

**La Journée de Médecine Transfusionnelle
Couplée avec la 18^{ème} journée éducationnelle de la
Société Française D'Hémaphérèse**

Aphérèse et Grossesse



Dr Samir SAHEB,
Centre Clinique d'Hémobiothérapie



**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX**

Introduction

- Le recours aux techniques d'aphérèses pendant la grossesse est rare;
- Généralement se sont les EP, utilisés dans des situations maternelles aiguës: (Purpura thrombocytopenique thrombotique[PTT], Pancréatite hypertriglycéridémique, Syndrome hémolytique urémique, Syndrome catastrophique des antiphospholipide , Poussées de SEP RR, ...)
- Aussi les EE, chez la femme drépanocytaire (Grossesse représente une situation à risque tant pour la mère que pour le fœtus)
- Les techniques de LDL-a sont proposées aux HCF comme alternative aux statines. potentiellement dangereux pour le fœtus
- **Le principal avantage de ces techniques chez une femme enceinte est d'atteindre un âge gestationnel plus avancé afin de prévenir la morbidité foetale liée à la prématurité.**

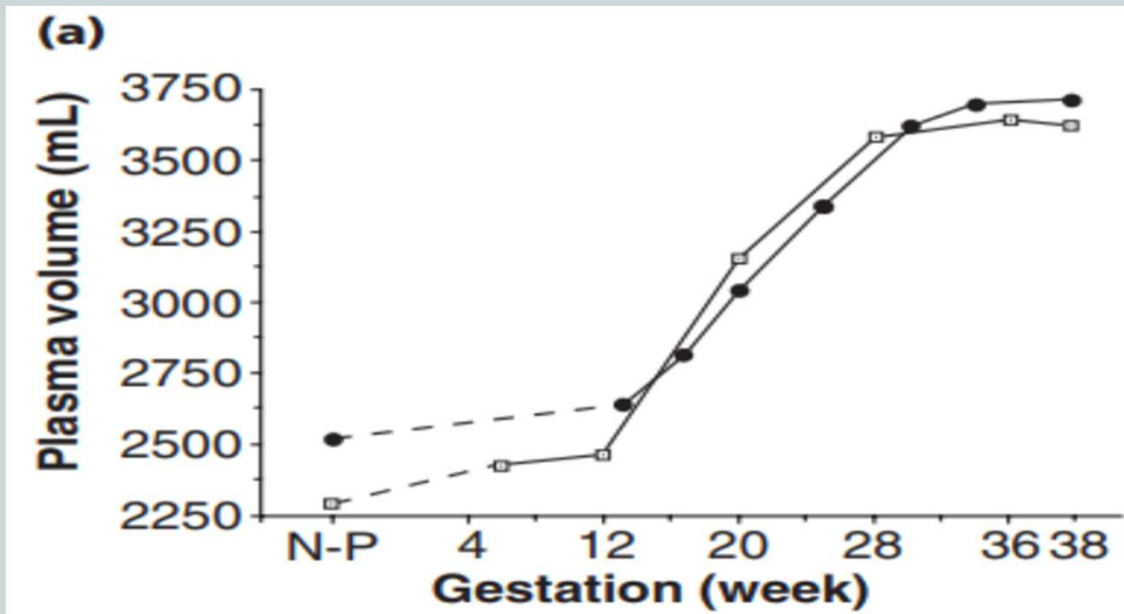
indications

Pathologies pouvant s'aggraver pendant la grossesse:

- Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(TPE)
- Catastrophic antiphospholipid syndrome (TPE)
- Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(TPE)
- Familial hypercholesterolemia (LDL apheresis)
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis(TPE)
- Hypertriglyceridemic pancreatitis (TPE)
- Hyperleukocytosis(Leukapheresis)
- Myasthenia gravis (TPE)
- Pruritus due to hepatobiliary disease (TPE)
- Red cell alloimmunization in pregnancy (TPE)
- Sickle cell disease (RBC exchange)
- Systemic lupus erythematosus(TPE)
- Thrombocytosis (Plateletpheresis)
- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TPE)
- Thyroid storm (TPE)

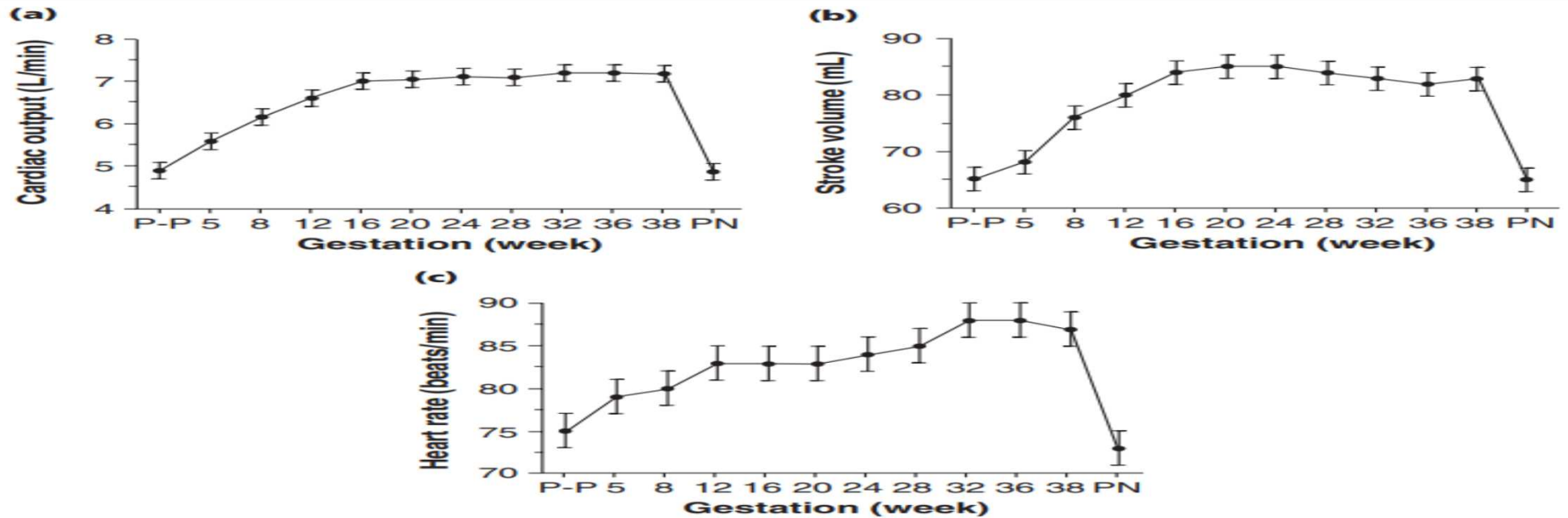
Changements physiologiques pendant la grossesse

- La grossesse est un état particulier dans lequel le contexte clinique change en fonction de l'âge gestationnel, tant en ce qui concerne l'équilibre hémodynamique maternel que la viabilité fœtale :
- Le volume plasmatique (VP) augmente progressivement à partir du 1 T → V maximal de 4700-5200mL à 32S, augmentation de 45 %
- La masse des globules rouges passe de 250 à 450 mL à terme (jusqu'à 30 % / valeurs non gestationnelles).
- Comme le VP \gg GR , il y a hémodilution, entraînant une légère diminution de l'hématocrite maternel, qui est maximal autour de 32 semaines de gestation.



Changements physiologiques pendant la grossesse

- Le débit cardiaque augmente de 30 à 50 % pendant la grossesse
- Ces adaptations du système cardiovasculaire entraînent:
 - Hypertrophie cardiaque
 - Tachycardie sinusale
 - Diminution de la résistance vasculaire systémique dès la cinquième semaine de grossesse, tandis que la compliance veineuse augmente progressivement pendant la grossesse
- => Diminution de la TA.



Changements physiologiques pendant la grossesse

La grossesse est un état pro-thrombotique

Table 3. Haemostatic indices in normal pregnant women.

Variables (mean ± SD)	Week of pregnancy (n = 24–26)			Delivery (n = 16)	5 weeks post-partum (n = 19)	After lactation (n = 12–14)	Normal range
	12–15	24	35				
Platelet ($\times 10^9 l^{-1}$)	275 ± 64	256 ± 49	244 ± 52	246 ± 54	243 ± 61	267 ± 57	150–400
Fibrinogen (g/l)	3.7 ± 0.6	4.4 ± 1.2	5.4 ± 0.8	5.7 ± 0.7	3.1 ± 0.7	3.7 ± 1.0	2.1–4.2
Prothrombin complex (%) ^a	120 ± 27	140 ± 27	130 ± 27	144 ± 30	102 ± 8.7	90 ± 18	70–30
Antithrombin (U/ml)	1.02 ± 0.10	1.07 ± 0.14	1.07 ± 0.11	1.06 ± 0.14	1.09 ± 0.16	1.08 ± 0.12	0.85–1.25
Protein C (U/ml)	0.92 ± 0.13	1.06 ± 0.17	0.94 ± 0.2	1.01 ± 0.20	1.03 ± 0.14	0.91 ± 0.17	0.68–1.25
Protein S, total (U/ml)	0.83 ± 0.11	0.73 ± 0.11	0.77 ± 0.10	0.77 ± 0.11	0.93 ± 0.11	1.00 ± 0.18	0.70–1.70
Protein S, free (U/ml)	0.26 ± 0.07	0.17 ± 0.04	0.14 ± 0.04	0.12 ± 0.05	0.19 ± 0.06	0.25 ± 0.06	0.20–0.50
Soluble fibrin (nmol/l)	9.2 ± 8.6	11.8 ± 7.7	13.4 ± 5.2	17.2 ± 13.9	9.4 ± 4.4	9.7 ± 6.2	< 15
Thrombin–antithrombin (μ g/l)	3.1 ± 1.4	5.9 ± 2.6	7.1 ± 2.4	8.2 ± 2.5	1.9 ± 0.5	2.1 ± 0.7	< 2.7
D-dimers (μ g/l)	91 ± 24	128 ± 49	198 ± 59	266 ± 101	84 ± 14	81 ± 3.4	< 80
Plasminogen activator inhibitor-1 (AU/ml)	7.4 ± 4.9	14.9 ± 5.2	37.8 ± 19.4	33.3 ± 14.5	6.0 ± 3.1	8.1 ± 4.9	< 15
Plasminogen activator inhibitor-2 (μ g/l)	31 ± 14	84 ± 16	160 ± 31	150 ± 45	3.0 ± 8.7	1.3 ± 1.9	< 5
Cardiolipin antibodies positive	2/25	2/25	3/23		2/16	2/11	0

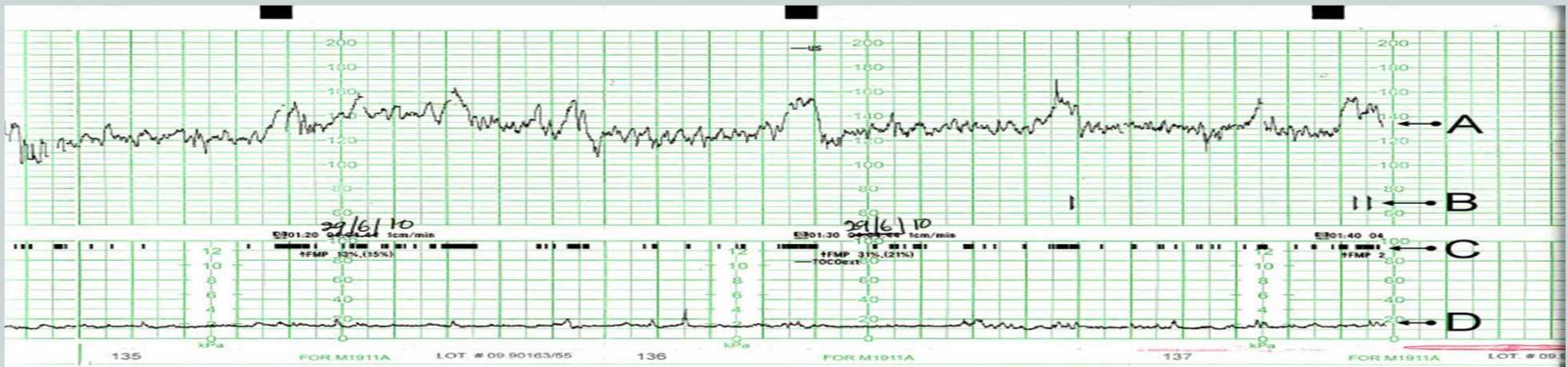
Reproduced from Bremme K et al (1992, *Obstetrics and Gynecology* **80**: 132–137) with permission. PK% = $1/0.028 \times PK(INR) - 0.018$.

^a Sum of factors II, VII and X; 100% = mean normal range.

Complication potentielle pendant la séance:

1/Hypotension:

- Les variations de la pression oncotique ou des niveaux d'électrolytes au cours des procédures d'EP peuvent provoquer des variations de la pression artérielle qui peuvent interférer avec le flux sanguin placentaire (baisse brutale du débit placentaire et l'hypoxie fœtale)
- Recommandez de surveiller étroitement la tension artérielle de la patiente et celle du fœtus (monitoring foetal ou cardiotocographie)
- Au 3T : Recommander de réaliser chez les patientes à risque, les dernières séances proche de la salle de travail sous monitoring foetal)



Complication potentielle pendant la séance:

2/Hypocalcémie:

- Le niveau d'iCa est similaire à l'état pré-grossesse.
- La calcémie fœtale est parfaitement corrélée à la calcémie maternelle
- Toxicité du citrate:
 - Paresthésies distales (mains, pieds) et péribuccales
 - Nausées, vomissements, douleurs abdominales
 - peut provoquer des arythmies chez la mère et le fœtus.

● → **Supplément de calcium tout au long de la procédure Calcium**

3/Hémorragie:

- Un faible taux de fibrinogène est un facteur de risque de décès fœtal et de saignements post-partum.
- Le niveau minimum de fibrinogène sans danger pendant la grossesse n'est pas connu.
- Il est recommandé de maintenir un taux post- EP >150 -200 mg/dL
- Si l'EP est proche de l'accouchement, il peut être nécessaire d'apporter du plasma dans la solution de substitution

4/Risques allergiques par rapport aux produits de substitution (avantages/ risque de recourir au plasma)

Conséquences sur l'aspect technique

- Adapter le Volume plasmatique à traiter
- Recours à l'albumine 5 % comme solution de substitution pour maintenir une tension artérielle.
- Maintenir une BF positive: Le VEC ne doit pas diminuer le volume sanguin de plus de 10 %. Pour ne pas impacter la perfusion utérine.
- La soustraction des facteurs de coagulation (en particulier le fibrinogène et le facteur XIII, dont la demi-vie est plus longue) pourrait entraîner un risque accru de saignement en période périnatale, ainsi qu'un risque thrombotique accru pour le retrait d'antithrombine III.
- Prévoir un intervalle > à 24 h entre la dernière séance d'EP et l'accouchement par césarienne pour rétablir les facteurs de coagulation avant la chirurgie. (Bilan de coagulation à faire systématiquement avant l'acte)
- De plus, il a été suggéré qu'au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, la patiente devrait être placée du côté gauche pour éviter la compression de la veine inférieure. cava par l'utérus de la femme enceinte

Position du patient durant la séance

- L'utérus gravide peut comprimer la veine cave inférieure, ce qui limite le retour veineux.
- Positionner le patient en décubitus latéral gauche (DLG) est recommandé aux femmes en fin de grossesse afin de libérer la compression aorto-cave et favoriser le bien-être fœtal (BEF).
- Toutes les femmes enceintes décrivent une position spontanée de repos en fin de grossesse, qui leur est propre.



Déclenchement en urgence

- Situation d'urgence

- déclenchement du travail, peu probable
- Souffrance néonatale +/-

=> Prévoir l'accès aux soins obstétricaux et néonataux d'urgence (Réaliser les séances d'EP en salle de travail ou à proximité)

Autres conséquences: Impact sur la prophylaxie par immunoglobulines anti-D (IgRh) ?

- La prophylaxie par immunoglobulines anti-D (IgRh) concerne les femmes D négatif (RH :-1) non immunisées contre l'antigène D, au cours ou à la fin d'une grossesse avec conceptus D positif (RH1)

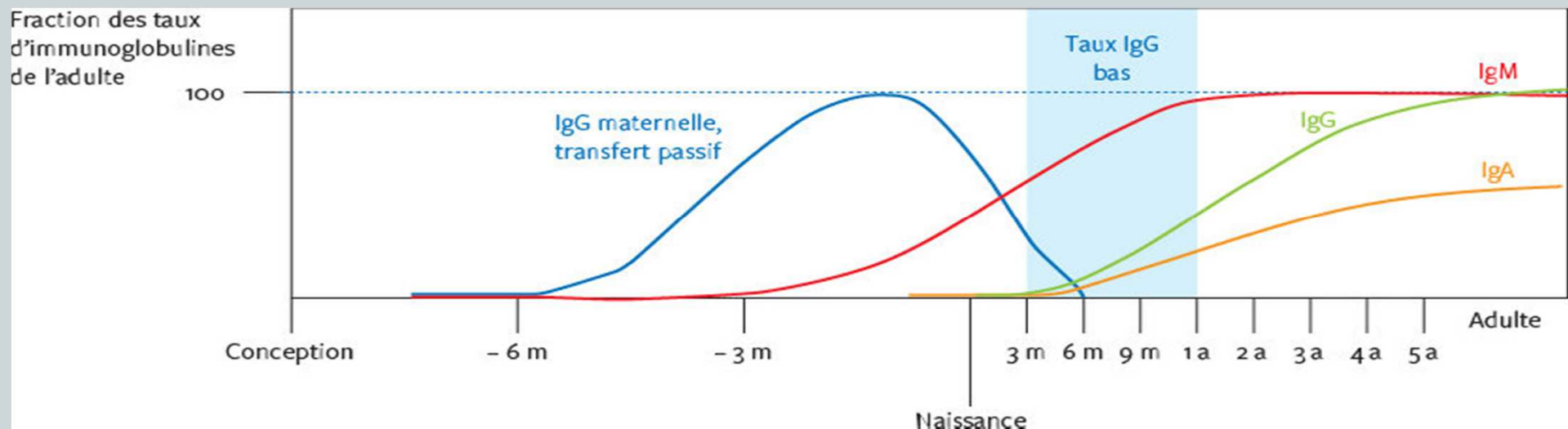
-Il s'agit d'une prophylaxie ciblée : prévenir les immunisations anti-D résultant d'hémorragies fœto-maternelles (HFM) induites par des « événements » prénatals et par l'accouchement,

-complétée d'une prophylaxie systématique à l'entrée du troisième trimestre de grossesse, période où leurs fréquences et leurs volumes s'accroissent.

- L'EP thérapeutique peut éliminer Anti D?
- Administrer les anti D après un EPT ?
- Des doses supplémentaires d'Anti D peuvent être envisagées ?

Et quid de l'hypogammaglobulinémie induite ?

- La réponse immunitaire maternelle change également pendant la grossesse, il semble y avoir une tendance vers une susceptibilité accrue aux infections virales, ce qui correspond à la suppression de l'immunité cellulaire
- De plus, le taux d'immunoglobulines du nouveau-né doit être surveillé en raison de l'hypogammaglobulinémie maternelle secondaire à l'élimination des IgG par aphérèse. Ces conditions pourraient augmenter le risque d'infections néonatales, en particulier en cas de prématurité.



Cas Clinique:

- Mme BL Pauline, née le 20/02/1987 (31 ans) SEP RR (rémittente récurrente) diagnostiquée en 2005. Traitement par Tysabri de 2017 à Juillet 2018.
- Pas de poussée sous Tysabri. Arrêt du Tysabri, devant une sérologie JC Virus positive avec un index à 3,9 en juillet 2018, switch pour la copaxone en vue d'une première grossesse.
- L'EDSS est alors à 0.
- **Du 12 au 16/11 2018** alors que la patiente est enceinte à 5 SA, poussée de type déficit sensitivomoteur des membres inférieurs et du membre supérieur droit, avec trouble de la marche et NORB droite: Traitement par 5 bolus de solumédrol permettant une amélioration partielle des symptômes.
- **Depuis le 28/11**, apparition de troubles sensitifs peribuccaux, d'une baisse d'acuité visuelle de l'oeil gauche, d'une parésie du membre inférieur gauche pour laquelle la patiente reçoit 3 bolus de 1g de solumédrol du 03 au 05/12.
- **Le 04/12**, réalisation d'une IRM cérébrale, qui montre des lésions cérébrales extensives:
- **07/12/2018** à 8 S de grossesse: Hospitalisée en réanimation neurologique pour une poussée sévère de SEP ne répondant à 5 bolus de Solumédrol
- Décision en staff SEP de compléter avec 2 autres bolus, et de débiter les EP:
- Programme que nous avons proposé au staff de SEP: 6 échanges plasmatiques en aigüe avec espacement progressif des séances jusqu'à l'accouchement.
- Régression progressive de la symptomatologie au décours.
- **26/06/2018**: Dernière séance d'EP 48 h avant l'accouchement en salle de T sous monitoring
- 27/06/2019: Arrêt de la COPAXONE
- **28/06/2019**: Accouchement le d'une petite fille en bonne santé. Fièvre au décours du travail traitée par CLAMOXYL. Prélèvements vaginaux revenant négatifs.
- Persistance de quelques paresthésies dans les pieds et péri-buccales,
- **05/07/2019**: J1 : OCRELIZUMAB (Ocrevus) 300 mg et 300 mg J15 le 19 juillet en HDJ
- Au total: Réalisation au total de 13 séances d'EP, la dernière le 26/06/2019;

Conclusion

- Les EP pendant la grossesse sont considérés comme sans danger pour la mère et le fœtus et ont les mêmes indications que pour les patientes non enceintes
- Ils peuvent être utilisés comme traitement de recours (rescue-therapy) dans des conditions de décompensation imminente
- Cependant, son utilisation reste largement empirique et ne repose que sur des cases reports en l'absence de recommandations claires avec des niveaux de preuves