



**HAL**  
open science

## Peripartum thrombotic micro-angiopathies: Pathophysiology, diagnosis and treatment

C Vigneron, A. Hertig

► **To cite this version:**

C Vigneron, A. Hertig. Peripartum thrombotic micro-angiopathies: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Médecine Intensive Réanimation*, 2017, 26 (4), pp.296-310. 10.1007/s13546-017-1287-7 . hal-01593502

**HAL Id: hal-01593502**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01593502>**

Submitted on 26 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Micro-angiopathies thrombotiques du péripartum : physiopathologie, diagnostic et traitement

## Peripartum Thrombotic Micro-Angiopathies: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment

C. Vigneron · A. Hertig

**Résumé** Même en contexte de grossesse physiologique, un placenta produit en grande quantité des protéines anti-angiogéniques et des hormones stéroïdes, qui circulent dans le sang de la mère, et modifient considérablement le « milieu » auquel son endothélium est exposé. Si la placentation est défectueuse, la pré-éclampsie peut induire jusqu'à une micro-angiopathie thrombotique, localisée dans le foie maternel : c'est le HELLP syndrome. Dans les cas où une défaillance rénale ou neurologique est associée, ou encore si la cytolyse hépatique manque au tableau, débute alors une procédure de diagnostic différentiel pour ne pas méconnaître deux pathologies plus rares, mais qui ne guériront pas spontanément après la délivrance, et qui ne sont même pas, en soi, des indications à la délivrance : le syndrome hémolytique et urémique, et le purpura thrombotique thrombocytopénique. La grossesse en est en effet une circonstance de révélation. L'objectif de cette revue est de discuter, dans ce contexte, les mécanismes de ces différentes formes de micro-angiopathies thrombotiques, et de proposer au réanimateur une démarche à la fois diagnostique et thérapeutique.

**Mots clés** Micro-angiopathies thrombotiques · Péripartum

**Abstract** Even in the context of physiological pregnancy, a placenta produces large amounts of anti-angiogenic proteins and steroid hormones, which circulate in the mother's blood and greatly alters the "environment" to which its endothelium is exposed. If the placentation is defective, preeclam-

psia can induce up to thrombotic micro-angiopathy, localized in the maternal liver: this is the HELLP syndrome. In cases where renal or neurological failure is associated, or if hepatic cytolysis is missing in the table, then a differential diagnosis procedure is initiated in order not to ignore two pathologies that are rarer, but which will not cure spontaneously after delivery, and which are not, in themselves, indications for delivery: hemolytic and uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Pregnancy is indeed a circumstance of revelation. The objective of this review is to discuss the mechanisms of these different forms of thrombotic micro-angiopathy in the context of pregnancy and to propose to the intensivist a diagnostic and therapeutic approach.

**Keywords** Thrombotic micro-angiopathies · Peripartum

### Introduction

La grossesse – même physiologique – est un long moment durant lequel l'endothélium maternel est exposé à des protéines d'origine placentaire, aux propriétés parfois « anti-angiogéniques ». Le placenta produit aussi des hormones stéroïdes en quantité massive : œstrogènes et progestagènes, dont l'équilibre est essentiel aux fonctions endothéliales et angiogéniques. Parallèlement, l'expression du facteur pro-coagulant Von Willebrand augmente. Enfin, le système du complément – aux propriétés anti-bactériennes pour la mère comme pour le fœtus, mais dont certains fragments peuvent activer les plaquettes – doit être contrôlé pour éviter que l'allo-immunité maternelle ne prenne des proportions dangereuses dans l'unité fœto-placentaire. Pour toutes ces raisons, il faut considérer que la fonction endothéliale d'une femme enceinte (nous parlerons d'endothélium « gravide ») est particulièrement susceptible aux agressions. De fait, pour les femmes génétiquement prédisposées à la survenue d'une micro-angiopathie thrombotique [MAT], en raison par

---

C. Vigneron · A. Hertig (✉)

APHP, hôpital Tenon, urgences néphrologiques  
et transplantation rénale, Paris  
e-mail : alexandre.hertig@aphp.fr

A. Hertig

Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne université,  
Paris 06, unité mixte de recherche scientifique 1155,  
F-75020, Paris, France

UPMC, Sorbonne Universités

exemple d'un déficit en un inhibiteur de la voie alterne du complément (cause de syndrome hémolytique et urémique « atypique » [SHUa]) ou d'un déficit en ADAMTS13 (*ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-like motif)*), cause de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), la grossesse est un facteur classique de déclenchement d'une poussée de MAT. La prise en charge de ces MAT dues à des mutations génétiques est spécifique, et souvent lourde. Cependant, elles sont rares, voire très rares, et il ne faut pas perdre de vue que la cause première de MAT associée à la grossesse est évidemment le HELLP syndrome (HELLP est l'acronyme pour *Hemolysis Enzyme Liver Low Platelets*), qui est une forme de pré-éclampsie sévère, laquelle n'appelle pas d'autre traitement spécifique que la « délivrance » du placenta. Confronté à une MAT survenant en contexte gravidique - l'incidence est de l'ordre de 1 pour 25 000 grossesses - le clinicien doit donc disposer d'outils de réflexion, tant pour les investigations diagnostiques à réaliser (ou pas) et les traitements à entreprendre (ou pas). L'objectif de cette revue est de définir les entités de MAT gravidique, décrire brièvement leurs mécanismes, et aider à les identifier au plus vite dans la procédure du diagnostic différentiel.

## Définitions

### Micro-angiopathie thrombotique

C'est le terme caractérisant les lésions histologiques des petits vaisseaux d'un ou plusieurs organe(s) des patients ayant une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin) et une thrombopénie périphérique, de consommation, sans anomalie de la coagulation. Ce dernier point est très important, qui permet de différencier une coagulation intra-vasculaire « disséminée » (CIVD) d'une MAT, qui est plutôt une coagulation intravasculaire « localisée ». La lésion majeure de MAT est l'occlusion des petits vaisseaux par un thrombus plaquettaire et/ou de fibrine à l'origine d'une ischémie en aval. Selon le mécanisme, on observe ou pas la nécrose de l'endothélium sous-jacent. La localisation de la MAT est donnée par la ou les souffrance(s) d'organe(s) au moment de la poussée, et cela entre en jeu dans le diagnostic différentiel : typiquement le foie lors du HELLP syndrome, les reins lors d'une poussée de SHU atypique, le cerveau lors d'une poussée de PTT. Néanmoins, la grossesse et l'accouchement ajoutent parfois énormément de complexité : une CIVD peut être intriquée en cas de « catastrophe obstétricale » (embolie amniotique dans le sang veineux maternel, hémorragie de la délivrance, etc.), et plusieurs organes peuvent défaillir dans un problème de causalité unique (par exemple, un HELLP syndrome peut être associé à une insuffisance rénale aiguë ou un œdème

pulmonaire, ou encore un SHU atypique peut induire une défaillance neurologique...).

### HELLP syndrome

Le HELLP est une MAT localisée dans le foie, en rapport avec une pré-éclampsie sévère. La pré-éclampsie concerne 3 à 4 % des grossesses [1] et est définie selon les critères de l'American College of Obstetricians and Gynecologists de 2013 par la survenue après 20 semaines d'aménorrhées (SA) d'une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg associée à une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/24h ou à 1+ (sur deux bandelettes urinaires à 4h d'intervalle) ou un rapport protéinurie/créatinurie supérieur ou égal à 30 mg/mmol ou 300 mg/g. Elle est causée par un défaut de placentation (une invasion du mur utérin trop superficielle, et une insuffisance de la vascularisation), de cause toujours mal comprise mais à l'origine de la sécrétion en excès de facteurs anti-angiogéniques comme les récepteurs solubles du VEGF (sFlt1) et du *transforming growth factor beta* (endogline).

Le diagnostic de HELLP syndrome est établi lorsqu'une patiente pré-éclamptique développe une hépatite cytolitique et une thrombopénie en rapport avec une MAT. Il complique 10 à 20 % des pré-éclampsies [2]. Les mortalités maternelle et fœtale sont respectivement de 3-4 % et 25 % [3]. Il est plus fréquent chez les primipares et peut apparaître au cours du second ou troisième semestre, mais aussi dans le post-partum [4]. Le symptôme clinique principal est la sensation de barre épigastrique. Le début est généralement brutal. Le bilan biologique objective en plus de la MAT une élévation des enzymes hépatiques mais sans ictère. Une étude a montré que les symptômes tels que les céphalées, le flou visuel, la douleur épigastrique, les nausées ou les vomissements étaient plus prédictifs d'un mauvais pronostic maternel que les paramètres biologiques [5].

Le HELLP syndrome est une forme sévère de pré-éclampsie et il guérit comme elle avec la délivrance, pourtant le syndrome typique « hypertension et protéinurie » manque dans 10 à 20 % des HELLP syndromes [6]. L'actualisation en 2013 de la définition de la pré-éclampsie permet heureusement de poser le diagnostic en l'absence de protéinurie si l'hypertension artérielle est associée à une thrombopénie inférieure à 100 G/L, ou une élévation de la créatinine supérieure ou égale à 1,1 mg/l (97,2 µmol/L) ou doublement de la créatinine en l'absence d'autre cause rénale, ce qui équivaut au stade 2 de la classification KDIGO, ou une élévation des enzymes hépatiques à plus de deux fois la normale, ou enfin en cas d'œdème pulmonaire, d'anomalies cérébrales ou visuelles. On voit que la pré-éclampsie est un syndrome protéiforme, au cours duquel les organes atteints peuvent varier d'une patiente à l'autre. Un point est cependant essentiel : la

MAT due à une pré-éclampsie est toujours et uniquement hépatique (HELLP syndrome). Les autres atteintes d'organes répondent de lésions organiques, et parfois même ischémiques, mais on n'y observe pas de microthrombose. Ainsi, l'insuffisance rénale aiguë complique 3 à 15 % des HELLP syndromes [7] et son pronostic rénal est bon : 93 à 100 % des patients n'ont plus d'insuffisance rénale à la sortie [8]. Ceci est compréhensible, puisque la biopsie rénale, lorsque réalisée, ne retrouve la plupart du temps que des lésions de nécrose tubulaire aiguë [9]. Autrement dit, une insuffisance rénale aiguë satellite d'un HELLP syndrome est due à une nécrose tubulaire aiguë, et pas à une MAT intra-rénale comme au cours d'un SHUa. C'est une affirmation un peu catégorique : des lésions de MAT intra-rénales ont été rapportées jusque dans 15 % des séries de HELLP syndrome, mais ces séries datent d'une époque à laquelle la compréhension des mécanismes moléculaires des MAT était bien moindre et aujourd'hui, de telles lésions feraient évoquer et rechercher un SHUa, c'est-à-dire une mutation de la voie alterne du complément. Les biopsies rénales de patientes pré-éclampsiques peuvent retrouver des stigmates d'activation locale de la coagulation (dépôts sous endothéliaux de fibrine dans les glomérules) mais pas les thromboses ou les lésions de nécrose endothéliale caractéristiques du SHUa par exemple. De même le flou visuel d'une pré-éclampsie sévère répond souvent d'un œdème cérébral postérieur (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*), mais pas de lésion de MAT intra-cérébrale comme au cours du PTT. Inversement, on n'attend ni d'un SHUa ni d'un PTT déclenché par la grossesse ou l'accouchement, qu'ils induisent une MAT dans le foie (c'est une localisation exceptionnelle). Une MAT avec cytolysé hépatique oriente donc fortement vers le diagnostic de HELLP syndrome, et incite à la délivrance en urgence, car aujourd'hui c'est le seul traitement à la fois spécifique et efficace.

La complication redoutable est l'hématome sous-capsulaire du foie (1 à 2 % des HELLP). Il doit être évoqué devant l'apparition brutale d'une douleur de l'hypochondre droit avec irradiation postérieure ou vers l'épaule droite, associée à une déglobulisation et une défaillance hémodynamique. Le diagnostic est facilement fait grâce à une échographie abdominale ou un scanner.

Le HELLP syndrome doit être différencié de la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG), qui est liée à une bêta-oxydation des acides gras insuffisante chez le fœtus, pour des raisons génétiques [10]. À la différence du HELLP, la patiente est ictérique, vomit beaucoup, et une fois sur deux n'a ni protéinurie, ni hypertension artérielle. Le bilan objectif une insuffisance hépatique avec élévation de la bilirubine et parfois une CIVD [11]. Comme au cours d'un HELLP, le traitement est l'extraction fœtale en urgence, et la transplantation hépatique a pu être justifiée dans les cas gravissimes.

## Syndrome hémolytique et urémique atypique ou SHUa

La voie alterne du complément est physiologiquement spontanément activée, d'où l'importance de ses inhibiteurs si les protéines du complément échouent sur une surface endothéliale au lieu d'une paroi bactérienne. On distingue les inhibiteurs circulants, dits de phase fluide (le facteur I et son cofacteur le facteur H) et les inhibiteurs de surface, dits de phase solide comme la protéine MCP ou CD46. Le SHUa est une MAT observée chez les patients ayant une mutation pathogène sur un gène codant pour un de ces inhibiteurs (MAT par défaut d'inhibition), ou pour un activateur (MAT par excès d'activation), ou encore chez des patients ayant développé un anticorps anti-facteur H. Si la voie alterne n'est pas contrôlée, cela peut aboutir à la formation du complexe « lytique » C5b-9 sur une paroi endothéliale, et donc à l'implosion de la cellule endothéliale, d'où la mise à nu de l'endothélium, activation locale de la coagulation etc. Au-delà du simple cadre de la grossesse, on retrouve une mutation pathogène de la voie alterne dans 61 % des cas de SHUa [12]. En contexte gravidique, la période péripartum est un moment à haut risque pour les femmes atteintes de SHUa (20 % des patientes de la cohorte française ont une poussée associée à la grossesse) [13]. La poussée débute généralement dans le post-partum immédiat, au plus tard dans les 4 premiers mois qui suivent l'accouchement. L'inflammation, le relargage de cellules fœtales dans la circulation maternelle, les complications hémorragiques et infectieuses pourraient ici participer à l'activation du complément. La poussée survient chez des primipares dans 38 % des cas. Cliniquement, il existe une hypertension artérielle et les signes neurologiques sont généralement absents. Biologiquement, la thrombopénie est modérée (>100 G/L dans 40 % des cas), mais l'atteinte rénale est sévère : 81 % des patientes ont eu besoin d'épuration extra-rénale à la phase aiguë et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale touchait 62 % des patientes à 1 mois. Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie rénale objective une MAT typique (thrombus artériels et capillaires, aspect de double contour, mésangiolyse).

## Purpura thrombotique thrombocytopénique ou PTT

Le PTT est lié à l'absence ou la franche diminution d'activité de l'ADAMTS13, la protéase clivant le facteur von Willebrand. Cette anomalie est à l'origine de la formation de multimers de facteurs von Willebrand qui agrègent les plaquettes pour former des thrombi (purement plaquettaires) dans la circulation maternelle. Ce déficit en ADAMTS13 peut être congénital par mutation d'un gène codant pour l'ADAMTS13 (syndrome Upshaw-Schulman) ou acquis par la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 ; dans les deux cas, cela peut être révélé par la grossesse [14]. La poussée de PTT survient préférentiellement à la fin du deuxième et au

début du troisième trimestre (médiane de 23,7 semaines d'aménorrhées) [15]. Les données récentes retrouvent une mortalité maternelle nulle (tandis qu'elle approchait les 90 % avant que les échanges plasmatiques ne soient utilisés) mais une mortalité fœtale de 42 % (dans une série de PTT acquis et révélés durant la grossesse) [16]. Cliniquement, il existe des signes neurologiques de sévérité variable : céphalées, confusion, somnolence, crise d'épilepsie, déficit neurologique focal jusqu'au coma. Ces signes neurologiques sont absents dans un tiers des cas. Biologiquement, il existe une thrombopénie marquée typiquement inférieure à 30 G/L, mais un nombre de plaquettes normal n'élimine pas le diagnostic [17]. L'insuffisance rénale est en général modérée. Il peut exister une atteinte cardiaque qui doit systématiquement être recherchée. L'élévation de la troponine est un facteur pronostic défavorable avec une mortalité trois fois plus importante [18].

### **Syndrome des anti-phospholipides (sAPL)**

Le sAPL est une pathologie caractérisée par des thromboses artérielles ou veineuses des gros vaisseaux, et peut être associée à des maladies auto-immunes comme le lupus. Le syndrome « catastrophique » des anti-phospholipides « CAPS » atteint les petits vaisseaux, touche souvent les reins, et peut comporter une MAT. L'atteinte cutanée est présente une fois sur deux sous la forme de livedo, d'ulcères, voire de gangrène. Le diagnostic est appuyé par la présence d'anticoagulant de type lupique, d'anticorps anti-cardiolipide, et anti-bêta 2 glycoprotéine 1. Dans la majorité des cas, le sAPL est un antécédent connu et le CAPS survient en post-partum. Mais il suit souvent un HELLP syndrome [19], suggérant que les facteurs anti-angiogéniques jouent un rôle déclenchant dans la poussée.

## **Procédure diagnostique**

### **Les analyses pertinentes**

- Les facteurs anti-angiogéniques produits par le placenta : depuis la découverte par l'équipe d'Ananth Karumanchi et al. à Boston que sFlt1 jouait un rôle causal dans le phénotype vasculaire et rénal de la mère pré-éclampsique, la mesure de la concentration de sFlt1 et de ses ligands a fait l'objet de nombreux travaux pour déterminer sa valeur diagnostique, en temps réel ou pour prédire la survenue d'une pré-éclampsie [20]. Mais la pré-éclampsie étant un syndrome relevant le plus souvent d'un diagnostic clinique, et en l'absence d'un traitement médical, peu voient aujourd'hui l'intérêt de doser sFlt1 au moment des symptômes, ni même avant, pour consolider ou anticiper celui-ci. Dans les contextes graves, *a fortiori* si un

diagnostic différentiel est considéré (ici, SHUa ou PTT), obtenir une signature placentaire du syndrome clinique pourrait au contraire avoir un grand intérêt. Deux protéines peuvent aujourd'hui être dosées en routine : sFlt1 et *Placental Growth Factor* (PlGF). PlGF est, comme le VEGF, un ligand de sFlt1, et lorsque sFlt1 s'élève, PlGF baisse (la baisse du VEGF, elle, est indétectable car le VEGF n'est pas une protéine circulante, étant produite localement dans les tissus, son dosage en périphérie n'a pas d'intérêt). Le ratio sFlt1/PlGF dans le sang maternel est très performant pour étayer un diagnostic de pré-éclampsie [21]. Le placenta produit également de l'endogline soluble (sEng), en excès en contexte de pré-éclampsie. Les deux protéines sFlt1 et sEng agissent de concert et, dans une étude expérimentale, suffisent à induire un HELLP syndrome [22]. Si le dosage de sEng ne permet pas de prédire l'évolution vers le HELLP syndrome d'une patiente en pré-éclampsie [23], les études manquent pour savoir si les différentes MAT du péripartum (en particulier placentaires vs. non placentaires) ont un profil anti-angiogénique différent et discriminant ;

- la voie alterne du complément : théoriquement, l'étude de la voie alterne du complément est utile au seul diagnostic de SHUa. Le dosage sérique du C3 (abaissé une fois sur deux en cas de poussée [24]), des antigènes H et I (circulants), et la quantification de l'expression de MCP (en surface, notamment des leucocytes, permettant une analyse rapide par cytométrie de flux sur du sang périphérique) est aujourd'hui accessible dans un délai raisonnable. Le séquençage des gènes impliqués dans la régulation de la voie alterne est plus long bien sûr, mais accessible aussi et une première étude menée à Paris en 2008 par Fadi Fakhouri et Véronique Frémeaux-Bacchi a jeté le trouble : quatre patientes sur 11 (36 %) ayant reçu un diagnostic de HELLP syndrome avaient en effet une mutation considérée comme pathogène sur la voie alterne du complément [25]. Ces premières données, obtenues dans une population de patientes graves, avec notamment une insuffisance rénale sévère, suggéraient que la MAT du HELLP syndrome (induite par des facteurs anti-angiogéniques) impliquait donc souvent la voie alterne du complément. La proportion des mutations a ensuite été revue à la baisse (moins de 10 % dans une étude de Crovetto et al [26]). Aujourd'hui, tant en termes de procédure diagnostique que d'options thérapeutiques, un HELLP syndrome de profil typique (absence d'insuffisance rénale aiguë sévère) et d'évolution normale (guérison après la délivrance) ne doit pas justifier d'explorations de la voie alterne. En l'absence de HELLP syndrome, les patientes développant un SHUa du post-partum ont dans 86 % des cas une mutation pathogène, qui est dans 45 % des cas une mutation du facteur H [13]. Il n'était pas retrouvé dans cette étude d'anticorps anti-facteur H ;

- l'activité ADAMTS13 : la clé du diagnostic d'un PTT est la mesure de l'activité ADAMTS13 avant tout échange plasmatique. Une activité effondrée inférieure à 5 % confirme le diagnostic. Elle est le plus souvent liée à la présence d'anticorps neutralisant l'enzyme, et dans deux cas sur trois on détecte aussi des facteurs anti-nucléaires [27]. La présence d'anticorps anti-ADAM-TS13 est un facteur de mauvais pronostic (correction plus tardive de la thrombopénie, quantité plus importante de plasma utilisée pour obtenir la rémission, récurrences plus fréquentes [28]). En l'absence d'anticorps anti-ADAMTS13, l'absence d'activité de l'ADAMTS13 correspond à un déficit congénital (syndrome d'Upshaw-Schulman, dont la prévalence chez l'adulte jusqu'ici sain est probablement sous-estimée) [29]. La spécificité d'un déficit sévère en ADAMTS13 (<5 %) pour distinguer un PTT d'un SHU est de 90 % [30]. Une activité ADAMTS13 abaissée mais supérieure à 5 % n'est pas spécifique du PTT et peut être retrouvée chez les patients insuffisants rénaux ou cirrhotiques, en post-opératoire, au cours d'un syndrome inflammatoire [31] ou d'une CIVD [32]. Au cours de la grossesse, l'activité ADAMTS13 est diminuée, à 71 % en moyenne, avec des extrêmes allant de 48 à 105 %. Au cours du HELLP, l'activité ADAMTS13 est abaissée [33] mais non effondrée (entre 12 et 43 %). Au cours du SHUa, elle est normale ;
- les anticorps anti-phospholipides : ils doivent être détectés chaque fois que la MAT du péripartum survient chez

une patiente ayant un antécédent personnel (ou un événement surajouté contemporain) de thrombose de gros vaisseau (artériel ou veineux), et chaque fois que la présentation comporte des éléments difficiles à rattacher à une MAT placentaire ou par SHUa ou PTT (atteinte cutanée, respiratoire, Coombs positif, etc.).

### MAT du péripartum : le raisonnement en quatre questions

Le Tableau 1 regroupe les examens biologiques à envisager (Figs 1-3). Le Tableau 2 résume les éléments d'orientation diagnostique.

Première question : existe-t-il des antécédents personnels ou familiaux faisant redouter une mutation sur la voie alterne du complément ? Le terme MAT est bien sûr le plus souvent inconnu des patients, mais la notion qu'un membre de sa famille est en insuffisance rénale terminale (en dialyse ou greffé) doit être recherchée [34].

Deuxième question : à quel terme de la grossesse la MAT est-elle observée ? Avant 20 semaines d'aménorrhée, une origine placentaire est improbable ; avant l'accouchement, un PTT est beaucoup plus probable qu'une poussée de SHUa [35].

Troisième question : y-a-t-il une cytolysé hépatique ? Le cas échéant, une pathologie placentaire (HELLP syndrome) est beaucoup plus probable qu'un SHUa ou un PTT [36].

<b>Tableau 1</b> Examens biologiques à envisager devant une micro-angiopathie thrombotique du péripartum	
<b>Examens</b>	<b>Résultats attendus / objectifs</b>
Numération sanguine, réticulocytes, et frottis sanguin Haptoglobine, LDH, bilirubine libre	Anémie mécanique (schizocytes) régénérative et thrombopénie Hémolyse intravasculaire: haptoglobine effondrée, LDH élevées, bilirubine libre élevée
Coagulation (TP, TCA, fibrinogène)	Normale
Coombs érythrocytaire	Négatif en cas de MAT
Troponine	Recherche d'une atteinte cardiaque
Urée, créatinine	Recherche d'une atteinte rénale: insuffisance rénale, signes de souffrance glomérulaire (protéinurie, hématurie)
Protéinurie et créatininurie	
Cytologie urinaire	
Bilan hépatique	Recherche d'une cytolysé hépatique en faveur d'un HELLP syndrome
Dosage ADAMTS13 et anticorps anti-ADAMTS13 avant les échanges plasmatiques ; facteurs antinucléaires	Si suspicion de PTT
Exploration de la voie alterne du complément (C3, facteurs H, I et MCP ; génotypage si besoin)	Si suspicion de SHU atypique
Anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anti-cardiolipide et anti-β2GP1	Si antécédent de sAPL ou suspicion de CAPS
sFlt1, PlGF, endogline soluble*	Si suspicion de HELLP syndrome

\* L'endogline soluble n'est pas disponible en routine.



**ETUDE D'ADAMTS13, protéase de clivage du facteur Willebrand**  
Professeur Agnès VEYRADIÉ [agnes.veyradier@lrh.aphp.fr](mailto:agnes.veyradier@lrh.aphp.fr) - Docteur Alain STEPANIAN [alain.stepanian@lrh.aphp.fr](mailto:alain.stepanian@lrh.aphp.fr)  
Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 PARIS  
Techniciennes de Recherche : [sandrine.benghezal@lrh.aphp.fr](mailto:sandrine.benghezal@lrh.aphp.fr) / [sylvaine.savienv@lrh.aphp.fr](mailto:sylvaine.savienv@lrh.aphp.fr)  
Tel : 01 49 95 64 17 Fax : 01 49 95 84 57  
Attachée de Recherche Clinique : [sophie.capdenat@lrh.aphp.fr](mailto:sophie.capdenat@lrh.aphp.fr)  
Tel : 01 49 95 83 97 Fax : 01 49 95 84 57

## CONDITIONS DE PRELEVEMENTS POUR UN DOSAGE ADAMTS13

*La qualité de l'interprétation des résultats dépend essentiellement de la qualité du traitement des échantillons en phase pré-analytique et des renseignements cliniques fournis.*

1- Prélever deux tubes de sang veineux périphérique sur **TUBE SEC ou CITRATE avant tout traitement**, notamment transfusion de plasma et/ou échanges plasmatiques.

**NB : ne pas prélever sur EDTA ou Héparine**

2- Centrifuger les tubes pendant 20 minutes à 4000 tours par minute.

3- Décantier le sérum ou le plasma en 5 aliquots de 800 µl chacun.  
(de préférence en microtubes), tous les aliquots doivent être parfaitement identifiés  
(Nom et Prénom du patient, date de naissance et date du prélèvement)

4- Congeler ces aliquots à - 20°C jusqu'à l'envoi.

❖ Envoyer les aliquots dans la carboglace à l'adresse suivante :

**Pr Agnès VEYRADIÉ / Dr Alain STEPANIAN**  
**Service d'Hématologie Biologique**  
**Hôpital Lariboisière**  
**2 rue Ambroise Paré**  
**75010 PARIS**

❖ Les tubes doivent être **obligatoirement** accompagnés :

- de la **fiche de renseignements cliniques remplies, avec l'attestation du pré-analytique**
- d'un **bon de commande mentionnant une adresse de facturation**

**En cas d'omission de la fiche de renseignement clinique et/ou de l'attestation pré-analytique et/ou d'un mauvais acheminement ; les résultats seront rendus sous réserve ou ne pourront pas être rendus.**

Cotation : - Activité d'ADAMTS13 : BHN 250 (Code Nomenclature E048)  
- Recherche IgG anti-ADAMTS13 : BHN 250 (Code Nomenclature E049)

(NB : la recherche IgG anti-ADAMTS13 est réalisée systématiquement si l'activité ADAMTS13 est trouvée inférieure à 10%)

**Fig. 1 (suite)** Le dosage d'ADAMTS13 se fait dans le laboratoire d'hématologie biologique, à l'hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10. Téléphone : 01 49 95 64 17 (accompagnée d'une feuille de demande spécifique)



Hôpital européen Georges-Pompidou

20, rue Leblanc  
75908 PARIS Cedex 15

Standard : 01 56 09 20 00

## SERVICE D'IMMUNOLOGIE BIOLOGIQUE

**Pr. E. TARTOUR**  
Chef de Service

**Pr. F. PAGES, PU-PH**

01 56 09 39 46

**Dr. V. FREMEAUX-BACCHI, PH**

01 56 09 39 47

**Dr M.A. DRAGON-DUREY, MCU-PH**

01 56 09 59 99

**Pr. W. H. FRIDMAN, PU-PH**

01 56 09 39 40

**Dr C. GRANIER, AHU**

01 56 09 22 50

**Dr. F. FERNANI, Attaché**

01 56 09 22 50

**Dr N. BOUTARFA, Attaché**

01 56 09 22 50

**Cadre Supérieur de Laboratoire**

**Mme C. MOAT**

01 56 09 39 44

**Ingénieur Principal**

**Mr A. GEY**

01 56 09 23 18

**Secrétariat**

**Mme V. HAMELIN**

01 56 09 39 41

**Laboratoire**

01 56 09 22 55

**Télécopie**

01 56 09 20 80

Mail : prenom.nom@egp.aphp.fr

## CONDITIONS DE PRELEVEMENTS POUR UNE EXPLORATION DES PROTEINES DU COMPLEMENT

La qualité de l'interprétation des résultats dépend essentiellement de la qualité du traitement des échantillons en phase pré-analytique.

- L'exploration du système du complément est effectuée à partir de plasma EDTA.
- Certains composants du complément sont très labiles.
- Les prélèvements doivent être conservés au froid.

1. Prélever deux tubes sur EDTA (5 ml).
2. Mettre les tubes dans un sac en plastique puis dans la glace.
3. Les renseignements cliniques sont indispensables.
4. Faire parvenir les prélèvements le plus rapidement au laboratoire (2 ou 3 heures après prélèvement) ou si vos examens transitent par le centre de tri, voir la note qui leur est destinée ci-dessous.
5. Joindre une demande de consentement associé si étude génétique demandée.
6. Joindre un bon de commande mentionnant une adresse de facturation.

### NOTE A L'ATTENTION DES CENTRES DE TRI

Vous avez deux possibilités :

**A. Faire parvenir les prélèvements à l'H. E. G. P.**

**\* Directement**

Pôle de Biologie, 2<sup>étage</sup>, zone bleue A

AGEB

20, rue Leblanc

75015-Paris

**\* Par l'intermédiaire du coursier de l'HEGP au RV commun de tous les coursiers de l'AP**

**B. Si le départ des prélèvements n'est pas possible dans les 3 heures, il est nécessaire d'effectuer une préparation des échantillons. Vous devez dans un premier temps :**

1. Centrifuger les tubes le plus rapidement possible à froid (4°C).
2. Préparer 6 à 10 tubes (type Hémolyse) (portant le nom, le prénom, la date de naissance du patient) d'un volume de 3 ml. Puis répartir le plasma en fractions de 300 à 500 µl, laisser environ 2 mm de hauteur de plasma dans les tubes de prélèvement, qui seront rebouchés et traités de la même façon que les aliquots de plasma.
3. Congeler les aliquots de plasma ainsi que les tubes de prélèvement à -80°C.
4. Le jour de l'envoi, mettre les tubes dans la carboglace.  
Je vous rappelle que les renseignements cliniques sont indispensables que vous devez indiquer en clair le nom et les coordonnées du clinicien ou du biologiste et que le laboratoire est ouvert du lundi au vendredi de 8h30 à 17h.

Voici notre adresse complète :

**Service d'Immunologie Biologique**

**Hôpital Européen Georges Pompidou - 20 rue Leblanc - 75908 Paris cedex 15**

En cas de problème ou pour plus de renseignements, vous pouvez contacter le service.

**Fig. 2** L'exploration du complément est réalisée à l'HEGP dans le service d'immunologie biologique, 20 rue Leblanc, 75908 Paris. Téléphone : 01 56 09 22 55 ou 39 41 (accompagné d'une feuille de demande spécifique)





**Tableau 2** Éléments d'orientation diagnostique devant une micro-angiopathie thrombotique du péripartum

	<b>HELLP</b>	<b>SHUa</b>	<b>PTT</b>
Terme d'apparition	>20 semaines d'aménorrhée et jusqu'à J7 post-partum	75 % post-partum	Fin T2, début T3
Pré-éclampsie	+++	-	-
Hypertension artérielle	+++	++	+/-
Signes neurologiques	+/-	+/-	+++
Thrombopénie	++	++	+++
Insuffisance rénale	+/-	+++	+
Protéinurie	+++	++ à +++	+ à ++
Cytolyse	++ à +++	+/-	+/-
Activité ADAMTS13	Abaissée (31 % en moyenne)	Normale	Effondrée <5 %
Évolution spontanée après délivrance	Amélioration <72h	Pas d'amélioration	Pas d'amélioration

Quatrième question : la délivrance (si elle a été décidée) améliore-t-elle les critères de MAT ? Une pathologie placentaire (y compris un HELLP) peut apparaître jusque sept jours après l'accouchement, mais le placenta étant la cause du syndrome maternel, l'évolution spontanée d'une MAT placentaire est favorable avec le temps (sauf nécrose hépatique massive, qui doit faire discuter, indépendamment du syndrome de MAT, la transplantation hépatique). À l'inverse un SHUa ou un PTT ne guériront pas avec la seule délivrance. La question subsidiaire, très difficile, est le délai que l'on se donne entre l'accouchement et la mise en route de traitements spécifiques des MAT non placentaires. Un délai de 48-72h est probablement raisonnable, mais aucune étude n'a encore comparé la trajectoire des marqueurs de MAT (LDH, plaquettes) dans les différents contextes, pré-éclamptique ou non. Indiquons quand même que, au cours d'un HELLP syndrome, le nadir de plaquettes est atteint en moyenne 27h après la délivrance et sont supérieures à 100 G/L après trois jours [37]. La fonction rénale ne doit pas être incluse dans le raisonnement car après une nécrose tubulaire aiguë il faut le plus souvent deux à trois semaines pour que l'épithélium tubulaire soit réparé : l'absence de récupération de la fonction rénale n'est pas en soi un critère sensible de MAT intrarénale. L'insuffisance rénale aiguë n'oriente pas non plus vers un SHUa : 10 % des PTT ont une insuffisance rénale aiguë [38], et 77 % des CAPS du post-partum [19]. De même les signes neurologiques peuvent être présents en cas de SHUa [39].

### De la complexité de certains cas particuliers

Le contexte obstétrical complique parfois énormément le raisonnement hypothético-déductif. Outre la grande singularité de l'endothélium gravidique, une hémorragie de la délivrance peut gêner l'interprétation des tests sanguins (hémogramme, hémostase), et expliquer qu'il faille intégrer au script l'admin-

istration de médicaments pro-coagulants, voire anti-fibrinolytiques. Ainsi, l'acide tranexamique est-il de plus en plus souvent administré, bien que suspecté de contribuer à la résurgence de nécrose corticales post-partum [40]. Souvent, l'hémorragie de la délivrance n'est pas une coïncidence : par exemple, la pré-éclampsie est un facteur de risque d'hématome rétro-placentaire, le HELLP une cause de thrombopénie, etc. Enfin comme dit plus haut, la plupart des CAPS du post-partum sont précédés d'un HELLP syndrome : le mécanisme d'une MAT du post-partum n'est pas toujours unique, et le terrain génétique rend probablement compte de l'idiosyncrasie de ces tableaux.

## Thérapeutique

### Traitements symptomatiques

La prise en charge est multidisciplinaire : anesthésistes, réanimateurs, néphrologues, obstétriciens. Un avis spécialisé auprès du centre de référence des MAT est conseillé. Dans tous les cas, le contrôle de la pression artérielle est le premier objectif, en privilégiant des médicaments non contre-indiqués pendant la grossesse et/ou l'allaitement. Le labétalol, la nifédipine ou la méthyl dopa peuvent être prescrits dans ces deux situations. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont contre-indiqués pendant la grossesse. L'énalapril peut être utilisé chez une femme qui allaite, sauf si l'enfant est prématuré ou présente une insuffisance rénale (Centre de Référence des Agents Tératogènes).

La transfusion de plaquettes doit être proscrite et aggrave généralement la symptomatologie, sauf en cas d'hémorragie grave. La transfusion de culots globulaires (érythrocytes) est possible si l'anémie est mal tolérée. Une supplémentation en folates est systématique durant la phase d'hémolyse. La prévention de la maladie thromboembolique veineuse par

héparine à dose préventive est déconseillée tant que le nombre de plaquettes est inférieur à  $50\,000/\text{mm}^3$ .

### Traitements spécifiques

Comme expliqué plus haut, les défaillances rénale et neurologique sont possibles dans toutes les situations de MAT du péripartum, de cause placentaire ou pas. Mais l'absence de cytolysé hépatique doit faire rejeter le diagnostic de HELLP, et considérer la possibilité d'un SHUa ou d'un PTT. En effet, si le traitement « spécifique » d'une MAT placentaire (HELLP syndrome) est la délivrance et seulement la délivrance (ce n'est ni une indication au plasma, ni à l'eculizumab, ni à une corticothérapie), celui d'un SHUa est aujourd'hui l'eculizumab (anticorps monoclonal humanisé ciblant le C5, et qui prévient la formation du complexe lytique C5b-9 à l'origine de la nécrose endothéliale [41]), et celui du PTT est le plasma, qui apporte l'ADAMTS13 de sujets sains (en pratique, le volume de plasma nécessaire est tel que le plasma n'est administré que lors un échange plasmatique). Le problème est qu'en l'absence d'antécédent personnel ou familial de SHUa et tant que le résultat du test mesurant l'activité ADAMTS13 est inconnu, une MAT non placentaire (sans cytolysé hépatique) peut être un SHUa ou un PTT. L'échange plasmatique étant efficace dans les deux cas (même si l'eculizumab sera le meilleur traitement une fois le diagnostic final établi), une MAT non placentaire est une indication à un échange plasmatique dans un premier temps. Elle n'est pas une indication à la délivrance.

### Les échanges plasmatiques en pratique

Le volume plasmatique d'un individu est estimé de la façon suivante : le sang total d'un individu représente 7 % de son poids corporel (ex : 4,9 litres pour un adultes de 70 kg), et le pourcentage de plasma est connu grâce à l'hématocrite (ainsi, si l'hématocrite est de 30 %, le plasma représente 70 %, ici le volume plasmatique de cet individu serait de  $0,7 \times 4,9 \text{ L} = 3,43 \text{ L}$ ). Rock et al. [42] ont montré l'efficacité de la perfusion (l'échange) de 1,5 fois le volume plasmatique pendant trois jours puis une fois le volume plasmatique par la suite. Ce traitement doit être poursuivi quotidiennement, jusqu'à deux jours après la rémission définie par un nombre de plaquettes supérieur à 150 G/L. Le bénéfice d'un plus large volume de plasma n'a pas pu être clairement démontré [43], mais cela peut être envisagée en cas de situation menaçant le pronostic vital, notamment en cas d'aggravation d'une défaillance neurologique ou cardiaque. Si la plasmaphérèse n'est pas immédiatement disponible, la perfusion de plasma est commencée avant le transfert en urgence vers un centre spécialisé. Une fois la rémission obtenue, un traitement d'entretien par échanges plasmatiques est le plus sou-

vent entrepris jusqu'à la fin de la grossesse [44], guidée par le nombre de plaquettes voire le dosage de l'activité ADAMTS13 [45].

### Traitement du PTT

Si le diagnostic de PTT est établi (ADAMTS13  $< 5\%$ ), des bolus de méthyl-prednisolone doivent être associés : 1 g par jour pendant trois jours relayés par une corticothérapie orale [46], pour le cas où des anticorps anti-ADAMTS13 seraient en cause. Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui provoque une déplétion en lymphocytes B. Au vu des données de la littérature médicale, il peut être administré d'emblée, en sus des corticoïdes, en cas de PTT sévère avec atteinte cardiaque ou neurologique [47,48]. Le schéma classique est le suivant :  $375 \text{ mg/m}^2$  par semaine pendant 4 semaines, en privilégiant un délai d'au moins 4h entre la fin de l'injection de rituximab et la plasmaphérèse qui le soustrait [49]. Vazquez-Mellado et al. [50] ont montré une efficacité similaire à la posologie de 100 mg par semaine pendant 4 semaines. Le rituximab pourrait diminuer le risque de rechutes [51]. Son utilisation chez la femme enceinte est possible [52]. D'autres traitements sont en cours de développement comme l'ADAMTS13 recombinante [53], l'ARC1779 ou le caplacizumab, anticorps anti-facteur von Willebrand [54-57]. Les anti-calcineurines, la vincristine et le cyclophosphamide ne doivent être envisagés qu'après échec du rituximab. La splénectomie n'est plus le traitement de première intention du PTT réfractaire au vu des autres options thérapeutiques disponibles. Le bortezomib, notamment, semble une option intéressante [58], comme la N-acétyl-cystéine [59].

### Traitement du SHUa

En cas de MAT non placentaire, et en présence d'une activité ADAM-TS13 non effondrée, il est légitime de poser le diagnostic de SHUa et de débiter un traitement par eculizumab. L'eculizumab a été utilisé durant la grossesse d'un grand nombre de patientes atteintes d'hémoglobinurie paroxysmique nocturne, et son profil de tolérance est bon. Quelques articles ont rapporté son utilisation durant la grossesse au cours du SHUa [60]. La posologie est de 900 mg IV par semaine pendant quatre semaines, puis 1200 mg à 5 semaines puis toutes les 2 semaines. Ce traitement est extrêmement coûteux (340 000 euros par an). Compte-tenu du risque avéré de méningite suite à l'injection d'eculizumab, il est nécessaire de vacciner la patiente avant le traitement (vaccin quadrivalent méningococcique A, C, Y,W135 conjugués) et d'introduire une prophylaxie par pénicilline V (1000000 UI matin et soir per os, macrolides en cas d'allergie). La durée

optimale et les modalités d'arrêt du traitement font l'objet d'un débat et relèvent d'un centre spécialisé [61].

## Traitement du CAPS

La prise en charge classique d'un CAPS comporte l'anticoagulation curative, une corticothérapie, et des échanges plasmatiques. Les immunoglobulines intraveineuses sont souvent utilisées.

## Conclusions

La MAT du péripartum est le plus souvent un HELLP syndrome : la cytolysé hépatique permet d'affirmer le diagnostic, et impose la délivrance en urgence. En l'absence de cytolysé hépatique, la grossesse peut se poursuivre mais le SHUa et le PTT sont les deux diagnostics différentiels les plus problématiques, qu'il faudra également considérer si un HELLP présumé ne guérit pas dans les trois jours qui suivent l'accouchement. Dans ces situations, l'activité ADAM-TS13 doit être mesurée avant tout traitement, et connue le plus rapidement possible : elle est effondrée (<5 %) en cas de PTT, et si elle n'est pas effondrée on peut poser le diagnostic de SHUa. En attendant ce résultat, les échanges plasmatiques doivent être entrepris.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ, (2013) Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 347: f6564
2. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, (2005) Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 67: 2101-2113
3. Barton JR, Sibai BM, (2004) Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 31: 807-833, vii
4. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA, (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169: 1000-1006
5. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N, (2007) Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand* 86: 648-651
6. Sibai BM, (2004) Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 103: 981-991
7. Abraham KA, Connolly G, Farrell J, Walshe JJ, (2001) The HELLP syndrome, a prospective study. *Ren Fail* 23: 705-713
8. Selçuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Tonbul HZ, San A, (2000) Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989-1999). *Ren Fail* 22: 319-327
9. Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ, (2003) Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108: 99-102
10. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW, (1999) A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 340: 1723-1731
11. Knox TA, Olans LB, (1996) Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 335: 569-576
12. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C, (2013) Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 554-562
13. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey M-A, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V, (2010) Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 21: 859-867
14. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A, Microangiopathies FRCfT, (2012) Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 119: 5888-5897
15. Martin JN, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL, (2008) Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 199: 98-104
16. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, O'Brien P, Registry cotUT, (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 124: 211-219
17. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN, (2010) Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 115: 1500-1511
18. Benhamou Y, Boelle P-Y, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, Azoulay E, Provôt F, Maury E, Pène F, Mira J-P, Wynckel A, Presne C, Poullin P, Halimi J-M, Delmas Y, Kanouni T, Seguin A, Mousson C, Servais A, Bordessoule D, Perez P, Hamidou M, Cohen A, Veyradier A, Coppo P, Microangiopathies RCfT, (2015) Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost* 13: 293-302
19. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, Kettaneh A, Levesque K, Le Guern V, Goffinet F, Carbonne B, Amoura Z, Piette J-C, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, (2013) Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)* 52: 1635-1641
20. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA, (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111: 649-658
21. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatih M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S, (2016) Predictive

- Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 374: 13–22
22. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai JI, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA, (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12: 642–649
  23. Hertig A, Fort J, Lefevre G, Chabbert-Buffet N, Uzan M, Rondeau E, Rozenberg P, (2010) Soluble endoglin in preeclamptic patients with or without HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 202: 594.e591-594
  24. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, Tripodo C, Bettoni S, Donadelli R, Valoti E, Tedesco F, Amore A, Coppo R, Ruggenenti P, Gotti E, Remuzzi G, (2014) Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 124: 1715–1726
  25. Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, Pirson Y, Dürrbach A, Grünfeld JP, Knebelmann B, Frémeaux-Bacchi V, (2008) Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Blood* 112: 4542–4545
  26. Crovetto F, Borsari N, Acaia B, Nishimura C, Frees K, Smith RJH, Peyvandi F, Palla R, Cugno M, Tedeschi S, Castorina P, Somigliana E, Ardissino G, Fedele L, (2012) The genetics of the alternative pathway of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25: 2322–2325
  27. Coppo P, Veyradier A, Monge M, Thrombotiques RdEdM, (2006) [Acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: arguments for an autoimmune disease]. *Presse Med* 35: 1876–1886
  28. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pène F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E, Azoulay E, Schlemmer B, l'Adulte RdEdMTd, (2006) Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 132: 66–74
  29. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies, (2012) Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 119: 5888–5897
  30. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP, (2001) Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 98: 1765–1772
  31. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E, (2001) Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 98: 2730–2735
  32. Loof AH, van Vliet HH, Kappers-Klunne MC, (2001) Low activity of von Willebrand factor-cleaving protease is not restricted to patients suffering from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 112: 1087–1088
  33. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM, (2003) Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica* 88: 1029–1034
  34. D'Angelo A, Fattorini A, Crippa L, (2009) Thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Thromb Res* 123 Suppl 2: S56–62
  35. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V, (2012) Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 2100–2106
  36. George JN, Nester CM, McIntosh JJ, (2015) Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015: 644–648
  37. Chandran R, Serra-Serra V, Redman CW, (1992) Spontaneous resolution of pre-eclampsia-related thrombocytopenia. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 887–890
  38. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN, (2010) Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 115: 1500–1511
  39. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, Kossorotoff M, Frémeaux-Bacchi V, Boddaert N, Niaudet P, (2010) Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25: 2539–2542
  40. Frimat M, Decambon M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, Sautenet B, Glowacki F, Subtil D, Jourdain M, Rigouzzo A, Brocheriou I, Halimi J-M, Rondeau E, Noel C, Provôt F, Hertig A, (2016) Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 68: 50–57
  41. Kaplan M, (2002) Eculizumab (Alexion). *Curr Opin Investig Drugs* 3: 1017–1023
  42. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA, (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325: 393–397
  43. Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN, (2008) Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 48: 349–357
  44. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, O'Brien P, Registry cotUT, (2014) Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 124: 211–219
  45. Thomas MR, Robinson S, Scully MA, (2016) How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol* 173: 821–830
  46. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pierresca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E, Group ITS, (2010) High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 89: 591–596
  47. Fakhouri F, Vernant J-P, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, Rieger M, Scheiflinger F, Poullin P, Derouere B, Delarue R, Lesavre P, Vanhille P, Hermine O, Remuzzi G, Grünfeld J-P, (2005) Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 106: 1932–1937
  48. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzwinger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira J-P, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P, Center FTMR, (2012) Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 40: 104–111
  49. Hull MJ, Eichbaum QG, (2006) Efficacy of rituximab and concurrent plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 4: 210–214
  50. Vazquez-Mellado A, Pequeño-Luévano M, Cantu-Rodriguez OG, Villarreal-Martínez L, Jaime-Pérez JC, Gomez-De-Leon A, De La Garza-Salazar F, Gonzalez-Llano O, Colunga-Pedraza P, Sotomayor-Duque G, Gomez-Almaguer D, (2016) More about low-dose rituximab and plasma exchange as front-line therapy

- for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 21: 311–316
51. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN, (2016) Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 127: 3092–3094
  52. Hyrich KL, Verstappen SMM, (2014) Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)* 53: 1377–1385
  53. Cataland SR, Wu HM, (2015) Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: new therapeutic options and their optimal use. *J Thromb Haemost* 13 Suppl 1: S223–229
  54. Jilma-Stohlawetz P, Gilbert JC, Gorczyca ME, Knöbl P, Jilma B, (2011) A dose ranging phase I/II trial of the von Willebrand factor inhibiting aptamer ARC1779 in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 106: 539–547
  55. Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, Lämmle B, Kremer Hovinga JA, Machin SJ, Scully M, Rock G, Gilbert JC, Yang S, Wu H, Jilma B, Knoebl P, (2012) Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 87: 430–432
  56. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichs H, DUBY C, Tersago D, Investigators T, (2016) Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 374: 511–522
  57. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K, (2017) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17020
  58. Eskazan AE, (2016) Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 95: 1751–1756
  59. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, Kalish Y, (2016) The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 41: 678–683
  60. De Sousa Amorim E, Blasco M, Quintana L, Sole M, de Cordoba SR, Campistol JM, (2015) Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol* 28: 641–645
  61. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M, (2014) Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 64: 633–637