

# Une place pour les échanges plasmatiques dans le HELLP syndrome? Discussion autour d'un cas

Cyril Mousseaux – Cédric Rafat

Hôpital Tenon



hemapherese.fr

SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
D'HÉMAPHÉRÈSE

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

# Cas clinique

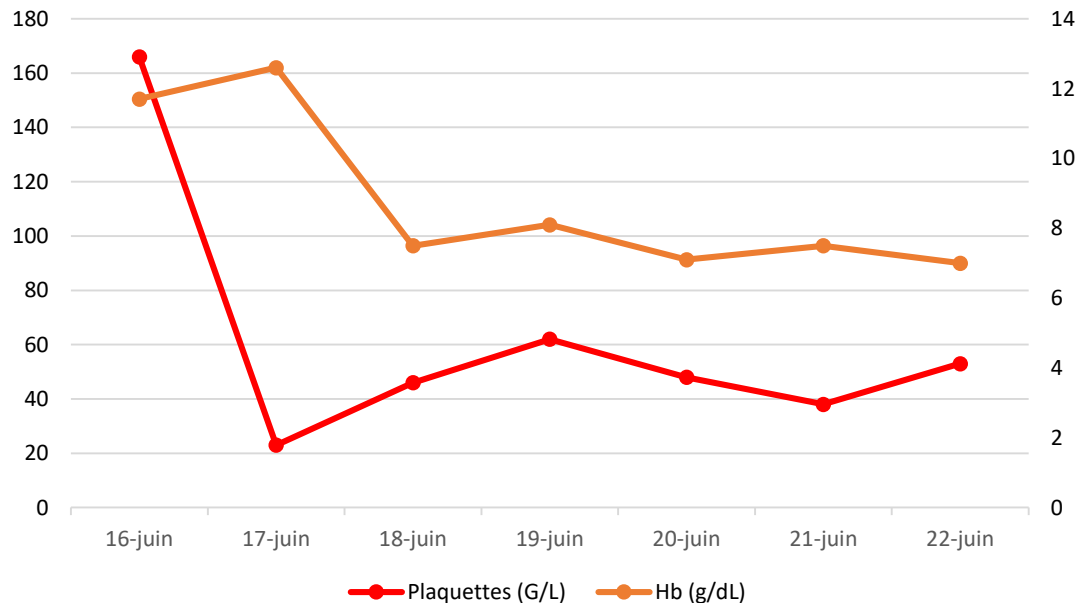
- Mme D., 28 ans, admise le 13/06/2017 pour **prééclampsie sévère avec RCIU au 3<sup>e</sup> percentile**
- Antécédents :
  - G5P2 : 2 grossesses à terme, une fausse couche spontanée et une IVG.
  - Drépanocytose A/S
- Hospitalisation pour corticothérapie de maturation car :
  - Grossesse non suivie
  - Découverte de **prééclampsie à 33 SA + 5 jours** : HTA + PU > 0,5 g/j
  - **Insuffisance placentaire avec RCIU** à l'échographie anténatale

# Histoire de la maladie

- **Césarienne en urgence** le 16/06/2017 pour **bradycardie foétale** et **suspicion d'hématome rétroplacentaire**
- Suites opératoires compliquées d'une **hémorragie de la délivrance** ( 1L de perte sanguine)
- En per-opératoire : 1g d'acide tranexamique – 3L de cristalloïdes - ocytocine et prostaglandines IV
- **Admission en réanimation** le 17/06/2017 après extubation

# Evolution en post-op immédiat

- 1. Insuffisance rénale aiguë anurique** depuis la fin du bloc opératoire : **6 séances d'épuration extra-rénale**
- 2. Hématologique** : apparition d'un HELLP syndrome + CIVD + défaillance hépatique
3. Transfusion de 5 culots globulaires, 8 PFC, 3 unités plaquettaires, 3 g de fibrinogène, 2 g d'acide tranexamique.
- 4. Clinique** : HTA sous nicardipine IVSE, somnolence sans signe neurologique focal



Date	LDH	ASAT	ALAT	Haptoglobine	TP	TCA	Fg	FV
16-juin	507	550	500		85	1,01	2,41	74
17-juin	5000	4057	2700	0,3	44	1,46	1,92	25
18-juin				< 0,1	47	1,26	2,92	43
19-juin		585	2040	< 0,1	47	1,01	4,1	37
20-juin		3581	1379	< 0,1	57	1,05	4,38	na
21-juin	13949	2737	1111	0,1	57	1,06	4,34	72
22-juin	14003	1669	740	< 0,1	52	1,09	4,75	70

HELLP syndrome

CIVD

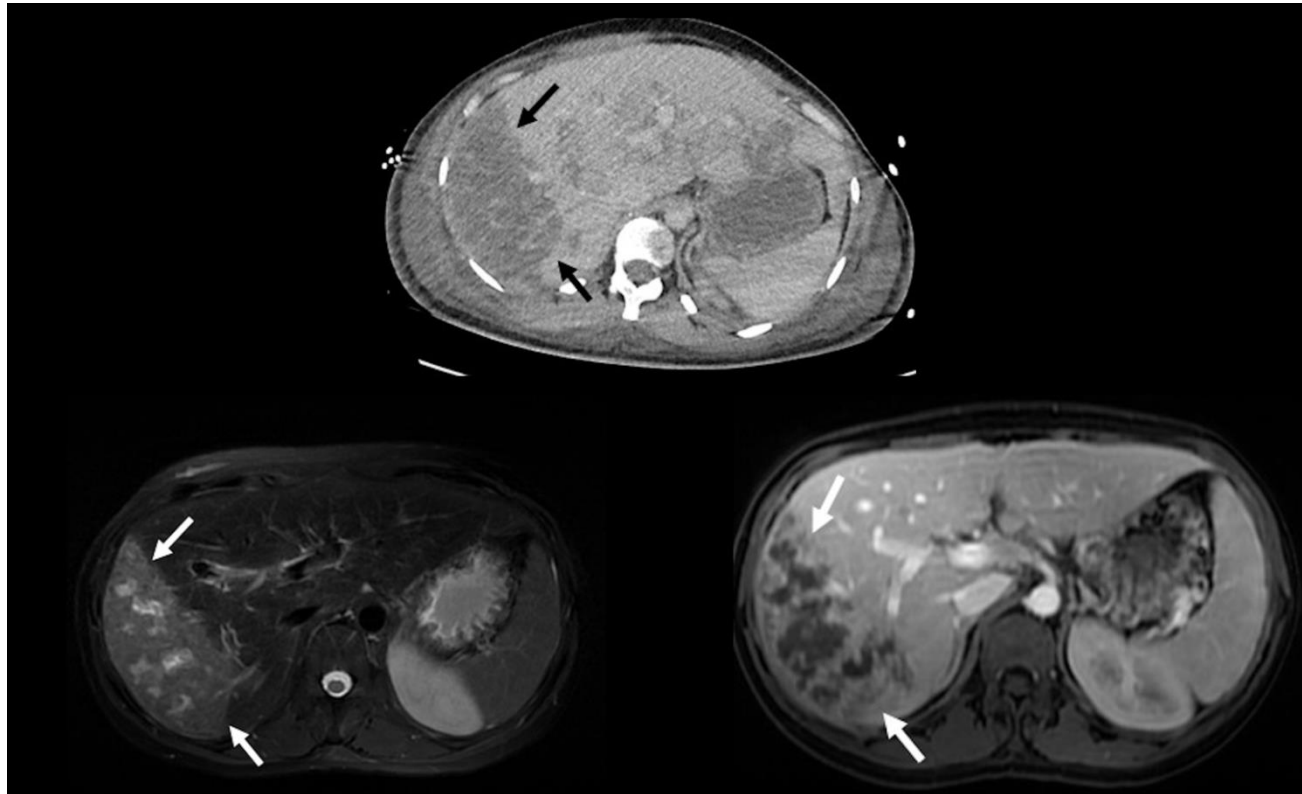
IHC

ISTH = 7

MELD = 25

# Transfert en soins intensifs néphrologiques

- A l'arrivée dans le service :
  - **Somnolence** marquée avec **ictère**, sans signe neurologique focal
  - **Hyperhydratation extra-cellulaire** avec persistance d'une HTA sous nicardipine IVSE
  - Persistance de l'IRA avec poursuite de l'EER
- IRM cérébrale normale



## Nécrose hépatocytaire

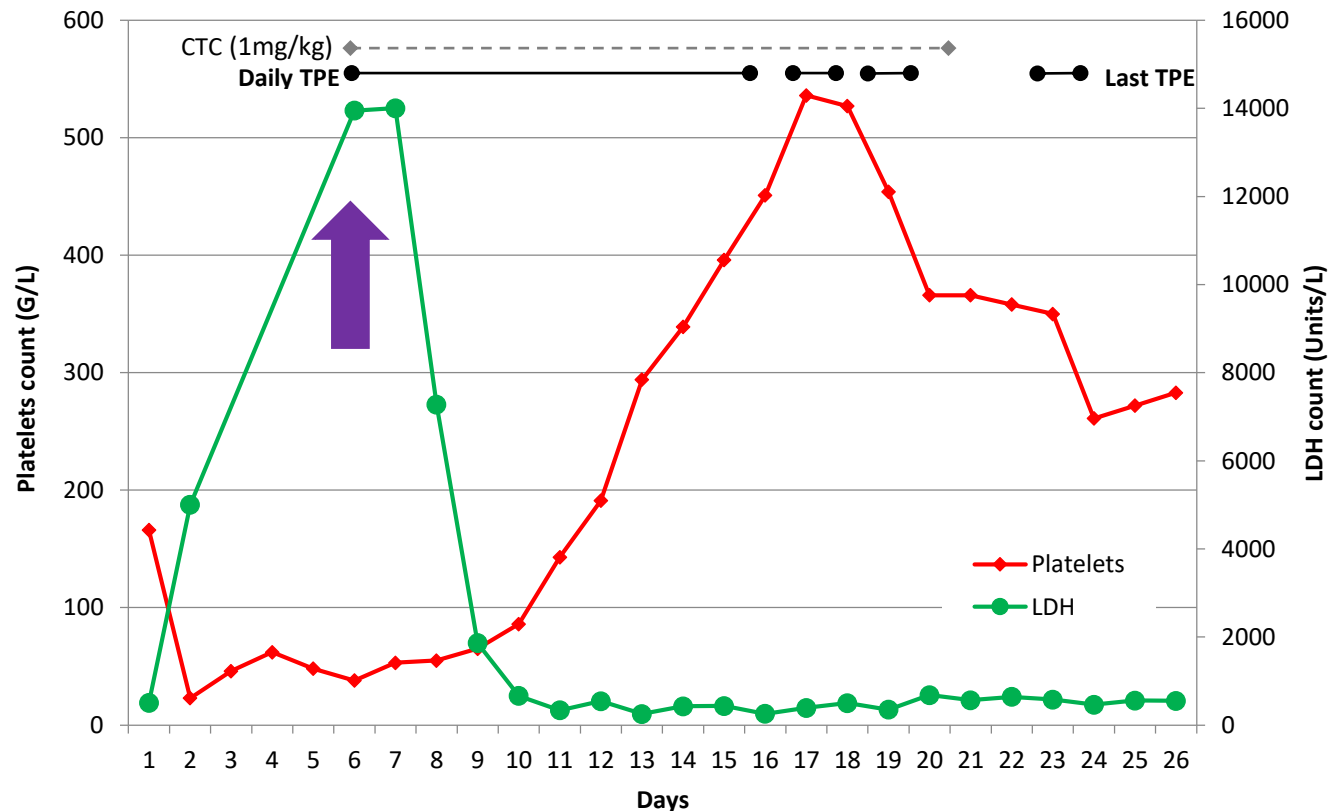
Pas d'hématome  
sous-capsulaire, pas  
de nécrose corticale  
rénale

Pas d'argument  
pour une stéatose  
hépatique  
gravidique

# Initiation des échanges plasmatiques

Dans l'hypothèse d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :

- **Corticothérapie IV (1mg/kg)**
- **Echanges plasmatiques quotidiens** : 60 mL/kg, 100% PFC, sur cathéter jugulaire



# Bilan étiologique avant EP

Activité ADAMTS13	< 5% !
IgG anti-ADAMTS13	Négative
Coombs direct	Négatif
AAN, AC anti DNA natif	Négatifs
Facteur I, H, MCP, AC anti facteur H	Négatifs
Sérologie VIH	Négative
Frottis goutte épaisse	Négatif
Bilan SAPL	Négatif

+

Séquençage *ADAMTS13* normal

Pas d'anomalie de la voie alterne du complément  
Biopsie rénale : nécrose tubulaire aiguë, pas de MAT

+

Evolution favorable après 11 EP

**PTT secondaire à la défaillance hépatique du HELLP?**

# Evolution finale

- 1. Réponse hématologique totale** : élévation de l'ADAMTS13 à 17% à J4 post-EP, puis 24% à J7 et normalisation 3 mois après le dernier EP.
- 2. Récupération rénale** : sevrage de la dialyse 3 jours après le dernier EP, et normalisation 27 jours après l'accouchement
- 3. Récupération hépatique**



Faut-il réaliser des échanges plasmatiques?

# Quelles recommandations ?

## HELLP SYNDROME

Faible niveau de preuve +++

Incidence: 0.2–0.8% of all pregnancies, 11–35% of pregnancies with pre-eclampsia	Indication	Procedure	Recommendation	Category
	Postpartum	TPE	Grade 2C	III
	Antepartum	TPE	Grade 2C	IV
No. of reported patients: 100–300	RCT	CT	CS	CR
	0	1(29)	6(79)	9(10)

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis  
in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from  
the Writing Committee of the American Society  
for Apheresis: The Seventh Special Issue

*Schwartz et al, Journal of Clinical Apheresis, 2016*

### Duration and discontinuation/number of procedures

TPE in post-partum HELLP is generally performed until platelet counts are  $>100 \times 10^9/L$  or LDH has normalized.

# Avant l'ère ADAMTS13 : HELLP et EP

- 1) Certains HELLP persistent 72h après délivrance
- 2) Analogie avec le PTT : même physiopath?

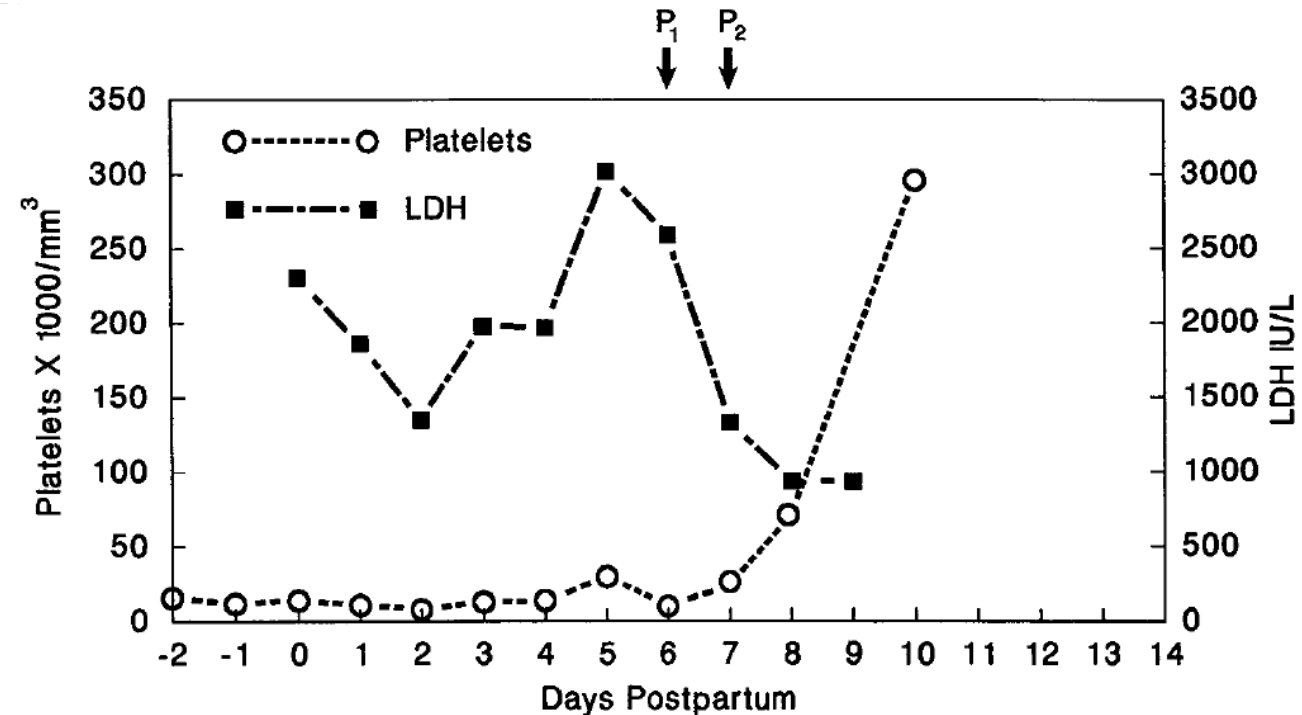
## 1ere série de cas (n = 7)

EP en cas de MAT persistante 72h après délivrance.

Début des EP entre J+3 et J+10

**2 EP en moyenne** : PFC, V tot = 3 L, centrifugation

Plaquette (moyenne) = 24 G/L et LDH (moy) = 1800 U/L



# Avant l'ère ADAMTS13 : HELLP et EP

Premier auteur - Journal	Année	Nombre de patientes	Indication EP	Nombre d'EP	Outcome
Katz – Am J Perinatol	1992	3	MAT > 72h post-partum	1	Résolution
Julius – J Clin Apher	1994	4	MAT > 72h post-partum	?	Résolution
Martin – Am J Obstet	1995	18	<b>Groupe 1</b> :MAT > 72h post-partum (n = 9) <u>versus</u> <b>Groupe 2</b> : dégradation HELLP avec défaillance multiviscérale (n = 9)	1 à 2	Résolution <u>versus</u> 2 décès sur 9

**Etudes antérieures à la découverte de l'ADAMTS13 en 1998 : certains HELLP étaient ils des PTT?**

# ADAMTS13 et HELLP

**Table 2. Main hemostasis, von Willebrand factor and ADAMTS-13 measurements.**

	<i>HELLP syndrome (n=17)</i>	<i>Post HELLP (n=17)</i>	<i>Normal pregnancy (n=25)</i>	<i>Normal women (n=50)</i>	<i>Normal laboratory range</i>
Fibrinogen, mg/dL	515 (410-833)	309* (256-403)	471 (328-696)	300* (228-437)	190-398
Antithrombin, per cent	72 (59-95)	108* (95-135)	101* (78-126)	104* (81-126)	79-119
D-Dimer, mg/mL	3500 (1190-4900)	201* (14-250)	463* (105-690)	< 250* (50-280)	50-280
WVF:Ag, per cent	314 (215-422)	108 (60-191)	186* (102-320)	96* (47-175)	48-139
WVF:RCo, per cent	243 (109-336)	93* (54-267)	140* (84-258)	89* (64-154)	46-142
WVF:CB, per cent	208 (120-332)	112* (71-152)	152* (80-228)	94* (43-176)	51-155
ADAMTS-13, per cent	31 (12-43)	115* (90-170)	71* (48-105)	101* (45-152)	47-152
High molecular weight multimers, per cent	21 (19-27)			25 (20-28)	20-28

- 1) ADAMTS13 diminué mais > 10%
- 2) Normalisation à distance de la grossesse

Diminution de l'activité ADAMTS13 liée à **défaillance hépatique et/ou la CIVD** associée au HELLP?

# Depuis l'ère ADAMTS13 : HELLP et EP

## Manque de confrontation aux dosages de l'activité ADAMTS13

[Turk J Gastroenterol](#). 2006 Jun;17(2):99-102.

### Plasma exchange therapy in HELLP syndrome: a single-center experience.

[Bayraktaroğlu Z<sup>1</sup>](#), [Demirci F](#), [Balat O](#), [Kutlar I](#), [Okan V](#), [Uğur G](#).

#### Author information

<sup>1</sup> Departments of Pediatrics and Transfusion Medicine, Gaziantep University, School of Medicine, Gaziantep, Turkey. [bayraktar@gantep.edu.tr](mailto:bayraktar@gantep.edu.tr)



N = 11 patientes - Survie : 9/11 - Pas de dosage ADAMTS 13

[Transfus Apher Sci](#). 2013 Feb;48(1):51-7. doi: [10.1016/j.transci.2012.05.016](https://doi.org/10.1016/j.transci.2012.05.016). Epub 2012 Jun 14.

### Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome.

[Owens MY<sup>1</sup>](#), [Martin JN Jr](#), [Wallace K](#), [Keiser SD](#), [Parrish MR](#), [Tam Tam KB](#), [Martin RW](#).

#### Author information



N = 28 patientes - ADAMTS13 chez 1 patiente

[Clin Appl Thromb Hemost](#). 2005 Apr;11(2):211-7.

### The role of plasma exchange in HELLP syndrome.

[Eser B<sup>1</sup>](#), [Güven M](#), [Unal A](#), [Coskun R](#), [Altuntas F](#), [Sungur M](#), [Serin IS](#), [Sari I](#), [Cetin M](#).



29 traitées par EP versus 26 sans EP  
Pas de mortalité si EP. 26% sans EP.  
Aucun dosage ADAMTS13

# Depuis l'ère ADAMTS13 : HELLP et EP

## 1ere étude confrontant HELLP du post-partum à l'ADAMTS13

Table I. ADAMTS13 activity results in five cases of postpartum persistently severe cases of HELLP syndrome.

	Case				
	1	2	3	4	5
LDH peak (iu/l)	4330	8696	7725	1463	6241
Haematuria	No	Yes	No	No	Yes
Platelet count nadir ( $\times 10^9/l$ )	48	23	27	12	23
ASAT peak (iu/l)	89	1065	2776	443	208
LDH/ASAT ratio (at admission)				23-91	5-42
				2-53	5-24
					29-85
Creatinine peak ( $\mu\text{mol/l}$ )	418 (HD)	60	465 (HD)	35	167
ADAMTS13 (%) (normal range: 50-150)	20	50	26	31	<10
Final diagnosis	HS	HS	HS	HS	TTP

O. Pourrat BJH 2013

# Depuis l'ère ADAMTS13 : HELLP et EP

The different mechanisms of haemolysis and HELLP syndrome complications (for 16 patients).

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	/16
Gestational age (weeks of amenorrhea)	37	36	24	34	35	37	38	24	33	28	20	20	39	31	34	-	
<i>Mechanisms</i>																	
Schizocytes on blood smear test	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	10 (63%)
Expression deficiency of proteins regulating the complement system	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	6 (38%)
Complement activation	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	9 (56%)
ADAMTS 13 activity < 30%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2 (13%)
ADAMTS 13 activity below 10%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (6%)
Vitamin deficiency (folate or vitamin B12)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3 (19%)
Allo or auto immune disease	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6%)
Red blood cell disease (hemoglobinopathy)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infection (Hemolytic Uremic Syndrome)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Sabau et al, Thrombosis Research, 2016



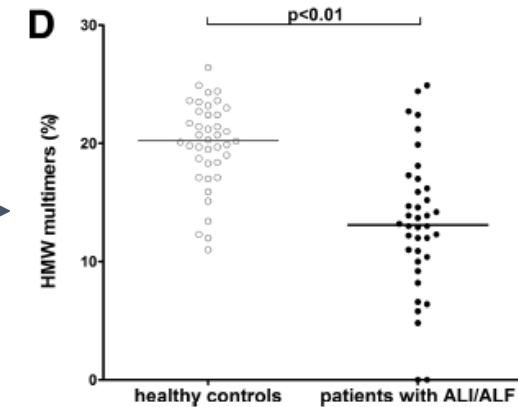
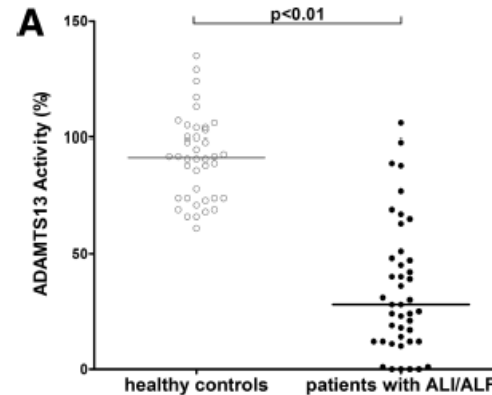
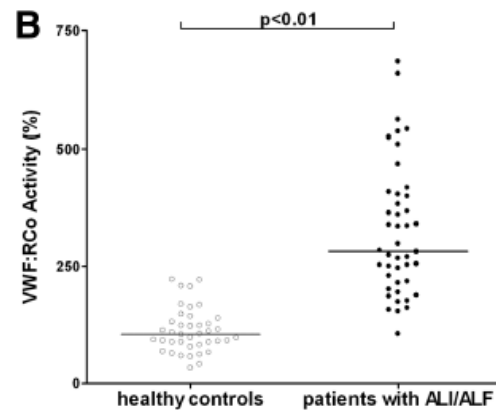
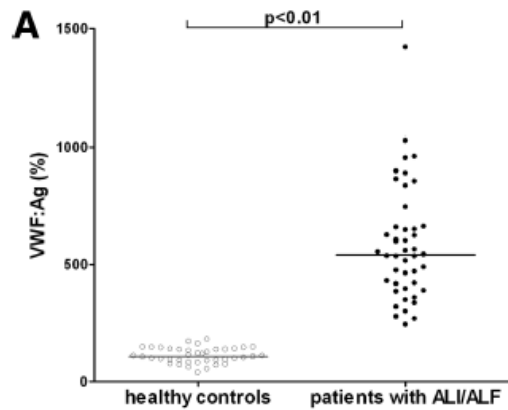
# ADAMTS13 et foie

Synthèse majoritairement hépatique (*Lee et al, Blood, 2002*) par les cellules stellaires (*Uemura et al, Blood, 2005*)

Implication dans l'hépatite aiguë (*Hugenholtz et al, Hepatology, 2013*)



Hyperbilirubinémie  
fausse l'activité  
ADAMTS13



6 patients ont une activité  
ADAMTS13 indosable !

Pourtant le taux de vWF  
multimérique est diminué

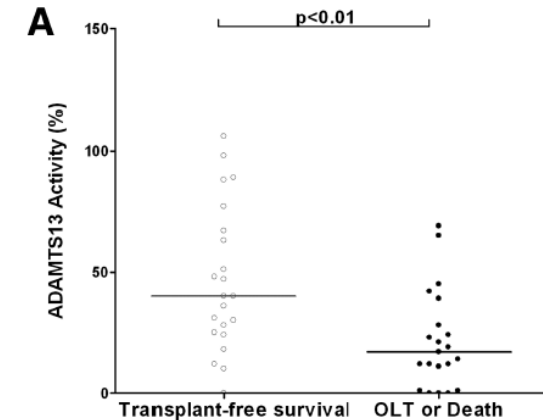
# EP et défaillance hépatique

Activité ADAMTS13 corrélée au pronostic hépatique, non au risque thrombotique : **intérêt d'apporter de l'ADAMTS13 via EP?**

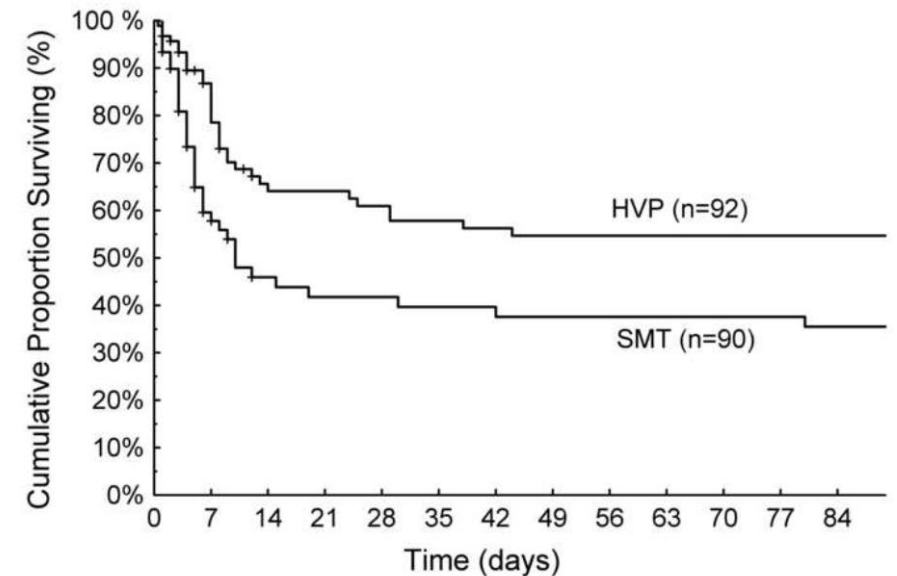
Recommandation grade I pour EP à haut volume  
(*Schwartz et al, Journal of Clinical Apheresis, 2016*)

Une étude randomisée : **effet bénéfique sur la survie sans TH**

(*Larsen et al, Journal of Hepatology, 2016*)



*Hugenholtz et al, Hepatology, 2013*



# HELLP et défaillance hépatique

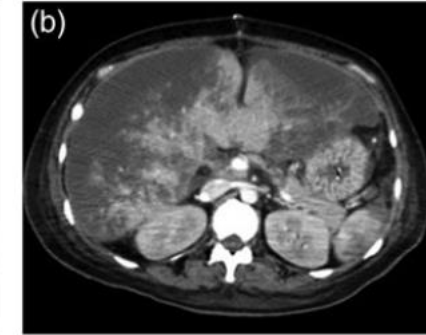
Un évènement **rare**  
parfois traité par EP :  
case reports  
uniquement

**Nécrose**



*Yoshihara et al, Obstetrics and Gynaecology Research, 2016*

**Rupture  
hépatique**



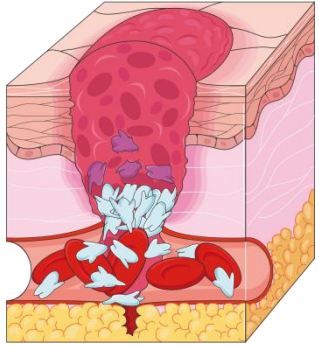
*Van de Minkelis et al, Acta Chir Belg, 2006*

Allant jusqu'à la  
transplantation  
hépatique

8 TH sur HELLP entre  
1987 et 2003 aux US

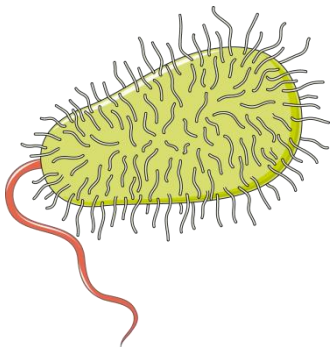
*Shames et al, Liver Transplantation, 2005*

# Autres situations

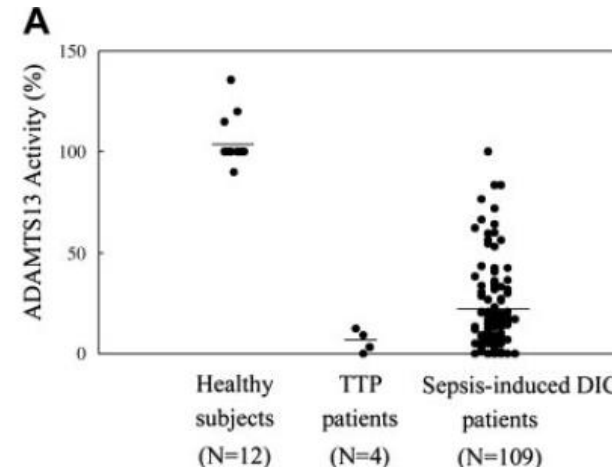


**CIVD**

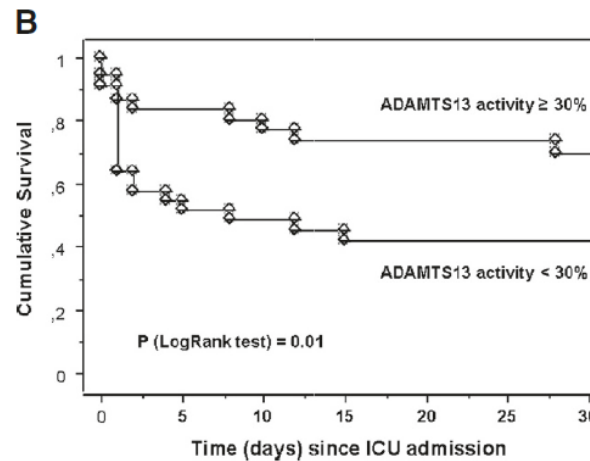
et/ou



**Sepsis**



*Ono et al, Blood, 2006*



*Peigne et al, Crit Care, 2013*

**Table 1 Comparison of biological parameters in patients as a function of the 30% median threshold of ADAMTS13 activity**

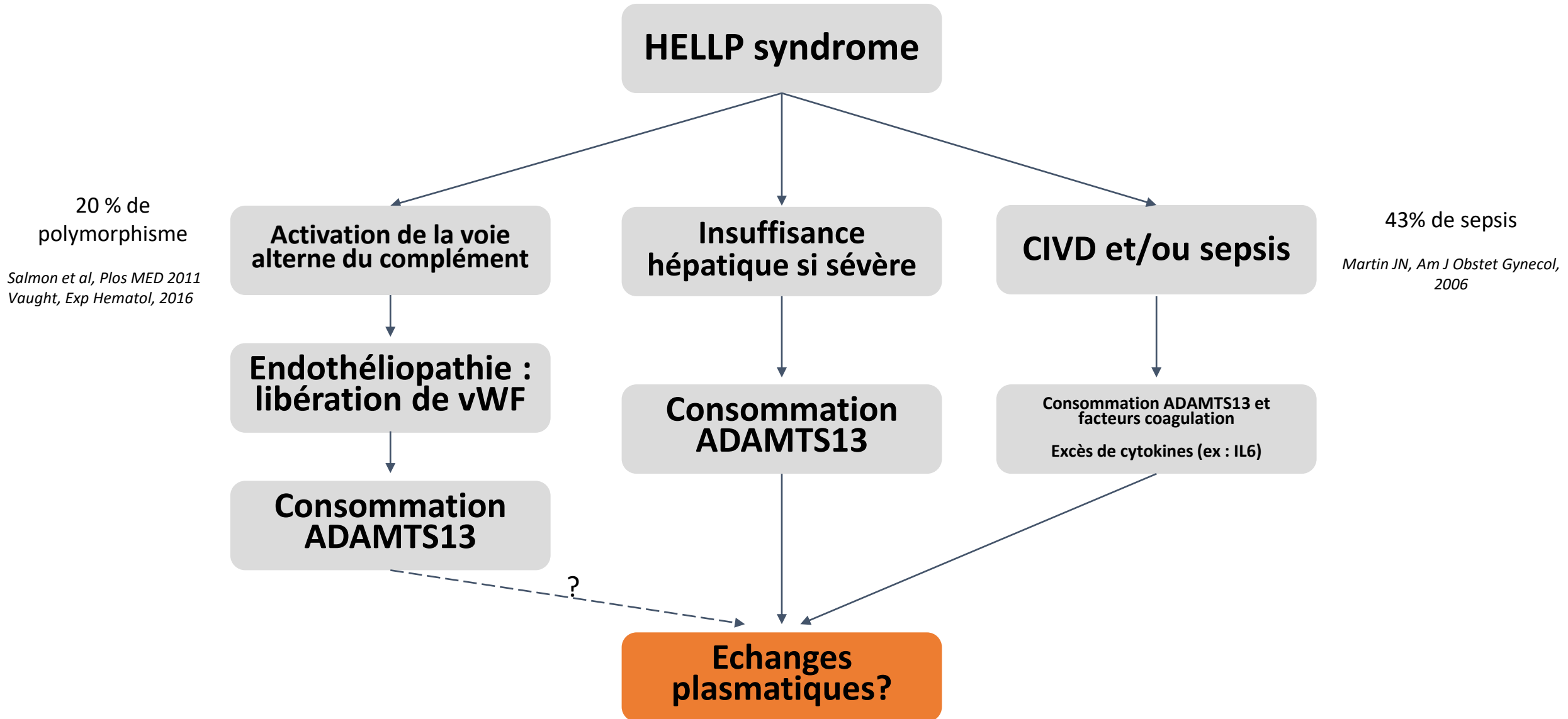
Median (IQR) or number (%)	Patients with ADAMTS13 activity <30% (n = 36)	Patients with ADAMTS13 activity >30% (n = 36)	P-value
DIC	11 (31%)	8 (22%)	0.59
ISTH score	3 (2, 5)	3 (1, 4)	0.58
Platelet count, day 1	61 (27, 199)	136 (29, 191)	0.47
Platelet count <65 G/L	17 (47.2%)	20 (56%)	0.05
ADAMTS13:Ag, ng/mL	457 (374, 496)	533 (413, 680)	0.15
Positive anti-ADAMTS13 IgG	3	4	NA

IL-6, pg/mL

895 (330, 1843) 83 (43, 118)

0.0003

# Rationnel aux échanges plasmatiques?



# Notre attitude

**MAT > 48h après délivrance**

**Bilan étiologique avant  
EP dont **ADAMTS13****

**EP quotidiens: 100 % PFC  
– 60 mL/Kg**

Voie alterne : C3, C4, FI, FH, MCP, AC anti FH  
Activité ADAMTS13  
Recherche shigatoxine  
AAN, AC anti-phospholipides et anticoagulant lupique  
Sérologie VIH  
Homocystéinémie

Objectif : plaquettes > 100.000 G/L

A fortiori si insuffisance hépatique  
et/ou CIVD et/ou sepsis  
Attention au citrate si IHC



**Niveau de preuve très faible** : séries de cas, non contrôlées, non randomisées, non basées sur  
ADAMTS13

**Distinction entre PTT vraie et PTT-like difficile**, même en cas d'ADAMTS13 effondré