

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1590

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par Emma SALSE

Le 25/09/2024

Microangiopathies thrombotiques du péri-partum : épidémiologie et impact sur la fonction rénale.

Directrice de thèse : Dr Eloïse COLLIOU

JURY

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU	Président
Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER	Assesseur
Monsieur le Professeur Paul GUERBY	Assesseur
Monsieur le Docteur David RIBES	Assesseur
Madame le Docteur Eloïse COLLIOU	Suppléant
Madame le Docteur Clotilde GAIBLE	Membre Invité

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical
Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS

Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine
2023-2024

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BRÓS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

Professeurs Émérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur LAROCHE Michel	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	Professeur SIZUN Jacques
Professeur CARON Philippe	Professeur LAUQUE Dominique	Professeur PARINI Angelo	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur PERRET Bertrand	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LANG Thierry	Professeur MESTHE Pierre	Professeur SERRE Guy	

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétiq
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépat	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépat
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERS Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeurs Associés

Professeurs Associés de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
Mme LATROUS Leila
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeurs Associés Honoraires

Mme MALAUAUD Sandra
Mme PAVY LE TRAON Anne
M. SIBAUD Vincent
Mme WOISARD Virginie

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile
Mme GIMENEZ Laetitia

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
Mme FRANZIN Emilie
M. GACHIES Hervé
M. PEREZ Denis
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle
M. SAVIGNAC Florian

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

Merci Professeur Chauveau, d'avoir accepté de présider ce jury. Je suis honorée de pouvoir bénéficier de votre expertise et de votre regard critique sur ce travail. Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail de thèse. Merci de votre encadrement au cours de mon internat.

Merci Professeur Faguer, pour votre encadrement au cours de cette thèse mais aussi pour mon mémoire de DIU l'année précédente. Merci également pour la réalisation des statistiques de ces deux projets. Merci pour vos remarques constructives et vos propositions qui ont permis d'enrichir mon travail.

Merci Professeur Guerby, de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury. Merci d'apporter votre regard de gynécologue-obstétricien sur cette thèse. J'espère que ce travail sera le début d'une belle collaboration entre nos deux services pour la prise en charge de ces patientes.

Merci David, de m'avoir donné l'envie d'être néphrologue approximativement au deuxième jour de mon stage de D1. Je n'aurais pas pu imaginer mon jury de thèse sans ta présence. Merci d'avoir accepté d'en faire partie.

Merci Eloïse, merci infiniment pour ton aide, tes connaissances et tes précieux conseils. Merci de m'avoir aidé à réaliser ce projet de thèse qui me tenait à cœur.

Merci Clotilde, pour ta gentillesse, pour tout ce que tu m'as appris quand j'étais ton externe et ton interne. Merci d'avoir permis que ce projet débute et de nous avoir aidé à le réaliser.

Merci Professeur Kamar, pour votre accompagnement et votre disponibilité tout au long de ces 4 années d'internats.

Merci Olivier C, pour ton humour et ta vision de la vie à laquelle je m'identifie beaucoup.

Merci Julie, pour ta bienveillance.

Merci Chloé, ma première Cheffe. Merci de m'avoir appris à m'affirmer.

Merci Hélène, Nabila et Audrey, pour votre aide sur ce projet de thèse.

Merci aussi à Soso, Pierre, Antoine, Arnaud, Olivier M, Charlotte G., Alexis P. et Alexis C., Laurence, Marie-B, Anne-laure, Laure, Amandine, Nathalie, Joelle pour tout ce que vous m'avez apporté pendant mon internat.

Merci à tous mes cointernes et à toutes les équipes du DNTO (Infirmiers, Aides-soignants...) pour votre soutien.

Merci Julien, Nicolas et Pascale pour la confiance que vous m'avez donné pendant mon deuxième semestre.

Merci Xavier, Alexa, Colleen et Gaspard, pour ce super semestre au SMIT.

Merci à Michel, Samuel, Jérôme, Sylvie, Amandine et à toute l'équipe de la Réanimation de Montauban.

Merci au Professeur Tack et à l'équipe des explorations fonctionnelles rénales pour ce dernier stage.

Et enfin, merci infiniment aux patientes qui ont accepté de participer à cette étude.

Vous savez à quel point j'adore me livrer et faire des déclarations. Je vous laisse imaginer comme cette partie de la rédaction a été rapide et facile pour moi...

Merci Maman, de m'avoir donné ta passion de soigner les gens mais aussi celle des livres, de la peinture, du piano, de l'Italie... Merci de nous avoir couverte d'amour. Merci pour notre voyage à New-York qui restera un des meilleurs moments de ma vie.

Merci Papa, pour l'amour de la Mer et des voyages que tu m'as transmis. Merci de nous avoir appris à se débrouiller dans tellement de situations.

Merci Alice, pour tous ces moments partagés avec les chevaux depuis que je suis petite.

Merci Margot, merci 1000 fois pour ton soutien infailible tout au long de ces années d'études, je n'aurais jamais pu y arriver sans toi. Merci de m'avoir fait découvrir pleins d'endroits incroyables.

Merci Paul, pour ta singularité. Merci de nous épauler avec JP.

Merci Louis, d'avoir illuminé ma vie.

Merci Mamie Arlette et Mamie Ja, d'avoir cultivé chez nous le goût de prendre soin de soi et des autres.

Merci à mes grands-pères.

Merci Cosima, mon amie de toujours.

Merci Adélie et Valentine, d'avoir été ces modèles de filles libres dont on ne peut se passer au lycée.

Merci Fany, pour ton soutien, ta bonne humeur communicative. Merci de m'avoir aidé à visiter toutes les boîtes de Roses et les 3/4 des restos de Toulouse.

Merci Sid, ma troisième sœur. Merci pour tes précieux conseils et ton écoute.

Merci Momo, d'être toujours à mes côtés. Merci pour l'aide que tu m'as apporté pour cette thèse.

Merci Chlo, d'être si attentionnée et de me pousser à sortir de ma zone de confort.

Merci Léa, d'être notre love coach et de nous avoir toutes au moins une fois ramassé à la petite cuillère après qu'un fuck boy soit passé dans nos vies.

Merci Mathou, pour ta simplicité. Merci de nous faire prendre du recul et relativiser quand on en a besoin.

Merci Soso, pour ta douceur et tes épines. Merci pour toutes ces discussions tellement enrichissantes.

Merci Juju, pour tous ces aventures qu'on a partagé.

Merci Guillaume, d'avoir été là quand ça n'allait pas.

Merci Gabi, vraiment merci pour les kilomètres de gueules de bois bien plus importants que ceux de pistes descendues à Peyragudes.

Merci Boubou, de nous avoir soutenu et consolé quand on en avait besoin. Merci pour ta gentillesse infinie.

Merci Zo, t'es vraiment le 100 !

Merci Ben et François, de nous protéger et d'être un peu les "pascal le grand frère" de la gestapino.

Merci Tornado, de nous faire mourir de rire depuis 9 ans.

Merci Cassou, pour la force et le courage que tu m'as donné.

Merci aussi à Pierre, Simon, Charlotte, Guibs et Quentin.

Merci Victor E., de partager mes goûts musicaux plus que douteux.

Merci à la Team de Biabia pour toutes ces soirées.

Table des matières :

<u>I - Tables des abréviations.....</u>	<u>8</u>
<u>II - INTRODUCTION.....</u>	<u>10</u>
A. <u>Les microangiopathies thrombotiques.....</u>	<u>10</u>
1. Syndrome hémolytique et urémique typique (STX+).....	11
2. Syndrome hémolytique et urémique atypique.....	11
3. Purpura thrombotique et thrombocytopénique.....	12
B. <u>Grossesse physiologique et pathologies vasculo-placentaires.....</u>	<u>12</u>
1. Adaptation physiologique pendant la grossesse.....	12
2. Prééclampsie.....	13
3. Facteurs de risque de prééclampsie.....	15
4. Traitements.....	15
C. <u>Microangiopathies thrombotiques et grossesse.....</u>	<u>16</u>
1. HELLP Syndrome.....	17
2. Purpura thrombotique thrombocytopénique au cours de la grossesse.....	17
3. Syndrome hémolytique et urémique atypique au cours de la grossesse.....	18
4. Autres causes de MAT au cours de la grossesse.....	18
D. <u>Insuffisance rénale aiguë au cours de la grossesse.....</u>	<u>18</u>
1. IRA et grossesse.....	19
2. IRA et prééclampsie.....	19
3. IRA et MAT du péri-partum.....	19
E. <u>Complications à long terme associées aux MAT du péri-partum.....</u>	<u>21</u>
1. Risque rénal à long terme.....	21
2. Risque cardiovasculaire à long terme.....	22
F. <u>Objectifs de l'étude.....</u>	<u>23</u>
<u>III - MATERIEL ET METHODES.....</u>	<u>23</u>
1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	23
2. Recueil de données.....	24
3. Définitions.....	25
4. Autorisations et statistiques.....	26
<u>IV – RESULTATS.....</u>	<u>27</u>
1. Caractéristiques maternelles avant la grossesse.....	27
2. Données de suivi ambulatoire de la grossesse.....	27
3. Paramètres cliniques et biologiques au diagnostic de MAT.....	29

4. Caractéristiques de la prise en charge maternelle en péri-partum et conséquences foetales.....	33
5. Données de suivi ambulatoire après l'accouchement.....	35
6. Diagnostics étiologiques de l'épisode de MAT à posteriori.....	37
<u>V – DISCUSSION.....</u>	<u>39</u>
1. Points forts et limites de l'étude.....	39
2. Comparaison des résultats aux données de la littérature.....	40
3. Incertitudes diagnostiques entre les différents types de MAT au cours de la grossesse.....	41
4. Perspectives de traitements des MAT du péripartum.....	42
5. Perspectives d'améliorations dans la prise en charge des HELLP syndromes au CHU de Toulouse.....	43
6. Conclusion.....	45
<u>VI - Bibliographie.....</u>	<u>46</u>
<u>VII – Annexes.....</u>	<u>50</u>

I - Table des abréviations :

ACOG : American college of obstetrician and gynécologists

ADAMTS13 : Disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAPS ou SCAP : Syndrome catastrophique des antiphospholipides

CFH : Complément factor H

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

DFG : Débit de filtration glomérulaire

(s)Eng : Récepteur endoglobine (soluble)

EVT : Throphoblaste extra villeux

(s)Flt1 : Soluble fms-like tyrosine kinase-1

HAS : Haute autorité de santé

HELLP : Hémolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

HIF : Hypoxia-inducible factor

HLA : Human leucocyte antigen

HPP : Hémorragie du post partum

HR : Hazard ratio

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney disease improving global outcomes

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAT : Microangiopathie thrombotique

MCP ou CD46 : Membrane cofactorprotein

MFIU : Mort foetale in utero

MRC : Maladie rénale chronique

NO : Monoxyde d'azote

NK : Lymphocytes Natural Killer

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PBR : Ponction biopsie rénale

PIGF : Facteur de croissance placentaire

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique
RCIU : Retard de croissance intra-utérin
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
SA : Semaines d'aménorrhées
SAPL : Syndrome des anti phospholipides
SFHTA : Société française d'hypertension artérielle
(a)SHU : Syndrome hémolytique et urémique (atypique)
(t)SHU : Syndrome hémolytique et urémique (typique)
(pp)SHU ou (p-a)HUS : Pregnancy related atypical hemolytic uremic syndrome
TAFI :Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
TGF-B1 : Facteur de croissance transformant bêta 1
TM : Thrombomodulin
VA : Voie alterne du complément
VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

II - INTRODUCTION

A. Les microangiopathies thrombotiques

La microangiopathie thrombotique (MAT) est un syndrome biologique, regroupant plusieurs pathologies ayant les caractéristiques communes suivantes :

- Une anémie hémolytique mécanique, se traduisant par une haptoglobine effondrée, des LDH et une bilirubine augmentés et la présence de schizocytes au frottis sanguin.
- Une thrombopénie périphérique.
- Des défaillances d'organes multiples et variées, plus ou moins sévères, secondaire à la présence de micro-thrombi vasculaires disséminés. Les atteintes rénales, neurologiques et cardiaques sont les plus fréquemment retrouvées et les plus sévères [1].

Les MAT sont des pathologies rares, leur incidence est estimée entre 350 et 700 nouveaux cas par an en France (données du Centre National de Référence des MAT), mais certaines formes secondaires sont probablement plus fréquentes que cela.

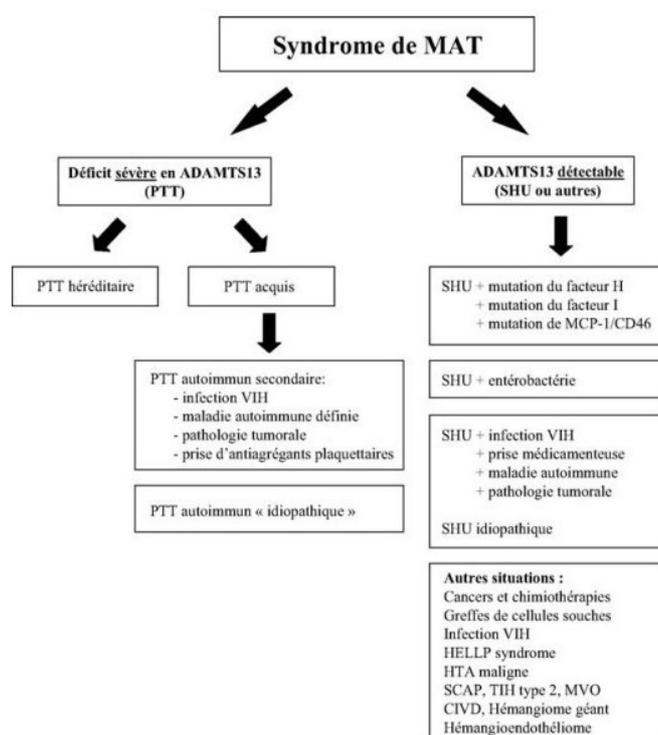


Fig. 4. Classification des MAT en fonction de l'activité d'ADAMTS13. VIH : virus de l'immunodéficience humaine. SCAP : syndrome catatrophique des antiphospholipides, TIH : thrombopénie induite par l'héparine, MVO : maladies veino-occlusives, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

Figure 1 – Étiologies des microangiopathies thrombotiques [1].

On peut différencier plusieurs types de MAT. Les étiologies les plus fréquentes sont :

- Les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) typiques liés à une shigatoxine (STX).

- Les syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) atypiques liés à une dysfonction de la voie alterne du complément.
- Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) lié à un déficit en ADAMTS13.

On peut également développer une MAT au cours de nombreuses situations variées de physiopathologies très différentes : syndrome paranéoplasique, infections, iatrogénies, carences vitaminiques, anomalie métabolique, hypertension artérielle maligne, syndrome d'hémolyse, thrombopénie et cytolysé hépatique (HELLP), maladie auto-immune tel que le lupus ou le syndrome des antiphospholipides (SAPL). Ces situations sont regroupées sous le terme de « MAT secondaires » [1].

1. *Syndrome hémolytique et urémique typique (STX+)*

La plupart des SHU typiques font souvent suite à un épisode infectieux digestif dû à une *Escherichia coli* O157:H7 productrice de shigatoxines (STX) ou à une *Shigella dysenteriae* sérotype 1 [2].

Au niveau rénal, l'internalisation de ces toxines dans les cellules cibles telles que les cellules endothéliales glomérulaires, inhibent la synthèse protéique. Cela conduit au détachement, à l'apoptose ou à la nécrose de ces cellules, exposant ainsi de manière anormale la membrane basale sous-jacente. Cela va engendrer un effet thrombogénique de la paroi vasculaire et causer l'activation des plaquettes et de la coagulation, responsable de la MAT intra glomérulaire [2].

Il n'existe pas de traitement spécifique de ces formes. La prise en charge consiste principalement en des soins de supports et de la dialyse si nécessaire [2].

2. *Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)*

Dans le syndrome hémolytique et urémique atypique, la MAT s'explique par la dysfonction de la voie alterne (VA) du complément. Celle-ci fonctionne en temps normal de manière auto régulée pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b9) qui permet à l'organisme de se défendre contre les agents infectieux notamment [2].

Dans le SHUa, il existe une perte de la régulation de cette voie alterne, soit par la perte des facteurs inhibiteurs (MCP/CD46, Facteur H, Facteur I) soit par une surexpression des facteurs activateurs (Facteur B, C3 convertase). Ces dysfonctions peuvent être secondaires à une cause génétique dans la majorité des cas ou acquises dans 10 % des cas, avec le développement d'auto-anticorps (anti facteur H, C3Nef) [2].

Cependant, le fait que certaines personnes porteuses de mutations ne déclarent jamais de SHUa suggère un rôle clé des facteurs déclenchants environnementaux tels que les infections ou la grossesse dans l'apparition d'un SHUa.

Le mode de révélation le plus fréquent est une insuffisance rénale aiguë sévère associée à des stigmates de MAT biologique. Dans 20 % des cas il est observé des manifestations extrarénales : déficits neurologiques, souffrance myocardique,

pancréatite... [2].

Le traitement repose principalement sur l'administration d'un bloqueur de la C5 convertase (ECULIZUMAB, RAVULIZUMAB...) [2].

3. *Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)*

Le PTT est lié à un déficit en ADAMTS13, congénital ou acquis. L'ADAMTS13 est une protéase capable de cliver le facteur Willebrand. En son absence, les plaquettes s'agglutinent sur le facteur Willebrand présents en excès à la surface de l'endothélium et créent de nombreux micro-thrombi au niveau des vaisseaux [2].

Le déficit acquis (auto-anticorps) est largement majoritaire (95%) et peut se développer à tout âge (médiane 40 ans) [3].

Le déficit congénital est une maladie génétique récessive, lié à une mutation sur le gène de l'ADAMTS13, aussi appelé le syndrome d'Upshaw-Schulman. Ce syndrome se déclare dans la majorité des cas dans l'enfance mais peut parfois se révéler plus tardivement, notamment au cours d'une première grossesse. Chez ces patientes atteintes d'une forme de révélation tardive, il n'existe en général pas de poussée en dehors des grossesses [2][4].

La symptomatologie prédominante du PTT est la symptomatologie neurologique (céphalées, confusion, convulsions et coma). L'atteinte cardiologique (ischémie myocardique) constitue cependant un élément pronostic majeur dans cette maladie [2].

Le traitement du PTT varie en fonction de la cause :

- Un traitement immunosuppresseur sera mis en place en cas de PTT auto-immun (corticothérapie, échanges plasmatiques, et anticorps anti CD20).
- Un traitement par Caplacizumab (anticorps inhibant l'interaction entre le facteur Willebrand et les plaquettes) peut être associé à ces thérapeutiques en cas de PTT acquis sévère.
- Une plasmathérapie sera démarrée en urgence dans les formes génétiques (perfusion de plasma frais congelé ou échanges plasmatiques au PFC) [2].
- Récemment, un traitement par ADAMTS13 recombinante a été développé, il est utilisé en alternative de la plasmathérapie dans certains cas exceptionnels de PTT génétique.

Dans cette étude, nous nous sommes particulièrement intéressés aux MAT développées au cours de la grossesse, et notamment au HELLP syndrome qui n'apparaît qu'au cours de la grossesse. Il complique la prééclampsie, qui résulte d'un dysfonctionnement de la vascularisation placentaire.

B. Grossesse physiologique et pathologies vasculo-placentaires.

1. *Adaptation physiologique au cours de la grossesse*

Lors d'une grossesse physiologique, l'augmentation du débit cardiaque permet une augmentation du débit sanguin placentaire et un remodelage artériel des vaisseaux

placentaires qui vont perdre leur capacité de vasoconstriction. Il existera donc une relation linéaire entre la tension artérielle et la perfusion du placenta [5].

Lors de l'implantation du placenta, les cellules du syncytiotrophoblaste vont acquérir des propriétés d'invasion au contact de la décidue et entraîner des modifications au niveau des vaisseaux et du tiers supérieur du myomètre. Il en résulte la destruction des cellules musculaires lisses des artères spiralées et la création de bouchons cellulaires à l'interface avec la chambre intervillieuse [5].

Avant 12 semaines d'aménorrhée (SA), les artères spiralées se dilatent, la chambre intervillieuse n'est pas perfusée par le sang maternel, le placenta se développe donc dans un milieu pauvre en oxygène. Après 12 semaines d'aménorrhées le bouchon se détruit du fait de la pression dans l'artère spiralée et du remodelage vasculaire. La pression en oxygène augmente donc drastiquement dans la chambre intervillieuse [5].

En cas de dysfonctionnement au cours de ces différentes étapes, il en résulte une hypoxie placentaire à l'origine de la prééclampsie.

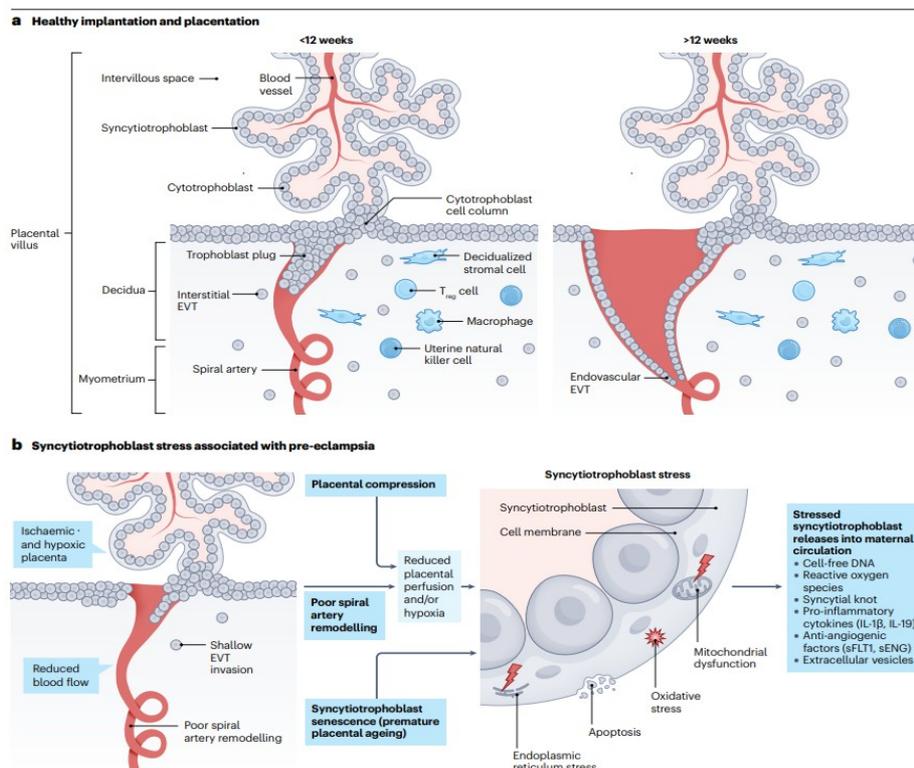


Figure 2 – Implantation placentaire physiologique et pathologique [6].

2. Prééclampsie

La prééclampsie touche environ 1 à 2 % des grossesses et représente la quatrième cause de décès maternel en France (données de l'assurance maladie). Elle est définie par l'apparition d'une hypertension artérielle supérieure à 140/90 mmHg à deux reprises et d'une protéinurie > 0,3 g/24h survenant de novo après 20 semaines d'aménorrhées (SA). Dans certains pays, en l'absence de protéinurie, une HTA associée à un taux de plaquettes < 100 G/l, une IRA supérieure à 96 μ mol/l, une

augmentation des transaminases à 2 fois la norme, un œdème aigu pulmonaire ou des troubles neurologiques sont considérés comme suffisants pour faire le diagnostic. Le retard de croissance intra-utérin est également un élément diagnostique discuté mais non pris en compte dans la définition des collèges français (CNGOF) et américain de gynécologie et d'obstétrique (ACOG) [7][10].

La physiopathologie de la prééclampsie est complexe et implique plusieurs composantes. Dès le 1^{er} trimestre, il existe un défaut d'invasion trophoblastique et donc du remodelage artériel qui en résulte. De ce fait, il existe un défaut de perfusion de la chambre intervillieuse persistant après 12 SA. De même, la persistance anormale des cellules musculaires lisses, maintient les capacités vasoconstrictrices des artères, et entraîne des phénomènes d'hypoxie-réoxygénation au sein du placenta [5].

De cette hypoxie placentaire va découler la production de HIF (facteur induit par l'hypoxie), sFlt1 (récepteur soluble au PlGF et au VEGF) et sEng (récepteur soluble du TGF-B1 responsable de la production du VEGF). En présence de grandes quantités de ces récepteurs solubles, le VEGF et le PlGF ne vont pas pouvoir se lier à leurs récepteurs membranaires présents à la surface des cellules endothéliales. Il en résulte une dysfonction cellulaire, un défaut de relaxation et donc des dommages vasculaires importants notamment au niveau des capillaires fenêtrés présents dans le foie, les reins et le cerveau [5][8].

Par ailleurs, l'hypoxie altère les fonctions mitochondriales et qui entraîne l'apoptose des cellules du syncytiotrophoblaste. Les débris libérés, contenant des fragments d'ADN placentaire génèrent la production de radicaux libres oxygénés qui altèrent les cellules endothéliales et activent le complément [5][8].

La diminution du PlGF est visible 9 à 11 semaines avant l'apparition des signes de prééclampsie, l'augmentation de sFlt1 est visible 5 semaines avant l'apparition des signes de prééclampsie. De ce fait le ratio sFlt1/PlGF peut être utilisé à visée de dépistage, et de diagnostic dans la prééclampsie. L'insuffisance rénale et l'hypoxie placentaire quelle qu'en soit la cause perturbent son interprétation. Son dosage n'est à ce jour pas recommandé par la HAS car il n'a pas montré de bénéfice sur la morbi-mortalité materno-fœtale [5].

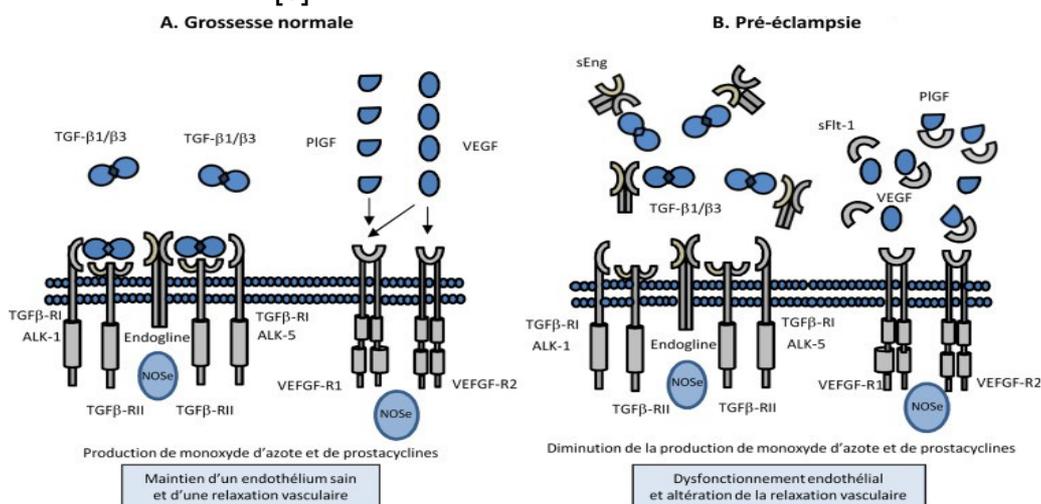


Figure 3 – Conséquences de l'expression des récepteurs solubles sEng et sFlt1 sur l'endothélium [9].

Il existe dans la prééclampsie un défaut de balance entre vasoconstriction et vasodilatation à la faveur de la vasoconstriction. L'augmentation du taux d'ADMA (asymmetric dimethylarginine) circulant entraînant une dysfonction de la NO synthétase et une diminution des taux de NO et de prostacycline relargués. De plus, les cellules endothéliales produisent plus de substances vasoconstrictrices tels que l'endothéline 1 et le thromboxane A2 [5][8].

3. Facteurs de risques de prééclampsie

Les facteurs de haut risque de développer une prééclampsie sont : les antécédents de prééclampsie, les grossesses multiple, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies rénales chroniques, et les pathologies auto-immunes (lupus, SAPL). Les autres facteurs de risques de développer une prééclampsie sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Level of Risk	Risk Factors	Recommendation
High [†]	<ul style="list-style-type: none"> • History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome • Multifetal gestation • Chronic hypertension • Type 1 or 2 diabetes • Renal disease • Autoimmune disease (ie, systemic lupus erythematosus, the antiphospholipid syndrome) 	Recommend low-dose aspirin if the patient has one or more of these high-risk factors
Moderate [‡]	<ul style="list-style-type: none"> • Nulliparity • Obesity (body mass index greater than 30) • Family history of preeclampsia (mother or sister) • Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status) • Age 35 years or older • Personal history factors (eg, low birth weight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, more than 10-year pregnancy interval) 	Consider low-dose aspirin if the patient has more than one of these moderate-risk factors [§]
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Previous uncomplicated full-term delivery 	Do not recommend low-dose aspirin

^{*}Includes only risk factors that can be obtained from the patient's medical history. Clinical measures, such as uterine artery Doppler ultrasonography, are not included.

[†]Single risk factors that are consistently associated with the greatest risk of preeclampsia. The preeclampsia incidence rate would be approximately 8% or more in a pregnant woman with one or more of these risk factors.

[‡]A combination of multiple moderate-risk factors may be used by clinicians to identify women at high risk of preeclampsia. These risk factors are independently associated with moderate risk of preeclampsia, some more consistently than others.

[§]Moderate-risk factors vary in their association with increased risk of preeclampsia.

Figure 4 - Facteurs de risques de prééclampsie selon l'ACOG [10].

S'ajoutent à ces facteurs de risques, la procréation médicalement assistée selon l'ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy).

4. Traitements

A l'heure actuelle, l'Aspirine est recommandé chez les femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire (Recommandation forte). Elle est initié idéalement avant 16 SA à la dose de 100 à 160 mg par jour. En revanche, dans les recommandations françaises, il n'existe pas de bénéfice prouvée à sa prescription chez les patientes diabétiques, hypertendues, IRC, ainsi que chez les

patientes nullipares ou ayant une grossesse multiple [7]. Elle est par contre recommandée outre atlantique par l'ACOG chez toutes les patientes à haut risque [10].

Une prééclampsie est définie comme sévère si elle est compliquée : d'hypertension avec une PAS ≥ 180 mmHg et/ou une PAD ≥ 120 mmHg, de douleurs épigastriques et/ou de l'hypocondre droit "en barre" persistantes ou intenses, de céphalées sévères ne répondant pas au traitement, de troubles visuels ou auditifs persistants, de déficit neurologique ou de troubles de la conscience, de réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques, de crise d'éclampsie, de détresse respiratoire, d'œdème aigu du poumon, de HELLP syndrome, d'insuffisance rénale aiguë [11]. Ces situations doivent faire discuter l'accouchement qui est le seul traitement curatif de la prééclampsie. Il aura lieu de manière plus ou moins urgente en fonction du terme, de la nécessité d'une corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale et surtout de la sévérité des signes cliniques maternels et fœtaux [12].

FIGURE 4 : PRISE EN CHARGE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE MODÉRÉE (PEM) OU SÉVÈRE (PES) SELON LE TERME DE LA GROSSESSE
Gradation : Grade B - Classe 2

Pré-éclampsie < 24SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37 SA
<ul style="list-style-type: none"> • PES : interruption de grossesse à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : expectative à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : accouchement

Légende : PEM : pré-éclampsie modérée ; PES : pré-éclampsie sévère ; SA : semaine d'aménorrhée

FIGURE 5 : PRISE EN CHARGE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE SÉVÈRE SELON LE TERME DE LA GROSSESSE
Gradation : Grade B - Classe 2

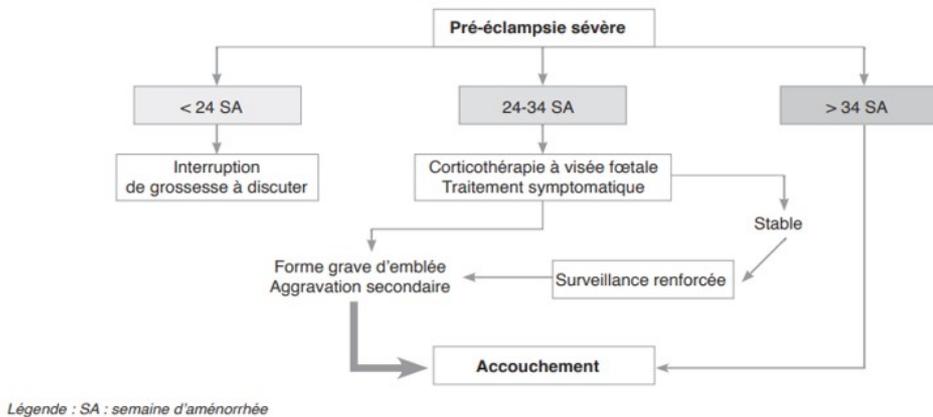


Figure 5 - Prise en charge de la prééclampsie sévère selon les recommandations de 2015 de la SFHTA [12].

C. Microangiopathies thrombotiques et grossesse

Ce travail s'intéresse spécifiquement aux microangiopathies au cours de la grossesse. Même si la forme la plus fréquemment retrouvée chez la femme enceinte est le HELLP syndrome compliquant une prééclampsie, les autres causes de MAT peuvent aussi se révéler pendant cette période (SHUa, SHU_t, PTT, MAT secondaires) mais elles sont plus rares (Incidence : 1/25 000 grossesses) [13].

Il est donc parfois complexe de faire le diagnostic différentiel du HELLP syndrome chez la femme enceinte. Cependant, celui-ci est crucial car leur prise en charge est

différente en fonction de l'étiologie. Un des éléments permettant de différencier les différentes causes est le délai d'apparition de la MAT par rapport au début de la grossesse : le PTT surviendra dans la majorité des cas en milieu de grossesse (67% entre 16 et 28 SA) alors que le SHUa surviendra plutôt en fin de grossesse [14].

1. Le HELLP syndrome

Le HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count) est une complication qui survient au cours de la prééclampsie. Il est défini par l'association d'une prééclampsie (clinique et biologique), compliqué d'une MAT et d'une cytolysse hépatique plus ou moins sévère. Il reste peu fréquent, à titre d'exemple au CHU de Toulouse en 2023 sur 4859 accouchements, il y a eu 176 prééclampsies dont 29 HELLP syndromes (0,6% des grossesses).

Sur le plan physiopathologique, cette MAT est favorisée par le relargage de Fas ligand par le placenta et les lymphocytes qui vont venir se lier aux récepteurs Fas présents en grande quantité à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sinusoidaux hépatiques. Cela induit l'agrégation leucocytaire, l'accumulation de fibrine responsable d'un état procoagulant local, de micro-thrombi hépatiques et donc de la cytolysse [8].

Les facteurs de risques de développer un HELLP sont assez similaires à ceux précédemment évoqués pour la prééclampsie. Il semblerait qu'un surrisque de HELLP existe en cas d'HTA gravidique mal contrôlée [15].

Le seul traitement du HELLP syndrome est la délivrance qui doit avoir lieu dans les plus brefs délais. Les recommandations américaines excluent la possibilité d'une attitude expectative en cas de HELLP syndrome [10]. En pratique, en fonction du terme de la grossesse et des disparités de présentations (clinique ou biologique), les prises en charges ne sont pas homogènes et sont plus complexes.

2. Le purpura thrombotique thrombocytopénique au cours de la grossesse

Le PTT (congénital ou acquis) peut survenir au cours de la grossesse mais son incidence est rare (1/200 000 grossesses). Cependant, la proportion des femmes enceintes dans les cohortes de patients ayant présenté un PTT n'est pas négligeable, elle est comprise en 10 et 31% en fonction des études [14].

De plus, dans quasiment 25% à 35% des cas, il s'agissait de la révélation tardive d'un déficit congénital en ADAMTS13 (syndrome d'Upshaw-Schulman) ne s'étant jamais manifesté avant la grossesse [4]. Le déclenchement de la maladie pendant la grossesse serait possiblement expliqué par l'augmentation du taux de facteur de Von Willebrand actif qui peut atteindre 200 à 500 % en fin de grossesse et donc l'augmentation théorique des besoins en ADAMTS13 pour le réguler [16].

Le traitement repose sur l'administration de plasma frais congelé qui semble aussi efficace pour la mère que pour l'enfant. En l'absence de traitement, la mortalité foetale est importante [14][17].

3. *Syndrome hémolytique et urémique atypique au cours de la grossesse*

Les SHU atypiques avérés du péri-partum représentent environ 7 % des SHU atypiques [17] et surviennent dans la période du post-partum dans 79% des cas [19]. Dans la grande majorité des cas, une anomalie de la voie alterne du complément a été mise en évidence, avec environ 50% de mutation génétique [18][20].

Il n'existe pas de recommandations sur la prise en charge de ces patientes. Lorsqu'il est trop tôt pour envisager l'accouchement et que la grossesse peut être poursuivie, le traitement repose principalement sur l'administration d'un bloqueur de la C5 convertase (ECULIZUMAB ou RAVULIZUMAB) [2].

4. *Autres causes de MAT au cours de la grossesse*

Toutes les autres étiologies de MAT que nous avons évoquées peuvent survenir au cours de la grossesse même si elles restent rares. Cependant, une entité spécifique à la grossesse est décrite dans la littérature : « pregnancy related atypical hemolytic uremic syndrome (p-aHUS) ». Cette entité regroupe les patientes ayant été transfusées massivement sur une hémorragie du post partum (HPP) et qui présentent dans ce contexte un tableau d'IRA et de MAT biologique, les patientes ayant un SHU atypiques avérés et celles dont le diagnostic reste incertain mais qui présentent des caractéristiques semblables [13].

Une étude sur 40 patientes ayant présentées un tableau de p-aSHU à la suite ou non d'une hémorragie du post partum retrouvait des lésions histologiques de MAT chez toutes les patientes ayant une MAT sans HPP et dans 72,7 % chez les patientes présentant une MAT post HPP [13].

Dans cette même étude aucune mutation pathogène de la voie alterne du complément n'a été retrouvée dans le groupe MAT post HPP. En revanche, le taux de mutations pathogènes était de 25 % dans le groupe de patientes ayant présentées une MAT sans HPP. Des haplotypes (MCP-H2, CFH-H3, CFH-R1*B) conférants un possible risque de SHU ont été retrouvés chez 36 % des patientes avec HPP et 50 % des patientes sans HPP [13].

De l'ECULIZUMAB a été administré chez 19 des 25 patientes ayant une MAT post HPP. Il est difficile de statuer sur le bénéfice de ce traitement mais la récupération rénale était élevée (92,8%) [13].

La mortalité fœtale était de 22,5 % dans cette étude [13].

Le risque d'IRA n'est pas négligeable au cours des différentes formes de MAT. Par ailleurs, le fait de développer une IRA quelle qu'en soit la sévérité impacte le pronostic rénal à long terme comme cela a été montré dans de nombreuses études [21].

D. Insuffisance rénale aiguë au cours de la grossesse.

Il existe au cours de la grossesse une hyperfiltration glomérulaire en réponse à l'augmentation du volume sanguin et à la baisse de la pression oncotique, entraînant

ainsi une baisse du taux de créatininémie. En conséquence, lors du 3^{ème} trimestre, le taux de créatininémie normal est donc d'environ 50-60 µmol/l.

Une IRA est donc définie au cours d'une grossesse par l'augmentation de la créatinine à plus de 96 µmol/l [10][11].

1. *IRA et grossesse*

Les IRA en per-partum concernent environ 2 % des grossesses [22]. Les causes sont multiples mais sont principalement d'origine fonctionnelles (choc septique, hypovolémique), infectieuses (pyélonéphrite) ou par nécrose tubulaire (hémorragie du post-partum).

Il existe cependant des mécanismes spécifiques d'IRA en cas de prééclampsie et de MAT.

2. *IRA et prééclampsie*

Les prééclampsies représentent 15-20 % des IRA pendant la grossesse, responsable d'un risque accru de décès maternel et fœtal tardif [22].

De même, plus l'IRA est sévère et plus les séquelles rénales irréversibles sont importantes, avec environ 1/3 des patientes n'ayant pas récupéré leur fonction rénale antérieure à la sortie de la maternité [23].

L'HTA gravidique lors d'une précédente grossesse semble être un facteur de risque d'IRA stade 2 ou 3 lors de la grossesse suivante [23].

La physiopathologie de l'atteinte rénale dans la prééclampsie est principalement expliquée par le fait que le VEGF est exprimé dans le glomérule à la surface des podocytes et des cellules endothéliales. Il a donc un rôle clé dans le maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire. La captation du VEGF par sFlt-1, altère les cellules endothéliales glomérulaires et entraîne une diminution de la néphrine podocytaire responsable de la glomérulopathie [24].

Lorsqu'une PBR est réalisée, la microscopie optique met en évidence des glomérules ballonisés avec une disparition de la lumière des capillaires du fait d'une turgescence des cellules endothéliales. En coloration argentique on peut voir un aspect de doubles contours de la membrane basale glomérulaire. Il existe parfois des lésions de hyalinose segmentaire et focale. En microscopie électronique, on peut observer des vacuoles cytoplasmiques dans les cellules endothéliales. En immunofluorescence il existe des dépôts de fibrinogène mésangio-pariétaux [25].

3. *IRA et MAT du péri-partum*

L'insuffisance rénale aiguë est fréquente au cours de toutes les formes de MAT [2].

- Le risque d'IRA en cas de HELLP syndrome est plus important que lors d'une prééclampsie non compliquée avec un risque augmenté d'un facteur 3 [26] [27]. Son incidence est très variable en fonction des études (jusqu'à 48%) et elle est associée de manière indépendante à une mortalité maternelle plus importante [28]. La grande majorité des patientes récupèrent ad integrum leur

fonction rénale au décours (> 80%) mais certaines développent une IRC à distance [29].

- L'IRA au cours du SHU (typique ou atypique) est souvent sévère. Les SHU typiques nécessitent la dialyse dans 50 % des cas. L'évolution spontanée de la maladie est généralement spontanément favorable avec une récupération de la fonction rénale dans 2/3 des cas [30]. Dans le SHU atypique les patients nécessitent la dialyse dans 71% des cas [18]. En l'absence de traitement spécifique, plus de la moitié des patients ne récupèrent pas de fonction rénale normale [18][19].
- Le PTT est en général moins pourvoyeur d'IRA sévère que le HELLP ou le SHU et la sévérité de l'atteinte rénale est souvent moindre avec une récupération rapide sous traitement optimal. Dans cette étude le taux d'IRA était de 58%, avec 10 % d'IRA sévère KDIGO 3 et 4% d'IRA nécessitant la dialyse [31].

Cependant, les épisodes d'IRA répétés liés aux rechutes de la maladie peuvent constituer un risque de développer une IRC. Néanmoins, il existe peu de données sur le devenir à long terme de ces patients [2].

- L'histologie rénale dans le cadre de ces différentes causes de MAT montre de manière non spécifique un aspect de doubles contours de la membrane basale glomérulaire, en lien avec les dépôts denses granuleux sous endothéliaux constitués de fibrinogène, visibles également en IF. On observe également une mésangiolyse et des micro-thrombi dans les capillaires glomérulaires et les artères de petit calibre [25].

Dans le cas du HELLP syndrome, la MAT est définie théoriquement comme étant de localisation uniquement hépatique et non rénale. Cependant, peu d'études ont pu étudier la coexistence d'une MAT intrarénale car la réalisation d'une ponction biopsie rénale (PBR) dans le contexte de grossesse avancée, d'HTA et de thrombopénie est compliquée. Pour autant, lorsque la PBR a été réalisée (n=6), il a été retrouvé un épaissement endothélial glomérulaire chez toutes les patientes et des occlusions artériolaires pour 2 d'entre elles, ces lésions étant des lésions de MAT typiques. Il coexistait également des lésions de nécrose tubulaire aiguë (n=3) et des lésions nécrose corticale aiguë (n=1) [29].

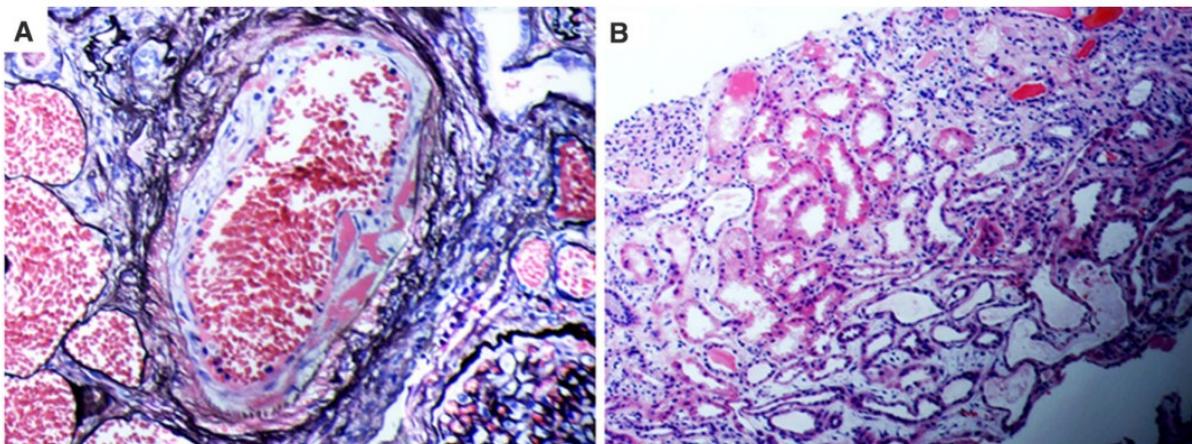


Figure 6 – Anatomopathologies rénales au cours du HELLP syndrome [29].

E. Complications à long terme associées aux MAT du péri-partum.

Les MAT du péri-partum sont associées à un risque de morbi-mortalité non négligeable à court terme.

Le rapport INSERM sur la mortalité maternelle en France (publiée en avril 2024) rapporte un taux de mortalité maternel global qui reste significatif avec un décès tous les 4 jours sur les périodes de 2013 à 2018. Dans 3 à 6,5 % des cas, ces décès étaient secondaires à un désordre hypertensif de la grossesse incluant les prééclampsies, les éclampsies et les HELLP syndromes [32]. Plus spécifiquement, dans cette étude sur des HELLP syndrome, le taux de décès est d'environ 1 % [33].

Pour le PTT, la mortalité maternelle est quasi nulle grâce aux traitements mais la mortalité foétale reste importante [34]. Les SHU sont surtout grevés d'une morbidité rénale maternelle importante.

Les MAT du péri-partum sont également associées à des complications maternelles à long terme non négligeables, notamment sur le plan rénal et sur le plan cardiovasculaire.

1. Risque rénal à long terme

Le risque d'insuffisance rénale à long terme chez les patientes ayant présenté une prééclampsie a bien été montré dans de nombreuses études [35][36]. Environ 0,7% des patientes développent une IRC au décours d'un épisode de prééclampsie, dont 10% d'IRC de stade 4 ou 5, soit un risque multiplié par 5 par rapport aux grossesses non compliquées. Ce risque augmente avec le nombre de grossesses et le nombre d'épisodes de prééclampsie [37]. De même, chez les patientes ayant déjà une maladie rénale sous-jacente, telle que la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, la prééclampsie est un facteur de progression de la maladie rénale chronique [38].

Une albuminurie (> 30 mg/g de créatininémie) voire une protéinurie significative (0,3 g/g de créatininémie) peuvent également persister à distance de cet épisode. Elle est estimée à environ 12% entre 6 et 11 mois du post partum, témoin des séquelles rénales, qui font le lit de la maladie rénale chronique [39][40].

Peu de données sont présentes dans la littérature concernant l'histologie rénale à distance de ces patientes. Une étude norvégienne réalisée chez des patientes ayant eu une biopsie rénale montre un taux significativement plus élevé de hyalinose segmentaire et focale chez les patientes aux antécédents de prééclampsie [41].

En comparaison à la prééclampsie, il existe très peu de données sur le devenir de la fonction rénale des patientes ayant présentées une MAT du péri-partum.

- Concernant les HELLP syndromes, on retrouve là encore des résultats très variables. Dans une étude chinoise (n=65 HELLP compliqués d'IRA), 26 % avaient un créatininémie supérieure à 120 $\mu\text{mol/l}$ à un an de suivi [42]. Dans cette autre étude (n=41) le taux d'IRC était de 4% à 2 ans de suivi [29].
- Dans le SHU atypique, en l'absence de traitement adéquat, l'insuffisance rénale chronique terminale est quasi inéluctable. Le taux d'insuffisance rénale terminale a considérablement baissé grâce à l'arrivée de nouvelles thérapeutiques bloquant le complément. Il est actuellement situé entre 10 et

12 % [43]. Dans cette étude l'utilisation l'ECULIZUMAB permet une survie rénale à 10 ans supérieure à 80%. Il doit donc être débuté le plus tôt possible une fois le diagnostic suspecté et maintenu dans l'attente des résultats des examens génétiques [17].

- Le PTT est à un moindre degré pourvoyeur d'insuffisance rénale chronique (6% à 6 ans) et ce de manière indépendante des épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë [44].

2. Risque cardiovasculaire à long terme

Le risque cardiovasculaire est majoré au long cours chez les patientes ayant présenté une prééclampsie avec 16% de décès cardiovasculaire et 9% de décès secondaire à un AVC (période 2016-2018 – rapport INSERM 2024) [32].

Elles ont également un sursisque de développer une HTA chronique [45]. En effet, 50% de ces patientes développeront une HTA dans les 15 ans suivants leur prééclampsie, soit un risque relatif de 3,7 ([2,7-5,5] IC 95%) [40]. Cela est d'autant plus important si la prééclampsie apparaît précocement pendant la grossesse (<37 SA), toutes complications cardiovasculaires confondues (Accident vasculaire cérébral, Infarctus du myocarde, HTA) [40][45].

De même, 1/3 des femmes ayant présenté un IDM avant 55 ans avait un antécédent d'HTA et/ou de prééclampsie pendant la grossesse [47]. Le risque estimé d'IDM est de 5,6 ([3,96-7,27] IC 95%) en cas de prééclampsie sévère. Ce risque est encore plus important en cas de prééclampsie précoce ou de RCIU associé (RR : 7,71 [4,40-13,52] IC 95%) [40].

Le risque d'AVC ischémique est également augmenté de 60% dans cette population tout comme le risque d'AVC hémorragique [45][48]. Le risque relatif d'AVC dans les 10 ans était de 2,03 ([1,54-2,67] IC 95%), par rapport aux femmes sans antécédent de complications hypertensives de la grossesse et ceci augmentait si la prééclampsie était compliquée d'un accouchement prématuré (RR : 5,08 [2,09-12,55] IC 95%) [40].

En comparaison à la prééclampsie, il existe très peu de données sur le devenir cardio-vasculaire des patientes ayant présentées une MAT du péri-partum.

- Chez les patientes ayant présenté un HELLP syndrome, il existe cependant un risque augmenté d'hypertriglycémie post prandiale du fait de l'altération de la vascularisation des sinusoides hépatiques qui diminue la filtration des chylomicrons. Cela a pour conséquence une augmentation du risque d'athérosclérose chez ces patientes [8].
- Chez les patients atteints de SHU atypique, il existe des données indiquant un sursisque d'artériopathie chronique, indépendamment des risques liés à l'insuffisance rénale chronique [49].
- Chez les patientes ayant présenté un PTT, le risque d'infarctus du myocarde est également majoré en période de rémission de la maladie à 13,1 % comparé à 2,6 % chez une population de même âge et de même sexe [50].

F. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est de caractériser l'ensemble des microangiopathies thrombotiques révélées pendant le péri-partum (SHU, PTT, HELLP ou autres) et d'étudier le devenir à court terme de ces patientes sur le plan rénal.

Les objectifs secondaires sont :

- D'étudier le devenir de la fonction rénale à long terme.
- D'étudier les complications cardiovasculaires à long terme.
- De déterminer les facteurs de risque de MRC à long terme dans cette population.
- D'étudier et d'adapter le suivi médical à long terme de ces patientes sur le plan rénal et cardiovasculaire.

III - MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée au CHU de Toulouse. Nous avons inclus toutes les patientes ayant présenté une microangiopathie thrombotique du péri-partum dont les grossesses se sont terminées entre le 01/06/2006 et le 31/12/2022.

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), nous avons pu identifier 650 patientes qui ont présenté une MAT au cours de leur vie entre janvier 2000 et janvier 2023 au CHU de Toulouse.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir présenté un tableau de MAT quelle qu'en soit la cause entre janvier 2000 et janvier 2023.
- Avoir plus de 18 ans.
- Avoir présenté les premiers symptômes de MAT pendant la grossesse ou dans les 4 semaines ayant suivies l'accouchement.

Ont été exclues toutes les patientes qui avaient présenté une MAT avant le début de leur grossesse, quel que soit la cause de la MAT.

Parmi les 406 HELLP syndrome, 9 patientes ont été exclus car il s'agissait d'une erreur de PMSI. Nous avons donc inclus 397 patientes qui ont été étiquetées et prises en charge comme un HELLP syndrome

Sur l'ensemble des autres patientes (SHU, PTT et MAT secondaires), 18 étaient en contexte de péri-partum pendant leur 1^{er} poussée de MAT. Les 226 autres patientes ont donc été exclues.

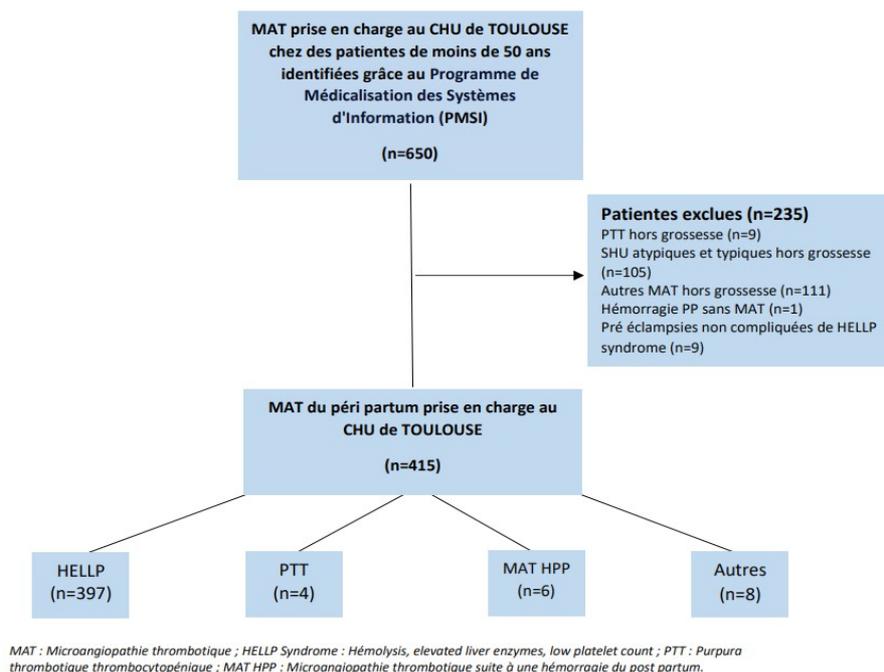


Figure 7 – Diagramme de flux

2. Recueil de données

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies rétrospectivement via le dossier médical des patientes.

Nous avons recueilli les données concernant :

- Les caractéristiques initiales des patientes avant la grossesse (données anthropométriques, antécédents gynécologiques, obstétricaux, cardiovasculaires et néphrologiques).
- Les caractéristiques de la grossesse en cours (prescription d'aspirine, présence d'un diabète gestationnel, d'une HTA gravidique, d'une prééclampsie) et des facteurs de risques de prééclampsie associés (créatininémie avant grossesse, protéinurie avant grossesse).
- Le diagnostic de MAT avec les paramètres d'hémolyse (NFS, plaquettes, haptoglobine, bilirubine, LDH, réticulocytes et schizocytes) et du bilan étiologique réalisé (bilan auto-immun, activité ADAMTS 13, analyse de la voie alterne du complément et ratio sFlt1/PlGF).
- Les paramètres associés au HELLP syndrome, soit le bilan hépatique (ALAT, ASAT, GGT et PAL) ainsi que le bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène).

Pour les chiffres d'hémoglobine, de plaquettes, d'haptoglobine et du bilan d'hémostase, les chiffres les plus bas ont été retenus. Pour le bilan hépatique, la bilirubine, les LDH, les réticulocytes et les schizocytes, les chiffres les plus hauts ont été retenus.

- Les complications associées à la MAT à court terme :

La présence d'atteintes d'organes lors du diagnostic de la MAT : cardiaque (troponine) et rénale (créatininémie, protéinurie, nécessité de dialyse)

Les conséquences maternelles à court terme : modalité et terme de l'accouchement, nécessité de transfusion et d'amines vasopressives.

Les conséquences pour le fœtus : mortalité, prématurité, admission en réanimation.

- Les complications associées à la MAT à long terme :

Le devenir de la fonction rénale à long terme : créatininémie, protéinurie, hématurie, réalisation d'une biopsie rénale, mise en place d'un suivi néphrologique au long cours et nécessité de dialyse/transplantation rénale.

Les complications cardiovasculaires à long terme : HTA chronique, mise en place d'un suivi cardiologique, antécédent d'AVC ou d'un IDM.

3. Définitions

Pour ce travail nous avons utilisés les définitions suivantes :

- Insuffisance rénale aiguë : Nous avons considéré comme une IRA toute augmentation de la créatinine supérieure à 85 $\mu\text{mol/l}$ (borne supérieure de notre laboratoire). Les stades KDIGO étaient définis en prenant comme valeur normale de créatinine 65 $\mu\text{mol/l}$. Une IRA était de stade KDIGO 1 entre 86 et 130 $\mu\text{mol/l}$ de créatinine, de stade KDIGO 2 si la créatinine était supérieure à 2 fois la norme (soit entre 131 et 195 $\mu\text{mol/l}$) et de stade KDIGO 3 si elle était supérieure à 3 fois la norme (soit 195 $\mu\text{mol/l}$).
- Insuffisance rénale chronique : Nous avons considéré les patientes IRC si leur DFG au cours du suivi était inférieur à 60 ml/min/1,73m².
- Maladie rénale chronique : Nous avons considéré les patientes comme MRC si elles présentaient une altération du DFG et/ou si elles avaient au moins un des marqueurs d'atteintes rénale suivants : albuminurie > 30 mg/g et /ou protéinurie > 0,5 g/g en l'absence de traitement néphroprotecteur bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone ; hématurie : GR > 10/mm³ ou 10 000/ml (après avoir éliminé une cause urologique) ; leucocyturie : GB > 10/mm³ ou 10 000/ml (en l'absence d'infection) ou une malformation rénale connue.
- Prématurité : Nous avons considéré prématuré tous les enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée.
- Prééclampsie : Nous définissons la prééclampsie comme une hypertension artérielle supérieure à 140/90 mmHg à deux reprises associée à une protéinurie > 0,3 g/24h survenant de novo après 20 SA. En l'absence de protéinurie, nous avons considérés une HTA associée des critères de HELLP comme suffisants pour faire le diagnostic [7]. Concernant l'aide au diagnostic

de prééclampsie, nous avons considéré comme pathologique un ratio sFlt-1/PlGF supérieur à 85.

- Score de dépistage de la PE au premier trimestre : Il prend en compte les facteurs de risque recueillis par l'interrogatoire, les mesures biophysiques (tension artérielle, échographie du 1er trimestre avec mesure de la longueur crânio-caudale, index de pulsatilité à l'écho-doppler des artères utérines), et les marqueurs biologiques (PAPP-A et PlGF) entre 11 et 13+6 SA.
- HELLP syndrome : Il est défini par la HAS comme l'association d'une hémolyse avec présence de schizocytes, d'une élévation des enzymes hépatiques (ASAT > 70 UI/L) et d'une thrombopénie < 100 G/L.
- Microangiopathie thrombotique : Elle est définie par une anémie hémolytique mécanique, se traduisant par une haptoglobine effondrée, des LDH et une bilirubine augmentés et la présence de schizocytes au frottis sanguin. Elle est associée à une thrombopénie périphérique et une ou plusieurs défaillances d'organes.

Ces deux dernières définitions ne sont pas parfaitement respectées dans notre étude. Nous nous sommes rendu compte que parmi les patientes dont le diagnostic final retenu était un HELLP syndrome (n = 397) seulement 31 patientes remplissaient les critères de ces deux définitions. Ceci est en partie expliqué par le fait que l'haptoglobine et les schizocytes n'étaient pas dosés systématiquement. Nous avons donc choisi d'inclure dans le groupe HELLP syndrome toutes les patients ayant présenté une prééclampsie et ayant eu un ou plusieurs paramètres associés au HELLP, qu'ils soient complets ou incomplets.

Nous avons donc divisé nos patientes en 4 groupes : les HELLP Syndrome, les PTT, les MAT post hémorragie de la délivrance et enfin un groupe « Autres » dans lequel nous avons mis toutes les patientes qui n'avaient pas été identifiées comme des HELLP syndromes, qui n'avaient pas présenté d'hémorragie de la délivrance et qui n'étaient pas des PTT. Dans ce groupe nous avons inclus un syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS), les autres n'ont pas de diagnostics clairement établis.

4. Autorisations et statistiques

Cette recherche rétrospective, monocentrique portée par le CHU de Toulouse menée avec la méthodologie de référence MR-004 prévoyant le recueil de données à partir de dossiers médicaux et de prélèvements issus de soin, ne rentre pas dans le cadre de la loi Jardé comme définie par l'article R1121-1 et n'a pas nécessité l'avis du Comité de Protection des Personnes.

Après demande de l'accord de la DRCI (Délégation à la recherche clinique et à l'innovation), cette recherche a été enregistrée au registre interne du CHU de Toulouse sous la référence **RnIPH 2023-120**.

Une note informative a été délivrée aux patientes afin qu'elles puissent s'opposer au recueil de leurs données.

Un questionnaire a été envoyé à toutes les patientes (par mail ou courrier) afin de recueillir les informations concernant leur statut cardiologique et néphrologique

actuel. (Annexe 1) De même, une ordonnance de bilan biologique leur a été envoyée en même temps que le questionnaire et la note d'information afin qu'elles puissent réaliser un bilan sanguin et urinaire évaluant leur fonction rénale à long terme.

Le recueil de données a été réalisé par extraction informatique manuelle (logiciel ORBIS, MOLIS, SINED, ICCA) puis complété manuellement avec les résultats biologiques de laboratoires externes et les données du questionnaire. Ces données ont toutes été saisies avec le logiciel Redcap.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écarts types ou en médiane (interquartile range Q1Q3) selon leurs distributions, tandis que les variables qualitatives sont exprimées en données chiffrées (nombre et pourcentage). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel Stat (Test de Fisher, Mann-Whitney et Kruskal Wallis).

IV - RESULTATS

1. Caractéristiques maternelles avant la grossesse.

L'âge médian au diagnostic était de 32,5 ans [28-35]. Il s'agissait d'une première grossesse pour 44,1 % des patientes et d'un premier accouchement pour 60 % d'entre elles. 5,8 % des patientes avaient eu recours à une procréation médicalement assistée et 10,1 % des grossesses étaient des grossesses multiples (dont 2 grossesses de triplés). 5 % des patientes étaient obèses. (Tableau 1)

Concernant les antécédents au cours des précédentes grossesses, 20,2 % des patientes avaient déjà présenté des fausses couches spontanées, 12,5 % des interruptions volontaires de grossesses et 2,2 % des morts fœtales in utero. De même, 1,7 % des patientes avaient déjà présenté une hypertension artérielle isolée et 8,8 % une prééclampsie. Un RCIU avait été retrouvé dans 2,6 % des grossesses. (Tableau 1)

En ce qui concerne les antécédents maternels antérieurs à la grossesse, on retrouvait 7 % de dysthyroïdies, 6,5 % d'HTA chroniques, 1,7 % de diabète et 1,4 % de maladies rénales chroniques (3 patientes de MRC stade 3 et 3 patientes de MRC stade 1 et 2). (Tableau 1)

Si on prend en compte les facteurs de hauts risques de prééclampsie de l'ACOG [10], 67 patientes avaient un seul facteur de risque, 13 patientes avaient 2 facteurs de risque cumulés et une patiente avait 3 facteurs de risques cumulés.

La créatininémie médiane avant la grossesse était à 64,5 $\mu\text{mol/l}$ [55,2-77,2]. 0,5 % des patientes avaient une protéinurie > 0,5 g/g avant le début de la grossesse et 0,7 % des patientes avaient une malformation rénale ou urologique connue (dont une patiente avec un rein unique, 2 avec des malformations urétérales). (Tableau 1)

2. Données de suivi ambulatoire de la grossesse.

Chez les patientes qui ont développé un HELLP syndrome, 25 patientes (6,2%) avaient été mises sous aspirine en prévention du risque de prééclampsie (12 % de

Tableau 1 - Caractéristiques maternelles avant la grossesse.					
	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=8)
Age médian (ans)	32,5 [28-35]	32,5 [28-35]	31,5 [27-36]	32 [31-33]	34 [30,5-36]
Obésité (IMC > 30)	21/415 (5,0%)	20/397 (5,0%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)
Primiparité	183/415 (44,1%)	174/397 (43,8%)	2/4 (50%)	3/6 (50%)	4/8 (50%)
Procréation médicalement assistée	249/415 (60%)	235/397 (59,2%)	3/4 (75%)	3/6 (50%)	8/8 (100%)
Grossesse multiples	24/415 (5,8%)	23/397 (5,8%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)
Antécédent de fausse couche spontanée	42/415 (10,1%)	40/397 (10,1%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)
Antécédent d'IVG	47/232 (20,2%)	43/223 (19,3%)	0/2 (0%)	1/3 (33,3%)	3/4 (75%)
Antécédent de mort fœtale in utéro	29/232 (12,5%)	26/223 (11,7%)	1/2 (50%)	0/3 (0%)	2/4 (50%)
Antécédent de retard de croissance intra utérin	5/232 (2,2%)	5/223 (2,2%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/4 (0%)
Antécédent d'HTA gravidique isolée	6/232 (2,6%)	6/223 (2,7%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/4 (0%)
Antécédent de prééclampsie	4/232 (1,7%)	4/223 (1,7,9%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
Dysthyroïdie	19/232 (8,8%)	19/223 (8,5%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
HTA connue	29/415 (7%)	29/397 (7,3%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
Diabète connue	27/415 (6,5%)	25/397 (6,2%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	2/8 (25%)
Maladie rénale chronique connue	7/415 (1,7%)	5/397 (1,2%)	1/4 (25%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)
Dont MRC stade 1 et 2	6/415 (1,4%)	6/397 (1,5%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
Dont MRC stade 3	3/6 (50%)	3/6 (50%)			
Dont MRC stade 4 et 5	3/6 (50%)	3/6 (50%)			
Créatinémie médiane (µmol/l)	64,5 [55,2-77,2]	64,5 [55,2-77,2]			
Protéinurie connue > 0,5 g/g avant le début de la grossesse	2/415 (0,5%)	2/397 (0,5%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
Malformation rénale et urologique connue	3/415 (0,7%)	3/397 (0,7%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)

Kardégic et 84 % d'Aspégic). La prescription d'aspirine était principalement liée à une pathologie auto-immune (SAPL, lupus) ou une HTA gravidique lors d'une précédente grossesse (n = 5), une néphropathie chronique (n = 4), une HTA chronique (n=2) ou à une prééclampsie lors d'une précédente grossesse (n = 3). Chez 3 patientes, il a été prescrit devant un score de risque élevé de prééclampsie au dépistage du premier trimestre. Aucune patiente des autres groupes à risque n'a reçu de l'Aspirine. (Tableau 2)

Au cours de la grossesse actuelle, 8,4 % des patientes ont développé un diabète gestationnel dont 14 % étaient précoces (avant 24 SA). 17,6 % des patientes ont été diagnostiquée d'une HTA gravidique au cours du suivi ambulatoire dont 68,5 % précocement (<34 SA). 12,8 % des patientes ont développé une protéinurie > 0,3 g/g au cours du suivi ambulatoire. (Tableau 2)

22,4 % des patientes avaient eu un dosage du ratio sFlt1/PlGF au cours de la grossesse. Il était supérieur à 85 dans 97,8 % des cas avec dans 89,2 %, un dosage réalisé avant 34 SA. Dans la majorité des cas, le dosage du ratio sFlt1/ PlGF était réalisé pour la première fois à l'admission en hospitalisation dans un contexte de prééclampsie, parfois déjà compliquée de HELLP syndrome. (Tableau 2)

L'ensemble des patientes du groupe HELLP syndrome ont par définition un diagnostic de prééclampsie. Dans 55,3 % des cas il s'agissait d'une prééclampsie précoce avant 34 SA. Dans les autres groupes de notre étude seulement une patiente a développé une prééclampsie (groupe MAT post hémorragie du post-partum). (Tableau 2)

Dans 67,1 % des cas, le diagnostic de prééclampsie était fait dans le même temps que le diagnostic de microangiopathie thrombotique ou dans les 48 heures qui précédaient. (Tableau 2)

A posteriori, nous nous sommes intéressés de plus près aux 31 patientes ayant fait des HELLP syndrome répondant parfaitement à la définition donnée par la HAS (hémolyse avec schizocytes positifs, ASAT > 70 UI/L, plaquettes < 100 G/). Nous les avons comparés aux données de l'ensemble de nos patientes et de l'ensemble des HELLP. Du point de vue des caractéristiques maternelles avant la grossesse et des données du suivi ambulatoire les résultats étaient relativement comparables en dehors d'un nombre plus important de primigestité et de primiparité dans le groupe HELLP selon les critères HAS par rapport au groupe de l'ensemble de HELLP. (Tableaux 1 bis et 2 bis : Annexe 2)

3. Paramètres cliniques et biologiques au diagnostic de MAT.

Le terme au diagnostic de MAT était de 32 SA [29-35]. Le diagnostic était plus précoce dans les groupes PTT (23,5 SA (18-32]) et le groupe « Autres » (19 SA [17,5-33]) et plus tardif dans le groupe MAT post HPP (39 SA [28-40]). (Tableau 3)

La pression artérielle systolique médiane au diagnostic de MAT était à 160 mmHg [150-180] et la pression artérielle diastolique médiane à 100 mmHg [90-107,5]. (Tableau 3)

Tableau 2 - Données de suivi ambulatoire de la grossesse.					
	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=8)
Prescription d'aspirine en début de grossesse	25/415 (6%)	25/397 (6,2%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
Dont Kardegic	3/25 (12%)	3/25 (12%)			
Dont Aspepic	21/25 (84%)	21/25 (84%)			
Cause : néphropathie chronique	4/25 (16%)	4/25 (16%)			
Cause : HTA chronique	2/25 (8%)	2/25 (8%)			
Cause : HTA gravidique précédente grossesse	5/25 (20 %)	5/25 (20 %)			
Cause : pré éclampsie précédente grossesse	3/25 (12%)	3/25 (12%)			
Cause : pathologie auto immune (lupus, SAPL)	5/25 (20%)	5/25 (20%)			
Cause : relais d'anticoagulation par AOD ou AVK	1/25 (4%)	1/25 (4%)			
Cause : patiente à risque selon dépistage du premier trimestre	3/25 (12%)	3/25 (12%)			
Cause : inconnue	2/25 (8%)	2/25 (8%)			
Diabète gestationnel découvert pendant le suivi de la grossesse	35/415 (8,4%)	33/397 (8,3%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)
Dont diabète gestationnel précoce < 24 SA	5/35 (14%)	5/33 (15,1%)			
HTA gravidique découverte pendant le suivi de la grossesse	73/415 (17,6%)	72/397 (18,1%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)
Dont HTA gravidique précoce < 34 SA	50/73 (68,5%)	50/72 (69,4%)			
Protéinurie > 0,3 g/g découverte pendant le suivi de la grossesse	53/415 (12,8%)	51/397 (12,8%)	1/4 (25%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)
Ratio Sftt1/PLGF réalisé au cours de la grossesse	93/415 (22,4%)	90/397 (22,6%)	2/4 (50%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)
Dont Ratio Sftt1/PLGF > 85	91/93 (97,8%)	89/90 (98,9%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	
Dont Ratio > 85 avant 34 SA	83/93 (89,2%)	81/90 (90%)	1/2 (50%)	1/1 (100 %)	
Prééclampsie découverte pendant la grossesse	398/415 (95,2%)	397/397 (100%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)
Dont Pré éclampsie précoce < 34 SA	221/398 (55,3%)	220/397 (55,4%)		1/1 (100%)	
Diagnostic de PE au diagnostic de MAT ou dans les 48h précédé	267/398 (67,1%)	267/397 (67,2%)		0/1 (0%)	

Le taux d'hémoglobine médian était de 9,7 g/dl [8,3-10,7] et le taux de plaquettes médian était de 72 G/l [48-97]. Ces taux étaient plus bas dans les autres groupes par rapport au groupe HELLP syndrome. 7,8 % des patientes avaient un taux de plaquettes < 30 G/l, principalement dans le groupe PTT (66,7%) et MAT post HPP (50%). (Tableau 3)

Les schizocytes étaient positifs dans seulement 33,5 % des cas. L'haptoglobine était effondrée dans 69,2 % des cas et le taux de LDH médian était à 724,5 UI/l [433-1223]. L'haptoglobine et les schizocytes n'avaient été dosé que chez respectivement 263 et 230 patientes. Ces chiffres étaient globalement plus élevés dans les autres groupes par rapport au groupe HELLP. (Tableau 3)

Dans le groupe HELLP, 34,7 % des patientes ont développé une insuffisance rénale aiguë, en majorité de stade KDIGO 1 (70,8 %). 18,2% des patients ont développé une IRA de stade KDIGO 2 et 10,9 % de stade KDIGO 3. (Tableau 3) Dans le groupe PTT, une seule patiente a développé une IRA KDIGO 1. Dans le groupe MAT post HPP, toutes les patientes ont développé une IRA, celle-ci était KDIGO 3 pour 5 des 6 patientes. Dans le groupe « Autres », 4 patientes ont développé une insuffisance rénale aiguë dont 3 patientes avec une IRA KDIGO 3. (Tableau 3)

90,3 % des patientes présentaient une protéinurie > 0,3 g/g, ces résultats étaient assez homogènes entre les groupes. Le taux de protéinurie médian était de 2,52 g/g [0,96-6,34]. Il n'y avait pas de différences notables entre les groupes. (Tableau 3)

Concernant les marqueurs associés à l'IRA, au diagnostic de la MAT, les patientes ayant fait une IRA ont un taux d'hémoglobine, de TP et de fibrinogène plus bas et des taux d'acide urique et de LDH plus élevés que les patients n'ayant pas fait d'IRA (p-value <0,05). (Tableau 8) Les patientes ayant présenté une IRA avaient significativement reçu plus d'aspirine, avaient plus de MRC et le fœtus présentait plus fréquemment un RCIU (p-value <0,05). (Tableau 9)

Sur le plan hépatique, 99,7 % des patientes présentaient une cytolysse au diagnostic de MAT ce qui était là aussi assez homogène entre les groupes. 76,4 % des patients présentaient une cholestase au diagnostic. (Tableau 3)

Sur le plan de l'hémostase, 10,7 % des patientes présentaient un TP < 70 % et 14,8 % présentaient un allongement du TCA supérieur à > 1,2. 8,4 % des patientes présentaient une hypofibrinogénémie < 2 g/l. Ces résultats étaient nettement plus importants dans le groupe MAT post HPP témoignant de possibles CIVD surajoutées. (Tableau 3)

Une augmentation de la troponine était retrouvée chez 64,2 % des patientes. Le taux médian d'acide urique était de 425 mmol/l [371,5-501,5], il n'existait pas de différence notable entre les groupes. (Tableau 3)

Dans le groupe HELLP, 366 patientes ne répondaient pas aux critères complets de l'HAS : 10 patientes ne remplissaient aucun des 4 critères (haptoglobine effondrée, schizocytes positifs, ASAT > 70 UI/l, plaquettes < 100 G/l), 80 patientes ne remplissaient qu'un seul critère, 173 patients n'en avaient que 2 et 103 n'en présentaient que 3 sur les 4. 77 patientes avaient des ASAT ≤ 70 UI/l et 91 patientes avaient des plaquettes ≥ 100 G/l.

Tableau 3 - Paramètres cliniques et biologiques au diagnostic de MAT.					
	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=8)
Terme médian au diagnostic de MAT (SA)	32 [29-35]	32 [29-35]	23,5 [18-32]	39 [28-40]	19 [17,5-33]
PAS médiane au diagnostic de MAT (mmHg)	160 [150-180]	160 [150-180]	140	180	
PAD médiane au diagnostic de MAT(mmHg)	100 [90-107,5]	100 [90-104]	110	105	
Plaquettes < 30 (G/l)	32/410 (7,8%)	26/392 (6,6%)	2/3 (66,7%)	3/6 (50%)	1/7 (14,3%)
Taux de plaquettes médian (G/l)	72 [48-97]	73 [49-98]	21 [19,5-27]	38 [23-68]	75 [35-125]
Hémolyse :					
Taux d'hémoglobine médian (g/dl)	9,7 [8,3-10,7]	9,75 [8,5-107]	6,9 [6,75-7,1]	6,95 [6,4-7,1]	6,6 [6,4-9,7]
Taux de réticulocytes médian (g/l)	113 [86-144]	111,1 [85-134]	238,5	88 [78,4-159,9]	149
Schizocytes positifs	77/230 (33,5%)	63/214 (29,4%)	3/3 (100%)	5/6 (83,3%)	6/7 (85,7%)
Taux de LDH médian (U/l)	724,5 [433-1223]	694 [422-1162]	1118 [1090-1201,5]	1298 [1033-1533]	1119 [670-2559]
Haptoglobine effondrée	182/263 (69,2%)	169/248 (68,1%)	3/3 (100%)	3/5 (60%)	7/7 (100%)
Atteinte rénale :					
IRA	148/411 (36%)	137/394 (34,7%)	1/3 (33,3%)	6/6 (100%)	4/8 (50%)
Dont IRA KDIGO 1	99/148 (66,9%)	97/137 (70,8%)	1/1 (100%)	0/6 (0%)	1/4 (25%)
Dont IRA KDIGO 2	26/148 (17,6%)	25/137 (18,2%)	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)	0/4 (0%)
Dont IRA KDIGO 3	23/148 (15,5%)	15/137 (10,9%)	0/1 (0%)	5/6 (83,3%)	3/4 (75%)
Protéinurie > 0,3 g/g	365/404 (90,3%)	351/388 (90,5%)	3/3 (100%)	5/5 (100%)	6/8 (75%)
Taux de protéinurie médian (g/g)	2,52 [0,96-6,34]	2,53 [0,96-6,61]	1,19 [0,9-2,6]	3,67 [1,4-5,8]	2,33 [0,77-4,56]
Atteinte hépatique :					
Cytolyse	409/410 (99,7%)	395/396 (99,7%)	3/3 (100%)	5/5 (100%)	6/6 (100%)
Dont Cytolyse > 10 fois la norme	107/409 (26,2%)	105/395 (26,5%)	0/3 (0%)	0/5 (0%)	2/6 (33,3%)
Cholestase	302/395 (76,4%)	289/379 (76,3%)	3/3 (100%)	5/6 (83,3%)	5/7 (71,4%)
Dont cholestase avec bilirubine totale augmentée	89/302 (29,4%)	84/289 (29,1%)	1/3 (75%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)
Bilan d'hémostase :					
TP < 70 %	44/412 (10,7%)	39/396 (9,8%)	0/3 (0%)	3/6 (50%)	2/7 (28,5%)
TCA > 1,2	61/411 (14,8%)	57/396 (14,4%)	0/3 (0%)	4/6 (66,7%)	0/6 (0%)
Fibrinogène < 2 (g/l)	31/368 (8,4%)	25/355 (7%)	1/3 (33,3%)	5/6 (83,3%)	0/4 (0%)
Taux d'acide urique médian (mmol/l)	425 [371,5-501,5]	425 [372-501]	357	416 [387-482,5]	491,5 [416-616]
Troponine > à la norme	24/38 (64,2%)	17/27 (62,9%)	0/2 (0%)	3/4 (75%)	4/5 (80%)

Dans le groupe HELLP selon les critères HAS, on retrouvait un risque augmenté de 20 % d'IRA et cette IRA était KDIGO 3 dans plus de la moitié des cas contre 10,9 % dans le groupe de l'ensemble des HELLP (Tableau 3 bis). La recours à la dialyse était également plus élevée dans le groupe HELLP-HAS (12,9 % contre 1,8 %) dans le groupe des HELLP.

Les patientes ayant un HELLP selon les critères HAS ont présenté significativement plus d'IRA que les HELLP non HAS (p-value = 0,031). (Tableau 3 bis) Il n'existait pas de différences significative sur les autres données qualitatives concernant les caractéristiques maternelles et fœtales.

Les patientes du groupe HELLP-HAS avaient également des taux d'hémoglobine et de plaquettes significativement plus basses, des taux de LDH plus hauts et des taux de TP et de fibrinogène également discrètement plus bas (p-value < 0,05). (Tableau 3 bis)

	HELLP incomplets (N=366)	HELLP selon HAS (N=31)	p- values
Age moyen au diagnostic (ans)	32,0 +/- 5,4	30,9 +/- 5,4	0,173
Date de diagnostic de la PE (en SA)	31,3 +/- 3,9	31,4 +/- 4,0	0,852
Date de diagnostic de la MAT (en SA)	31,8 +/- 4,4	31,7 +/- 4,2	0,911
Hémoglobine (g/dl)	9,5 +/- 1,7	8,6 +/- 1,8	0,013
Plaquettes (G/l)	80,4 +/- 45,6	48,2 +/- 20,7	<0,0001
LDH (UI/l)	1008 +/- 1045	2231 +/- 1866	<0,0001
Protéinurie (g/g)	4,5 +/- 4,6	5,4 +/- 6,3	0,390
ASAT (UI/l)	338 +/- 725	991 +/- 2185	<0,0001
ALAT (UI/l)	277 +/- 583	566 +/- 939	<0,0001
Acide urique (mmol/l)	442 +/- 95,9	469 +/- 122	0,611
TP (%)	94,5 +/- 13,6	86,4 +/- 20,7	0,017
Fibrinogène (g/l)	3,66 +/- 1,06	3,03 +/- 1,16	0,002

Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant la créatininémie au dernier suivi entre les 2 groupes HELLP-HAS et HELLP incomplets.

4. Caractéristiques de la prise en charge maternelle en péri-partum et conséquences fœtales.

Le délai médian entre le diagnostic de MAT et l'accouchement était de 1 jour [0-3]. Ce délai était nettement plus important dans le cas des PTT (16 jours (4-33,5)). (Tableau 4)

L'accouchement a été réalisé en urgence dans 39,5 % des cas (pour cause maternelle dans plus de 50 % des cas). L'accouchement a été réalisé par césarienne dans 57,3 % des cas. Il existait une hémorragie du post-partum dans 6,3 % des accouchements pour le groupe HELLP syndrome et dans 100 % des cas dans le groupe MAT post HPP. (Tableau 4)

16,1 % des patientes ont reçu une transfusion sanguine (dont 49,2 % en culots globulaires, 28,3 % en unités plaquettaires, 49,2 % en plasma frais congelé). Le taux de transfusion de plasma frais congelé été plus élevé (100%) dans le groupe PTT et MAT post HPP. (Tableau 4)

En ce qui concerne les traitements utilisés, 1,4 % des patientes ont nécessité des amines au cours de leur prise en charge et un traitement par ECULIZUMAB a été

	HELLP sans IRA (N=297)	HELLP IRA KDIGO 1 (N=97)	HELLP IRA KDIGO 2 (N=25)	HELLP IRA KDIGO 3 (N=15)	p-values
Age moyen au diagnostic (ans)	31,6 +/- 5,4	32,4 +/- 5,3	32,3 +/- 5,9	33,8 +/- 6,2	0,427
Nombre de grossesse antérieure	0,869 +/- 1,2	1,004 +/- 1,3	0,742 +/- 0,8	0,667 +/- 0,9	0,970
Hémoglobine (g/dl)	9,9 +/- 1,6	9,3 +/- 1,7	8,2 +/- 2,2	8,1 +/- 1,7	<0,0001
Plaquettes (G/l)	80,3 +/- 45,5	78,4 +/- 44,9	81,680 +/- 46,9	59,3 +/- 42,4	0,078
LDH (U/l)	903 +/- 821	1038 +/- 1092	2215 +/- 2266	2537 +/- 2125	<0,0001
ASAT (U/l)	289 +/- 384	369 +/- 547	855 +/- 2106	1624 +/- 3292	0,162
ALAT (U/l)	241 +/- 280	278 +/- 417	669 +/- 1680	957 +/- 1743	0,515
Acide urique (mmol/l)	411 +/- 77	484 +/- 86	557 +/- 124	568 +/- 132	<0,0001
TP (%)	96,8 +/- 9,3	94,3 +/- 13,7	84,5 +/- 19,9	69,1 +/- 29,2	<0,0001
Fibrinogène (g/l)	3,8 +/- 1,04	3,7 +/- 0,97	2,967 +/- 0,95	2,4 +/- 1,16	<0,0001

Tableau 9 – Différences des caractéristiques maternelles et fœtales entre les sous groupes de HELLP selon leurs stades d'IRA

	HELLP sans IRA (N=297)	HELLP IRA KDIGO 1 (N=97)	HELLP IRA KDIGO 2 (N=25)	HELLP IRA KDIGO 3 (N=15)	p-values
Antécédent de prééclampsie	3,50%	6,19%	8,00%	6,67%	0,33
Antécédent de RCIU	0,78%	3,09%	4,00%	0,00%	0,189
Antécédent de MFU	0,78%	2,06%	4,00%	0,00%	0,23
Antécédent de FCS	10,51%	13,40%	8,00%	6,67%	0,84
Antécédent d'HTA chronique	5,91%	11,63%	9,52%	0,00%	0,226
Antécédent d'HTA gravidique	0,78%	2,11%	0,00%	0,00%	0,546
Antécédent de diabète	1,82%	0,00%	4,76%	0,00%	0,299
Antécédent de MRC	0,00%	4,76%	4,76%	0,00%	0,009
Mise sous aspirine lors de la grossesse	4,93%	12,05%	15,00%	14,29%	0,04
Diabète gestationnel pendant la grossesse	11,34%	10,00%	0,00%	23,08%	0,185
Enfant prématuré	82,06%	84,52%	75,00%	66,67%	0,309
Enfant décédé	12,02%	9,76%	9,52%	16,67%	0,855
Enfant avec RCIU	49,12%	39,34%	0,00%	42,86%	0,01

initié chez 1,4 % des patientes dont 3 patientes dans le groupe HELLP syndrome, 1 dans le groupe MAT post HPP, 2 dans le groupe « Autres ». Les échanges plasmatiques ont été réalisés chez 2,4 % des patientes dont 1 patiente dans le groupe HELLP, 2 dans le groupe PTT, 3 dans le groupe MAT post HPP et 4 dans le groupe « Autres ». (Tableau 4)

2,2 % des patientes ont été mises en dialyse à la phase aiguë, 7 dans le groupe HELLP et 2 dans le groupe MAT post HPP. (Tableau 4)

Il semblait y avoir plus d'accouchement en urgence et de césarienne dans le groupe HELLP selon les critères HAS par rapport à l'ensemble des HELLP. (Tableau 4 bis)

	HELLP (N=397)	HELLP selon HAS (N=31)
Délai médian entre le diagnostic de MAT et l'accouchement (jours)	1 [0-3]	0 [0-2]
Accouchement en urgence	159/397 (40%)	17/31 (54,8%)
Cause : maternelle	85/159 (53,5%)	10/17 (58,8%)
Cause : fœtale	40/159 (25,2%)	2/17 (11,7%)
Cause : inconnue	34/159 (21,4%)	5/31 (16,2%)
Césarienne	277/397 (39,8%)	22/31 (70,9%)
Nécessité d'amines dans la prise en charge	5/397 (1,2%)	1/31 (3,2%)
Traitement par Eculizumab	3/397 (0,75%)	1/31 (3,2%)
Traitement par échanges plasmatiques	1/397 (0,2%)	0/31 (0%)
Traitement par Dialyse	7/397 (1,8%)	4/31 (12,9%)

Pour ce qui est des conséquences fœtales nous retrouvions un taux de prématurité à 71,1 %. Ces taux étaient variables en fonction des groupes, coïncidant avec les disparités de terme médian au diagnostic de la MAT. Il existait un retard de croissance intra-utérin chez 27,5 % des nouveaux nés avec un poids médian à la naissance de 1450 g [1040-2170]. Le poids fœtal était < 1 kg dans 19,5 % des cas. Le nouveau-né a nécessité une admission en réanimation dans 37,1 % des cas avec un taux de décès périnatal de 9,9 %. (Tableau 5)

Dans le groupe HELLP selon les critères HAS les conséquences fœtales étaient sensiblement identiques. (Tableau 5 bis : Annexe 3)

5. Données de suivi ambulatoire après l'accouchement.

Entre fin juin 2024 et fin juillet 2024 : 76 patientes ont répondu à notre questionnaire et 23 ont réalisé le bilan biologique que nous avons prescrit.

Au total, 11 % des patientes ont consulté au moins une fois en néphrologie (au CHU ou en dehors) dont 32 patientes dans le groupe HELLP syndrome, 4 patientes dans le groupe PTT, 4 patientes dans le groupe MAT post HPP et 6 patientes dans le groupe « Autres ». 7 patientes ont une IRC à la fin du suivi dont 6 patientes dans le groupe HELLP syndrome. 4 de ces patientes avaient une IRC préexistante à la grossesse. Néanmoins, il faut noter que la dernière créatininémie disponible date de plus de 5 ans dans 52 % des cas. (Tableau 6) Au cours de notre étude, 12 patientes ont eu un dosage du rapport albuminurie sur créatininurie lors de la biologie de suivi que nous leur avons adressé, ce dosage était supérieur à 30 mg/g pour une patiente et normal pour les autres.

	Toutes (N=415)				
	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=8)
Délai médian entre le diagnostic de MAT et l'accouchement (jour)	1 [0-3]	1 [0-3]	16 [14-33,5]	0 [0-3]	3 [0-33]
Accouchement en urgence	164/415 (39,5%)	159/397 (40%)	1/4 (25%)	2/6 (33,3%)	2/8 (25%)
Cause maternelle	86/164 (52,4%)	85/159 (53,5%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)
Cause foetale	42/164 (25,6%)	40/159 (25,2%)	1/1 (100%)	0/2 (0%)	1/2 (50%)
Cause inconnue	36/128 (22%)	34/159 (21,4%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Césarienne	283/415 (57,3%)	277/397 (39,8%)	1/4 (25%)	3/6 (50%)	2/8 (25%)
Hémorragie du post partum	31/415 (7,5%)	25/397 (6,3%)	0/4 (0%)	6/6 (100%)	0/8 (0%)
Transfusion	67/415 (16,1%)	55/397 (13,8%)	4/4 (100%)	5/6 (83,3%)	3/8 (37,5%)
Dont culot globulaire	33/67 (49,2%)	27/55 (49,1%)	1/4 (25%)	4/5 (80%)	1/3 (33%)
Dont unités plaquettaires	19/67 (28,3%)	16/55 (29,1%)	0/4 (0%)	3/5 (60%)	0/3 (0%)
Dont plasma frais congelé	33/67 (49,2%)	21/55 (38,2%)	4/4 (100%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)
Nécessité d'amines dans la prise en charge	6/415 (1,4%)	5/397 (1,2%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)
Traitement par Eculizumab	6/415 (1,4%)	3/397 (0,75%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	2/8 (25%)
Traitement par échanges plasmatiques	10/415 (2,4%)	1/397 (0,2%)	2/4 (50%)	3/6 (50%)	4/8 (50%)
Traitement par Dialyse	9/415 (2,2%)	7/397 (1,8%)	0/4 (0%)	2/6 (33,3%)	0/8 (0%)

Tableau 5 - Caractéristiques foetales à l'accouchement.

	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=8)
Enfant Prématuré	295/415 (71,1%)	286/397 (72%)	4/4 (100%)	1/6 (16,7%)	4/8 (50%)
Terme médian (SA)	31 [28-33]	31 [28-33]	27 [19,5-35]	28	27,5 [20,5-33]
Retard de croissance intra utérin	114/415 (27,5%)	113/397 (28,4%)	1/4 (25%)	0/6 (0%)	0/8 (0%)
Poids médian (en grammes)	1450 [1040-2170]	1450 [1030-2170]	1/4 (25%)	1205 [1164-2602]	1880
Poids < 1 kg	81/415 (19,5%)	79/397 (19,8%)	1/4 (25%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)
Admission en réanimation néonatale	154/415 (37,1%)	153/397 (38,5%)	0/4 (0%)	1/6 (16,7%)	0/8 (0%)
Décédé	41/415 (9,9%)	37/397 (9,3%)	2/4 (50%)	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)

7 patientes ont une IRC à la fin du suivi (1,5%). Dans le groupe HELLP syndrome, 1 patiente a évolué vers l'IRCT, elle est actuellement dialysée sur une néphropathie lupique et 2 patientes avaient été transplantées avant la grossesse (Syndrome de Goodpasture ; Néphropathie à IgA) leurs fonctions rénales sont restées stables. Une patiente avec un diagnostic supposé de néphangiosclérose sur HTA sévère a développé une IRC (stade 4), une patiente avec un diagnostic supposé de néphropathie associée au SAPL a aggravé son IRC (stade 3b), une patiente avec un diagnostic confirmé de glomérulonéphrite à dépôts de C3 a développé une IRC (stade 3a). Dans le groupe « Autres » 1 patiente a été transplantée puis remise en dialyse après la grossesse sur une néphropathie diabétique. (Tableau 6)

Dans le groupe HELLP, 7 patientes ont eu une ponction biopsie rénale dans les suites de l'accouchement. Les diagnostics étaient variés : 2 néphropathies lupiques, 2 néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA, 1 hyalinose segmentaire et focale et 1 glomérulonéphrite à dépôts de C3. Dans les autres groupes, il n'y pas eu de biopsie rénale en dehors de la patiente avec la néphropathie diabétique du groupe « Autres ». (Tableau 6)

A la fin du suivi, 25,9 % des patientes présentent une HTA. 17 de ces patientes sont sous bloqueurs du système rénine angiotensine dont 14 pour l'HTA et 11 à visée anti-protéïnurique. (Tableau 6)

28,3 % de l'ensemble des patientes ont un suivi cardiologique. En terme de d'événements cardiovasculaires, 1 patiente a fait un infarctus du myocarde, 1 un accident vasculaire cérébral hémorragique, 1 une dissection carotidienne et 1 une péricardite. 5 patientes ont une cardiopathie au dernier suivi (2 valvulaires, 1 ischémique, 1 dilatée, 1 hypertensive), 2 patientes ont une hypertension artérielle pulmonaire et 7 patientes sont suivies pour des troubles du rythme (Tableau 6).

La date des dernières nouvelles remonte à plus de 5 ans pour 38,8 % des patientes. A notre connaissance, une seule patiente de notre recueil est décédée (néoplasie métastatique à distance de l'accouchement). (Tableau 6)

Lorsque nous prenons en compte les HELLP-HAS, on observait un pourcentage plus important d'HTA chronique et de suivi néphrologique. En revanche, on observait moins de suivi cardiologique. (Tableau 6 bis : Annexe 3)

6. Diagnosics étiologiques de l'épisode de MAT à posteriori.

Concernant l'enquête étiologique, le dosage du complément (C3, C4) n'a été demandé que chez 9,6 % des patientes. 3 patientes sur 40 avaient un C3 abaissées au diagnostic, il s'agissait exclusivement des patientes avec un HELLP syndrome, 6 patientes sur 40 avaient un C4 abaissés, il s'agissait majoritairement de patientes avec un HELLP syndrome ou avec une MAT post HPP. (Tableau 7)

La recherche d'anomalie fonctionnelle de la voie alterne du complément au laboratoire de l'hôpital Georges Pompidou a été réalisé chez 19 patientes dont 8 patientes avec un HELLP syndrome, 1 patiente avec un PTT, 4 patientes du groupe MAT post HPP et 6 du groupe « Autres ». (Tableau 7)

Des anomalies fonctionnelles de la voie alterne du complément ont été identifiées chez 2 patientes. Une patiente du groupe HELLP avait un anticorps anti facteur H et

Tableau 6 - Données de suivi ambulatoire après l'accouchement.					
	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=8)
Suivi néphrologique au CHU de Toulouse	41/415 (9,8%)	27/397 (6,8%)	4/4 (100%)	4/6 (66,7%)	6/8 (75%)
Suivi néphrologique en dehors du CHU	5/76 (6,6%)	5/75 (6,7%)			
Insuffisance rénale chronique connue à la fin du suivi	7/414 (1,7%)	6/396 (1,5%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)	1/8 (12,5%)
Dont mise en dialyse	2/7 (28,6%)	1/6 (16,7%)			1/1 (100%)
Dont transplantation rénale	3/7 (42,9%)	2/6 (33,3%)			1/1 (100%)
Hospitalisation pour IRA depuis l'accouchement	9/109 (8,3%)	9/102 (8,8%)	0/3 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)
Ponction biopsie rénale depuis l'accouchement	8/110 (7,2%)	7/102 (6,9%)	0/3 (0%)	0/1 (0%)	1/4 (25%)
HTA chronique depuis l'accouchement	29/112 (25,9%)	27/105 (25,7%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/4 (25%)
Nombre médian de traitement anti HTA	1 [1-2]	1 [1-2]			4
Traitement par bloqueur du SRAA	17/110 (15,5%)	15/104 (14,4%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/3 (33,3%)
Cause : protéinurie	11/17 (64,7%)	10/15 (66,7%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)
Cause : HTA	14/17 (82,4%)	12/15 (80%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)
Suivi cardiologique depuis l'accouchement	36/127 (28,3%)	32/117 (27,4%)	2/4 (50%)	0/2 (0%)	2/4 (50%)
Événement cardiovasculaire depuis l'accouchement	4/36 (11,1%)	4/32 (12,5%)	0/2 (0%)		0/1 (0%)
Dont Infarctus du myocarde	1/4 (25%)	1/4 (25%)			
Dont Dissection carotidienne	1/4 (25%)	1/4 (25%)			
Dont AVC hémorragique	1/4 (25%)	1/4 (25%)			
Dont Péricardite	1/4 (25%)	1/4 (25%)			
Date des dernières nouvelles > 5 ans	161/415 (38,8%)	153/397 (38,5%)	1/4 (25%)	4/6 (66,7%)	3/8 (37,5%)
Dernière créatinémie disponible > 5 ans	216/415 (52%)	208/397 (52,3%)	1/4 (25%)	4/6 (66,7%)	3/8 (37,5%)

Tableau 7 - Diagnostics étiologiques de l'épisode de MAT à posteriori					
	Toutes (N=415)	HELLP (N=397)	PTT (N=4)	MAT-HPP (N=6)	Autres (N=7)
C3 abaissé au diagnostic	3/40 (7,5%)	3/29 (10,3%)	0/1 (0%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)
C4 abaissé au diagnostic	6/40 (15%)	3/29 (10,3%)	1/2 (50%)	2/4 (50%)	0/5 (0%)
Recherche d'anomalie fonctionnelle de la VA du complément	19/415 (4,6%)	8/397 (2%)	1/4 (25%)	4/6 (66,7%)	6/8 (75%)
Dont anomalie fonctionnelle identifiée	2/19 (10,5%)	1/8 (12,5%)	1/1 (100%)	0/4 (0%)	0/6 (0%)
Recherche d'anomalie génétique de la VA du complément	8/19 (42%)	3/8 (37,5%)	0/1 (0%)	1/4 (25%)	4/6 (66,7%)
Dont anomalie génétique identifiée	1/8 (12,5%)	1/3 (33,3%)		0/1 (0%)	0/4 (0%)
Dosage ADAMTS13	25/415 (6%)	11/397 (2,7%)	4/4 (100%)	5/6 (83,3%)	5/8 (62,5%)
Dont ADAMTS13 < 10 %	4/25 (16%)	0/11 (0%)	4/4 (100%)	0/5 (0%)	0/6 (0%)
Dont déficit auto-immun	2/4 (50%)		2/4 (50%)		
Dont déficit génétique	2/4 (50%)		2/4 (50%)		
Anti phospholipides positifs	7/153 (4,6%)	6/139 (4,3%)	0/2 (0%)	0/5 (0%)	1/7 (14,2%)
Dont Anticoagulant circulant lupique	4/7 (57,1%)	3/6 (50%)			1/1 (100%)
Dont Anti B2GP1	7/7 (100%)	6/6 (100%)			1/1 (100%)
Dont Anti cardiolipines	6/7 (85,7%)	5/6 (83,3%)			1/1 (100%)

une patiente du groupe PTT avait en plus des anticorps type C3Nef et des anticorps anti facteur H positifs. (Tableau 7)

La recherche d'anomalie génétique de la voie alterne du complément a été réalisée chez 8 de ces 19 patientes (3 dans le groupe HELLP, 1 dans le groupe MAT post HPP et 4 dans le groupe « Autres ». Une anomalie génétique a été identifiée chez 1 patiente du groupe HELLP (délétions CFHR1 et 3). (Tableau 7)

En dehors du groupe PTT, 21 dosages d'ADAMTS13 ont été réalisés (11 dans le groupe HELLP, 5 dans le groupe MAT post HPP et 5 dans le groupe « Autres »). On remarque que 16 dosages sur 21 étaient effectués chez des patientes avec des plaquettes à moins de 50 G/l. 2 patientes du groupe HELLP syndrome avaient un résultat entre 10 et 20 % (sans recontrôle à distance), les autres dosages étaient strictement normaux. Dans le groupe PTT, 50 % des patientes avaient un déficit auto-immun et 50 % des patientes avaient un déficit génétique. (Tableau 7)

Par ailleurs, 7 patientes avaient des anticorps anti-phospholipides positifs (n=153 dosages) dont la patiente ayant présenté un CAPS obstétrical (groupe « Autres ») et 6 patientes dans le groupe HELLP syndrome. 3 patientes dans le groupe HELLP syndrome étaient triples positives (anticorps anti B2GP1, anti cardiolipides et anticoagulant circulant lupique positifs). (Tableau 7)

La recherche d'anomalie de la voie alterne du complément et le dosage de l'ADAMTS13 semblaient être réalisés plus souvent dans le groupe HELLP selon les critères HAS (12,9% et 19,4% respectivement) que dans le groupe de l'ensemble des HELLP. (Tableau 7 bis : Annexe 3)

V – DISCUSSION

1. Points forts et limites de l'étude

Il s'agit à notre connaissance de la première étude qui se soit intéressée spécifiquement aux différentes MAT du péri-partum. En effet, dans la quasi-totalité des études, les HELLP sont mélangées avec les patientes ayant des prééclampsies non compliquées et ils sont rarement comparés aux autres formes de MAT. Or il s'agit de patientes ayant des caractéristiques spécifiques avec une prise en charge précise et une morbi-mortalité potentiellement plus importante. Même si cette étude est monocentrique, nous avons pu inclure un grand nombre de patientes (n = 415), bien que cette cohorte ne soit pas parfaitement représentative de l'ensemble des patientes prises en charge pour une MAT en Occitanie, potentiellement moins graves en dehors du CHU.

Les points forts de cette étude sont également les dispositifs mis en place pour recenser les données de suivi au long cours :

- L'envoi d'une ordonnance pour la réalisation d'un bilan biologique récent à toutes les patientes ayant participé à l'étude, permettant ainsi d'avoir un maximum de renseignements sur le devenir au long cours de leur fonction rénale avec une participation à 1 mois de 6% avec un recueil qui est toujours en cours actuellement.

- L'envoi d'un questionnaire à toutes les patientes afin de répertorier les complications cardiovasculaires et rénales à long terme. Cela a permis d'actualiser les données bien à distance de la grossesse, permettant ainsi d'avoir une meilleure représentativité de ces patientes avec une participation actuelle de 18% à ces questionnaires.

Cependant, cette étude est rétrospective et de nombreuses données sont manquantes, notamment sur le suivi de grossesse avant l'épisode de MAT. De même, de nombreuses patientes ont été perdues de vue en post-partum, avec un manque de données sur le devenir à long terme.

Enfin, la période d'inclusion s'étendant sur plus de 16 ans, la prise en charge de ces patientes s'est nettement modifiée, expliquant la diversité des prises en charge, des bilans étiologiques réalisés et des thérapeutiques administrées, notamment avec l'utilisation de l'ECULIZUMAB et du CAPLACIZUMAB avec une population de ce fait hétérogène.

2. Comparaison des résultats aux données de la littérature

Le taux moyen d'IRA dans notre étude est de 34,7%. Dans la littérature on retrouve des résultats très variables (7,7 % ; 14,2 % ; 48%), une des explications à cela est l'utilisation de seuils de créatininémie différents pour définir l'IRA [28][33][51]. Le pourcentage de protéinurie significative au diagnostic était sensiblement identique aux données de la littérature pour les HELLP syndrome (84,6% contre 90,5%) [52].

Le taux de mortalité péri-partum dans notre étude était nul, alors qu'il était de 1,1 % dans cette étude chez les patientes ayant présenté un HELLP. L'étude en question a été réalisée dans les années 1990, avec une nette amélioration de la prise en charge de ces patientes depuis [33].

Dans cette autre étude comparant deux groupes de HELLP syndromes (critères complets ou incomplets) on retrouvait un taux significativement plus bas de plaquettes et un taux plus élevé de LDH, en revanche il n'y avait pas de différence retrouvée entre les 2 groupes concernant le taux d'hémoglobine contrairement à notre étude. Nos patientes HELLP-HAS avaient plus d'IRA que leurs patientes du groupe HELLP complet (54,8% contre 38,5%). Dans leur étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (HELLP complet et incomplet) concernant le taux d'IRA contrairement à la nôtre.

On notait une prématurité plus importante dans notre groupe de HELLP-HAS que dans leur groupe HELLP complet (67,5% contre 39,1%). Comme dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les caractéristiques fœtales (prématurité, RCIU) [53]. Certains de ces éléments plaident en faveur d'une sévérité plus importante chez les patientes ayant les critères complets de HELLP syndrome et cela pose la question de la nécessité d'une surveillance accrue à distance.

Concernant le devenir à long terme, il est difficile de trouver des données concernant les HELLP uniquement. Cependant, le taux d'IRC dans notre étude est plus important chez nos patientes avec HELLP syndrome que dans les études de grande

ampleur des patientes ayant fait une prééclampsie (1,5% contre 0,71%) avec un taux d'IRC de stade 4 ou 5 plus important également (33% contre 10%) [35][36]. Ce taux est probablement sous-estimé car dans plus de la moitié des cas, la dernière créatininémie disponible datait de plus de 5 ans dans notre étude et cela plaide pour un suivi encore plus systématique et au long cours des patientes ayant développé un HELLP syndrome dans les suites de leur prééclampsie.

A l'inverse, concernant le devenir à long terme sur le plan cardiovasculaire, nos patientes présentaient moins d'HTA chronique (26%) que les patientes ayant présenté une HTA gravidique ou une pré éclampsie (> 50%) [54][55]. Il est possible que nous sous estimions le taux d'HTA dans notre étude du fait du recueil de données par le biais d'un questionnaire envoyé aux patientes.

Dans ce travail, nous n'avons pas pris en compte l'impact psychosocial de la MAT du péri-partum sur la santé de nos patientes. Pourtant, des études rapportent un impact négatif de la pré-éclampsie sur la santé mentale et la qualité de vie en post partum. En effet, il est décrit des dépressions (44% à 6 mois d'une PE sévère) et des syndromes de stress post traumatique (8,6 % à 6 semaines d'une PE) qui persistent parfois plusieurs années après la grossesse et influencent le suivi médical de ces patientes avec un risque de perte de suivi. Ces événements sont plus fréquents lorsque la grossesse s'est compliquée d'une mort fœtale et d'une admission de l'enfant en réanimation ou en surveillance continue [56][57]. Nous pouvons donc imaginer qu'il en est de même pour les patientes ayant présenté une MAT du péri-partum et qu'il est nécessaire de dépister ces complications de manière systématique lors du suivi.

3. Incertitudes diagnostiques entre les différents types de MAT au cours de la grossesse

Il est parfois difficile de faire le diagnostic étiologique de la MAT au cours de la grossesse (SHU, PTT, HELLP ou MAT secondaire). Le HELLP syndrome est une complication de la pré éclampsie et il ne peut donc pas y avoir de HELLP sans pré éclampsie. Cependant, il est parfois difficile de faire la part des choses car le diagnostic de HELLP est souvent fait en même temps que le diagnostic de pré éclampsie (67% dans notre cohorte). Mais certaines atypies doivent faire reconsidérer le diagnostic de HELLP tels qu'une thrombopénie profonde ou la précocité de la MAT qui doivent faire évoquer particulièrement un PTT.

De plus, certaines étiologies peuvent se ressembler sur le plan clinique et phénotypique mais certains paramètres peuvent orienter le diagnostic :

- Le HELLP, le CAPS et le PTT peuvent se ressembler sur le plan neurologiques (confusion, convulsions, coma) mais le PTT et le CAPS se révèlent généralement plus précocement, en début ou milieu de grossesse.
- Le HELLP et le SHU peuvent avoir le même phénotype rénal aiguë mais le HELLP se résout en théorie spontanément à 48 heures de la délivrance ce qui n'est pas le cas dans le SHU atypique.

Il est donc nécessaire d'être systématique dans la démarche diagnostic à effectuer devant un tableau de MAT au cours de la grossesse. Des algorithmes décisionnels sont proposés pour simplifier et orienter la prise en charge et nous en avons

également créé un pour le service de gynécologie obstétrique du CHU de Toulouse (Annexes 4 et 6) [58][59].

En présence d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie, associées ou non à des atteintes d'organes, un bilan étiologique doit être envisagé (ADAMTS13, coproculture SHU, recherche d'anomalie de la voie alterne du complément, bilan immunologique et virologie, dosages vitaminiques). Ces dosages ne sont pas recommandés de manière systématique devant un HELLP syndrome en l'absence d'atypies mais doivent être réalisés au moindre doute dans les 48h du diagnostic de MAT.

On constate dans notre étude que ces dosages ont été très peu réalisés (6 % pour l'ADAMTS13, 4,6 % pour l'analyse fonctionnelle de la VA) alors que certains HELLP syndrome présentaient des atypies qui auraient nécessité de dédouaner toute autre cause de MAT. Il en est de même pour la génétique de la voie alterne du complément (réalisée chez 1,9% de nos patientes) alors le taux de mutation chez les patientes ayant eu une prééclampsie ou un HELLP syndrome n'est pas négligeable dans la littérature (14%) [60].

En revanche on constate que le dosage du ratio sFlt-1/PIGF est largement utilisé dans notre centre (50,8% des patientes entre 2017 et 2022).

Il est également parfois difficile de faire la part des choses entre une MAT dans un contexte d'hémorragie du post partum, de HELLP et de SHU atypique de révélation tardive. Dans certains cas, l'hémolyse induite par le HELLP syndrome ou la transfusion importante de culots globulaires lors d'une l'hémorragie du post partum sont responsables d'une libération importante d'hème qui active la C3 convertase. Ce phénomène auto-entretient la MAT parfois plus de 48 heures après l'accouchement et peut alors faire suspecter à tort un SHU atypique dont le diagnostic de certitude est long à obtenir [61].

Dans ces situations complexes où il est difficile de différencier un HELLP, une MAT post hémorragie de la délivrance ou un SHU atypique, une RCP « MAT et grossesse » a été mise en place au niveau national afin de guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patientes.

4. Perspectives de traitements des MAT du péripartum

Nous ne détaillerons pas ici la prise en charge et les traitements spécifiques du SHUa et du PTT que nous avons décrits en introduction. Cependant, l'utilisation des bloqueurs des inhibiteurs de la voie alterne du complément en dehors du SHU atypique peut être discutée dans certaines MAT du péri-partum, notamment dans les HELLP syndromes et les MAT post HPP. Les avancées dans les connaissances de ces maladies ont permis de découvrir que l'activation du complément est augmentée au cours de la grossesse compliquée de prééclampsie et/ou de HELLP syndrome indépendamment de la présence ou non d'une anomalie de la voie alterne du complément [62].

On retrouve dans deux études (HELLP et prééclampsie) des taux ex vivo significativement plus importants de dépôts de C5b9 à la surface des cellules endothéliales en comparaison du groupe contrôle. Ces taux sont également augmentés chez les patientes ayant un authentique SHU atypique. En revanche

chez les patients ayant une microangiopathie thrombotique en lien avec une HTA maligne ou une autre cause, ces taux sont semblables à ceux du groupe contrôle (Annexe 5) [63] .

Ces dépôts de C5b9 auraient pour effet de stimuler la production trophoblastique de sFlt-1 et leurs taux seraient significativement corrélés dans cette étude. D'autre part, il est possible que les concentrations anormales de facteurs anti angiogéniques favorisent sur l'endothélium gravidique le développement de lésions de MAT [64][65].

Par ailleurs, les molécules d'hème libérées lors du HELLP syndrome ou en cas de transfusion massive lors d'une hémorragie de la délivrance clive les multimères de Willebrand et se lie au C3 ce qui augmente l'activité de la C3 convertase et dégrade le glycocalyx de l'endothélium glomérulaire, induisant un emballement du système du complément pouvant faire persister le tableau de MAT biologique à plus de 48 heures de la délivrance sans pour autant être la conséquence d'un réel SHU atypique [61].

On peut donc s'interroger sur le bénéfice de l'utilisation d'un traitement inhibiteur du complément tel que l'ECULIZUMAB et le RAVULIZUMAB en une seule injection pour bloquer ces phénomènes si les stigmates de MAT persistent à distance de l'accouchement [13][66]. Néanmoins il n'existe à ce jour pas de consensus sur l'utilisation de ces traitements en dehors du SHU atypique et des études cliniques de plus grande ampleur sont nécessaires pour déterminer le bénéfice de cette thérapeutique. De même, leur utilisation en amont de l'accouchement a été également testée dans des situations de HELLP syndrome très précoce pour prolonger la grossesse de plusieurs jours et limiter les conséquences fœtales sans impacter le pronostic maternel. A ce jour, seul quelques cas de patientes traitées pendant la grossesse ont été rapportés dans la littérature, des études de plus grandes ampleurs sont là aussi nécessaires mais difficiles à réaliser (sécurité du médicament chez la femme enceinte, accouchement le plus souvent rapidement nécessaire chez ces patientes...) [60][67].

5. Perspectives d'améliorations dans la prise en charge des HELLP syndromes au CHU de Toulouse

Comme nous l'avons souligné dans ce travail les microangiopathies thrombotiques sont pourvoyeuses d'une morbidité importante. Il est nécessaire de réaliser un bilan étiologique précis pour établir un diagnostic de certitude et proposer une prise en charge et un suivi adapté en fonction de la cause de la MAT.

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patientes présentant une MAT du péri-partum, nous proposons donc à travers ce travail un algorithme de démarche diagnostic pour les patientes prises en charge au CHU de Toulouse (Annexe 6). Celui-ci indique les différents examens biologiques à réaliser en urgence en cas d'atypies afin d'éliminer certains diagnostics différentiels qui engagent le pronostic vital et quand faire appel à l'interne de garde de néphrologie pour envisager un transfert et une prise en charge spécifique.

Pour ce qui est du suivi, les recommandations françaises préconisent pour les grossesses compliquées d'une prééclampsie, une consultation de suivi par le gynécologues-obstétriciens entre 6 et 8 semaines après l'accouchement pour

contrôler entre autres la tension, la protéinurie et la fonction rénale [68]. On constate que le parcours des patientes à la suite d'une prééclampsie qu'elle soit compliquée d'un HELLP syndrome ou non est très différent en fonction des villes.

Au CHU de Toulouse un courrier est adressé aux médecins généralistes qu'elles doivent revoir à 1 mois pour que ces examens soient réalisés et que les traitements antihypertenseurs soient réévalués. Malheureusement certaines patientes n'ont pas de médecin généraliste, d'autres ne prendront pas le temps de le consulter et enfin en cas de positivité des examens, l'accès à un spécialiste est parfois compliqué et cela peut encore retarder la prise en charge. Il nous semble donc important de pouvoir optimiser le suivi de ces patientes afin de ne pas perdre de vue celles à risques de développer des maladies rénales et cardiovasculaires.

Une première alternative serait que les patientes du CHU de Toulouse soient systématiquement revues par un néphrologue après l'accouchement comme c'est le cas dans certains centres. Cette option n'est pas sans conséquence et alourdit considérablement la consultation des médecins concernés de par le nombre de patientes que cela représente.

Une autre alternative serait de délivrer à la sortie de la maternité un courrier pour réaliser un contrôle tensionnel chez le médecin généraliste comme c'est déjà le cas associé à une ordonnance pré rédigée pour réaliser un bilan biologique sanguin et urinaire (créatininémie, albuminémie, protéinurie, albuminurie) avant d'aller le voir.

Nous proposons donc de diviser les patientes en 2 catégories :

- Les patientes ayant fait une MAT péripartum (HELLP syndrome ou autre) ou ayant eu une prééclampsie compliquée d'IRA sans HELLP. Ces patientes seront revues entre 1 et 3 mois par le médecin traitant avec une biologie de contrôle et seront vues à 6 mois par le néphrologue. Ce rendez-vous sera l'occasion de compléter le bilan étiologique (immunologie, génétique...) si besoin et permettra d'anticiper et de préparer les éventuelles grossesses ultérieures. Le suivi sera ensuite guidé par le néphrologue.
- Les autres patientes ayant fait des prééclampsies non compliquées (pas de MAT, pas d'IRA) seront elles revues uniquement par le médecin traitant entre 1 et 3 mois avec la biologie de contrôle réalisée dans le même temps. Les bilans biologiques pourraient ensuite être recontrôlés tous les 2-3 ans. (Annexe 7)

6. Conclusion

Bien que les microangiopathies thrombotiques (MAT) du péri-partum soient rares, elles sont responsables d'une morbi-mortalité significative. Dans notre cohorte, au CHU de Toulouse, seule maternité de niveau 3 de la région, on recense principalement des cas de HELLP syndrome, avec une moyenne de 29 cas par an, contre seulement 1 cas par an pour les autres types de MAT.

Ces pathologies sont graves en raison de leurs conséquences immédiates maternelles (IRA : 36 %) et fœtales (mortalité fœtale : 10 % ; admission en réanimation 37 %), ainsi que leurs répercussions à distance. Malgré des données manquantes, le risque d'insuffisance rénale (IRC : 1,7 %) et de complications cardiovasculaires (HTA chronique : 26 %) sont loin d'être négligeables.

Le diagnostic de MAT doit être systématiquement envisagé devant toute anémie hémolytique et/ou thrombopénie survenant pendant la grossesse. Une enquête étiologique approfondie est nécessaire, grâce à une collaboration étroite entre les obstétriciens et les néphrologues afin d'adapter la prise en charge en fonction du type de MAT.

Enfin, un suivi néphrologique à long terme est indispensable pour identifier précocement les marqueurs de maladie rénale chronique et mettre en place des mesures de néphroprotection au vu du surrisque d'IRC dans cette population.

Peut être imprimé

Vu et permis d'imprimer
À Toulouse, le 03/09/24

La Présidente de l'Université Toulouse III Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation
Le Doyen - Directeur
Du Département Médecine, Maïeutique, et Paramédical
Professeur Thomas GEERAERTS

[Signature]

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
Médecine,
Maïeutique,
Paramédical

Pr Dominique CHAUEAU
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51
N° RPPS : 10000449693

VI- Bibliographie

- 1.P. Coppo, A. Veyradier, Microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement, Réanimation, Volume 14, Issue 7, 2005, Pages 594-603, ISSN 1624-0693.
- 2.Syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombotique thrombocytopénique, Eric Rondeau, Cours DIU maladies systémiques 2018.
- 3.<https://www.orpha.net/fr/disease> : Purpura thrombotique thrombocytopénique.
4. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, Stepanian A, Delmas Y, Rondeau E, Bezieau S, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012 ;119(24):5888-97.
- 5.<https://www.fhu-prema.org/enseignement/mooc-ete-learning/mooc-pre-eclampsie/> :MOOC Prééclampsie en ligne.
- 6.Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, Whitehead C, Hyett J, da Silva Costa F, Nicolaidis K, Menkhorst E. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 ;9(1):8.
- 7.Loïc Sentilhes, Thomas Schmitz, Chloé Arthuis, Tiphaine Barjat, Paul Berveiller, Céline Camilleri, Alizée Froeliger, Charles Garabedian, Paul Guerby, Diane Korb, Edouard Lecarpentier, Aurélien Mattuizzi, Jeanne Sibiude, Marie-Victoire Sénat, Vassilis Tsatsaris, La pré-éclampsie : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français, *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* , Volume 52, Issue 1, 2024, Pages 3-44, ISSN 2468-7189.
- 8.Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitrașcu MC, Mehedințu C, Șandru F, Petca RC, Rotar IC. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina (Kaunas)*. 2022 ;58(2):326.
- 9.Henri Boulanger, Guillaume Lefèvre, Salima Ahriz Saksi, Jedjiga Achiche, Sophie Bailleul, Dieudonné Ekoukou, Dominique Drouin, Corinne Sault, Nicolas Stawiariski, Emmanuel Dupuis,Intérêts potentiels des facteurs angiogéniques placentaires comme biomarqueurs dans la pré-éclampsie pour le clinicien,*Néphrologie & Thérapeutique*,Volume 15, Issue 6, 2019, Pages 413-429, ISSN 1769-7255.
- 10.ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician– Gynecologists NUMBER 222 (Replaces Practice Bulletin No. 202, December 2018).
- 11.Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère 2020. RFE Commune SFAR-CNGOF, Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Collège National des Gynécologues et obstétriciens Français (CGNOF).
- 12.Recommandations 2015 : Grossesse / HTA / Prééclampsie, de la société française d'HTA (SFHTA) en collaboration avec le CNGOF.
- 13.Kaufeld JK, Kühne L, Schönermarck U, Bräsen JH, von Kaisenberg C, Beck BB, Erger F, Bergmann C, von Bergwelt-Baildon ANKE, Brinkkötter PT, Völker LA, Menne J. Features of Postpartum Hemorrhage-Associated Thrombotic Microangiopathy and Role of Short-Term Complement Inhibition. *Kidney Int Rep*. 2024 ;9(4):919-928.
- 14.McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher*. 2001;16(4):202-9.
- 15.Oliveira N, Poon LC, Nicolaidis KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenat Diagn*. 2016 ;36(1):29-33.
- 16.Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):98-104.
- 17.Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, Poullin P, de Maistre E, Provôt F, Delmas Y, Perez P, Benhamou Y, Stepanian A, Coppo P, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. 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 ;3(5):e237-45.
- 18.Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, Al-Dakkak I, Miller B, Rondeau E. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol.* 2021 ;34(5):1581-1590.
- 19.Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010 ;21(5):859-67.
- 20.Bruehl A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, Provôt F, Brocklebank V, Mele C, Remuzzi G, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 ;12(8):1237-1247.
- 21.Kurzhausen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, Rabb H. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. *J Nephrol.* 2020 ;33(6):1171-1187.
- 22.Fakhouri F, Verceel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 ;7(12):2100-6.
- 23.Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, Shennan AH, Bramham K. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes. *Hypertension.* 2019 ;74(5):1144-1151.
- 24.Jonard, M., Decambon, M., & Jourdain, M. (2013). Insuffisance rénale aiguë et prééclampsie. *Médecine Intensive Réanimation*, 22(4), 373–381.
- 25.Atlas de pathologie rénale, Laure-Hélène Noël, Flammarion.
- 26.Novotny S, Lee-Plenty N, Wallace K, Kassahun-Yimer W, Jayaram A, Bofill JA, Martin JN Jr. Acute kidney injury associated with preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Pregnancy Hypertens.* 2020 ;19:94-99.
- 27.Huang C, Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol.* 2017 ;18(1):146.
- 28.Ye W, Shu H, Yu Y, Li H, Chen L, Liu J, Li XM. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2019 ;51(7):1199-1206.
- 29.Ye W, Shu H, Wen Y, Ye W, Li H, Qin Y, Chen L, Li X. Renal histopathology of prolonged acute kidney injury in HELLP syndrome: a case series and literature review. *Int Urol Nephrol.* 2019 ; 51(6):987-994.
- 30.Fila M. et al, *Réalités pédiatriques #185 Mars/Avril 2014. Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhée de l'enfant.*
- 31.Little DJ, Mathias LM, Page EE, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, George JN. Long-term Kidney Outcomes in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Kidney Int Rep.* 2017 Jun 21;2(6):1088-1095.
- 32.Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 7e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2016-2018.
- 33.Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993 ;169(4):1000-6.
- 34.Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, Clark A, Creagh D, Rayment R, McDonald V, Roy A, Evans G, McGuckin S, Ni Ainle F, Maclean R, Lester W, Nash M, Scott R, O'Brien P; collaborators of the UK TTP Registry. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014 ; 124(2):211-9.

35. Goetz, M., Müller, M., Gutsfeld, R. et al. Une analyse des données observationnelles sur le risque de maladie rénale chronique maternelle après un accouchement prématuré et une prééclampsie. *Sci Rep* 11, 12596 (2021).
36. Khashan AS, Evans M, Kublickas M, McCarthy FP, Kenny LC, Stenvinkel P, Fitzgerald T, Kublickiene K. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2019 ;16(7):e1002875.
37. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008 ;359(8):800-9.
38. Sehoon Park, Kyung Don Yoo, Joong Shin Park, Joon-Seok Hong, Seungdon Baek, Su-Kil Park, Ho Jun Chin, Ki Young Na, Yunhee Choi, Dong Ki Kim, Kook-Hwan Oh, Kwon Wook Joo, Yon Su Kim, Hajeong Lee, Pregnancy in women with immunoglobulin A nephropathy: are obstetrical complications associated with renal prognosis?, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue 3, 2018, Pages 459–465.
39. Lopes van Balen VA, Spaan JJ, Cornelis T, Spaanderman MEA. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. *J Nephrol*. 2017 ;30(3):403-409.
40. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008 ;156(5):918-30.
41. Vikse BE, Hallan S, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM. Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified kidney disease to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 ;25(10):3289-96.
42. Wang L, Tang D, Zhao H, Lian M. Evaluation of Risk and Prognosis Factors of Acute Kidney Injury in Patients With HELLP Syndrome During Pregnancy. *Front Physiol*. 2021 ;12:650826.
43. <https://www.filiereorkid.com> : syndrome hémolytique et urémique atypique
44. Little DJ, Mathias LM, Page EE, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, George JN. Long-term Kidney Outcomes in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Kidney Int Rep*. 2017 ;2(6):1088-1095.
45. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 1;318(6):F1315-F1326.
46. Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, Hall DR, Seed PT, Chappell LC, Shennan AH, Bramham K. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes. *Hypertension*. 2019 ;74(5):1144-1151.
47. Mann JI, Doll R, Thorogood M, Vessey MP, Waters WE. Risk factors for myocardial infarction in young women. *Br J Prev Soc Med*. 1976 ;30(2):94-100.
48. Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, Cole JW, Wozniak MA, Stern BJ, Giles WH, Kittner SJ. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 2006 ;37(4):1055-9.
49. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014 ;10(3):174-80.
50. Upreti H, Kasmani J, Dane K, Braunstein EM, Streiff MB, Shanbhag S, Moliterno AR, Sperati CJ, Gottesman RF, Brodsky RA, Kickler TS, Chaturvedi S. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood*. 2019 ;134(13):1037-1045.
51. Liu Q, Ling GJ, Zhang SQ, Zhai WQ, Chen YJ. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 ;20(1):657.
52. Abraham KA, Connolly G, Farrell J, Walshe JJ. The HELLP syndrome, a prospective study. *Ren Fail*. 2001 ;23(5):705-13.

53. Mamouni N, Bougern H, Derkaoui A, Bendahou K, Fakir S, Bouchikhi C, Chaara H, Banani A, Melhouf MA. Le HELLP syndrome: à propos de 61 cas et revue de la littérature [HELLP syndrome: report of 61 cases and literature review]. *Pan Afr Med J*. 2012;11:30. French. Epub 2012.
54. Florine Vampouille, Prévalence, étiologies et facteurs prédictifs d'une hypertension artérielle persistante dans le post-partum après une pré-éclampsie ou une HTA gravidique, *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, Volume 47, Supplément, 2022, Pages S41-S42.
55. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, Mosley TH Jr, Wiste HJ, Turner ST. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens*. 2010 ;28(4):826-33.
56. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Bangma M, Darlington AS, Visser W, Duvekot JJ, Habbema JD, Steegers EA, Raat H. Postpartum depression after mild and severe reeclampsia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 ;20(10):1535-42.
57. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Visser W, Duvekot JJ, Habbema JD, Steegers EA, Raat H. Symptoms of post-traumatic stress after preeclampsia. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011 Sep;32(3):126-34.
58. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, Paizis K, Kavanagh D, Pène F, Quezada S, Hertig A, Kissling S, O'Brien P, Delmas Y, Alberio L, Winer N, Veyradier A, Cataland S, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Remuzzi G, Tsatsaris V. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020 ;136(19):2103-2117.
59. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:29-34. d
60. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 ;226(2S):S1059-S1070.
61. Meibody F, Jamme M, Tsatsaris V, Provot F, Lambert J, Frémeaux-Bacchi V, Ducloy-Bouthors AS, Jourdain M, Delmas Y, Perez P, Darmian J, Wynckel A, Rebibou JM, Coppo P, Rafat C, Rondeau E, Frimat L, Hertig A. Post-partum acute kidney injury: sorting placental and non-placental thrombotic microangiopathies using the trajectory of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 ;35(9):1538-1546.
62. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy*. 2014;2014:910751.
63. Palomo M, Blasco M, Molina P, Lozano M, Praga M, Torramade-Moix S, Martinez-Sanchez J, Cid J, Escolar G, Carreras E, Paules C, Crispi F, Quintana LF, Poch E, Rodas L, Goma E, Morelle J, Espinosa M, Morales E, Avila A, Cabello V, Ariceta G, Chocron S, Manrique J, Barros X, Martin N, Huerta A, Fraga-Rodriguez GM, Cao M, Martin M, Romera AM, Moreso F, Manonelles A, Gratacos E, Pereira A, Campistol JM, Diaz-Ricart M. Complement Activation and Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 ;14(12):1719-1732. .
64. Timmermans SAMEG, Damoiseaux JGMC, Werion A, Reutelingsperger CP, Morelle J, van Paassen P. Functional and Genetic Landscape of Complement Dysregulation Along the Spectrum of Thrombotic Microangiopathy and its Potential Implications on Clinical Outcomes. *Kidney Int Rep*. 2021 ;6(4):1099-1109.
65. Yonekura Collier AR, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin EV, Karumanchi SA. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019 ;38(3):193-199.
66. Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V, La Manna G, Denker A, Liu P, Vinogradova M, Yoon SS, Praga M. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC Nephrol*. 2021 ;22(1):5.
67. Crovetto F, Borsa N, Acaia B, Nishimura C, Frees K, Smith RJ, Peyvandi F, Palla R, Cugno M, Tedeschi S, Castorina P, Somigliana E, Ardissino G, Fedele L. The genetics of the alternative pathway

of complement in the pathogenesis of HELLP syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 ; 25(11):2322-5.

68. GNGOF 2015. Recommandations pour la pratique clinique : Post Partum.

VII - Annexes

Annexe 1. Questionnaire envoyé aux patientes.

1. Avez-vous déjà consulté un néphrologue (spécialiste des reins) :

Oui / Non / Je ne sais pas

Autre :

Si oui dans quel centre de néphrologie :

2. Avez-vous une insuffisance rénale :

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, depuis quelle année :

3. Avez-vous déjà été hospitalisée pour un problème d'insuffisance rénale ?

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, en quelle année

4. Avez-vous déjà eu une biopsie rénale ?

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, quand ?

5. Êtes-vous actuellement dialysée ?

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, depuis quelle année ?

6. Avez-vous été dialysée par le passé ?

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, en quelle année ?

Si oui, combien de temps (en mois) ?

7. Avez-vous de l'hypertension artérielle ?

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, depuis quelle année :

Si oui, quels médicaments prenez-vous actuellement :

8. Êtes-vous suivie par un cardiologue ?

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, pour quel problème spécifique :

9. Avez-vous déjà présenté ces problèmes cardio-vasculaires ?

Infarctus : Oui / Non / Je ne sais pas

Insuffisance cardiaque : Oui / Non / Je ne sais pas

Accident vasculaire cérébral : Oui / Non / Je ne sais pas

Phlébite : Oui / Non / Je ne sais pas

10. Avez-vous un diabète :

Oui / Non / Je ne sais pas

Si oui, recevez-vous de l'insuline ?

11. Afin d'analyser ces données, merci de nous transmettre vos :

La première lettre de votre NOM :

La première de votre PRENOM :

Le mois et l'année de votre naissance :

Annexe 2. Tableaux de résultats 1 bis, 2 bis.

Tableau 1 bis - Caractéristiques maternelles avant la grossesse.		
	HELLP (N=397)	HELLP selon HAS (N=31)
Age médian (ans)	32,5 [28-35]	29 [28-34]
Obésité (IMC > 30)	20/397 (5,0%)	0/31 (0%)
Primigestité	174/397 (43,8%)	18/31 (58%)
Primiparité	235/397 (59,2%)	23/31 (74%)
Procréation médicalement assistée	23/397 (5,8%)	2/31 (6,4%)
Grossesse multiples	40/397 (10,1%)	2/31 (6,4%)
Antécédent d'HTA gravidique	4/397 (1%)	0/31 (0%)
Antécédent de pré éclampsie	18/397 (4,5%)	2/31 (6,4%)
Dysthyroïdie	29/397 (7,3%)	3/31 (9,6%)
HTA connue	25/397 (6,2%)	0/31 (0%)
Diabète connue	5/397 (1,2%)	1/31 (3,2%)
Maladie rénale chronique connue	6/397 (1,5%)	0/31 (0%)
Dont MRC stade 1 et 2	3/6 (50%)	
Dont MRC stade 3	3/6 (50%)	
Dont MRC stade 4 et 5	0/6 (0%)	
Malformation rénale et urologique connue	4/397 (1%)	0/31 (0%)

Tableau 2 bis - Données de suivi ambulatoire de la grossesse.		
	HELLP (N=397)	HELLP selon HAS (N=31)
Prescription d'aspirine en début de grossesse	25/397 (6,2%)	3/31 (9,6%)
Diabète gestationnel au cours du suivi de la grossesse actuelle	33/397 (8,3%)	3/31 (9,6%)
Dont diabète gestationnel précoce < 24 SA	5/33 (15,1%)	0/3 (0%)
HTA gravidique au cours du suivi de la grossesse actuelle	72/397 (18,1%)	9/31 (29%)
Dont HTA gravidique précoce < 34 SA	50/72 (69,4%)	7/9 (77,7%)
Protéinurie > 0,3 g/g au cours du suivi de la grossesse actuelle	51/397 (12,8%)	5/31 (16,1%)
Ratio Sflt1/PLGF réalisé au cours de la grossesse	90/397 (22,6%)	3/31 (9,6%)
Dont Ratio Sflt1/PLGF > 85	89/90 (98,9%)	3/3 (100%)
Dont Ratio > 85 avant 34 SA	81/90 (90%)	3/3 (100%)
Prééclampsie au cours de la grossesse	397/397 (100%)	31/31 (100%)
Dont Pré éclampsie précoce < 34 SA	220/397 (55,4%)	21/31 (67,7%)
Diagnostic de PE au diagnostic de MAT ou dans les 48h précédentes	267/397 (67,2%)	26/31 (83,8%)

Annexe 3. Tableaux résultats 5 bis, 6 bis et 7 bis.

	HELLP (N=397)	HELLP selon HAS (N=31)
Enfant Prématuro	286/397 (72%)	21/31 (67,7%)
Terme médian (SA)	31 [28-33]	32 [30-35]
Retard de croissance intra utérin	113/397 (28,4%)	7/31 (22,5%)
Admission en réanimation néonatale	153/397 (38,5%)	11/31 (35,4%)
Décédé	37/397 (9,3%)	3/31 (9,6%)

	HELLP (N=397)	HELLP selon HAS (N=31)
Suivi néphrologique au CHU de Toulouse	27/397 (6,8%)	7/31 (22,6%)
Suivi néphrologique en dehors du CHU	5/73 (6,8%)	2/31 (6,5%)
Insuffisance rénale chronique connue à la fin du suivi	6/396 (1,5%)	0/30 (0%)
Hospitalisation pour IRA depuis l'accouchement	9/102 (8,8%)	0/8 (0%)
Ponction biopsie rénale depuis l'accouchement	7/102 (6,9%)	1/9 (11,1%)
HTA chronique depuis l'accouchement	27/105 (25,7%)	3/8 (37,5%)
Suivi cardiologique depuis l'accouchement	31/114 (27,2%)	1/10 (10%)
Événement cardiovasculaire depuis l'accouchement	4/32 (12,5%)	0/1 (0%)
Dont Infarctus du myocarde	1/4 (25%)	
Dont Dissection carotidienne	1/4 (25%)	
Dont AVC hémorragique	1/4 (25%)	
Dont Péricardite	1/4 (25%)	

	HELLP (N=397)	HELLP selon HAS (N=31)
C3 abaissé au diagnostic	3/29 (10,3%)	0/9 (0%)
C4 abaissé au diagnostic	3/29 (10,3%)	0/9 (0%)
Recherche d'anomalie fonctionnelle de la VA du complément	8/397 (2%)	4/31 (12,9%)
Dont anomalie fonctionnelle identifiée	1/8 (12,5%)	1/4 (25%)
Recherche d'anomalie génétique de la VA du complément	3/397 (0,7%)	2/31 (6,4%)
Dont anomalie génétique identifiée	1/3 (33,3%)	1/2 (50%)
Dosage ADAMTS13	11/397 (2,7%)	6/31 (19,4%)
Dont ADAMTS13 < 10 %	0/11 (0%)	0/6 (0%)
Dont déficit auto-immun		
Dont déficit génétique		
Anti phospholipides positifs	6/139 (4,3%)	1/31 (3,2%)
Dont Anticoagulant circulant lupique	3/6 (50%)	0/1 (0%)
Dont Anti B2GP1	6/6 (100%)	1/1 (100%)
Dont Anti cardiolipines	5/6 (83,3%)	1/1 (100%)

Annexe 4. Algorithmes de diagnostic proposés dans des articles devant une MAT du péri-partum [58][59].

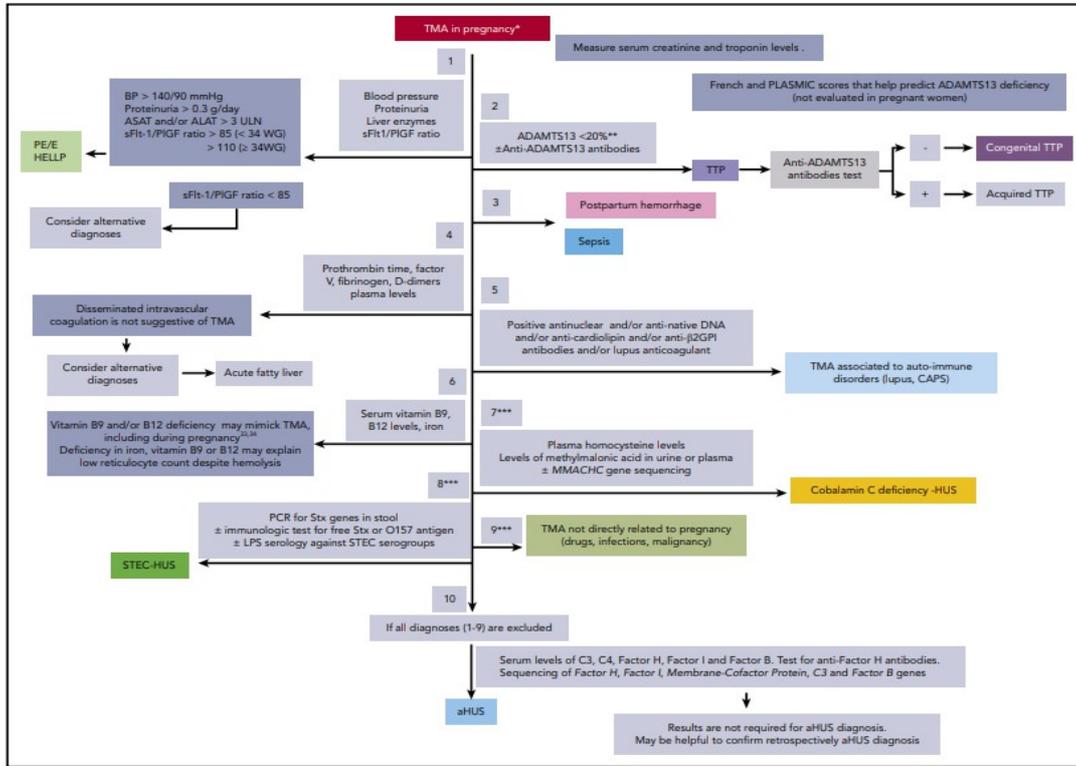


Figure 2. Algorithm for the initial biological workup in women with TMA occurring during pregnancy and the postpartum. Different causes of pregnancy-associated TMA are to be ruled in or out (from top to bottom) before the diagnosis of atypical HUS is made. The most likely diagnoses are shown in full colored rectangles. *TMA in pregnancy is diagnosed based on the presence of a platelet count $< 100 \times 10^9/L$, a hemoglobin level < 10 g/dL, LDH > 1.5 upper limit of normal, undetectable serum haptoglobin, negative direct erythrocyte antiglobulin test, and (1) the presence of schizocytes on blood smear or (2) TMA features in kidney biopsy. **Cutoff proposed by the working group. May vary according to the diagnostic assay used in each expert laboratory. ***These steps are optional and are performed on a case-by-case basis. ALAT, alanine aminotransferase; ASAT, aspartate aminotransferase; BP, blood pressure; GPI, glycoprotein I; HELLP, hemolysis elevated liver enzymes and low platelet count; PIGF, placental growth factor; PE/E, preeclampsia/eclampsia; sFlt1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; Stx, Shiga toxin; ULN, upper limit of normal; WG, weeks of gestation.

M. Gupta et al.

Pregnancy Hypertension 12 (2018) 29–34

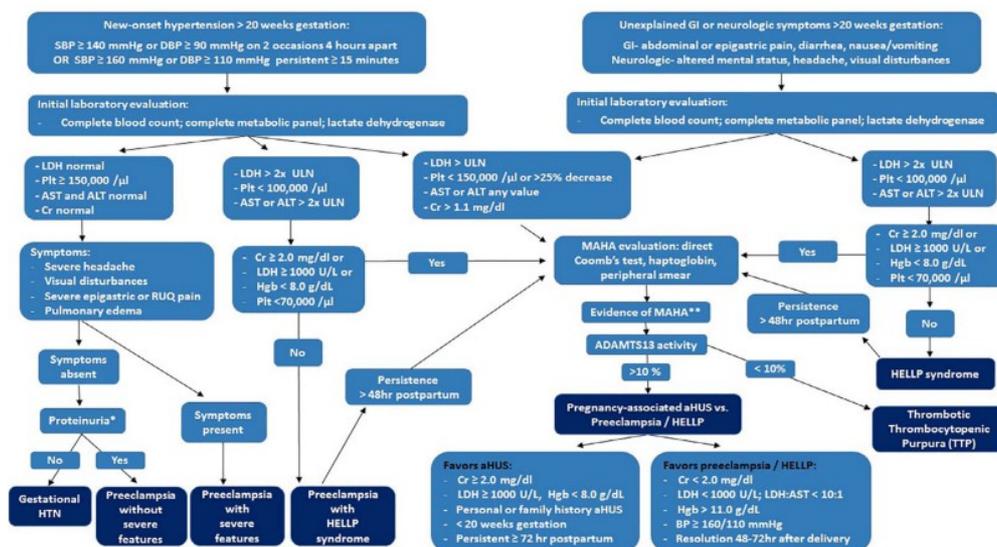


Fig. 1. Diagnostic algorithm for thrombotic microangiopathy of pregnancy. *Proteinuria: 24 h urine protein ≥ 300 mg/dl or urine protein/creatinine ratio ≥ 0.3 mg/mg. **Evidence of MAHA: negative direct coombs, haptoglobin $<$ lower limit of normal, or peripheral smear with schistocytes. ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; Cr, creatinine; Hgb, hemoglobin; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome; HTN, hypertension; LDH, lactate dehydrogenase; MAHA, microangiopathic hemolytic anemia; Plt, platelet; ULN, upper limit of normal.

Annexe 5. Augmentation du C5b9 à la surface des cellules endothéliales des patientes avec une prééclampsie ou un HELLP syndrome [63].

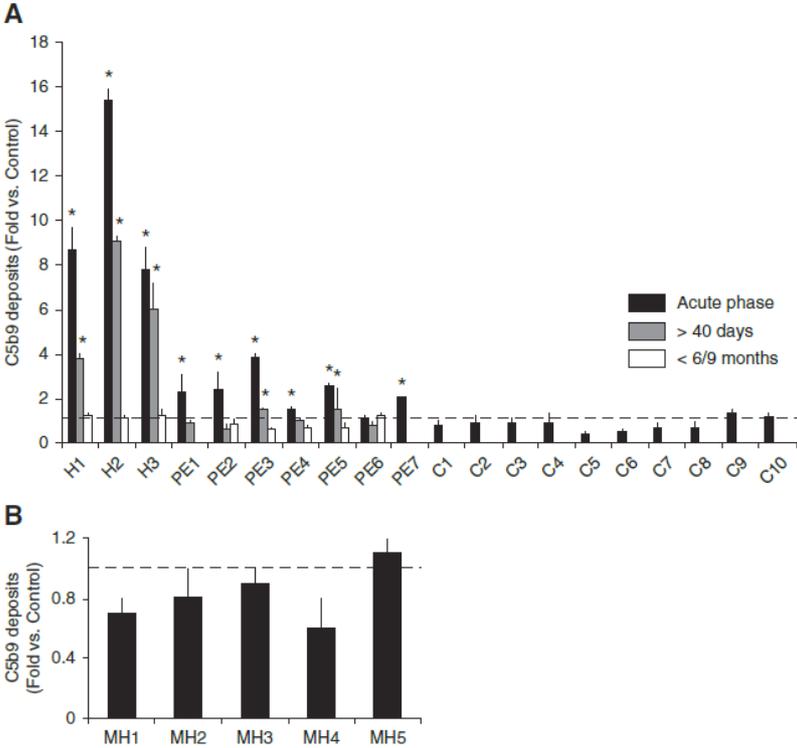
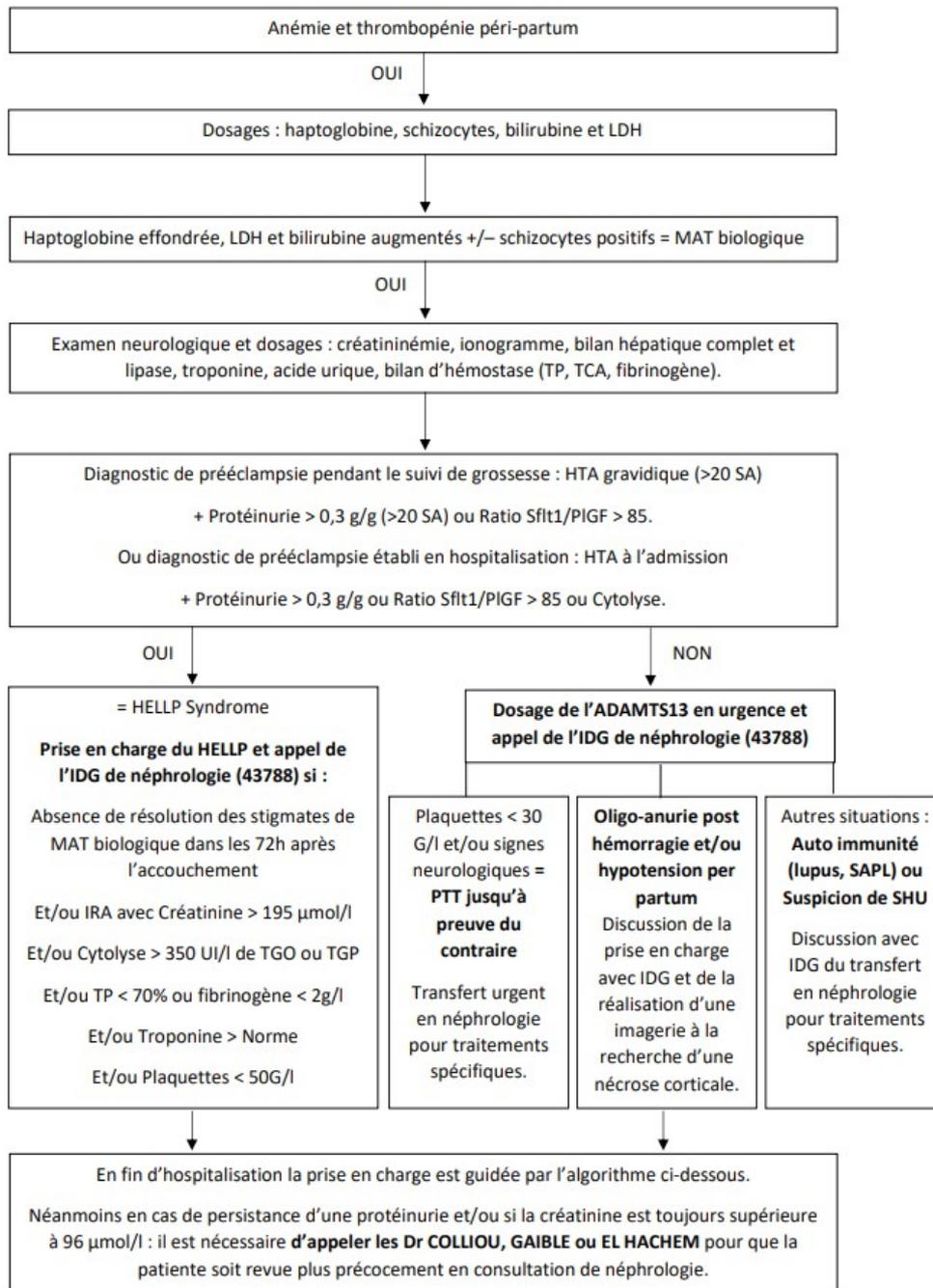


Figure 3. | Activated plasma from patients with HELLP syndrome and preeclampsia at onset induced an increase C5b-9 deposition on endothelial cells. (A) Quantification of C5b-9 deposits on endothelial cells show that three HELLP syndrome patients (H1 to H3) showed marked complement activation in the acute phase (black bars) that was still increased after 40 days (gray bars), and normalized after 6–9 months (white bars). All except one patient with preeclampsia (PE) also showed increased complement activation in the acute phase, but only two were still positive after 40 days. All patients with preeclampsia analyzed had normal complement activity after 6–9 months. Ten healthy pregnant women were also analyzed (C1 to C10), obtaining normal C5b-9 deposits. The dotted line represents control values. * $P < 0.05$ represents values statistically higher than control samples. Statistical analysis was performed with raw data using the *t* test for paired samples. (B) Bar diagrams show results from C5b-9 deposition induced by activated plasma from five patients with malignant hypertension (MH1 to MH5). All patients in the acute phase showed normal complement activity, represented by the dotted line. Statistical analysis was performed with raw data using the *t* test for paired samples.

Annexe 6. Algorithme de diagnostic et de prise en charge proposé au service de gynécologie-obstétrique du CHU de Toulouse devant une MAT du péri-partum.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTES AVEC UNE MAT DU PERI-PARTUM



Annexe 7. Proposition de prise en charge à la sortie du service de gynécologie-obstétrique du CHU de Toulouse à la suite d'une MAT du péri-partum.

SUIVI DES PATIENTES AYANT FAIT UNE PREECLAMPSIE A LA SORTIE D'HOSPITALISATION

Pour toutes MAT du péri partum (dont les HELLP) et les prééclampsies compliquées d'une IRA

- Donner la lettre d'information dédiée aux patientes.
 - Donner l'ordonnance pré rédigée pour réaliser un bilan de contrôle entre 1 et 3 mois de l'accouchement à envoyer au néphrologue qui verra la patiente en consultation et au médecin généraliste.
 - Conseiller en notant dans le courrier de sortie de prendre rendez vous avec son médecin généraliste entre 1 et 3 mois de l'accouchement pour mesurer la pression artérielle et discuter des résultats biologiques.
 - Donner un rendez vous en néphrologie à 3 à 6 mois.
- Prise de rendez vous au secrétariat de néphrologie de l'hôpital Rangueil avec le Dr Éloïse COLLIUO (05-61-32-26-71)**
- ou**
- Prise de rendez vous au secrétariat de néphrologie de l'hôpital Larrey avec le Dr Clotilde GAIBLE ou Dr Hélène EL HACHEM. (05-67-77-18-88)**

Pour les autres prééclampsie (non compliquée, sans IRA et sans HELLP)

- Donner la lettre d'information dédiée aux patientes.
- Donner l'ordonnance pré rédigée pour réaliser un bilan de contrôle entre 1 et 3 mois de l'accouchement à envoyer au médecin généraliste.
- Conseiller en notant dans le courrier de sortie de prendre rendez vous avec son médecin généraliste entre 1 et 3 mois de l'accouchement pour mesurer la pression artérielle et discuter des résultats biologiques.
- Conseiller en notant dans le courrier de sortie de réaliser une biologie identique à la première tous les 3 ans à adresser au médecin généraliste.

Annexe 8. Exemple de lettres destinées aux patientes à la sortie de la maternité (2 exemples en fonction de la gravité).



Madame,

Lors d'une de votre grossesse, vous avez été **prise en charge au CHU de Toulouse pour une prééclampsie compliquée d'une insuffisance rénale aiguë ou une microangiopathie thrombotique (HELLP syndrome ou autre)**. Selon les données épidémiologiques, il semblerait exister à distance de ces épisodes un risque accru d'hypertension artérielle persistante mais aussi de séquelles rénales ainsi que des risques de complications cardiovasculaires à long terme (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébraux...). Ces séquelles peuvent être facilement identifiées à l'aide d'une simple prise de sang et d'une analyse d'urines. Le suivi que nous vous proposons avec la participation de votre médecin traitant pourra éventuellement permettre d'identifier précocement une maladie rénale asymptomatique ou une hypertension artérielle et de débiter une prise en charge adaptée.

Nous vous recommandons une prise en charge en 3 étapes :

1. Une ordonnance de bilan biologique vous sera donnée à la sortie de la maternité pour que vous puissiez réaliser une prise de sang et une analyse urinaire entre 1 et 3 mois après l'accouchement. Ces résultats devront être faxés au médecin généraliste et au médecin néphrologue qui vous recevra en consultation (nom indiqué sur l'ordonnance).

2. Vous devrez ensuite prendre rendez-vous avec votre médecin généraliste entre 1 et 3 mois de l'accouchement pour discuter des résultats de ces analyses et réaliser un contrôle de la pression artérielle au cabinet.

Votre médecin généraliste pourra contacter si besoin le secrétariat du Dr COLLIOU au 05 61 32 26 71.

3. Vous serez ensuite vue en consultation de néphrologie au CHU de Toulouse entre 3 et 6 mois de l'accouchement pour discuter la nécessité d'un suivi ultérieur et de la conduite à tenir en cas de grossesse future. Le rendez-vous vous sera donné lors de votre sortie de la maternité.

L'équipe de la maternité Paule de Viguier et l'équipe de Néphrologie du CHU de Toulouse (secrétariat du Dr COLLIOU au 05 61 32 26 71 ou secrétariat des Dr GAIBLE et EL HACHEM : 05 67 77 18 88 ou 05 67 77 90 83) restent à votre disposition en cas de questions concernant votre prise en charge.



Madame,

Lors d'une de votre grossesse, vous avez été **prise en charge au CHU de Toulouse pour une prééclampsie non compliquée**. Selon les données épidémiologiques, il semblerait exister à distance de ces épisodes un risque accru d'hypertension artérielle persistante mais

aussi de séquelles rénales ainsi que des risques de complications cardiovasculaires à long terme (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébraux...). Ces séquelles peuvent être facilement identifiées à l'aide d'une simple prise de sang et d'une analyse d'urines. Le suivi que nous vous proposons avec la participation de votre médecin traitant pourra éventuellement permettre d'identifier précocement une maladie rénale asymptomatique ou une hypertension artérielle et de débiter une prise en charge adaptée.

Nous vous recommandons une prise en charge en 3 étapes :

1. Une ordonnance de bilan biologique vous sera donnée à la sortie de la maternité pour que vous puissiez réaliser une prise de sang et une analyse urinaire entre 1 et 3 mois après l'accouchement. Ces résultats devront être faxés au médecin généraliste.
2. Vous devrez ensuite prendre rendez-vous avec votre médecin généraliste entre 1 et 3 mois après l'accouchement pour discuter des résultats de ces analyses et réaliser un contrôle de la pression artérielle au cabinet. Votre médecin généraliste pourra contacter si besoin le secrétariat du Dr COLLIOU au 05 61 32 26 71.
3. Nous vous recommandons ensuite à vous et votre médecin généraliste de réitérer ce bilan sanguin et urinaire tous les 2 à 3 ans. Votre médecin généraliste pourra également nous contacter s'il identifie des anomalies sur ces analyses.

L'équipe de la maternité Paule de Viguier et l'équipe de Néphrologie du CHU de Toulouse (secrétariat du Dr COLLIOU au 05 61 32 26 71 ou secrétariat des Dr GAIBLE et EL HACHEM : 05 67 77 18 88 ou 05 67 77 90 83) restent à votre disposition en cas de questions concernant votre prise en charge.

Microangiopathies thrombotiques du péri-partum : épidémiologie et impact sur la fonction rénale.

*RESUME EN FRANÇAIS : **Introduction** : Les microangiopathies thrombotiques (MAT) au cours de la grossesse sont rares mais à haut risque de morbi-mortalité. La première cause chez la femme enceinte est le HELLP syndrome (0,6 % des grossesses) compliquant une prééclampsie, les autres causes de MAT peuvent aussi se révéler pendant cette période (SHU, PTT, MAT secondaires) mais elles sont plus rares (Incidence : 1/25 000). Il existe peu de données dans cette population spécifique. **Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique (CHU Toulouse) sur 415 MAT du péri-partum dont les grossesses se sont terminées entre le 01/06/2006 et le 31/12/2022. Les objectifs de cette étude étaient de caractériser l'ensemble des MAT révélées pendant le péri-partum (SHU, PTT, HELLP ou autre) et d'étudier le devenir rénal et cardiovasculaire. **Résultats** : Les MAT se sont révélées au terme médian de 32 SA. 95,6% des MAT étaient des HELLP syndromes. Le taux d'IRA était de 34,7% dont 71% de stade KDIGO 1 et 11% de stade KDIGO 3. Les marqueurs associés à l'IRA étaient un taux d'hémoglobine, de TP et de fibrinogène plus bas et des taux d'acide urique et de LDH plus élevés ($p < 0.05$). La mortalité fœtale était de 10 % et le taux d'admission en réanimation de 37%. Le taux d'IRC au dernier suivi était de 1,7% (données de moins d'un an disponible pour 16 % des patientes) avec un suivi néphrologique réalisé pour 10% des patientes. 26% avaient une HTA à la fin du suivi. **Conclusion** : Les MAT du péri partum sont des maladies graves responsables d'une morbi-mortalité non négligeable. Elles nécessitent une collaboration étroite entre les obstétriciens et les néphrologues. L'enquête étiologique et la prise en charge adaptée doivent être rapides et systématiques. Un suivi néphrologique au long cours est crucial pour identifier les marqueurs précoces de maladie rénale chronique et mettre en place les mesures de néphroprotection.*

TITRE EN ANGLAIS : Pregnancy related microangiopathies : epidemiology and risk of acute and chronic kidney disease.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

Mots clés : MAT, HELLP syndrome, PTT, SHU, HPP, Grossesse, IRA, IRC.

Université TOULOUSE III Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Eloïse COLLIOU