

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE ET GROSSESSE INTÉRÊT D'UNE ANALYSE PLURIDISCIPLINAIRE ET EN TEMPS RÉEL DES CAS URGENTS

Pr Alexandre HERTIG

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale
Hôpital FOCH, Suresnes & Hôpital intercommunal de Poissy
INSERM UMR_1138: Inflammation, complément et cancer
Centre de recherche des Cordeliers, Paris



Poissy Saint-Germain-en-Laye
Centre Hospitalier Intercommunal

cnr-mat

UVSQ
université PARIS-SACLAY

HOPITAL FOCH

InC2 LAB
Inflammation,
complément et cancer

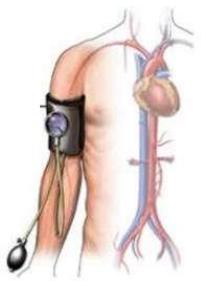
Dr Juliette VO XUAN

Hématologie Cellulaire, HU Henri Mondor
Hématologie, CH Intercommunal Créteil

 **AP-HP.**
Hôpitaux universitaires
Henri-Mondor

 **HÔPITAL**
INTERCOMMUNAL
CRÉTEIL

L'EFFET FACILITATEUR DE MAT DU PLACENTA, SEUL OU AVEC UN OU DES COMPLICES

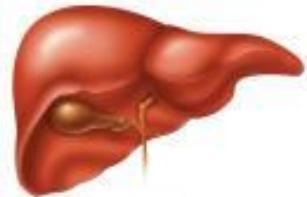


HTA



PROTEINURIE

MAT

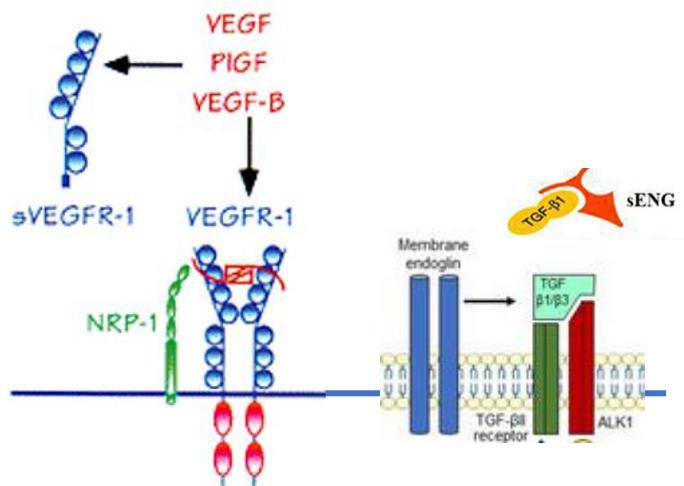


PRES

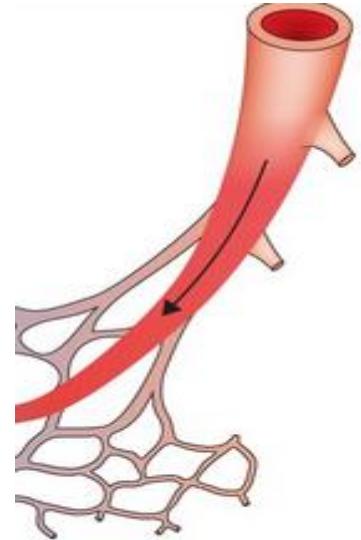


HELLP

ECLAMPSIE



Endothélose
physiologique ou pathologique
(prééclampsie)

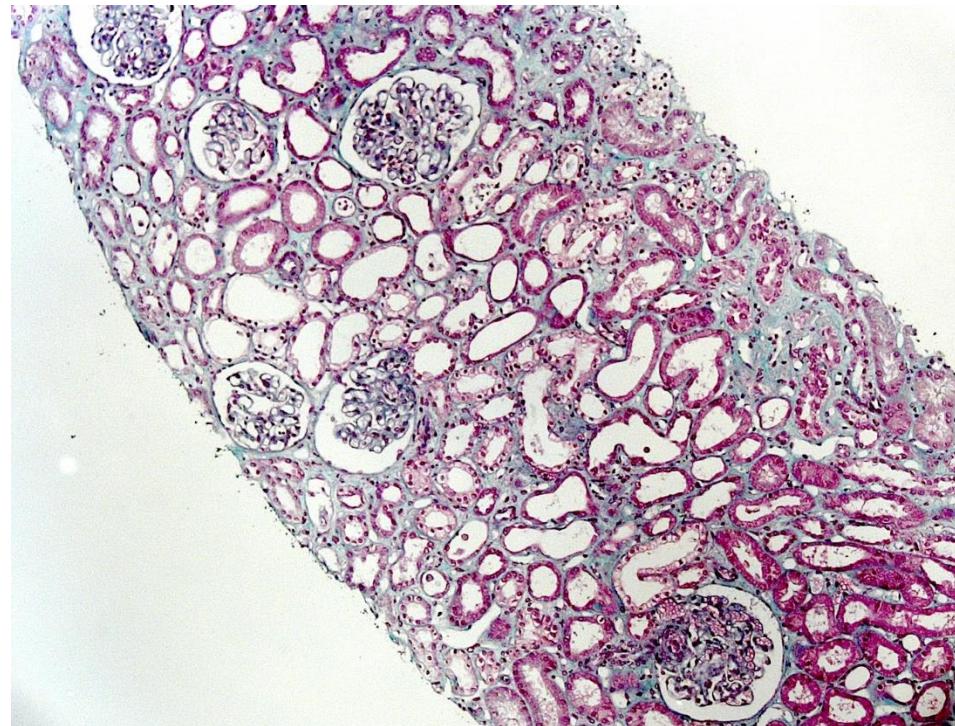


Placenta

**HELLP SYNDROME : INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ASSOCIÉE
DANS 10 À 30% DES CAS.**

**D'APRÈS LA LITTÉRATURE : RÉVERSIBLE, « NÉCROSE TUBULAIRE AIGÜE »
± « MAT »**

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



Sibai BM, Am J Obstet Gynecol 1990 et 1993



The kidney in preeclampsia

Principal discussant: RICHARD LAFAYETTE

Stanford University Medical Center, Stanford, California

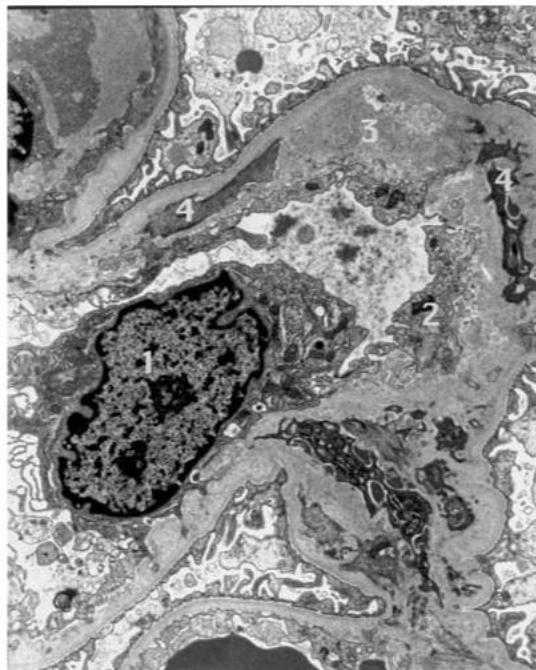


Fig. 1. Transmission electron microscopy of a representative glomerular capillary enumerating pathologic changes associated with preeclampsia.

Dépôts sous-endothéliaux de fibrine

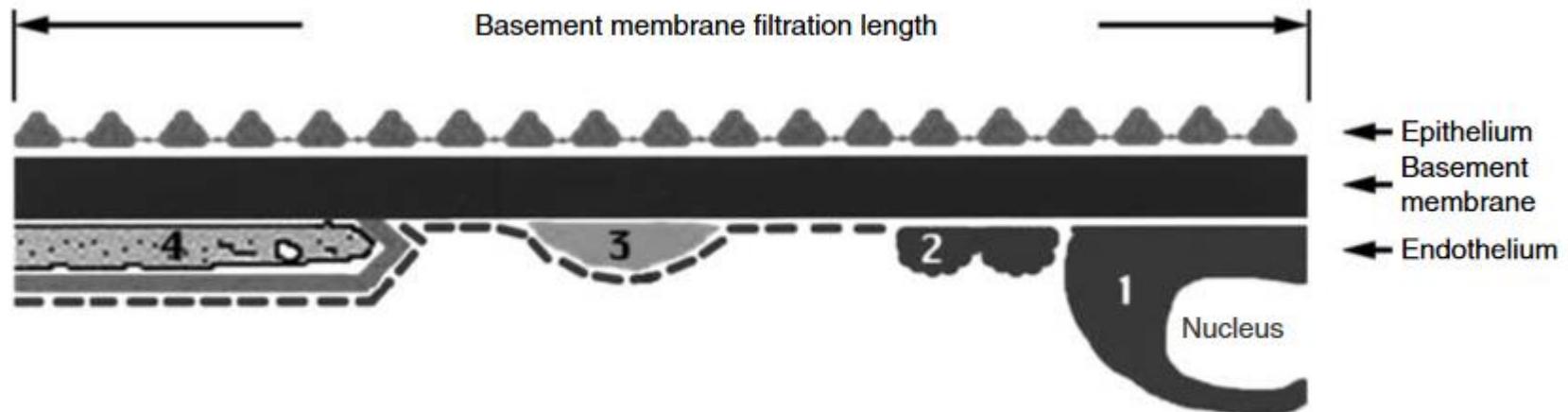


Fig. 2. Ultrastructural changes in preeclampsia seen in Figure 1. 1, endothelial cell body; 2, swollen, non-fenestrated endothelium; 3, subendothelial fibrinoid deposition; 4, mesangial cell interposition.

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

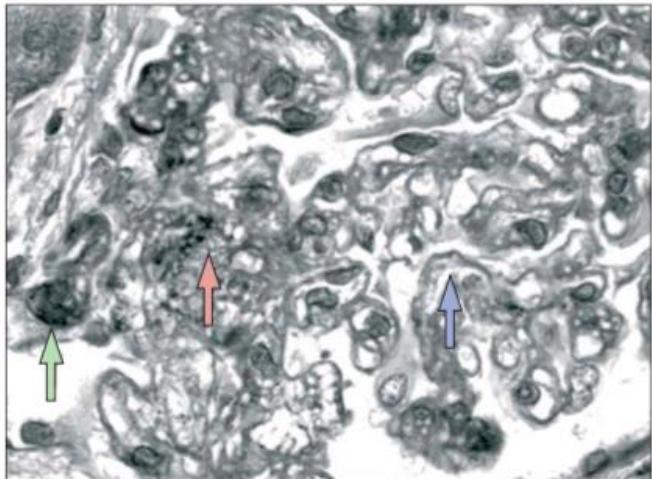
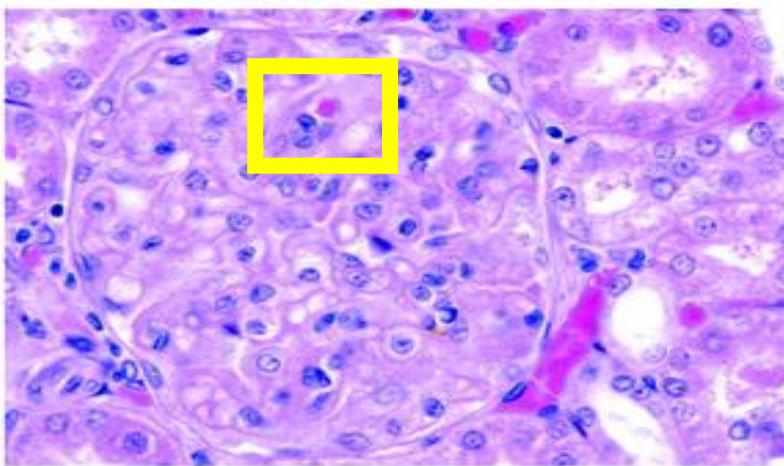


Figure 1: Glomerular thrombotic microangiopathy (green arrow) with many capillary-loop double contours (blue arrow), and a zone of mesangiolysis (red arrow), overlain by a glomerular basement membrane stripped of podocytes
Masson's trichrome stain (magnification x1000).

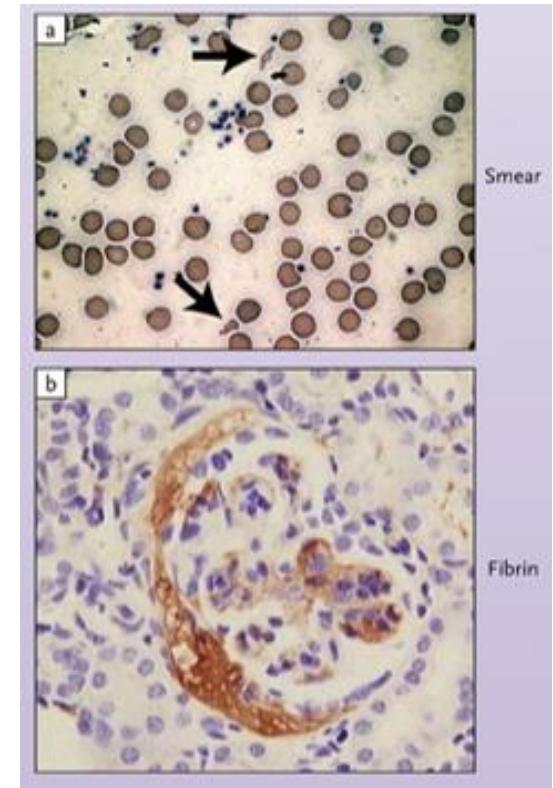
Frangié C et al., Lancet Oncol 2007

sFlt1



Maynard S et al., J Clin Invest 2003

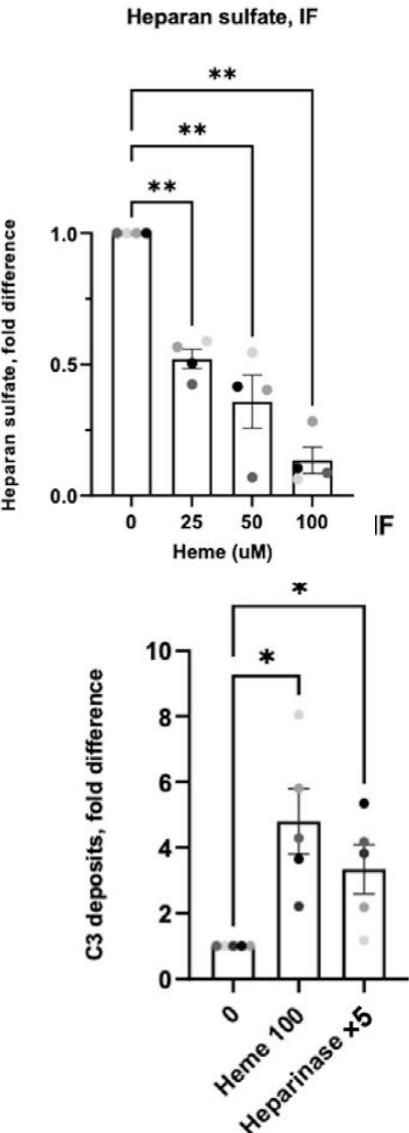
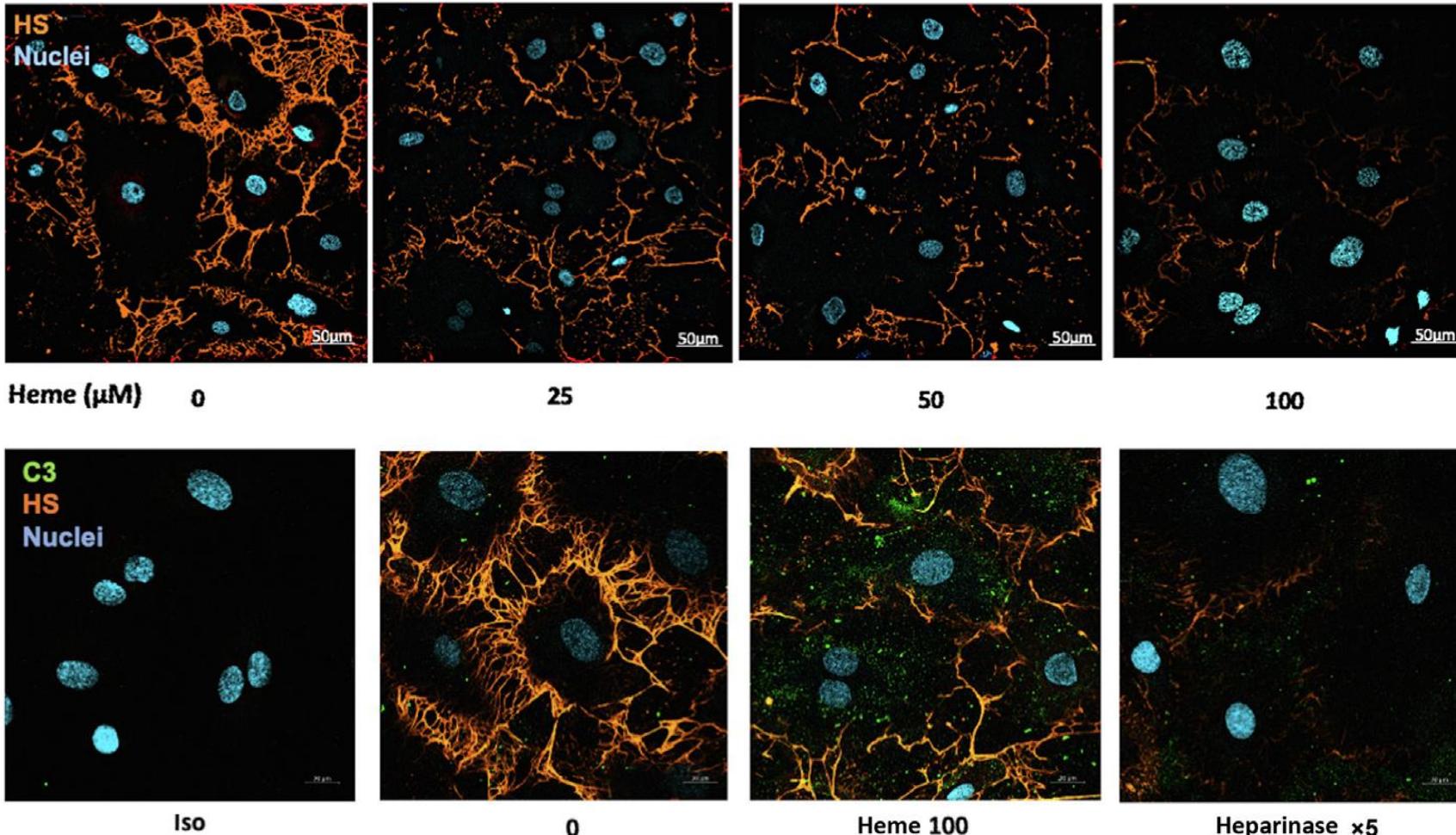
VEGFR-POD -/-



Eremina V et al., N Engl J Med 2008



L'HÈME LIBRE DÉGRADE LE GLYCOCALYX DE L'ENDOTHÉLIUM GLOMÉRULAIRE



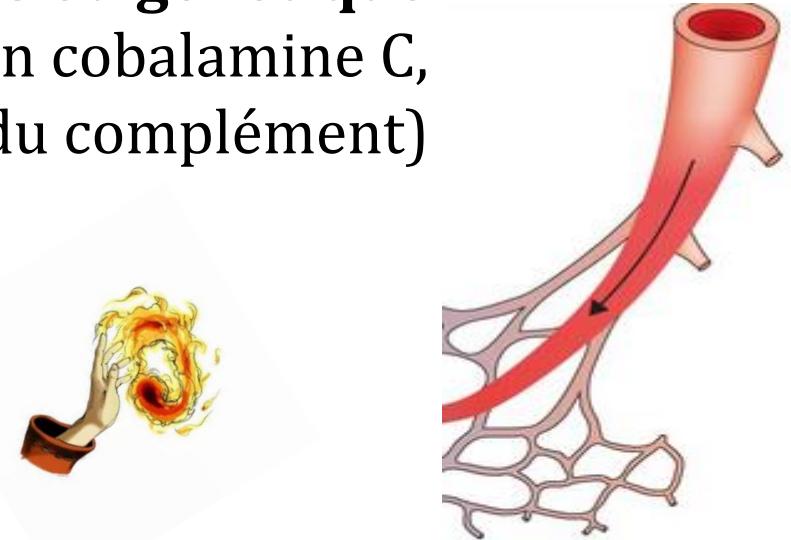
LA COMPLEXITÉ DE LA FEMME ENCEINTE OU EN POST-PARTUM



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



Hémorragie de la délivrance



**Préclampsie
(HELLP)**



Placenta



CRÉATION EN 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 amniotique, syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), insuffisance rénale aigüe du péri-partum

57 experts dans 6 disciplines

Anesthésie-réanimation, Biologie, Gynécologie Obstétrique, Hématologie, Médecine Interne, Néphrologie



RCP ACTIVABLE < 24H 7 jours sur 7 en écrivant à :

rcpmatgrossesse@gmail.com





ACTIVATION EN URGENCE DE LA RCP

1

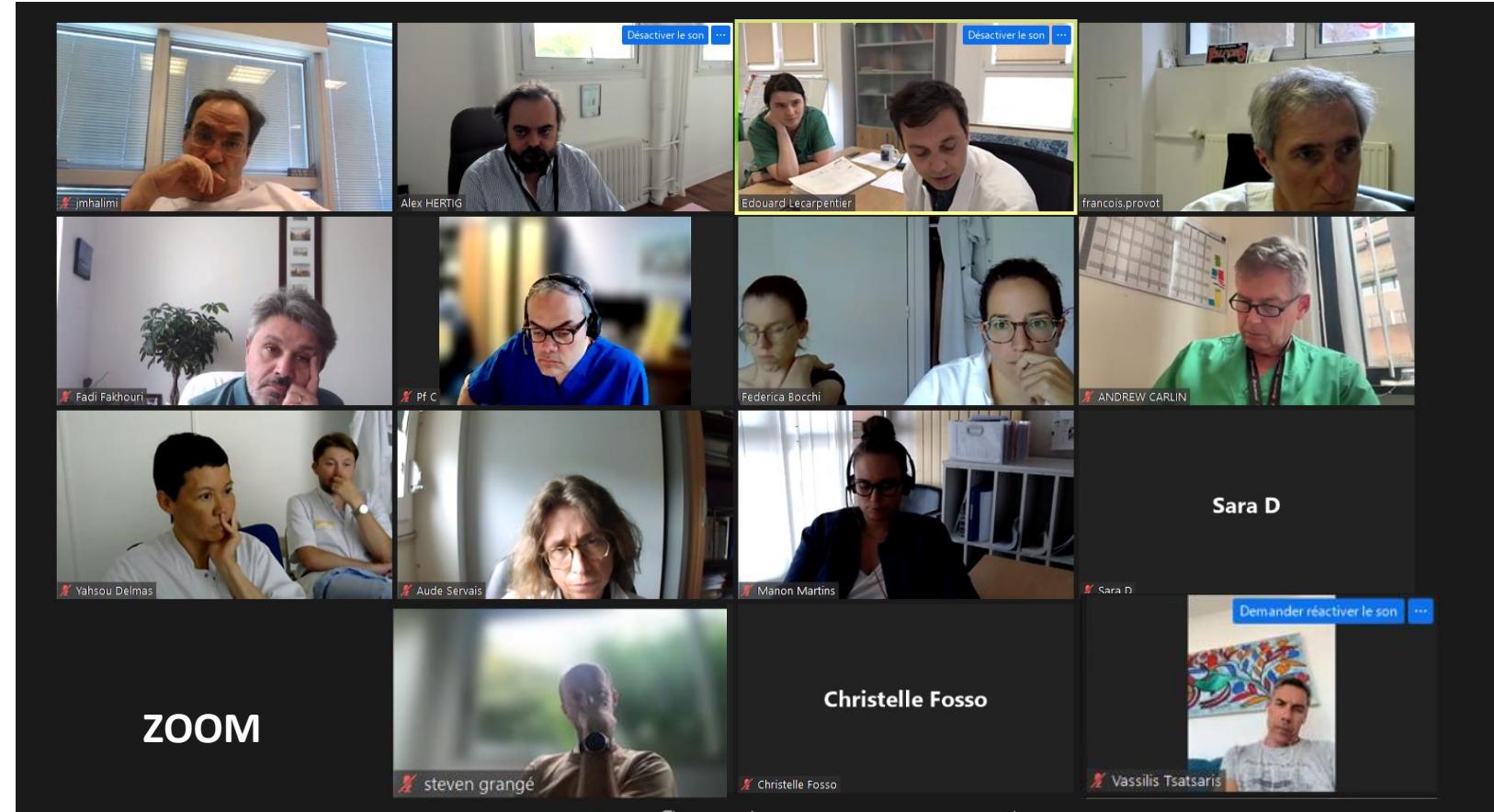
Écrire à
rcpmatgrossesse@gmail.com

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

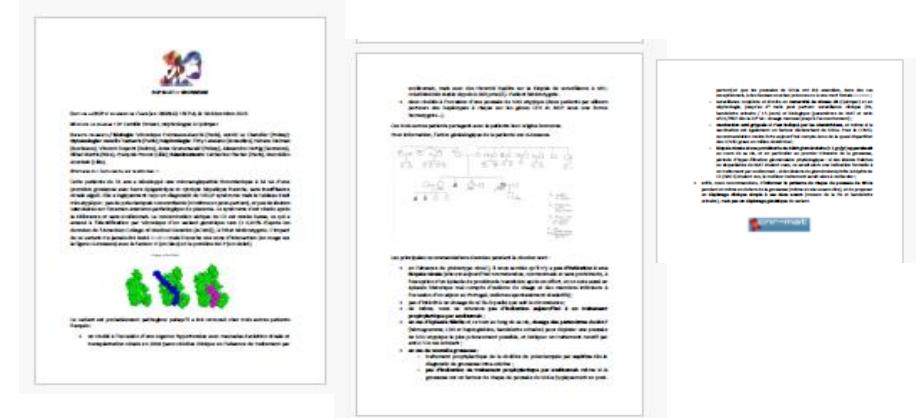
3

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

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



*Compte-rendu rédigé
et envoyé dans les 24h*



RCP 2025-1 (BRETAGNE)

- Femme de 39 ans, caucasienne
 - ATCD : prééclampsie en 2019 (césarienne à 34 SA, NN 1540 gr, multiples infarctus placentaires)
 - Déficit hétérozygote en protéine C
- RCP déclenchée à J3 post-partum
- Enfant né en urgence par césarienne à 33 SA car :
 - Prééclampsie : HTA, protéinurie glomérulaire
 - Elévation des transaminases ASAT et ALAT > 10 N
 - Anémie Hb 6,6 g/dL, thrombopénie 26 G/L, haptoglobine indosable



**QUAND LES
GLOBULES ROUGES
PARTENT EN
ECLATS !**

SITUATIONS CLINIQUES ASSOCIÉES

SYNDROME DE MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

- Pathologies **acquises**

**MAT secondaires = altérations mécaniques, turbulence excessive,
adhésion anormale sur des surfaces modifiées**

Prothèse valvulaire dysfonctionnelle, circuit d'hémodialyse, CEC, chocs palmoplantaires des marathoniens, cancers métastatiques médullaires, pathologies avec myélofibrose, infections, HTA maligne, VIH, grossesse (HELLP/éclampsie), lupus systémique, CAPS, médicaments, radiothérapie, chimiothérapie, allogreffe de moelle osseuse, CIVD, TIH, crise rénale sclérodermique

- Pathologies **héritaires**

- PTT avec déficit en ADAMTS13
- SHU atypique de révélation néonatale (rare) : anomalies du système du complément (C3, H, I, B, CD46, ...)



SCHIZOCYTE

Hématie fragmentée, de forme variable, irrégulière

Du mot grec « schisto », cassé ou fendu, témoins d'une fragmentation du GR

Recommandations ICSH 2021 (*International Council for Standardization in Haematology*)

1

Toujours plus petit qu'un GR intact : notion de perte de taille / hématie initiale

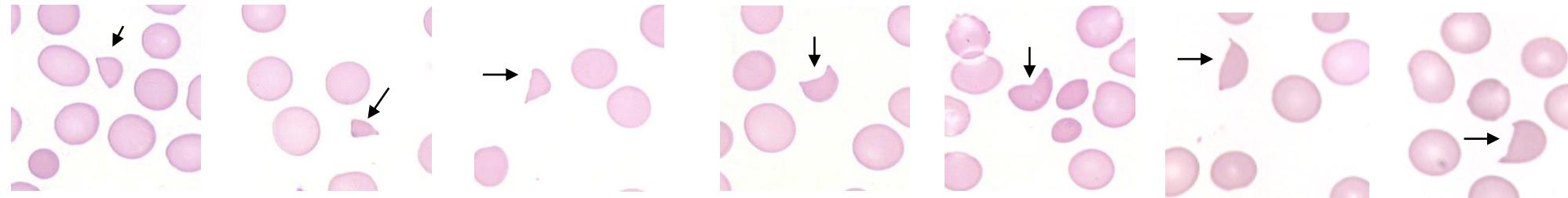
2

Fragment de GR présentant des lignes de cassure (bords droits) et au moins 2 angles aigus : *triangle, kératocyte, cellule en casque, micro-croissant*

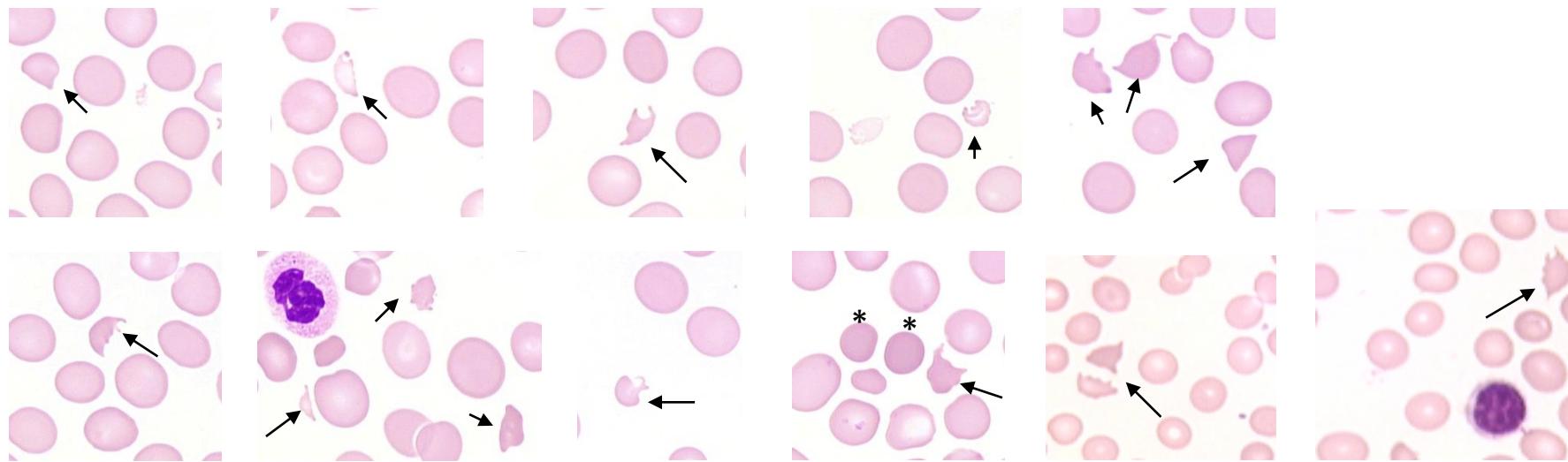
3

Microsphérocytes inclus si observation de schizocytes typiques

Schizocytes typiques : fragments de GR en triangle, en croissant, en casque, kératocytes



Schizocytes formes diverses, y compris microsphérocytes (*)



IDENTIFICATION, VALEUR DIAGNOSTIQUE ET QUANTIFICATION DES SCHIZOCYTES

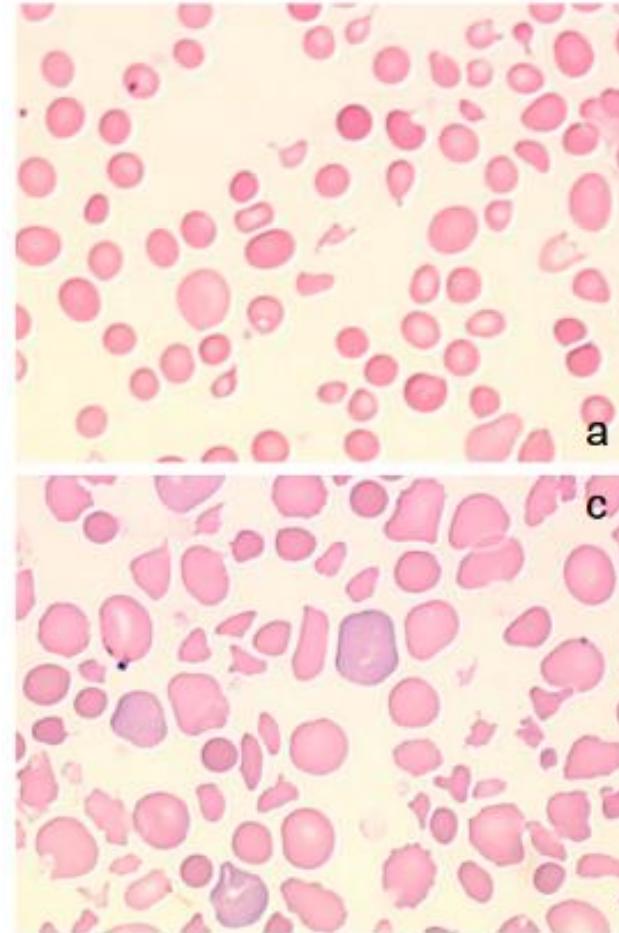
Recommendation	Status	
1 Schistocytes shall be counted on PB smears using an OM at medium (x400) or high (x1000) magnification and expressed as a percentage of RBCs after counting at least 1,000 RBCs (confirmed).	Modified (high magnification included as an option)	1 1000 GR, fort grossissement
2 A schistocyte count should be requested and carried out when a diagnosis of TMA (also named MAHAT or MAHA) caused by red cell mechanical damage is suspected, usually, although not exclusively, in the presence of thrombocytopenia.	Confirmed	2 Si forte suspicion hémolyse mécanique dont MAT
3 Schistocytes shall be identified based on specific positive morphological criteria: they are always smaller than intact red cells and homogeneously stained in most cases. They can have the shape of fragments with sharp angles and straight borders, small crescents, helmet cells, keratocytes, or microspherocytes (only in the presence of the aforementioned RBC shapes).	Modified (possible attenuation of staining intensity in the central part is recognized as possible)	3 Critères morphologiques publiés
4 A schistocyte count should be considered clinically meaningful if schistocytes represent a prominent or predominant morphological RBC abnormality in the smear, and other RBC abnormalities are only slight or moderate (other than signs of erythropoietic regeneration).	Confirmed	4 Forme prédominante
5 A robust morphological threshold for suspecting TMA (MAHA or MAHAT) diagnosis in adult and full-term neonates is set at the percentage of schistocytes above 1%. Nevertheless, a lack of schistocytes does not exclude a priori the diagnosis of TMA..	Confirmed with an additional statement	5 L'absence de schizocytes n'exclut pas le diagnostic de MAT
6 The widespread availability of automated, routine available FRC counts represents a potentially powerful tool for screening. The absence of FRC by automated analysis can be used to exclude with high likelihood the presence of schistocytes on the blood film. The exception is represented by samples with high MCV, which should be checked using an OM in the appropriate diagnostic setting. Samples with a positive automated FRC count should be validated with an OM to confirm the presence of schistocytes and to enumerate them (modified).	Modified	6 Détection automatisée possible des fragments érythrocytaires
7 Evidence-based reference values of the schistocyte percentage using the OM on PB smears are 1% or less in normal adults and full-term neonates, and 5% or less in premature babies	New, added	7 Valeur seuil adulte = 1% Valeur seuil prématuré = 5%
8 A PB smear for schistocyte count should be prepared within three hours from blood collection from samples kept at room temperature, or within eight hours from samples refrigerated at around 4°C, to avoid storage-induced morphological RBC lesions.	New, added	8 Conditions analytiques de confection du frottis sanguin



SUR LA PISTE DU VRAI COUPABLE ...

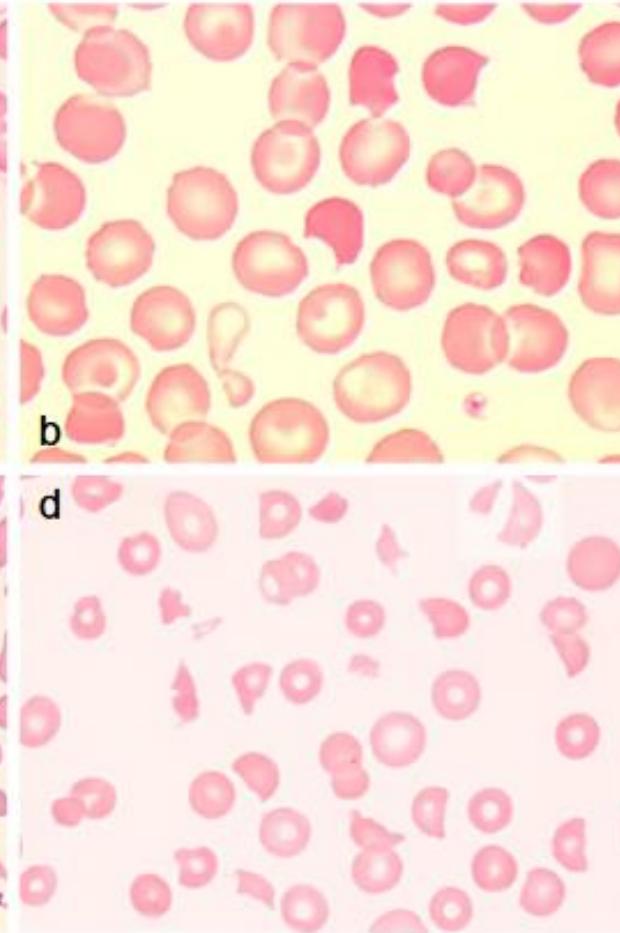
Diagnostics différentiels

Carence vitaminique B12



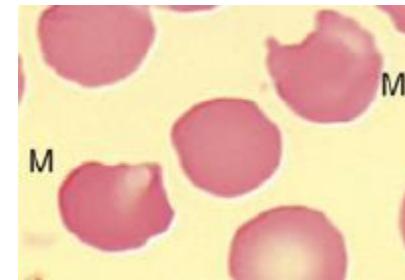
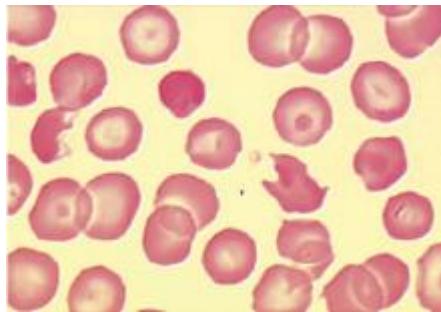
Pyropoïkilocytose

Thalassémie majeure



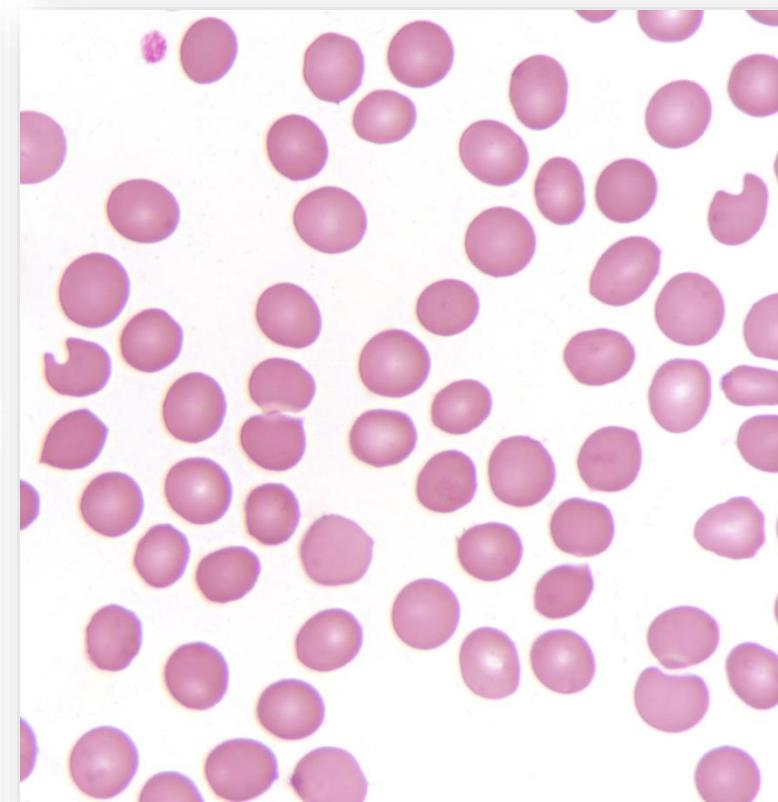
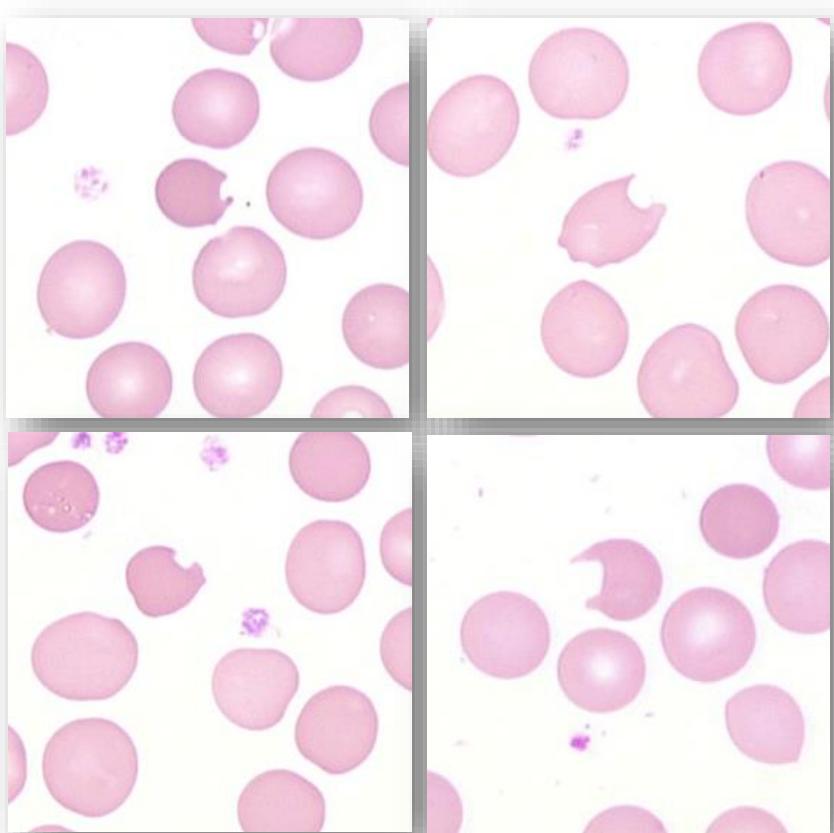
MAT

HÉMATIES MORDUES



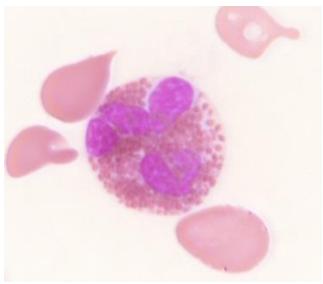
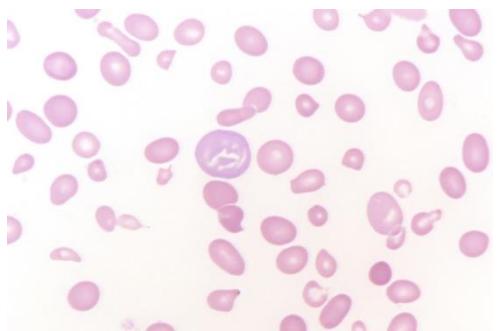
Hémoglobine instable (Hb Köln)

Courtoisie O.Fenneteau



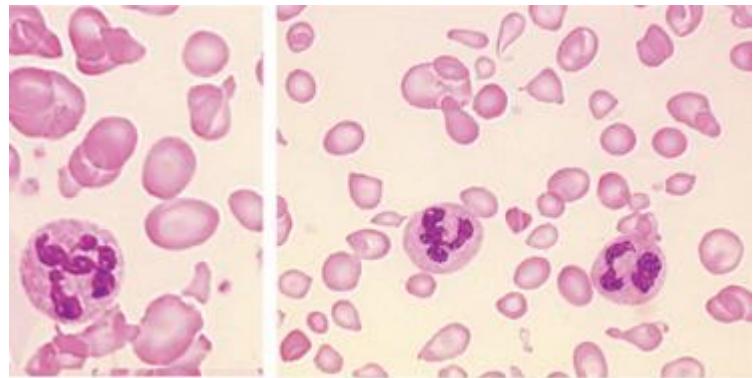
Hématologie Cellulaire
Henri Mondor

FRAGMENTS D'HÉMATIES



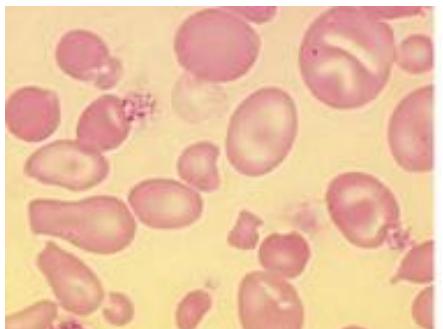
Carence vitaminique B12

AP, macrocytes, hématies fragmentées, PE hypersegmentés



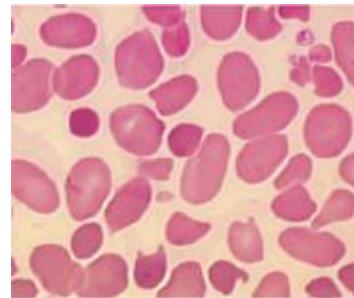
Anomalie congénitale B12

Erythroblastes dysmorphiques, mitoses anormales, CJ, Hématies fragmentées, macrocytes, PN hypersegmentés



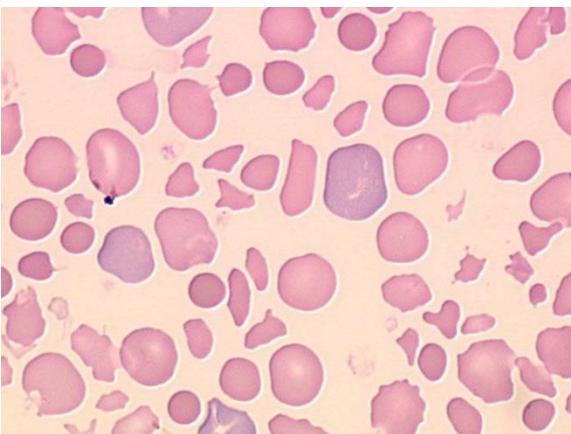
Déficit en UMP synthétase

Microcytes, macrocytes dont certains sont hypochromes, hématies fragmentées



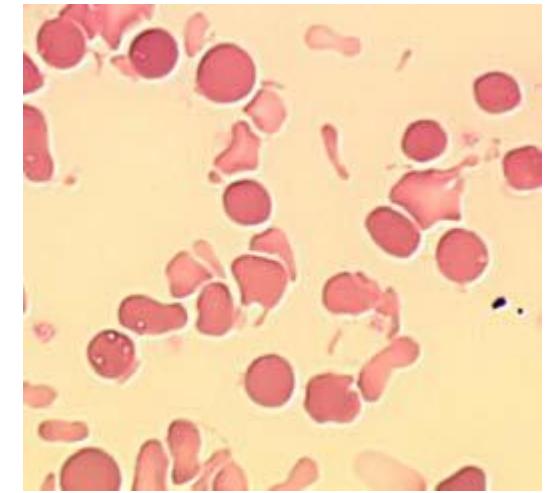
Elliptocytose

Qq micro sphérocytes, hématies fragmentées



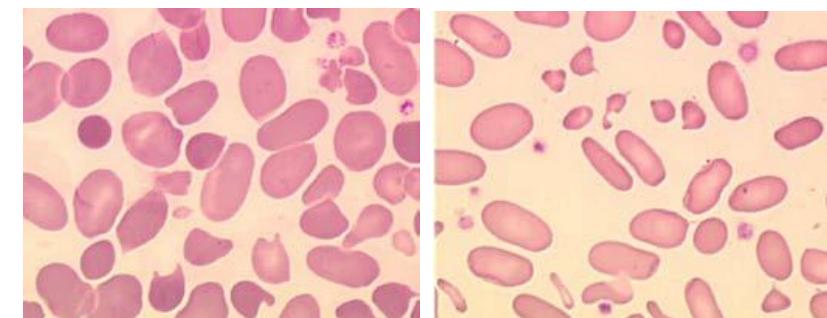
Elliptocytose sévère

Rares elliptocytes, qq micro sphérocytes et fragmentation majeure



Pyropoïkilocytose héréditaire

Rares elliptocytes, nb micro sphérocytes et fragmentation majeure

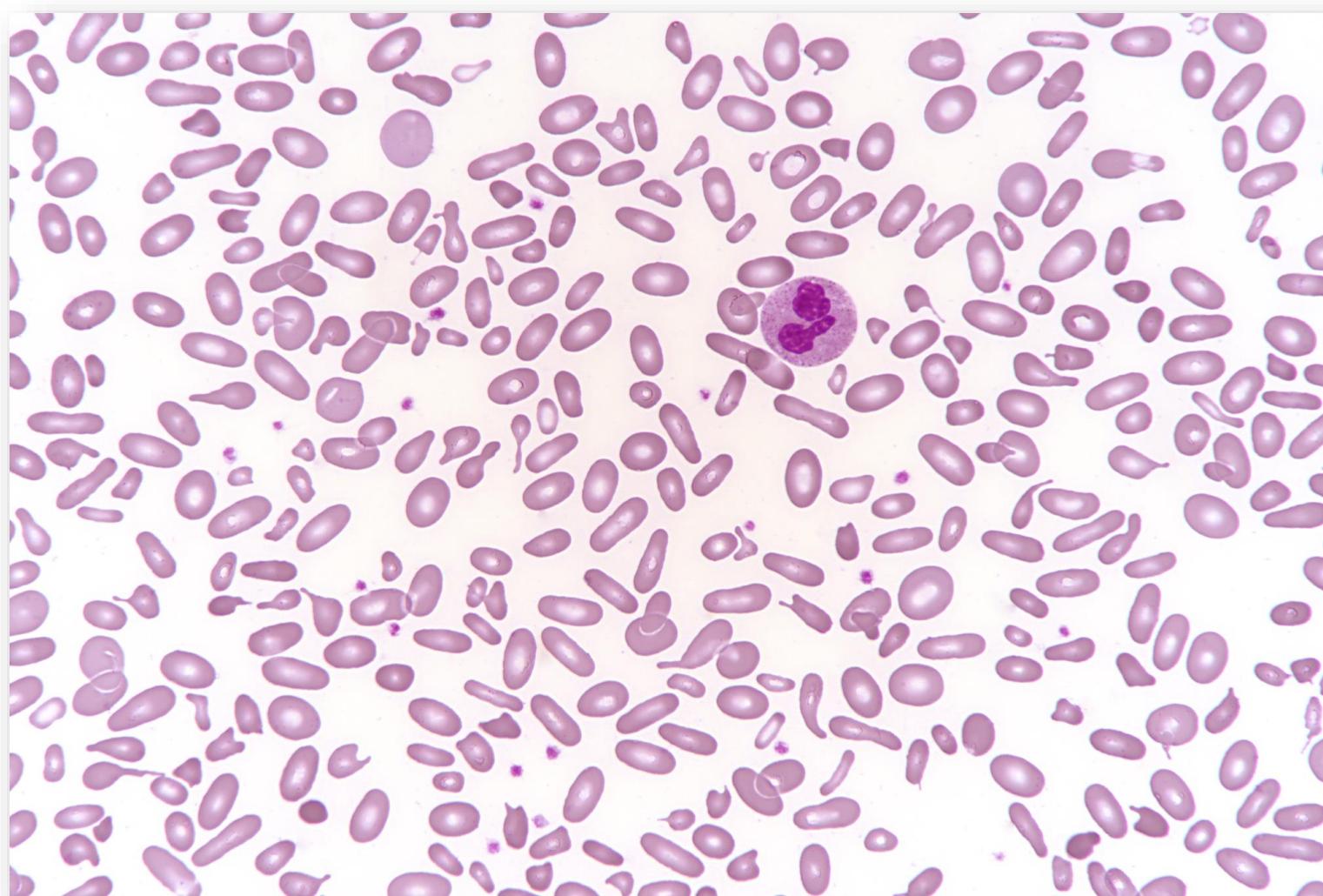


Pyropoïkilocytose sévère transitoire du nouveau-né : 1^{ère} année et 8 mois

Elliptocytes, qq micro sphérocytes et hématies fragmentées

Courtoisie O.Fenneteau
Hématologie Cellulaire-Henri Mondor

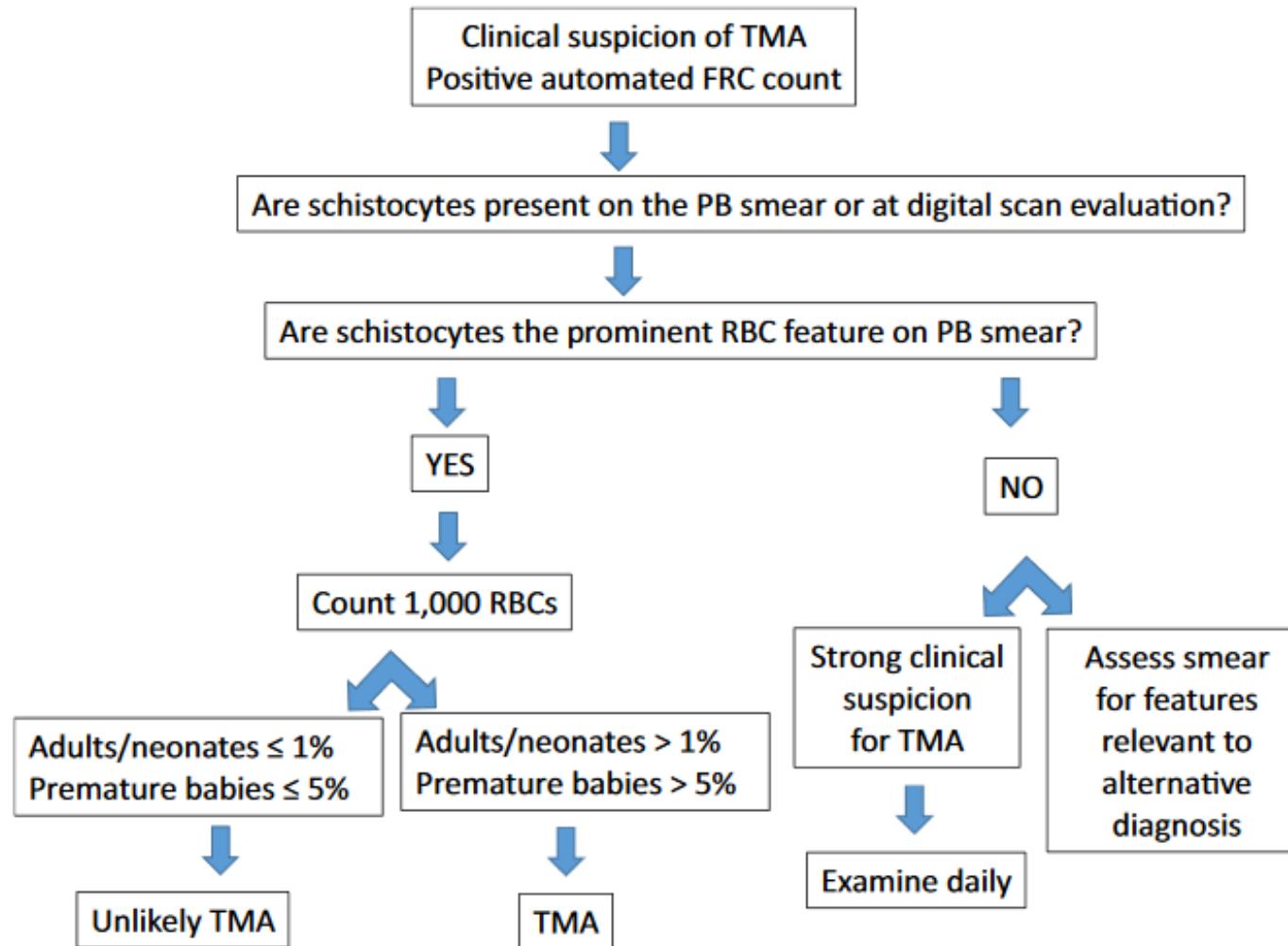
FRAGMENTS D'HÉMATIES



Mutation spectrine SPTA1

Nombreux elliptocytes et fragmentation importante des hématies

EN RÉSUMÉ



ET QUAND LE SANG GARDE SES SECRETS ?

- Durée de vie des schizocytes & intérêt du suivi de leur proportion en cas de résultat initial \geq seuil
- Résultats négatifs itératifs sans modification des données l'hémogramme :
 - *Murphree et al. 2019; Biopsy-proven thrombotic microangiopathy without schistocytosis on peripheral blood smear: a cautionary tale.*
 - *Saha et al. 2020; A fatal case of thrombotic microangiopathy without schistocytosis and absent biochemical markers of hemolysis.*
- Quid du patient transfusé

RCP 2025-1 (BRETAGNE), SUITE

- Femme de 39 ans, caucasienne
 - ATCD : prééclampsie en 2019 (césarienne à 34 SA, NN 1540 gr, multiples infarctus placentaires)
 - Déficit hétérozygote en protéine C
- RCP déclenchée à J3 post-partum
- Enfant né en urgence par césarienne à 33 SA car :
 - Prééclampsie : HTA, protéinurie glomérulaire
 - Elévation des transaminases ASAT et ALAT > 10 N
 - Anémie Hb 6,6 g/dL, thrombopénie 26 G/L, haptoglobine indosable

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE INTRA-HEPATIQUE: HELLP SYNDROME

RCP 2025-1 (BRETAGNE), SUITE

- Femme de 39 ans, caucasienne
 - ATCD : prééclampsie en 2019 (césarienne à 34 SA, NN 1540 gr, multiples infarctus placentaires)
 - Déficit hétérozygote en protéine C
- RCP déclenchée à J3 post-partum
- Enfant né en urgence par césarienne à 33 SA car :
 - Prééclampsie : HTA, protéinurie glomérulaire
 - Elévation des transaminases ASAT et ALAT > 10 N
 - Anémie Hb 6,6 g/dL, thrombopénie 26 G/L, haptoglobine indosable, **C3 ↓ 0,56 g/L**

Insuffisance rénale aigüe requérant la dialyse : pourquoi & que faire ?

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ORGANIQUE

POURQUOI ?

- Nécrose tubulaire aigüe : attitude expectative
- Nécrose corticale : improbable
- MAT glomérulaire « gravidique » (PE) : ?
- MAT glomérulaire par dérégulation de la voie alterne : hémolyse, SHUa
- MAT par CAPS (improbable)

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ORGANIQUE

QUE FAIRE ?

- Faut-il préconiser une biopsie rénale « pour voir » ?
- Faut-il demander une analyse biologique de la voie alterne ?
- Faut-il demander une analyse génétique de la voie alterne ?
- Faut-il administrer un anti-C5 ?

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ORGANIQUE

QUE FAIRE ?

RECOMMANDATIONS DE LA RCP NATIONALE

- Faut-il préconiser une biopsie rénale « pour voir » ? 
- Faut-il demander une analyse biologique de la voie alterne ? 
- Faut-il demander une analyse génétique de la voie alterne ? 
- Faut-il administrer un anti-C5 ?  **sauf si MAT persistante > 48h**
- **Contrôle tensionnel strict, calciparine 0,2 mL x 2/J si Plaq > 50 G/L**

47 DOSSIERS ANALYSÉS DEPUIS OCTOBRE 23, DANS LES 24H SUIVANT L'APPEL

OBST



- Prééclampsie/ HELLP syndrome
- Hémorragie de la délivrance avec nécrose tubulaire aigüe ou nécrose corticale
- Embolie amniotique

PTT / SHUa



- PTT acquis
- PTT congénital (!)
- SHUa
- Conseil car variant génétique de C3 ou METV et projet G

Autres



- MAT veineuse (thrombose des veines rénales arquées)
- Thrombophilie, toxicité tacrolimus, sepsis
- MAT sans défaillance d'organe, de mécanisme inconnu

IMPACT EN TEMPS RÉEL DE LA RCP

70% D'ATTITUDE EXPECTATIVE



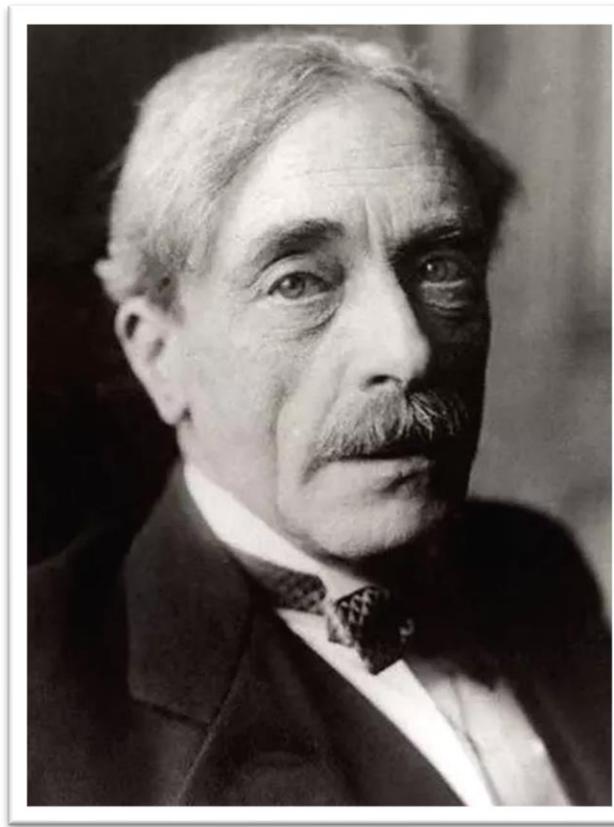


REMERCIEMENTS

- **Biologie** : Marie-Agnès Durey (Paris), Carine El Sissy (Paris), Véronique Frémeaux-Bacchi (Paris), Bérangère Joly (Paris), Emilie Jousselme (Lyon), Astrid Le Chatelier (Poissy), Marie-Nathalie Sarda (Lyon), Agnès Veyradier (Paris)
- **Gynécologie** : Anthony Atallah (Lyon), Andrew Carlin (Bruxelles), Pierre-François Ceccaldi (Beaujon), David Desseauve (Grenoble), Paul Guerby (Toulouse), Anne Leostic (Dijon), Edouard Lecarpentier (Créteil), Thibaud Quibel (Poissy), Vassilis Tsatsaris (Paris).
- **Hématologie** : Paul Coppo (Paris), Chloe Dhunputh (Bordeaux)
- **Néphrologie** : Titty Catalano (Bruxelles), Eloise Colliou (Toulouse), Yahsou Delmas (Bordeaux), Vincent Dupont (Reims), Hélène El Hachem (Toulouse), Fadi Fakhouri (Lausanne), Christelle Fosso (Bruxelles), Marie Frimat (Lille), Clotilde Gaible (Toulouse), Anne-Sophie Garnier (Angers), Steven Grangé (Rouen), Anne Grunenwald (Poissy), Jean-Michel Halimi (Tours), Alexandre Hertig (Suresnes), Yosu Luque (Paris), Manon Martins (Rennes), Fleuria Meibody (Nancy), Laurent Mesnard (Paris), Olivier Moranne (Nîmes), François Provot (Lille), Thomas Robert (Marseille), Bénédicte Sautenet (Tours) , Aude Servais (Paris), Julien Züber (Paris)
- **Médecine Interne** : Raphaël Cauchois (Marseille), Nathalie Costedoat (Paris), Hélène Desmurs Clavel (Lyon), Laurent Gilardin (Bondy), Véronique Le Guern (Paris), Manon Marie (Lyon).
- **Réanimation** : Anne-Sophie Bouthors (Lille), Catherine Fischer (Paris), Romain Fort (Lyon), Vivien Guillotin (Bordeaux), Matthieu Jamme (Trappes), Mercé Jourdain (Lille), Nihal Martis (Nice), Frédéric Pène (Paris), Renaud Prevel (Bordeaux), Mathias Rossignol (Paris)

Paul Valéry

1871-1945



« Tout ce qui est simple est faux. Tout ce qui est compliqué est inutilisable. »