



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Purpura thrombotique thrombocytopénique et grossesse

Paul Coppo - Matthieu Jestin

12 mai 2016

1 / Cas clinique



A / Consultation de suivi de grossesse

- Mlle B, 24 ans
- G1P0, à 30 SA

- Antécédents : aucun

- Mode de vie :
 - Vit en couple
 - Travaille comme vendeuse
 - Origine caucasienne

- Traitements habituels : aucun

1 / Cas clinique



A / Consultation de suivi

- Cliniquement :
 - PA 170/90 mmHg à deux reprises
 - Céphalées
 - Myodésopsies
 - Douleur épigastrique
 - Léger œdème du visage
 - Bandelette urinaire : protides ++
- Biologiquement :
 - NFS : anémie à 7g/dl, thrombopénie à 25 Giga/l, leucocytes normaux
 - Créatinémie et ionogramme normaux
 - Protéinurie des 24h à 0,8g : albuminurie
 - Cytolyse hépatique à 4N

1 / Cas clinique

B / Quel(s) diagnostic(s) devez-vous évoquer à ce stade ?

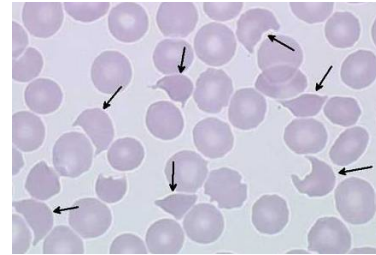
HELLP syndrome (Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet)
association anémie + thrombopénie + cytolysse hépatique + pré-éclampsie

- **Plus généralement, syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT)**
- MAT spécifique de la grossesse :
-> Pré-éclampsie/HELLP syndrome
- MAT non spécifiques de la grossesse :
-> Purpura thrombotique thrombocytopénique = PTT
-> Syndrome hémolytique urémique = SHU

1 / Cas clinique

C / Quel(s) examen(s) complémentaire(s) faites-vous d'abord pour confirmer le diagnostic de MAT ?

- Mécanisme de l'anémie:
 - > Réticulocytes **augmentés**
- Bilan d'hémolyse:
 - > Haptoglobine **effondrée**
 - > LDH **augmentés**
 - > Bilirubine libre **augmentée**
- Frottis sanguin : recherche de schizocytes **présents**
- Test de Coombs érythrocytaire direct **négatif**
- Bilan d'hémostase : recherche de CIVD **normal**
- Autres : échographie doppler obstétrique, étude du retentissement foetal (enregistrement cardiotocographique), ...



1 / Cas clinique

D / Diagnostic, évolution et traitement

- Le diagnostic de **MAT est confirmé**
-> Anémie hémolytique mécanique + thrombopénie
- Le diagnostic de pré-éclampsie grave avec **HELLP syndrome est retenu**
-> PEC obstétricale à 30 SA avec césarienne en urgence et naissance d'un garçon de 1320 g
- Résolution spontanée et durable du tableau maternel de MAT
- Par contre, décès du nouveau né prématuré à 6 semaines par hémorragie digestive sur entérocolite

1 / Cas clinique

E / Quelles explorations supplémentaires devez-vous faire ?

- Bilan de thrombophilie standard
- Recherche d'une maladie systémique (FAN, ACC, APL, anti-ADN natif)
- Bilan néphrologique systématique (protéinurie : glomérulopathie ?)
- **Dosage de l'activité ADAMTS13 + recherche des anticorps anti-ADAMTS13**



Activité ADAMTS13 indosable (<5 %) à 3 mois post-partum
Anticorps anti-ADAMTS13 négatifs

1 / Cas clinique

F / De quel type de MAT s'agit-il ici finalement ?

- **PTT = MAT avec ADAMTS13 indétectable**
- **≠ SHU**
 - Pas d'insuffisance rénale
 - Thrombopénie sévère
 - Surtout, activité ADAMTS13 indétectable +++
- **≠ MAT dans un contexte de HELLP syndrome/pré-éclampsie**
 - ADAMTS13 indétectable (dans un HELLP typique, A13 est normale)
 - L'évolution favorable après césarienne n'élimine pas le diagnostic de PTT +++

1 / Cas clinique

G / Quel est votre diagnostic final ?

- ADAMTS 13 indétectable de façon persistante après l'accouchement
- Anticorps anti-ADAMTS 13 négatifs

PTT congénital

ou

Syndrome d'Upshaw-Schulman (USS)

1 / Cas clinique

G / Quel est votre diagnostic final ?

**PTT congénital
ou
Syndrome d'Upshaw-Schulman (USS)**

- Confirmation du diagnostic par séquençage du gène d'ADAMTS13
-> Identification de mutations sur les 2 allèles (Arg1060Trp)
- Enquête familiale chez les sœurs nullipares asymptomatiques

1 / Cas clinique

H / Huit mois plus tard,

La patiente débute une nouvelle grossesse...



Que faites-vous ?



- **Plasmathérapie prophylactique systématique**
 - 10 à 15 mg/kg de plasma thérapeutique toutes les 2 à 3 semaines dès le début de la grossesse
 - Intensification toutes les semaines à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse et/ou si diminution du taux de plaquettes ou augmentation des LDH
 - Tenter de maintenir une activité ADAMTS13 résiduelle > 15 % jusqu'au post-partum précoce (empirique)
- **Bilan avant chaque perfusion**
 - NFS réticulocytes frottis sanguin LDH haptoglobine ADAMTS 13

1 / Cas clinique

I / Trente six semaines plus tard,

- Pas de MAT durant la grossesse
- La patiente donne naissance par césarienne à un garçon de 3,3 kg
- Ils sont tous les deux en bonne santé

2 / Points clés

- **PTT**
 - 1/200.000 grossesses
 - Acquis ou congénital
 - Y penser chez toute patiente enceinte présentant une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique surtout si apparition tardive ou dans le post-partum et si persistance des signes malgré l'accouchement
 - Il n'y a pas de marqueurs fiables en dehors du dosage d'ADAMTS13 pour distinguer avec certitude un HELLP syndrome grave d'un PTT -> devant un HELLP grave (défaillances d'organe), demander ADAMTS13 en urgence et débiter des EP

2 / Points clés

- **PTT congénital**
 - 25 à 60 % des cas de PTT chez la femme enceinte (vs <5% hors grossesse) !
 - Épisode inaugural lors de la 1^{ère} grossesse
 - Pronostic foetal sévère malgré un bon pronostic maternel
 - Le diagnostic repose sur l'étude de l'activité ADAMTS13 + Ac anti-ADAMTS13 +/- séquençage du gène d'ADAMTS13 si Ac négatifs
 - Prophylaxie par plasmathérapie lors des grossesses ultérieures permettant un pronostic foetal remarquablement bon (100 % de survie)



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Purpura thrombopénique immunologique et grossesse

Bertrand Godeau - Etienne Crickx

12 mai 2016

Cas clinique

Mme T. 33 ans

- Pas d'antécédent notable
- Origine sénégalaise, pas de voyage récent hors d'Europe
- Pas d'examens biologiques antérieurs disponibles
- Primipare, primigeste, 12 semaines d'aménorrhée
- NFS systématique :
Plaquettes 55 G/L, sans autre anomalie
- Examen clinique sans particularité, en particulier pas de syndrome hémorragique ou tumoral

Cas clinique

Mme T. 33 ans

1. Quel diagnostic vous parait le plus probable à ce stade ?

- A. Thrombopénie gestationnelle
- B. Pré-éclampsie
- C. Thrombopénie immunologique (PTI)
- D. Lupus systémique
- E. HELLP syndrome

Cas clinique

Mme T. 33 ans

1. Quel diagnostic vous parait le plus probable à ce stade ?

A. Thrombopénie gestationnelle

B. Pré-éclampsie

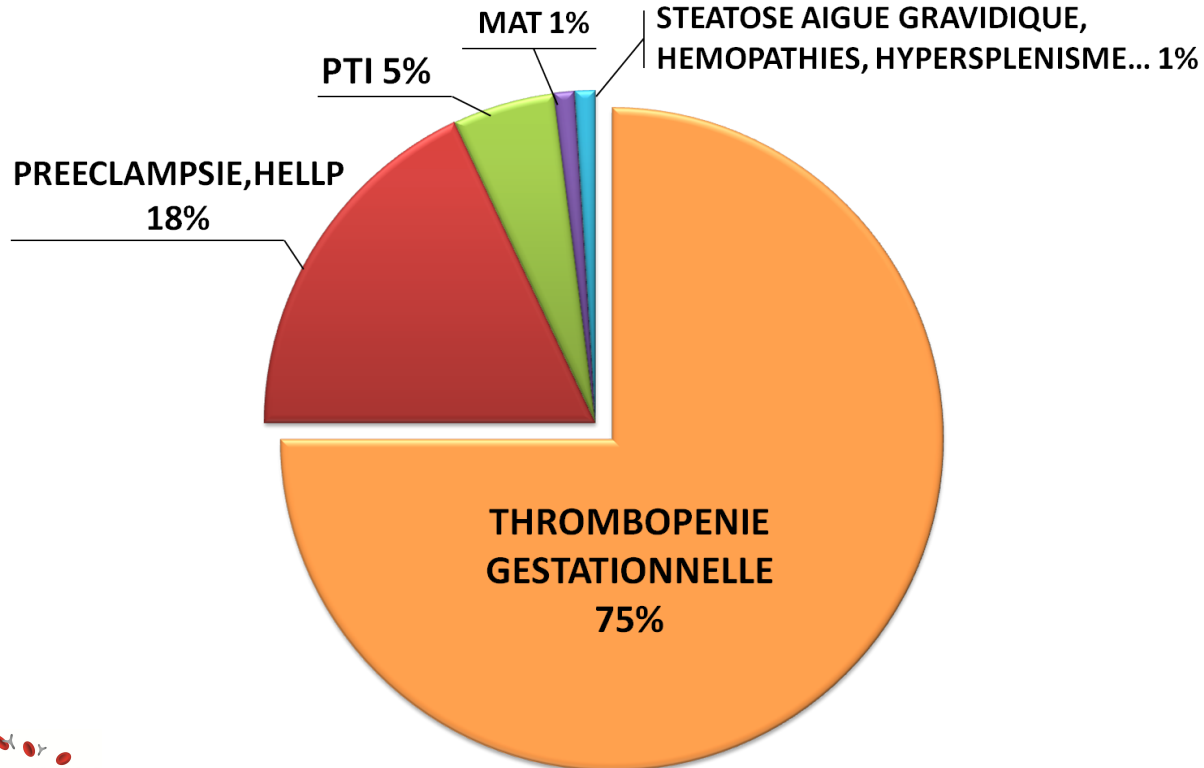
C. Thrombopénie immunologique (PTI)

D. Lupus systémique

E. HELLP syndrome

Thrombopénie et grossesse

- 6 à 10 % des grossesses
- 1 % avec plaquettes < 100 G/L



Thrombopénie gestationnelle

- **75% des thrombopénies de la grossesse**
- Habituellement modérée > 70 G/L
- Fin du 2^{ème} trimestre ou 3^{ème} trimestre
- Pas de complication hémorragique
- Résolution spontanée : au plus tard 12 semaines suivant l'accouchement : ne pas oublier de contrôler
- Antériorité au cours des précédentes grossesses
- **Diagnostic d'élimination**

Cas clinique

Mme T. 33 ans

- Nouvelle consultation à 24 SA, patiente asymptomatique
- **NFS : Plaquettes 31 G/L**
- Absence de syndrome hémorragique, examen clinique normal
- Hémostase, bilan hépatique, créatinine sans particularité

Cas clinique

Mme T. 33 ans

2. Quel(s) traitement(s) proposez-vous à la patiente ?

- A. Corticothérapie orale
- B. Immunoglobulines intraveineuses
- C. Rituximab
- D. Agonistes de la thrombopoïétine
- E. Aucun traitement

Cas clinique

Mme T. 33 ans

2. Quel(s) traitement(s) proposez-vous à la patiente ?

- A. Corticothérapie orale
- B. Immunoglobulines intraveineuses
- C. Rituximab
- D. Agonistes de la thrombopoïétine

E. Aucun traitement

Purpura thrombopénique immunologique

Modalités thérapeutiques durant la grossesse

- **Risque maternel et non foetal**
 - **Seulement 4 % d'accidents hémorragiques « sévères »**
 - Aucun décès, aucune séquelle, pronostic maternel favorable sur une série de 92 patientes (119 grossesses)
- **Traitement à débiter si :**
 - Syndrome hémorragique
 - Plaquettes < 30 G/L (une thrombopénie inférieure à ce seuil peut occasionnellement être respectée)
- **Eviter les traitements par excès**

Purpura thrombopénique immunologique

Options thérapeutiques durant la grossesse

- **Médicaments autorisés pendant la grossesse :**
 - **Corticoïdes**
 - **Immunoglobulines intraveineuses**
 - Hydroxychloroquine
 - Azathioprine
 - Ciclosporine
 - Dapsone

- **Médicaments contre-indiqués pendant la grossesse :**
 - Danazol
 - Vinca-alkaloïdes
 - Rituximab (période de wash-out d'un an avant d'autoriser une grossesse)
 - Agonistes de la TPO (manque de recul)

- **De manière exceptionnelle, splénectomie au 2^{ème} trimestre**

Cas clinique

Mme T. 33 ans

- A 36 SA, vous êtes contacté par l'équipe obstétricale en vue de la préparation de l'accouchement
- La patiente n'a reçu aucun traitement
- **NFS : Plaquettes 42 G/L**
- Absence de syndrome hémorragique, examen clinique normal

Cas clinique

Mme T. 33 ans

3. Quels conseils donnez-vous en vue de l'accouchement ?

- A. Aucun traitement avant l'accouchement
- B. Accouchement par césarienne programmée
- C. Corticothérapie orale pour des plaquettes > 50 G/L en cas d'accouchement par voie basse
- D. Corticothérapie orale pour des plaquettes > 75 G/L en cas de péridurale
- E. Immunoglobulines intraveineuses pour des plaquettes > 150 G/L en cas de péridurale

Cas clinique

Mme T. 33 ans

3. Quels conseils donnez-vous en vue de l'accouchement ?

- A. Aucun traitement avant l'accouchement
- B. Accouchement par césarienne programmée
- C. Corticothérapie orale pour des plaquettes > 50 G/L en cas d'accouchement par voie basse**
- D. Corticothérapie orale pour des plaquettes > 75 G/L en cas de péridurale**
- E. Immunoglobulines intraveineuses pour des plaquettes > 150 G/L en cas de péridurale

Thrombopénie immunologique

Gestion de l'accouchement

- **Equipe médico-obstétricale**
- **Le choix de la voie d'accouchement n'est dicté que par des motifs obstétricaux (pas d'indication de césarienne prophylactique)**
- **Chiffres de plaquettes recommandés :**
 - > 50 G/L pour l'accouchement**
 - > 75 G/L pour la réalisation d'une péridurale**
- Pas de transfusion de plaquettes systématique
- Corticothérapie orale (ou IgIV en cas de corticorésistance ou de syndrome hémorragique important) en prévision de l'accouchement si nécessaire

Cas clinique

Mme T. 33 ans

- La patiente reçoit une corticothérapie orale avant l'accouchement, permettant une remontée des plaquettes au dessus de 100 G/L
- L'accouchement par voie basse permet la naissance d'un bébé de 3,2 kg et 51 cm
- **La NFS sur le sang de cordon retrouve des plaquettes à 57 G/L**
- Le bébé ne présente aucun syndrome hémorragique

Cas clinique

Mme T. 33 ans

4. Quelle conduite à tenir proposez-vous pour le nouveau-né ?

- A. Contrôle du chiffre plaquettaire entre J2 et J5
- B. Echographie transfontanellaire si plaquettes < 50G/L
- C. Corticothérapie orale
- D. Immunoglobulines intraveineuses
- E. Aucun traitement dans l'immédiat

Cas clinique

Mme T. 33 ans

4. Quelle conduite à tenir proposez-vous pour le nouveau-né ?

A. Contrôle du chiffre plaquettaire entre J2 et J5

B. Echographie transfontanellaire si plaquettes < 50G/L

C. Corticothérapie orale

D. Immunoglobulines intraveineuses

E. Aucun traitement dans l'immédiat

Thrombopénie immunologique

PTI néonatal

- **Passage transplacentaire supposé d'auto-anticorps**
- **Facteurs de risque :**
 - Antécédent de splénectomie
 - Antécédent de PTI néo-natal dans la fratrie
- **Evolution :**
 - Nadir J3-J5 de vie
 - Disparition rapide (pas de persistance après 3 mois)
- **Prise en charge :**
 - NFS plaquettes sur sang du cordon et contrôle des plaquettes entre J2 et J5
 - Recherche hémorragie intracrânienne par écho transfontanellaire si < 50 G/L
 - IgIV + transfusion plaquettes si < 20 G/L ou hémorragie

Thrombopénie immunologique

Messages clés

- **Sauf période encadrant l'accouchement, traitement maternel en cas de :**
 - Manifestations hémorragiques
 - Plaquettes < 30 G/L
- **Traitements autorisés en cours de grossesse :**
 - Corticoïdes
 - IgIV en cas de syndrome hémorragique important
- **Choix de la voie d'accouchement dictée par les motifs obstétricaux seuls**
 - Plaquettes pour l'accouchement (VB ou césarienne) > 50 G/L
 - Plaquettes pour l'anesthésie péridurale > 75 G/L
- **Recherche de PTI néonatal systématique au sang du cordon et entre J2 et J5 (IgIV si plaquettes < 20G/L et/ou complications hémorragiques)**



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Hypogammaglobulinémie et grossesse

Claire Fieschi - Jehane Fadlallah

12 mai 2016

Mme G. 27 ans

- Déficit immunitaire combiné connu depuis l'enfance
- Verrues extrémités résistant aux traitements topiques, pas de condylomes
- Peu symptomatique en dehors de ces verrues (ORL) : Bactrim®
- Examen clinique sans particularité, pas de syndrome tumoral, varices, verrues
- IgG : 1,8 g/l, IgA : 0,29 g/l, IgM : 0,59 g/l
- Sérologie EBV pos, CMV nég, VZV pos, toxo nég
- Sérologies vaccinales positives

Mme G. 27 ans

Enceinte 3 SA

1. Que suggérez-vous à ce stade de la grossesse ?

- A. Début d'une substitution par immunoglobulines
- B. Pas de modification de l'attitude actuelle vis-à-vis des Ig
- C. Arrêt du Bactrim®
- D. Interruption de grossesse
- E. Suivi rapproché

Mme G. 27 ans

Enceinte 3 SA

1. Que suggérez-vous à ce stade de la grossesse ?

A. Début d'une substitution par immunoglobulines

B. Pas de modification de l'attitude actuelle vis-à-vis des Ig

C. Arrêt du Bactrim®

D. Interruption de grossesse

E. Suivi rapproché

Mme G. 27 ans

Grossesse 28 SA

- Pas d'événement infectieux
- Grossesse sans problème particulier

2. Quelle attitude adopter au plan thérapeutique ?

- A. Substitution 0,5 g/kg systématique
- B. Début d'une antibioprophylaxie
- C. Antibioprophylaxie seulement en peripartum
- D. Surveillance

Mme G. 27 ans

Grossesse 28 SA

- Pas d'événement infectieux
- Grossesse sans problème particulier

2. Quelle attitude adopter au plan thérapeutique ?

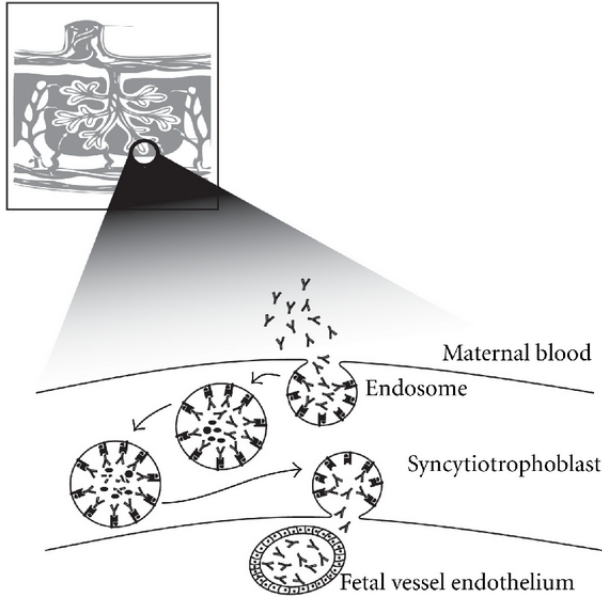
A. Substitution 0,5 g/kg systématique

B. Début d'une antibioprophylaxie

C. Antibioprophylaxie seulement en peripartum

D. Surveillance

Physiologie des Immunoglobulines au cours de la grossesse



Transfert actif des IgG via FcRN

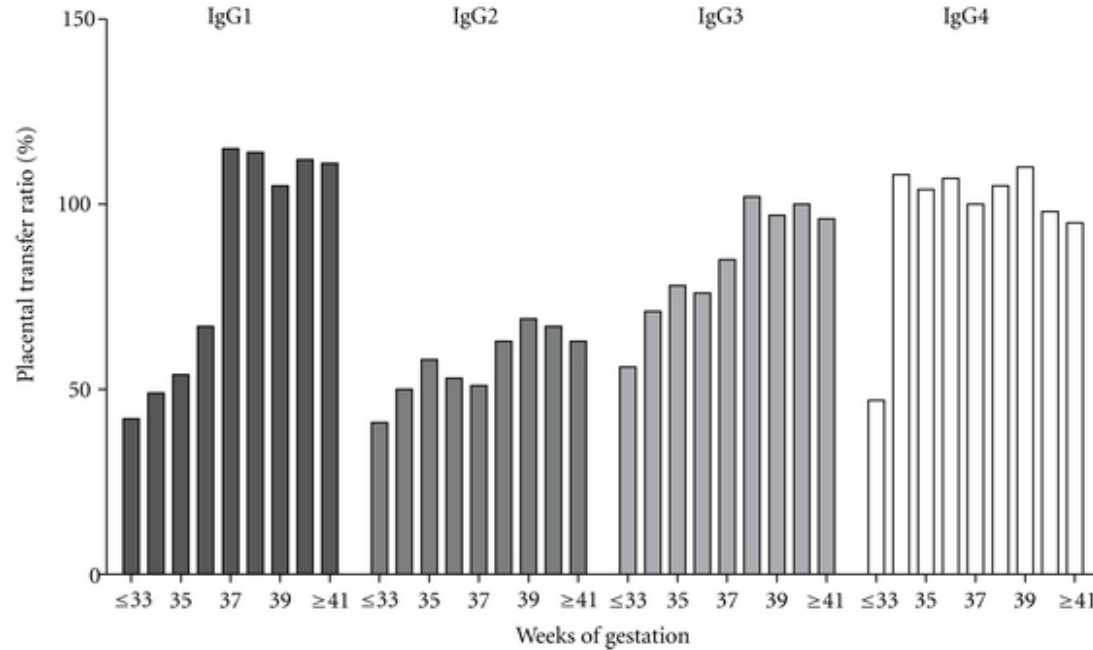
Pas de transfert des IgA et M

Durant toute la grossesse

Plus important au 3^{ème} trimestre

Le taux d'anticorps du NN dépend
du taux d'anticorps de la mère

Physiologie des Immunoglobulines au cours de la grossesse



Mme G. 27 ans

Grossesse 32 SA

- Grossesse et croissance foetale satisfaisantes
- Le contrôle mensuel de la sérologie toxoplasmose révèle des IgG anti-toxoplasma à un taux significatif

3. Quelles sont les propositions exactes ?

- A. Il s'agit d'une primo-infection à *Toxoplasma gondii*
- B. Il faut débiter un traitement antibiotique curatif
- C. Début d'une antibioprophylaxie
- D. Se méfier d'une fausse sérologie positive
- E. Utiliser une autre surveillance que la sérologie

Mme G. 27 ans

Grossesse 32 SA

- Grossesse et croissance foetale satisfaisantes
- Le contrôle mensuel de la sérologie toxoplasmose révèle des IgG anti-toxoplasma à un taux significatif

3. Quelles sont les propositions exactes ?

A. Il s'agit d'une primo-infection à *Toxoplasma gondii*

B. Il faut débiter un traitement antibiotique curatif

C. Début d'une antibioprophylaxie

D. Se méfier d'une fausse sérologie positive

E. Utiliser une autre surveillance que la sérologie

Les Immunoglobulines polyvalentes

- Pool de plusieurs milliers de donneurs
- Pratiquement exclusivement des IgG (taux nuls d'IgM et négligeables d'IgA)
- Même composition en sous-classes qu'un plasma « normal »
- En particulier en terme de sérologies (anti-HBs, anti-EBV, anti-CMV, anti-toxoplasma, anti-VZV... et sérologies vaccinales)
- Pas de justification à utiliser des immunoglobulines sans IgA en première intention

Mme L. 34 ans

- Primoinfection CMV avec PTI à 25 ans
- Pneumopathies bactériennes à répétition, zona
- Splénomégalie, dilatation des bronches modérée
- IgG : 2 g/l, IgA : <0,07 g/l, IgM : 1,59 g/l
- Sérologie EBV pos, CMV pos, VZV pos, toxo pos
- Sérologies vaccinales négatives
- Défaut de cellules B mémoires switchées
- Tableau de DICV, début d'une substitution à 28 ans, par voie IV puis sous-cutanée

- Grossesse spontanée de 10 SA

4. Quelles modifications apporter pour l'administration des Ig ?

- A. Aucune modification
- B. Passage à la voie intraveineuse
- C. Passage à la voie sous-cutanée
- D. Augmentation des posologies
- E. Rapprochement des perfusions

- Grossesse spontanée de 10 SA

4. Quelles modifications apporter pour l'administration des Ig ?

A. Aucune modification

B. Passage à la voie intraveineuse

C. Passage à la voie sous-cutanée

D. Augmentation des posologies

E. Rapprochement des perfusions

Administration des immunoglobulines pendant la grossesse

- Pas de consensus
- La voie sous-cutanée n'est pas contre-indiquée
- La voie intraveineuse n'est pas systématique
- Objectif : atteindre un taux résiduel d'au moins 8 g/l d'IgG en fin de grossesse (quand le passage transplacentaire est le plus important) et couvrir le post-partum immédiat
- Il est habituellement nécessaire de majorer les posologies au dernier trimestre
- On peut modifier le mode d'administration en cours de grossesse selon les besoins et impératifs de la femme enceinte

Mme L. 34 ans

- Accouchement à terme à 39 SA, d'un enfant eutrope avec des plaquettes normales à J0 et à J5

5. La patiente vous interroge pour un allaitement éventuel ?

- A. L'allaitement est contre-indiqué au cours du DICV
- B. L'allaitement est « inutile » car les immunoglobulines du lait maternel sont des IgA
- C. L'allaitement majore le risque de complications infectieuses chez la mère
- D. L'allaitement est nécessaire
- E. Toutes ces propositions sont fausses

Mme L. 34 ans

- Accouchement à terme à 39 SA, d'un enfant eutrophe avec des plaquettes normales à J0 et à J5

5. La patiente vous interroge pour un allaitement éventuel ?

- A. L'allaitement est contre-indiqué au cours du DICV
- B. L'allaitement est « inutile » car les immunoglobulines du lait maternel sont des IgA
- C. L'allaitement majore le risque de complications infectieuses chez la mère
- D. L'allaitement est nécessaire

E. Toutes ces propositions sont fausses

Allaitement chez les femmes avec un DIH

- Le lait maternel contient des IgA (majoritaires) mais aussi des IgG et des IgM
- Plus il y a d'immunoglobulines dans le sérum et plus le lait est concentré en immunoglobulines
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué, ni, comme chez les autres femmes, indispensable
- Les Ig sont un produit dérivé du sang et exposent à un risque exceptionnel de maladies transmissibles.

Hypogammaglobulinémie et grossesse

A retenir

- Les femmes substituées avant la grossesse le restent pendant toute la durée de la grossesse, pour obtenir un taux résiduel correct pour la mère (et pour le nouveau-né)
- Les femmes non substituées doivent être substituées au moins au dernier trimestre de la grossesse, pour assurer un taux correct d'anticorps au nouveau-né
- La voie d'administration dépend de la tolérance et du choix des femmes
- La substitution en immunoglobulines polyvalentes rend positive un certain nombre de sérologies (toxoplasmose, EBV, CMV, anti-HBs, VZV)
- La stratégie vis-à-vis de l'allaitement n'est pas modifiée en cas d'hypogammaglobulinémie