

FEMMES ET HÉMOSTASE



**MERCREDI
26 JUIN 2024**

MICROANGIOPATHIE(S) THROMBOTIQUE (S) ET GROSSESSE

Pr. Alexandre HERTIG

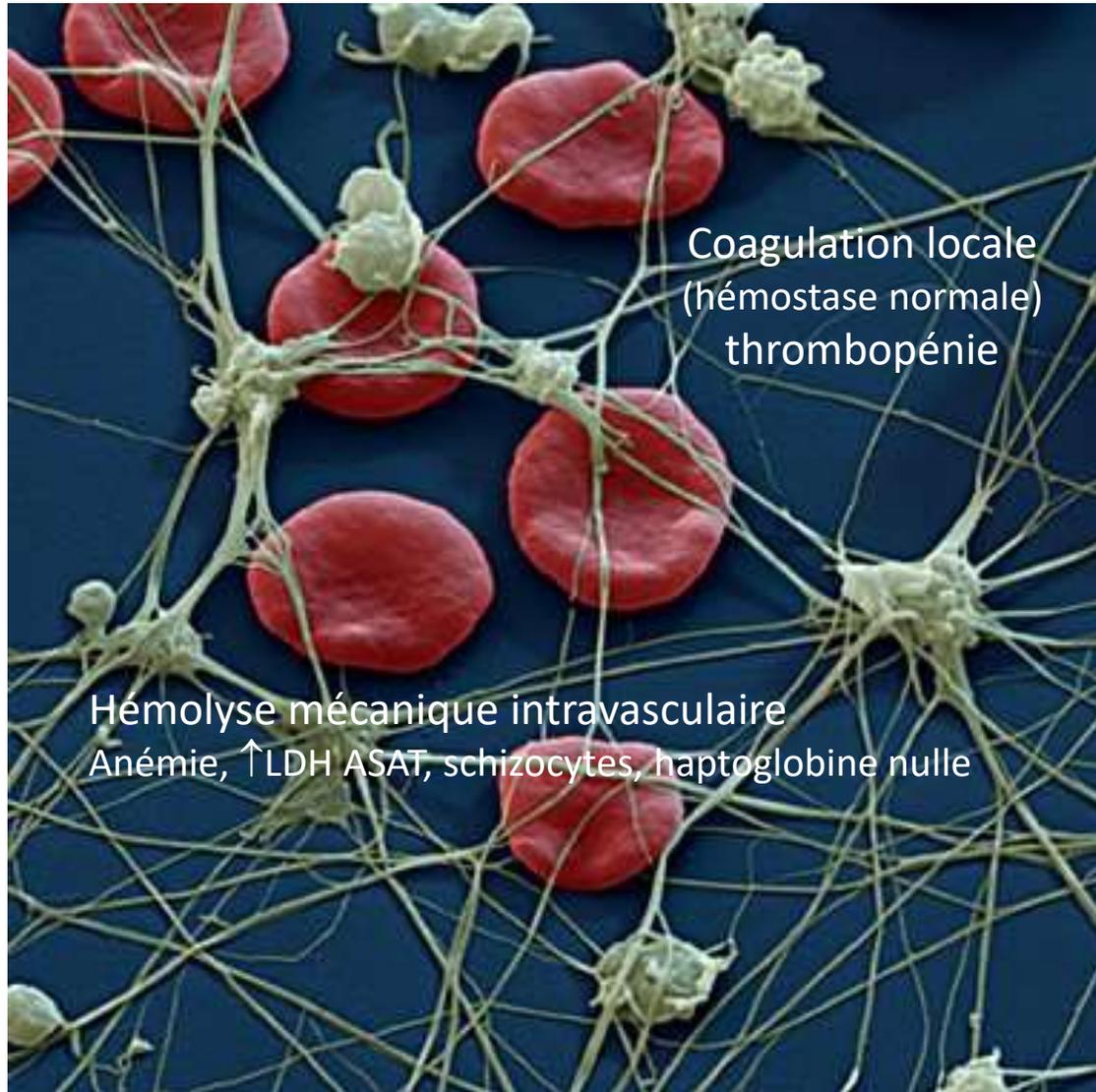
Service de Néphrologie, Dialyse, et Transplantation Rénale
Hôpital FOCH, Suresnes, France



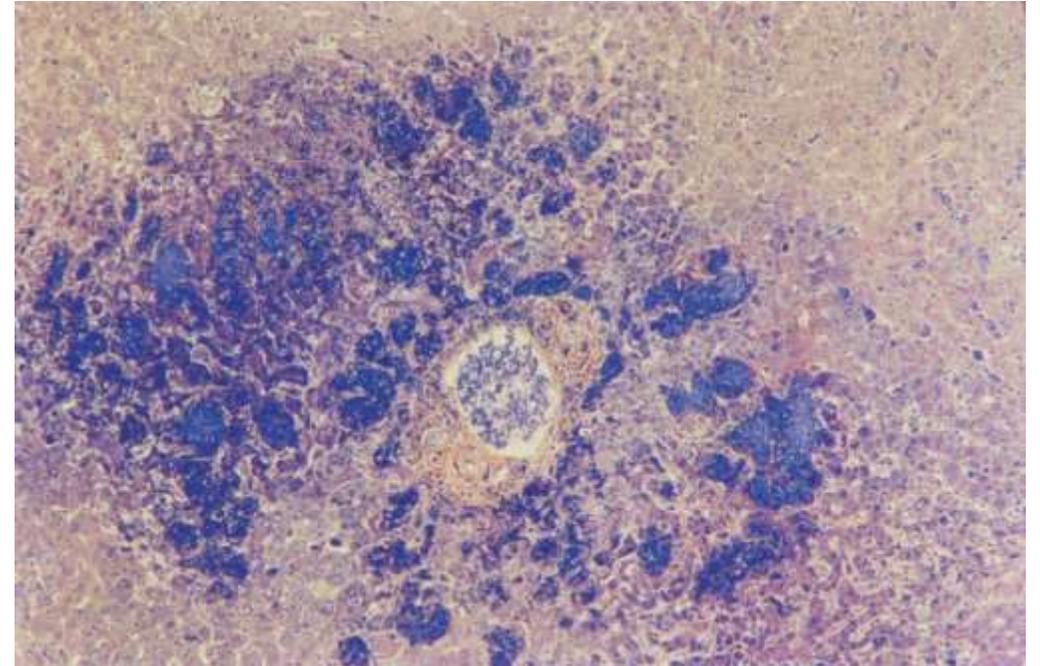
a.hertig@hopital-foch.com



Microangiopathie thrombotique



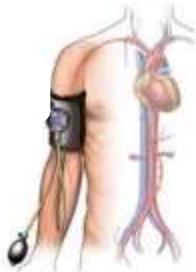
HELLP syndrome (forme sévère de prééclampsie)
Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets count



- Concentration de plaquettes inférieure à 100 000/ μ L
- Hémolyse (LDH supérieur à 600 UI/L; schizocytes)
- Cytolyse hépatique avec des ASAT supérieures à 70 UI/L



Prééclampsie: dysfonction endothéliale grave

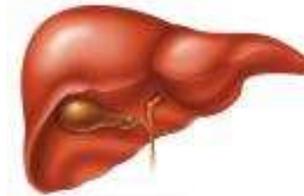


HTA



PROTEINURIE

**Micro
Angiopathie
Thrombotique**



HELLP

**Posterior
Reversible
Encephalopathy
Syndrome**

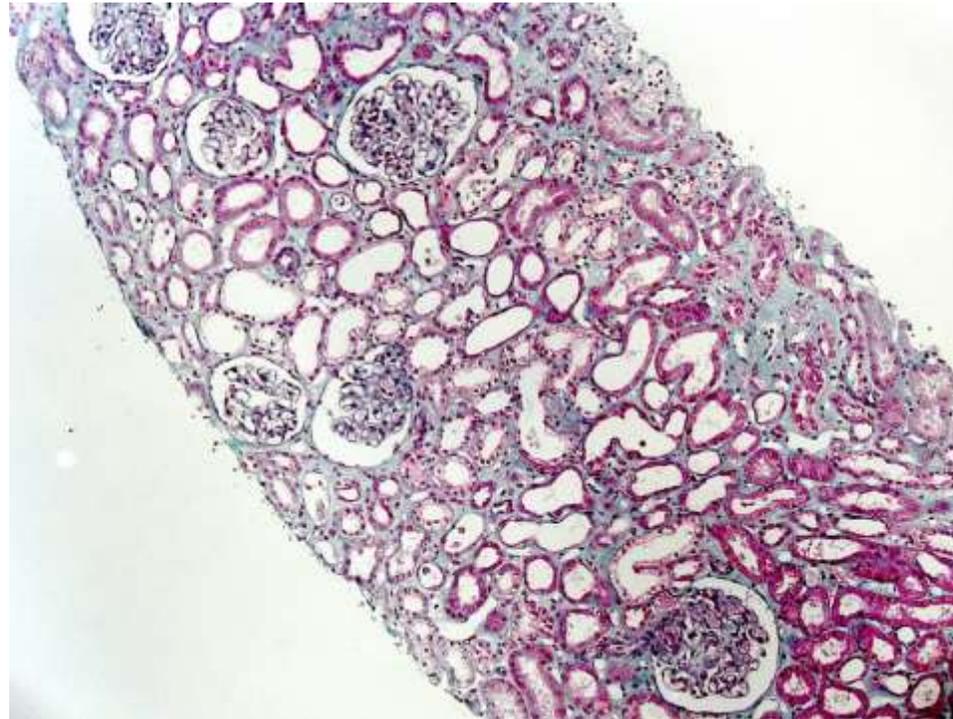


ECLAMPSIE

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

HELLP syndrome: insuffisance rénale aiguë associée dans 10 à 30% des cas (d'après la littérature: réversible, « nécrose tubulaire aiguë » ± « MAT »)

30% des HELLP ont lieu dans le post-partum, 10% sont normotendues



Ye W et al., Int Urol Nephrol 2019

Toskos M et al., Int J Legal Med 2002

Sibai BM, Am J Obstet Gynecol 1990 et 1993

Conclusion (rasoir d'Ockham)

"Don't multiply entities beyond necessity."



“When you hear hoofbeats behind you, don't expect to see a zebra”

Dr. Theodore Woodward, professor at the University of Maryland School of Medicine

- Chez la femme enceinte, la MAT est de cause placentaire, localisée dans le foie (même en post partum)
- Si une insuffisance rénale aiguë est associée, elle est organique et réversible (NTA)
- Le traitement nécessaire et suffisant est la délivrance
- Aucune exploration complémentaire n'est justifiée

La complexité de la femme enceinte

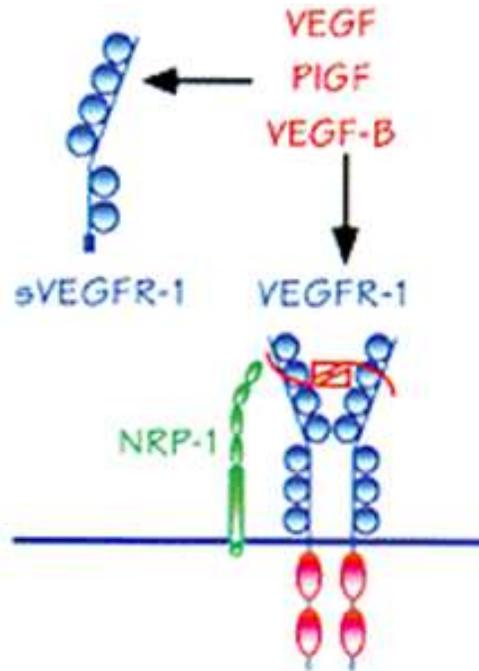


Placenta

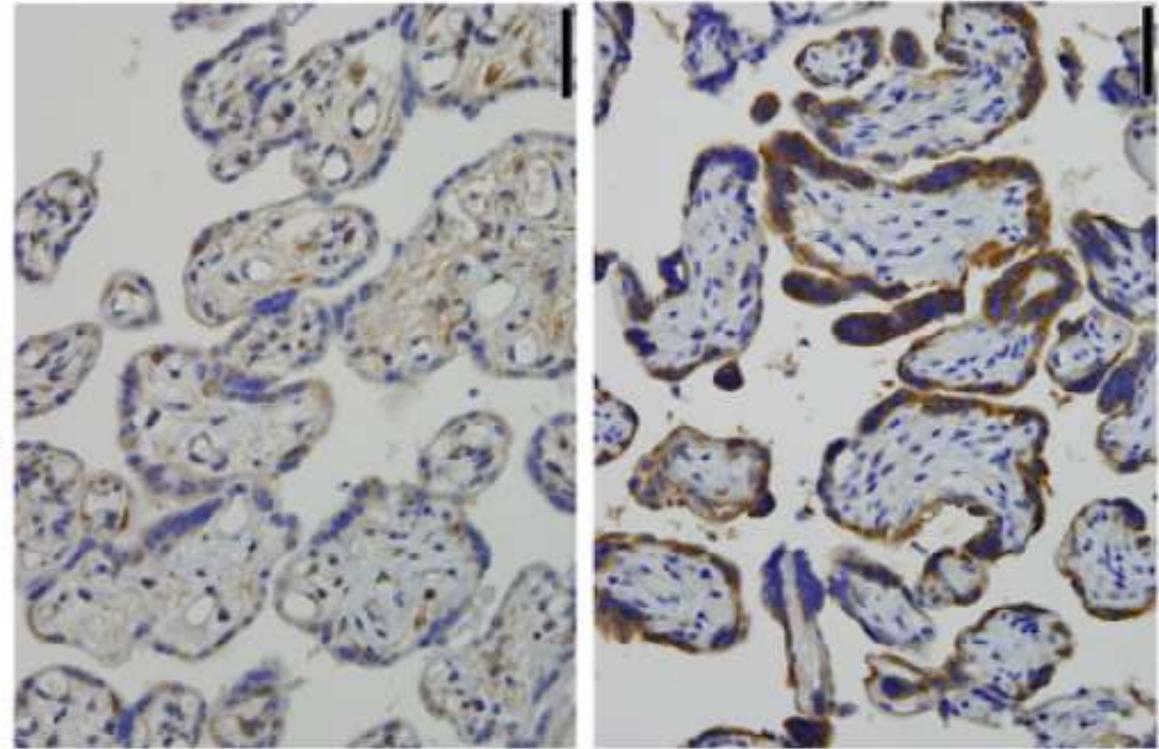


Placentas humains / grossesse normale ou PE

sFlt-1



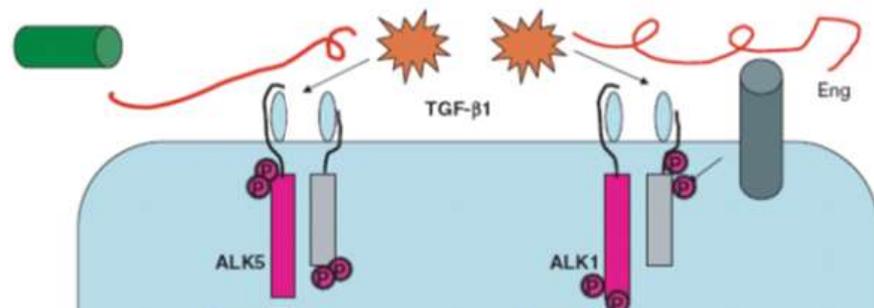
sFLT1



NP

PE

sEng



Maynard S et al., *J Clin Invest* 2003
Burke S et al., *J Clin Invest* 2016
Venkatesha S et al., *Nat Med* 2006

GASTROINTESTINAL CANCER

Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

[Fairooz Kabbinavar](#), [Herbert I. Hurwitz](#), [Louis Fehrenbacher](#), [Neal J. Meropol](#), [William F. Novotny](#), [Grazyna Lieberman...](#)



- Taux de réponse objective 40% vs 17%
- Augmentation de la survie de 4 mois (9 vs 5.2)
- AMM en 2005 en France

« Hypertension and proteinuria were safety concerns »

28%

25%

January 1st, 2003

Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma

Carlos Frangié, Carmen Lefaucheur, Jacques Medioni, Christian Jacquot, Garry S Hill, Dominique Nochy

Bevacizumab

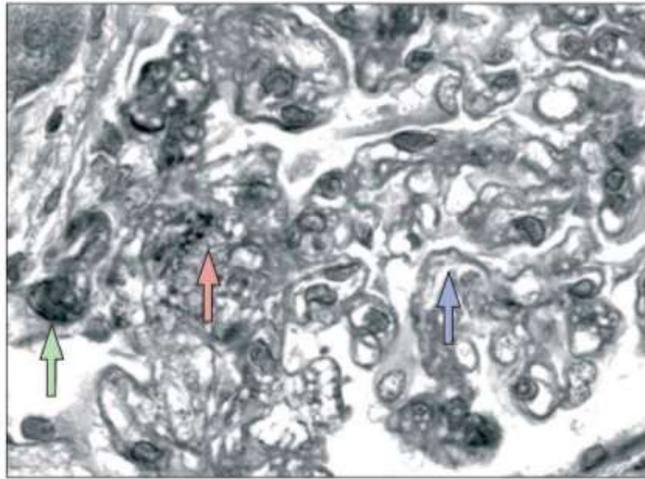
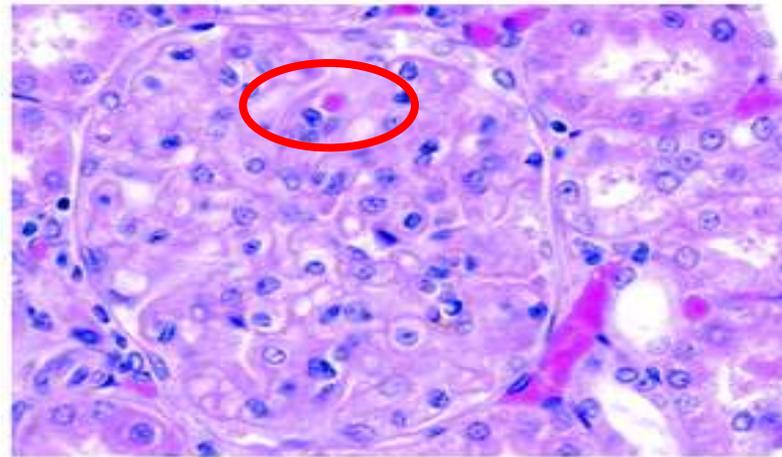


Figure 1: Glomerular thrombotic microangiopathy (green arrow) with many capillary-loop double contours (blue arrow), and a zone of mesangiolysis (red arrow), overlain by a glomerular basement membrane stripped of podocytes
Masson's trichrome stain (magnification x1000).

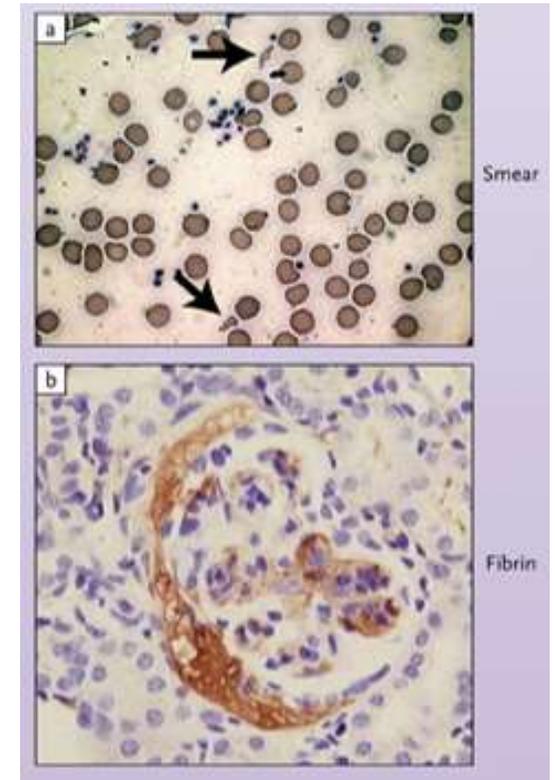
Frangié C et al., *Lancet Oncol* 2007

sFlt1



Maynard S et al., *J Clin Invest* 2003

VEGF^{POD} -/-



Eremina V et al., *N Engl J Med* 2008



The kidney in preeclampsia

Principal discussant: RICHARD LAFAYETTE

Stanford University Medical Center, Stanford, California

Dépôts sous-endothéiaux de fibrine

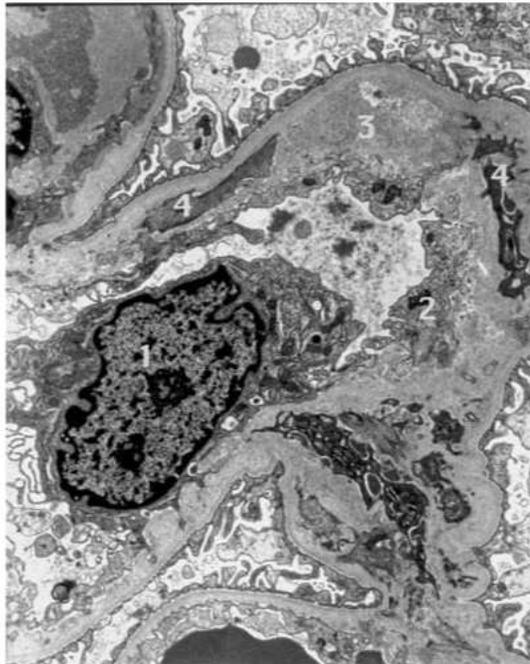


Fig. 1. Transmission electron microscopy of a representative glomerular capillary enumerating pathologic changes associated with preeclampsia.

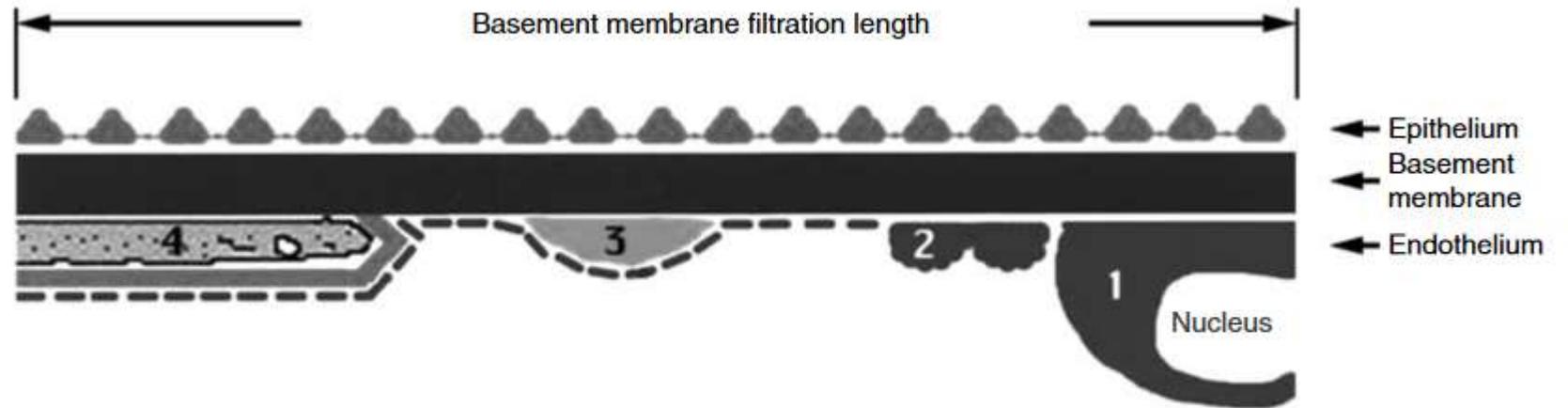


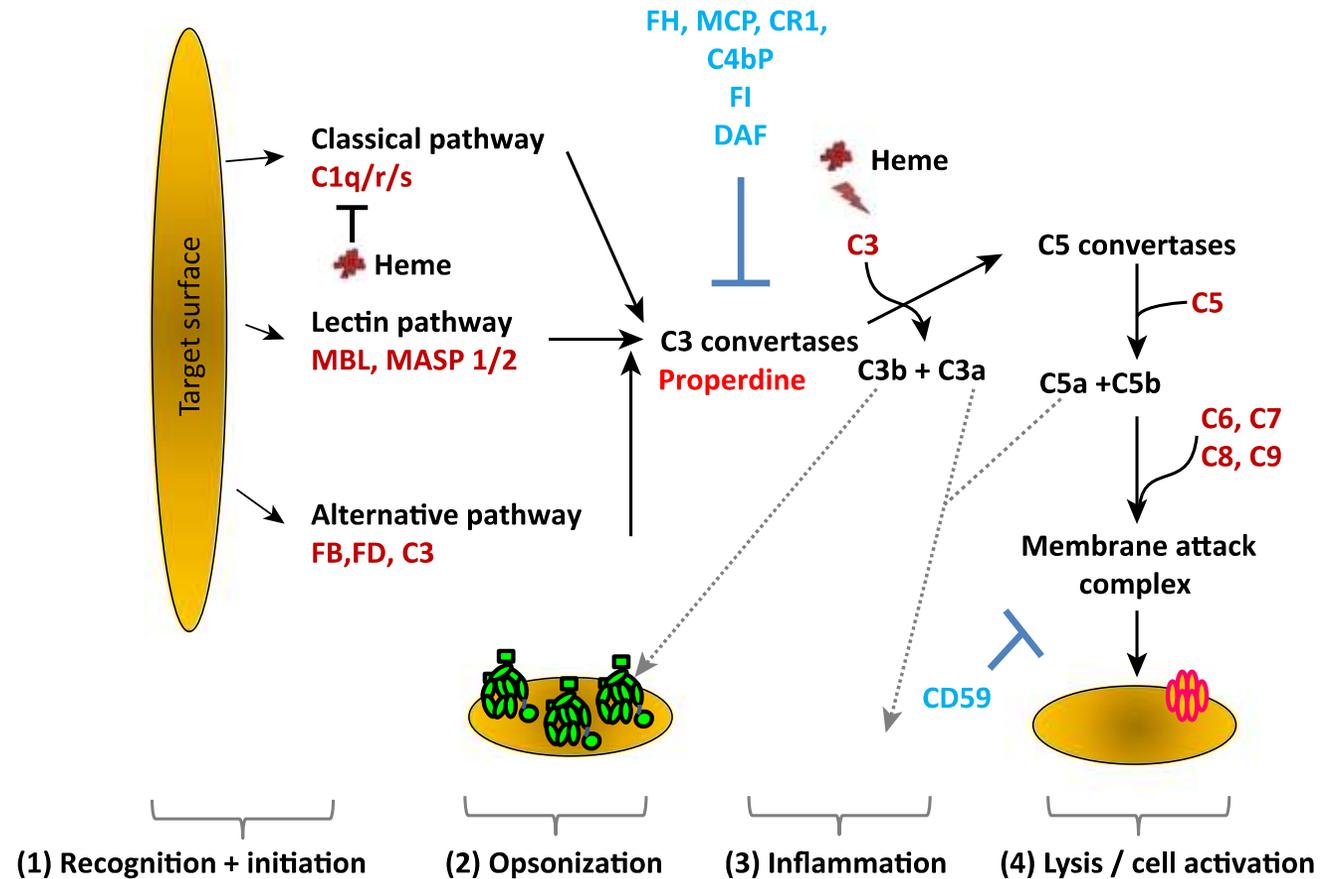
Fig. 2. Ultrastructural changes in preeclampsia seen in Figure 1. 1, endothelial cell body; 2, swollen, non-fenestrated endothelium; 3, subendothelial fibrinoid deposition; 4, mesangial cell interposition.

La complexité de la femme enceinte



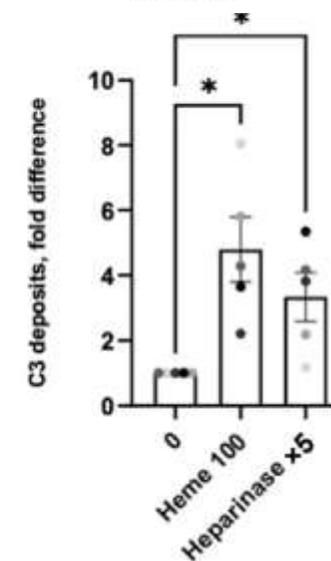
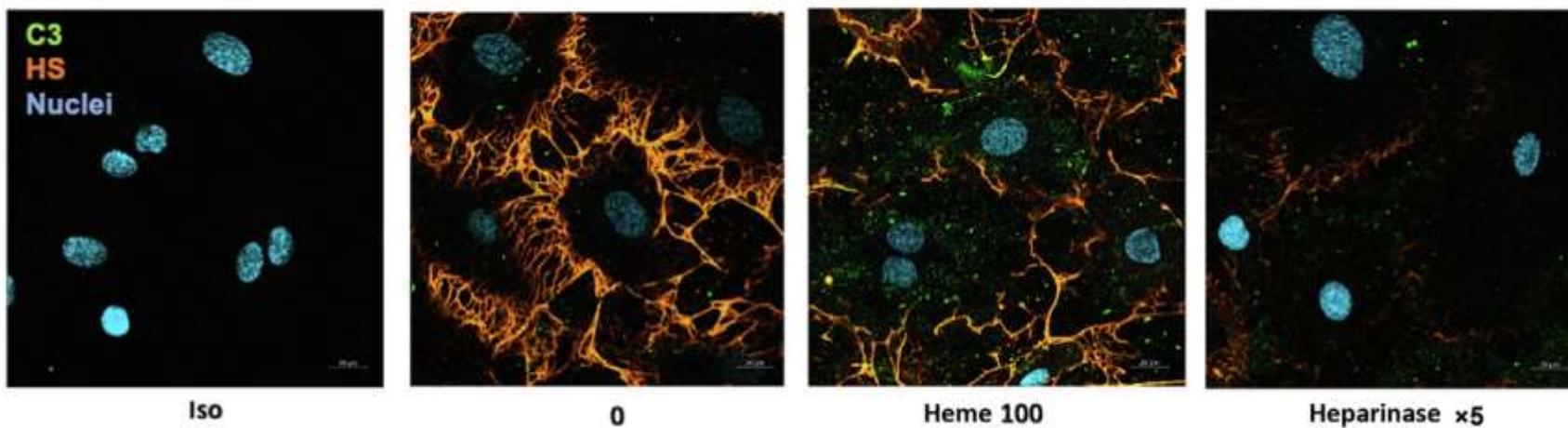
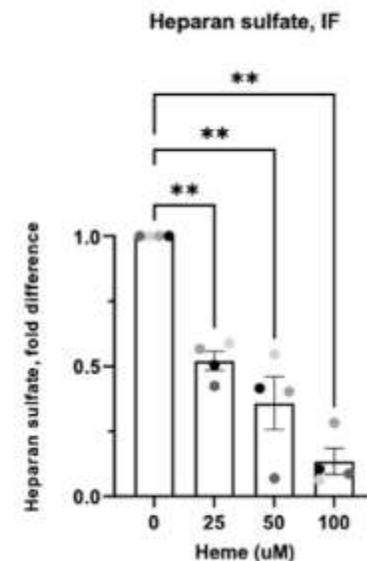
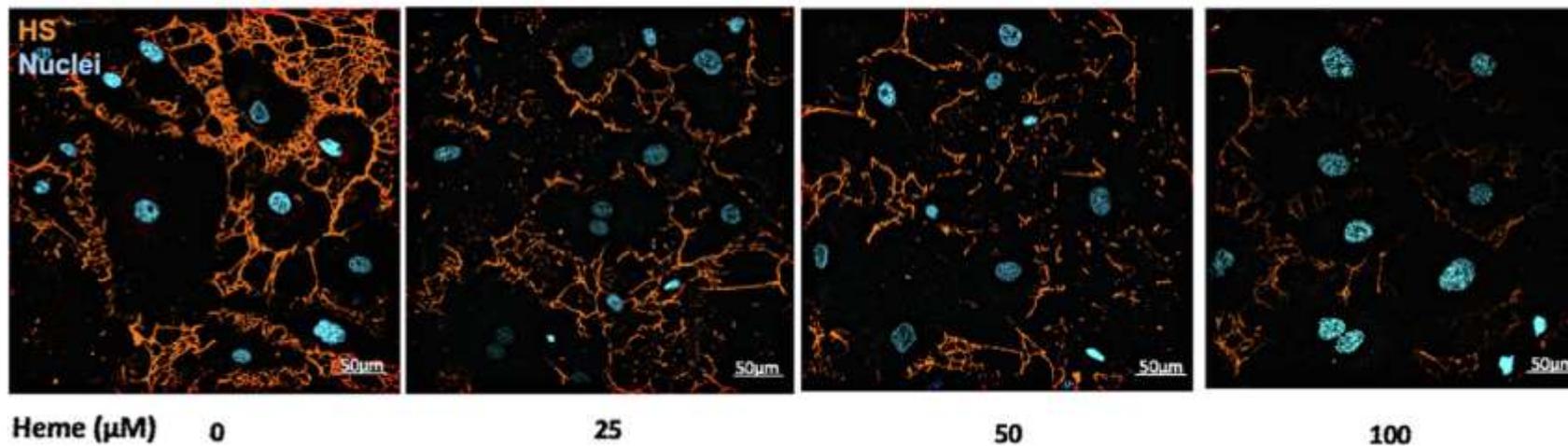


L'hème libre active la C3 convertase





L'hème libre dégrade le glycoalyx de l'endothélium glomérulaire



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