

Variations génétiques de la voie alterne du complément au cours du HELLP

18% des HELLP avec AKI sont peut-être des SHU atypiques ?

« Révision » des chiffres (2017): seules 2 patientes ont une « variation pathogène »



Fakhouri F et al., Blood 2008

The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome

Francesca Crovetto^{1,2}, Nicolò Borsa³, Barbara Acala¹, Carla Nishimura⁴, Kathy Frees⁴, Richard J. H. Smith^{4,5}, Flora Peyvandi^{2,6}, Roberta Palla⁶, Massimo Cugno⁶, Silvana Tedeschi³, Pierangela Castorina⁷, Edgardo Somigliana¹, Gianluigi Ardissino⁸ & Luigi Fedele^{1,2}

33 HELLP Syndrome, 30% AKI

3 variants: 1 bénin, 2 (6%) de signification indéterminée

J Matern Fetal Neonat Med 2012

La complexité de la femme enceinte

Traitements pro-coagulants
/ anti-fibrinolytiques



Hémolyse
(HELLP, transfusions massives)



Placenta



Resurgence of Renal Cortical Necrosis in France

AJKD

Original Investigation

Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series



Marie Frimat, MD, PhD,^{1,*} Melanie Decambron, MD,^{2,*} Celine Lebas, MD,³
Anissa Moktefi, MD,⁴ Laurent Lemaitre, MD, PhD,⁵ Viviane Gnemmi, MD, PhD,⁶
Benedicte Sautenet, MD,⁷ François Glowacki, MD, PhD,¹ Damien Subtil, MD, PhD,⁸
Mercedes Jourdain, MD, PhD,⁹ Agnes Rigouzzo, MD,¹⁰ Isabelle Brocheriou, MD, PhD,⁴
Jean-Michel Halimi, MD, PhD,⁷ Eric Rondeau, MD, PhD,¹¹ Christian Noel, MD, PhD,¹
François Provôt, MD,¹ and Alexandre Hertig, MD, PhD¹¹

2009-2013:

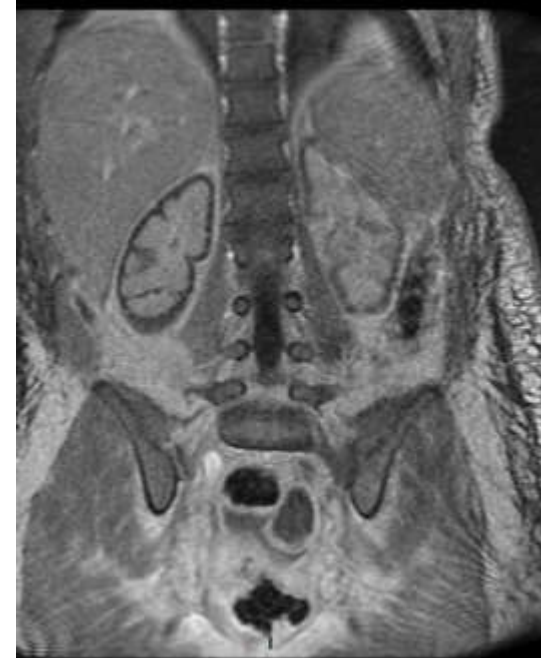
18 cas à Lille etand Paris

Age moyen 33 ans

2 PE et 4 HTAg/18

Zero % de récupération complète

ESRD: 7/18 (39%)



La complexité de la femme enceinte

Terrain acquis ou génétique
(APL, ADAMTS-13, voie alterne du complément)

**Traitements pro-coagulants
/ anti-fibrinolytiques**



Hémolyse
(HELLP, transfusions massives)



Placenta



MAT acquise pendant la grossesse par syndrome catastrophique des anti-phospholipides

- Typiquement sAPL connu (90%), et poussée dans le post-partum immédiat
- **Suit le plus souvent un diagnostic de HELLP syndrome**
- AKI, MAT
- **Atteinte cutanée fréquente 50% (livedo, ulcères)**
- ACC lupique, ACL, anti β 2GP1 +

Hanouna G et al., Rheumatology 2013

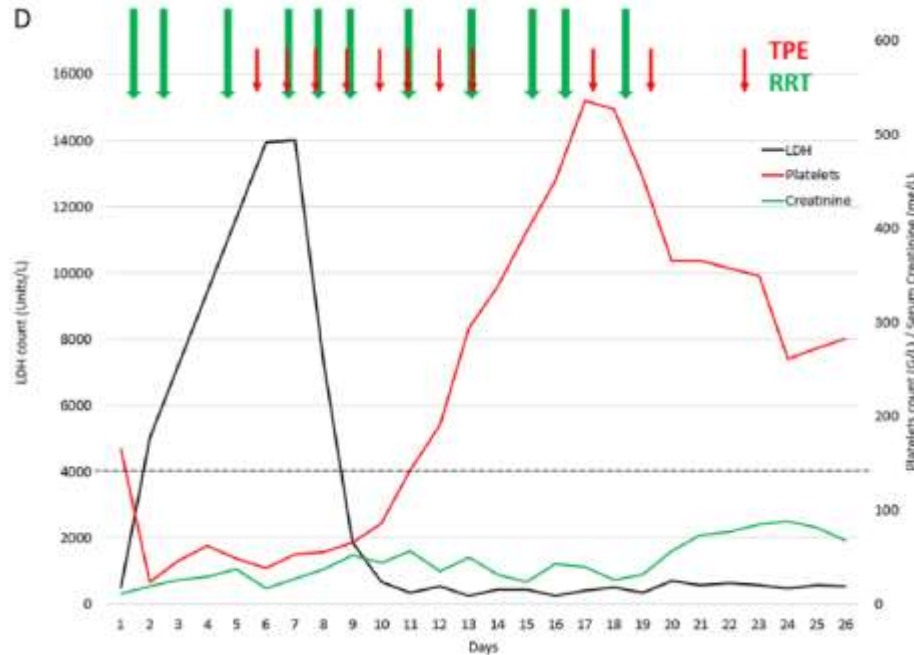
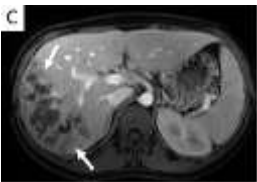
PTT acquis par HELLP syndrome (!)

CASE REPORT

Open Access

Severe HELLP syndrome masquerading as thrombocytopenic thrombotic purpura: a case report

Cyril Mousseaux¹, Bérangère S. Joly², Inna Mohamadou¹, Romain Arrestier¹, Alexandre Hertig¹ and Cédric Rafat¹



Mousseaux C et al., BMC Nephrol 2020

24% des PTT de l'adulte enceinte relèvent d'un déficit génétique en ADAMTS-13 syndrome d'Upshaw Schulman (!!)

Demographic features	iTTP (n = 52)	uTTP (n = 27)
Age, y	29 (8)	28 (11)
Gestational age (WG)	30 (11)	34 (11)
Gravidity	2 (2)	2 (2)
Parity	1 (2)	1 (1)
Twin pregnancies	2/52 (3.8%)	4/27 (14.8%)
Maternal survival	48/52 (92.3%)	26/27 (96.2%)
Fetal survival	35/50* (70%)	21/27 (77.8%)
Clinical features		
Fever	17/52 (32.7%)	9/27 (33.3%)
Neurologic symptoms	30/52 (57.7%)	13/27 (48.2%)
High blood pressure	7/52 (13.5%)	14/27 (51.8%)
Abdominal pain	19/52 (36.5%)	12/27 (44.4%)
AKI	17/52 (32.7%)	18/27 (66.7%)
Biological features		
Platelet count (x10 ⁹ /L)	13 (9)	34 (34)
Hemoglobin level (g/dL)	7.2 (2.1)	8.1 (1.8)
Serum creatinine (μmol/L)	80 (87)	202 (300)
LDH (U/L)	1588 (1460)	1400 (2400)

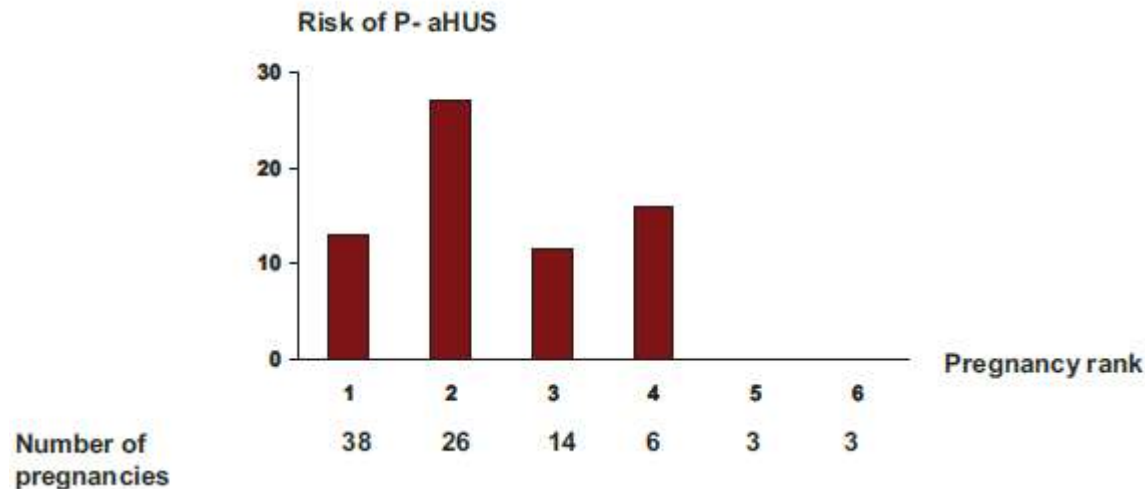
Moatti-Cohen M et al., Blood 2012
Beranger N et al., Blood Adv 2023

Comment se déroulent les grossesses chez les patientes ayant une variation génétique de la voie alterne ?

44 patientes, 103 grossesses

CFH 24, CFI 9, MCP 4, C3 3, CFB 2, >1 V=3

- **Aucun problème dans 74,7% des cas**
- **MFIU 4,8%**
- **PE 7,7%**
- **Poussée de SHUa 17,4%**



Fakhouri F et al., J Am Soc Nephrol 2010

10 patientes avec un diagnostic final d'insuffisance rénale aiguë du post-partum ont reçu un diagnostic définitif de « SHUa »

- 1 cas : ADN pas analysé
- 1 cas : variant pathogène de C3
- 2 cas : variants « of unknown significance » (C3, MCP)
- 6 cas sans variant

= 11% mutation

(vs. 50-70% dans la population générale des SHUa)



Meibody F, Jamme M, et al., Nephrol Dial Transplant 2018

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis



Anja Gäckler^{1*}, Ulf Schönemarck², Vladimir Dobronravov³, Gaetano La Manna⁴, Andrew Denker⁵, Peng Liu⁵, Maria Vinogradova⁶, Sung-Soo Yoon⁷ and Manuel Praga⁸

Etude 311 (Alexion): utilisation du ravulizumab en *de novo*, phase 3

Parmi les 11 patientes ayant reçu un diagnostic de SHU atypique du post-partum (dont 8 étaient dialysées), **TOUTES avaient une fin de grossesse anormale** (PE ou HTA gravidique, hémorragie de la délivrance, *Placenta abruptio*, MFIU)

Anomalies de la voie alterne : 1 variant du B (accouchement normal), 1 anti-facteur H

Conclusions (Chesterton)



Conclusions

- Chez la femme enceinte, **la MAT est le plus souvent de cause placentaire**, et localisée dans le foie, mais l'activation de la coagulation peut s'étendre aux glomérules
- L'insuffisance rénale aiguë n'est pas forcément spontanément réversible
- **La délivrance est toujours thérapeutique**, mais le plasma, voire des inhibiteurs de la voie alterne du complément si l'activité ADAMTS13 est >10%, doivent se discuter en l'absence d'évolution favorable à J3
- Les patientes ayant une variation génétique sur la voie alterne ont un risque faible (1/6) de faire une poussée en post-partum, à la fin d'une grossesse le plus souvent normale
- **Les MAT observées dans une circonstance obstétricale « catastrophique » sont rarement génétiquement déterminées...**mais peuvent indiquer un inhibiteur de la voie alterne
- Il y a des explorations complémentaires utiles au diagnostic différentiel
ratio sFlt1/PlGF, activité ADAMTS-13, C3, H, I, MCP, génétique (complément, APOL1, ADAMTS-13)

Création (Octobre 2023) de la RCP nationale « MAT et Grossesse »

OBJECTIF : procurer en urgence (<24h, 7 jours sur 7) un conseil sur les aspects diagnostiques et thérapeutiques des cas de patientes enceintes ou ayant récemment accouché et suspectes d'avoir une microangiopathie thrombotique



DIAGNOSTICS EN QUESTION

- Hémorragie de la délivrance
- Prééclampsie sévère
- embolie de liquide amniotique
- Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Purpura thrombotique thrombocytopénique
- Insuffisance rénale aiguë du péri-partum
- Quid des grossesses suivantes

45 experts dans 6 disciplines

anesthésie-réanimation, biologie, gynécologie obstétrique, hématologie, médecine interne, néphrologie

rcpmatgrossesse@gmail.com





ACTIVATION EN URGENCE DE LA RCP



Écrire à

rcpmatgrossesse@gmail.com

1

2

Vous recevrez en retour un document :
**Demande d'activation
de la RCP MAT et grossesse**
(feuille de renseignements, A4, recto)



Retournez le document en précisant
vos disponibilités
dans les prochaines 24h

3

4

Un lien vers une plateforme
de visioconférence vous sera
adressé pour discuter du cas
avec au moins trois experts



Requis de réunion RCP : La réunion de concertation pluri-disciplinaire « MAT et grossesse » se tient sous l'égide du centre national de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR MAT). Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé publiées en novembre 2017 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf), cet avis de RCP est rendu avec la date et le nom des experts ayant participé à la réunion, et il est recommandé d'informer la patiente de cet avis, et de le tracer dans son dossier médical. Cet avis est purement consultatif, et il n'engage pas le médecin référent (en cas de prise en charge différente ou contraire aux conclusions de la RCP, la HAS recommande cependant que la décision du médecin référent de la patiente soit justifiée et également tracée dans le dossier). Nous vous sommes reconnaissant d'informer la patiente que les observations de la RCP « MAT et grossesse » sont colligées dans un fichier informatique dans lequel les données de toutes les patientes sont anonymisées. Ces données pourront faire l'objet d'une analyse rétrospective dans un but de recherche clinique et de formation professionnelle continue. Votre patiente est libre de s'opposer à ce que ses données soient intégrées dans ce fichier : le cas échéant, merci de nous en avertir par e-mail en écrivant à rcpmatgrossesse@gmail.com, avec le numéro de l'avis rendu pour préserver la confidentialité.