



Microangiopathies thrombotiques :

Nouveaux traitements et méthodes diagnostiques :
particularités de la prise en charge chez la femme

ASPECTS BIOLOGIQUES

3^{ème} journée Rhônalpine
Femmes et Hémostase
26 juin 2024

Dr Emilie Jouselme
Laboratoire d'Hématologie
Hospices Civils de Lyon

Microangiopathies thrombotiques et grossesse

✓ La grossesse et le péri-partum sont associés à un risque plus élevé de développer une MAT

- Endothélium susceptible aux agressions
- Modification de l'hémostase au cours de la grossesse
- Activation du système du complément

- Mauvaise circulation placentaire
- Mutation génétique prédisposant

} Favorise le développement de MAT

Diagnostic clinico-biologique initial de la MAT

- Thrombopénie : **Plaquettes <100 G/L**

A différencier de la thrombopénie gestationnelle physiologique chez la femme enceinte

- Thrombopénie :
 - Plaquettes < 150 G/L : 6-12%
 - Plaquettes < 100 G/L : 1%
- Thrombopénie gestationnelle (TG): à partir du 5^{ème} mois
 - 1^{ère} cause de thrombopénie chez la femme enceinte
 - Pas de complications hémorragiques
 - Causes physiologiques :
 - Hémodilution
 - Activation et destruction physiologique des plaquettes
- Evaluation de la thrombopénie :
 - Plaquettes <80 G/L : rechercher une autre cause que la TG
 - Plaquettes <50G/L : TG exclue

Thrombopénie spécifique en contexte obstétrical	
<i>Thrombopénie isolée</i>	
Thrombopénie gestationnelle	70-80 %
<i>Thrombopénie non isolée</i>	
Prééclampsie	15-20 %
HELLP syndrome	< 1 %
Stéatose aiguë gravidique	< 1 %
Thrombopénie non spécifique de la grossesse	
<i>Thrombopénie isolée</i>	
PTI idiopathique	1-4 %
Thrombopénie iatrogène	< 1 %
Maladie de Willebrand de type 2B	< 1 %
Thrombopénie congénitale	< 1 %
<i>Thrombopénie non isolée</i>	
PTT/SHU	< 1 %
Lupus érythémateux systémique	< 1 %
Syndrome des antiphospholipides	< 1 %
Infection virale	< 1 %
Affection hématologique d'origine médullaire	< 1 %
Carence nutritionnelle	< 1 %
Séquestration splénique	< 1 %

Diagnostic clinico-biologique initial de la MAT

- Anémie : **Hémoglobine <100 g/L**

A différencier de l'anémie gestationnelle physiologique chez la femme enceinte

- Anémie :
 - Hb < 110 g/L
 - Anomalie biologique la plus fréquemment rencontrée chez la femme enceinte
 - Cause physiologique : hémodilution
 - Augmentation du volume plasmatique plus importante que la masse globulaire
 - Causes pathologique :
 - Carence en fer : 75%
 - Carence en vitamine B9
 - Inflammation
 - Association de causes

Diagnostic clinico-biologique initial de la MAT

- Hémolyse :

- ✓ ↗ LDH (1.5 fois la normale)

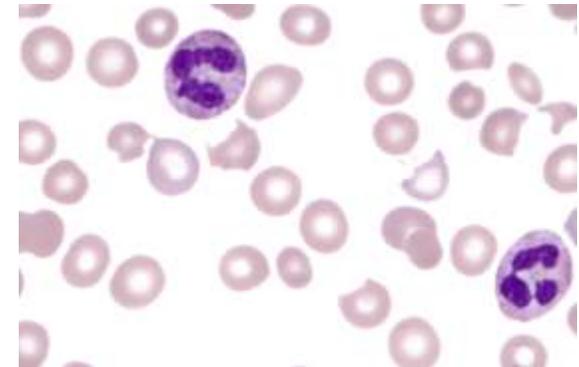
- ✓ ↘ Haptoglobine (indétectable)

- ✓ Schizocytes :

- Hémolyse mécanique
 - Découverte parfois tardive et nécessite une expertise pour la lecture du frottis sanguin
 - Seuil de positivité : 1%

- ✓ Bilirubine libre élevée

- ✓ Test de Coombs : négatif car anémie hémolytique non auto-immune (mais parfois positif...)



Diagnostic clinico-biologique initial de la MAT

- Tests complémentaires de 1^{ère} intention :
 - ✓ Bilan de coagulation (TP, TCA) : normal
 - Eliminer un phénomène de consommation
 - ✓ Evaluation des dysfonctions d'organes
 - Atteinte cardiaque : Troponine
 - Atteinte rénale : Urée, Créatinémie, protéinurie, créatinurie, cytologie urinaire
 - Atteinte hépatique : ASAT ALAT GGT BiliT

Scores clinico-biologiques



✓ Deux scores publiés :

- French score
- Plasmic score

✓ Non validés :

- Femme enceinte
- <18 ans
- Sepsis

	FRENCH SCORE : 3 items	PLASMIC SCORE : 7 items
	Prérequis : Présence d'un MAT biologique (Anémie hémolytique avec thrombopénie) 1 point par item présent	
	Score 1 : probabilité faible Dès 2 items : probabilité forte	Score 1-4 : probabilité faible Score 5 : probabilité moyenne Score 6-7 : probabilité forte
	Taux de plaquettes (<30 G/L) Créatinémie (<2.2 mg/dL (<200 µmol/L)) Positivité des ANA	Présence d'un antécédent de greffe Existence d'un cancer actif (<1 an), Taux de plaquettes (<30 G/L), Créatinémie (<2.0 mg/dL (<176 µmol/L)) Vitesse globulaire Moyenne (VGM < 90 fL), International Normalized Ratio (INR<1.5), Marqueur d'hémolyse (Réticulocytes > 2,5% ou haptoglobine émondée ou Bilirubine libre > 2.0 mg/L (>34 µmol/L))
VPN (%) Score faible	93.3	98
VPP (%) Score fort	98.7	72

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

MAT objectivée

Plaquettes, Hémoglobine, LDH, Haptoglobine

Bilan spécifique Pré-
Eclampsie/Eclampsie/HELLP

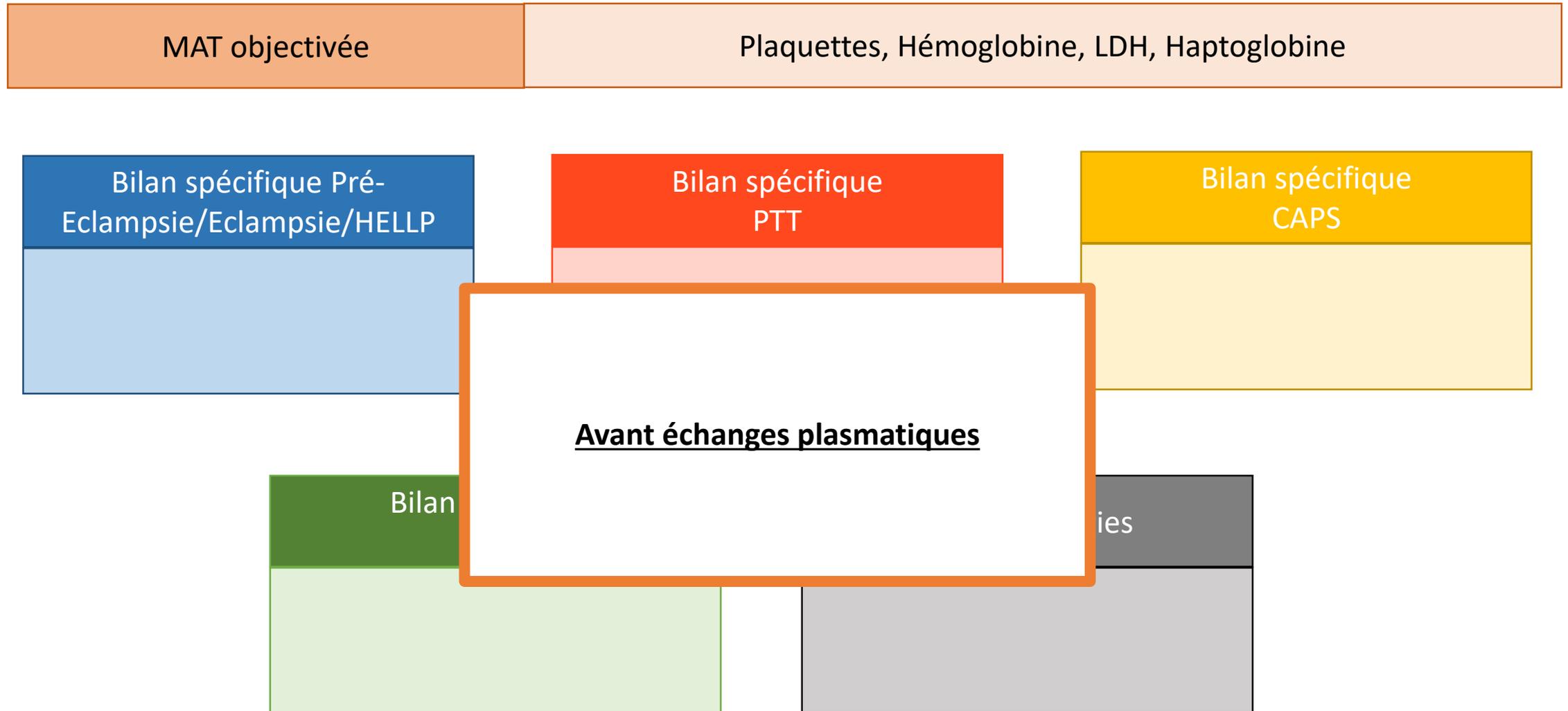
Bilan spécifique
PTT

Bilan spécifique
CAPS

Bilan spécifique
SHU

Autre étiologies

Démarche diagnostique chez la femme enceinte



Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique Pré-
éclampsie/Eclampsie/HELLP

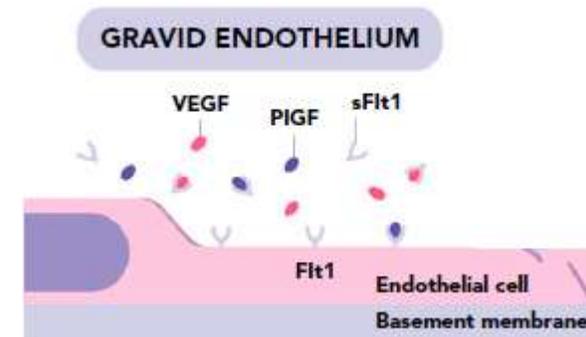
Rapport sFlt-1/PlGF

- ✓ **Pré-éclampsie** : Définition en France :
 - HTA de novo après 20 SA :
 - TAS ≥ 140 et/ou TAD ≥ 90 mmHg,
 - Consécutif, à 4 heures d'intervalle
 - Protéinurie $\geq 0,3$ g/24 h
- ✓ Complications :
 - **Eclampsie**
 - **HELLP** (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets count) (5-20% de PE)
 - Plaquette < 100 G/L
 - Cytolyse hépatique : ASAT > 70 UI/L
 - Hémolyse
 - Bilirubinémie totale > 12 mg/L
 - LDH > 600 UI/L
 - Présence de schizocytes

sFlt-1 Récepteur soluble du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
PlGF : Placental Growth Factor

Rapport sFlt-1/PlGF	Suspicion PE	Diagnostic PE
Avant 34 SA	38	85
Après 34 SA	38	110

Harald Zeisler et al, N Engl J Med 2016;374:13-22
Verloren S et al. Hypertension. 2014 Feb;63(2):346-52



Fakhouri F et al. Blood. 2020 Nov 5;136(19):2103-2117

Récupération en post-partum après extraction fœtale

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique CAPS

Recherche ACC

- ✓ **CAPS** (Catastrophic antiphospholipid syndrome) : définition = 4 critères

Critères de classification

Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus

Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine

Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu

Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anti-cardiolipine)

Asherson RA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4

Recherche anticoagulant circulant de type lupique

Tests coagulométriques basés sur la dépendance aux PL

Recherche anti-cardiolipine

IgG ou IgM

Tests immunologiques : ELISA ou chimiluminescence

Recherche anti-B2Gp1

IgG ou IgM

Tests immunologiques : ELISA ou chimiluminescence

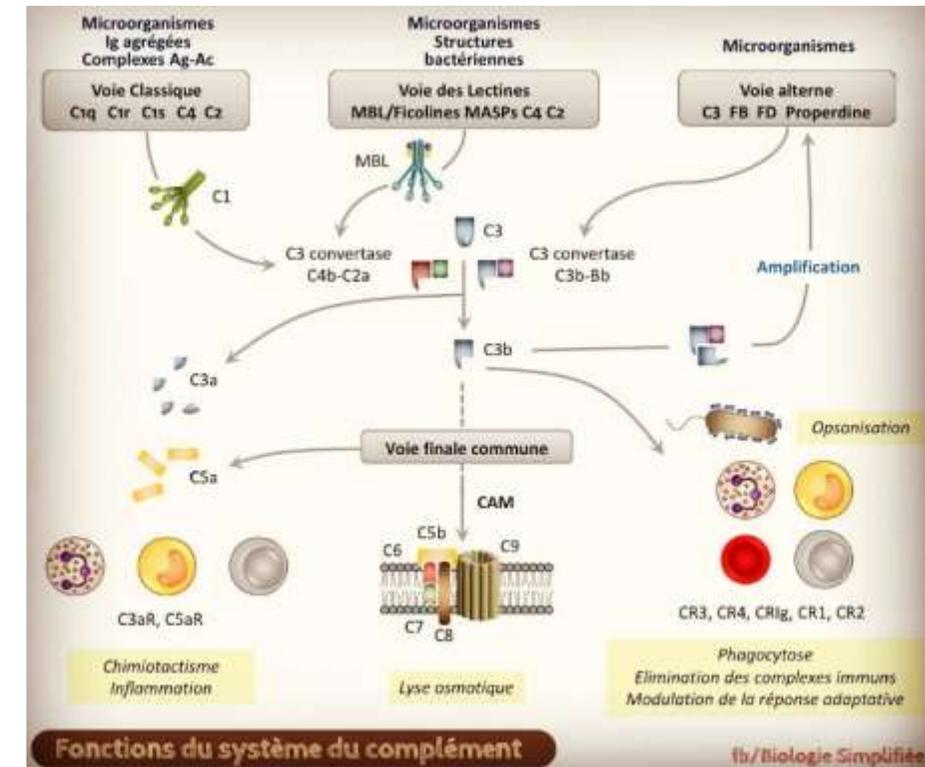
Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique SHU
Syndrome Hémolytique et urémique

Etude du complément

- ✓ Système du complément : cascade complexe de défense immunologique contre les agents microbiens
- ✓ Exploration de 1^{ère} intention :
 - Test fonctionnel: CH50
 - Dosages quantitatifs : facteurs C3, C4
- ✓ Exploration de 2nd intention
 - Dosages quantitatifs : facteurs B, H, I, anticorps anti-facteur H, étude de l'expression membranaire de MCP
 - Etude génétique : CONSENTEMENT

S'adresser aux centres experts (sérothèque)



Démarche diagnostique chez la femme enceinte



- ✓ **SHU typique** : infection à E Coli toxigène (E COLI STEC+)
- ✓ **SHU non spécifiques de la femme enceinte**
 - ✓ Déficit en cobalamine C
 - ✓ Médicaments
 - ✓ Cancer
 - ✓ Infection

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique PTT

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Activité ADAMTS13

Le facteur Willebrand (VWF)

- ✓ Protéine multimérique
 - ✓ Rôle dans l'hémostase :
 - Adhésion des plaquettes au sous-endothélium et agrégation plaquettaire
 - Protection FVIII dans la circulation sanguine
- >> Maladie de Willebrand Types 1-2-3



- ✓ Synthèse par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes
 - Régulation taille > sécrétion
 - Perte des ultra-larges (UL) multimères
 - Circulation sous formes multimères de haut poids moléculaire (HPM)

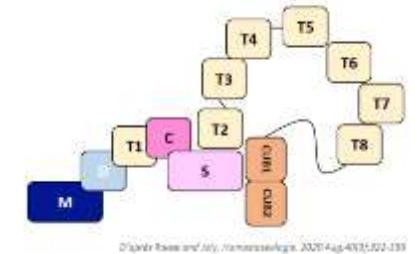


UL HPM

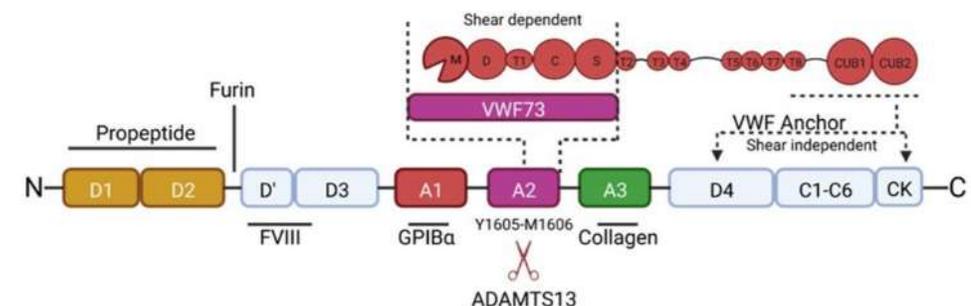
- ✓ Microcirculation : forces de cisaillement élevées : forte interaction VWF-Plaquettes

L'ADAMTS13

A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 repeats, member 13



- ✓ Protéase :
 - Forme monomérique
 - ✓ Rôle dans l'hémostase :
 - Domaine métalloprotéase : Clivage VWF (A2)
 - Interaction extrêmement spécifique
- >> Maladie : Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)



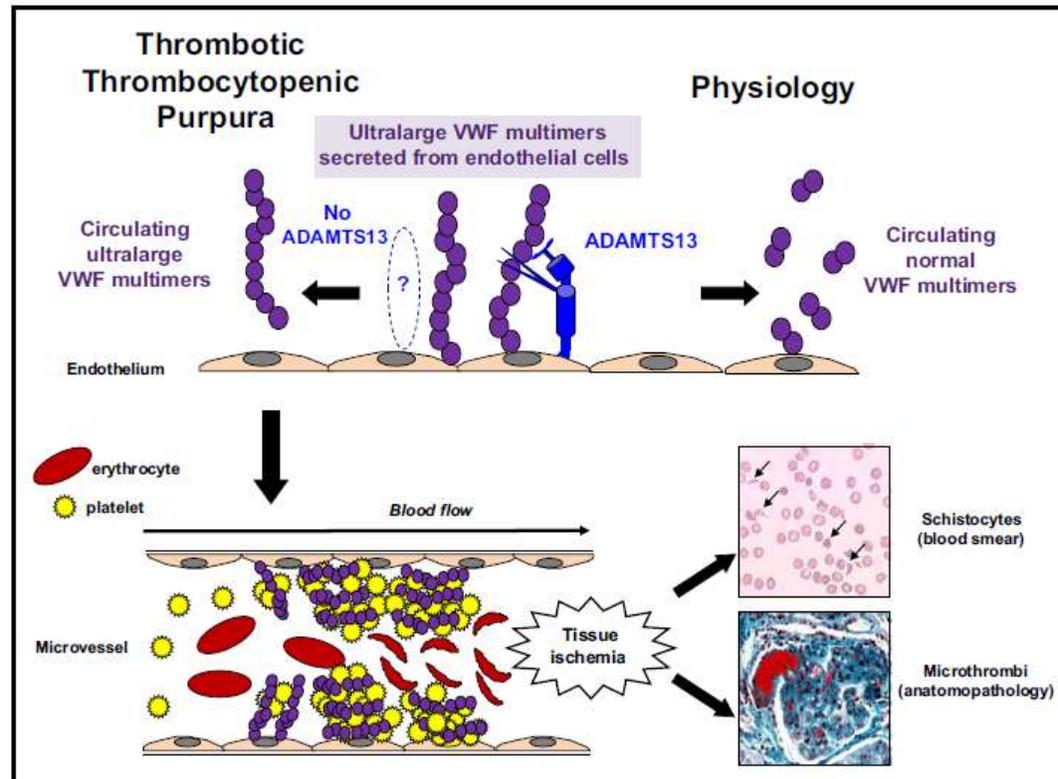
Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique PTT

Purpura thrombotique thrombocytopénique

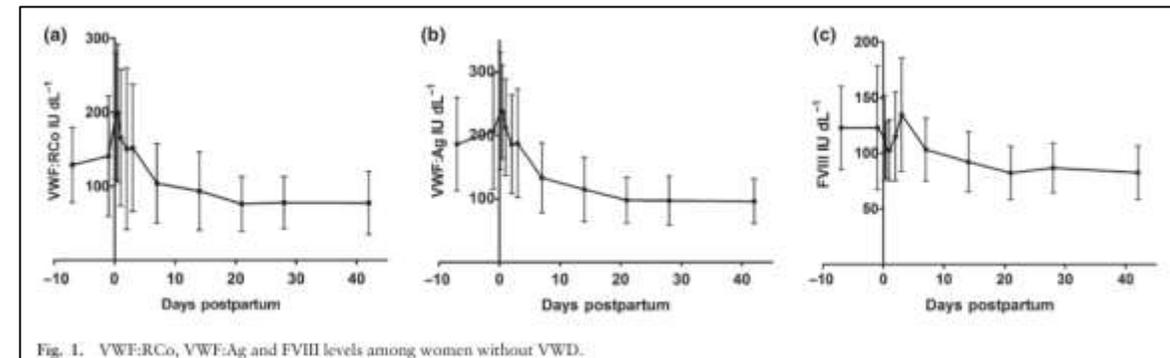
Activité ADAMTS13

✓ Physiopathologie



Joly BS et al. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846.

✓ Variation physiologique chez la femme enceinte



James AH et al. Haemophilia. 2015 Jan;21(1):81-7.



VWF

≈ x3 fin de grossesse



ADAMTS13

≈ -20% fin de grossesse

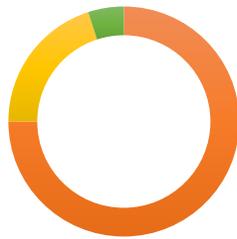
Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique PTT

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Activité ADAMTS13

✓ Fréquence population générale



- 75% ■ PTT immunologique (PTTi)
- 20% ■ PTT non immunologique (PTTni)
- 5% ■ PTT congénital (PTTc)

✓ Fréquence femme enceinte

	Autoimmune TTP* (n=585)	Genetic TTP (n=21)†	Acquired TTP of unknown cause (n=166)	Total (N)
Idiopathic	345 (59%)	–	33 (20%)	378
Autoimmune disease	81 (14%)	–	6 (4%)	87
Infection	63 (11%)	–	31 (19%)	94
Pregnancy	41 (7%)	21 (100%)	–	62
Cancer	26 (4%)	–	45 (27%)	71
HIV	13 (2%)	–	11 (7%)	24
Transplantation	8 (1%)	–	19 (11%)	27
Drugs‡	6 (1%)	–	5 (3%)	11
Other	2 (<1%)	–	16 (10%)	18
Total (N)	585	21	166	772

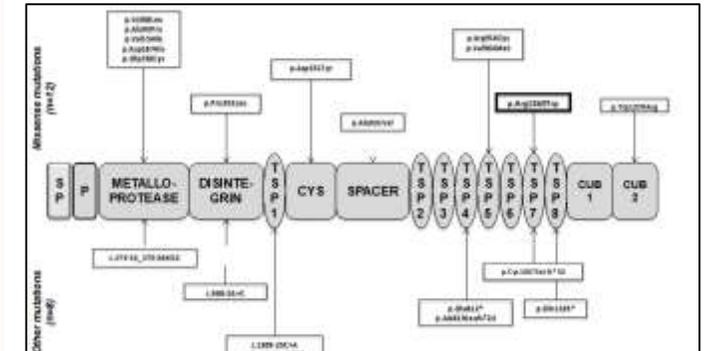
Data are n (%), unless otherwise specified. TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura. *Positive anti-ADAMTS13 IgG. †Mutations of ADAMTS13 gene. ‡11 patients had non-idiopathic TTP associated with drugs: ticlopidine associated (n=6 with autoimmune TTP and n=1 with acquired TTP of unknown cause) or clopidogrel associated (n=4 with acquired TTP of unknown cause).

Table 3: Distribution of the idiopathic status and the associated clinical contexts of non-idiopathic TTP as a function of the mechanism for ADAMTS13 deficiency in the cohort of interest (n=772)

Mariotte E et al. Lancet Haematol. 2016;3(5):e237-45.

34% de PTT congénitaux
(Upshaw-Schulman de découverte obstétrique)

- Mutation bi-allélique du gène (transmission autosomique récessive)
- Consanguinité ?



Joly BS et al. Thromb Haemost. 2018 Nov;118(11):1902-1917

Arg1060Trp ++

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique PTT

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Activité ADAMTS13

✓ PTT acquis

- Souvent dès la 1ère grossesse
- Risque rechute grossesses ultérieures = 20%
- Traitements : Echanges plasmatiques + corticoïde +/- rituximab (caplacizumab ?)

✓ PTT congénital

- 1ère grossesse trigger du PTT dans 100% des cas (ou antécédents de fausses couches)
- Rechute grossesses ultérieures = 100%
- Traitement : Echanges plasmatiques

✓ Survie maternelle 100%

✓ Survie foétale selon avancée grossesse :

- Seuil des 24 SA
- Déclenchement à 36-37SA

✓ Accompagnement transition enfants > adultes

✓ Conseil pré conceptionnel (ADAMTS13>50%)

✓ Suivi de la grossesse : NFP, réticulocytes, LDH, haptoglobine, transaminases, uricémie, bandelette urinaire

1^{ère} grossesse :

Difficulté diagnostic

PTTi vs PTTc

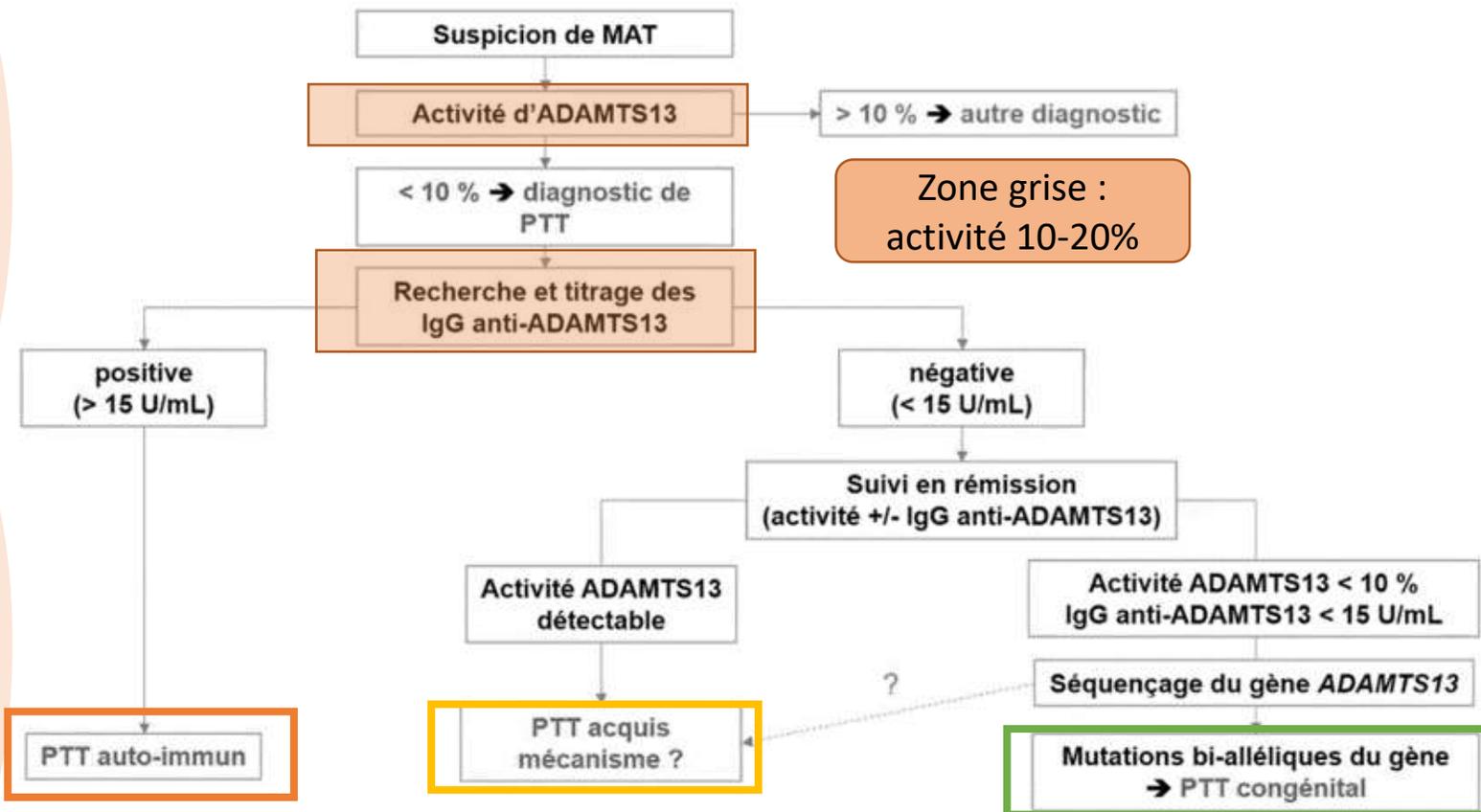
Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique PTT

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Activité ADAMTS13

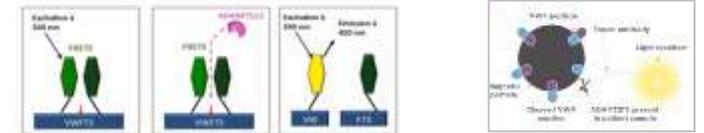
✓ Stratégie diagnostique



Activité ADAMTS13

Technique de référence
FRETS-VWF73
(Paris, CNR MAT)

Technique
chimiluminescence VWF73
(AcuStar) (Lyon, HCL)

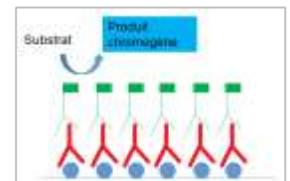


Valsecchi C et al. Thromb Haemost. nov 2019;119(11):1767-72.

Technique ELISA

Anticorps anti-ADAMTS13

Technique ELISA



Etude génétique

- Consentement

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

Bilan spécifique PTT

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Activité ADAMTS13

Mesure activité ADAMTS13

- ✓ Prélèvement **avant échanges plasmatiques ou 7 jours après**
 - Demi-vie ADAMTS13 : 2/3 jours
- ✓ Aux HCL :
 - Délai : Réalisation du lundi au vendredi en journée
 - Urgent :
 - Appel indispensable du prescripteur pour motiver la demande
 - Résultat en quelques heures
 - Non urgent : une série tous les 15 jours

Recommandations ISTH:
résultats ADAMTS13 activité en <72h
Zheng et al. J Thromb Haemost. oct 2020;18(10):2486-2495

Ne pas attendre le résultat de
l'activité ADAMTS13 pour traiter la
patiente en urgence
(90% de mortalité sans traitement)

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

MAT objectivée

Plaquettes, Hémoglobine, LDH, Haptoglobine

Bilan spécifique Pré-
Eclampsie/Eclampsie/HELLP

Rapport sFlt-1/PIGF

Bilan spécifique
PTT

Activité ADAMTS13

Bilan spécifique
CAPS

Recherche ACC

Bilan spécifique
SHU

Etude du complément

Autre étiologies

Divers

Démarche diagnostique chez la femme enceinte

MAT objectivée

Plaquettes, Hémoglobine, LDH, Haptoglobine

Bilan spécifique Pré-
Eclampsie/Eclampsie

Bilan spécifique

Bilan spécifique

Rapport sF

Quel bilan prescrire ?

- Fréquence des pathologies
- Trimestre de la grossesse
- Evaluation Clinique et gravité de la situation
- 1^{er} résultats biologiques
- Antécédents personnels et familiaux

e ACC

Etude du complément

Divers

Synthèse - Bilan MAT chez la femme enceinte

Rapport sFlt-1/PIGF

Activité ADAMTS13

Recherche ACC

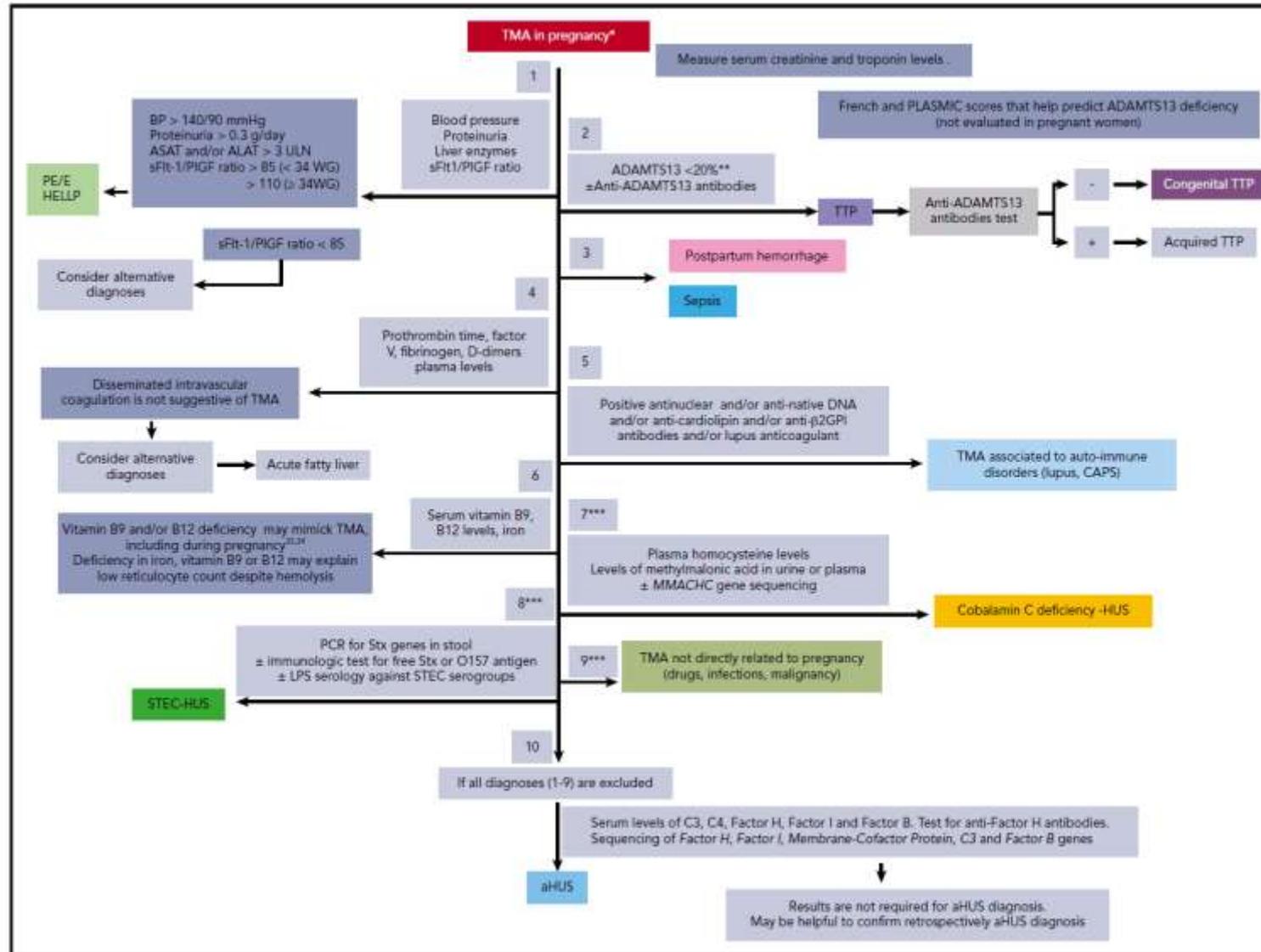
- **Plaquettes <100 G/L**
- **Hémoglobine <10 g/dL**
- **↗ LDH**
- **↘ Haptoglobine (indétectable)**
- NFP, Réticulocytes
- Schizocytes
- Bilirubine libre
- Test de Coombs : négatif

- Bilan de coagulation (TP, TCA)
- Atteinte cardiaque : Troponine
- Atteinte rénale : Urée, Créatinémie, protéinurie, créatinurie, cytologie urinaire
- Bilan hépatique

Etude du complément

Divers

Synthèse - Bilan MAT chez la femme enceinte



Fakhouri F et al. Blood. 2020 Nov 5;136(19):2103-2117. doi: 10.1182/blood.2020005221. PMID: 32808006.

Cas clinique



✓ Patiente G1P0 sans ATCD particulier (migraine)

- 37SA: découverte thrombopénie 41 G/L
 - Hématome, gingivorragies
 - Suspicion PTI : Mise sous corticoïdes
- 37 SA+1J : 37G/L : épistaxis, pétéchies
- 37SA+2J : 33 G/L : hospitalisation CHG
- 37SA+5J : 21 G/L : transfert en réanimation au CHU

✓ Bilan :

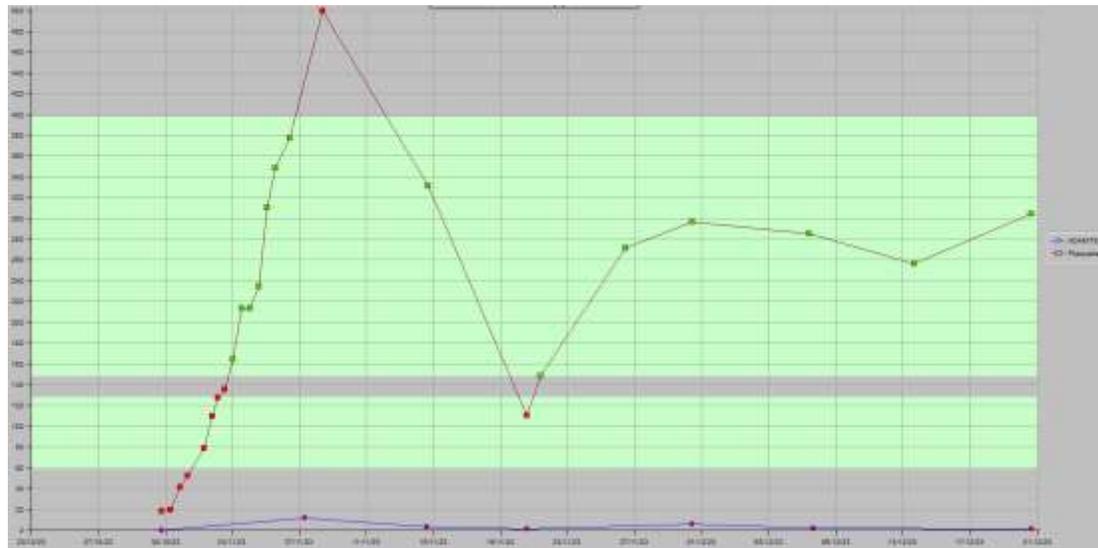
- **Anémie** (Hb= 96 g/l) **hémolytique** (Haptoglobine<0.08, LDH= 790 UI/L) régénérative (Reticulocytes 199G/l) d'allure **mécanique** (schizocytes 2%)
- **Thrombopénie** : 21 G/l
- Pas d'anomalie leucocytaire.
- Créatinine: 60 µmol/L
- Bilan hépatique : normal.
- **Troponine**= 284 ng/l.
- Pas de carence en vitamine B9 + B12.
- Bilan infectieux (hémocultures, ECBU) négatif. VIH négatif. Charge virale CMV et EBV négative. Charge virale Parvovirus B19 : normal.
- Pas de coagulopathie. SAPL absent.
- Test de Coombs négatif.
- Bilan immuno complet normal.
- Electrophorèse protéine sérique subnormale.
- C3 C4 CH50 : normaux
- Facteurs B H et I : normaux

Cas clinique

1. Pas d'argument par ailleurs pour une pathologie obstétricale type pré-éclampsie ou HELLP syndrome : absence HTA et absence de cytolyse hépatique
2. Pas d'argument SHU : fonction rénale non altérée
3. Pas d'autres hypothèses (CAPS, Infection, traitement...)

✓ Suspicion forte de PTT :

- Echange plasmatique au CHU et programmation accouchement
- **Activité ADAMTS13 2.4% et Anticorps anti-ADAMTS13 douteux**
- Demande recherche mutation génétique (fin de grossesse)



Traitements :

- EP
- Corticoïde
- Rituximab

Doute composante acquise



Pas d'antécédents / corticoïdes /
exacerbation à -1 mois

Résultat étude génétique (8 mois plus tard..) :

- **Mutation Arg1060Trp**
- Décalage cadre de lecture

>> **Diagnostic Upshaw-Schulman**

Merci de votre attention



3^{ème} journée Rhônalpine
Femmes et Hémostase
26 juin 2024



RCP « MAT et grossesse »