

Revue Médicale Suisse

Syndrome hémolytique et urémique suite à un traitement de gemcitabine

Auteur : V. Bourquin A. Guinand C. Haenni M. Giovannini D. Delouche S. Dettwiler S. Moll

Numéro : 3154
Sujet: Néphrologie

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez l'enfant est associé classiquement à des diarrhées en relation avec la production d'une vérotoxine. Le SHU peut survenir chez les patients oncologiques, soit lié au cancer, soit comme complication du traitement cytostatique. Le clinicien doit être familier avec la triade du SHU (anémie hémolytique microangiopathique, thrombocytopénie et insuffisance rénale aiguë) et la rechercher activement chez un patient oncologique. Le traitement est essentiellement empirique et associe des échanges plasmatiques, un contrôle de la tension artérielle, le contrôle hydro-électrolytique, avec au besoin un soutien dialytique et l'abstention de toute transfusion. Plus le diagnostic est posé rapidement et plus les complications, potentiellement mortelles, liées au SHU peuvent être évitées.

introduction

Le syndrome hémolytique et urémique se présente généralement sous la forme d'une triade classique comprenant une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie et une insuffisance rénale aiguë.¹⁻⁶

L'anémie est généralement sévère avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/l dans 99% des cas, et inférieur à 65 g/l dans 40% des cas. La lactico-déshydrogénase (LDH) est augmentée de façon importante et témoigne non seulement de l'hémolyse, mais également de l'ischémie tissulaire. L'hyperbilirubinémie (principalement non conjuguée), la réticulocytose, l'hémoglobine libre et un taux effondré d'haptoglobine sont des indicateurs additionnels non spécifiques de la destruction et de la production accélérées des érythrocytes. Enfin, la détection d'hématies fragmentées (schistocytes) sur le frottis sanguin périphérique et un test de Coombs négatif sont nécessaires pour confirmer la nature microangiopathique de l'hémolyse.

La thrombocytopénie, présente dans la grande majorité des cas, est également sévère, avec généralement un compte plaquettaire inférieur à 60 g/l. La survie des plaquettes est diminuée, témoignant d'une destruction augmentée dans la circulation.

L'insuffisance rénale aiguë avec oligurie, voire anurie, est provoquée par la formation de microthrombi au niveau de la lumière vasculaire des artéioles et des glomérules et s'accompagne d'une hypertension artérielle.

Il existe deux types étiologiques de SHU. Le premier, fréquent, principalement observé dans la population pédiatrique, se manifestant par des diarrhées, est associé à une vérotoxine, en relation dans 70% des cas avec une infection à E. coli du sérotype O157 : H7. Le second, non lié à une vérotoxine, moins fréquent, ne représentant que 5-10% de tous les cas, peut être familial ou sporadique. La forme familiale est associée à des anomalies génétiques de protéines régulatrices du complément (facteur H, MCP :

monocyte chemoattractant protein, facteur I). La forme sporadique est associée à de nombreux facteurs déclenchants identifiés dont des infections bactériennes non entériques (dont *Streptococcus pneumoniae*), des virus (dont VIH), la grossesse, le post-partum, ou peut survenir dans le cadre d'une maladie systémique (sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides), d'une transplantation, d'une néoplasie (dont l'adénocarcinome de l'estomac) ou suite à différents traitements médicamenteux.

Les catégories de médicaments les plus fréquemment rapportées comme pouvant induire un SHU comprennent des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, OKT3 : muromonabum-CD3, quinidine), des antiagrégants plaquettaires (ticlopidine et clopidogrel) et des cytostatiques (mitomycine-C, cisplatine, bléomycine), dont la gemcitabine.

La gemcitabine, un analogue de la pyrimidine, est un cytostatique du groupe des antimétabolites provoquant une apoptose après incorporation dans l'ADN. Du fait de son large spectre d'activité, la gemcitabine est administrée dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules, le carcinome de la vessie, le carcinome mammaire et dans le carcinome ovarien. Sa bonne tolérance permet de l'utiliser chez des patients dont l'état général est dégradé. Ses principaux effets secondaires sont une anémie, une thrombocytopénie centrale, un syndrome pseudogrippal, et plus rarement, un SHU.

présentation de cas

Il s'agit d'une patiente de 57 ans, connue pour une BPCO sur tabagisme et une hypothyroïdie, qui présente en juillet 2004 un adénocarcinome papillaire séreux ovarien avancé (FIGO IV). Une chirurgie extensive, suivie d'une première chimiothérapie par paclitaxel et carboplatine (août 2004-janvier 2005), permet une rémission radiologique et biologique complète. En septembre 2005, une récurrence, sous forme d'ascite avec carcinose péritonéale motive une deuxième chimiothérapie associant gemcitabine (600 mg/m², soit 1 g/cure) et carboplatine. En février 2006, après six cures bien supportées, le traitement est consolidé par trois cures supplémentaires en raison d'une rémission biologique partielle. La rémission radiologique est quant à elle, complète. La créatinine est alors de 101 µmol/l soit une clairance de la créatinine selon MDRD (modification of the diet in renal disease) de 52 ml/min/1,73 m².

Première hospitalisation

En mars 2006, soit une semaine après la huitième cure de chimiothérapie, la patiente présente une épistaxis importante. Une pancytopénie (hémoglobine : 84 g/l thrombocytes : 8 g/l neutrophiles : 0,6 g/l) ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë (créatinine sérique : 139 µmol/l) et une hypertension artérielle nouvelle (150/90 mmHg) sont mises en évidence. La pancytopénie est attribuée à la chimiothérapie, et l'insuffisance rénale aiguë, non corrigée après hydratation, à une cause post-rénale, au vu de la discrète dilatation du système pyélocaliciel mise en évidence sur l'échographie rénale.

Un soutien transfusionnel est alors instauré en raison du saignement actif. L'hypertension artérielle (HTA) s'aggrave de manière importante (250/130 mmHg) durant le séjour, et est expliquée par une surcharge volémique (nombreuses transfusions et perfusions hydrosodées). L'HTA est partiellement corrigée par un traitement associant diurétiques, bêtabloquants et anticalciques. Après dix jours d'hospitalisation, la patiente qui ne présente plus de saignement, rentre à domicile avec une correction partielle de la pancytopénie, une créatinine de 208 µmol/l et une tension artérielle de 160/90 mmHg.

Seconde hospitalisation

Dix jours après sa sortie, la patiente est réhospitalisée en raison d'une baisse de l'état général. A l'examen clinique, la tension artérielle est de 160/90 mmHg, de discrets râles aux deux bases pulmonaires ainsi que des œdèmes des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux sont notés. Une progression de la tumeur ovarienne est activement recherchée par une échographie abdominale, puis par une IRM. Ces examens ne montrent ni de récurrence locale, ni ne retrouvent la dilatation du système pyélocaliciel.

Le bilan biologique met en évidence une anémie hémolytique (hémoglobine : 75 g/l) avec la présence de schistocytes, ainsi qu'une thrombocytopénie (104 g/l), un taux de LDH augmenté (896 U/l) et un taux d'haptoglobine effondré (< 0,19 g/l). Le test de Coombs est négatif. La créatinine sérique est de 286 µmol/l (clairance de la créatinine mesurée : 22 ml/min). Des perturbations électrolytiques (potassium : 5,7 mmol/l) et une acidose métabolique (bicarbonate : 17,4 mmol/l) sont notées. L'examen urinaire met en évidence une protéinurie de 3,6 g/24 h et la présence de quelques érythrocytes non glomérulaires. Le diagnostic de microangiopathie thrombotique sur gemcitabine est suspecté et une biopsie rénale est réalisée.

biopsie rénale

L'examen histopathologique de la biopsie rénale montre une ischémie des dix glomérules dénombrés, avec collapse du flocculus et plissement des membranes basales périphériques (figure 1A). Ces dernières sont également dédoublées, dédoublement mieux appréciable à la coloration argentique (figures 1C et D). Les cellules endothéliales sont par endroit activées, comblant parfois la lumière capillaire glomérulaire. Les podocytes sont souvent hypertrophiques. Les lésions artériolaires se caractérisent également par une activation de leurs cellules endothéliales, et l'on note, dans certaines d'entre elles, un épaississement sous-intimal par un matériel d'aspect mucoïde. La lumière d'une de ces artéioles est oblitérée par un matériel protéique, sans cependant la mise en évidence d'un thrombus fibrineux (figure 1B). D'autres artéioles montrent une lamellation concentrique de leur paroi, avec image dite «en pelure d'oignon». Les tubes présentent des altérations diffuses de leurs cellules épithéliales, caractérisées par une vacuolisation grossière intracytoplasmique, un aplatissement, voire un détachement avec dénudation de leur membrane basale. Une fibrose interstitielle diffuse légère est notée, associée à une atrophie tubulaire débutante. L'examen par immunofluorescence ne met en évidence aucun dépôt de complexes immuns glomérulaires. L'examen en microscopie électronique confirme l'altération des membranes basales périphériques glomérulaires, caractérisée par un épaississement de la lamina rara interna associé à une néoformation membranaire, donnant un aspect en double contour (figures 2A et 2B). Le diagnostic de microangiopathie thrombotique, de stade aigu et subaigu, avec atteinte glomérulaire et artériolaire, est donc retenu.

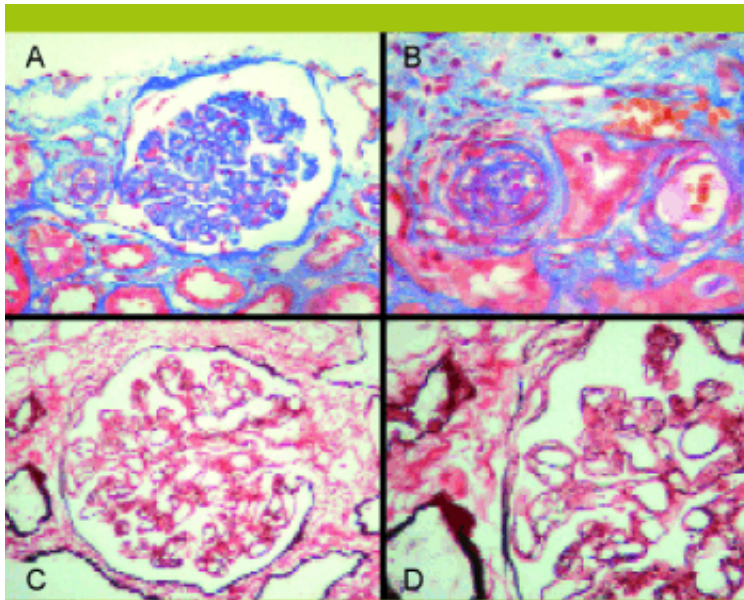


Figure 1. Microscopie optique

A. On note un important collapse glomérulaire, caractérisé par un plissement des membranes basales glomérulaires. L'artériole présente une paroi épaissie ; l'interstice est légèrement fibrosé et les tubes ont un épithélium aplati. Trichrome, x200. B. La lumière artériolaire est oblitérée par un matériel protéinique et sa paroi musculaire est épaissie. Trichrome, x400. C et D. Les membranes basales glomérulaires sont légèrement plissées mais également épaissies et dédoublées. Coloration argentique, x200 et x400.

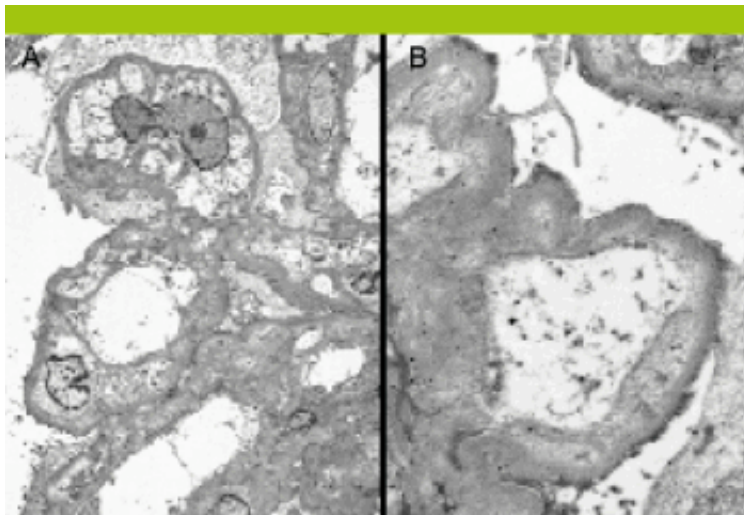


Figure 2. Microscopie électronique

A. La microscopie électronique confirme le collapse glomérulaire et le dédoublement des membranes basales glomérulaires. On note une turgescence des cellules endothéliales, qui comblent certaines anses capillaires, un épaississement de la lamina rara interna avec néo-formation de membrane. x2200. B. Au fort grossissement, dans l'espace sous-endothélial, la présence de matériel osmiophile clair, légèrement granulaire sans mise en évidence de dépôts osmiophiles denses. x6600.

évolution clinique

Un traitement associant échanges plasmatiques (10 séances), hémodiafiltration transitoire et trithérapie antihypertensive (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique, bêtabloquant) est instauré. Une amélioration clinique (disparition des symptômes urémiques, perte pondérale de 8 kg et amélioration du profil tensionnel) est observée. Biologiquement, l'anémie se corrige avec toutefois persistance d'une réticulocytose et présence de quelques schistocytes. Les plaquettes, initialement très basses, se sont déjà normalisées avant les échanges plasmatiques. L'insuffisance rénale

ne se corrige que partiellement, la créatinine sérique se stabilisant autour de 200 $\mu\text{mol/l}$ après une valeur maximale de 428 $\mu\text{mol/l}$.

La patiente rentre à domicile après un séjour hospitalier d'environ un mois. La fonction rénale reste stable durant les mois suivants, avec une légère amélioration (créatinine sérique : 130 $\mu\text{mol/l}$), huit mois après l'épisode aigu.

discussion

Historique

Le SHU est une pathologie systémique sérieuse, potentiellement mortelle qui a été rapportée pour la première fois en 1955 par Gasser et coll. chez des enfants suisses après une infection gastro-intestinale.⁷ Le premier cas de SHU associé à une néoplasie a été décrit sept ans plus tard par Brain et coll. chez un patient avec un carcinome disséminé.⁸ En 1979, Krauss et coll. rapportent un cas de SHU chez un patient traité par mitomycine-C et 5-fluorouracil pour un carcinome gastrique.⁹

Outre la néoplasie sous-jacente, il est maintenant établi que différents facteurs déclenchants, peuvent précipiter un SHU, dont les cytostatiques avec, classiquement, la mitomycine-C, le 5-fluorouracil, la bléomycine et le cisplatine.¹⁰⁻¹⁴

En 1994, Casper et coll. établissent pour la première fois un lien entre SHU et gemcitabine durant une étude de phase II chez des patients traités pour un adénocarcinome du pancréas.¹⁵ Depuis cette date, 35 cas cliniquement documentés de SHU induits par gemcitabine ont été rapportés dans la littérature.¹⁶ A noter que Walter et coll. ont identifié 26 cas de SHU chez des patients traités par gemcitabine, dont deux cas seulement chez des patientes traitées pour un cancer ovarien.¹⁷

Incidence

L'incidence des SHU induits par cancers ou chimiothérapies est de 2,6 à 13% selon les séries.^{14,18} Celle du SHU induit par gemcitabine est relativement rare, et varie selon les données rapportées dans la littérature de 0,015 à 2,2%.^{16,18-20} Ainsi, elle est de 0,015% (12 sur 78 854 patients) selon Fung et coll. dans une revue commandée par la firme Lilly, de 0,31% (8 sur 2586 patients) dans le service oncologique de Boston (Humphreys et coll.) et monte jusqu'à 2,2% lorsqu'un dépistage clinique et biologique systématique du SHU est entrepris (3 cas de SHU rapportés par Desramé et coll. chez 136 patients traités par gemcitabine).

Durée du traitement et dose cumulative

Le délai d'apparition du SHU après le début du traitement de gemcitabine est variable, allant de quelques jours à plusieurs mois, voire survenant après l'arrêt du traitement cytostatique. Ainsi, un cas de survenue retardée, soit huit semaines après l'arrêt de la chimiothérapie, a été rapporté.²¹

La dose cumulative reçue lors de l'apparition du SHU est également variable, allant de 2450 mg/m^2 jusqu'à 48 000 mg/m^2 , avec une médiane de 20 000 mg/m^2 .¹⁸

Notre patiente a été traitée durant six mois et a reçu un total de 8 g de gemcitabine.

Etiologie

Le mécanisme physiopathologique de la microangiopathie thrombotique (MAT) induite par la gemcitabine reste incomplètement compris. Une lésion des cellules endothéliales des capillaires glomérulaires et des artérioles rénales par la toxicité médicamenteuse directe est probable. L'exposition du sous-endothélium provoque une adhésion et une agrégation des plaquettes, une augmentation du facteur tissulaire qui se lie au facteur VII avec activation et génération de thrombine qui aboutit à la formation des polymères de fibrine responsables de la fragmentation des hématies et de l'insuffisance rénale. Cette atteinte se traduit morphologiquement sur la biopsie rénale par une microangiopathie thrombotique prédominante sur les capillaires glomérulaires et les artérioles, avec thrombi fibrineux, lésions des cellules endothéliales et parfois nécrose, et ultérieurement, épaissement des membranes basales glomérulaires et des parois artériolaires.^{1,4}

Diagnostic

Il peut être difficile de faire la différence entre un SHU associé à la néoplasie sous-jacente et un SHU induit par la chimiothérapie. Une revue de la littérature suggère que le SHU associé à un cancer survient plutôt lors d'une néoplasie mal contrôlée et/ou métastatique, alors que le SHU induit par la chimiothérapie est plus commun dans une phase de moindre activité de la maladie ou en période de rémission. Cependant, cette distinction n'est pas toujours claire.^{13,14}

Le diagnostic peut également être rendu difficile si le clinicien n'est pas familier avec cette complication et ne la recherche pas activement. En effet, une dépression médullaire est fréquente après une chimiothérapie et peut être la cause d'une anémie, ainsi que d'une thrombocytopenie. Une insuffisance rénale aiguë prérénale est également fréquente chez ces patients souvent âgés avec des comorbidités telles que hypertension, diabète ou maladie vasculaire, s'alimentant mal, souvent cachectiques en raison de la pathologie sous-jacente, avec parfois un troisième secteur sous forme d'ascite...

Il faut donc toujours suspecter un SHU chez un patient développant une insuffisance rénale en présence d'une dépression médullaire. On recherchera alors des signes d'anémie hémolytique microangiopathique (schistocytes, LDH élevée et haptoglobine effondrée). Il faut également être attentif à une hypertension artérielle nouvelle ou s'aggravant sous traitement de gemcitabine. Aussi, plusieurs auteurs proposent chez tout patient recevant de la gemcitabine pour plus de trois mois, un contrôle mensuel de la créatinine, de la formule sanguine avec recherche de schistocytes ou un compte réticulocytaire²² et un dosage de l'haptoglobine, en plus de la mesure de la pression artérielle.^{17,19,21,23-28}

Dans le cas clinique rapporté ici, le diagnostic de SHU a été retardé en raison de la mise en avant d'explications alternatives plus fréquentes, à savoir pancytopenie dans le cadre du traitement cytostatique et insuffisance rénale aiguë postrénale dans le cadre d'une progression tumorale.

Traitement et évolution

Le diagnostic est d'autant plus important que la mortalité liée au SHU associé à la chimiothérapie est élevée, variant entre 50 et 70% selon les études.^{13,18} La mortalité précoce est directement liée aux complications du SHU, en particulier à l'insuffisance rénale sévère et à l'œdème aigu du poumon (OAP). Le développement d'un OAP est d'ailleurs de très mauvais pronostic. Il est à noter que la plupart des patients qui décèdent précocement n'ont généralement pas d'évidence de tumeur résiduelle.

Le pronostic semble meilleur si l'agent potentiellement responsable est rapidement arrêté. Ainsi, l'arrêt de la chimiothérapie et le contrôle rigoureux de la pression artérielle par l'utilisation préférentielle d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II sont les deux premières mesures

thérapeutiques à mettre en œuvre. L'association de plusieurs classes de médicaments hypotenseurs est cependant souvent nécessaire. Dans les formes de gravité modérée, ces mesures peuvent permettre une guérison du SHU.^{16,23,24,29-31}

Une admission aux soins intensifs est indiquée si l'insuffisance rénale est sévère et s'accompagne de troubles hydro-électrolytiques avec OAP. Un soutien par hémodiafiltration est alors souvent nécessaire.

Il n'y a pas de traitement spécifique du SHU associé à la chimiothérapie. Les modalités thérapeutiques appliquées aux autres cas de microangiopathie thrombotique, qu'elles qu'en soient leurs causes, sont utilisées de façon empirique.³² Ainsi, les échanges plasmatiques ou la perfusion de plasmas frais congelés, si les échanges ne sont pas disponibles peuvent corriger les anomalies hématologiques en augmentant les plaquettes et en stabilisant l'hémoglobine.^{4,16,20,22,25-27,30,33-35} Ce traitement est pragmatique, les bases physiopathologiques n'en sont pas clairement définies. Malheureusement, si ce traitement est instauré tardivement, alors que les lésions rénales sont déjà irréversibles, il restera inefficace, et l'insuffisance rénale persistera.

L'efficacité des échanges plasmatiques est difficile à établir du fait du faible nombre de cas (petites séries, étude contrôlée non réalisable) et de l'hétérogénéité des patients (la plupart des patients étant traités avec une combinaison des différentes thérapeutiques et le traitement étant instauré à des stades différents de SHU).

Les antiagrégants plaquettaires et les corticoïdes sont souvent prescrits, leur efficacité n'est cependant pas démontrée.^{25,30,33,36-39}

Les transfusions de plaquettes et d'érythrocytes sont à proscrire, en dehors d'un événement hémorragique grave, celles-ci pouvant même potentiellement aggraver le SHU.⁴⁰

Enfin, la sévérité du pronostic de la maladie néoplasique amène à s'interroger sur la possibilité de réintroduire la gemcitabine au décours d'un SHU guéri. Dans les cas rapportés où cela a été tenté, on observe des récives précoces dans plus de la moitié des cas.^{17,22,24,28,30} La réintroduction de la gemcitabine n'est donc pas recommandée. Le développement d'un SHU après gemcitabine ne contre-indique pas, par contre, l'introduction d'un autre traitement cytostatique.

Peu de patients récupèrent totalement du SHU. Ainsi, même si une amélioration partielle, voire complète de la pathologie hématologique est observée, ces patients gardent une insuffisance rénale chronique, voire terminale nécessitant un soutien dialytique chronique.

Dans le cas clinique présenté ici, les transfusions d'érythrocytes et de thrombocytes administrées en raison d'un saignement actif ont probablement aggravé le SHU. Trois classes d'hypotenseurs ont été nécessaires pour contrôler la tension artérielle, de même qu'un soutien dialytique transitoire pour corriger les troubles hydro-électrolytiques. Finalement, une fois le diagnostic de SHU posé, les échanges plasmatiques ont permis de stabiliser la situation. Notre patiente qui a récupéré au niveau hématologique, garde malheureusement une insuffisance rénale de stade 3, huit mois après le SHU.

conclusion

Nous avons discuté ici du cas d'une patiente souffrant d'un adénocarcinome ovarien avancé ayant présenté un SHU induit par la gemcitabine. Ce cas nous a permis de discuter les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques du SHU induit par la chimiothérapie et en particulier par la gemcitabine. Nous aimerions conclure en soulignant quatre points qui nous semblent importants dans le suivi d'un patient oncologique :

1. la mise en évidence d'une hypertension artérielle nouvelle ou acutisée, chez un patient

oncologique doit faire rechercher un SHU.

2. De même, devant une anémie, une thrombocytopénie ou une insuffisance rénale aiguë, il ne faut pas se contenter de l'explication rassurante des effets secondaires classiques des cytostatiques. Il faut avant cela exclure activement un SHU.

3. Plus le diagnostic est posé rapidement, plus les chances de récupération sont grandes.

4. Le SHU aigu et potentiellement mortel peut être contrôlé par une prise en charge adéquate, qui reste cependant, essentiellement empirique.

Bibliographie : 1 * Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035-50. 2 Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600. 3 Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathie : Differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *Mt Sinai J Med* 2005;72:166-75. 4 Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60: 831-46. 5 Clivaz F, Binet I. La microangiopathie thrombotique : aspects rénaux et étiopathogéniques. *Med Hyg* 2002; 60:511-6. 6 Razzaq S. Hemolytic uremic syndrome : An emerging health risk. *Am Fam Physician* 2006;74:991-6. 7 Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome : Bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85:905-9. 8 Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO. Microangiopathic haemolytic anaemia : The possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol* 1962;8:358-74. 9 Krauss S, Sonoda T, Solomon A. Treatment of advanced gastrointestinal cancer with 5-fluorouracil and mitomycin C. *Cancer* 1979;43:1598-603. 10 Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment : An update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151-61. 11 Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001;8:286-93. 12 Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:217-21. 13 Murgu AJ. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24:161-77. 14 Gordon LI, Kwaan HC. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:140-7. 15 Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluoro-deoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29-34. 16 * Desrame J, Duvic C, Bredin C, et al. Hemolytic uremic syndrome as a complication of gemcitabine treatment : Report of six cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2005;26:179-88. 17 Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;40:E16. 18 Hacking D. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999;85:2023-32. 19 Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004;100:2664-70. 20 Muller S, Schutt P, Bojko P, et al. Hemolytic uremic syndrome following prolonged gemcitabine therapy : Report of four cases from a single institution. *Ann Hematol* 2005;84:110-4. 21 Choi M, Woywodt A, Gobel U, Schneider W, Ketzritz R. Haemolytic uremic syndrome after gemcitabine treatment for pancreatic carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2523-4. 22 Serke S, Riess H, Oettle H, Huhn D. Elevated reticulocyte count – a clue to the diagnosis of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) associated with gemcitabine therapy for metastatic duodenal papillary carcinoma : A case report. *Br J Cancer* 1999;79:1519-21. 23 Teixeira L, Debourdeau P, Zammit C, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *Presse Med* 2002;31:740-2. 24 Dilhuydy MS, Delclaux C, Pariente A, De Precigout V, Aparicio M. Hemolytic-uremic syndrome complicating a long-term treatment with gemcitabine. Report of a case and review of the literature. *Rev Med Interne* 2002;23:189-92. 25 Pfister C. Hemolytic uremic syndrome following prolonged gemcitabine therapy : Report of four cases from a single institution. (Muller S, Schutt P, Bojko P, Nowrousian MR, Hense J, Seeber S, Moritz T. *Ann Hematol* 2005;84:110-4.) *Ann Hematol* 2005;84:621-2. 26 Gross M, Hiesse C, Kriaa F, Goldwasser F. Severe hemolytic uremic syndrome in an advanced ovarian cancer patient treated with carboplatin and gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1999;10:533-6. 27 Lewin SN, Mutch DG, Whitcomb BP, Liapis H, Herzog TJ. Three cases of hemolytic uremic syndrome in ovarian cancer patients treated with combination gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol* 2005;97:228-33. 28 Desrame J, Duvic C, Bechade D, et al. Is the frequency of hemolytic uremic syndrome as a complication of gemcitabine underestimated ? The role of systematic screening. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:332-4. 29 Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer : A phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12:1535-40. 30 Flombaum CD, Mouradian JA, Casper ES, Erlanson RA, Benedetti F. Thrombotic microangiopathy as a complication of long-term therapy with gemcitabine. *Am J Kidney Dis* 1999;33:555-62. 31 Citarrella P, Gebbia V, Teresi M, et al. Hemolytic uremic syndrome after chemotherapy with gemcitabine and taxotere : A case report. *Anticancer Res* 2002;22: 1183-5. 32 * George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-9. 33 Brodowicz T, Breiteneder S, Wiltshcke C, Zielinski CC. Gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome : A case report. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1895-6. 34 Nackaerts K, Daenen M, Vansteenkiste J, et al. Hemolytic-uremic syndrome caused by gemcitabine. *Ann Oncol* 1998;9:1355. 35 Saif MW, McGee PJ. Hemolytic-uremic syndrome associated with gemcitabine : A case report and review of literature. *Jop* 2005;6:369-74. 36 Lhotta K, Kuhr T, Rumpelt HJ, et al. Thrombotic microangiopathy with renal failure in two patients undergoing gemcitabine chemotherapy. *Am J Nephrol* 1999;19:590-3. 37 Ruiz I, Del Valle J, Gomez A. Gemcitabine and haemolytic-uraemic syndrome. *Ann Oncol* 2004;15:1575-6. 38 Chow S, Roscoe J, Cattran DC. Plasmapheresis and antiplatelet agents in the treatment of the hemolytic uremic syndrome secondary to mitomycin. *Am J Kidney Dis* 1986;7:407-12. 39 Eckel F, Lersch C, Erdmann J, Schmidt B, Schulte-Frohlinde E. A 42-year-old patient with the hemolytic-uremic syndrome under gemcitabine therapy for an adenocarcinoma of the liver. The hemolytic-uremic syndrome and gemcitabine. *Z Gastroenterol* 2000;38:593-6. 40 Gordon LI, Kwaan HC, Rossi EC. Deleterious effects of platelet transfusions and recovery thrombocytosis in patients with thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24 :194-201. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32848