



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Diagnostic et prise en charge du purpura thrombotique
thrombocytopénique congénital au cours de la grossesse : étude
monocentrique au CHR de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche

par Camille PROUTEAU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Paul COPPO

Madame le Docteur Marie FRIMAT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur François PROVOT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Liste des abréviations	11
Résumé	12
Introduction	14
Matériels et méthode	21
Population de l'étude	21
Variables d'intérêt	22
1) Episode inaugural de PTT.....	22
2) Lien avec la grossesse.....	22
Protocole local de suivi des grossesses suivantes	23
Prélèvements sanguins et techniques de mesure biologique	24
1) Dosage de l'activité ADAMTS13.....	24
2) Dosage des anticorps anti ADAMTS13 et de l'activité inhibitrice.....	24
3) Recherche des mutations génétiques.....	25
Analyse statistique	26
Résultats	27
Descriptif de la cohorte	27
Caractéristiques des patientes lors de l'épisode inaugural de PTT	28
Premier groupe de la cohorte : les patientes atteintes de PTTc	30
1) Répartition des grossesses.....	30
2) Grossesse index permettant le diagnostic de PTTc.....	31
3) Grossesses suivantes sous monitoring spécifique préventif.....	33
a. Issues fœtales.....	33
b. Caractéristiques des accouchements.....	34
c. Complications maternelles.....	35
d. Support en PFC.....	36
e. Récidive d'hémolyse.....	37
4) Mutations génétiques identifiées.....	38
Deuxième groupe de la cohorte : les patientes atteintes de PTTa	41
1) Répartition des grossesses.....	41
2) Caractéristiques des grossesses survenant après l'épisode inaugural.....	42
Discussion et Conclusion	44
Bibliographie	53

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Anticorps

ADAMTS13 : A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs;
13th member of the family

EP : Echange plasmatique

FVW : Facteur de Von Willebrand

HELLP syndrome : Hemolysis elevated liver enzymes low platelet count syndrome

HRP : Horseradish peroxidase

LDH : Lactate deshydrogénase

MAT : Micro angiopathie thrombotique

MFIU : Mort foetale in utéro

PFC : Plasma frais congelé

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

PTTa : Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis

PTTc : Purpura thrombotique thrombocytopénique constitutionnel

RCIU : Retard de croissance intra utérin

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

RESUME

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) représente une complication rare de la grossesse. Cependant, sa survenue peut engager le pronostic vital maternel et fœtal et nécessite de ce fait un diagnostic et une prise en charge en urgence. Cette micro angiopathie thrombotique (MAT) est secondaire à un déficit profond en ADAMTS13, le plus souvent d'origine génétique lorsqu'elle se manifeste pendant la grossesse. Le traitement d'une première poussée de PTT congénital (PTTc) lié à la grossesse est bien codifié et repose sur les échanges plasmatiques. La prise en charge de ces patientes lors des gestations suivantes est plus débattue. Au CHR de Lille ces patientes atteintes de PTTc bénéficient lors des grossesses d'un protocole en prévention d'une rechute, basé sur une surveillance plaquettaire hebdomadaire et sur l'infusion de plasma frais congelé (PFC) en cas de plaquettes sériques <150G/L. Cette étude observationnelle rétrospective avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de ce protocole dans la prévention d'une rechute du PTTc pendant la grossesse. Secondairement un lien entre le génotype et phénotype de ces patientes était recherché.

A partir du registre Lillois recensant tous les cas de PTT diagnostiqués à Lille depuis 1992, toutes les patientes majeures avant juillet 2020 atteintes de PTT, étaient incluses dans l'étude. Chez les patientes atteintes de PTTc, le protocole de suivi lors des grossesses suivantes consistait en une surveillance plaquettaire hebdomadaire et en la perfusion de PFC seulement en cas de plaquettes sériques < 150 G/L.

Au total notre cohorte comprenait 9 patientes atteintes de PTTc. Huit grossesses avaient lieu au décours de l'épisode inaugural et étaient suivies selon notre protocole local. Toutes les grossesses monitorées ont pu aboutir à une naissance

vivante. Deux grossesses étaient compliquées d'une récurrence d'hémolyse, dont une rechute de PTT et une récurrence d'hémolyse dans un contexte de pré éclampsie. Dans les deux cas aucune atteinte d'organe n'était retrouvée et l'évolution était favorable sous plasmathérapie (et après extraction fœtale dans le cas de la pré éclampsie). Aucun lien entre le phénotype et génotype des patientes n'était retrouvé. La mutation p.Arg1060Trp était la plus fréquente.

Notre protocole local de suivi au cours des grossesses des femmes atteintes de PTTc est efficace dans la prévention d'une rechute de la maladie et permet une épargne en plasma dont découle théoriquement une diminution des risques allergique, d'inflation et d'infection.

INTRODUCTION

Les syndromes de micro angiopathie thrombotique (MAT) sont d'origine diverse (acquise ou héréditaire) et sont inclus dans de nombreuses pathologies différentes. La MAT correspond cependant à une lésion histologique précise, caractérisée par la présence de thrombi dans les capillaires des différents tissus atteints (1). Cette atteinte vasculaire de la microcirculation se traduit biologiquement par la présence d'une thrombopénie périphérique, et d'une anémie hémolytique mécanique. A ce tableau biologique s'y associe la survenue de défaillances d'organes d'origine ischémique, secondaire à la formation des thrombi capillaires et artériolaires. Les reins, le système nerveux central et plus rarement le cœur et le système digestif sont les organes préférentiellement atteints lors d'un épisode de MAT (1,2).

La grossesse et le post partum constituent une période particulièrement à risque de survenue de différents syndromes de MAT (3). Certaines entités comme la pré éclampsie et le HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzymes low platelet count) sont spécifiques de la grossesse et sont le plus fréquemment rencontrées. Leur incidence est estimée à 1000 cas pour 10^5 grossesses (4). Plus rarement, d'autres pathologies non spécifiques du milieu obstétrical comme le syndrome hémolytique et urémique (SHU), le syndrome des anti phospholipides ou encore le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) peuvent se manifester à l'occasion d'une grossesse (3,4).

Le diagnostic de MAT pendant la grossesse comporte quelques particularités biologiques, du fait notamment de l'augmentation du volume plasmatique pendant cette période, responsable d'une baisse physiologique des plaquettes et de

l'hémoglobine. Il est ainsi basé sur la présence d'une thrombopénie avec des plaquettes sériques inférieures à 100 G/L ; d'une anémie avec une hémoglobine sérique inférieure à 10 g/dl ; d'une concentration sérique en LDH supérieure à 1,5 fois la norme haute ; d'une haptoglobine sérique effondrée ; d'un test de Coombs négatif ; et de la présence de schyzocytes sanguins ou de stigmatisme de MAT sur une biopsie d'organe (3).

Parmi ces différents syndromes de MAT, le PTT représente une complication rare de la grossesse et sa prévalence est estimée entre 1 sur 17 000 et 1 sur 198 000 gestations selon les études (4,5,6). Cependant la survenue de cette pathologie peut engager le pronostic vital maternel et fœtal et nécessite de ce fait un diagnostic et une prise en charge spécifique en urgence.

Le PTT décrit pour la première fois en 1924 par Eli Moschowitz (7), a une prévalence estimée en France à 13 cas par million d'habitants et représente selon les études 3 à 24% des diagnostics de MAT (8,9). Durant ces trois dernières décennies, le pronostic de ces patients atteints de PPT a été grandement amélioré, grâce à l'utilisation notamment de la plasmaphérese comme traitement de référence (10,11). Cependant, malgré un traitement approprié bien conduit, la mortalité est encore actuellement estimée aux alentours de 10-15% (12).

Cette MAT est secondaire à un déficit profond qualitatif et/ou quantitatif en ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs; 13th member of the family). L'ADAMTS13 est une protéase synthétisée principalement par le foie, qui a pour rôle essentiel le clivage des multimères de Facteur de Von Willebrand (FVW). Ce déficit en ADAMTS13 dans le cadre du PTT, est responsable

de la persistance de multimères ultra-larges et hyper-adhésifs de FVW dans la circulation sanguine. Dans cette situation, la liaison des plaquettes au FVW n'est plus restreinte et conduit alors à une activation et aggrégation plaquettaire majeure, entraînant la formation disséminée de micro thrombi. Ces micro thrombi riches en multimères de FVW sont caractéristiques du PTT et sont responsables de la thrombopénie sévère par consommation, de l'hémolyse mécanique des globules rouges, et de la défaillance d'organes par atteinte ischémique (13).

Il existe deux formes de PTT aux origines physiopathologiques différentes. Chez l'adulte dans plus de 95% des cas, ce déficit en ADAMTS13 est d'origine acquise, secondaire à l'apparition d'anticorps dirigés contre la protéase. Ces auto-anticorps peuvent avoir soit une activité inhibitrice (dans la majorité des cas), soit une activité de clairance de l'ADAMTS13 (13). Le PTT acquis (PTTa) s'exprime le plus souvent de façon inaugurale entre la troisième et cinquième décennie en Europe (8,14). Des conditions prédisposantes à la survenue d'une première poussée, comme la découverte d'une connectivite, d'une néoplasie ou encore d'une infection au VIH, sont retrouvées dans environ 50% des cas. La grossesse semble également faire partie de ces situations fréquemment associées à la survenue d'un premier épisode (5,8).

Le PTT congénital (PTTc) ou syndrome d'Upshaw-Schulman est bien plus rare et représente moins de 5% des cas de PTT chez l'adulte (8,13). Cette maladie génétique autosomique récessive est liée à une mutation bi-allélique (homozygote ou hétérozygote) du gène de l'ADAMTS13, entraînant un défaut de production ou d'activité de la protéase. A l'heure actuelle plus de 200 mutations disséminées sur l'ensemble du gène codant pour l'ADAMTS13 sont identifiées (15,16). Ce gène localisé au niveau du chromosome 9q34 est constitué de 29 exons et comprend au

total 1427 acides aminés. Trois principaux types de mutations responsables du PTTc sont identifiés, à savoir les mutations faux-sens, les mutations non-sens et les mutations responsables d'un décalage du cadre de lecture (16,17). Bien que les patients atteints de cette maladie génétique soient à risque de manifestations thrombotiques tout au long de leur vie, deux périodes particulièrement vulnérables sont identifiées. Ainsi la survenue d'un épisode inaugural lors des premiers jours de vie est fréquente et se manifeste cliniquement sous la forme d'un ictère néonatal devant faire rechercher le diagnostic (15,16). La grossesse représente la deuxième période particulièrement à risque (5,18).

En cas de survenue d'une MAT pendant la grossesse, l'urgence est de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de PTT aux vues de sa gravité potentielle, et de la nécessité d'introduction d'un traitement spécifique en urgence. Le diagnostic de PTT dans ce contexte est difficile du fait des différents syndromes de MAT pouvant survenir chez la femme enceinte (4). De plus, un épisode de PTT chez ces patientes peut se compliquer d'une pré éclampsie ou d'un HELLP syndrome rendant le diagnostic encore plus complexe (4,19).

De façon physiologique à partir du deuxième trimestre de grossesse, l'activité de l'ADAMTS13 diminue progressivement, jusqu'aux alentours de 50%. Au décours de l'accouchement en post partum précoce, l'activité de la protéase remonte jusqu'à son taux normal initial (20). L'activité de l'ADMATS13 peut également diminuer en cas de HELLP syndrome, mais celle-ci reste généralement supérieure à 20% (19). Ce phénomène est bien illustré par l'étude de Lattuada et al qui retrouvait une activité médiane de l'ADAMTS13 à 31% chez les 17 patientes présentant un HELPP syndrome (21). Ainsi le diagnostic de PTT en lien avec la grossesse est porté devant

un tableau de MAT associé à une activité de l'ADAMTS13 inférieure à 20%. En cas de test non disponible en urgence, le French score (22), qui repose essentiellement sur le taux de plaquettes sériques et la créatininémie, peut prédire l'existence d'un déficit en ADAMTS13. Cependant ce score n'a pas été validé dans le contexte obstétrical.

En France, les cas de PTT liés à la grossesse représentent 8% de la totalité des cas de PTT survenant chez l'adulte (8). Chez les patientes en âge de procréer, Moatti-Cohen et al identifiaient la grossesse comme une condition associée à la survenue d'un épisode de PTT dans 17% des cas. Il s'agissait d'ailleurs de l'épisode inaugural de la maladie pour la plupart de ces femmes (5). La grossesse apparaît donc comme une condition prédisposante majeure à la survenue d'un épisode de PTT, et particulièrement dans le cas du PTT congénital (PTTc). En effet, Mariotte et al montraient que 100% des femmes atteintes de PTTc présentaient l'épisode inaugural de la pathologie au cours de leur première grossesse (8). Moatti-Cohen et al retrouvaient de plus, un risque majeur de rechute et de mort fœtale in utéro (MFIU) lors des gestations suivantes conduites sans prophylaxie chez ces patientes (5).

De façon similaire à la population adulte générale, le traitement d'un épisode de PTT chez la femme enceinte est associé à une rémission complète dans 80 à 90% des cas (3). Le pronostic de ces patientes semble en revanche plus péjoratif en cas de PTT compliqué d'une pré éclampsie ou d'un HELLP syndrome puisqu'il a été retrouvé dans ces situations une augmentation de la mortalité maternelle (23). Le traitement standard d'un épisode inaugural de PTT lié à la grossesse repose essentiellement sur les échanges plasmatiques (EP) à la posologie de 40-60ml/kg. Des corticoïdes et des immunosupresseurs sont associés aux EP en cas

d'identification d'anticorps anti ADAMTS13, permettant le diagnostic de PTTa. En revanche, aucune donnée n'est actuellement disponible vis-à-vis de l'utilisation du CAPLACIZUMAB chez la femme enceinte, et son utilisation dans ce contexte n'est aujourd'hui pas recommandée (3,24). En l'absence d'anticorps identifié, orientant donc d'avantage vers le diagnostic de PTTc, le traitement repose uniquement sur les EP. Concernant l'extraction fœtale, celle-ci est recommandée dans le cadre du PTT seulement en cas de souffrance fœtale ou d'absence de réponse à la plasmathérapie. A la différence de la pré éclampsie, la délivrance ne permet pas la résolution rapide de l'épisode de PTT, et la poursuite de la grossesse jusqu'à un terme approprié constitue un enjeu du traitement (3,4). La prise en charge d'un premier épisode de PTT lié à la grossesse est donc globalement bien codifiée.

Le suivi et le management de ces patientes au cours des grossesses suivantes ne fait en revanche pas l'objet d'une prise en charge consensuelle. Dans le cadre du PTTa le risque de rechute lors des grossesses parait faible. Il semble en revanche exister une majoration du risque de pré éclampsie chez ces patientes (25). En cas de PTTc le risque de rechute lors des grossesses ultérieures semble être de 100% en l'absence de prophylaxie (26). Kremer Hovinga JA et al (27) recommandent dans cette situation, d'initier un traitement prophylactique par perfusion de plasma frais congelé (PFC) dès le diagnostic de grossesse confirmé ou aux alentours de la dixième semaine d'aménorrhée (SA). La perfusion de PFC à la posologie de 10 à 15 ml/kg de poids toutes les deux semaines est recommandée initialement, avec une majoration de la fréquence des perfusions devenant hebdomadaire, en cas de thrombopénie ou dès le deuxième trimestre de grossesse atteint. Scully et al utilisaient le même protocole avec une poursuite des infusions hebdomadaires de PFC jusqu'à la sixième semaine du post partum (18). L'objectif de ce traitement prophylactique est de maintenir une

concentration plaquettaire normale et de restaurer si possible une activité de l'ADAMTS13 supérieure à 20%. Cette stratégie thérapeutique expose cependant aux risques de surcharge hydrosodée et d'œdème aigue du poumon, du fait des quantités importantes de PFC perfusées. Le recours aux échanges plasmatiques afin de minimiser ce risque de surcharge expose également à certaines complications, notamment allergique, infectieuse ou encore thrombo-hémorragiques (28). Au CHR de Lille, ces patientes atteintes de PTTc sont suivies de façon pluridisciplinaire auprès des obstétriciens, des anesthésistes et des néphrologues lors des grossesses suivantes. Elles bénéficient d'un protocole de suivi, en prévention d'une rechute de la maladie, différent de celui retrouvé dans la littérature. Ce protocole repose essentiellement sur une surveillance hebdomadaire de la numération plaquettaire et indique la transfusion de PFC seulement en cas de thrombopénie objectivée. Aucune perfusion systématique de plasma dès le début de la grossesse n'est donc réalisée (29).

A partir de la cohorte lilloise de cas de PTT, nous avons étudié l'efficacité de notre protocole local de suivi des patientes enceintes atteintes de PTTc, dans la prévention de la rechute de la maladie et dans l'amélioration du pronostic foetal. Dans un second temps nous avons recherché un lien entre le génotype et l'expression phénotypique de ces patientes. Enfin, nous avons étudié le lien avec la grossesse des femmes atteintes de PTTa comparativement aux patientes atteintes de PTTc.

MATERIEL ET METHODE

Population de l'étude

Nous avons conduit cette étude observationnelle rétrospective à partir du registre Lillois de cas de PTT. Le registre recense de façon prospective tous les cas de PTT diagnostiqués et suivis à Lille depuis 1992. Ainsi toutes les patientes majeures avant juillet 2020, suivies à Lille, chez qui le diagnostic de PTT acquis ou constitutionnel était posé entre janvier 1992 et janvier 2020 ont été incluses dans l'étude. Notre période de suivi s'étendait de janvier 1992 à juillet 2020. Les hommes n'étaient pas inclus dans l'étude, de même que les femmes âgées de moins de 18 ans à la fin de notre période de suivi.

Le diagnostic de PTT reposait sur la survenue d'un tableau clinico-biologique de MAT associé à une activité sérique de l'ADAMTS13 effondrée (< 20%). Le diagnostic de MAT nécessitait la présence d'une thrombopénie périphérique avec des plaquettes sériques inférieures à 150 G/L (ou 100 G/L en cas de grossesse) ; et la présence d'une anémie hémolytique mécanique associant une hémoglobine sérique inférieure à 12 g/dL (ou 10 g/dl en cas de grossesse), la présence de schyzocytes > 1%, d'une haptoglobine effondrée (< 0,30 g/l) et de LDH augmenté (> 214 UI/L). Le test de Coombs devait être négatif.

Les cas de PTTa étaient confirmés par l'identification d'anticorps anti-ADAMTS13 et/ou d'une activité inhibitrice. Les cas de PTTc étaient définis par l'absence d'anticorps anti-ADAMTS13 et d'activité inhibitrice et par la persistance d'une activité ADAMTS13 < 20% à distance de l'épisode inaugural. Ces cas de PTTc étaient secondairement confirmés par l'identification de mutations génétiques au niveau du gène codant pour l'ADAMTS13.

Variables d'intérêt

1) Episode inaugural de PTT

L'ensemble des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de l'épisode inaugural de PTT était recueilli rétrospectivement à partir de l'analyse du dossier informatique et papier de chaque patiente. Les caractéristiques démographiques et cliniques collectées étaient l'âge au diagnostic, la présence de signes neurologiques et de signes digestifs. Etaient définis comme signes neurologiques la présence de céphalées, d'un déficit sensitif ou moteur, d'une aphasie, la présence de paresthésies, d'un syndrome confusionnel, de vertiges, ou encore la survenue de crises convulsives ou d'un état de coma. Etaient définis comme signes digestifs la présence de douleur abdominale, de diarrhées ou de vomissements. Les caractéristiques biologiques récupérées étaient les suivantes : la concentration plaquettaire, l'hémoglobine sérique, l'haptoglobine sérique, les LDH, la présence d'une insuffisance rénale aiguë, d'une protéinurie supérieure à 0,5 g/24H, la présence d'une cytolyse hépatique, l'activité ADAMTS13, et la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 ou d'une activité inhibitrice. Le French score était calculé rétrospectivement pour chaque patiente dont les données étaient disponibles.

2) Lien avec la grossesse

Pour chaque patiente, sa situation obstétricale lors de la survenue de l'épisode inaugural de PTT était recueillie. L'épisode de PTT était classé comme lié à la grossesse s'il survenait pendant la période de gestation ou de post partum.

La totalité des épisodes de grossesses dans les deux groupes (PTTc et PTTa) étaient ensuite collectés.

Chez les patientes atteintes de PTTc, le nombre de naissances vivantes, le nombre de fausses couches et de morts fœtales in utero (MFIU) survenues avant, pendant et après l'épisode inaugural de PTTc étaient recueillis. Concernant les grossesses index, le trimestre de gestation lors de la survenue du PTT, la nécessité d'une prise en charge initiale en Réanimation, les traitements reçus ainsi que les complications maternelles et fœtales étaient récupérés.

Chez les patientes atteintes de PTTa, le nombre de naissances vivantes, le nombre de fausses couches et de MFIU, survenues avant, pendant et après l'épisode inaugural de PTTa étaient recueillis. Les complications maternelles et fœtales des grossesses ayant eu lieu au décours de l'épisode inaugural étaient récupérées. En cas de données non disponibles dans le dossier informatique et papier les patientes étaient interrogées par appel téléphonique.

Protocole local de suivi des grossesses suivantes

A partir de mars 2008, les patientes atteintes de PTTc bénéficiaient d'un suivi médical particulier au cours des grossesses, dans le but de prévenir une rechute de la maladie lors de cette circonstance favorisante. Dès le diagnostic de grossesse confirmé, les patientes devaient réaliser en ambulatoire une formule plaquettaire une fois par semaine et ceci jusqu'à deux mois suivant l'accouchement. En cas de plaquettes sériques inférieures à 150 G/L, y compris en l'absence de stigmate d'hémolyse, les patientes recevaient des PFC à la posologie de 10 à 15 ml/kg de poids (soit le plus souvent 4 poches de PFC). Les patientes bénéficiaient également d'une éducation thérapeutique et étaient informées de la nécessité d'effectuer une numération plaquettaire au moindre signe clinique d'alerte, tels que la survenue d'une fièvre ou de céphalées. Les différentes variables recueillies lors de ces grossesses

étaient les suivantes : le trimestre d'initiation des transfusions, la durée du soutien en PFC, la quantité totale de PFC perfusée, le nombre de semaine d'aménorrhée à l'accouchement, la récurrence de stigmata d'hémolyse, les complications maternelles et les issues fœtales de ces grossesses.

Prélèvements sanguins et techniques de mesure biologique

1) Dosage de l'activité ADAMTS13

Dès le diagnostic de MAT et la suspicion de PTT, un dosage de l'activité ADAMTS13 était réalisé après prélèvement sanguin sur tube citraté. L'activité ADAMTS13 était déterminée par l'utilisation du test TECHNOZYM ADAMTS13 Activity ELISA. Ce test quantitatif permet de mesurer l'activité ADAMTS13 par mesure de l'absorbance. Après incubation avec le plasma de la patiente, le substrat GST-vWF73 est clivé par l'ADAMTS13 résiduelle de la malade. Cette solution est ensuite mise en incubation avec la solution conjuguée contenant l'anticorps monoclonal lié à l'HRP. Une mesure de l'absorbance permet ensuite de déterminer l'activité ADAMTS13 résiduelle. Une activité ADAMTS13 normale est comprise entre 40 et 130%. Une activité inférieure à 20% vient confirmer le diagnostic de PTT.

2) Dosage des anticorps anti ADAMTS13 et de l'activité inhibitrice

Afin de déterminer le caractère acquis ou non du PTT, une recherche d'anticorps anti ADAMTS13 et d'une activité inhibitrice était effectuée dès la suspicion diagnostic. Les anticorps anti ADAMTS13 étaient recherchés par l'utilisation du kit commercial TECHNOZYM ADAMTS13-INH ELISA. Ce test quantitatif permet de détecter et de titrer les immunoglobulines G (IgG) spécifiques anti-ADAMTS13. Le plasma de la patiente est incubé avec la solution conjuguée contenant des AC anti-

anticorps humains IgG liés à la protéine HRP. La mesure de l'absorbance permet ensuite de déterminer le titre d'AC anti-ADAMTS13. Un titre d'IgG inférieur à 12 U/ml est négatif, un titre supérieur à 15 U/ml est considéré comme positif. Concernant la recherche d'activité inhibitrice, après abolition de l'activité ADAMTS13 endogène par réchauffement du plasma de la patiente, celui-ci est mélangé à un plasma témoins. L'activité ADAMTS13 résiduelle est ensuite mesurée et un taux d'inhibition est calculé. Un taux d'inhibition supérieur à 40% vient confirmer la présence d'une activité inhibitrice et donc d'anticorps anti-ADAMTS13 non identifiés par l'utilisation du kit TECHNOZYM ADAMTS13-INH ELISA.

3) Recherche des mutations génétiques

Toutes les patientes chez qui le diagnostic de PTTc était avancé (devant une activité ADAMTS13 effondrée persistante et l'absence d'AC ou d'activité inhibitrice identifiée) ont bénéficié d'une analyse génétique à la recherche des mutations du gène de l'ADAMTS13 responsables de la maladie. Les résultats de ces analyses génotypiques ont été recueillies pour chaque patiente. Toutes les analyses génétiques étaient réalisées par séquençage haut débit couvrant la séquence codante, les jonctions intron-exon, le promoteur et les régions 5' et 3' UTR du gène ADAMTS13. La confirmation des variations de séquence identifiées était effectuée par séquençage automatique double brin. La sensibilité de la technique était supérieure à 99%.

Analyse statistique

Une analyse descriptive des caractéristiques des patientes lors de l'épisode inaugural de PTT était réalisée. Les variables quantitatives étaient exprimées sous la forme d'une moyenne, les variables qualitatives sous la forme de pourcentage. Pour chaque variable, les patientes aux données manquantes n'étaient pas prises en compte dans l'analyse. Devant les effectifs de taille différente entre les patientes atteintes de PTTc et les patientes atteintes de PTTa, il n'était pas réalisé de comparaison statistique entre les deux groupes.

RESULTATS

Descriptif de la cohorte

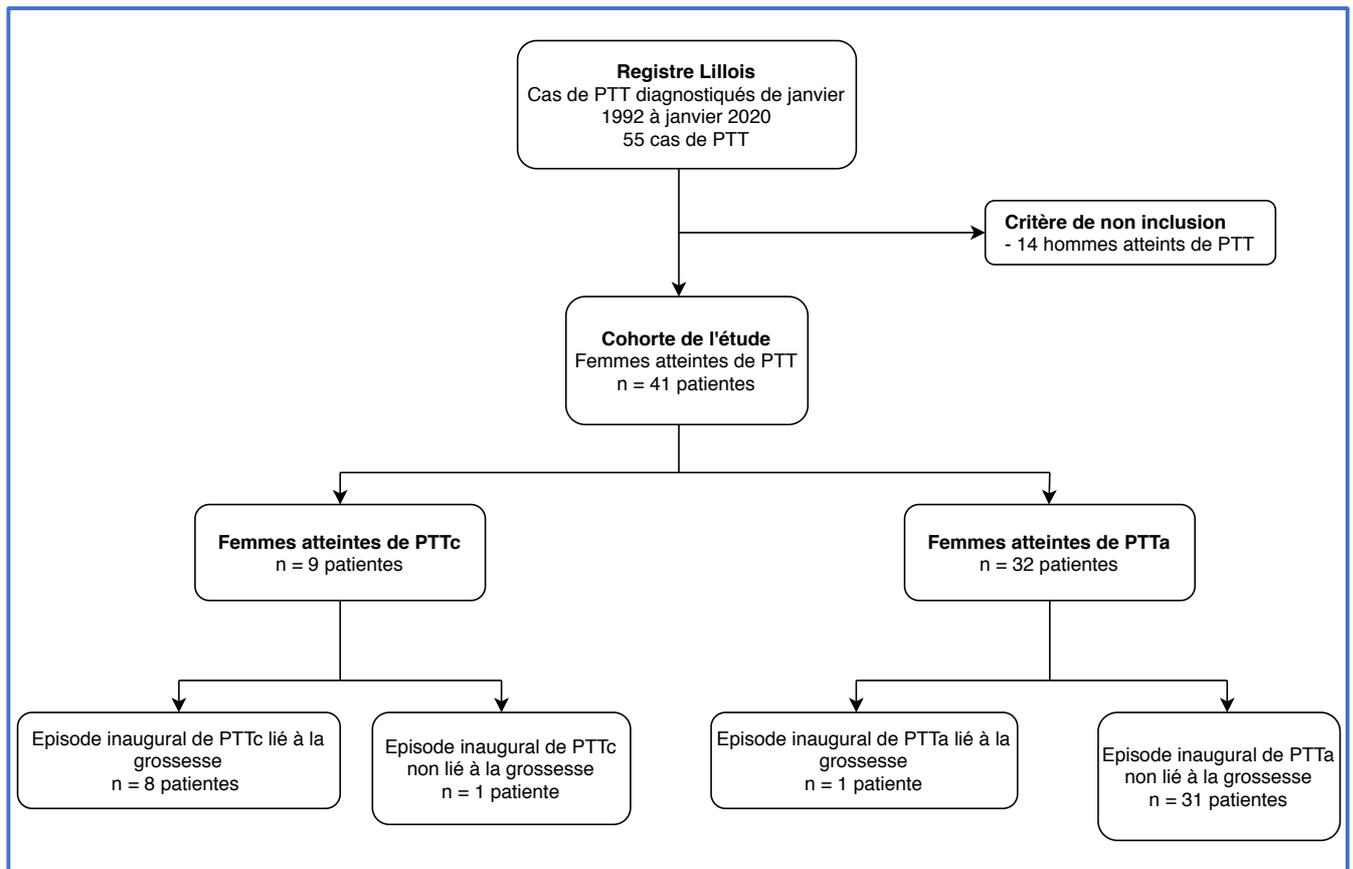
De janvier 1992 à janvier 2020, 55 cas de PTT ont été diagnostiqués à Lille. Sur ces 55 patients atteints de PTT, 14 étaient des hommes et n'étaient donc pas inclus dans l'étude. Au total, la cohorte d'étude comprenait 41 patientes âgées de plus de 18 ans à la fin de notre période de suivi, le 01 juillet 2020.

Trente-deux de ces patientes étaient atteintes d'un PTTa. Parmi celles-ci, seulement une femme présentait un épisode inaugural lié à la grossesse et survenant pendant la période de post partum d'une deuxième gestation. Trente et une femmes atteintes de PTTa avaient donc un épisode inaugural de la maladie non lié à la grossesse.

Neuf patientes étaient atteintes du Syndrome d'Upshaw Schulman. Parmi celles-ci, huit d'entre elles présentaient un épisode inaugural de la maladie lié à la grossesse. Pour les huit patientes, les manifestations du PTTc survenaient au cours de la grossesse. Chez une patiente le diagnostic de PTTc était effectué à l'âge de 19 ans à l'occasion d'un épisode infectieux digestif (patiente numéro 9).

Le diagramme de flux de l'étude est présenté en Figure 1.

Figure 1. Diagramme de flux



PPT, Purpura thrombotique thrombocytopénique ; PTTc, Purpura thrombotique thrombocytopénique constitutionnel ; PTTa, Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis

Caractéristiques des patientes lors de l'épisode inaugural de PTT

L'ensemble des caractéristiques des patientes lors de l'épisode inaugural est représenté dans le tableau 1. L'âge moyen des femmes au diagnostic était respectivement de 25,4 et 38,4 ans chez les patientes atteintes de PTTc et PTTa. La présence d'une symptomatologie neurologique lors de l'épisode inaugural était plus fréquente chez les patientes atteintes d'une forme acquise, puisqu'elle concernait 71,8% des femmes du groupe PTTa, comparativement à 44,4% des patientes atteintes de PTTc. La thrombopénie apparaissait en moyenne plus sévère chez les patientes

atteintes de PTTa (16,0 G/L dans le groupe PTTa et 25,1 G/L dans le groupe PTTc). La profondeur de l'anémie était similaire entre les deux groupes. La présence d'une insuffisance rénale aigue concernait la moitié des patientes atteintes de PTTa comme de PTTc. La présence d'une protéinurie significative (> 0,5g/24h) et d'une cytolyse hépatique étaient plus fréquentes chez les patientes atteintes de la forme génétique du PTT. Dans les deux groupes le French score moyen était proche de 2.

Tableau 1. Caractéristiques des patientes lors de l'épisode inaugural de PTTa et de PTTc

Caractéristiques	PTTc (n = 9)	PTTa (n = 32)
Caractéristiques démographiques et cliniques		
Age au diagnostic (année) Moyenne	25,4 (n = 9)	38,4 (n = 32)
Signes neurologiques (%)	44,4 (n = 9)	71,8 (n = 31)
Signes digestifs (%)	33,3 (n = 9)	32,1 (n = 28)
Caractéristiques biologiques		
Plaquettes (G/L) (Moyenne)	25,1 (n = 9)	16,0 (n = 28)
Hémoglobine (g/dl) (Moyenne)	8,5 (n = 9)	8,3 (n = 27)
LDH (U/L) (Moyenne)	2349,0 (n = 8)	2069,5 (n = 24)
Insuffisance rénale aigue (%)	55,5 (n = 9)	48,3 (n = 29)
Présence d'une protéinurie (%)	85,7 (n = 7)	38,1 (n = 21)
Présence d'une cytolyse hépatique (%)	66,7 (n = 9)	21,7 (n = 23)
French score (Moyenne)	1,8 (n = 9)	1,9 (n = 29)

PTTc, Purpura thrombotique thrombocytopénique constitutionnel ; PTTa, Purpura thrombotique thrombotcytopénique acquis ; LDH, lactate déshydrogénase

Premier groupe de la cohorte : les patientes atteintes de PTTc

1) Répartition des grossesses

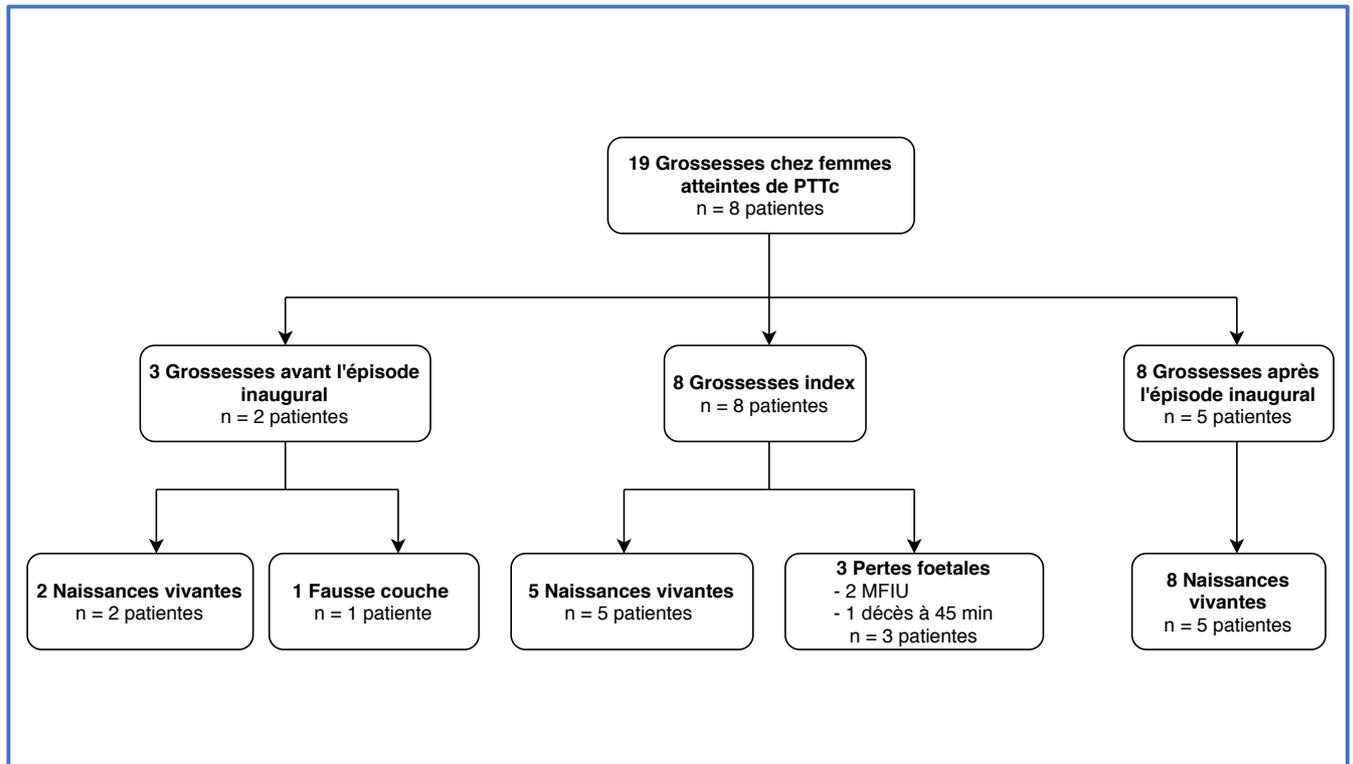
Au total, à partir d'un effectif de 8 patientes porteuses de la maladie congénitale, dix-neuf grossesses ont eu lieu sur la période de suivi. Trois grossesses (chez deux patientes) avaient lieu avant l'épisode inaugural conduisant au diagnostic de la maladie. Une patiente (patiente numéro 8) présentait une première grossesse sans complication puis une fausse couche précoce. Une deuxième patiente (patiente numéro 6) présentait une thrombopénie et une cytolyse hépatique au cours de sa première grossesse, conduisant à l'époque au diagnostic de HELLP syndrome. Cette grossesse se terminait à 38 SA avec un accouchement par césarienne devant la suspicion de HELLP syndrome et l'apparition de signe de souffrance fœtale. L'évolution au décours de l'accouchement était spontanément favorable. Aucune transfusion de PFC ni aucun échange plasmatique n'était réalisé.

Huit grossesses index permettant le diagnostic de la pathologie chez huit femmes étaient identifiées. Cinq de ces grossesses aboutissaient à la naissance de 5 nourrissons. Trois grossesses se compliquaient de pertes fœtales avec 2 MFIU et un décès à 45 minutes de vie.

Sous monitoring médical spécifique, huit grossesses (chez cinq femmes) avaient lieu au décours du diagnostic de PTTc, et permettaient la naissance de huit nourrissons.

La répartition de ces grossesses est représentée en Figure 2.

Figure 2. Effectif et évolution des grossesses chez les patientes atteintes de PTTc



PTTc, Purpura thrombotique thrombocytopénique constitutionnel ; MFIU, Mort fœtale in utéro ; Min, minutes

2) Grossesse index permettant le diagnostic de PTTc

Huit grossesses index étaient donc identifiées. Parmi ces huit patientes, il s'agissait d'une primiparité pour 6 d'entre elles. Chez la patiente numéro 6, la première grossesse se compliquait d'une thrombopénie et d'une cytolyse hépatique menant à l'époque au diagnostic seul de HELLP syndrome. Les dosages à la recherche d'un PTT n'étaient pas réalisés. En prenant en compte cette erreur diagnostic, 7 patientes sur huit présentaient l'épisode inaugural du PTTc au cours de leur première gestation. 62,5% des patientes montraient les premiers signes clinico-biologiques de MAT lors du troisième trimestre de grossesse. 37,5% des patientes avaient des manifestations plus précoces du PTTc dès le deuxième trimestre.

Pour ces trois patientes aux signes clinico-biologiques précoces, les grossesses étaient d'évolution défavorable avec l'apparition d'un retard de croissance intra utérin (RCIU). Dans les trois cas, les grossesses se compliquaient d'une perte fœtale. Chez les patientes numéro 5 et 7, les grossesses évoluaient vers une MFIU à 25 et 23 SA respectivement. La patiente numéro 3 présentait un accouchement en période de très grande prématurité à 26 SA. Cet accouchement se compliquait d'un décès du nourrisson à 45 minutes de vie.

Pour les cinq patientes chez qui le PTTc s'exprimait au troisième trimestre, les grossesses évoluaient plus favorablement et aboutissaient à cinq naissances vivantes. Parmi ces 5 nourrissons, deux étaient prématurés modérés avec une naissance à 36 SA (nourrissons numéro 2 et 8). Le nourrisson numéro 8 présentait également un retard de croissance intra-utérin.

75% des femmes nécessitaient une prise en charge initiale en Réanimation. Les complications maternelles les plus fréquemment retrouvées lors de ces grossesses index étaient la survenue d'une pré éclampsie chez 37,5% des patientes, la présence d'une protéinurie significative (chez 6 patientes sur 8) et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (chez 4 patientes sur 8). La patiente numéro 7 évoluait vers un syndrome de défaillance multiviscérale avec un état de coma nécessitant une prise en charge prolongée en Réanimation.

Les caractéristiques de ces grossesses index sont représentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des grossesses index permettant le diagnostic chez les patientes atteintes de PTTc

Patiente N°	Age au diagnostic (années)	Nombre de grossesses avant grossesse index	Trimestre de gestation de survenue	SA lors accouchement	Prise en charge initiale en réanimation	Complications maternelles	Caractéristiques fœtales	Traitement reçu
1	31	0	Troisième	39	Non	Pré éclampsie sévère	Naissance vivante	1 EP, Corticoïdes, 4 PFC,
2	20	0	Troisième	36	Oui	HTA, Insuffisance rénale aigüe	Prématurité, Naissance vivante	20 PFC
3	21	0	Deuxième	26	Non	Protéinurie	RCIU sévère précoce, Décès à 45 min de vie	2 EP, Corticoïdes, 4 PFC
4	23	0	Troisième	39	Oui	Protéinurie	Naissance vivante	4 EP, 5 PFC
5	30	0	Deuxième	25	Oui	Pré éclampsie sévère, Insuffisance rénale aigüe	RCIU, MFIU	4 EP
6	30	1	Troisième	41	Oui	Protéinurie	Oligoamnios, Naissance vivante	2 EP, Corticoïdes, 4 PFC
7	24	0	Deuxième	23	Oui	Défaillance multiviscérale	RCIU, MFIU	2 EP, 24 PFC
8	31	2	Troisième	36	Oui	Pré éclampsie sévère, Ischémie hépatique, Insuffisance rénale aigüe	RCIU, Prématurité, Naissance vivante	Corticoïdes

SA, semaine d'aménorrhée ; EP, échange plasmatique ; PFC, plasma frais congelé ; HTA, hypertension artérielle ; RCIU, retard de croissance intra utérin ; MFIU, mort fœtale in utéro

3) Grossesses suivantes sous monitoring spécifique préventif

a. Issues fœtales

Au décours de leur grossesse index, cinq patientes ont bénéficié du protocole préventif de suivi. Parmi celles-ci, étaient retrouvées les trois patientes ayant eu une perte fœtale lors de leur première grossesse. Sous monitoring spécifique, huit grossesses ont eu lieu et aboutissaient à huit naissances vivantes. Contrairement aux grossesses index, aucune perte fœtale n'est survenue. Deux RCIU ont été identifiés lors des deux grossesses de la patiente numéro 3. 62,5% des naissances relevaient

de la prématurité modérée avec un accouchement entre 33 et 35 SA. Aucune naissance avant 31 SA, entrant dans le cadre de la grande et très grande prématurité n'avait lieu. Les issues maternelles et fœtales de ces grossesses sont représentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Issues maternelles et fœtales des grossesses suivantes monitorées selon le protocole du service chez les patientes atteintes de PTTc

Patientes N°	Grossesse N°	SA lors accouchement	Complications maternelles	Caractéristiques fœtales
1	2	39	HTA gravidique	Naissance vivante
2	2	35	Hémorragie du post partum	Prématurité, Naissance vivante
3	2	35	Hématome rétroplacentaire	RCIU, Prématurité, Naissance vivante
3	3	33	Pré-éclampsie, hématome placentaire	RCIU, Prématurité Naissance vivante
5	2	37	HTA gravidique, hémorragie du post partum	Naissance vivante
7	2	33	Sub OAP	Prématurité, Naissance vivante
7	3	34	Aucune	Prématurité, Naissance vivante
7	4	37	Diabète gestationnel	Macrosomie fœtale, Naissance vivante

SA, semaine d'aménorrhée ; HTA, hypertension artérielle ; RCIU, retard de croissance intra utérin ; OAP, œdème aigue pulmonaire

b. Caractéristiques des accouchements

Lors de ces grossesses monitorées, 100% des accouchements étaient déclenchés et 62,5% des femmes accouchaient par césarienne. Dans la majorité des cas (62,5% des grossesses), le déclenchement était décidé devant une augmentation des besoins en PFC reflétant une diminution de la réponse aux transfusions de plasma avec une récurrence rapide ou une persistance de la thrombopénie. La patiente numéro 3 bénéficiait lors de sa troisième grossesse d'un déclenchement dans le cadre d'une

pré éclampsie et de la survenue de signes de souffrance fœtale. Les caractéristiques des accouchements sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des accouchements des grossesses suivantes monitorées selon le protocole du service chez les patientes atteintes de PTTc

Patiente N°	Grossesse N°	SA lors accouchement	Accouchement déclenché	Circonstances du déclenchement de l'accouchement	Type d'accouchement
1	2	39	Oui	Augmentation besoin en PFC	Voie basse
2	2	35	Oui	Augmentation besoin en PFC, Anomalie rythme cardiaque foetal	Césarienne
3	2	35	Oui	Augmentation besoin en PFC	Césarienne
3	3	33	Oui	Pré éclampsie, diminution MAF	Césarienne
5	2	37	Oui	Augmentation besoin en PFC	Césarienne
7	2	33	Oui	Augmentation besoin PFC	Césarienne
7	3	34	Oui	Discussion collégiale	Voie basse
7	4	37	Oui	Discussion collégiale	Voie basse

SA, semaine d'aménorrhée ; PFC, plasma frais congelé ; HTA, hypertension artérielle ; RCIU, retard de croissance intra utérin ; MAF, mouvements actifs fœtaux

c. Complications maternelles

Concernant les complications maternelles (tableau 3), la survenue d'une pré éclampsie était moins fréquente comparativement aux grossesses index avec un seul épisode identifié (chez la patiente numéro 3). Aucune protéinurie isolée n'était retrouvée lors de ces grossesses. En revanche, deux épisodes d'HTA gravidique sont survenus chez les patientes numéro 1 et 5. Deux hémorragies du post partum non graves, (perte sanguine de 680 ml et 780 ml respectivement) ont été retrouvées chez les patientes numéro 2 et 5. Les plaquettes sériques à l'accouchement étaient respectivement à 206 et 105 G/L lors de ces deux épisodes hémorragiques. Une

patiente a présenté une complication liée aux transfusions itératives de plasma avec la survenue d'un sub-OAP nécessitant un court séjour en Réanimation (patiente numéro 7).

d. Support en PFC

Les caractéristiques du support en PFC pour chaque grossesse monitorée sont représentées dans le tableau 5. Le monitoring spécifique a permis une initiation des PFC lors du deuxième ou troisième trimestre dans la majorité des cas (lors de 5 grossesses sur 8). La patiente numéro 7 ayant eu l'épisode inaugural le plus grave, a nécessité un support en PFC dès le premier trimestre pour chacune de ses trois grossesses monitorées. Chez toutes les patientes le support en PFC a majoritairement eu lieu pendant la grossesse. Deux patientes ont nécessité la transfusion de 4 nouvelles poches de plasma en post partum (les patientes numéro 1 et 5). La patiente numéro 7 a nécessité la poursuite du support en PFC en post partum pour chacune de ses grossesses. A noter que la patiente numéro 3 a bénéficié d'un échange plasmatique lors de sa deuxième grossesse, devant la persistance d'une thrombopénie malgré les transfusions répétées de plasma. Il n'y avait pas de récurrence de stigmata d'hémolyse.

Par ailleurs, la quantité de PFC nécessaire pour maintenir un taux de plaquettes normal semblait augmenter avec le nombre de gestation chez une même patiente. En effet chez la patiente numéro 7, était nécessaire lors de sa deuxième grossesse, la transfusion de 101 poches de PFC. Le nombre de poches de PFC perfusées augmentait lors des grossesses suivantes et était respectivement de 129 et 260 poches perfusées au cours des troisième et quatrième grossesse.

Tableau 5. Support en PFC des grossesses suivantes monitorées selon le protocole du service chez les patientes atteintes de PTTc

Patiente N°	Grossesse N°	Récidive stigmaté d'hémolyse	Trimestre d'initiation des PFC	Nombre de PFC en per partum	Nombre de PFC en post partum	Quantité totale de PFC transfusée	Temps entre le premier et dernier PFC perfusé (jours)	Echanges plasmatiques (nombre)
1	2	Non	Troisième	6	4	10	32	0
2	2	Non	Troisième	12	0	12	23	0
3	2	Non	Troisième	17	0	17	41	1
3	3	Oui	Deuxième	31	0	31	82	0
5	2	Non	Troisième	20	4	24	26	0
7	2	Oui	Premier	97	4	101	274	0
7	3	Non	Premier	116	13	129	258	0
7	4	Non	Premier	252	8	260	231	0

PFC, plasma frais congelé

e. Récidive d'hémolyse

Au total, des stigmates d'hémolyse sont réapparus au cours de 2 grossesses sur 8. Aucune défaillance d'organe associée n'était identifiée. Chez la patiente numéro 3 réapparaissait des stigmates d'hémolyse à partir de la 31 SA au cours de sa troisième grossesse. Les plaquettes sériques s'abaissaient jusqu'à 105 G/L et l'haptoglobine devenait indosable. Ces anomalies biologiques survenaient dans un contexte de pré éclampsie. L'évolution était favorable sous support en plasma et après extraction fœtale à 33 SA. La patiente numéro 7 présentait également une récidive d'hémolyse à 21 SA lors de sa deuxième grossesse avec des plaquettes sériques abaissées jusqu'à 56 G/L. Les signes d'hémolyse régresaient après intensification des perfusions de plasma. La patiente bénéficiait par la suite d'une césarienne à 33 SA devant la réapparition et la persistance d'une thrombopénie aux alentours de 115 G/L malgré les perfusions de plasma. Aucun échange plasmatique n'était réalisé.

Avec notre protocole de suivi il est donc survenu une rechute de PTTc et une récidive d'hémolyse dans un contexte de pré éclampsie. Dans les deux cas aucune

atteinte d'organe n'était retrouvée et l'évolution était favorable après poursuite de la plasmathérapie (et extraction fœtale dans le cas de la pré éclampsie).

4) Mutations génétiques identifiées

Les résultats définitifs de l'analyse génotypique étaient disponibles chez toutes les patientes atteintes de PTTc et sont représentés dans le tableau 6. Onze mutations distinctes du gène de l'ADAMTS13 ont été identifiées chez ces neuf patientes. Quatre mutations étaient localisées au niveau de la zone N-terminale, en avant du domaine Spacer. Sept mutations étaient localisées au niveau de la zone C-terminale, dans les domaines TSP (domaines TSP 3 à 8) (Figure 3). Parmi ces onze mutations, sept étaient des mutations faux-sens responsables d'un changement d'acide aminé. Trois mutations aboutissaient à des codons de terminaison prématurée par décalage du cadre de lecture (les mutations c.825-10_843del29, Trp470Leufs*64 et Cys1067Serfs*30). La mutation c.825-19_825-9del n'aurait pas d'action déterminante sur le site d'épissage de l'exon 8 et donc pas d'effet délétère selon les logiciels de bio informatique. Trois patientes (patiente numéro 1, 4 et 5) étaient homozygotes pour la mutation p.Arg1060Trp. Les six autres femmes étaient hétérozygotes composites et présentaient deux mutations différentes.

La mutation p.Arg1060Trp était la plus fréquemment retrouvée puisqu'elle était présente (à l'état homozygote ou hétérozygote) chez 66,7% des patientes. Cette mutation était de plus systématiquement associée aux polymorphismes p.Arg7Trp et p.Ala1033Thr. Les 10 autres mutations concernaient chacune 12,5% des patientes (et donc étaient identifiées chacune chez une seule patiente).

Dans notre cohorte la sévérité du PTTc et l'évolution des grossesses étaient variable, y compris chez les patientes porteuses d'une même mutation, comme le

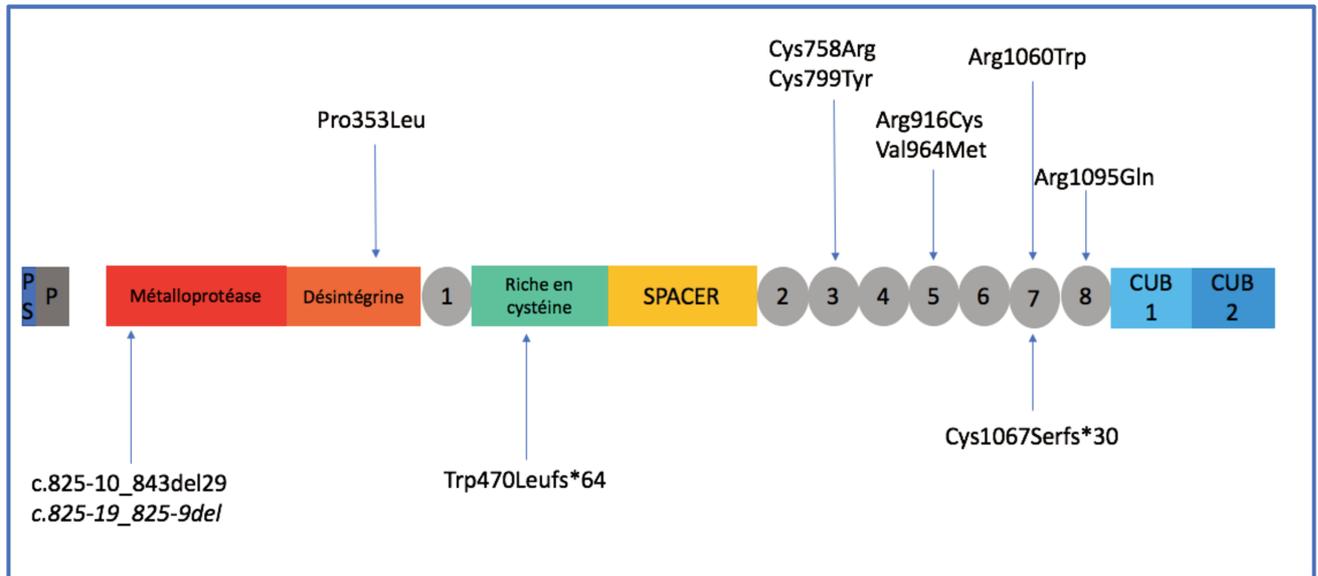
montre les trois femmes homozygotes pour la mutation p.Arg1060Trp (patientes numéro 1, 4 et 5). En effet l'expression phénotypique du PTTc était plus sévère chez la patiente numéro 5, avec un épisode inaugural survenant plus précocement au cours de la grossesse, et se compliquant d'une MFIU. Comparativement les patientes numéro 1 et 4 exprimaient la maladie seulement à partir du troisième trimestre et les grossesses aboutissaient chacune à une naissance vivante à terme. Entre ces deux patientes la gravité phénotypique était également différente puisque la grossesse index de la patiente numéro 1 se compliquait d'une pré éclampsie sévère alors que la patiente numéro 4 présentait seulement une protéinurie isolée (Tableau 2). Lors des grossesses suivantes, le soutien en PFC était plus important chez la patiente numéro 5 (plus du double) comparativement à la patiente numéro 1, reflétant là aussi une sévérité phénotypique différente (Tableau 5).

Tableau 6. Mutations génétiques identifiées des patientes atteintes de PTTc

Patiente N°	Intron/exon	Mutation	Statut	Protéine	Polymorphisme ADAMTS 13 (SNP)
1	Exon 24	c.3178C>T	Homozygote	p.Arg1060Trp	c.19C>T (p.Arg7Trp) homozygote c.3097G>A (p.Ala1033Thr) homozygote
2	Exon 9 Exon 24	c.1058C>T c.3178C>T	Hétérozygote Hétérozygote	p.Pro353Leu p.Arg1060Trp	c.19C>T (p.Arg7Trp) homozygote c.1342C>G (p.Gln448Glu) hétérozygote c.1852C>G (p.Pro618Ala) hétérozygote c.2195C>T (p.Ala732Val) hétérozygote c.3097G>A (p.Ala1033Thr) hétérozygote
3	Exon 22 Exon 24	c.2746C>T c.3178C>T	Hétérozygote Hétérozygote	p.Arg916Cys p.Arg1060Trp	c.19C>T (p.Arg7Trp) hétérozygote c.3097G>A (p.Ala1033Thr) hétérozygote
4	Exon 24	c.3178C>T	Homozygote	p.Arg1060Trp	c.19C>T (p.Arg7Trp) homozygote c.3097G>A (p.Ala1033Thr) homozygote
5	Exon 24	c.3178C>T	Homozygote	p.Arg1060Trp	c.19C>T (p.Arg7Trp) homozygote c.3097G>A (p.Ala1033Thr) homozygote
6	Exon 12 Exon 24	c.1408dup c.3178C>T	Hétérozygote Hétérozygote	p.Trp470Leufs*64 p.Arg1060Trp	c.19C>T (p.Arg7Trp) hétérozygote c.3097G>A (p.Ala1033Thr) hétérozygote
7	Intron7/Exon8 Exon 19	c.825-10_843del29 c.2272T>C	Hétérozygote Hétérozygote	(p ?) p.Cys758Arg	
8	Intron 7 Exon 23 Exon 24	c.825-19_825-9del c.2890G>A c.3198_3199del	Hétérozygote Hétérozygote Hétérozygote	(p ?) p.Val964Met p.Cys1067Serfs*30	
9	Exon 19 Exon 25	c.2396G>A c.3284G>A	Hétérozygote Hétérozygote	p.Cys799Tyr p.Arg1095Gln	c.19C>T (p.Arg7Trp) hétérozygote c.1342C>G (p.Gln448Glu) hétérozygote c.1852C>G (p.Pro618Ala) hétérozygote c.2699C>T (p.Ala900Val) hétérozygote

SNP, single nucleotide polymorphism ;

Figure 3. Localisation des mutations sur la protéine ADAMTS13 chez les patientes atteintes de PTTc



Partie supérieure de la figure : mutations faux-sens ; Partie inférieure de la figure : mutations de décalage du cadre de lecture aboutissant à un codon stop ; La mutation *c.825-19_825-9del* n'aurait pas d'effet délétère selon différents logiciels bio-informatiques

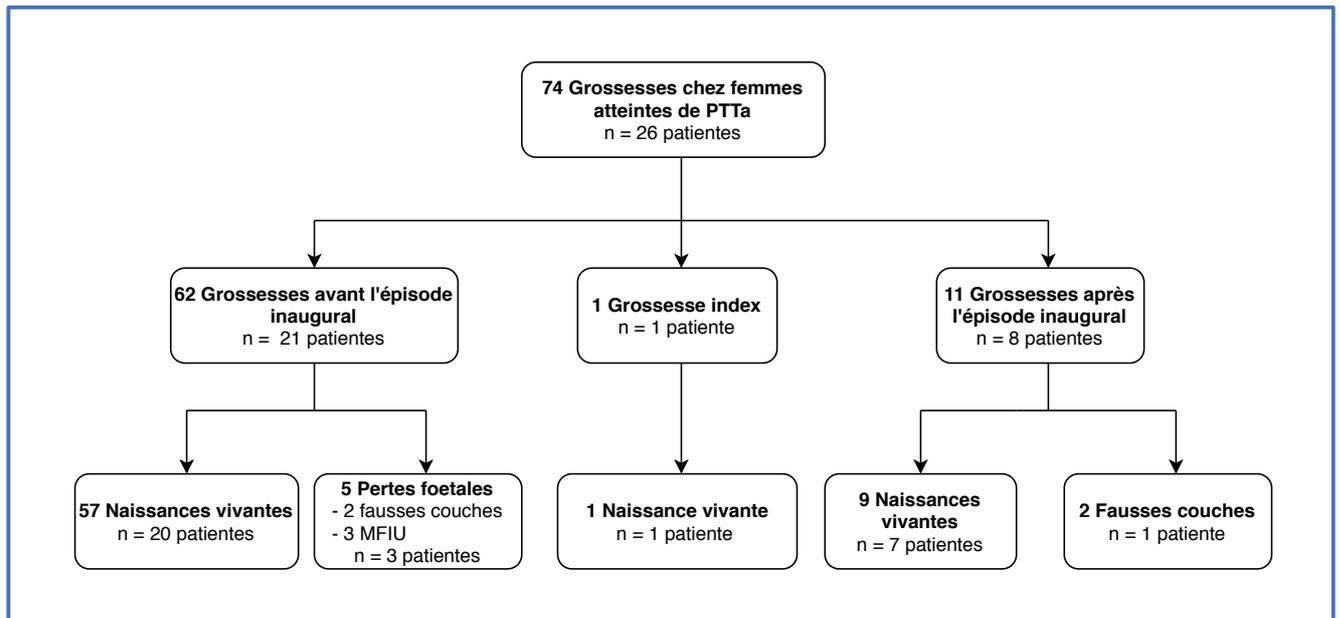
Deuxième groupe de la cohorte : les patientes atteintes de PTTa

1) Répartition des grossesses

La figure 4 représente l'ensemble des grossesses chez les patientes atteintes de PTTa. Parmi les 32 patientes, vingt-six d'entre elles ont présenté au moins une grossesse, correspondant à un total de 74 gestations. Soixante-deux grossesses (correspondant à 21 patientes) sont survenues avant l'épisode inaugural de PTTa. L'issue de ces grossesses était dans la majorité des cas favorable, puisqu'il était retrouvé 57 naissances vivantes et cinq pertes fœtales (correspondant à 2 fausses couches et 3 MFIU). Une patiente présentait au décours d'une deuxième grossesse, à 7 jours de l'accouchement, un épisode inaugural de PTTa. Aucune complication fœtale n'était recueillie. Enfin, 11 grossesses (correspondant à 8 patientes)

survenaient après l'épisode inaugural de PTTa et aboutissaient à 9 naissances vivantes et 2 fausses couches.

Figure 4. Effectif et évolution des grossesses chez les patientes atteintes de PTTa



PTTa, Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis ; MFIU, Mort fœtale in utéro

2) Caractéristiques des grossesses survenant après l'épisode inaugural

Les évolutions de ces grossesses sont représentées dans le tableau 7. Une seule patiente (patiente numéro 8) présentait une rechute de PTTa à 32 SA, au cours d'une grossesse réalisée par fécondation in vitro. Du fait de l'aggravation de la thrombopénie malgré la réalisation d'échanges plasmatiques la patiente bénéficiait d'une extraction fœtale par césarienne à 35 SA. Les autres complications maternelles identifiées étaient la survenue d'une HTA gravidique, d'une cytololyse hépatique isolée

et d'une pré éclampsie sévère. La patiente numéro 5 présentait une cytolysé hépatique isolée au cours de 2 de ses 3 grossesses.

Concernant les complications fœtales, deux fausses couches survenaient chez la patiente numéro 4. Aucun argument pour une rechute de PTTa n'était identifié lors de ces deux épisodes. Parmi les 9 naissances vivantes, 33,3% des nourrissons relevaient de la prématurité modérée, 22,2% des nourrissons présentaient un RCIU. Un cas de très grande prématurité était identifié du fait d'une naissance à 27 SA dans un contexte de pré éclampsie sévère précoce (patiente numéro 1).

Tableau 7. Issues maternelles et fœtales des grossesses survenant après l'épisode inaugural de PTTa

Patiente n°	Age au diagnostic (années)	Nombre de grossesse après l'épisode inaugural	Complication maternelles	Caractéristiques fœtales
1	25	1	Pré éclampsie sévère précoce	RCIU, très grande prématurité
2	12	1	Aucune	Naissance à terme
3	22	1	Aucune	Prématurité modérée
4	36	2	Aucune	1 fausse couche précoce 1 fausse couche tardive sur GEU
5	18	3	Cytolysé hépatique	1 Prématurité modérée
6	25	1	Aucune	Naissance à terme
7	5	1	HTA gravidique	RCIU, naissance à terme
8	23	1	Rechute PTTa à 32 SA	Prématurité modérée

RCIU, retard de croissance intra utérin ; GEU, grossesse extra utérine ; SA, semaine d'aménorrhée

DISCUSSION ET CONCLUSION

Notre protocole local de suivi de ces patientes atteintes de PTT congénital est basé sur une collaboration étroite entre anesthésistes, obstétriciens et néphrologues. Ce protocole mis en place dans le but de prévenir une rechute de la maladie lors des grossesses, paraît efficace et semble diminuer le risque de complications maternelle et fœtale.

En effet, au cours des 8 gestations monitorées, aucune perte fœtale n'est survenue, et seulement deux grossesses ont été compliquées de la récurrence de stigmata biologique d'hémolyse, sans défaillance d'organe. Dans ces deux cas, la récurrence d'hémolyse était d'évolution favorable après poursuite des perfusions de plasma et le recours aux échanges plasmatiques n'était pas nécessaire. Chez une patiente la récurrence d'hémolyse survenait dans un contexte de pré éclampsie, le diagnostic de rechute de PTTc n'était donc pas clairement établi. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une véritable rechute de PTTc survenant à 21 SA et dont l'évolution était favorable après intensification de la plasmathérapie. Sous monitoring spécifique, le risque de survenue d'une pré éclampsie paraît abaissé, puisqu'un seul épisode était diagnostiqué au cours de ces 8 grossesses, contrairement à trois épisodes lors des huit grossesses index. De même, le risque d'apparition d'une protéinurie paraît diminué puisque aucune protéinurie isolée n'était retrouvée au cours de ces grossesses monitorées. Toutes les naissances ont pu avoir lieu entre 33 et 39 SA. Une prématurité modérée était présente dans 62,5% des cas, du fait de la nécessité d'un déclenchement de l'accouchement, dans un contexte d'augmentation des besoins en PFC le plus souvent.

Habituellement en prévention d'une rechute de la maladie au cours de la grossesse, il est recommandé d'initier la perfusion systématique de PFC à la posologie de 10ml/kg, dès la dixième semaine de gestation et ce toute les deux semaines. Une augmentation de la fréquence des perfusions devenant hebdomadaire est ensuite recommandée à partir du deuxième trimestre de grossesse (18,27). Notre protocole de suivi local, mis en place depuis 2008, diffère de cette prise en charge habituelle et repose sur la perfusion de 4 poches de PFC uniquement en cas de plaquettes sériques inférieures à 150 G/L, objectivées grâce à un contrôle plaquettaire hebdomadaire (29). Notre protocole permet de cette façon une épargne en PFC avec dans la plupart des cas (chez 4 femmes sur 5), une initiation des perfusions au deuxième ou troisième trimestre de grossesse. De cette stratégie découle théoriquement une diminution du risque allergique, et des risques d'infections et de surcharge hydrosodée, en lien direct avec la quantité de PFC perfusée. Cette stratégie semble également améliorer le confort des patientes en diminuant le nombre de déplacements jusqu'au centre hospitalier pendant leur grossesse.

Par ailleurs, notre protocole ne semble pas exposer les patientes à davantage de complications materno-fœtales comparativement au protocole habituellement réalisé. Similairement à l'étude de Scully et al (18), aucun décès maternel n'est survenu et toutes les grossesses ont pu aboutir à une naissance vivante au troisième trimestre. Cependant notre stratégie locale nécessite une coopération totale des patientes et une éducation de celles-ci devant réaliser une numération plaquettaire de façon hebdomadaire, mais également au moindre signe clinique d'alerte, comme lors de la survenue d'une fièvre, ou d'un syndrome viral.

Parmi ces neuf patientes atteintes de PTTc, toutes à l'exception de la patiente numéro 9, ont présenté un épisode inaugural lié à la grossesse, et survenant en deuxième partie de gestation. Après analyse rétrospective, dans 7 cas sur 8 l'épisode inaugural apparaissait au cours de la première grossesse. Aucune femme ne nécessitait un support en plasma en dehors des périodes obstétricales, à l'exception de la patiente numéro 7. La grossesse apparaît donc comme l'unique facteur précipitant du PTTc chez ces patientes ayant eu une première manifestation à l'âge adulte. Un cluster de mutations en lien avec ce mode d'expression du PTTc semble être retrouvé. En effet dans notre cohorte, la mutation p.Arg1060Trp était identifiée de façon prépondérante et était retrouvée chez 66,7% des patientes. Trois femmes étaient porteuses de cette mutation à l'état homozygote, et 3 femmes à l'état hétérozygote. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature, puisque la prédominance de cette mutation chez les patientes européennes ayant une manifestation tardive du PTTc en lien avec la grossesse est déjà bien décrite (5,18,19,30). Par ailleurs, cette mutation n'est que très rarement retrouvée, voir absente dans les cohortes de patients ayant une manifestation précoce dans l'enfance du PTTc (31,32). Il semble cependant exister des disparités ethniques. Au Japon, chez 9 patientes ayant eu un épisode inaugural de la maladie en lien avec la grossesse, aucune n'était porteuse de la mutation p.Arg1060Trp (26). Dans cette série japonaise la mutation R193W était la plus fréquemment identifiée. Le phénotype de ces patientes atteintes du syndrome d'Upshaw-Schulman et exprimant de façon inaugurale la maladie à l'occasion de leur première grossesse semble donc être lié à un cluster précis de mutations, avec quelques spécificités en fonction de l'origine ethnique des patientes.

La prédominance de cette mutation p.Arg1060Trp en cas de manifestation tardive pendant la grossesse peut s'expliquer d'un point de vue physiopathologique. Cette mutation localisée en aval du domaine Spacer, est responsable d'une rétention intracellulaire de l'ADAMTS13. Elle n'affecte donc pas directement l'activité de la métalloprotéase, mais entraîne une diminution de la sécrétion de la protéase (30). L'association constante de cette mutation aux polymorphismes p.Arg7Trp et p.Ala1033Thr retrouvée dans notre cohorte, est déjà décrite dans des études précédentes (5,18). Par ailleurs, Plaimauer B et al en 2006 (33), mettaient en évidence l'importance de la présence de certains polymorphismes, pouvant être responsables selon les associations, d'une augmentation de la sécrétion de la protéase. Ainsi l'association identifiée dans notre cohorte pourrait majorer la sécrétion de l'ADAMTS13 et venir contrebalancer en partie l'effet de la mutation p.Arg1060Trp. Ce phénomène pourrait expliquer l'évolution silencieuse du PTTc jusqu'à la grossesse.

Dans notre cohorte de femmes atteintes de PTTc, une patiente se distinguait des autres du fait de la gravité phénotypique de sa pathologie. En effet, la patiente numéro 7 présentait l'épisode inaugural le plus sévère compliqué d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Elle était également la seule femme nécessitant un soutien en PFC dès le premier trimestre de ses grossesses mais aussi en dehors de ses périodes de gestation. L'analyse génétique de cette patiente retrouvait deux mutations différentes. La mutation p.Cys758Arg localisée en C-Terminale au niveau du domaine TSP3, et la mutation c.825-10_843del29 responsable d'un codon de terminaison prématuré et située très en amont du domaine Spacer. La localisation de cette seconde mutation et son action (obtention d'une protéine tronquée) pourraient expliquer la gravité phénotypique chez cette patiente. Joly BS et al (32) à partir du

registre français ont montré que la fréquence des mutations responsables d'une protéine tronquée était quasiment le double chez les patients ayant une manifestation dans l'enfance, comparativement aux patients manifestant la maladie à l'âge adulte. La présence d'une mutation entraînant un codon stop semble donc être liée à la sévérité clinique de la maladie. De plus Alwan et al (16), à partir d'une cohorte anglaise ont montré un lien entre la localisation de la mutation et l'âge de la première manifestation du PTTc. Dans cette étude, la présence d'une mutation homozygote en amont du domaine Spacer était retrouvée chez 52% des présentations inaugurales pendant l'enfance, et chez seulement 10% des présentations à l'âge adulte. Ainsi les patients ayant des mutations localisées en amont du domaine Spacer semblent avoir un phénotype de la pathologie plus grave. Nos données concernant la patiente numéro 7 sont cohérentes avec ces deux hypothèses et la localisation de la mutation c.825-10_843del29 au niveau du domaine Métalloprotéase, pourrait expliquer la gravité du PTTc chez cette patiente. Par ailleurs, les deux mutations retrouvées chez elle ont déjà été identifiées chez des patients ayant une manifestation dans l'enfance de la pathologie, et donc un phénotype plus grave (32). Le frère de cette patiente est d'ailleurs lui aussi atteint de PTTc et a présenté l'épisode inaugural de la maladie en période néonatale.

Dans notre cohorte de patientes ayant eu un épisode inaugural lié à la grossesse, aucune relation entre le génotype et la sévérité phénotypique n'est cependant clairement identifiée. Comparativement à la patiente numéro 7, plusieurs femmes ont des similitudes génotypiques mais présentent finalement un phénotype moins sévère. C'est le cas de la patiente numéro 2 porteuse d'une mutation en amont du domaine Spacer ; ou encore de la patiente numéro 8 porteuse d'une mutation responsable d'un codon de terminaison prématuré (p.Cys1067Serfs*30). Enfin la

patiente numéro 6, ayant le plus de similitude génotypique avec la patiente numéro 7, (présence d'une mutation responsable d'un codon stop et localisée en amont du domaine Spacer), exprime elle aussi un phénotype moins sévère. De même, les patientes numéro 1, 4 et 5 sont toutes homozygotes pour la mutation p.Arg1060Trp et présentent pourtant un phénotype de la maladie de sévérité différente. D'autres facteurs en dehors de l'aspect génétique, semblent impacter la sévérité phénotypique de la pathologie. Cette hypothèse a déjà été illustrée par Moatti-Cohen et al (5) qui retrouvaient des phénotypes de gravité opposée chez deux sœurs ayant le même génotype (mutations et polymorphismes identiques).

Notre étude a également permis d'étudier le lien avec la grossesse des patientes atteintes de la forme acquise du PTT. A l'inverse du PTTc, la grossesse n'apparaît que rarement associée à la survenue d'un épisode inaugural de PTTa. En effet sur notre cohorte de 32 femmes atteintes de PTTa, seulement une patiente (soit 3,1% des patientes) a présenté un épisode inaugural en lien avec la grossesse, survenant pendant le post partum d'une deuxième gestation. Dans notre étude l'association apparaît plus faible comparativement aux données de la littérature, probablement du fait du faible effectif de patientes. Mariotte E et al (8), parmi 366 femmes en âge de procréer atteintes de PTTa, retrouvaient une association entre première poussée de la maladie et grossesse chez 11,2% de ces patientes.

Dans notre étude, chez les 8 femmes ayant mené des grossesses au décours de la première manifestation de PTTa, une patiente présentait une récurrence de la maladie à 32 SA. Bien que moins important, un risque de rechute de la pathologie acquise semble exister lors des grossesses ultérieures. Parmi les 11 grossesses, deux d'entre elles (soit 18,1%) étaient compliquées d'une HTA gravidique ou d'une pré

éclampsie. Un sur risque de maladie vasculaire placentaire chez ces patientes semble apparaitre. Ces données sont cohérentes avec celles de la littérature. Jiang Y et al, sur une cohorte de 16 grossesses identifiaient 2 rechutes de PTTa et surtout une majoration du risque de pré éclampsie survenant au cours de 31% des grossesses (25). Devant ce risque de complications, une prise en charge pluridisciplinaire de ces grossesses avec un dosage trimestriel de l'ADAMTS13 est recommandé (3).

Le caractère rétrospectif de notre travail constitue une limite importante. Cependant, le protocole de suivi local est standardisé et identique pour toutes les patientes atteintes de PTTc menant une nouvelle grossesse. Cette standardisation de la prise en charge permet l'obtention d'un groupe homogène de patientes atteintes du PTTc, autorisant la comparaison aux données de la littérature. Le faible effectif de notre population représente une autre limite à notre étude, et rend l'analyse d'un lien entre le phénotype et génotype des patientes atteintes de PTTc difficile.

Aujourd'hui, de nouvelles perspectives de traitement chez les patients atteints de cette maladie génétique sont en cours d'évaluation. Les premiers résultats d'une étude de phase 1 évaluant la sureté, l'activité in vivo et les paramètres pharmacocinétiques d'une molécule d'ADAMTS13 recombinante ont été concluants (34). Actuellement, une étude de phase 3 est en cours (35). Cette étude randomisée, multicentrique a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ADAMTS13 recombinant dans le traitement prophylactique et curatif des épisodes aigus de PTTc. Bien sûr dans l'immédiat les femmes enceintes sont exclues de l'étude. En cas de bons résultats, l'ADAMTS13 recombinant pourrait palier à l'avenir à la plasmathérapie pendant cette période à risque de rechute que constitue la grossesse.

Une prise en charge pluridisciplinaire au sein d'une maternité de niveau 3, entre les obstétriciens, les anesthésistes et les néphrologues est primordiale et constitue le socle de ce protocole de suivi. Notre stratégie locale de suivi de ces femmes enceintes atteintes du syndrome d'Upshaw-Schulman, apparaît efficace dans la prévention de la rechute de la pathologie et des complications materno-fœtales. La totalité des grossesses monitorées ont pu aboutir à une naissance vivante au cours du troisième trimestre. Une grossesse était compliquée d'une rechute de PTTc, sans défaillance d'organe et d'évolution favorable après perfusion de PFC. De plus, l'utilisation de ce protocole permet une épargne en PFC et diminue théoriquement de ce fait le risque de complications liée aux perfusions de plasma, telles que la surcharge hydrosodée, les complications infectieuses viro-induites et les réactions allergiques.

Alwan F et al (16) décrivaient la présence de symptômes aspécifiques (céphalées, sensation de malaise, douleurs abdominales) en l'absence de thrombopénie, chez des patients atteints de PTTc non traités de façon préventive. Ils montraient une régression de ces symptômes et de la survenue de défaillance d'organe au long terme suite à l'instauration d'une plasmathérapie. Selon les auteurs, la survenue de ces symptômes semble refléter la présence d'une hémolyse à bas bruit, non identifiable par les tests biologiques et recommandent l'instauration d'un traitement préventif dans cette situation. L'initiation d'une plasmathérapie dans notre protocole repose sur l'apparition d'une thrombopénie et ne prend donc pas en compte une potentielle hémolyse à bas bruit s'exprimant seulement par des symptômes aspécifiques. Cependant aucune défaillance d'organe n'a été identifiée au cours des grossesses monitorées et des périodes de post partum. Idéalement, une étude randomisée comparant le protocole local au protocole recommandé dans la littérature chez ces patientes atteintes de PTTc permettrait de déterminer la stratégie ayant le

meilleur rapport bénéfice-risque. Elle permettrait de définir la stratégie la plus efficace dans la prévention de la récurrence de la maladie et la moins délétère vis-à-vis du risque de complications liées aux perfusions de plasma. Un suivi au long terme permettrait de comparer la survenue de défaillances d'organes entre les deux groupes. Une telle étude est cependant difficilement réalisable du fait de la rareté de cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. George JN et al. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014 Aug 14;371(7):654-66.
2. Moake JL. Thrombotic microangiopathie. *New England Journal of Medicine*. 2002 Aug 22;347(8):589-600.
3. Fakhouri F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and post partum : report from an international working group. *Blood* 2020 Aug 17;blood.2020005221.
4. George JN et al. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Am Soc Hematol*. 2015;2015:644-8.
5. Moatti-Cohen M et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5888-97.
6. Delmas Y et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:137.
7. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *Proc New York Pathol Soc*. 1924;24:21-4.2.
8. Mariotte E et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura) : a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e237-45.

9. Bayer G et al. Etiology and Outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Apr 5;14(4):557-566.
10. Rock GA et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, *NEJM* 1991 Aug 8;325(6):393-7.
11. Furlan M et al. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999 Jan;81(1):8-13.
12. Coppo P et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura : Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Nov 16;3(1):26-37.
13. Kremer Hovinga JA et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2017 Apr 6;3:17020.
14. Scully M et al. Regional UK TTP registry : correlation with laboratory ADAMTS13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):819-26.
15. Kremer Hovinga JA et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 24;381(17):1653-1662.
16. Alwan F et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019 Apr 11;133(15):1644-1651.
17. Joly SB et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2836-2846.
18. Scully M et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy : presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):211-9.
19. Pourrat O et al. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(3):409-10.

20. Sanchez-Lucero A et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004 Dec;92(6):1320-6.
21. Lattuada A et al. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica.* 2003 Sep;88(9):1029-34.
22. Coppo P et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The french TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010 Apr 23;5(4):e10208.
23. Martin JN et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies : 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):98-104.
24. Scully M et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine.* 2019 Jan 24;380(4):335-346.
25. Jiang Y et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014 Mar 13;123(11):1674-80.
26. Fujimura Y et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death in Upshaw-Schulman syndrome : a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(5):742-54.
27. Kremer Hovinga JA et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Reply. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jan 23;382(4):394-395.
28. Lemaire A et al. Plasma exchange in the intensive care unit : technical aspects and complications. *Journal of Clinical Apheresis.* 2017 Dec;32(6):405-412.
29. Hamroun A et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jan 23;382(4):392-393.

30. Camilleri RS et al. Prevalence of the ADAMTS-13 missense mutation R1060W in late onset adult thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2008 Feb;6(2):331-8.
31. Camilleri RS et al. A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom. *J Thromb Haemost.* 2012 Sep;10(9):1792-801.
32. Joly BS et al. ADAMTS13 gene mutations influence ADAMTS13 conformation and disease age-onset in the french cohorte of Upshaw-Schulman syndrome. *Thromb Haemost.* 2018 Nov;118(11):1902-1917.
33. Plaimauer B et al. Modulation of ADAMTS13 secretion and specific activity by a combination of common amino acid polymorphisms and a missense mutation. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):118-25.
34. Scully M et al. Recombinant ADAMTS-13 :first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 Nov 9;130(19):2055-2063
35. A study of prophylactic and on-demand treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) with BAX 930 (rADAMTS13) [Internet]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03393975>

AUTEUR : Nom : PROUTEAU

Prénom : CAMILLE

Date de soutenance : 21 octobre 2020

Titre de la thèse : Diagnostic et prise en charge du purpura thrombotique

thrombocytopénique congénital au cours de la grossesse : étude monocentrique au CHR de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : purpura thrombotique thrombocytopénique congénital, grossesse, génétique

Résumé : Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) représente une complication rare de la grossesse. Cependant sa survenue peut engager le pronostic vital maternel et fœtal et nécessite de ce fait un diagnostic et un traitement en urgence. Cette micro angiopathie thrombotique est secondaire à un déficit profond en ADAMTS13, le plus souvent d'origine génétique lorsqu'elle se manifeste pendant la grossesse. Le traitement d'une première poussée de PTT congénital (PTTc) lié à la grossesse est bien codifié et repose sur les échanges plasmatiques. La prise en charge de ces patientes lors des gestations suivantes est plus débattue. Au CHR de Lille ces patientes atteintes de PTTc bénéficient lors des grossesses d'un protocole en prévention d'une rechute, basé principalement sur une surveillance plaquettaire hebdomadaire. Cette étude observationnelle rétrospective avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de ce protocole dans la prévention d'une rechute du PTTc pendant la grossesse. Secondairement un lien entre le génotype et phénotype de ces patientes était recherché.

A partir du registre Lillois recensant tous les cas de PTT diagnostiqués à Lille depuis 1992, toutes les patientes majeures avant juillet 2020 atteintes de PTT étaient incluses dans l'étude. Chez les patientes atteintes de PTTc, le protocole de suivi lors des grossesses suivantes consistait en une surveillance plaquettaire hebdomadaire et en l'infusion de plasma frais congelé (PFC) en cas de plaquettes sériques < 150 G/L.

Au total notre cohorte comprenait 9 patientes atteintes de PTTc. Huit grossesses avaient lieu au décours de l'épisode inaugural et étaient suivies selon notre protocole local. Toutes les grossesses monitorées ont pu aboutir à une naissance vivante. Deux grossesses étaient compliquées d'une récurrence d'hémolyse, dont une rechute de PTT et une récurrence d'hémolyse dans un contexte de pré-éclampsie. Dans les deux cas aucune atteinte d'organe n'était retrouvée et l'évolution était favorable sous plasmathérapie (et après extraction fœtale dans le cas de la pré-éclampsie). Aucun lien entre le phénotype et génotype des patientes n'était retrouvé. La mutation p.Arg1060Trp était la plus fréquente.

Notre protocole local de suivi lors des grossesses des femmes atteintes de PTTc est efficace dans la prévention d'une rechute de la maladie et permet une épargne en plasma dont découle théoriquement une diminution des risques allergique, d'inflation et d'infection.

Composition du Jury :

Président : Pr HAZZAN

Assesseurs : Pr COPPO, Dr FRIMAT

Directeur de thèse : Dr PROVOT

