



HAL
open science

Échanges plasmatiques en réanimation médicale : analyse du sous-groupe maladies auto-immunes systémiques et microangiopathies thrombotiques : expérience rouennaise entre 2008-2013

Ana Sofia Bento da Costa

► **To cite this version:**

Ana Sofia Bento da Costa. Échanges plasmatiques en réanimation médicale : analyse du sous-groupe maladies auto-immunes systémiques et microangiopathies thrombotiques : expérience rouennaise entre 2008-2013. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01163229

HAL Id: dumas-01163229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01163229>

Submitted on 12 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2015

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Par

ANA BENTO DA COSTA
née le 20 septembre 1984 au Portugal

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 AVRIL 2015

**Echanges plasmatiques en Réanimation Médicale :
Analyse du sous-groupe maladies auto-immunes
systémiques et microangiopathies thrombotiques.
Expérience Rouennaise entre 2008-2013.**

PRESIDENT DE JURY :	Pr Hervé LEVESQUE
DIRECTEUR DE THESE :	Dr Ygal BENHAMOU
MEMBRES DU JURY :	Pr Boris BIENVENU
	Dr Christophe GIRAULT
	Dr Isabelle MARECHAL
	Pr Rémi VARIN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2015

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Par

ANA BENTO DA COSTA

née le 20 septembre 1984 au Portugal

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 AVRIL 2015

**Echanges plasmatiques en Réanimation Médicale :
Analyse du sous-groupe maladies auto-immunes
systémiques et microangiopathies thrombotiques.
Expérience Rouennaise entre 2008-2013.**

PRESIDENT DE JURY :	Pr Hervé LEVESQUE
DIRECTEUR DE THESE :	Dr Ygal BENHAMOU
MEMBRES DU JURY :	Pr Boris BIENVENU
	Dr Christophe GIRAULT
	Dr Isabelle MARECHAL
	Pr Rémi VARIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET gériatrie	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie développement et reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réa. médicale – Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie

Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie

Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Mr le Professeur Hervé Lévesque,

Pour votre confiance, votre soutien, votre humanité et surtout votre pédagogie. C'est un honneur pour moi de vous avoir rencontré et d'avoir bénéficié de votre formation. Merci de m'avoir soutenue jusqu'au bout de mon parcours d'interne.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,

Veillez trouver ici la preuve de mon profond respect.

A mon Directeur de thèse : **Ygal**, parce que tu m'as dit un jour que tu ne voulais pas que je me perde et c'est vrai tu as tenu parole. Tu as été mon conseiller, mon Chef, et surtout mon Ami. Merci encore pour ta rigueur et ta présence. Terminer ce travail avec Toi sur une Belle note ça a beaucoup de sens...Tu te souviens de notre petite danse de la victoire... ?

A **Steven**, mon Ami, mon Chef. Merci pour ton aide précieuse dans ce travail. Merci pour ta présence, ta disponibilité. Merci de m'avoir permis de ne pas avoir peur de demander dans des stages où je n'étais pas à l'aise, Merci d'avoir été accessible et de m'avoir formée. Merci pour ce p'tit cœur qu'est Lisa, Merci pour Lucile.

Aux autres membres du jury,

Monsieur le Professeur Boris Bienvenu,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Merci d'avoir contribué à rendre nos formations du G4 stimulantes intellectuellement, mais également humainement, je n'oublie pas nos journées DES Caennaises et Tatihou !

Merci d'avoir répondu présent dans l'urgence, Merci pour cette disponibilité et accessibilité qui m'ont vraiment touchée.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Christophe Girault,

Pour m'avoir formée dans ce stage difficile qu'est la Réanimation Médicale, travailler à vos côtés est une vraie stimulation ; parce que sous cette grande chevelure et ce regard qui nous scrute, vous restez accessible et bienveillant.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Isabelle Maréchal,

Pour votre disponibilité et sympathie,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Rémi Varin,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Aux personnes qui ont contribué à ce travail :

A l'équipe paramédicale de Réanimation médicale notamment l'équipe de dialyse et d'aphérèse, et plus particulièrement **Aude** et **Cédric** pour leur disponibilité et patience. Bien sûr Cédric je sais bien tout a un prix, et tu les auras ces bonbons et chocolats inscrits sur ma note perso du service...Aude ta photo près de l'Optia fait la couverture de Vogue, Ne change rien !

A tous les membres du personnel médical et paramédical avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat.

Aux médecins du service de Médecine Interne et particulièrement à **Nicole**, pour ta chaleur, ta pédagogie, et ta rigueur. Parce qu'on aime se voir grandir dans tes yeux.

A **Monsieur le Docteur Alcaix** que je n'oublie pas, qui m'a assisté (et c'est bien le mot !) dans mes premiers pas d'interne, pour votre confiance, votre pédagogie, votre humour (souvent causé il faut l'admettre par mes maladresses), votre bienveillance à mon égard, je garde un profond respect pour Vous.

Aux internes de Médecine Interne, nos journées DES, nos nuits courtes des journées DES (...), nos apéros où l'on partage nos espoirs, nos déceptions, nos victoires, parce qu'on est une équipe ! Je vous souhaite de trouver votre route et surtout qu'elle soit Belle.

Aux IDE, AS, ASH de tous les services dans lesquels je suis passée et avec lesquels j'ai eu des moments formidables, l'équipe d'Angio avec laquelle on se sent si bien, l'équipe de Néphro que je n'oublie pas même après tout ce temps, l'équipe de Réanimation Médicale ô combien vous m'avez sauvé avec toutes ces SAP de sufenta, d'hypno, de noradré et j'en passe, ces respis et préparations pré-scan, à nos fous rires, rien n'aurait été pareil sans vous, Merci de m'avoir intégré dans votre famille, moi et les autres internes qui devons tous les 6 mois refaire notre place.

Aux patients, parce que j'ai grandi avec vous aussi.

A mes co-internes de ces 5 années et demi :

A **Maelle**, mon Amie, tu as été ma première interlocutrice au téléphone me vantant Rouen et ses mérites, oubliant un des points fondamentaux dont je ne me doutais pas alors : Ta présence. Je T'ai tout de suite aimé et n'ai jamais eu à douter. Tu es un de mes petits bijoux rouennais que je garde dans mon coffre fort. Ne doute jamais de mon estime pour Toi, Merci pour ton soutien, Merci d'être qui Tu es. C'est bien vrai que tu étais là pour moi. Merci pour Damien, Merci pour Lucas le ptit Chou.

A mes néphros mes Amis ma Famille. Après mon passage dans votre service je n'ai pu en laisser aucun! **Charlotte, Julien, Poitoux**, de galères en fous rires, mon Dieu que c'est bon de vous connaître! **Julien**, mon Coach, personne n'égale tes chorégraphies et ton octave d'Adèle « someone like you »! **Charlotte**, ma Confidente, ma Doutante qui ne se doute pas qu'elle est une pépite ; et **Poitoux** ma p'tite Précieuse que j'Aime tant, You're the next Baby même si « ça t'agace ! ». A vos moitiés que j'ai appris à connaître et aimer grâce à vous : **Pierrick, Maxou, Vincent** « l'gars d la terre » et **Antoine** le p'tit dernier « Vico ».

A mes co-internes de bio : **Tournus** La psychologue sexy (oui oui même avec ta jupe de catho), **Coombs** La Bilingue mytho, **Bénard** la sage, **Valentini** ton perchoir ta langue et Napoléon et **Lobster** la Crevette devenue homard, pour m'avoir supportée -et Dieu sait que ce n'était pas simple- pendant cette période difficile où j'ai du maintes fois être plus qu'insupportable, et pour m'avoir facilité les choses. Merci de votre compréhension, pardon de ne pas avoir été plus présente, quels bons moments passés avec vous pour ce dernier semestre en terrain « inconnu », Merci pour votre aide et intégration et pardon pour les contrôles qualités...!

A **Beaujour** et notre Amitié depuis l'Angio, parce qu'on se rassure dans nos doutes, parce qu'on grandit ensemble mais qu'on ne change pas, Merci.

A **Amira**, à ce semestre de médecine interne magique où on aurait pu faire couler le service! Parce que c'est vrai qu'il n'est jamais trop tard pour rencontrer des gens formidables, pour Ta présence dans cette période de doute, ton optimisme, nos fous rires, nos absences de limite, nos espoirs et nos victoires ! Merci. (Et au karma !) Rendez vous en Novembre Baby...

A **Bro**, le mec de l'Eure. A ta pêche aux bières et insulations, à nos barbucs aux abats et crevettes microscopiques, à nos « zoos » improvisés, à Augustin et son éducation Africano-Musulmane (Cf. Amira). Mon Coup de Cœur de dernière minute, à notre Belle Amitié.

A **Guigui**, **Citronnier** ma Havraise, **Langlois**, **Lesourd** (Tes premiers pas dans la vie Normande resteront gravés), **Thierry**, **Mathon** surnommé le « X »^^, **Bourdaaaage** qui fait pas de sport parce que « ça tue il paraît », **Aurélia B-V** (et mes premiers pas !), **David** (Wanted), **Gaëtan S**, **Fanny**, **Lauranne**, **Manon**, **Thibaut**, **Chapo** et **Brunato**, Merci d'avoir marqué mon internat et j'espère encore mon post-internat.

A mes Amis Parisiens et Rouennais :

A **Glo**, parce qu'on se connaît par cœur, parce que tu me rappelles qui je suis, parce qu'avec Toi je sais que je ne peux pas me perdre, Merci.

A **Marie**, parce que la « connexion » a toujours fonctionné, qu'on s'est vu grandir, tu sais qui je suis et tu es toujours là.

A **Chidé**, pour ta présence infaillible, pour cette Amitié intense que tu sais faire vivre, ton soutien et surtout nos fous rires. Pour la p'tite perle à laquelle tu as donné la vie.

A **Rodriguez**, pour ton soutien même si on est loin, parce que tu sais m'apaiser, Merci.

A **Pawad**, **Chapu** et **Solène**. A nos fous rires, nos apéros débriefings so girly, nos fins de soirées moins girly, votre présence, votre soutien, vous m'avez manqué, quel Bonheur de remettre ça!

A mes Douceurs Urbaines, ma bouffée d'oxygène : **Oumou** (et même malgré les abdos), **Juliette** (Ta présence, Cuba, le poulet, Re-Cuba, scandale), **Rosine** (Ta Belle folie, les géraniums au rhum, Ta force de caractère, Ezékio), **Sylvie** (Ta sagesse, ton élégance, tes cheveux gauffrés qui m'épatent), **Dia** (Tes coupes de cheveux « Rihannesques » qui dépassent tout et me laissent admirative), **Bidia** (ta grâce naturelle et ta folie [notamment quand tu t croises dans les séries Brésiliennes...]), **Sophia** ton Amitié sincère et notre goût de l'aventure, **Marlène** (tes petits plats et même malgré la chorale) et les autres. Vous m'avez transportée

dans un autre monde quand j'en avais besoin, Vous m'avez faite rire, dansé, voyagé... Vous êtes une vraie famille.

A **Sonia** et **Maiki**, parce que c'est bon d'avoir près de soi des gens qui nous connaissent comme on était avant et qui nous le rappellent.

A ma famille,

A **ma Mère** sans qui je n'en serais probablement pas là aujourd'hui, pour cette force, mes valeurs, et parce que tu n'as pas renoncé alors que ça aurait été probablement plus facile....Merci.

Mes sœurs : **Sara** parce que ce rôle d'ainée te va si bien, Merci d'être là, c'est si confortable de savoir qu'on peut compter sur Toi, je ne sais pas si je pourrais l'assumer si bien.

Laura pour nos fous rires, parce que je peux être moi-même et qu'on n'a pas à faire semblant...(et parce que c'est Toi qui as probablement le plus de dossiers sur moi!)

A mon oncle **Tio Americo** pour avoir été un exemple pour moi.

LISTE DES ABREVIATIONS

CAPS : Syndrome catastrophique des anti-phospholipides

CEC : Circulation extra-corporelle

EI : Evènement indésirable

EP : Echange plasmatique

GEP : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

GPA : Granulomatose avec polyangéite

IA : Immunoabsorption

Igs IV: Immunoglobulines intra-veineuses

MAT : Microangiopathie thrombotique

MAIs : Maladie auto-immune systémique

PFC : Plasma frais congelé

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

TVP : Thrombose veineuse périphérique

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

SOMMAIRE

Introduction	1
I/ Echanges plasmatiques : Techniques et Indications	2
Technique	2
Les voies d'abord veineuses	7
Modalités d'anticoagulation	7
Les produits de substitution	9
Calcul du volume à échanger	12
Indications.....	13
II/ Présentation de l'étude	31
Problématiques et objectifs de l'étude	31
Patients et méthodes.....	31
III/ Résultats	33
Caractéristiques de l'ensemble de la cohorte	33
Statistiques descriptives et analytiques de la cohorte "MAIs et MAT"	37
Résultats	37
Complications	40
Efficacité	44
IV/ Discussion	45
Conclusion	49
Références bibliographiques	50

Introduction

Parmi l'arsenal thérapeutique disponible dans la prise en charge des maladies de système menaçant le pronostic vital ou bien nécessitant une épuration rapide d'anticorps pathogènes, les techniques de plasmaphèreses thérapeutiques représentent une option thérapeutique importante (1). En effet, l'échange plasmatique (EP) est une technique de circulation extracorporelle permettant de séparer le plasma du sang total dans le but de retirer un ou des éléments de haut poids moléculaire pathogènes présents dans le plasma : auto-anticorps responsables d'un processus pathogénique, complexe immuns circulants dans une vascularite, allo-anticorps impliqués dans un rejet de greffe d'organe ou immunoglobulines générant un syndrome d'hyperviscosité tout en restituant les éléments figurés du sang (2). Les EP permettent également d'apporter les protéines plasmatiques manquantes dans certaines pathologies comme la protéase ADAMTS 13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (2) ou les protéines du complément dans le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique (1,3).

Le terme de plasmaphérèse a été utilisé lors d'expérimentations animales chez le chien dès 1914 par J.-J. Abel et al. La première application thérapeutique des EP fut réalisée en 1960 dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström avec une efficacité reconnue pour de petits volumes échangés. Dans les années suivantes, des indications plus larges ont été retenues comme l'immunisation anti-rhésus et l'élimination des anticoagulants circulants. L'EP s'est ensuite développé à la fin des années 1970 lorsque son bénéfice a été démontré pour la première fois par Lockwood et al. dans le traitement du Syndrome de Goodpasture, en diminuant le taux des anticorps pathogènes lors d'échanges de grand volume et en améliorant la survie et la récupération de la fonction rénale des patients (4). Dans les années 1980, les premières indications sont posées pour les patients de réanimation dans le traitement des polyradiculonévrites aiguës et la myasthénie grave. De nombreux protocoles issus d'études contrôlées réalisées ces dernières années ont permis de préciser les indications et techniques (accès vasculaire, anticoagulation, liquides de substitution). Actuellement, cinq groupes de pathologies (neurologie, hématologie, vascularites et maladies de système, néphrologie et endocrinologie) représentent plus de 90 % des indications chez l'adulte.

Du fait d'une grande diversité des indications, les protocoles de substitution diffèrent d'une pathologie à l'autre tant au niveau de la fréquence des EP, du volume à épurer et du

liquide de substitution (5–7). Ainsi, bien que décrits comme étant bien tolérés, les EP exposent les patients souvent fragiles à des complications fréquentes dont la sévérité est variable (8–14). Certains auteurs rapportent, une réaction allergique, des manifestations hémodynamiques des signes d'hypocalcémie (9,12,13,15). Enfin, des complications infectieuses ou thrombotiques de l'ordre ont fréquemment été décrites en lien avec le recours à un accès vasculaire de type cathéter veineux central (9,13).

Toutefois, la majorité des données est issue de séries concernant les microangiopathies thrombotiques (MAT) et seules quelques études ont permis d'estimer la fréquence des complications des EP à près de 10% dans les pathologies médicales de type systémique (syndrome de Goodpasture, vascularites à ANCA, vascularite cryoglobulinémique...) (15). De ce fait, nous avons réalisé cette étude rétrospective dont l'objectif était de décrire les indications et les complications des EP dans les pathologies auto-immunes de Médecine Interne et de Néphrologie puis de définir secondairement des facteurs prédictifs de la survenue de ces complications. Nous rapportons ici l'expérience des départements de Médecine Interne, Néphrologie et Réanimation médicale du CHU de Rouen.

I/ Echanges plasmatiques : Techniques et Indications

Technique

Le mot plasmaphérèse vient du grecque «αφαίρεσις» qui veut dire: action d'ôter, d'enlever une substance du plasma. La base de chaque séance de plasmaphérèse est donc la séparation du sang complet en plasma et en éléments cellulaires. Les EP font appel à deux techniques distinctes. L'une est basée sur l'hémofiltration et l'autre sur la centrifugation du sang, à l'aide d'un circuit de circulation extracorporelle permettant de séparer les différents compartiments sanguins et de procéder à leur remplacement par un produit de substitution. Dans cette technique le sang complet est introduit dans une centrifugeuse qui tourne à haute vitesse et qui, par la force centrifuge, sépare en différentes couches les cellules sanguines du plasma, en fonction de leur poids moléculaire (les particules le plus lourdes comme les cellules se trouvant à l'extérieur) [**figure 1a**]. La centrifugation a l'avantage que la vitesse du flux sanguin afférent (30-50 ml/min) est suffisante de sorte qu'un cathéter de gros calibre, posé en périphérie, suffise comme accès vasculaire. Le désavantage majeur de cette technique

est l'hémolyse et la perte jusqu'à 50% de thrombocytes à cause de la force centrifuge (16). Les séparateurs fonctionnent sur un principe de centrifugation continue ou discontinue.

La centrifugation à flux discontinu est la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de façon séquentielle. Elle présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, et l'inconvénient d'un volume extracorporel élevé de l'ordre de 400 à 800 ml, parfois mal toléré au point de vue hémodynamique. Le débit de pompe de circulation extracorporelle idéalement de 100 ml/min dirige le sang total vers un bol de centrifugation tournant entre 1400 et 4800 tr/min. La force de gravité peut atteindre 1300 G à la rotation maximale. Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ. Le culot de centrifugation est alors restitué au patient et un nouveau cycle démarre. Cette technique présente l'inconvénient de demander un temps 20% plus long que les autres techniques (17,18).

La centrifugation à flux continu nécessite deux accès veineux. Le volume sanguin extracorporel est faible, de l'ordre de 170 à 350 ml, assurant une très bonne tolérance hémodynamique. La séparation plasmatique et la réinjection des éléments figurés du sang se font en continu. Le débit sanguin dans la circulation extra-corporelle doit être au minimum de 40 ml/min. La vitesse de centrifugation est réglable de 400 à 5000 tours par minute selon les modèles d'appareil entraînant une force de gravité maximale dans l'anneau de centrifugation voisine de 1000 G pour une vitesse de 5000 tours/min. En utilisation habituelle, on ne dépasse pas une rotation de 2500 tours/min qui produit un culot de centrifugation à 70 % d'hématocrite. Le volume plasmatique séparé par unité de temps est élevé, permettant des séances beaucoup plus courtes que par la technique à flux discontinu (17,18). Les séparateurs actuellement utilisés sont totalement automatisés tant pour l'extraction plasmatique que pour la substitution.

La seconde technique repose sur des processus d'hémofiltration du plasma par des membranes microporeuses (constituées de polycarbonate, de polypropylène, d'acétate de cellulose) [figure 2b]. Depuis 1978, des filtres à haute perméabilité sont à disposition. Ils sont perméables pour toutes les protéines, dont l'albumine, et permettent de séparer le plasma des cellules sanguines. Cette technique exige un flux sanguin afférent plus haut d'environ 300 ml/min pour obtenir une filtration plasmatique de 30-50 ml/min. Un cathéter avec une lumière de bon diamètre introduit dans une veine centrale (le plus souvent la veine jugulaire interne ou la veine fémorale) est en général nécessaire. Les filtres utilisés pour la plasmaphèrese ont des pores beaucoup plus larges que les filtres standards d'hémodialyse, ce qui permet de retirer

tout le contenu du plasma contrairement à l'hémodialyse où seules les molécules de petit et de moyen poids moléculaires (jusqu'à 15 kDa) sont retirées. Classiquement l'hémofiltration est décrite comme moins efficace en termes d'extraction protéique que la centrifugation, mais ceci peut être compensé par l'augmentation du débit sanguin (16). Les principales caractéristiques de ces deux techniques sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques des deux techniques d'échange plasmatique

	Centrifugation	Filtration
Extraction du plasma	80 %	30 %
Anticoagulation	Plutôt citrate	Plutôt héparine
Voie veineuse	Veines périphériques (ou cathéter)	Cathéter central exclusivement
Débit	Réduit (20 à 120 ml/min)	Élevé (> 200 ml/min)
Volume de plasma à traiter	1,5 masse plasmatique	3 masses plasmatiques
Efficacité en élimination protéique	+++	++
Emploi de produits de substitution	+++	+/-
Volume sanguin extracorporel	++ (de l'ordre de 200 ml)	+
Activation de protéines et cellules	+	++
Moyens humains	Infirmières spécialisées (aphérese thérapeutique)	Infirmières de dialyse/réanimation

Lefrère F. Hématologie, vol. 18, n o 1, janvier-février 2012

Appareils de plasmaphérèse par centrifugation, séparateurs à flux continu :

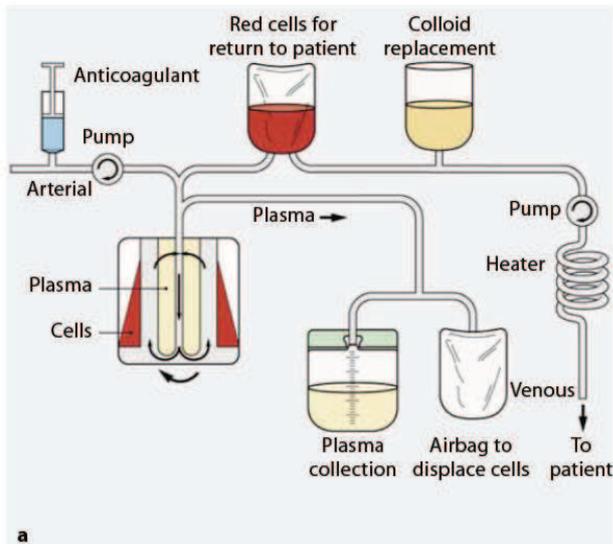


Cobe spectra

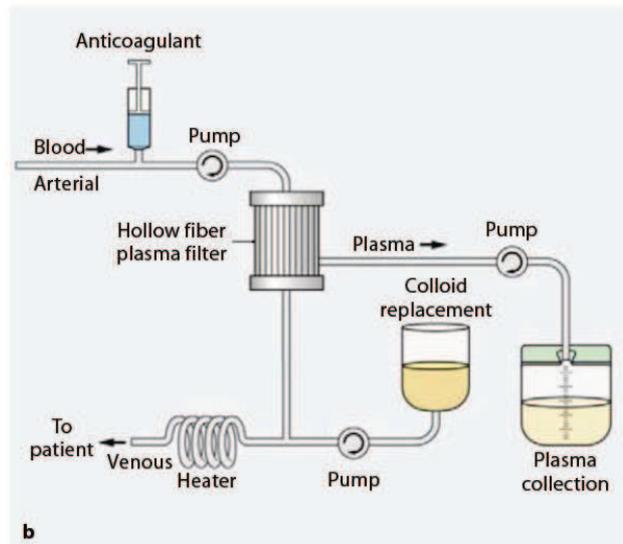


Fresenius Com Tech

Figure 1. Techniques de plasmaphérèse



Exchange plasmatic by centrifugation.
 Pusey et al., *Blood Purif* 2012;33:190-198.



Exchange plasmatic by filtration.

Depuis quelques années, des techniques d'aphérèse sélective utilisant les procédés d'immunoabsorption ou de filtration permettent d'éviter à la fois le recours à des produits de substitution coûteux et comportant des effets secondaires potentiels et les spoliations inutiles en protéines comme l'albumine ou les facteurs de coagulation. La membrane de filtration est couplée à une colonne d'immunoabsorption soit sélective (Protéine A [figure 3], cartouche tryptophane phényl-alanine, peptides synthétiques), soit spécifique (réaction antigène anticorps), soit à une colonne d'affinité biologique (gels dextran sulfate, précipitation en agarose héparinée, charbon activé, résines) ou à une colonne d'élimination physique des molécules (double filtration, cryofiltration, thermofiltration). Le plasma après filtration passe dans la colonne puis est réinjecté au patient. Cette technique est appelée technique en cascade (17,19) **figure 2**.

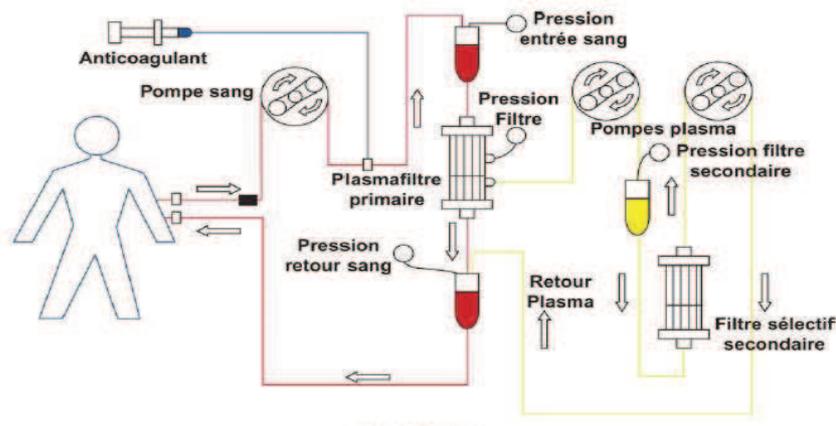


Figure 2. Technique en cascade. *Lefrère F. Hématologie, vol. 18, n o 1, janvier-février 2012*

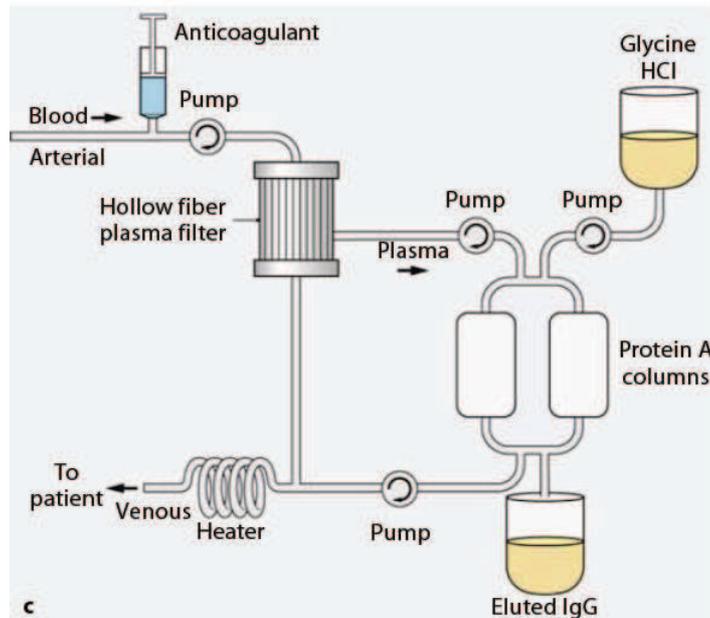


Figure 3. Immunoadsorption utilisant des colonnes de protéine A.

Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190–198.

Le système DALI (direct adsorption of lipoproteins) est une technique plus récente, décrite par Bosch en 1993, permettant l'extraction des lipoprotéines athérogènes sur le sang total sans séparation plasmatique préalable. Elle comprend des colonnes à usage unique de gel de polyacrylate de différentes configurations, DALI 500, DALI 700, DALI 1000 (2 × DALI 500) correspondant à des volumes extracorporels de 330–430–580 ml. Le mécanisme de fixation des LDL est fondé sur l'interaction entre les charges positives des lipoprotéines Apo B et les charges négatives du dextran-sulfate ou des ligands polyacrylates. La vitesse moyenne de la pompe sang est comprise entre 50 et 60ml/min. Chaque séance traite environ 1,6 masse sanguine (17).

Les voies d'abord veineuses

L'abord vasculaire doit permettre un débit constant de bonne qualité surtout pour la méthode de filtration. L'accès veineux périphérique est à privilégier dans la mesure du possible car il réduit les risques infectieux, thrombotiques ou hémorragiques (20). Il est conseillé d'utiliser des mini cathéters de calibre gauge 16 au minimum et gauge 14 de préférence, introduits dans une grosse veine antécubitale ou au pli du coude, permettant un débit régulier supérieur ou égal à 40 ml/min et présentant le minimum de risques de complications septiques. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres

voies seront utilisées. Lorsque le réseau veineux périphérique se révèle insuffisant pour la réalisation des EP, des cathéters veineux à double voie sont employés. C'est également une nécessité pour la réalisation des EP basés sur la filtration, dans lesquels les débits sanguins requis sont trop élevés pour être supportés par le réseau veineux périphérique. Le matériel est le même que celui utilisé pour l'hémodialyse aiguë. Il s'agit pour la majorité des équipes de cathéters en polyuréthane de 15 cm de long pour la voie veineuse jugulaire interne droite, 20 cm de long pour la voie veineuse jugulaire interne gauche et 25 cm pour la voie veineuse fémorale contenant deux lumières qui peuvent prendre différentes formes, l'objectif étant de diminuer la recirculation du liquide réinjecté. Ce type de cathéter est implanté par voie transcutanée, sous asepsie chirurgicale, selon la méthode de Seldinger. Les voies veineuses utilisables sont les veines fémorales et jugulaires internes. La voie sous-clavière doit être évitée en raison du risque de sténose veineuse résiduelle qui pourrait compromettre la réalisation d'une fistule artério-veineuse ultérieurement si le patient développe une insuffisance rénale chronique compliquant la pathologie nécessitant l'EP. Quant aux systèmes de porth-a-cath, ils sont inutilisables ici, en raison de leur trop faible débit. Il convient de préciser que certains patients, essentiellement dans les contextes d'insuffisance rénale avec dialyse, sont porteurs d'une fistule artério-veineuse pouvant parfaitement être utilisée pour les EP. La réalisation d'une fistule artério-veineuse peut également être indiquée en cas d'EP pour une pathologie chronique nécessitant des échanges répétitifs au long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre. Elles autorisent pour ces patients la réalisation de séances d'hémodialyse en ambulatoire en hôpital de jour, dans les mêmes conditions que par voie périphérique.

Modalités d'anticoagulation du circuit de circulation extracorporelle

Le citrate

Le citrate (ACD-A) est le produit le plus employé, mais il peut, par son mode d'action biologique, susciter des réactions d'hypocalcémie : paresthésies péribuccales ou des extrémités, crampes, frissons, troubles digestifs (nausée, vomissement, douleurs abdominales), plus rarement manifestations à type de convulsions ou d'arythmie cardiaque (à la suite de la chute du calcium ionisé sérique). Une telle toxicité est d'autant plus marquée que le produit de substitution est constitué d'unités de plasma également riches en citrate (PFC). Ces effets secondaires sont efficacement prévenus par l'administration intraveineuse continue

(à la seringue électrique) de gluconate de calcium (sur le réseau du circuit de retour du plasma vers le patient).

Des hypomagnésémies (dans leurs fractions ionisées) ont également été rapportées, notamment en cas d'insuffisance hépatique lors d'un apport massif de citrate : leur risque principal est le spasme coronarien ou l'arythmie (21).

Les signes d'alcalose métabolique liée au citrate sont rares, mais se trouvent favorisés par une insuffisance rénale ou hépatique. Le citrate (acide) est immédiatement métabolisé par le foie en bicarbonate (1 mmol de citrate correspond à 3 mmol de bicarbonate). Une accumulation de citrate chez un patient incapable de le métaboliser (insuffisance hépatocellulaire) est responsable d'une acidose métabolique. Un surdosage en citrate du à une excrétion insuffisante dans le cas d'une insuffisance rénale est responsable d'une alcalose métabolique. Un contrôle de l'équilibre acido-métabolique est donc important (16).

À côté de ces inconvénients, le citrate a pour principal avantage de ne pas modifier l'hémostase, ce qui est de grand intérêt chez le malade thrombopénique ou présentant un risque hémorragique important d'autre mécanisme. Il s'agit d'une anticoagulation régionale du circuit sans anticoagulation systémique. Les machines actuelles de centrifugation totalement paramétrables corrigent automatiquement le débit du citrate en fonction du débit de sang. Ces doses doivent être modulées en fonction des situations cliniques et biologiques.

L'héparine

Elle peut aussi être utilisée comme anticoagulant dans ce contexte, mais surtout avec les techniques de filtration sur membrane. Ses dangers classiques sont la survenue d'hémorragies ou de « thrombopénie à l'héparine ».

Les produits de substitution

L'albumine à 5 %

Ce « médicament dérivé du sang » est le produit de substitution de base pour la plupart des indications d'EP, à l'exception des MAT. Même si les complications liées à l'administration de grandes quantités d'albumine sont rares, la répétition d'EP rapprochés peut susciter une déplétion en facteurs de la coagulation exposant à un risque hémorragique. En effet, lors de la plasmaphèrese à base d'albumine, on note une perte de tous les facteurs de

la coagulation, dont le fibrinogène (diminution de 80%) et des facteurs VII à X (diminution de 43 à 68%). Ceci explique pourquoi le temps de prothrombine (TP) est allongé de 30% immédiatement après la plasmaphérèse (2). En général, le TP se normalise environ quatre heures après la séance de plasmaphérèse, ceci en fonction de la capacité de synthèse des facteurs de coagulation par le foie. La normalisation de tous les facteurs de coagulation prend environ 24 à 48 heures, la synthèse du facteur X étant plus longue. S'il est nécessaire de faire des plasmaphérèses quotidiennes avec de l'albumine, il est alors conseillé d'administrer à la fin de chaque séance du PFC (10 à 20 ml/kg de plasma), en lieu et place des derniers flacons d'albumine. Il est recommandé de monitorer les taux de fibrinogène : si le taux est inférieur à 1 g/l, il est conseillé d'apporter du plasma en fin de séance.

Le risque thrombotique est augmenté et peut se manifester par un AVC (0,02-0,1%), un infarctus du myocarde (0,06-0,1%) ou une embolie pulmonaire (0,02-0,1%) et est possiblement lié à la perte d'antithrombine (jusqu'à 58% par séance) (16).

Les autres complications sont très rares (fièvre, frissons). Des réactions anaphylactoïdes (flush, dyspnée, hypotension, bradycardie) ont été rapportées chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et bénéficiant d'EP avec de l'albumine. Il est alors conseillé d'interrompre de principe les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les 24 heures qui précèdent les EP.

En outre, les flacons d'albumine étant dépourvus de calcium ionisé, ils sont susceptibles de favoriser l'hypocalcémie au moment de leur injection, en captant le Ca^{2+} à partir du compartiment plasmatique.

Enfin, l'administration d'un mélange d'albumine et de soluté salé isotonique peut induire une pression oncotique trop basse et par ce mécanisme une hypotension artérielle.

Le plasma frais congelé (PFC)

Ce produit sanguin labile/médicament dérivé du sang, délivré jusqu'en 2015 par l'Établissement français du sang (EFS), devrait être distribué désormais par les pharmacies hospitalières. Il en existe trois types (le PFC viroatténué par le bleu de méthylène a été retiré du marché en 2012) :

- le PFC « sécurisé » par quarantaine (PFC-Se), provenant d'un donneur unique, congelé dans les 24h suivant le prélèvement, qui n'a pas subi de traitement physico-chimique autre, mais qui est conservé pendant une quarantaine de 2 mois pour s'assurer de l'absence de contamination virale (séroconversion) chez le donneur;

– le PFC « viroatténué » par solvant (tri n-butyl phosphate) détergent (Triton X100) qui inactive les virus enveloppés. Il est préparé après "poolage" de 100 unités de plasma de donneurs de même groupe sanguin ABO;

– le PFC « viroatténué » par Amotosalen (PFC-IA) préparé à partir d'un plasma unitaire traité par un psoralène, l'amotosalen-HCl, puis illuminé par les UVA, empêchant le fonctionnement et la réplication des agents pathogènes et des leucocytes. Il est congelé dans les 8h suivant le prélèvement.

Les plasmas apportent l'ensemble des protéines plasmatiques, en particulier les facteurs de coagulation et les fractions du complément. La préservation de l'activité des facteurs de coagulation est contrôlée par la mesure de la concentration de facteur VIII et du fibrinogène. Les plasmas sont les seuls produits capables d'apporter du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase ADAMTS 13 clivant le facteur Von Willebrand, ainsi que certaines fractions du complément. Tous les traitements pour atténuation des agents pathogènes induisent une perte d'activité de certaines protéines plasmatiques, cependant celle-ci reste acceptable pour une utilisation thérapeutique (22).

Le PFC ne doit pas être utilisé comme simple produit de remplissage. Ses principales indications dans les EP sont les MAT, où l'un des buts thérapeutiques est d'apporter les protéases déficitaires nécessaires au clivage des facteurs Von Willebrand multimériques (PTT) ou des protéines du complément (SHU atypique). Les autres indications sont l'apport de protéines de la coagulation dans les hémorragies ou les situations à risque hémorragique. Aucun argument ni aucune étude n'a démontré la supériorité d'une préparation plutôt qu'une autre en termes d'efficacité. En dehors de ces contextes bien spécifiques, les autres liquides de substitution doivent être préférés au PFC.

Les effets secondaires du PFC sont classiquement décrits comme deux fois plus fréquents que ceux de l'albumine. Il s'agit de réactions allergiques essentiellement de grade 1 à 2 (fièvre, frissons, urticaire, asthme, prurit, oedème de Quincke), le choc anaphylactique étant rare. Dans le rapport d'activité hémovigilance 2013 de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM), les réactions allergiques de grade 3 avec menace du pronostic vital immédiate avaient une incidence respectivement pour le PFC-Se, le PFC-IA, 2 et le PFC-SD, de 7, 5,5 et 1,5 pour 100 000 unités, (23) .

Le risque de transmission d'agents infectieux est devenu exceptionnel. Cependant, le rapport d'activité hémovigilance 2013 de l'ANSM fait état de 2 cas d'infections virales VHE en 2013 d'imputabilité probable à certaine pour les EP chez des patients ayant reçu du PFC-SD dans le cadre d'EP pour un SHU chez un transplanté rénal et une polyradiculonévrite

aigue (23). Le TRALI (transfusion related acute lung injury), qui est un œdème pulmonaire lésionnel, souvent lié à l'injection passive d'anticorps anti-HLA ou spécifiques du granulocyte, est une complication rare, mais possible. Il est surtout à craindre avec les PFC non issus de pool plasmatiques et provenant de donneurs pouvant avoir des anticorps anti-HLA. En 2010, l'EFS a adopté la stratégie suivante : seuls les hommes, les femmes nullipares et les femmes avec enfant dont la recherche d'anticorps anti-HLA I et II est négative sont admis comme donneurs de plasma à finalité thérapeutique directe.

Calcul du volume à échanger

Aucune base scientifique ne peut déterminer le volume idéal de plasma à échanger. Selon les équipes, le volume préconisé est compris entre 1 à 1,5 masse plasmatique, avec une élimination de 60 % des immunoglobulines pour une masse et de 70 % pour une masse et demi. Cette dernière est évaluée par la formule suivante: $(100 - \text{Hématocrite}) \times 0,7 \times \text{poids}$, correspondant approximativement à 45-60ml/kg soit environ 3 litres pour un patient de 70 kg. Les appareils de centrifugation continue paramétrables effectuent automatiquement les calculs (17). En pratique, on ne filtre jamais plus de 5 litres de plasma par session. Dans la majorité des cas plusieurs séances de plasmaphérèse sont nécessaires afin d'éliminer la macromolécule pathogène. Après la séance de plasmaphérèse, la concentration de la macromolécule en question (la plupart des cas, une immunoglobuline) va à nouveau augmenter: tout d'abord à cause d'un effet rebond dû à un transfert de la molécule de l'espace interstitiel vers l'espace plasmatique mais également par la néosynthèse de l'immunoglobuline *via* les lymphocytes B, d'où l'importance d'un traitement cytotoxique adjuvant (16). Il a été ainsi calculé qu'après trois séances de plasmaphérèse, la charge corporelle totale de l'IgG diminuait de 70%, de l'IgM de 80% et qu'il fallait environ cinq séances pour éliminer 95% des immunoglobulines.

Figure 4.

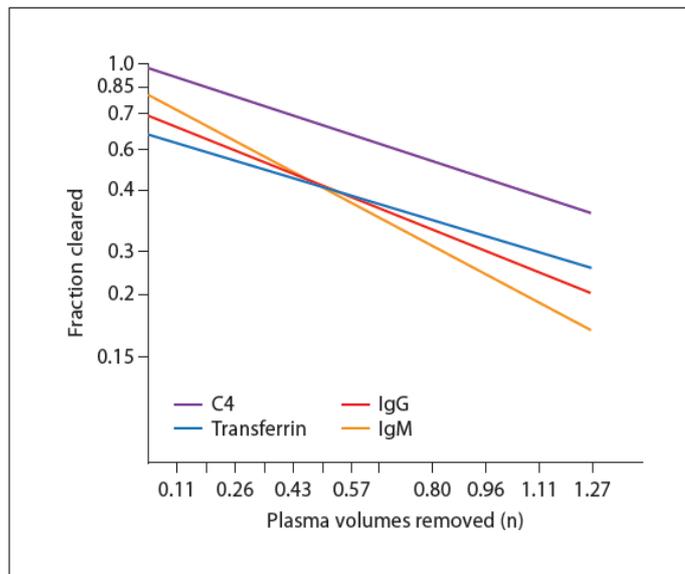


Figure 4. Clairance des protéines plasmatiques par échange plasmatique. La clairance des protéines du compartiment intra-vasculaire varie en fonction du volume plasmatique épuré et entre les protéines. *Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190–198.*

Indications

Elles sont actuellement bien codifiées et concernent cinq groupes de pathologies : neurologie, hématologie, vascularites et maladies de système, néphrologie et endocrinologie, représentant plus de 90 % des indications chez l'adulte, avec dans chaque groupe des maladies ayant fait l'objet d'études prospectives aboutissant à des recommandations thérapeutiques.

Affections neurologiques

Syndrome de Guillain Barré :

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont démontré l'efficacité des EP dans le traitement du syndrome de Guillain Barré. Parmi ces études, celle du French Cooperative Group (24) a décrit une efficacité des EP après 2 séances pour les patients avec des atteintes légères et après 4 séances pour les patients présentant une forme plus grave nécessitant une ventilation mécanique ou ne pouvant pas se lever seuls. Les immunoglobulines IV restent le traitement alternatif de choix, sachant qu'il n'y a pas de preuve de supériorité d'un traitement sur l'autre (25,26).

Polyneuropathie chronique démyélinisante :

Cette pathologie dont l'évolution insidieuse peut se faire sur plusieurs mois ou années impliquerait des auto-anticorps anti-protéines ou anti-lipides du système nerveux périphérique. Deux essais randomisés contrôlés EP vs placebo (27,28) ont démontré l'efficacité des EP dans le traitement des polyradiculonévrites chroniques, mais seulement à court terme. En effet, dans les 2 études, une dégradation clinique était observée dans les 1 à 5 semaine(s) suivant le dernier EP. Le traitement de fond de cette pathologie auto-immune repose sur la corticothérapie et autres immunosuppresseurs. Dans l'étude de Hahn (27), 5 patients ont nécessité un traitement immunosuppresseur pendant au moins 6 mois par prednisone et/ou cyclophosphamide.

Polyneuropathie dysimmunitaire :

Une seule étude contrôlée randomisée en double aveugle "EP vs placebo" (29) a démontré le bénéfice des EP dans les polyneuropathies associées aux MGUS à IgA et IgG. La fréquence était de 2 EP par semaine pendant 3 semaines. Cependant, les EP n'ont pas démontré d'efficacité sur les polyneuropathies associées aux MGUS à IgM (niveau B) (19,30).

Myasthénie :

La myasthénie est caractérisée par la présence habituellement d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine qui interfèrent avec la transmission neuromusculaire, soit par accélération de la dégradation des récepteurs et dégradation de la membrane post-synaptique, soit par blocage des récepteurs, responsables d'une faiblesse musculaire. Approximativement 50% des myasthénies séro-négatives pour les anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine sont dues à la présence d'anticorps anti-protéine tyrosine kinase du récepteur (MuSK) et les 50% restant pourraient également avoir ces auto-anticorps mais à des taux indétectables par les techniques de routine des laboratoires, ou bien d'autres anticorps agissant sur la jonction neuromusculaire. Ces données justifient l'efficacité des EP rapportée dans le traitement des crises myasthéniques « séro-négatives ». L'épuration par les EP des anticorps permet une amélioration transitoire qui dure environ 2 à 3 semaines. La possibilité d'effet rebond avec synthèse accrue d'anticorps après EP, justifie habituellement de débiter le traitement par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs dès le début du traitement par EP. L'amélioration débute après le 2^e ou le 3^e EP et est parallèle à la chute du taux des anticorps anti-récepteur.

L'efficacité des EP semble plus efficace s'ils sont initiés précocement. Les indications pour débiter les EP sont les poussées aiguës de la maladie avec troubles de la déglutition, déficit des muscles respiratoires, ou déficit majeur des muscles squelettiques (31). Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée permettant d'affirmer ni de réfuter l'efficacité des EP dans le traitement de la crise aiguë myasthénique ou en préventif en préthymectomie, néanmoins plusieurs cas rapportés ont décrit un bénéfice des EP à court terme dans le traitement de la crise aiguë myasthénique. Un essai non randomisé comparant un traitement par anticholinestérasique (pyridostigmine) à un traitement par EP chez 9 patients a montré dans le groupe traité par EP une amélioration de la force musculaire respiratoire et des mesures fonctionnelles respiratoires (32). Trois essais contrôlés randomisés ont étudié l'efficacité des EP et des Igs IV dans le traitement de la crise aiguë myasthénique. Les résultats sont équivalents pour ces 2 traitements (6). Cependant, une étude comparative a démontré que les Igs IV avaient un avantage coût-efficacité sur les EP et permettaient une durée d'hospitalisation moindre (33). Toutefois, les EP semblent plus efficaces que les Igs IV chez les patients avec des anticorps anti-MuSK.

Une étude contrôlée randomisée a montré l'efficacité équivalente des traitements par EP et immunoadsorption dans la crise aiguë myasthénique avec une amélioration similaire des scores myasthéniques et de l'échelle d'Oosterhuis, et une diminution de la survenue d'évènements indésirables dans le groupe traité par immunoadsorption (10 vs 16 dans le groupe EP) (34). Le volume plasmatique conseillé pour l'EP est de 1 à 1,5 masse plasmatique, en utilisant de l'albumine comme liquide de substitution, avec une fréquence quotidienne à plus espacée, habituellement de l'ordre de 3 à 5 EP sur une période de 3 à 15 jours selon l'évolution clinique (6,31).

Enfin, plusieurs cas de traitement par EP pré-thymectomie ont été rapportés, la plupart retrouvant une diminution de la survenue d'évènements défavorables postopératoires comme la nécessité d'une ventilation invasive prolongée (35). Une étude rétrospective comparant 19 patients traités par une seule séance de plasmaphérèse pré-thymectomie et 32 patients traités par thymectomie seule a constaté une survenue moindre de crises durant le mois et l'année suivants, ainsi qu'un meilleur taux de rémission à 5 et 7 ans postopératoires dans le groupe traité par EP (36). D'autres séries n'ont pas mis en évidence de différence dans la survenue d'évènement postopératoire entre les patients traités par EP et ceux qui n'en ont pas bénéficié.

Sclérose en plaques :

Dans cette pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC), évoluant par poussées successives entrecoupées de rémissions, le processus physiopathologique impliquerait une réaction dysimmunitaire, essentiellement de nature cellulaire, mais la responsabilité d'anticorps a également pu être incriminée posant un rationnel pour l'intérêt des EP. Il paraît cependant établi que les EP ne sont d'aucun bénéfice dans les formes chroniques progressives (37). En revanche, les poussées aiguës et les formes d'encéphalopathie fulminante ne répondant pas à la corticothérapie pourraient tirer bénéfice des EP (37–39). En effet, une étude contrôlée randomisée a démontré l'efficacité des EP dans la prise en charge des poussées aiguës de sclérose en plaques avec une récupération clinique plus rapide des patients ayant bénéficié d'EP, même si aucun bénéfice n'est retrouvé à long terme (37). Les EP sont recommandés comme traitement adjuvant des poussées aiguës de sclérose en plaques (niveau B), ils doivent être considérés dans le traitement des poussées fulminantes des pathologies démyélinisantes du SNC lorsque le traitement par corticoïdes à fortes doses s'est soldé par un échec (niveau C) et ne doivent pas être utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques chronique progressive (niveau A) (30).

Neuromyélie optique de Devic :

La neuromyélie optique est une affection inflammatoire démyélinisante du SNC caractérisée par l'association d'une neuropathie optique et d'une myélie extensive d'évolution monophasique ou à rechutes. Le traitement à la phase aiguë repose sur la corticothérapie à fortes doses. La responsabilité d'anticorps anti-aquaporine 4 a été établie et une efficacité des EP a été supposée sur la base de petites séries de patients corticorésistants (38–40).

L'ensemble des indications des EP dans les affections neurologiques est résumé dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Taux d'efficacité des EP dans les pathologies neurologiques

	Recommandations	Niveau de preuve
Myasthénie		
- crise aiguë	Preuve insuffisante	III
- en préopératoire	Preuve insuffisante	III
Syndrome de Guillain-Barré	Efficacité établie	I
Polyneuropathie chronique démyélinisante	Efficacité établie	I
Sclérose en plaques		
- forme chronique progressive	Inefficacité établie	I
- poussée aiguë en rechute	Probablement efficace	I
- forme démyélinisante fulminante	Possiblement efficace	II
Polyneuropathie associée à une gammopathie monoclonale à		
- IgM	Probablement inefficace	I
- IgG ou IgA	Probablement efficace	I

Lefrère et al., Hématologie, vol. 18, no 1, janvier-février 2012

Affections hématologiques

Syndrome d'hyperviscosité :

Bien qu'il n'y ait pas d'étude contrôlée randomisée sur les EP dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité, l'expérience a montré leur efficacité constante. Rappelons que l'efficacité de la plasmaphérèse avait été démontrée en 1960 permettant la réversibilité de la rétinopathie et autres manifestations cliniques liées au syndrome d'hyperviscosité dans la maladie de Waldenström (41,42). Le rationnel porte sur la corrélation établie entre les taux d'immunoglobulines M (IgM) et la viscosité sérique, ainsi que la localisation intra-vasculaire pour 80% des IgM (43). Une faible diminution de la concentration en IgM a un effet significatif sur la diminution de la viscosité sérique. Les syndromes d'hyperviscosité répondent rapidement et complètement aux EP. Deux à trois séances consécutives suffisent habituellement et peuvent ensuite être espacées selon le seuil d'hyperviscosité symptomatique. Les EP réduisent de 20 à 30% par séance le taux d'hyperviscosité plasmatique (43). Habituellement 1 à 1,5 masse plasmatique sont échangées par séance, et le liquide de substitution utilisé est un mélange d'albumine et de soluté salé (44). Un des signes cliniques communs du syndrome d'hyperviscosité est l'hémorragie, de ce fait, les EP doivent être réalisés en urgence chez les patients présentant des troubles visuels faisant craindre une hémorragie rétinienne ou un décollement de rétine pouvant aboutir à une cécité (44). Lorsque les patients sont maintenus à un taux inférieur à leur seuil d'hyperviscosité symptomatique, les manifestations cliniques sont habituellement prévenues, ce qui nécessite une surveillance régulière des taux de viscosité plasmatique ou sérique (45). Cependant, les EP n'ayant pas

d'impact sur la pathologie causale sous-jacente, un traitement de fond (chimiothérapie) simultané est indispensable. Il est important de savoir que le taux d'IgM augmente transitoirement après une perfusion de rituximab chez 30 à 70% des patients atteints d'une maladie de Waldenström. Il a été recommandé de réaliser des EP avant un traitement par rituximab chez les patients ayant un taux d'IgM supérieur à 5g/dL (46).

Myélome multiple :

Concernant le myélome, les études sont controversées, certaines retrouvent une efficacité des EP, d'autres ne permettent pas d'objectiver une différence significative en faveur de leur efficacité. L'étude rétrospective de la Mayo Clinic menée par Leung et al. (47) rapporte une amélioration de 78% de l'atteinte rénale grâce aux EP uniquement chez les patients atteints d'une tubulopathie myélomateuse avec des taux élevés de chaînes légères. En attendant d'autres études, il est recommandé de réaliser 4 EP sur 7 jours chez les patients avec une atteinte rénale aigüe, un taux élevé de chaînes légères et une tubulopathie myélomateuse sur la biopsie rénale. La durée du traitement par plasmaphérèse doit être évaluée en fonction du taux de chaînes légères.

Un syndrome d'hyperviscosité peut également survenir chez les patients atteints de myélome, en particulier avec les sous-classes IgG3 qui s'agrègent à de faibles concentrations protéiques (48). Les EP doivent dans cette situation être réalisés en urgence et ce même si seulement 40% des IgG sont en intravasculaire. Les myélomes à IgA ou à chaînes légères peuvent également être responsables de syndrome d'hyperviscosité par la formation de polymères. Le syndrome d'hyperviscosité rhumatoïde est rare et peut être causé par des agrégats de facteur rhumatoïde et d'IgG (49).

Microangiopathies thrombotiques (MAT):

Les MAT représentent en France, depuis quelques années, une part croissante de l'activité d'hémaphérèse thérapeutique.

-PTT et SHU atypique :

Au cours du PTT et du SHU atypique, le plasma a un effet thérapeutique reconnu à des volumes importants, compris entre 40 et 60 mL/kg, soit 1 à 1,5 masses plasmatiques (grade B). Ce volume permet d'assurer dans le PTT l'apport d'une quantité importante de la molécule ADAMTS 13 et dans le SHU atypique l'apport de protéines du complément. C'est

la raison pour laquelle l'administration du plasma se fait préférentiellement par EP. Les EP sont poursuivis quotidiennement jusqu'à disparition des défaillances d'organe d'une part, et jusqu'à normalisation stable du taux de plaquettes ($> 150 \times 10^9/L$) pendant au moins 48 heures d'autre part. Il faut veiller à ce que les taux de réticulocytes et de LDH soient en cours de décroissance. La durée du traitement peut être très variable : plusieurs dizaines EP peuvent être nécessaires pour obtenir une rémission complète durable. Cependant, l'utilisation croissante de traitements immunomodulateurs (rituximab) peut diminuer la durée du traitement chez les patients en réponse sub-optimale (grade B). Par ailleurs, une plasmathérapie au long cours peut être nécessaire dans les PTT héréditaires récurrents (accord professionnel) (7,50).

Dans le SHU atypique, outre le traitement symptomatique (similaire à celui du SHU typique), les EP constituent à ce jour le traitement de première ligne (accord professionnel), bien que cette recommandation ne repose pas sur des essais thérapeutiques (7).

-SHU typique :

Dans le SHU typique de l'enfant, le traitement est symptomatique et la plupart des patients guérissent sans séquelle. Il n'y a pas d'essai randomisé concernant les EP, quelques études rapportant l'utilisation d'infusion de PFC, sans bénéfice significatif démontré. Néanmoins, des publications (51,52) concernant l'utilisation d'EP chez des adultes souffrant de SHU typique sévère font état d'un bénéfice du traitement. L'étiologie la plus fréquente de cette pathologie est l'infection par *Escherichia Coli* producteur d'une shiga-toxine (*E. Coli* O157:H7). Cette shiga-toxine a des effets pro-inflammatoires et pro-thrombotiques sur l'endothélium vasculaire et entraînerait le relargage par les cellules endothéliales activées de multimères de facteurs Von Willebrand qui vont activer et stimuler l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. La shiga-toxine se lie à différents types de cellules rénales, entraînant des lésions des cellules endothéliales glomérulaires et des cellules épithéliales tubulaires. Les EP permettraient d'épurer la toxine et/ou les facteurs responsables des lésions endothéliales.

Dans le SHU causé par le pneumocoque, observé surtout chez l'enfant de moins de 2 ans et de pronostic plus sombre, le pneumocoque produit une neuraminidase qui clive les résidus d'acide sialique des glycoprotéines de la surface cellulaire, exposant l'antigène Thomsen-Freidenreich (T-). Des IgM anti-T- vont alors se fixer sur l'antigène T- exposé à la surface des érythrocytes, des plaquettes et de l'endothélium et entraîner les lésions responsables du SHU. Les EP permettraient l'épuration des anticorps dirigés contre l'antigène T- exposé et de la neuraminidase bactérienne circulante (6).

Affections néphrologiques

Rejet aigu humoral de greffe rénale:

Le diagnostic de rejet aigu humoral de greffe rénale est basé sur la classification de Banff, des preuves histologiques de lésions aiguës inflammatoires médiées par les anticorps (glomérulite et capillarite péri-tubulaires), des dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires et repose sur la détection d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA = donor-specific human leukocyte antigens) au moment de l'épisode de rejet. L'étude de Lefaucheur et al. concluait à une corrélation entre la survenue d'un rejet aigu humoral, d'une perte de fonction du greffon et un taux élevé de DSA (53). L'objectif des EP est de retirer ces DSA. Des essais contrôlés randomisés au début des années 1980 n'avaient pas démontré de bénéfice des EP lorsqu'ils étaient associés aux corticoïdes dans le traitement du rejet aigu humoral de greffe rénale. Puis à partir de 1985, des séries rapportaient une amélioration des résultats lorsque les EP étaient associés à divers immunosuppresseurs. Plusieurs études ont démontré le bénéfice d'un traitement associant EP et immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses (Igs IV) dans le traitement du rejet aigu humoral de greffe rénale, dû aux DSA présents dans le plasma du receveur. La rémission de l'épisode de rejet était obtenue dans 55 à 100% des épisodes (54–56) , et autour de 90% lorsque le traitement associait EP, Igs IV et rituximab (53). L'étude de Lefaucheur et al. qui comparé 2 stratégies de prise en charge du rejet aigu humoral de greffe rénale a retrouvé une diminution significativement plus importante des DSA (16.7% DSA restant détectables en ELISA vs 59.3% ; $P=0,02$) et une meilleure survie du greffon à 36 mois post-rejet (91,7% vs 50% ; $P=0,02$) dans le groupe traité par l'association EP/Igs/rituximab que dans le groupe traité par Igs fortes doses seules (53). Cependant la majorité des études disponibles sont de faible effectif et utilisent des protocoles hétérogènes, des études contrôlées plus importantes sont nécessaires pour pouvoir établir des recommandations fortes pour le traitement du rejet aigu humoral de greffe rénale. Le nombre d'EP conseillé est variable, habituellement entre 5 et 6, avec 1 à 1,5 masse plasmatique échangée, à un rythme quotidien ou plus espacé. Le liquide de substitution est plutôt l'albumine sauf en cas de biopsie rénale où le plasma frais congelé sera préféré pour éviter les troubles de l'hémostase. La durée diffère selon les protocoles, certains se basant sur l'amélioration de la fonction rénale et la diminution des titres de DSA (6). Aucun bénéfice des EP n'a été démontré dans le traitement du rejet chronique de greffe.

Allo-immunisation pré-greffe :

Les patients hautement immunisés ont développé des anticorps contre une large variété d'antigènes HLA rencontrés lors des grossesses, des transfusions sanguines ou d'une transplantation antérieure. Ils ont en conséquence moins de chance de recevoir un greffon. Afin d'aider ces patients à bénéficier d'une greffe, des techniques de désensibilisation ont été développées ayant pour objectif de retirer ces allo-anticorps anti-HLA. Dans l'étude de Stegall et al. (57), plusieurs protocoles de désensibilisation pré greffe rénale ont été comparés : l'association d'EP à des faibles doses d'Igs IV, rituximab +/- thymoglobulines pré-greffe *versus* l'administration d'Igs IV seules à fortes doses. Un cross match négatif au moment de la transplantation a été obtenu dans 88% des cas dans le groupe associant des EP contre 38% dans le groupe Igs IV ($p < 0,01$). Le taux de rejet aigu humoral était de 29% dans le groupe EP et de 80% dans le groupe Igs IV. L'étude de Montgomery et al. (58) compare les taux de survie de patients qui avaient débuté un traitement de désensibilisation pré-greffe par plasmaphérèse et Igs IV à faibles doses puis avaient bénéficié de transplantations HLA-incompatibles à ceux de patients dialysés en attente de transplantation ou ayant reçu une greffe HLA-compatible. Des meilleurs taux de survie à 3, 5 et 8 ans (85,7%, 80,6%, et 80,6%) étaient rapportés pour les patients désensibilisés et greffés en HLA-incompatible, comparativement aux patients en attente d'une greffe d'organe HLA-compatible dialysés et/ou secondairement transplantés. Il est conseillé de réaliser des EP quotidiennement ou de façon plus espacée jusqu'à l'obtention d'un cross-match négatif. Les EP peuvent également être réalisés en post-opératoire pour un minimum de 3 séances, puis le traitement sera adapté en fonction du risque ou de la survenue d'un rejet aigu humoral, ou des titres de DSA (6).

Transplantation ABO incompatible :

Afin d'augmenter l'accès à la greffe, des protocoles ont été développés pour permettre la transplantation ABO-incompatible entre donneurs vivants et receveurs. Ces protocoles utilisent les EP en association aux Igs IV et à un traitement immunosuppresseur pour diminuer le titre d'anticorps incompatibles anti-A ou anti-B avant la transplantation et maintenir ce taux faible durant les premiers jours postopératoires (59–63). Les EP permettent de diminuer les taux d'anticorps (essentiellement IgM, IgG à un taux moindre) sous un seuil en dessous duquel il n'y a pas de risque de survenue d'un rejet hyperaigu du greffon. Dans les transplantations à cross match positif, les immunoglobulines IV évitent une immunosuppression profonde due à l'hypogammaglobulinémie et empêchent également la production d'anticorps anti-HLA. Dans une approche similaire il est possible qu'elles

diminuent également la production d'agglutinines et améliorent ainsi la survie du greffon dans les transplantations ABO-incompatibles. Bien qu'il n'existe pas d'étude contrôlée, plusieurs séries ont mis en évidence le bénéfice des EP dans les transplantations rénales ABO incompatibles. Dans l'étude de la Mayo Clinic (61) analysant 26 patients receveurs de greffons de donneurs vivants ABO-incompatibles et précédemment traités par EP et Igs IV, aucun rejet hyperaigu n'a été rapporté. Des rejets aigus humoraux sont survenus pour 46% des patients, essentiellement en période post-greffe immédiate et 83% des greffons ont maintenu leur fonction après traitement par EP et augmentation de l'immunosuppression. Outre les EP, des techniques d'immunoabsorption utilisant des colonnes avec des antigènes spécifiques A ou B permettant de retirer de façon sélective les anticorps anti-A ou B se développent de plus en plus.

Lorsque les EP sont utilisés, le liquide de substitution conseillé est l'albumine, sauf au moment de la greffe où il doit être remplacé par du plasma ou un mélange de plasma et albumine devant le contexte de risque hémorragique. Un à 1,5 masses plasmatiques sont échangées quotidiennement ou de façon plus espacée, il n'existe pas de consensus pour l'arrêt des EP, les équipes se basant sur des protocoles de surveillance des taux d'anticorps et de la fonction du greffon à l'aide de biopsies (6).

Syndrome de Goodpasture :

En 1976, Lockwood et al. rapporta chez des patients atteints de syndrome de Goodpasture avec atteinte rénale modérée à sévère une amélioration de la fonction rénale associée à une diminution significative des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) grâce à un traitement associant EP et traitement immunosuppresseur. Chez les 4 autres patients avec atteinte rénale initiale évoluée (anurie), les anticorps anti-MBG persistaient à des taux variables et aucune récupération de la fonction rénale n'a été obtenue. Cinq patients présentaient une hémorragie intra-alvéolaire, résolutive dans 100% des cas après traitement (4). Dans le cas de patients avec une atteinte rénale sévère (créatininémie > 600 μ mol/L) ou relevant de la dialyse d'emblée, l'indication est plus controversée devant la faible probabilité de récupération due aux lésions glomérulaires irréversibles. La présence d'une hémorragie intra-alvéolaire constitue une indication aux EP, avec une résolution de 90 % dans l'étude de Levy et al. (64) et de 100% dans l'étude de Klemmer et al. (65) lorsque les EP sont associés précocement au traitement immunosuppresseur (méthylprednisolone et/ou cyclophosphamide intra-veineux). Des EP quotidiens sont recommandés pendant au moins

14 jours, le taux d'anti-MBG devenant indétectable après 2 semaines. Ils permettent, en association au traitement immunosuppresseur, une diminution du taux d'anticorps anti MBG, une amélioration de la fonction rénale et de la survie des patients, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère mais ne nécessitant pas un recours à une épuration extra-rénale initialement (64).

Glomérulonéphrite pauci immune rapidement progressive :

Les glomérulonéphrites sont une des manifestations des maladies systémiques. Plusieurs essais randomisés ont évalué les indications des EP chez les patients ayant une glomérulonéphrite pauci-immune. Glöckner et al. (66) puis Cole et al. (67) ont mené des études prospectives dans lesquelles les patients recevaient des immunosuppresseurs, (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine) avec ou sans EP. Ces études n'ont pas démontré l'avantage des EP. À l'inverse, Pusey et al. (68) ont démontré que les EP étaient à même d'améliorer la fonction rénale des patients dépendants d'une dialyse. Les malades recevaient des corticoïdes et des immunosuppresseurs et étaient randomisés pour recevoir au moins 5 EP durant la première semaine de traitement, pour un total de 10 EP. Dix des 11 malades dialysés et traités par EP ont amélioré leur fonction rénale et ont pu interrompre la dialyse. Dans le groupe sans EP, 3 patients sur 8 ont pu interrompre la dialyse. Des résultats comparables ont été obtenus par Rifflé et Dechelette (69). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe de malades avec une insuffisance rénale sévère. Les EP ne prolongent pas la survie des patients.

Vascularites et maladies de système

Vascularites à ANCA :

La pathogénicité des auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est actuellement clairement établie (70), ce qui a motivé l'intérêt pour les EP dans ces pathologies dans le but de les retirer du plasma du patient. Dans l'étude contrôlée randomisée MEPEX réalisée par l'European Vasculitis Study Group (71), l'association de 7 EP à une corticothérapie orale par prednisolone et cyclophosphamide oral chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë sévère avec créatininémie > 500 µmol/l permettait une meilleure récupération de la fonction rénale avec un recours à la dialyse à 3 mois significativement moindre comparativement au groupe traité par bolus de

méthylprednisolone intra veineuse associée au même traitement oral (69% versus 49% respectivement, $P=0.02$). Une méta-analyse de 2011 évaluant les EP dans les vascularites à ANCA et les glomérulonéphrites rapidement progressives idiopathiques confirme le bénéfice significatif sur le développement d'une insuffisance rénale terminale d'un traitement associant des EP à la thérapeutique standard, comparativement à un traitement standard seul (72). Le schéma recommandé est la réalisation en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine > 500 $\mu\text{mol/l}$, nécessité de dialyse et/ou oligurie), ou d'hémorragie alvéolaire grave sur le plan clinique (hémoptysie, dyspnée stade II ou plus, détresse respiratoire) et/ou biologique (anémie en rapport avec l'hémorragie alvéolaire) avec imagerie évocatrice et confirmée par le LBA, d'échanges de 60 ml/kg de plasma au cours de chaque séance avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5 % , avec un rythme de 3 séances par semaine pendant 2 à 3 semaines (7 échanges répartis sur 14 jours en cas d'atteinte rénale et au moins jusqu'à arrêt de l'hémorragie en cas d'hémorragie alvéolaire) (5).

Lupus érythémateux systémique :

Plusieurs cas ont été rapportés de succès thérapeutique grâce aux EP dans certaines indications telles qu'une atteinte d'organe menaçant le pronostic vital (glomérulonéphrite à croissants, atteinte cérébrale, hémorragie intra-alvéolaire, syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS)) (73). De plus grandes études manquent pour établir plus précisément les indications aux EP dans cette pathologie.

Le Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG) a testé les EP en synchronisation avec le cyclophosphamide administré en bolus après une séquence de trois EP consécutifs. Un essai randomisé a montré que cette approche ne procurait pas d'avantage par rapport aux bolus de cyclophosphamide prescrits seuls (74). Les indications des EP sont donc très limitées dans le lupus érythémateux systémique et se résument de la façon suivante (75):

- les formes résistantes au traitement corticoïde et immunosuppresseur;
- les formes neurologiques du lupus où, même sans anticorps anti-cardiolipine, les EP sont susceptibles d'améliorer les malades présentant des troubles des fonctions supérieures, un coma ou des déficits moteurs. Il n'y a pas d'explication pathogénique à cette efficacité ;
- le CAPS. Le mécanisme exact d'action des EP dans le CAPS n'est pas connu, même si l'épuration des anticorps anti-phospholipides, des cytokines, du TNF- α , et des facteurs du complément joue probablement un rôle important. Afin d'évaluer le bénéfice des EP dans le traitement du CAPS, Uthman et al. (73) ont recherché dans la littérature tous les cas de CAPS traités par EP. Les EP apparaissent comme un traitement efficace du CAPS avec une

amélioration de la survie de ces patients, dont les taux de mortalité peuvent être très élevés avoisinant les 50%. Dans la série de Bortolati et al. (76), 4 patients souffrant d'un CAPS ont été traités efficacement par 3 EP quotidiens dès la 1^{ère} semaine du diagnostic puis espacés progressivement selon l'état clinique du patient, associés à une anticoagulation efficace plus ou moins des corticoïdes à fortes doses. Le traitement empirique du CAPS associe actuellement des corticoïdes, une anticoagulation à doses curatives, des EP ou Igs IV, et éventuellement du cyclophosphamide en cas de lupus érythémateux systémique associé (6,77).

Cryoglobulinémie :

Bien que la cryoglobulinémie ait été traitée par EP pendant plusieurs années, il n'existe pas d'essai contrôlé justifiant leur indication. Dans la cryoglobulinémie de type 1, fréquemment associée à une hémopathie sous-jacente (lymphome, myélome), l'immunoglobuline monoclonale est facilement retirée du plasma par EP, permettant d'améliorer l'hyperviscosité ou la cryoprécipitation. Dans la cryoglobulinémie de type 2, souvent associée à une hépatite C ou un lymphome, l'immunoglobuline monoclonale responsable est plutôt une IgM à activité rhumatoïde qui va former en s'associant à une IgG des complexes immuns circulants responsables de manifestations pathologiques. Les EP vont permettre de retirer ces complexes immuns circulants du plasma et d'améliorer ainsi la symptomatologie clinique.

Les EP peuvent être efficaces dans les cryoglobulinémies avec une neuropathie sévère, une glomérulopathie ou des ulcères artériels étendus, en association au traitement étiologique. Les EP sont réalisés au rythme de 3 par semaine pendant 21 jours suivis de 2 EP par semaine puis de 1 par semaine (22,78,79) semble efficace. La réponse clinique détermine l'arrêt des EP.

Périartérite noueuse :

Au début des années 80, les EP ont été largement prescrits dans le traitement de la périartérite noueuse (PAN). Ils étaient considérés comme susceptibles de contrôler l'évolution de la PAN due au virus de l'hépatite B (VHB) et d'améliorer le cours de la PAN après échec des corticoïdes et du cyclophosphamide. Cette indication des EP dans les vascularites repose sur l'élimination des complexes immuns et la restauration des capacités d'épuration du système réticulo-endothélial (78).

Les formes de périartérite noueuse associées au VHB sont celles qui bénéficieraient le plus de l'association traitement anti-viral et EP : cette association guérirait en 2 à 3 mois la plupart des malades avec un arrêt de la réplication virale dans plus de la moitié des cas. En revanche, les EP ne sont pas indiqués en première intention dans les formes primitives déjà traitées par immunosuppresseurs et corticoïdes, y compris pour les formes sévères (80). Seules les situations d'échec doivent faire discuter les EP. Le schéma recommandé est la réalisation d'échanges de 60 ml/kg avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5%, 3 à 4 fois par semaine pendant 3 semaines, puis un sevrage progressif (3 fois par semaine pendant 1 à 2 semaine(s), puis 2 fois par semaine pendant 2 semaines). La substitution par du PFC est indiquée dans les 48 à 72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie intra-alvéolaire (5).

Polymyosite /Dermatomyosite :

Ces pathologies inflammatoires dysimmunitaires acquises idiopathiques répondent généralement aux thérapeutiques immunosuppressives. Les EP sont à réserver aux formes réfractaires en poussée aigue associées au traitement immunosuppresseur notamment anti-lymphocytaire B, cette attitude reposant sur la base d'observations rapportées (81–83). Dans l'essai contrôlé randomisé de Miller et al. (84) aucun bénéfice des EP n'a été retrouvé dans le traitement de patients atteints de polymyosite ou dermatomyosite cortico-résistante comparativement à un traitement placebo. Plusieurs séries rapportent l'efficacité des Igs IV dans le traitement des poussées aiguës de polymyosite ou dermatomyosite cortico-résistante (81).

En endocrinologie

Hypercholestérolémie familiale :

La principale pathologie relevant de l'hémaphérèse thérapeutique est l'hypercholestérolémie familiale avec traitement du plasma ou du sang total en association avec les statines. Le nombre de séances annuel est variable en fonction de la réponse au traitement hypolipémiant. Une simple séance réduit les taux de LDL cholestérol de 65 à 70%. Les effets à court terme incluent une amélioration de la fonction myocardique et de la fonction endothéliale (85,86). La LDL-aphérèse modifie également la distribution des sous-classes athérogènes de LDL, diminue l'apolipoprotéine E4 et l'expression des molécules d'adhésion VCAM1, E-selectine, et ICAM-1. Les effets à plus long terme décrits sont une

stabilisation voire une régression des sténoses coronariennes, un élargissement du diamètre artériel coronarien et une diminution des plaques athéromateuses, associés à une diminution significative de la survenue d'évènements coronariens (87,88). Les EP ont démontré leur efficacité dans cette indication mais le développement d'autres systèmes d'aphérèse sélective ayant fait preuve d'une efficacité supérieure dans l'épuration du cholestérol telle que l'adsorption chimique du LDL cholestérol sur du sulfate dextran (89–92) a placé les EP en traitement de dernier recours notamment chez les jeunes enfants pour lesquels le volume extra-corporel nécessaire pour les plasmaphèreses sélectives est trop important. Il est recommandé de débiter l'aphérèse à partir de 6 ans pour prévenir l'apparition de sténoses aortiques possibles dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (6).

Hypertriglycéridémie sévère :

L'hypertriglycéridémie est associée à des pathologies graves comme la pancréatite aiguë (> 10% des épisodes) ou encore les pathologies cardio-vasculaires type coronaropathie (93). Dans les hypertriglycéridémies sévères (≥ 10 g/l), il est impératif de diminuer efficacement et rapidement le taux de triglycérides afin d'éviter ces complications et c'est dans cette optique que les EP semblent être une option intéressante. La première utilisation de l'aphérèse pour diminuer un taux élevé de triglycérides a été décrite en 1978 par Betteridge et al. (94). Plusieurs petites séries et cas rapportés ont ensuite décrit l'efficacité des EP dans la diminution importante et rapide des hypertriglycéridémies sévères, et l'ASFA (American Society for Apheresis Committee on Clinical Applications) a également recommandé leur utilisation. Selon les données de Lennertz et al. (95) et Yeh et al. (96), une seule séance de plasmaphérèse entraînerait une diminution des taux de triglycérides de plus de 70%, permettant une amélioration clinico-biologique de la pancréatite aiguë. De plus, plusieurs études suggèrent l'importance du moment d'initiation de la plasmaphérèse, la réduction maximale des taux de mortalité et morbidité semblant être obtenue lorsque les EP sont débutés précocement. Enfin, les modalités de réalisation des techniques de plasmaphérèse sont très peu précisées, seules quelques études ont comparé l'efficacité des EP et la filtration par double membrane suggérant une efficacité légèrement supérieure des EP (64.1% vs. 57.5%) (96). Les séances de plasmaphérèse devraient être poursuivies jusqu'à une diminution du taux de triglycérides < 5 g/L. Cependant, l'utilisation de la plasmaphérèse est limitée dans cette indication par son coût élevé et son absence de disponibilité dans tous les centres.

En cardiologie

Rejet aigu humoral de greffe cardiaque ; désensibilisation pré-greffe :

Les EP sont le traitement d'aphérese de choix dans le traitement du rejet aigu humoral de greffe cardiaque, devant leur coût moindre et leur facilité d'utilisation comparativement aux techniques d'immunoabsorption ou de plasmaphérese par double filtration. La majorité des cas rapportés de diminution du taux d'allo-anticorps était obtenue avec les EP. Cependant, bien que les EP soient devenus le traitement standard du rejet aigu humoral de greffe cardiaque, aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé. Leur indication repose sur des petites séries de cas ayant démontré leur efficacité dans la prise en charge du rejet aigu humoral *de novo* ou réfractaire de greffe cardiaque. Dans une série rétrospective de 445 patients greffés cardiaques, 12 patients suspects de rejet aigu humoral ont été traités avec des bolus de méthylprednisolone associés à un minimum de 7 EP quotidiens et un relais du traitement immunosuppresseur habituel par du mycophénolate mofétil ou du cyclophosphamide (substituant l'azathioprine) et du tacrolimus (substituant la ciclosporine). Onze patients sur 12 ont récupéré une fonction satisfaisante de leur greffon associée à une survie de 73% à 69 mois de l'épisode (97). Grauhan et al. (98) ont comparé les résultats de patients traités pour un rejet aigu humoral de greffe cardiaque au cours de 2 périodes différentes 1986-1990 et 1991-1999, les patients de la première période traités par 3 jours de méthylprednisolone et anticorps cytolytiques (muromonab-CD3, anti-thymocyte globulin [ATG]) et les patients de la seconde période bénéficiant en plus d'EP. Tous les patients ont reçu du cyclophosphamide en relais de l'azathioprine. Tous les patients du groupe EP (n=6) ont survécu alors que 5 patients sur 7 dans le groupe sans EP sont décédés. L'arrêt des EP dépend de l'évolution de la fonction cardiaque, des données histologiques et du taux de DSA (6).

De plus, plusieurs cas ont rapporté l'efficacité des EP dans la diminution du taux d'allo-anticorps chez les patients hautement immunisés en attente de greffe cardiaque (99,100), permettant de diminuer la probabilité d'un rejet de greffe en post-transplantation cross match positive (6).

EP en pédiatrie

En réanimation et soins intensifs pédiatriques, les EP ont un intérêt certain, sous réserve d'adaptations techniques en raison de la faible masse sanguine du petit enfant, des difficultés d'accès au réseau veineux et des particularités de l'anticoagulation. Actuellement,

les indications s'inspirent largement de celles de l'adulte, mais le nombre d'enfants traités par EP est faible en raison des contraintes techniques et du faible nombre d'études prospectives, faisant préférer les alternatives thérapeutiques si elles existent, en particulier les immunoglobulines administrées par voie veineuse.

Tableau 3. Indications pour lesquelles un bénéfice des échanges plasmatiques est établi

Indication	Randomized controlled trial (number of patients)	Controlled trial (number of patients)	Case series (number of patients)	Replacement fluid	Comments
ANCA-associated systemic vasculitis	8 (300)	1 (26)	21 (294)	albumin unless pulmonary hemorrhage or need to prevent coagulopathy	only proven benefit in dialysis-dependent patients; should consider daily exchanges in fulminant cases or with pulmonary hemorrhage
Anti-GBM antibody disease	1 (17)	0	17 (430)	albumin unless pulmonary hemorrhage or need to prevent coagulopathy	minimum course of 14 days to remove antibodies effectively; especially beneficial in nonoliguric patients before dialysis; patients with creatinine >5.5 mg/dl (500 μ mol/l) unlikely to benefit
Cryoglobulinemia	0	0	18 (195)	albumin	long-term maintenance treatment needed in some patients; ensure blood warmer on return lines or warm replacement fluids
TTP	3 (237)	2 (133)	17 (915)	plasma or cryo-poor plasma	daily, often with corticosteroids; the only treatment that has improved mortality
ABO-incompatible kidney transplantation	0	0	22 (>500)	albumin \pm plasma (compatible with donor and recipient or AB)	used before transplantation to reduce titers of antibodies and often continued for a few days after surgery; allows successful transplantation
HLA desensitization for transplantation (in highly sensitized patients)	0	1 (61)	18 (219)	albumin	always in combination with immunosuppression and continued until crossmatch negative; usually needs 5 plasma exchanges to reduce Ab levels sufficiently
Antibody-mediated kidney transplant rejection	3 (61)	5 (240)	24 (396)	albumin	daily or alternate day; significantly better evidence has emerged in the last 15 years for benefit

Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190-198

Tableau 4. Indications pour lesquelles un bénéfice des échanges plasmatiques est probable

Indication	Randomized controlled trial (number of patients)	Controlled trial (number of patients)	Case series (number of patients)	Replacement fluid	Comments
Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome	0	0	(280)	plasma	should be done daily; combination of plasma exchange or intravenous immunoglobulin, heparin, and corticosteroids (from registry data) gives best outcomes
Primary or recurrent FSGS	0	0	40 (98)	albumin	sometimes in combination with cyclophosphamide; may be more effective in recurrent disease after transplantation; may need long-term maintenance treatment
Atypical HUS or thrombotic microangiopathy	1 (35)	1 (37)	49 (>1,000)	plasma or cryo-poor plasma	conflicting reports on benefit in atypical HUS but prognosis without very poor; daily plasma exchange initially but duration variable
Myeloma	5 (182)	0	6 (105)	albumin	daily or alternate daily for 7–10 exchanges; despite negative randomized trial in 2005, plasma exchange should be considered if high light-chain load, severe renal failure, and oliguria despite aggressive hydration and conservative management
Rapidly progressive glomerulonephritis (may include patients with ANCA-associated disease in older literature)	7 (196)	0	20 (273)	albumin	no good evidence for benefit in immune complex disease of any cause
Scleroderma	0	3 (75)	6 (60)	albumin	no good evidence for benefit, but some patients have reported improvement with therapeutic trial of plasma exchange
Systemic lupus erythematosus (not nephritis)	1 (20)	1 (4)	13 (124)	albumin	for cerebritis, lupus-associated TTP, or pulmonary hemorrhage

Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190–198

II/ Présentation de l'étude

Problématiques et objectifs de l'étude

L'activité d'EP occupe une place de plus en plus importante au sein du service de Réanimation Médicale de Rouen. Les indications sont désormais mieux codifiées et ne cessent de se diversifier. De ce fait, les protocoles de substitution diffèrent d'une pathologie à l'autre tant au niveau de la fréquence des EP, du volume à épurer et du liquide de substitution (5–7). Enfin, les EP s'adressent généralement à des patients fragiles, en échec des lignes de traitement usuelles. Ainsi, bien que décrits comme étant bien tolérés, les EP exposent les patients à des complications fréquentes dont la sévérité est variable (8–14). Toutefois, la majorité des données est issue de séries concernant les microangiopathies thrombotiques (MAT) et seules quelques études ont permis d'estimer la fréquence des complications des EP dans les pathologies médicales de type systémique (syndrome de Goodpasture, vascularites à ANCA, vascularite cryoglobulinémique...) (15).

Nous avons donc réalisé cette étude rétrospective dont l'objectif était de réaliser un état des lieux des pratiques en réanimation médicale, en évaluant les indications et les complications des EP. Une analyse plus précise des indications pour les pathologies auto-immunes en lien avec la Médecine Interne ou la Néphrologie a été réalisée afin de déterminer des facteurs prédictifs de la survenue de ces complications.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective réalisée au CHU de Rouen entre Janvier 2008 et Décembre 2013, pour laquelle les données ont été colligées à partir du registre informatique national des EP (Société Française d'Hémaphérèse), du registre du service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen et des dossiers médicaux informatiques et papier des patients.

Critères d'inclusion

Tous les patients admis dans le service de réanimation médicale pendant la période d'étude pour réalisation d'EP ont été inclus. Les patients ont été ensuite séparés en 5 grandes

catégories en fonction des indications des EP : Rejets aigus humoraux/mixtes de greffe, MAT, MAIs (Médecine interne et néphrologie), Pathologies neurologiques et Autres.

Pour l'analyse secondaire des pathologies en lien avec la Médecine Interne, les pathologies retenues étaient: les vascularites à ANCA (granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite), le syndrome de Goodpasture, la polymyosite, la vascularite cryoglobulinémique, le purpura rhumatoïde, le CAPS, le PTT, le SHU atypique, les autres types de MAT (SHU typique, MAT post infectieuse, MAT d'origine médicamenteuse (gemcitabine, mitomycine, ciclosporine, mycophénolate mofétil).

Pour les patients ayant bénéficié de plusieurs séries chaque série a été analysée.

Variables étudiées

Les données démographiques usuelles, les durées d'hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) et d'hospitalisation totale ont été recueillies. La description précise des indications, des manifestations cliniques et des traitements immunosuppresseurs reçus ou en cours a également été réalisée.

Les données relatives aux EP ont été également recueillies : voie d'abord, type de liquide de substitution, nombre de séances, nombre de séries d'EP (nombre total d'EP reçus pour l'épisode aigu), fréquence et tolérance. La tolérance des séances était définie selon la classification de Couriel (101) par la survenue d'évènement(s) indésirable(s) (EI) : hypertension artérielle ; hypotension artérielle modérée (résolutive spontanément ou après surélévation des membres inférieurs ou diminution de la vitesse de l'EP) ou sévère (justifiant un remplissage vasculaire par macromolécules, ou la majoration des doses de noradrénaline) ; bradycardie modérée (résolutive spontanément) ou sévère (justifiant l'administration d'atropine) ; troubles du rythme cardiaque ; réactions anaphylactique de grade 1, 2, ou 3 ; troubles digestifs à type de douleurs abdominales, diarrhées et/ou vomissements ; symptômes en lien avec une hypocalcémie (paresthésies, nausées, tremblements, frissons, crampes) et asthénie marquée.

La morbidité liée au traitement par EP a été définie par la survenue d'une intolérance au traitement (EI), d'une complication infectieuse, hémorragique et/ou thrombotique liée à la voie d'abord veineuse utilisée pour l'EP.

Enfin, l'efficacité du traitement a été étudiée. Le succès du traitement était défini par la rémission de la pathologie ayant justifié l'EP. L'échec du traitement était défini par l'absence de réponse clinico-biologique au traitement par EP et la nécessité de recourir à un

traitement complémentaire (immunosuppresseur) et/ou par le décès du patient au cours de l'hospitalisation.

Analyse statistique

Les informations collectées sur les fiches individuelles ont servi de base à l'analyse statistique. Celle-ci a été réalisée à l'aide du logiciel STAT VIEW (Version 5.0 de SAS Institute.Inc). Les résultats sont exprimés en fréquence observée pour les variables nominales et en moyenne+/- écart-type ou médiane [Interquartile 25-75] pour les variables continues. Le test-t ou de Mann-Whitney a été réalisé pour l'analyse des variables continues et les tests du chi-deux ou le test exact de Fischer pour la comparaison de fréquences observées en fonction de l'effectif. Une valeur de $P < 0.05$ est considérée comme significative.

III/ Résultats

Caractéristiques de l'ensemble de la cohorte

Entre janvier 2008 et décembre 2013, 128 patients d'âge médian 52 ans [IQR, 36-63] ont bénéficié d'un total de 1153 EP répartis sur 149 séries d'EP. Les principales caractéristiques démographiques sont décrites dans le **tableau 5**.

Les indications se divisaient en 5 groupes (**figure 5**) : MAIs, MAT, rejets de greffe aigus humoraux ou mixtes (humoraux et cellulaires) (rénale ou cardiaque), pathologies neurologiques et autres indications plus rares parmi lesquelles le syndrome d'hyperviscosité, les hypertriglycémies sévères compliquées ou non de pancréatite aigüe, les allo-immunisations pré-greffe et la suspicion de myocardite auto-immune (**tableau 6**). Il s'agissait dans 68% des séries (n=97 sur 142 séries renseignées) d'une première poussée de la maladie.

Tableau 5. Caractéristiques générales des patients et modalités des échanges plasmatiques

	n
Patients	128
Séries d'EP	149
Age, médiane, IQR	52 [36-63]
Sexe : H/F ; sex ratio	68/60 ; 1,13
IMC, kg/m ² , IQR	24,6 [21,4-27,2]
IGS 2, IQR	28 [20-38]
Durée d'hospitalisation	
USI, j, médiane, IQR	4 [0-13]
Totale, j, médiane, IQR	21 [13,7-35,2]
Traitement (séries d'EP)	
corticothérapie	107 (72%)
immunoglobulines polyvalentes	45 (30%)
traitement immunosuppresseur	84 (56%)
-rituximab	48 (32%)
-anti-calcineurine et acide mycophénolique	39 (26%)
-cyclophosphamide	20 (13%)
-azathioprine	6 (4%)
-eculizumab	5 (3,3%)
EP (séries d'EP)	149
nombre d'EP, j, médiane, IQR	5 [4-7]
volume total/séance, ml, médiane, IQR	4250 [3559-5140]
rythme : quotidien/toutes les 48h	64/55
liquide de substitution : albumine/PFC	79/39
voie d'abord : centrale	128 (86%)
-fémorale/jugulaire	45/69
Indications (séries d'EP)	149
Rejets aigus humoraux/mixtes de greffe	38 (26%)
MAT	36 (24%)
MAIs	30 (20%)
Pathologies neurologiques	28 (19%)
Autres	17 (11%)

Figure 5. Indications des échanges plasmatiques

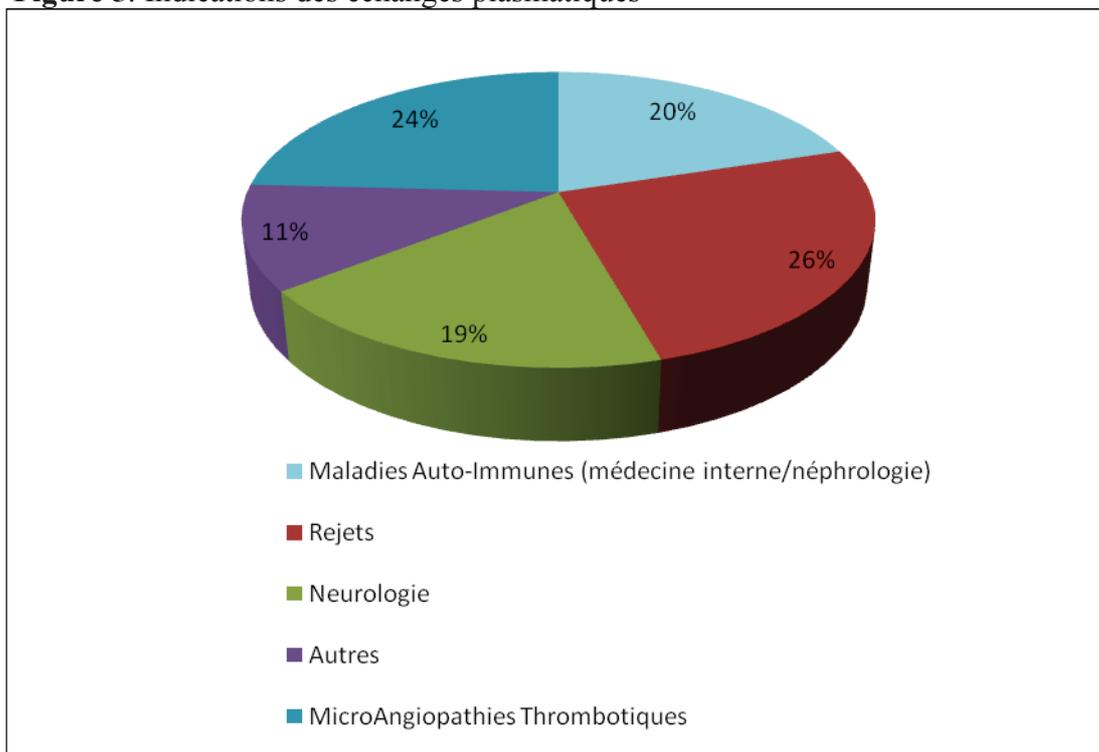


Tableau 6. Indications des échanges plasmatiques

<i>Indications</i>	<i>Nb de séries d'EP</i>	<i>Nb de patients</i>	<i>Nb d'EP</i>
Rejet aigu de greffe	38	34	200
Rejet aigu humoral de greffe rénale	23	21	119
Rejet aigu humoral de greffe cardiaque	15	13	81
PTT	13	11	272
Granulomatose avec polyangéite	12	11	96
SHU atypique	12	10	211
Polyradiculonévrite/polyneuropathie	8	3	29
Myasthénie	8	7	23
Neuromyéélite optique de Devic	7	7	49
Hypertriglycémie +/-pancréatite	7	7	8
Syndrome d'hyperviscosité	6	6	12
Syndrome de Goodpasture	5	5	55
Polyangéite microscopique	5	5	36
MAT d'origine toxique	4	4	23
SHU typique	3	3	20
MAT post infectieuse	3	3	24
Polymyosite	3	2	17
Allo-immunisation (pré greffe)	3	3	15
CAPS	2	2	12
LEMP	2	2	10
Encéphalite auto immune	2	1	9
Myélite inflammatoire	1	1	7
Myocardite	1	1	5
GEP	1	1	9
Purpura rhumatoïde	1	1	6
Cryoglobulinémie	1	1	4
MAT sur crise rénale sclérodermique	1	1	1
Total	149	128	1153

GPA = Granulomatose avec polyangéite

CAPS= Syndrome catastrophique des antiphospholipides

GEP= Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

LEMP=leucoencéphalopathie multifocale progressive

Les principaux traitements associés aux EP étaient une corticothérapie dans 72% des séries (n=107), un autre traitement immunosuppresseur dans 56% des séries (n=84) dont du rituximab dans 32% des séries. La durée médiane de séjour des patients était de 21 jours [IQR, 13,7-35,2] avec un délai médian d'instauration des EP de 7,6 jours par rapport à l'admission du patient. Un décès est survenu chez 12 patients (8%).

Les EP étaient initiés majoritairement sur voie veineuse centrale (86%, n=128) avec 46% des séries initiées sur cathéter jugulaire (n=69) et 30% des séries sur cathéter fémoral (n=45). La technique utilisée pour les EP était la centrifugation. L'anticoagulation du circuit était pour la majorité des séries l'héparine (62%), 19,5% des séries seulement ayant reçu du citrate (disponible à partir de mi-2012).

Le liquide de substitution utilisé pour la majeure partie des MAIs, des pathologies neurologiques et des rejets aigus humoraux ou mixtes de greffe était l'albumine seule, le PFC était utilisé essentiellement pour les MAT. Enfin les autres indications plus rares bénéficiaient en majorité d'un mélange d'1/3 d'albumine et 2/3 de soluté salé isotonique (syndrome d'hyperviscosité) ou de quantités égales d'albumine et gélofusine (hypertriglycémie).

Statistiques descriptives et analytiques de la cohorte "MAIs et MAT"

Parmi les 128 patients ayant bénéficié d'EP, nous avons sélectionné ceux pour lesquels les indications concernaient une pathologie auto-immune de Médecine Interne ou de Néphrologie : MAIs (n=30 séries) ou MAT (n=36 séries), soit 44% de l'ensemble des séries.

Cinquante-neuf patients d'âge médian 52 ans [IQR, 34-62] ont été inclus durant la période d'étude pour un total de 66 séries correspondant à 786 EP. Les principales caractéristiques démographiques sont décrites dans le **tableau 6**.

Résultats

Parmi les 128 patients ayant bénéficié d'EP répartis sur 149 séries entre Janvier 2008 et Décembre 2013, nous avons sélectionné ceux pour lesquels les indications concernaient une pathologie de Médecine Interne : MAIs (n=30 séries) ou MAT (n=36 séries), soit 44% de l'ensemble des séries.

Cinquante-neuf patients d'âge médian 52 ans [IQR, 34-62] ont été inclus durant la période d'étude pour un total de 66 séries. Les principales caractéristiques démographiques sont décrites dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Caractéristiques générales des patients et modalités des échanges plasmatiques

	n (%)
Patients	59
Séries d'EP	66 (44%)
Sex-ratio F/M	1,27
Age, ans, médiane, (IQR)	52 (34-62)
IMC, kg/m², médiane, (IQR)	24 (21-26)
IGS 2, médiane, (IQR)	28 (20-37,5)
MAIs	30 (45%)
MAT	36 (55%)
Traitement	
Corticothérapie	50 (76%)
Immunoglobulines polyvalentes	5
Traitement immunosuppresseur	38
-anti-calcineurine et acide mycophénolique	3
-rituximab	8
-eculizumab	5
-cyclophosphamide	20
-azathioprine	2
Liquide de substitution : albumine/PFC	23/35
Nombre d'EP, médiane, (IQR)	7 (6-7)
Voie d'abord : fémorale/jugulaire	26/31

IQR=Interquartile (25%-75%).

Trente-deux patients ont bénéficié d'un traitement par EP pour une MAT et 28 pour une MAIs. Un patient a présenté une poussée de syndrome de Goodpasture puis une MAT à distance. Les principales indications étaient le PTT et le SHU atypique (n=25), les vascularites à ANCA (n=18) dont les indications étaient un syndrome pneumo-rénal pour 67% des séries (n=12), une glomérulonéphrite rapidement progressive isolée pour 28% des séries (n=5) et une atteinte myocardique et neurologique (multinévrite) évolutives malgré une corticothérapie fortes doses dans le cadre d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite et enfin un syndrome de Goodpasture (n=5) (**tableau 7**). Il s'agissait dans 76% des séries (n=50) d'une première poussée de la maladie.

Tableau 7. Indications des échanges plasmatiques

<i>Diagnostic</i>	<i>Nb d'EP</i>	<i>Nb de patients</i>	<i>Nb de séries d'EP</i>
GPA	96	11	12
Syndrome de Goodpasture	55	5	5
Polyangéite microscopique	36	5	5
Polymyosite	17	2	3
CAPS	12	2	2
GEP	9	1	1
Purpura rhumatoïde	6	1	1
Cryoglobulinémie	4	1	1
PTT	272	11	13
SHU atypique	211	10	12
SHU typique	20	3	3
MAT toxique	23	4	4
MAT post-infectieuse	24	3	3
MAT sur crise rénale sclérodermique	1	1	1
Total	786	59	66

GPA = Granulomatose avec polyangéite

CAPS= Syndrome catastrophique des antiphospholipides

GEP= Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Les principaux traitements associés aux EP étaient une corticothérapie dans 76% des séries (n=50), un autre traitement immunosuppresseur dans 57,5% des séries (n=38) dont du rituximab dans 12% des séries. La durée médiane de séjour des patients en unité de soins intensifs (USI) était de 8 jours [IQR, 4-15] et la durée médiane d'hospitalisation complète était de 27 jours [IQR, 17-38] avec un délai médian d'instauration de l'EP de 3 jours [IQR, 1-9,75] à partir de l'admission du patient.

Les EP étaient réalisés majoritairement sur voie veineuse centrale (97%, n=64) avec de façon équivalente la pose de la voie d'abord dans la veine jugulaire interne (47%, n=31) et dans la veine fémorale (39%, n=26). La technique utilisée pour les EP était la centrifugation. L'anticoagulation du circuit était pour la plupart des séries l'héparine (65%), seules 21% des

séries ont reçu du citrate. Le liquide de substitution utilisé pour la majeure partie des MAIs était l'albumine 4% seule de 2008 à début 2009 remplacée ensuite par l'albumine 5% (35% des séries). Le PFC était utilisé essentiellement pour les MAT (53%), alors qu'un mélange d'albumine et PFC était utilisé dans 12% des séries essentiellement dans un contexte de risque hémorragique (CAPS) ou d'hémorragie intra-alvéolaire avérée (syndrome de Goodpasture, GPA). Le rythme initial des EP variait selon la pathologie : il était quotidien pour 68% des séries (n=45) dont 73% de MAT (n=33) et toutes les 48 heures pour 29% des séries (n=19) dont 84% de MAI (n=16).

L'indication était conforme aux recommandations (5,6,22,75) pour 86% des séries (n=57) ainsi que le rythme pour 94% des séries (n=62). Enfin, le traitement par EP a été considéré comme efficace dans 86 % des séries. Un décès est survenu chez 6 patients (10% des patients et 9% des séries).

Complications

Une complication est survenue dans 74% des séries d'EP (n= 49). Il s'agissait principalement d'une complication infectieuse liée ou non au cathéter posé pour l'EP (47%, n=23), d'un évènement indésirable *per* EP d'intensité modérée à sévère (63%, n=31), de la survenue d'un évènement thrombotique veineux (22%, n=11) et d'une complication hémorragique (14%, n=7). La morbidité en lien direct avec les EP était présente dans 55% des séries impliquées (n=36) soit 9,9% des EP. La description des complications est reportée dans **le tableau 8**.

- Evènement indésirable (EI) :

La survenue d'un EI était constatée pour 61 EP soit 7.7% de l'ensemble des EP. Les principales manifestations étaient une réaction anaphylactique (31%, n=19) survenue constamment sous PFC, une hypotension artérielle (16%, n=10), des troubles liés à l'hypocalcémie (16%, n=10) dont 5 sont survenus sous citrate et tous survenus sous PFC, des troubles digestifs (16%, n=10) tous survenus sous PFC et une bradycardie (13%, n=8) (**tableau 8**).

- Complications infectieuses :

Un total de 23 complications infectieuses a été rapporté au cours de 19 séries d'EP (29%), dont 5 (21,7%) étaient directement liées au cathéter utilisé pour l'EP. Il s'agissait dans 40%

des cas de bactériémies (n=2) et 60% des cas d'un sepsis sans bactériémie (n=3). Parmi les complications non liées au cathéter, 44% des infections étaient d'origine bactérienne (n=8) et 28% d'origine virale (n=5) dont 60% d'infection à CMV (n=3). Le descriptif des complications infectieuses est détaillé dans le **tableau 8**.

La survenue d'une complication infectieuse était significativement associée à une durée d'hospitalisation totale plus longue (37 jours [IQR, 30-53] vs 21 jours [IQR, 16-31]; $P<0.001$) et à une corticothérapie concomitante plus fréquente (95% vs 68%; $P=0.02$) que les séries sans complication infectieuse. Il s'agissait d'une corticothérapie à fortes doses d'au moins 1mg/kg/j pour 84% des séries d'EP avec complication infectieuse (n=16), d'une corticothérapie à faible dose (6mg/j, n=1), à dose modérée (20mg/j, n=1) ou absente dans les autres cas (16%, n=3). La prise concomitante d'un autre immunosuppresseur n'était pas associée à un sur-risque infectieux (**tableau 9**).

- Complications hémorragiques :

Sept accidents hémorragiques ont été observés et étaient essentiellement des hémorragies digestives (11% des séries d'EP). Dans 57% des cas la complication hémorragique survenait dans un contexte de prise d'une anticoagulation curative +/- associée à une anti-agrégation plaquettaire (2 cas) instaurée pour traiter une complication en lien avec la maladie sous-jacente dans 75% des cas (n=3). Parmi les 7 accidents hémorragiques, seuls 2 (29%) étaient liés aux EP puisque l'un (hémorragie digestive) survenait dans un contexte d'anticoagulation efficace pour une thrombose de cathéter initialement posé pour les EP et l'autre avait pour point de départ le cathéter posé pour les EP.

- Thrombose veineuse profonde (TVP) :

Une TVP a été retrouvée au cours de l'hospitalisation pour 17% des séries d'EP (n=11), dont 1 épisode de TVP compliquée d'embolie pulmonaire. La majorité (91%) des TVP (n=10) survenait sur cathéter veineux central posé pour les EP. La survenue d'une TVP semblait être associée à un nombre d'EP plus important (15 [IQR, 8-20] vs 7 [IQR, 6-10] ; $P=0,08$), un volume de plasma échangé plus conséquent (4543 ml [IQR, 3969-5766] vs 4135 ml [IQR, 3559-4786] ; $P=0,07$) et un IGS 2 plus faible (22 [IQR, 17-29] vs 30 [IQR, 20-40] ; $P=0,05$) que les séries sans TVP. Aucun autre paramètre étudié notamment le site d'insertion du cathéter jugulaire interne ou fémoral n'était associé à la survenue de TVP dans les séries d'EP.

- Morbidité liée directement aux EP:

Plus de la moitié des séries (55%, n=36) correspondant à 9,9% des EP s'est compliquée d'un évènement morbide directement en lien avec les EP : il s'agissait dans la majorité des cas d'un EI *per* EP (n=31), d'une complication thrombotique (n=10) et/ou infectieuse (n=5) sur cathéter et/ou d'une hémorragie liée aux échanges (n=2). La survenue d'une complication était associée significativement à un nombre plus important d'EP (10 [IQR, 7-16,75] vs 7 [IQR, 5,75-9,25] ; $P=0,02$) et à une durée d'hospitalisation en USI plus longue (10 jours [IQR, 4-17,5] vs 5 jours [IQR, 0-13,25] ; $P=0,03$) que les séries sans complication. Aucun patient n'est décédé d'une complication liée directement à l'EP dans notre étude.

Tableau 8. Description des complications survenues au cours des échanges plasmatiques

Complications	n (% des séries)
Morbidité liée aux EP	78 (55%)
Complications infectieuses	23 (29%)
-liées au CVC	5 (8%)
-non liées au CVC	18 (21%)
Complications hémorragiques	7 (11%)
MAI :	5
MAT :	2
Thromboses	11 (17%)
-EP associée à TVP	1
-TVP isolée	10
-TVP associée au CVC	10
EI, (% du nombre total d'EP)	61 (7,8%)
-hypotension artérielle	10 (1,3%)
-hypertension artérielle	1 (0,1%)
-troubles digestifs	10 (1,3%)
-TDR cardiaque supraventriculaire	2 (0,3%)
-hypocalcémie symptomatique	10 (1,3%)
-réaction anaphylactique	19 (2,4%)
grade 1/ grade 2/ grade 3	16 (2%)/ 2 (0,3%)/ 1 (0,1%)
-asthénie marquée	1 (0,1%)
-bradycardie	8 (1%)
Echec du traitement	9 (13,6%)
-échec sans décès	3 (4,5%)
SHU atypique	1
MAT médicamenteuse	2
-décès pendant l'hospitalisation	6 (9%)
Spécialité	
-MAIs	2
GPA	1
SCAP	1
-MAT	4
PTT	1
SHU atypique	1
MAT médicamenteuse	2

CVC = cathéter veineux central d'EP

Tableau 9. Complications infectieuses

	Complications infectieuses +	Complications infectieuses –	P
Age , médiane, IQR	61 [32-68]	52 [35-60]	0,15
IGS 2, médiane, IQR	32 [22-45]	27 [18-34]	0,12
IMC, médiane, IQR	24 [22-27]	23,8 [21-26]	0,44
MAIs	11 (58%)	19 (40%)	0,20
MAT	8 (42%)	28 (60%)	
Nb EP, (IQR)	7 [7-15]	7 [6-14]	0,49
Volume total, ml, (IQR)	4379 [4000-4997]	4000 [3400-4825]	0,21
Liquide de substitution -albumine/PFC	8 (50%)/8 (50%)	15 (36%)/27 (64%)	0,32
Voie d'abord -fémorale/jugulaire	4 (21%)/12 (63%)	22 (47%)/19 (40%)	0,08
Corticoïdes, n (%)	18 (95%)	32 (68%)	0,03
Anti-calcineurine, acide mycophénolique, n (%)	0 (0%)	3 (6,5%)	0,55
Rituximab, n (%)	3 (16 %)	5 (11%)	0,68
Cyclophosphamide , n (%)	8 (42%)	12 (25%)	0,18
Nb de jours d'hospitalisation, (IQR)	37 [30-53]	21 [16-31]	0,0004
Nb de jours d'hospitalisation en USI, (IQR)	13 [4-19 ,5]	7 [3-14]	0,35
Total séries de patients	19 (29%)	47 (71%)	

Efficacité du traitement :

Cinquante-sept séries d'EP soit 86% des séries ont eu une évolution favorable à court terme avec une réponse clinico-biologique favorable et une rémission de la pathologie. Les taux d'efficacité étaient comparables dans les groupes MAT (81%) et MAIs (93%). Il s'agissait pour 38% des séries (n=25) d'un traitement de "sauvetage".

Les échecs du traitement par EP étaient au nombre de 9 (13,6%), dont 6 (9%) ont conduit à un décès au cours de l'hospitalisation et 3 ont bénéficié d'un traitement de recours par eculizumab pour 1 SHU atypique et 2 MAT médicamenteuses. Parmi les 9 échecs, 4 (44%) étaient liés à des MAT médicamenteuses (gemcitabine, mitomycine, ciclosporine, mycophénolate mofétil). Les patients décédés avaient été hospitalisés pour un PTT, un SHU atypique, un CAPS, une GPA, et 2 MAT médicamenteuses. La survenue de décès pendant l'hospitalisation était significativement associée à un IGS 2 plus élevé (48 [IQR, 41-53] vs 27

[IQR, 19-34]; P=0,006) et une durée d'hospitalisation en USI plus longue (14 jours [IQR, 11-20] vs 7 jours [IQR, 2-15] ; P=0,03) que dans le groupe de patients non décédés.

IV/ Discussion

Les principaux résultats de cette série rétrospective sont la part importante des EP réalisés pour une indication de Médecine Interne (44% dans l'étude), la survenue d'une morbidité importante de l'ordre de 55% des séries soit 9,9% des EP, l'impact majeur de l'existence d'un cathéter veineux central sur la survenue de complications infectieuses et thrombotiques et enfin, l'efficacité des EP dans près de 90% des cas.

Le recours aux EP était majoritairement (70%) conforme aux indications pour lesquelles des essais contrôlés ont démontré un bénéfice des EP (4–7,102–105). Les principales indications de notre étude étaient les mêmes que celles retrouvées dans le registre national d'Hémaphérèse concernant les pathologies auto-immunes en 2005 : le PTT, la GPA et le syndrome de Goodpasture (106). Néanmoins, près de 30% (n=20) des EP ont été initiés et poursuivis dans des indications pour lesquelles les données de la littérature reposent sur des cas cliniques. En effet, le recours aux EP pour des MAT post-infectieuses ou médicamenteuses en particulier impliquant des chimiothérapies (gemcitabine, mitomycine) ou des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) n'a pas fait la preuve de son efficacité (107–110). De même, l'utilisation des EP au cours des polymyosites n'a été rapportée comme efficace que dans quelques cas, en traitement de 2^{ème} ligne après échec des thérapies immunosuppressives habituelles (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses), essentiellement pour les formes aiguës (81,82,111) et mériterait d'être évaluée de façon plus large.

La tolérance des EP a été fréquemment décrite comme acceptable hormis les EI principalement anaphylactiques, hémodynamiques (hypotension) et métaboliques (hypocalcémie) qui restent pour la plupart d'entre eux bénins. La survenue d'un EI était fréquente dans notre série, retrouvée dans 51% des séries et dans 7.7% des séances d'EP. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de McClain et al. (14) qui retrouvait des EI dans 57,5% des cas. De même, les données issues des registres nationaux et internationaux rapportaient des EI dans 4 à 7% des séances d'EP (11,15,112-114). L'association d'EI attribuables au PFC observée dans notre étude, a déjà été rapportée dans la littérature où il est

fréquemment décrit des réactions anaphylactiques de grades 1 à 3 (7,9,12,15). En revanche, les troubles digestifs et les symptômes liés à l'hypocalcémie survenus uniquement sous PFC dans notre étude, n'ont pas été retrouvés dans les autres études, même si le PFC est plus riche en citrate ce qui est susceptible d'induire une hypocalcémie (7). Toutefois, le faible effectif de notre série n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les différents liquides de substitution (PFC vs albumine) en termes de survenue d'EI.

Par ailleurs, la morbidité des EP était élevée (55% des séries, 9,9% des EP) dans notre étude avec notamment la survenue d'un EI *per* EP pour 47% des séries, de complications thrombotiques (15%), infectieuses (7,6%), et hémorragiques (3%) liées au cathéter d'EP particulièrement fréquentes. Néanmoins, ce taux est similaire à ceux observés (55% à 60%) dans les études multicentriques (10,14) chez des patients recevant des EP pour un PTT ou un SHU. En revanche, seules quelques études (9,12,15,114) ont évalué la morbidité des EP dans leurs indications globales, les MAIs ne représentant cependant qu'une faible partie de la population incluse, contrairement à notre population dans laquelle les MAIs constituaient la moitié des indications aux EP. Dans ces séries, la morbidité des EP était comprise entre 4,8 % et 36% des EP (9,12) ; cette amplitude s'expliquant par des populations très hétérogènes et une définition différente des complications. Le taux de morbidité de notre étude est semblable à celui de la série de Bramlage et al. (9,4%) qui avait distingué les pathologies de médecine interne des autres pathologies (neurologie et hématologie) (15).

Le principal facteur prédictif de cette morbidité était un nombre plus important d'EP. En pratique quotidienne, alors que des critères relativement bien établis permettent de proposer le recours aux EP, les critères d'arrêt du traitement sont plus aléatoires. Pour les MAT et notamment le PTT, le centre national de référence a défini des critères de réponses mais le schéma de décroissance n'est pas consensuel (50). Au cours des vascularites à ANCA, le nombre d'EP recommandé est de 3 par semaine pendant 2 à 3 semaines (7 échanges répartis sur 14 jours en cas d'atteinte rénale et au moins jusqu'à arrêt de l'hémorragie en cas d'hémorragie alvéolaire), ces recommandations se référant à l'étude MEPEX (5,71). Néanmoins, le schéma de décroissance après les 7 EP n'est pas standardisé et diffère selon les équipes. Une meilleure standardisation des procédures pourrait permettre de diminuer de façon importante le nombre d'EP et par conséquent la survenue d'une complication morbide. Néanmoins, malgré la fréquence élevée d'EI, aucun décès lié à une complication des EP n'a été observé dans notre série, ce qui concorde avec les différentes études retrouvant une faible mortalité attribuable aux EP (10,14).

Parmi les complications sévères liées aux EP, les thromboses veineuses sont fréquentes. Les TVP survenaient essentiellement sur cathéter d'EP (91%) et semblaient associées à un nombre d'EP plus important (2 fois plus) et à un volume de plasma échangé plus conséquent. Lors des procédures de plasmaphérèse, il a été démontré l'existence de modifications de l'hémostase, avec notamment la baisse de l'antithrombine persistant plusieurs jours (2) pouvant entraîner un état pro-thrombotique favorisé par l'agression de la paroi vasculaire induite par l'insertion d'un cathéter veineux central. De plus, les taux de protéine S sont diminués dans le PFC traité par solvant-détergent (PFC-SD) pouvant être à l'origine d'un état pro-coagulant et de complications thrombotiques bien qu'il ne s'agisse que de cas rapportés (22,115,116). D'autres études sont nécessaires pour explorer cette voie. A ce jour, près des deux-tiers des centres français d'EP utilisent préférentiellement voire exclusivement la voie veineuse centrale alors que celle-ci est elle-même pourvoyeuse de thromboses (20,117,118). Dans l'étude de Basic-Jukic et al. (12) la voie veineuse antécubitale périphérique était utilisée pour 72% des patients, et seuls 23% des patients bénéficiaient d'un cathéter veineux central. Une complication liée à la voie d'abord vasculaire était rapportée pour 5,9% des patients contre 29% des patients dans notre étude. Aucune thrombose veineuse liée à la voie d'abord n'avait été rapportée. Un travail éducationnel important semble indispensable pour rééquilibrer les prescriptions d'EP sur voie veineuse périphérique et diminuer de ce fait les complications thrombotiques et infectieuses.

Dans notre étude, l'augmentation du risque infectieux était principalement liée à la prise d'une corticothérapie. Ce sur-risque infectieux a été fréquemment rapporté dans les MAIs avec un risque supérieur à celui des autres immunosuppresseurs (119–123). Ainsi, le rituximab ou le cyclophosphamide n'étaient pas associés à une augmentation du risque infectieux dans notre série, ceci pouvant également être lié à sa faible puissance. Plusieurs essais ont démontré que le risque infectieux lié à l'utilisation de ces molécules dans les MAIs était majoré en présence d'une corticothérapie, le plus souvent supérieure à 50 mg/j (120,122). Le risque infectieux induit par la corticothérapie dépend de la dose cumulée et donc de la durée du traitement, de l'association à d'autres immunosuppresseurs et de la lymphopénie CD4 associée (119,124–126).

Le recours aux EP est, du moins pour les MAIs, une solution thérapeutique de « sauvetage » où généralement, les lignes traditionnelles de traitement n'ont pas apporté de bénéfice ou bien la mise en jeu du pronostic vital ne permet plus d'attendre l'effet du traitement conventionnel. De façon rassurante, les EP ont été efficaces dans notre étude dans

86% des séries d'EP et les taux d'efficacité étaient comparables dans les groupes MAT (81%) et MAIs (93%). Ces données sont comparables à celles retrouvées dans la littérature notamment pour le PTT (1,3,102,127) ou le syndrome de Goodpasture (4). D'ailleurs, parmi les 9 échecs de notre cohorte, 44% (n=4) sont survenus pour des pathologies dans lesquelles les EP n'ont pas fait la preuve de leur efficacité à savoir les MAT médicamenteuses (en particulier sous chimiothérapie et immunosuppresseur) (107–110,128). Un score IGS 2 plus élevé était associé significativement à la survenue d'un décès ce qui avait été évalué dans l'étude de Le Gall (129).

Bien que le taux d'efficacité des EP soit élevé pour les pathologies sus-citées de Médecine Interne et Néphrologie, la morbidité élevée des EP liée en partie au liquide de substitution, à la voie d'abord vasculaire centrale fréquemment utilisée et à l'épuration non sélective du plasma, a conduit au développement d'une autre technique particulièrement intéressante du fait de sa potentielle faible morbidité et de son efficacité rapportées pour des petites séries concernant les pathologies auto-immunes dont certaines réfractaires : l'immunoabsorption (IA). Contrairement aux EP, les facteurs de coagulation ne semblent pas ou peu diminués après traitement par IA (130) diminuant ainsi le risque hémorragique existant pour les EP (131). Une séance d'IA purifie 2 à 3 fois le volume de plasma circulant comparativement à un EP (132). L'IA paraît relativement bien tolérée et le taux d'infections ne semble pas plus augmenté que dans les thérapeutiques utilisant un immunosuppresseur seul (133).

L'efficacité de l'IA a été évalué essentiellement dans la néphropathie lupique où l'IA permettait en aigu une réduction significative de la protéinurie au cours du temps (à partir de 3 mois) et une diminution rapide de l'activité de la maladie parallèlement au taux d'anticorps anti-ADN double brun (133). D'autres séries ont rapporté l'efficacité de l'IA dans la diminution des taux d'anticorps anti-cardiolipine et anti- β 2-glycoprotéine 1 dans le syndrome des anti-phospholipides chez des femmes enceintes à haut risque, pour lesquelles un traitement immunosuppresseur est contre-indiqué, aboutissant un succès des grossesses (134), ou encore dans la prise en charge du CAPS en cas d'instabilité hémodynamique et/ou d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique rendant l'utilisation des EP et des Igs IV délicate (135). De même, quelques cas rapportés d'efficacité au cours du PTT ont été décrits dans des formes réfractaires avec dégradation neurologique (136). Il reste à définir quelle place lui attribuer dans la hiérarchie thérapeutique des MAIs et des MAT car outre sa disponibilité, son coût en limite sa diffusion.

Outre le caractère rétrospectif de ce travail, d'autres limites peuvent être dressées. La première est le caractère subjectif du choix de pathologies incluses dans ce registre. En effet, certaines pathologies médiées par des anticorps pathogènes ont été exclues (myasthénie) alors que leur traitement repose sur les mêmes stratégies que celles utilisées pour les MAIs traditionnelles. Deuxièmement, le choix d'un critère composite comme la morbidité peut être remis en question. Toutefois, il paraissait important de combiner les différentes complications des EP dans un item unique, ce qui à ce jour n'avait jamais été explicitement réalisé. Ainsi cela permet de mieux appréhender les risques de cette thérapeutique tout en spécifiant l'aspect le plus souvent bénin de ces complications.

Conclusion

Les EP sont grevés d'une morbidité élevée qui pourrait diminuer en modifiant nos pratiques habituelles notamment l'utilisation dès que possible d'une voie d'abord vasculaire périphérique. Bien que cette morbidité soit conséquente sans toutefois augmenter la mortalité, le taux d'efficacité des EP pour des pathologies graves, pour lesquelles ils constituent fréquemment un traitement de sauvetage, nous conforte dans le fait qu'ils sont un traitement indispensable pour les indications validées de MAIs et MAT. Des études contrôlées doivent être réalisées pour évaluer leur efficacité dans des indications plus controversées telles que les MAT d'origine médicamenteuse ou post-infectieuse ou encore les polymyosites. Bien que des essais randomisés contrôlés manquent à la validation de l'immunoabsorption en alternative thérapeutique aux EP pour les maladies auto-immunes de Médecine Interne et Néphrologie, son efficacité et sa faible morbidité pourraient dans les années à venir supplanter les EP dans certaines indications.

Références bibliographiques

1. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* sept 2001;60(3):831-46.
2. Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. *J Clin Apheresis.* 1986;3(2):124-8.
3. Lara PN, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med.* déc 1999;107(6):573-9.
4. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet.* 3 avr 1976;1(7962):711-5.
5. PNDS – ALD 21 – Vasculites nécrosantes systémiques HAS/Service des affections de longue durée et accords conventionnels/ Novembre 2007.
6. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis.* juill 2013;28(3):145-284.
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications, juin 2012. http://www.has-sante.fr/2012/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf.
8. McGuckin S, Westwood J-P, Webster H, Collier D, Leverett D, Scully M. Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience. *Vox Sang.* févr 2014;106(2):161-6.
9. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apheresis.* 2007;22(5):270-6.
10. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion (Paris).* août 2000;40(8):896-901.
11. McLeod BC, Sniecinski I, Ciavarella D, Owen H, Price TH, Randels MJ, et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion (Paris).* mars 1999;39(3):282-8.
12. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther*

- Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. oct 2005;9(5):391-5.
13. Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. French Registry Cooperative Group. Intensive Care Med. mai 1998;24(5):452-8.
 14. McClain RS, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenia purpura-hemolytic uremic syndrome: 2011 to 2014. Transfusion (Paris). déc 2014;54(12):3257-9.
 15. Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A, Müller GA, et al. Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. J Clin Apheresis. 2009;24(6):225-31.
 16. Pruijm MT, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M. Plasmapheresis: technique, complications and indications. Rev Médicale Suisse. 5 mars 2008;4(147):581-2, 584-6, 588.
 17. J.-M. Korach et al. Adult and paediatric therapeutic hemapheresis. Réanimation 14 (2005) 641-650.
 18. Charbonneau P. Plasma exchange. Ann Fr Anesthésie Rèanimation. 1984;3(4):284-91.
 19. Lefrère F. Therapeutic plasma exchange : methods and indications. Hématologie 2012; 18 (1):51-8.
 20. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, Martin JB, Misset B, Renaud B, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. Chest. juill 1998;114(1):207-13.
 21. Kamochi M, Aibara K, Nakata K, Murakami M, Nandate K, Sakamoto H, et al. Profound ionized hypomagnesemia induced by therapeutic plasma exchange in liver failure patients. Transfusion (Paris). déc 2002;42(12):1598-602.
 22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications, juin 2012. http://www.has-sante.fr/2012/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf.
 23. ANSM – Septembre 2014. Onzième rapport des données nationales d'hémovigilance.
 24. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Ann Neurol. mars 1997;41(3):298-306.
 25. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med. 23 avr 1992;326(17):1123-9.
 26. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet. 25 janv 1997;349(9047):225-30.

27. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain J Neurol.* août 1996;119 (Pt 4):1055-66.
28. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 20 févr 1986;314(8):461-5.
29. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 21 nov 1991;325(21):1482-6.
30. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 18 janv 2011;76(3):294-300.
31. B Guidet, JM Korach, P Berger et le Groupe Coopératif Français. Échanges plasmatiques en réanimation. *Conférences d'actualisation 1996*, p. 533-42.
32. Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax.* oct 1995;50(10):1080-6.
33. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* déc 2010;68(6):797-805.
34. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apheresis.* déc 2011;26(6):347-55.
35. Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* déc 2008;7(6):1007-10.
36. Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, Ide N, Hashizume S, Nomura M, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg Off Publ Jpn Assoc Thorac Surg Nihon Kyōbu Geka Gakkai Zasshi.* janv 2005;53(1):2-7.
37. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology.* sept 1989;39(9):1143-9.
38. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* déc 1999;46(6):878-86.

39. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 8 janv 2002;58(1):143-6.
40. Bonnan M, Brasme H, Diaby MM, Vlaicu M, Le Guern V, Zuber M. [Severe bouts of neuromyelitis optica: dramatic improvement after plasma exchanges]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2009;165(5):479-81.
41. Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med*. 22 sept 1960;263:574-9.
42. Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. *Ann Intern Med*. mai 1963;58:789-800.
43. Ballestri M, Ferrari F, Magistrini R, Mariano M, Ceccherelli GB, Milanti G, et al. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. *Ann Dell'Istituto Super Sanità*. 2007;43(2):171-5.
44. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*. 8 mars 2012;119(10):2205-8.
45. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*. oct 2003;29(5):467-71.
46. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. sept 2010;85(9):824-33.
47. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int*. juin 2008;73(11):1282-8.
48. Capra JD, Kunkel HG. Aggregation of gamma-G3 proteins: relevance to the hyperviscosity syndrome. *J Clin Invest*. mars 1970;49(3):610-21.
49. Pope RM, Mannik M, Gilliland BC, Teller DC. The hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis due to intermediate complexes formed by self-association of IgG-rheumatoid factors. *Arthritis Rheum*. avr 1975;18(2):97-106.
50. Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. mars 2012;41(3 Pt 2):e163-76.
51. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juill 2010;5(7):1218-28.
52. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults

from southern Denmark: an observational study. *Lancet*. 17 sept 2011;378(9796):1089-93.

53. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2009;9(5):1099-107.
54. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation*. 15 sept 2004;78(5):772-4.
55. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation*. 15 mai 2003;75(9):1490-5.
56. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol*. avr 2005;66(4):350-8.
57. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. févr 2006;6(2):346-51.
58. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 28 juill 2011;365(4):318-26.
59. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation*. 15 avr 2003;75(7):971-7.
60. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation*. 27 janv 1998;65(2):224-8.
61. Winters JL, Gloor JM, Pineda AA, Stegall MD, Moore SB. Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation. *J Clin Apheresis*. 2004;19(2):79-85.
62. Jin M-K, Cho J-H, Kwon O, Hong K-D, Choi J-Y, Yoon S-H, et al. Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc*. janv 2012;44(1):200-3.
63. Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Bühler R, et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet*. 2 nov 1996;348(9036):1208-11.

64. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 5 juin 2001;134(11):1033-42.
65. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* déc 2003;42(6):1149-53.
66. Glöckner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, Backes E, Bambauer R, Boesken WH, et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol.* janv 1988;29(1):1-8.
67. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 1992;20(3):261-9.
68. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* oct 1991;40(4):757-63.
69. Rifle G, Dechelette E. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res.* 1990;337:263-7.
70. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. [Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. oct 2012;41(10):996-1003.
71. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 2007;18(7):2180-8.
72. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2011;57(4):566-74.
73. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* août 2005;33(1):11-7.
74. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 21 mai 1992;326(21):1373-9.
75. Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65.

76. Bortolati M, Marson P, Fabris F, Pengo V, Facchinetti M, De Silvestro G, et al. Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure: report of four cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* févr 2009;8(4):297-301.
77. Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, et al. [Catastrophic antiphospholipid syndrome]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* avr 2012;33(4):194-9.
78. Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65.
79. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):190-8.
80. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 1996;75(1):17-28.
81. Chérin P, Herson S. [Immunoglobulins or plasma exchange? New treatment methods in polymyositis and dermatomyositis: plasma exchange and intravenous immunoglobulins]. *Ann Médecine Interne.* 1993;144(8):521-5.
82. Herson S, Lok C, Roujeau JC, Coutellier A, Etienne SD, Revuz J, et al. [Plasma exchange in dermatomyositis and polymyositis. Retrospective study of 38 cases of plasma exchange]. *Ann Médecine Interne.* 1989;140(6):453-5.
83. Le Guern V, Guillevin L. Therapeutic apheresis for myositises. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* avr 2007;36(2):169-72.
84. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 21 mai 1992;326(21):1380-4.
85. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS).* *J Am Coll Cardiol.* déc 1996;28(7):1696-704.
86. Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, et al. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* avr 2009;13(2):129-37.
87. Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* juin 2003;7(3):341-4.

88. Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K, et al. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology*. mars 1993;44(3):222-7.
89. Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher*. août 2001;5(4):239-43.
90. Burgstaler EA, Pineda AA. Plasma exchange versus an affinity column for cholesterol reduction. *J Clin Apheresis*. 1992;7(2):69-74.
91. Julius U, Parhofer KG, Heibges A, Kurz S, Klingel R, Geiss H-C. Dextran-sulfate-adsorption of atherosclerotic lipoproteins from whole blood or separated plasma for lipid-apheresis--comparison of performance characteristics with DALI and Lipidfiltration. *J Clin Apheresis*. 2007;22(4):215-23.
92. Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, de Gennes JL, et al. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: a comparison of two different techniques. *Beitr Zur Infusionstherapie Contrib Infus Ther*. 1988;23:152-9.
93. Ewald N, Kloer H-U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl*. juin 2012;7:31-5.
94. Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG, Reckless JP, de Silva SR, Galton DJ. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet*. 24 juin 1978;1(8078):1368.
95. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher*. août 1999;3(3):227-33.
96. Yeh J-H, Lee M-F, Chiu H-C. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apheresis*. 2003;18(1):32-6.
97. Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, Paniagua MJ, Piñón P, González-Cuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2005;5(10):2560-4.
98. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, Hummel M, Loebe M, Weng YG, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mars 2001;20(3):316-21.
99. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM, DiChiara L, Weston M, Furukawa S, et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant*. août 2006;20(4):476-84.
100. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and

Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2 avr 2015;

101. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis*. 1994;9(1):1-5.
102. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 8 août 1991;325(6):393-7.
103. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med Oxf Engl*. févr 2007;17(1):17-35.
104. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 3 juill 2003;349(1):36-44.
105. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, Groot K de, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 3 janv 2009;68(3):310-7.
106. Petitpas D, Ould-Zein S, Korach JM, Registry of the Société Française d'Hémaphérèse. What are the indications for plasma exchanges in autoimmune diseases?: The registry of the Société Française d'Hémaphérèse. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. avr 2007;36(2):173-7.
107. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 22 janv 2015;125(4):616-8.
108. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma registry and the BloodCenter of Wisconsin. *Am J Hematol*. 30 janv 2015;
109. Chapin J, Shore T, Forsberg P, Desman G, Van Besien K, Laurence J. Hematopoietic transplant-associated thrombotic microangiopathy: case report and review of diagnosis and treatments. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. sept 2014;12(9):565-73.
110. George JN, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. mars 2012;41(3 Pt 2):e177-88.
111. Kuczia P, Sokołowska B, Szczeklik W, Kózka M, Sznajd J, Musiał J. [Effective application of therapeutic plasma exchange in a case of acute dermatomyositis]. *Przegląd Lek*. 2012;69(11):1230-1.

112. Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P. Apheresis registry in France: indications, techniques, and complications. French Registry Study Group. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher.* juin 2000;4(3):207-10.
113. Norda R, Berséus O, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* août 2001;25(1):33-41.
114. Norda R, Stegmayr BG, Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* oct 2003;29(2):159-66.
115. Córdoba JP, Larrarte C, Medina MC. Experience in therapeutic plasma exchange by membrane filtration at an academic center in Colombia: Registry of the first 500 sessions. *J Clin Apheresis.* 24 févr 2015;
116. Salge-Bartels U, Breitner-Ruddock S, Hunfeld A, Seitz R, Heiden M. Are quality differences responsible for different adverse reactions reported for SD-plasma from USA and Europe? *Transfus Med Oxf Engl.* août 2006;16(4):266-75.
117. Flamholz R, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Study of three patients with thrombotic thrombocytopenic purpura exchanged with solvent/detergent-treated plasma: is its decreased protein S activity clinically related to their development of deep venous thromboses? *J Clin Apheresis.* 2000;15(3):169-72.
118. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med.* janv 2002;28(1):1-17.
119. Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med.* janv 2002;28(1):18-28.
120. M. Michel, B. Godeau. Complications infectieuses des maladies systémiques/ Infections in systemic rheumatic diseases. *Réanimation* 14 (2005) 621–628/622.
121. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of non infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood,* 21 june 2012-volume 119, number 25.122.
122. Lacaille D, Guh D, Abrahamowicz M, Anis A, Esdaile J. Use of Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 59, No. 8, August 15, 2008, pp 1074–1081.
123. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 1996;39(9):1475-82.
124. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* mars 2013;65(3):353-61.

125. Dussauze H, Bourgault I, Doleris L-M, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. [Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. déc 2007;28(12):841-51.
126. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. déc 1989;11(6):954-63.
127. Glück T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*. août 2005;32(8):1473-80.
128. Shepard KV, Fishleder A, Lucas FV, Goormastic M, Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura treated with plasma exchange or exchange transfusions. *West J Med*. avr 1991;154(4):410-3.
129. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2011;17(18):5858-66.
130. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
131. Koessler J, Kobsar A, Kuhn S, Koessler A, Yilmaz P, Weinig E, et al. The effect of immunoadsorption with the Immusorba TR-350 column on coagulation compared to plasma exchange. *Vox Sang*. janv 2015;108(1):46-51.
132. Zöllner S, Pablik E, Druml W, Derfler K, Rees A, Biesenbach P. Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two. *Blood Purif*. 2014;38(2):160-6.
133. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int Suppl*. févr 1998;64:S61-5.
134. Stummvoll GH. Immunoadsorption (IAS) for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. févr 2011;20(2):115-9.
135. Stummvoll GH, Julius U, Derfler K, Aringer M. Immunoadsorption for systemic lupus erythematosus. *Atheroscler Suppl*. 29 déc 2009;10(5):110-3.
136. P. Chatainier, H. Bézanahar, J. Allard, G. Gondran, A. Cypierre, A.L. Fauchais et al. Syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholides: intérêt de l'immunoadsorption. *La Revue de médecine interne* 35S (2014) A86–A200.
137. E. Jean, M. Brun, K. Harti, T. Allegre, J. Albanese, L. Camoin-Jau et al. L'immunoadsorption: une technique complémentaire prometteuse dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique auto-immun réfractaire. 67e congrès de la Société nationale française de médecine interne–5, 6et 7juin 2013, Marseille / *La Revue de médecine interne* 34S (2013) A85–A186.

Résumé

Introduction : Les échanges plasmatiques (EP) sont une thérapeutique de recours dans certaines pathologies médiées par des anticorps, des complexes immuns, des composants du complément, et d'autres éléments biologiques suspects de pathogénicité (lipoprotéines, toxines, etc.), responsables d'un processus pathologique. Ils sont particulièrement indiqués dans certaines pathologies auto-immunes comme les vascularites à ANCA ou les microangiopathies thrombotiques (MAT). L'évaluation de leur tolérance et efficacité dans ces pathologies de Médecine Interne et Néphrologie a rarement été réalisée.

Méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective conduite entre 2008 et 2013 dans le service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen.

Résultats : Cent vingt huit patients ont bénéficié d'un total de 1153 EP répartis sur 149 séries d'EP. Les indications se divisaient en 5 groupes : MAIs, MAT, rejets aigus humoraux ou mixtes de greffe (rénale ou cardiaque), pathologies neurologiques et autres indications plus rares. Les indications de Médecine Interne et Néphrologie hors rejets représentaient 44% de l'ensemble de l'activité d'EP de notre CHU et correspondaient à 59 patients ayant bénéficié de 786 EP répartis sur 66 séries. Les principales indications étaient les MAT (purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique atypique (n= 25)), les vascularites à ANCA (n=18) et le syndrome de Goodpasture (n=5). Une complication liée à l'EP était rapportée dans 36 séries d'EP (55%). Il s'agissait d'une réaction anaphylactique (n=19), d'un trouble hémodynamique (n=19), digestif (n=10), d'une hypocalcémie symptomatique (n=10), d'une complication infectieuse (n=5), hémorragique (n=2) et/ou thrombotique (n=10) associée à la voie d'abord veineuse centrale. La survenue d'une complication était associée à un nombre plus important d'EP ($P=0,02$). Aucun décès n'était en lien direct avec les EP. L'efficacité des EP était de 86%.

Conclusion : Les EP réalisés dans le cadre de pathologies de Médecine Interne et Néphrologie, sont fréquemment associés à des complications le plus souvent bénignes et constituent un traitement efficace pour les pathologies sévères dont les indications sont validées. Une meilleure standardisation des procédures devrait permettre d'en réduire les complications.

Résumé

Introduction : Les échanges plasmatiques (EP) sont une thérapeutique de recours dans certaines pathologies médiées par des anticorps, des complexes immuns, des composants du complément, et d'autres éléments biologiques suspects de pathogénicité (lipoprotéines, toxines, etc.), responsables d'un processus pathologique. Ils sont particulièrement indiqués dans certaines pathologies auto-immunes comme les vascularites à ANCA ou les microangiopathies thrombotiques (MAT). L'évaluation de leur tolérance et efficacité dans ces pathologies de Médecine Interne et Néphrologie a rarement été réalisée.

Méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective conduite entre 2008 et 2013 dans le service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen.

Résultats : Cent vingt huit patients ont bénéficié d'un total de 1153 EP répartis sur 149 séries d'EP. Les indications se divisaient en 5 groupes : MAIs, MAT, rejets aigus humoraux ou mixtes de greffe (rénale ou cardiaque), pathologies neurologiques et autres indications plus rares. Les indications de Médecine Interne et Néphrologie hors rejets représentaient 44% de l'ensemble de l'activité d'EP de notre CHU et correspondaient à 59 patients ayant bénéficié de 786 EP répartis sur 66 séries. Les principales indications étaient les MAT (purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique atypique (n= 25)), les vascularites à ANCA (n=18) et le syndrome de Goodpasture (n=5). Une complication liée à l'EP était rapportée dans 36 séries d'EP (55%). Il s'agissait d'une réaction anaphylactique (n=19), d'un trouble hémodynamique (n=19), digestif (n=10), d'une hypocalcémie symptomatique (n=10), d'une complication infectieuse (n=5), hémorragique (n=2) et/ou thrombotique (n=10) associée à la voie d'abord veineuse centrale. La survenue d'une complication était associée à un nombre plus important d'EP ($P=0,02$). Aucun décès n'était en lien direct avec les EP. L'efficacité des EP était de 86%.

Conclusion : Les EP réalisés dans le cadre de pathologies de Médecine Interne et Néphrologie, sont fréquemment associés à des complications le plus souvent bénignes et constituent un traitement efficace pour les pathologies sévères dont les indications sont validées. Une meilleure standardisation des procédures devrait permettre d'en réduire les complications.