



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Microangiopathies thrombotiques et médecine interne

Les microangiopathies thrombotiques de la grossesse

Thrombotic microangiopathies in pregnancy

O. Pourrat

Consultation de médecine interne de la grossesse, service de réanimation médicale et médecine interne, hôpital Jean-Bernard, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, CS 90577, 86021 Poitiers cedex, France

Objectifs pédagogiques

- Définir les trois principales expressions cliniques de la microangiopathie thrombotique au cours de la grossesse.
- Identifier les critères de définition de la pré-éclampsie et du syndrome HELLP.
- Sélectionner les critères cliniques et biologiques courants permettant de distinguer le PTT du syndrome HELLP.

La grossesse est bien connue pour représenter un facteur de risque d'apparition d'une microangiopathie thrombotique (MAT), qu'il s'agisse d'un purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) ou d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU), typique ou atypique [1–10]. Ce sujet classique connaît un regain d'actualité avec près de 200 articles publiés sur ce sujet au cours des cinq dernières années. Mais d'autres tableaux clinico-biologiques voisins peuvent se rencontrer au cours de la grossesse ou du post-partum et faire discuter la possibilité qu'il s'agisse d'une MAT : la situation la plus difficile est représentée par le syndrome *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* (HELLP) [11], microangiopathie gravidique secondaire à une atteinte vasculaire du placenta, dont l'approche thérapeutique est différente de celle de la MAT [4,5].

En fait, le problème n'est pas tant de déterminer comment il faut traiter une femme enceinte ou accouchée qui a une MAT, mais plutôt de savoir si cette patiente a réellement une MAT ! En arrière-plan de cet aphorisme se situe la question de fond, qui est d'ordre nosologique : le syndrome HELLP est-il ou non une expression clinique de la MAT [12–14]. Le problème essentiel est donc lié à la définition de ces diverses microangiopathies de la grossesse : il est facile d'en donner une définition dans les formes typiques, mais plus difficile dans les formes atypiques, ce qui influe fortement sur la détermination de la prévalence et de l'incidence des MAT de la grossesse. Ainsi l'incidence du PTT est évaluée à un pour 200 000 grossesses [9] et celle du SHU atypique à un pour 25 000 grossesses [10], mais si le syndrome HELLP s'avérait être réellement une forme clinique de la MAT, l'incidence de la MAT

monterait en conséquence à une [11] à deux [10] pour 1000 grossesses, soit 800 à 1600 nouveaux cas par an en France !

Il convient donc de décrire d'abord successivement les aspects clinico-biologiques, anatomopathologiques, pathogéniques et évolutifs de ces diverses situations pathologiques rencontrées au cours de la grossesse et/ou du post-partum. On verra que si en théorie le diagnostic de ces affections en est tout à fait simple, il s'avère qu'en pratique il puisse être réellement bien plus compliqué à affirmer, amenant à préciser comment essayer de décider au mieux quand on est confronté à des décisions délicates au lit de la patiente.

1. Ce qui est simple

1.1. Aspects cliniques et biologiques classiques

La MAT réalise au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse un syndrome clinico-biologique très évocateur, associant, à des degrés divers selon les formes cliniques, cinq groupes de signes définissant l'affection décrite il y a près de cent ans par Moschcowitz [15] : une anémie hémolytique de type mécanique, une thrombopénie, des signes d'atteinte rénale et du système nerveux central, et une fièvre [4,5,16]. Le premier signe, l'hémolyse intravasculaire, comprend un test de Coombs négatif et une schizocytose significative à plusieurs occasions attestant du caractère microangiopathique de l'hémolyse [16]. Le deuxième signe est une thrombopénie sévère puisque, en règle, les comptes plaquettaires sont toujours très bas dans la MAT, et il n'existe pas de stigmates de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les trois autres signes classiques sont bien moins fréquents : l'insuffisance rénale, les signes neurologiques déficitaires ou irritatifs et la fièvre [16]. Par conséquent, le diagnostic de MAT doit être envisagé dès qu'une hémolyse est associée à une thrombopénie sévère [4,5,16].

Le syndrome HELLP est également facile à définir : la triade biologique résumée dans un acronyme et décrite il y a trente ans par Weinstein, associant des anomalies hématologiques à une cytolysé hépatique (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) au cours d'une pré-éclampsie (définie par une hypertension artérielle et d'une protéinurie sans hématurie microscopique) apparue à la fin du deuxième ou troisième trimestre au cours du d'une grossesse jusque là strictement normale, amène très facilement les

Adresse e-mail : olivier.pourrat@chu-poitiers.fr

obstétriciens à identifier un syndrome HELLP [11]. Divers critères de définition ont été publiés, les plus courants étant ceux de Sibai : chute des plaquettes au-dessous de $100 \times 10^9/L$, aspartate aminotransférases (ASAT) supérieures à $70 IU/L$ et lactate déshydrogénases (LDH) supérieures à $600 UI/L$ [17]. Les critères de Martin sont similaires si ce n'est qu'ils incluent la baisse des plaquettes dès qu'elles sont inférieures à $150 \times 10^9/L$, amenant à décrire trois classes de syndrome HELLP : la classe 3 quand le nadir du compte plaquettaire est entre 101 et $150 \times 10^9/L$, la classe 2 quand il est entre 51 et $100 \times 10^9/L$, et la classe 1 au-dessous de $50 \times 10^9/L$ [18]. Une CIVD est observée dans les tableaux les plus évolués.

Ainsi, le syndrome HELLP est véritablement une microangiopathie de la grossesse, puisqu'il comprend un processus microangiopathique, une atteinte des petits vaisseaux, des hématies déformées, et une atteinte glomérulaire avec protéinurie et élévation de la pression artérielle.

1.2. Aspects anatomopathologiques

La MAT correspond à des lésions anatomopathologiques très caractéristiques sous la forme de thromboses multiples et étendues dans les reins, la peau et la moelle osseuse [15]. Ces thrombi ont la particularité d'être riches en plaquettes et en facteur von Willebrand [19,20]. On objective une atteinte endothéliale avec images « en double contour » correspondant à des dépôts clairs sous-endothéliaux dans les capillaires glomérulaires. Les artérioles peuvent être le siège de lésions majeures dans la forme artériolaire [19].

Dans le syndrome HELLP, les lésions anatomopathologiques sont essentiellement représentées au niveau rénal par la lésion caractéristique de la pré-éclampsie, l'endothéliose glomérulaire, sous la forme d'un gonflement de la cellule endothéliale, sans prolifération cellulaire ni dépôts significatifs en immunofluorescence [21]. Les lésions hépatiques décrites dans les rares études anatomopathologiques sont essentiellement des zones de nécrose périportale ou focale au sein desquelles on peut voir au niveau des sinusoides des thrombi constitués principalement de fibrine, et contenant peu de plaquettes et de facteur Willebrand [22]. Les artérioles sont normales, sauf dans le cas où la pré-éclampsie, accompagnée d'un syndrome HELLP, vient se surajouter à une hypertension artérielle chronique évoluée. Au niveau du placenta, les lésions sont évocatrices de phénomènes d'atteinte de la circulation placentaire, mais ne permettent pas de distinguer les différents types d'affections vasculaires responsables de ces anomalies d'hypoperfusion placentaire.

1.3. Aspects biologiques d'intérêt pathogénique

La définition classique histopathologique de la MAT a été complétée et même remplacée par de nouvelles particularités biologiques, ce qui a permis d'éviter le plus souvent d'effectuer une ponction-biopsie rénale [3–10,23–25]. De plus ces nouveaux outils biologiques présentent un intérêt nosologique en permettant de distinguer plusieurs cadres nosologiques de la MAT :

- la découverte en 1998 de l'effondrement (inférieur à 10 %) du taux plasmatique de la protéase ADAMTS 13, protéase clivant le facteur von Willebrand, permet de définir le PTT, le plus souvent dans sa forme acquise, auto-immune [3–10,23–25]. Le déficit de l'ADAMTS 13 dans le PTT de la grossesse n'est pas toujours de nature acquise, puisque de plus en plus d'observations montrent que la fréquence des anomalies génétiques est tout à fait sous-estimée dans le PTT révélé par une grossesse (syndrome d'Upshaw-Schulman) [9,10,23–25] ;
- l'existence d'une diarrhée fébrile et la mise en évidence d'une shigatoxine permettent de définir le deuxième tableau de MAT :

le SHU post-infectieux, très rarement rencontré en fait au cours de la grossesse [3] ;

- enfin, le troisième cadre est le SHU atypique, c'est-à-dire sans déficit en activité ADAMTS 13 et sans contexte infectieux. Il a été découvert dans une série de SHU de la grossesse diverses anomalies génétiques de façon similaire à ce que l'on trouve dans le SHU en dehors de la grossesse, notamment des mutations des gènes des protéines régulatrices de la voie alterne du complément [3,9,10,25]. On considère actuellement que le SHU de la grossesse est le plus souvent un SHU atypique déclenché par la grossesse. Cette dernière situation est particulière parmi les MAT de la grossesse, car il s'agit alors d'un SHU qui dans 80 % des cas apparaît dans le post-partum, n'apparaissant qu'après un intervalle libre de quelques jours après un accouchement non compliqué au terme d'une grossesse sans aucune anomalie maternelle ni fœtale [4,5,10].

Des particularités biologiques ont été découvertes dans le syndrome HELLP et la pré-éclampsie il y a une dizaine d'années [26]. En effet, la pré-éclampsie et sa variante clinique, le syndrome HELLP, s'accompagnent d'un déséquilibre de la balance microvasculaire au profit de la vasoconstriction et de l'anti-angiogenèse, réalisant un dysfonctionnement endothélial diffus à l'organisme. Il a été documenté une réduction du processus d'angiogenèse, attestée par une baisse dans le sang du *placental growth factor* (PlGF), facteur pro-angiogénique d'origine placentaire. Parallèlement, on constate un excès dans le sang du soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), qui est interprété à l'heure actuelle comme le facteur toxique circulant responsable de l'apparition de la classique toxémie gravidique. Il a également été trouvé dans la PE, et tout particulièrement dans le syndrome HELLP, des taux plasmatiques élevés d'un autre facteur angiogénique, l'endogline [27].

1.4. Aspects évolutifs

La MAT représente une gravité immédiate en termes de mortalité. Ainsi, 7 % des PTT peuvent occasionner la mort en quelques jours, du fait de thromboses coronariennes ou cérébrales, si le traitement très formellement recommandé, d'efficacité prouvée, les échanges plasmatiques (EP), n'est pas immédiatement entrepris [28–35].

Pour le SHU, les EP sont également indiqués [29] car des risques sévères existent pour la survie rénale en cas de SHU atypique, puisque 60 % des patientes évoluent vers l'insuffisance rénale terminale [10]. Les données récentes, quoique peu nombreuses, suggèrent qu'il faut traiter le SHU de la grossesse du post-partum comme tout autre cas de SHU atypique, en ayant précocement recours à de l'éculizumab [3–10,36–40].

Une grossesse ultérieure doit faire l'objet d'une surveillance spécialisée et rapprochée, tant sur le plan hématologique que rénal et obstétrical, à la recherche du moindre signe de rechute à traiter immédiatement par des EP [10]. Dans le cas du PTT acquis, le pronostic de la grossesse est le plus souvent favorable si le taux de l'activité d'ADAMTS13 est normal en début de grossesse. Par contre, un taux diminué au premier trimestre expose à un risque de rechute nécessitant un traitement préventif avec des stéroïdes, des immunosuppresseurs et éventuellement des EP [10]. Dans le PTT congénital, la perfusion régulière de plasma s'impose tout au long de la grossesse, parfois sous la forme d'EP. En cas de SHU, le traitement par éculizumab est souvent à poursuivre (ou à réintroduire) pendant la grossesse [3–13,36–40]. Un suivi à long terme s'impose, même en l'absence de grossesse ultérieure [41,42].

L'évolutivité potentiellement très rapide du syndrome HELLP est bien connue puisque le chiffre de plaquettes peut baisser de façon rapide, de l'ordre de 35 à 50 % en 24 heures [43]. L'essentiel du traitement curatif est représenté par le déclenchement de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5621332>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5621332>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)