateur intracellulaire important pour la croissance et la prolifération cellulaire. Le blocage de la voie de mToR provoque un arrêt du cycle cellulaire et une régression du processus tumoral et de l'angiogenèse est péricytotumorale. Ils sont donc utilisés dans les traitements de cancers du rein métastatique [79]. L'association de syndromes de MAT avec les inhibiteurs de mTOR est uniquement décrite en transplantation. Aucune description n'a été faite lors de leur utilisation en oncologie [80].

Autres molécules

De nombreuses autres observations de syndromes de MAT ont été associées à d'autres antinéoplasiques (Tableau 4). Cependant il s'agit de cas isolés, contrairement aux molécules citées précédemment. Des observations ont également été rapportées au cours de polychimiothérapies dans lesquelles

la drogue imputable était non identifiable [81]. Il faut enfin garder à l'esprit la possibilité de survenue de syndromes de MAT avec d'autres molécules fréquemment utilisées en oncologie comme l'acide zolédronique [82].

Place de la réanimation

Le mauvais pronostic de ces syndromes de MAT survenant chez des patients d'oncologie était souligné dès 1979 par Antman et al. avec un décès survenant en médiane 21 jours après le diagnostic [3]. Cependant, bien qu'ils ne s'intéressaient qu'aux MAT « paranéoplasiques », ils notaient une survie acceptable chez des patients souffrant de cancers du sein ou de la prostate hormonosensibles. La plus grande série de patients souffrant de syndromes de MAT et de cancers solides hospitalisés en réanimation est celle, rétrospective, multicentrique publiée en 2005 [83]. Parmi les 63 patients inclus, le syndrome de MAT était associé à un cancer solide chez 14 (22 %). Il était rendu imputable à une chimiothérapie chez 8 (57 %), sans que la nature de celle-ci ne soit précisée. En analyse multivariée, l'association syndrome de MAT-oncologie ne ressortait pas comme facteur de risque de mortalité à 90 jours. Cette étude est cependant non détaillée sur cette association et ne permet pas de préciser le type de patient à admettre en réanimation. Toutes les autres séries n'incluaient qu'un très petit pourcentage de patients d'oncologie [84-87].

Ainsi, certaines situations telles que les MAT associées aux cancers du sein ou de la prostate, même très évolués, ou celle secondaires à la gemcitabine ou aux anti-VEGF justifient très probablement d'une réanimation maximaliste, incluant la réalisation d'une chimiothérapie dont il a été démontré qu'elle était réalisable chez les patients d'hématologie [10,88]. À l'opposé, des syndromes de MAT survenant dans un contexte de néoplasie gastrique métastatique à la moelle ou après un traitement par mitomycine C ne justifient probablement pas d'une obstination déraisonnable [19]. Les critères d'admission, d'intensité de réanimation doivent répondre à celles de tout autre patient d'oncohématologie en privilégiant le dialogue patient-oncologue-réanimateur [89].

Conclusions

Les syndromes de MAT peuvent compliquer l'évolution des cancers solides avec une incidence variable. Ils peuvent présenter, outre les signes cliniques et biologiques classiques, certaines particularités comme l'atteinte respiratoire préférentielle, la fibrinopénie ou l'érythromyélocytémie qui doivent alerter le clinicien vers la recherche de cancer lorsque ce dernier est non connu ou considéré en rémission. Ils

compliquent plus particulièrement les adénocarcinomes mucineux, généralement métastatiques avec atteinte médullaire. Il existe des « pièges » diagnostiques dont les présentations clinicobiologiques peuvent être confondues avec des syndromes de MAT comme certaines HTAP marastiques ou certains cancers disséminés avec atteinte médullaire qui ont un pronostic et une prise en charge différente des MAT. Le pronostic des syndromes de MAT associés au cancer est généralement péjoratif et principalement lié au terrain sous-jacent. La réponse aux thérapeutiques classiques est variable et il semble que la plus efficace soit l'introduction urgente de la chimiothérapie. Les syndromes de MAT peuvent également compliquer les traitements anticancéreux anciens comme la mitomycine C, les sels de platine ou les nouvelles thérapies, immunothérapies ou thérapies ciblées, dont les indications anticancéreuses se développent telles que l'IFN- α , les anti-angiogéniques ou les inhibiteurs de mTOR. Le pronostic de ces syndromes de MAT liés aux antinéoplasiques est variable, la relation dose cumulée-effet peut être présente pour certaines chimiothérapies mais n'est pas constante. L'effet n'est pas toujours réversible à l'arrêt des traitements en cause et la réponse à la plasmathérapie et aux EP est mauvaise. L'aggravation rapide avec l'apparition fréquente de défaillances d'organes nécessitant une suppléance adaptée impose une prise en charge en réanimation.

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

Références

- Moulinier C, Veyradier A, Rondeau E, Coppo P (2013) [Thrombotic microangiopathies]. *Rev Prat* 63:163–70
- Mc KD, Hassett A, Fennell RH Jr (1955) Renal capillary thrombosis in a postpartum patient with squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 5:341–47
- Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al (1979) Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 58:377–84
- Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, et al (1989) Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 7:781–9
- Howard MA, Williams LA, Terrell DR, et al (2006) Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 46:154–6
- Kreuter J, Winters JL (2012) Drug-associated thrombotic microangiopathies. *Semin Thromb Hemost* 38:839–44
- Muller S, Schutt P, Bojko P, et al (2005) Hemolytic uremic syndrome following prolonged gemcitabine therapy: report of four cases from a single institution. *Ann Hematol* 84:110–4
- Crouzet L, Edeline J, Le Du F, et al (2012) Haemolytic uremic syndrome and gemcitabine: jaundice is not always progression in cholangiocarcinoma. *Acta Oncol* 51:687–8
- Blot E, Marie I, Delastre O, et al (1999) [Thrombotic microangiopathy associated with cancer is an oncologic emergency: a case report]. *Rev Med Int* 20:448–9
- Regierer AC, Kuehnhardt D, Schulz CO, et al (2011) Breast Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Breast Care (Basel)* 6:441–5
- Sane DC, Streer NP, Owen J (2009) Myocardial necrosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and rationale for specific therapy. *Eur J Haematol* 82:83–92
- Sadler JE (2008) Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 112:11–8
- Blot E, Decaudin D, Veyradier A, et al (2002) Cancer-related thrombotic microangiopathy secondary to Von Willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Thromb Res* 106:127–30
- Veyradier A, Obert B, Houllier A, et al (2001) Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 98:1765–72
- Vesely SK, George JN, Lammle B, et al (2003) ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 102:60–8
- Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, Kubanek B (1973) Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. *Ann Intern Med* 79:368–75
- Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ (2011) Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 17:5858–66
- Lechner K, Obermeier HL (2012) Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 91:195–205
- Oberic L, Buffet M, Schwarzingler M, et al (2009) Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 14:769–79
- Alonso JV, Fonseca J, Lopera EL, et al (2011) A report of disseminated adenocarcinoma presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Rep* 3:e14
- Zaraa I, Maubec E, Valeyrie-Allanore L, et al (2007) [Haemolytic uremic syndrome and acute mesenteric ischemia caused by interferon-alpha-2b in the treatment of Kaposi's sarcoma in an AIDS patient]. *Ann Dermatol Venereol* 134:65–7
- Lee JL, Lee JH, Kim MK, et al (2004) A case of bone marrow necrosis with thrombotic thrombocytopenic purpura as a manifestation of occult colon cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34:476–80
- 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* 12:11–9
- von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF (1990) Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 66:587–92
- Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S (2009) Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 10:895–902
- Werner TL, Agarwal N, Carney HM, Rodgers GM (2007) Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol* 82:295–8
- George JN, Terrell DR, Vesely SK, et al (2012) Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med* 41:e177–88
- von Bubnoff N, Sandherr M, Schneller F, Peschel C (2000) Thrombotic thrombocytopenic purpura in metastatic carcinoma of the breast. *Am J Clin Oncol* 23:74–7
- Spoormans I, Altintas S, Van den Brande J, et al (2008) Purpura in a patient with disseminated breast cancer: a rapidly progressive cancer-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Oncol* 19:1204–7

30. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al (1984) Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 101:41–4
31. Medina PJ, Sipols JM, George JN (2001) Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8:286–93
32. Niu J, Mims MP (2012) Oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: case report and literature review. *J Clin Oncol* 30:e312–14
33. Lucchesi A, Carloni S, Cangini D, et al (2013) Acute oxaliplatin-induced thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and results from a cytofluorimetric assay of platelet fibrinogen receptor. *J Clin Oncol* 31:2061–2
34. Schippert C, Warm M, Blohmer JU, et al (2012) Mitomycin C in combination with vinorelbine in anthracycline- and/or taxane-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Onkologie* 35:500–4
35. Cantrell JE Jr., Phillips TM, Schein PS (1985) Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 3:723–34
36. Valavaara R, Nordman E (1985) Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 55:47–50
37. Jolivet J, Giroux L, Laurin S, et al (1983) Microangiopathic hemolytic anemia, renal failure, and noncardiogenic pulmonary edema: a chemotherapy-induced syndrome. *Cancer Treat Rep* 67:429–34
38. Larregain Fournier D, Arlet P, et al (1985) [Pneumo-renal syndrome with thrombotic microangiopathy after treatment with mitomycin]. *Presse Med* 14:842
39. Nagaya S, Wada H, Oka K, et al (1995) Hemostatic abnormalities and increased vascular endothelial cell markers in patients with red cell fragmentation syndrome induced by mitomycin C. *Am J Hematol* 50:237–43
40. Cattell V (1985) Mitomycin-induced hemolytic uremic kidney. An experimental model in the rat. *Am J Pathol* 121:88–95
41. Wu DC, Liu JM, Chen YM, et al (1997) Mitomycin-C induced hemolytic uremic syndrome: a case report and literature review. *Jpn J Clin Oncol* 27:115–8
42. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al (2013) Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 28:145–284
43. Shah G, Yamin H, Smith H (2013) Mitomycin-C-Induced TTP/HUS Treated Successfully with Rituximab: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol* 2013:130978
44. Zupancic M, Shah PC, Shah-Khan F (2007) Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol* 8:634–41
45. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al (2006) Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 21:3038–45
46. Gesto DS, Cerqueira NM, Fernandes PA, Ramos MJ (2012) Gemcitabine: a critical nucleoside for cancer therapy. *Curr Med Chem* 19:1076–87
47. Fung MC, Stornio AM, Nguyen B, et al (1999) A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 85:2023–32
48. De Smet D, Jochmans K, Neyns B (2008) Development of thrombotic thrombocytopenic purpura after a single dose of gemcitabine. *Ann Hematol* 87:495–6
49. Willemsen AE, van Herpen CM, Wesseling P, et al (2011) Fatal thrombotic microangiopathy after a single dose of gemcitabine as fourth-line palliative treatment for metastasized ductal breast carcinoma. *Acta Oncol* 50:462–5
50. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al (2004) Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 100:2664–70
51. Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD (2009) Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 71:130–9
52. Thomas JG, Sethi S, Norby SM (2011) Chronic thrombotic microangiopathy secondary to chemotherapy for urothelial carcinoma in a patient with a history of Wegener granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 57:799–802
53. Gore EM, Jones BS, Marques MB (2009) Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apher* 24:209–14
54. Gourley BL, Mesa H, Gupta P (2010) Rapid and complete resolution of chemotherapy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS) with rituximab. *Cancer Chemother Pharmacol* 65:1001–4
55. Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O (2007) Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 22:1481–2
56. den Deurwaarder ES, Desar IM, Steenberg EJ, et al (2012) Kidney injury during VEGF inhibitor therapy. *Neth J Med* 70:267–71
57. Vigneau C, Rioux-Leclercq N (2013) [Renal toxicity of anti-VEGF (corrected) targeted therapies]. *Nephrol Ther* 9:174–9
58. Izzedine H, Sene D, Hadoux J, et al (2011) Thrombotic microangiopathy related to anti-VEGF agents: intensive versus conservative treatment? *Ann Oncol* 22:487–90
59. Jhaveri KD, Flombaum CD, Kroog G, Glezerman IG (2011) Nephrotoxicities associated with the use of tyrosine kinase inhibitors: a single-center experience and review of the literature. *Nephron Clin Pract* 117:c312–19
60. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al (2008) VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 358:1129–36
61. Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, et al (2008) A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst* 100:283–4
62. Talpaz M, Hehlmann R, Quintas-Cardama A, et al (2013) Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 27:803–12
63. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al (2012) Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 62:309–35
64. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al (2013) Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int* 84:34–44
65. Kurschel E, Metz-Kurschel U, Niederle N, Aulbert E (1991) Investigations on the subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon alpha-2B in patients with myeloproliferative syndromes. *Ren Fail* 13:87–93
66. Stratta P, Canavese C, Dogliani M, et al (1993) Hemolytic-uremic syndrome during recombinant alpha-interferon treatment for hairy cell leukemia. *Ren Fail* 15:559–61
67. Zuber J, Martinez F, Droz D, et al (2002) Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 81:321–31
68. Honda K, Ando A, Endo M, et al (1997) Thrombotic microangiopathy associated with alpha-interferon therapy for chronic myelocytic leukemia. *Am J Kidney Dis* 30:123–30
69. Reid TJ 3rd, Lombardo FA, Redmond J 3rd, et al (1992) Digital vasculitis associated with interferon therapy. *Am J Med* 92:702–3

70. Naldi L, Locati F, Finazzi G, et al (1995) Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer* 75:2784–5
71. Furlan M (2000) von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 30:71–81
72. Sgonc R, Fuerhapter C, Boeck G, et al (1998) Induction of apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas by interferon-alpha. *Int Arch Allergy Immunol* 117:209–14
73. Olea T, Diaz-Mancebo R, Picazo ML, et al (2012) Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 5:97–100
74. Licciardello JT, Moake JL, Rudy CK, et al (1985) Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 42:296–300
75. Sheldon R, Slaughter D (1986) A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer* 58:1428–36
76. Canpolat C, Pearson P, Jaffe N (1994) Cisplatin-associated hemolytic uremic syndrome. *Cancer* 74:3059–62
77. Watson PR, Guthrie TH Jr., Caruana RJ (1989) Cisplatin-associated hemolytic-uremic syndrome. Successful treatment with a staphylococcal protein A column. *Cancer* 64:1400–3
78. Palmisano J, Agraharkar M, Kaplan AA (1998) Successful treatment of cisplatin-induced hemolytic uremic syndrome with therapeutic plasma exchange. *Am J Kidney Dis* 32:314–7
79. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al (2008) Tamsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 19:1387–92
80. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al (2012) Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 104:93–113
81. Iams W, Beckermann KE, Neff AT, et al (2013) Thrombotic microangiopathy during docetaxel, trastuzumab, and carboplatin chemotherapy for early-stage HER2+ breast cancer: a case report. *Med Oncol* 30:568
82. Bhadada SK, Bhansali A, Das S, et al (2009) Thrombotic thrombocytopenic purpura following zoledronic acid infusion with a fatal outcome. *BMJ Case Rep pii:bcr09.2008.0923*
83. Pene F, Vigneau C, Auburtin M, et al (2005) Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 31:71–8
84. Knobl P, Rintelen C, Kornek G, et al (1997) Plasma exchange for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23:44–50
85. Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, et al (2002) Adult haemolytic and uraemic syndrome: causes and prognostic factors in the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 17:1228–34
86. Darmon M, Azoulay E, Thiery G, et al (2006) Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med* 34:2127–33
87. Mariotte E, Blet A, Galicier L, et al (2013) Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med* 39:1272–81
88. Azoulay E, Mokart D, Pene F, et al (2013) Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium--A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol* 31:2810–8
89. Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al (2011) Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 1:5
90. Gordon LI, Kwaan HC (1999) Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 25:217–21
91. Saif MW, Xyla V, Makrilia N, et al (2009) Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine: rare but real. *Expert Opin Drug Saf* 8:257–60
92. Kwa M, Baumgartner R, Shavit L, et al (2012) Is renal thrombotic angiopathy an emerging problem in the treatment of ovarian cancer recurrences? *Oncologist* 17:1534–40
93. Fields SM, Lindley CM (1989) Thrombotic microangiopathy associated with chemotherapy: case report and review of the literature. *DICP* 23:582–8
94. Byrnes JJ, Baquerizo H, Gonzalez M, Hensely GT (1986) Thrombotic thrombocytopenic purpura subsequent to acute myelogenous leukemia chemotherapy. *Am J Hematol* 21:299–304
95. Van Cutsem E, Khayat D, Verslype C, et al (2013) Phase I dose-escalation study of intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 49:17–24