



Université de Picardie Jules Verne

Faculté de Médecine d'Amiens

Année 2016

N° 2016 - 164

THESE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Néphrologie

**ECHANGES PLASMATIQUES AU CHU D'AMIENS :
ETUDE DES PRATIQUES ET ANALYSE DES COMPLICATIONS
ENTRE 2011 ET 2015**

Alexis FRANCOIS

Présentée et soutenue le 19 Octobre 2016

Président du jury : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Julien MAIZEL
Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB
Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT
Directrice de thèse : Madame le Docteur Coralie POULAIN



Université de Picardie Jules Verne

Faculté de Médecine d'Amiens

Année 2016

N° 2016 - 164

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Néphrologie

**ECHANGES PLASMATIQUES AU CHU D'AMIENS :
ETUDE DES PRATIQUES ET ANALYSE DES COMPLICATIONS
ENTRE 2011 ET 2015**

Alexis FRANCOIS

Présentée et soutenue le 19 Octobre 2016

Président du jury : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Julien MAIZEL
Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB
Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT
Directrice de thèse : Madame le Docteur Coralie POULAIN

Remerciements

Présidents du Jury

A Monsieur le Professeur CHOUKROUN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Néphrologie

Doyen , Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS

Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation médicale

Chef du Pôle "Médoco-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre accessibilité, votre humanité, et la confiance que vous m'avez accordé au cours de ces 4 années de formation au sein de votre service.

Membres du Jury

A Monsieur le Professeur MAIZEL,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Réanimation, médecine d'urgence

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir fait découvrir la réanimation, merci pour ton enseignement qui m'a fait adopter cette spécialité, et enfin merci pour ton accessibilité et ta bienveillance.

A Monsieur le Docteur MAHJOUB,

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésiologie réanimation, médecine d'urgence

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de participer à mon jury.

A Monsieur le Docteur SCHMIDT,

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de participer à mon jury.

A Madame le Docteur POULAIN,

Chef de Clinique - Assistant

Néphrologie

Merci pour ton enseignement au cours des 3 semestres partagés et pour les innombrables bons moments et éclats de rire partagés. Merci de m'avoir guidé et épaulé dans la réalisation de ce travail.

Sommaire

Tables des tableaux et figures	p8
Liste des abréviations	p9
Résumé	p10
Abstract	p11
Introduction	p13
Matériel et méthodes	p21
Etude	p21
Données cliniques et paracliniques	p22
Suivi	p22
Analyse statistique	p23
Résultats	p24
I) Population et échanges plasmatiques au CHU Amiens	p24
a. Population	p24
b. Echanges plasmatiques	p25
c. Indication des échanges plasmatiques	p26
II) Caractéristiques des échanges plasmatiques selon la pathologie	p27
III) Abords vasculaires	p33
a. Description des abords vasculaires	p33
b. Condition de pose des cathéters	p36
c. Complications des abords vasculaires	p36
IV) Complications des échanges plasmatiques	p38
a. Complications	p38
b. Complications infectieuses	p40
c. Mortalité	p40
d. Autres complications	p41
Discussion	p41
Conclusion	p51
Annexes	p52
Annexe 1 : Confrontation des pratiques avec les recommandations selon la pathologie.	p52
Sources bibliographiques	p53

Table des figures

Figure 1. Répartition des séries par pathologies	p27
Figure 2. Répartition des abords vasculaires	p35
Figure 3. Effectifs et localisations des complications infectieuses	p41
Figure 4. Concordance des pratiques avec les recommandations ASFA 2016 selon la spécialité	p42

Tables des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques initiales	p24
Tableau 2. Caractéristiques des échanges plasmatiques	p26
Tableau 3. Caractéristiques des EP selon la pathologie	p34
Tableau 4. Complications des abords vasculaires	p37
Tableau 5. Recommandations des échanges plasmatiques selon la pathologie diagnostiquée	p44

Liste des abréviations

ADEM	Acute disseminated encephalomyelitis
ALB	Albumine
ASFA	American Society for Apheresis
BGN	Bacille Gram Négatif
CAPS	Syndrome catastrophique des anti-phospholipides
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
EP	Echanges Plasmatiques
GRADE	Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation
GNRP	Glomérulonéphrite Rapidement Progressive
HELLP syndrome	Haemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet count
HIA	Hémorragie Intra-Alvéolaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
IQR	Intervalle Interquartile
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LEMP	Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
MacroMol	Macromolécules
MAT	Microangiopathie thrombotique
MP	Masse Plasmatique
NORB	Névrite Optique Rétrobulbaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PFC	Plasma Frais Congelé
PIDC	Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
UATN	Unité d'Aphérèse thérapeutique du service de Néphrologie
USIN	Unité de Soins Intensif et transplantation Néphrologique
1000J-KT	Nombre de cathéters infectés par 1000J en place

Résumé

Introduction : Lors de la prescription d'échange plasmatique (EP), le rythme des séances, le soluté de substitution choisi, le volume de plasma traité, la voie d'abord utilisée ont leur importance. L'objectif de notre étude est de déterminer si notre pratique des EP est en accord avec les recommandations actuelles et de répertorier les complications engendrées par ce traitement.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle, rétrospective, monocentrique au sein du CHU d'Amiens. Les patients ayant initié une série de plus de 3 EP entre 2011 et 2015 ont été inclus. Le critère de jugement principal est la concordance de nos pratiques avec les recommandations actuelles. Les critères de jugement secondaires sont l'analyse des abords vasculaires utilisés et des complications.

Résultats : Les 65 patients inclus ont bénéficié de 863 EP. 26 pathologies ont été identifiées. 3 pathologies ont bénéficié d'EP en l'absence de recommandation. Le rythme des EP était en accord avec les recommandations pour 59% des pathologies. Le volume moyen de plasma traité était de 54ml/Kg, mal corrélé à la masse plasmatique traitée. Le soluté de substitution correspondait aux recommandations dans 88% des indications. 8,2% des cathéters centraux se sont infectés. Un épisode infectieux est survenu chez 40% des patients.

Conclusion : La présence de discordances entre pratiques des EP et recommandations devraient permettre une évolution positive des pratiques. Le taux élevé d'infections de cathéters pourrait nous inciter à une surveillance accrue des cathéters. La survenue d'événements infectieux fréquents pose la question d'une évaluation du risque infectieux avant l'instauration des EP.

Mots-clé : Echanges plasmatiques, Recommandations ASFA, Masse plasmatique, Abords vasculaires, Infections.

Abstract

Introduction : Plasma exchanges (PE) are used as immunosuppressive therapy solution for many diseases. The important parameters of prescription are PE frequency, type of replacement fluid, plasma volume treated and type of vascular access. Study objective was to check the Amiens University Hospital practices with the *American Society for Apheresis* guidelines published in 2016. Secondary objective was to list complication of PE.

Materials and Methods : We performed a retrospective cohort study, single-center in Amiens University Hospital. We included patients who initiated a serie of more than 3 PE between 2011 and 2015 to treat acute disease. Primary endpoint was to compare our practices with guidelines. Secondary objective was to examine complications associated with plasma exchange procedure and with vascular access.

Results : 65 patients were treated with 863 PE organized into 67 series. 26 diseases were reported, the majority was nephrologic disease. 3 treated diseases were not found in guidelines. 59% of PE frequency were in agreement with the guidelines. The mean plasma volume was 54ml/Kg. 88% of replacement fluid used were recommended. Infectious complications occurred in 8,2% of the catheters. We found a high risk of infection in our population with 40% of infected patients.

Conclusion : Identified unconformity between guidelines and practices should improve the medical treatment. The high incidence of catheter infections would lead to high supervising of the catheters. The frequency of infectious events ask the question of infections peril evaluation before PE treatment.

Keywords : Plasma exchanges, ASFA Guidelines, Treated plasma volume, Vascular access, Infections.

Introduction

Les échanges plasmatiques (EP) consistent en l'extraction de la part plasmatique du sang puis en la restitution au patient des éléments figurés associés à un liquide de substitution. L'EP présente un effet thérapeutique soit par substitution de macromolécules plasmatiques nocives, soit par apport de molécules défectueuses ou absentes dans le plasma du patient.

Historique

La première expérience d'EP a été réalisée en 1914 sur des chiens préalablement néphrectomisés. Une augmentation de la survie des animaux, bénéficiant d'une aphérèse avec substitution par soluté salé isotonique, après intervention chirurgicale, a été mise en évidence par rapport à ceux du groupe contrôle néphrectomisés non traités (1). La première machine séparatrice de cellules a été fabriquée par Cohn en 1956 utilisant le principe de la centrifugation pour séparer le plasma des cellules. Le premier traitement par plasmaphérèse entrepris sur un humain a été réalisé en 1956 chez un patient présentant une maladie de Waldenström avec hyperviscosité compliquée de cécité bilatérale par atteinte rétinienne. Ce traitement a permis une amélioration de l'acuité visuelle (2). En 1976, une série de 7 patients atteints de syndrome de Goodpasture traités par immunosuppresseurs associés à des EP ont présenté une évolution clinique favorable avec, biologiquement, une diminution voire une négativation des anticorps anti-membrane basale glomérulaire sérique (3). A partir des années 1980, les indications des EP se sont diversifiées. L'*American Society for Apheresis* est créée en 1982 émettant les premières recommandations sur la pratique des EP en 2005.

Composition sanguine et rationnel des échanges plasmatiques

Le sang est composé de 3 lignées hématopoïétiques, assurant l'oxygénation de l'organisme pour les érythrocytes, l'immunité pour les leucocytes et l'hémostase pour les thrombocytes. Ces cellules forment les éléments figurés du sang. Le reste du sang est composé d'eau, d'ions, de protéines, de lipides et de métabolites formant le plasma. Le plasma est un vecteur essentiel de l'homéostasie de l'organisme. Les concentrations ioniques, le pH, le taux de glucose finement régulés permettent un bon fonctionnement cellulaire. Les protéines assurent l'hémostase via les facteurs de coagulation, l'immunité via les protéines du complément, les

anticorps et les cytokines, la régulation organique via les hormones et la volémie intra vasculaire par leur propriété oncotique.

L'EP consiste en l'extraction du plasma et en son remplacement par un soluté de substitution. Dans les pathologies pour lesquelles l'EP est retenu comme traitement, le plasma s'avère être le vecteur pathogène soit par transport d'un composé nocif, soit par déficit en un composant participant à l'homéostasie. La nature du liquide de substitution dépend donc du mécanisme physiopathologique de la pathologie traitée. Lorsque le plasma est vecteur d'un élément pathogène, l'extraction plasmatique est en elle-même thérapeutique et le soluté de substitution pourra être un soluté isotonique de synthèse. Par contre, lorsqu'il existe un déficit d'un élément du plasma, la substitution par plasma issu de dons de plasma de sujets sains s'avère être le mécanisme thérapeutique.

Techniques d'échange plasmatique

Les EP sont réalisés via une circulation extracorporelle. Ils nécessitent donc un abord vasculaire avec 2 voies, l'une amenant le sang du patient à la machine et l'autre restituant les éléments figurés du sang et le liquide de substitution au patient. L'EP peut être effectué selon 2 principes physiques : la centrifugation ou la filtration.

La centrifugation consiste en l'application d'une force centrifuge sur le sang total entraînant les composés les plus lourds (les éléments figurés) à s'agglomérer, dégageant ainsi deux phases, le plasma et les éléments figurés. Ainsi le plasma peut être extrait puis remplacé par le soluté de substitution avant réinjection au patient avec les éléments figurés. Plusieurs machines sont disponibles pour réaliser les EP par centrifugation. L'une des machines permettant la réalisation de cette technique d'EP est la Spectra Optia®, possédant un anneau de centrifugation fonctionnant avec kit d'extraction à usage unique. La contenance du circuit extracorporel nécessaire à son fonctionnement est faible, 185ml. Le débit de pompe minimal nécessaire au fonctionnement est de 40 ml/minute et la procédure d'EP peut s'effectuer à des débits faibles rendant possible l'utilisation de 2 voies veineuses périphériques comme abord vasculaire. Le débit maximal est de 120 ml/min. Après centrifugation, les éléments figurés isolés présentent un hémocrite d'environ 70 % (volume occupé par les érythrocytes). Cette technique de centrifugation permet donc d'extraire un volume important de plasma sur un faible volume sanguin et ainsi, le volume plasmatique extrait par unité de temps est élevé, permettant des séances courtes. L'anticoagulation du circuit est assurée par le citrate (4).

La filtration permet une séparation du plasma, des éléments figurés, via un phénomène de convection à travers une membrane perméable au plasma. La taille des pores est située entre 0,3 et 0,5 μm permettant le passage du plasma sans passage cellulaire. En effet la plus petite cellule sanguine est le thrombocyte mesurant environ 5 μm . Les membranes de filtration sont composées de polysulfone, matériel bio compatible minimisant le risque de thrombose et d'activation inflammatoire. Les EP par technique de filtration peuvent être réalisés sur une machine Prismaflex®. Le débit de pompe minimal nécessaire au fonctionnement est de 70 ml/min et maximal de 250 ml/min, nécessitant un abord vasculaire central. L'hématocrite post-filtre doit être inférieure à 55% et la fraction plasmatique filtrée maximale de 30%. Ces paramètres permettent une extraction peu importante de plasma à partir d'un volume de sang. Le volume plasmatique extrait par unité de temps est donc moindre qu'avec la technique de centrifugation. Cette caractéristique peut être compensée par des débits sanguins plus élevés mais nécessitant un abord vasculaire central de bonne qualité. L'anticoagulation du circuit peut se faire soit par citrate soit par héparine selon le choix du prescripteur (5).

Anticoagulation du circuit extracorporel

La circulation extracorporelle met en contact le sang avec des matériaux synthétiques possédant, malgré leurs caractéristiques de bio compatibilité, une activité prothrombotique par activation plaquettaire et du facteur XII de la cascade de la coagulation. L'EP nécessite donc une anticoagulation afin de minimiser le risque de thrombose du circuit extracorporel. Deux types de traitement anticoagulant sont actuellement utilisés : l'héparine ou le citrate, chélateur du calcium.

L'anticoagulation par héparine peut être employée dans la technique par filtration. Elle consistera, selon le prescripteur, soit en une dose initiale unique d'héparine de bas poids moléculaire plus ou moins associée à une deuxième dose à mi-séance si nécessaire, soit en une anticoagulation continue par héparine non fractionnée (HNF), après un bolus initial. L'héparine permet d'activer l'antithrombine III qui empêche la formation de thrombine en inhibant l'activation du facteur X. Il s'agit d'une anticoagulation avec passage systémique, il existe donc un risque hémorragique pour le patient.

L'anticoagulation par le citrate utilise la propriété du citrate à chélater le calcium. Le calcium est un ion indispensable à la progression de la cascade de coagulation. Une concentration de calcium ionisé sanguine inférieure 0,35 mmol/L assure une anticoagulation efficace.

L'anticoagulation au citrate est une anticoagulation régionale. Le citrate est administré dès le début du circuit extra corporel afin d'assurer la chélation du calcium, puis du calcium est réinjecté lors de la restitution du sang pour réinstaurer une fonction de coagulation et éviter les hypocalcémies. Plusieurs complications de cette méthode peuvent être rencontrées : l'hypocalcémie, l'alcalose métabolique et le syndrome d'intoxication au citrate en cas de surdosage. Ce surdosage entraîne alors une acidose métabolique et une hypocalcémie sévère pouvant s'exprimer cliniquement par des fourmillements péri-buccaux, une tétanie, une hypotension artérielle, un laryngospasme et des troubles du rythme (6).

Abord vasculaire

Les abords vasculaires peuvent être classés en 3 grandes catégories : les voies d'abord veineuses périphériques, les cathéters centraux et les fistules artério-veineuses (7).

Les voies veineuses périphériques sont mises en place par un médecin ou une infirmière. Elles ne peuvent être utilisées qu'avec la technique de centrifugation pour laquelle de faibles débits sont suffisants car le débit maximal veineux est d'environ 80 ml/min. Ces voies sont facilement accessibles et à très faible risque de complications notamment infectieuses. Cependant elles sont peu confortables pour le patient et entraînent rapidement une sclérose des veines chez des patients pouvant présenter des néphropathies avec un risque d'hémodialyse à terme et la nécessité d'un abord vasculaire dont le gold standard est la fistule artério-veineuse.

Les cathéters veineux centraux sont des abords vasculaires posés par le médecin. Ils permettent d'utiliser n'importe quelle technique d'EP grâce à des débits théoriques élevés jusqu'à 400 ml/min. Il s'agit de cathéters double lumière permettant un flux continu. Ces 2 lumières non communicantes se terminent par 2 orifices séparés d'au moins 2 centimètres. Le décalage entre ces 2 orifices permet d'extraire le sang par l'orifice proximal qui se trouve en amont dans le sens de circulation sanguine et de réinjecter le sang par l'orifice distal. Ce décalage permet de minimiser le phénomène de recirculation définie comme l'extraction du sang à peine restitué en cas de proximité des orifices. Ces cathéters peuvent être posés en 2 sites anatomiques, jugulaire interne ou fémoral. Le site sous-clavier n'est pas recommandé du fait du risque de sténose de la veine sous-clavière (40%) (8). Il en existe 2 types, les cathéters tunnésés pouvant rester en place plusieurs mois car à risque infectieux moindre de par leur trajet sous-cutané et les non tunnésés à risque infectieux plus élevé, pour lesquels il n'existe

pas de recommandation de durée maximale et devant être surveillés et retirés dès l'apparition de signes infectieux (9,10). Les risques, inhérents à leur pose, sont le risque de ponction artérielle pouvant se compliquer d'hématome, de dissection artérielle, d'ischémie d'aval et, pour les cathéters jugulaires internes, se surajoute le risque de pneumothorax. Les risques, liés à leur utilisation, sont la dysfonction par formation de thrombine intraluminaire, les infections, les sténoses ou les scléroses veineuses centrales.

La fistule artério-veineuse est l'abord vasculaire de choix avec le meilleur débit sanguin et un risque infectieux minimal. Il est cependant réservé aux patients nécessitant des EP de plusieurs mois. Sa création requiert une chirurgie programmée et une phase de maturation de 6 semaines minimum. La ponction de cet abord vasculaire nécessite un personnel formé et entraîné.

Volumes plasmatiques à traiter

Le volume de plasma à épurer correspond au volume permettant une efficacité clinico-biologique satisfaisante. L'extraction de 1,3 masse plasmatisée permet une diminution de 65 à 70% du taux sérique d'immunoglobulines circulantes. La décroissance du taux sérique des protéines plasmatiques au cours du temps est inversement exponentielle. Ainsi, au delà de 1.3 masse plasmatisée, la dilution du plasma déjà engendrée par l'EP entraîne la nécessité d'une augmentation importante du volume d'extraction plasmatisée pour augmenter faiblement le pourcentage de protéines plasmatiques extraites, au prix de potentielles complications et d'un coût de traitement majoré. Il existe donc un effet seuil à 1,3 masse plasmatisée d'EP. La masse plasmatisée est déterminée par la formule suivante : $(100 - \text{hématocrite}) \times 0,7 \times \text{poids}$, soit approximativement 40 à 60 ml/Kg (11,12).

Solutés de substitution :

Les solutés de substitution permettent une restitution isovolumique du sang au patient. Il en existe trois types : le plasma frais congelé, l'albumine humaine et les macromolécules synthétiques.

Le plasma frais congelé est un produit sanguin labile issu de dons d'aphérèse ou de dons du sang, gérés et distribués par l'établissement français du sang. Cependant la situation devrait évoluer dans les mois à venir avec l'ouverture au marché public de la distribution des produits

sanguins labiles. Il peut être viro-atténué via un traitement par amotosalen ou solvant détergent inactivant les particules virales ; sécurisé suite à une mise en quarantaine de 60 jours avant réception du 2^{ème} contrôle sérologique négatif des infections sexuellement transmissibles du donneur ; hépatite E négative, indiqué pour les patients greffés et cirrhotiques à risque élevé de complications en cas de contamination par le virus de l'hépatite E. Son administration suit les règles de compatibilité du système ABO. Les caractéristiques physico-chimiques du plasma frais congelé sont identiques à celles du plasma extrait avec restitution des facteurs de coagulation, d'immunoglobulines, des protéines du complément et d'autres enzymes. Les recommandations d'utilisation du plasma frais congelé se limitent à quelques indications que sont les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique (13). Il permet l'apport de molécules défaillantes ou absentes chez le patient. Cependant le plasma frais congelé est fréquemment utilisé chez les patients à risque hémorragique ou présentant une insuffisance hépatique. Il compense la perte des facteurs de coagulation éliminés lors de l'EP et prévient ainsi le risque hémorragique. De plus, l'HAS indique la possibilité d'administrer du PFC en fin d'EP lors d'un dosage de fibrinogène sanguin bas ou lors d'EP répétés (14).

L'albumine humaine est un médicament dérivé du sang, stable, distribué par les pharmacies. La concentration utilisée pour l'EP est 4% ou 5%, ce qui correspond à une concentration physiologique de 40 ou 50 g/L. L'albumine permet la restitution de la pression oncotique intra-vasculaire et sa nature physiologique écarte une potentielle toxicité. Cependant la compensation exclusive par albumine ne permet pas de restaurer les autres fonctions du plasma notamment la coagulation (15).

Les macromolécules ne s'utilisent qu'en complément d'une substitution partielle en albumine. Elles possèdent elles aussi un pouvoir oncotique. Il s'agit de l'hydroxyéthylamidon (Voluven®). Leur tolérance hémodynamique est comparable à celle de l'albumine (16). De rares cas de toxicité rénale suite à leur utilisation ont été rapportés dans la littérature (17,18). Elles ne s'utilisent qu'en association à l'albumine et sont passées en première partie des EP, elles sont ainsi volontiers éliminées dans les suites de l'EP diminuant alors leur potentielle toxicité. Elles peuvent assurer 30% de la compensation volumique en première partie de l'EP.

Indication des échanges plasmatiques

Depuis leur première utilisation pour des syndromes d'hyperviscosité, les indications des EP ne cessent de croître. Ces indications sont répertoriées au sein des recommandations éditées par *The American Society for Apheresis* (ASFA) issues d'une analyse des publications scientifiques répondant à l'*evidence-based medicine*. Ces recommandations sont gradées selon leur niveau de preuve scientifique pour chaque indication selon le système GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) constitué de 6 niveaux. Le grade 1 correspond à une recommandation forte et le grade 2 à une recommandation faible. Chaque grade est caractérisé par la qualité méthodologique de leur mise en évidence : haute, moyenne et faible qualité respectivement A, B et C. Les dernières recommandations publiées en 2016 recensent 179 indications. Pour chaque indication, une revue de la littérature est réalisée et aboutit à la création d'un résumé décrivant la pathologie, son épidémiologie, le rationnel de l'utilisation des EP, la technique et le soluté de substitution à utiliser, le volume de plasma à traiter, le rythme et la durée des EP. De plus, sur la base du grade de recommandation, les EP sont classés selon 4 catégories. La catégorie 1 rassemble les pathologies pour lesquelles les EP sont indiqués en première intention, la catégorie 2 les pathologies pour lesquelles les EP sont indiqués en traitement de seconde ligne, la catégorie 3 celles pour lesquelles le rôle des EP n'est pas bien établi et la catégorie 4 celles pour lesquelles il existe des arguments contre l'efficacité des EP dans ces indications.

La majorité des indications concerne des pathologies dysimmunitaires neurologiques, hématologiques, néphrologiques. Les EP sont presque toujours associés à un traitement immunosuppresseur pour éviter la production des molécules nocives comme les anticorps. A noter l'indication endocrinologique pour le traitement des hypertriglycémies sévères (13).

Complications des échanges plasmatiques

Le traitement par EP peut engendrer des complications secondaires à la réalisation technique des EP et/ou à l'extraction du plasma.

Les complications des abords vasculaires peuvent survenir soit lors de la pose et sont d'ordre anatomique, comme décrit ci-dessus, soit lors de leur utilisation, par la survenue de dysfonction, de thrombose, d'infection locale ou être la porte d'entrée d'une infection systémique.

L'utilisation des solutés de substitution, de membranes synthétiques, peuvent engendrer des réactions anaphylactiques. Ces réactions anaphylactiques peuvent être classées selon leur sévérité en 3 grades selon la classification de Ring & Messner. Le grade 1 rassemble les réactions cutané-muqueuses non graves telles que l'érythème généralisé et l'urticaire localisé avec ou sans angioedème. Les réactions de grade 2 rassemblent les atteintes multiviscérales modérées telles que les atteintes cutané-muqueuses diversement associées à d'autres phénomènes que sont l'hypotension artérielle, la tachycardie, la toux, la dyspnée, les signes digestifs. Les réactions de grade 3 rassemblent les atteintes mono ou multi-viscérales sévères telles que les collapsus cardiovasculaires, bradycardies, troubles du rythme cardiaque, bronchospasmes et signes digestifs. Enfin les réactions de type 4 correspondent à l'arrêt cardio-circulatoire (19). En 2014, l'incidence des événements indésirables de type anaphylactique pour transfusion de PFC déclarés à l'Etablissement Français du Sang s'élevait à 32,9 pour 100 000 unités (20). Basic en 2005 retrouve une prévalence de 1,6 % d'événements anaphylactiques sur analyse de 4857 séances d'EP (21).

L'utilisation de plasma frais congelé en grande quantité en guise de liquide de substitution expose au risque de Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) ou atteinte pulmonaire liée à la transfusion. Il s'agit d'un œdème pulmonaire inflammatoire majeur avec lésions de la membrane alvéolaire secondaires à une activation des polynucléaires neutrophiles au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires entraînant une augmentation de leur perméabilité. La physiopathologie du TRALI suppose la coïncidence d'au moins deux facteurs : une activation de l'endothélium pulmonaire responsable d'une stase intra-pulmonaire des polynucléaires et une activation de ces polynucléaires séquestrés sous l'effet d'anticorps ou de lipides activateurs inhérents à la transfusion. Cette activation des polynucléaires aboutit à la libération du contenu de leurs granules agressant directement la membrane capillaire entraînant l'exsudation observée dans cet œdème pulmonaire lésionnel. Le plasma est un des 2 produits sanguins labiles les plus pourvoyeurs de TRALI avec la transfusion plaquettaire. Cependant, son incidence est faible, estimée à environ 1 événement pour 5000 transfusions, tous produits sanguins labiles confondus, et de 4,5/100 000 à 1/7900 événements pour la transfusion de PFC (22–24).

L'utilisation des anticoagulants, indispensable à la circulation extracorporelle, est à risque d'effets indésirables. Comme cité ci-dessus, l'utilisation de l'héparine expose au risque hémorragique car il s'agit d'une anticoagulation avec passage systémique. Elle expose de même au risque de thrombopénie induite à l'héparine. L'utilisation du citrate expose au risque

de surdosage en citrate et notamment à l'hypocalcémie et ses complications comme décrites auparavant(6).

L'extraction plasmatique, la circulation extracorporelle ainsi que les phénomènes d'anaphylaxie peuvent se compliquer d'instabilité hémodynamique avec chute tensionnelle plus ou moins sévère, diminuant la tolérance des séances, nécessitant un remplissage intravasculaire et parfois l'arrêt du traitement.

L'EP est source de complications infectieuses de manière directe par déplétion sévère en immunoglobulines mais aussi indirectement de par le terrain immunodéprimé du patient. Les pathologies nécessitant un traitement par EP sont principalement des pathologies dysimmunitaires. Elles sont susceptibles d'entraîner une baisse de l'efficacité du système immunitaire et nécessitent fréquemment un traitement immunosuppresseur favorisant le processus infectieux.

Enfin ces différents effets indésirables peuvent être responsables d'arrêt précoce des séances entraînant une perte d'efficacité du traitement (volume plasmatique traité diminué).

L'objectif de notre étude est d'évaluer les indications et les paramètres de réalisation des EP, pour chaque pathologie en phase aiguë, au CHU d'Amiens, afin de vérifier la concordance de nos pratiques avec les recommandations actuelles. L'objectif secondaire est de déterminer les caractéristiques des abords vasculaires et l'incidence des complications des EP. Ces objectifs s'inscrivent dans une démarche d'évaluation des pratiques au sein du CHU d'Amiens.

Matériels et Méthodes

Etude

Nous avons mené une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, monocentrique. Les critères d'inclusion ont été définis par l'initiation d'une série d'EP au sein du CHU d'Amiens entre 2011 et 2015. Les patients ayant présenté une rechute de leur maladie nécessitant l'initiation d'une nouvelle série d'EP à distance de la première (au minimum 1 an sans EP) ont été inclus pour chacune des séries réalisées. Les patients exclus sont ceux ayant bénéficié de moins de 3 EP, ceux nécessitant la réalisation d'EP de façon chronique pour

dyslipidémie familiale, et ceux pour lesquels nous ne possédions pas les données de toutes les séances d'EP.

La recherche des patients a été effectuée via le codage informatique du CHU d'Amiens. La date d'entrée dans l'étude correspond à la date du premier EP. La fin du suivi a été fixée à 1 mois après le dernier EP, ou à la date de sortie d'hospitalisation au cours de laquelle ont eu lieu les EP (si celle-ci était postérieure) ou à la date d'ablation de l'abord vasculaire (si celle-ci était postérieure aux deux premières).

Données cliniques et paracliniques

Nous avons recueilli, parmi les données démographiques et les antécédents : le genre, les facteurs de risque cardiovasculaire dont le diabète, un antécédent d'insuffisance rénale chronique (définie par la classification KDIGO), de transplantation ou de cancer. La présence d'un traitement chronique par immunosuppresseur avant les EP a été notée.

A l'inclusion, les données anthropométriques telles que la taille et le poids lors du premier EP ont été relevées. Le score de performance de l'OMS à l'inclusion a été évalué. Le diagnostic de la pathologie nécessitant le recours aux EP a été recueilli. La créatininémie, l'albuminémie, l'hématocrite et la calcémie corrigée au diagnostic ont été relevées. La masse plasmatique de chaque patient a été calculée selon le poids et l'hématocrite d'entrée.

Suivi

Le suivi a consisté en un relevé des caractéristiques de chaque séance d'EP, à savoir, le service de réalisation de la séance, la technique d'aphérèse, l'abord vasculaire utilisé, le soluté et l'anticoagulation utilisés, le volume de plasma traité, la durée de l'échange.

A chaque séance, nous avons relevé les différentes complications survenues telles que les hypotensions artérielles, les réactions anaphylactiques ainsi que la présence de symptôme de mauvaise tolérance sans critère d'hypotension artérielle ou d'anaphylaxie. L'hypotension artérielle a été définie par une chute de la pression artérielle systolique de plus de 30 mmHg avec retentissement clinique, en dehors de toute symptomatologie anaphylactique, entraînant un remplissage intra-vasculaire ou un arrêt de la séance en urgence. Les réactions anaphylactiques et leur grade, selon la classification de Ring et Messmer, ont été répertoriées.

Lorsqu'elle était dosée, nous avons recueilli la calcémie dans les 24H suivant la séance. Le diagnostic d'hypocalcémie a été posé si la calcémie corrigée était inférieure à 2 mmol/L, et considérée comme sévère si elle était inférieure à 1,5 mmol/L.

Enfin, les arrêts précoces de séance, la nécessité d'utilisation de plusieurs kits d'aphérèse, ainsi que les causes de ces incidents ont été relevés.

Durant la période de suivi, nous avons renseigné l'instauration d'un traitement immunosuppresseur associé aux EP, la nécessité de séances d'épuration extra rénale et la survenue d'événements infectieux.

Concernant les abords vasculaires, nous avons relevé le nombre et la nature des abords vasculaires utilisés pour chaque patient. Pour chaque cathéter veineux profond, les conditions de pose définies par le bilan de coagulation, le taux de plaquettes ainsi que sa durée de vie ont été relevés. Nous avons noté les complications survenant sur chaque abord vasculaire. Pour les cathéters veineux centraux, nous avons relevé la survenue d'un événement hémorragique sévère à la pose, défini comme nécessitant l'ablation de l'abord ou la nécessité d'un geste chirurgical. A chaque ablation de cathéter central, les causes réparties en dysfonction, inflammation locale, infection locale, infection avec bactériémie, thrombose, changement pour temps en place jugé trop long, fin d'utilisation, décès et cause inconnue, ont été relevées. La dysfonction du cathéter a été définie par la nécessité d'inversion des lignes artérielles et veineuses ou par la répétition de baisse de débit sanguin durant les séances menant au remplacement du cathéter. L'inflammation locale du cathéter a été définie par une rougeur de l'émergence sans écoulement purulent, les infections locales par la présence d'un écoulement local purulent et les infections avec bactériémie par une inflammation locale ou une infection locale avec culture du cathéter positive au germe retrouvé dans les hémocultures. Enfin les thromboses ont été définies par l'absence de circulation sanguine possible dans au moins une des voies du cathéter.

Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne (\pm l'écart type) après vérification de la répartition normale des données par un test de Shapiro-Wilk si l'effectif est inférieur à 50 et Kolmogorov-Smirnov si l'effectif est supérieur à 100. Lorsque les paramètres n'avaient pas une répartition normale, les résultats ont été exprimés sous forme de médiane et intervalles interquartiles. Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS statistics®.

Résultats

I) Population et échanges plasmatiques au CHU Amiens

a. Population

Quatre-vingt cinq patients ont bénéficié d'EP en période aiguë de leur pathologie, de janvier 2011 à décembre 2015, au CHU d'Amiens. Vingt patients n'ont pas été inclus : 10 patients n'ont bénéficié que de 1 ou 2 EP et 3 débutaient des EP chroniques à raison de 2 par mois pour hypertriglycéridémie familiale. Sept patients ont été exclus car ils ne présentaient pas de fiches de surveillance des séances d'EP. Soixante cinq patients ayant bénéficié de 863 EP repartis en 67 séries ont été inclus parmi les 85 patients initialement éligibles. Deux patients ont été inclus à 2 reprises pour 2 séries d'EP distinctes. Les caractéristiques démographiques de notre population sont reportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques initiales

Séries d'EP	67	
Patients différents	65	
Homme/Femme	35/32	
Age Moyen	50,4	±18,6
IMC Moyen	24,6	±4,7
Comorbidités		
FdRCV		
0	34	
1- 2	28	
≥ 3	1	
Diabètes	5	
Cardiopathie ischémique	4	
IRC	16	
Stade 1 - 2	2	
Stade 3	6	
Stade 4 – 5	6	
Hémodialysé	2	
Transplantés	10	
Rénaux	9	
Greffes du visage	1	
Cancer	10	
Scores OMS (%)		
0-1	57	
2	6	
3-4	4	
Traitement immunosuppresseur	28	
Anticoagulation curative	0	
Paramètres biologiques		
Calcémie corrigée	2,27	[0,27]
Calcémie corrigée < 2	5	
Calcémie corrigée < 1,5	2	
Albuminémie	31,5	±7,8
Hématocrite	29,6	±7,7

Données exprimées en n, moyenne ± écart type, médiane [IQR]

EP, échanges plasmatiques ; IMC, indice de masse corporel ; FdRCV, facteurs de risque cardiovasculaire ; IRC, insuffisance rénale chronique.

L'initiation des EP s'est effectuée pour 29 patients en réanimation médicale, pour 13 patients en unité de soins intensif et transplantation néphrologique (USIN) et pour 25 patients en unité d'aphérèse thérapeutique du service de néphrologie (UATN). Les patients présentaient une moyenne d'âge de $50,4 \pm 18,6$ ans. Le risque cardiovasculaire global de la population était faible. Cinq patients étaient diabétiques (7,7%) et 4 patients coronariens (6,1%) parmi les 65 patients de la cohorte. Seize patients (24,6%) présentaient une insuffisance rénale chronique dont 2 étaient hémodialysés chroniques et 9 étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. Dix patients (15,4%) présentaient un antécédent de néoplasie. La calcémie corrigée médiane à l'inclusion était de $2,27 [0,27]$ mmol/L et l'albuminémie moyenne à $31,5 \pm 7,81$ g/L.

b. Echanges plasmatiques

Huit cent soixante trois EP ont été analysés. Les EP ont été réalisés sur des machines Pismaflex® avec un kit d'aphérèse ST 150 pour la technique d'EP par filtration, et sur une machine Spectra Optia® pour la technique d'EP par centrifugation. Les caractéristiques des échanges plasmatiques sont reportées dans le tableau 2. Le nombre d'EP médian par série était de 10 EP [IQR 9] sur une médiane de 18 jours [IQR 21]. Les EP ont été effectués uniquement dans les 3 services suivant : UATN, réanimation médicale et USIN, initiant son activité en septembre 2014. L'UATN était le service réalisant le plus grand nombre d'EP de notre cohorte. Les EP y étaient réalisés exclusivement par centrifugation avec une anticoagulation au citrate sur machine Spectra Optia®. La réanimation médicale et l'USIN utilisaient les deux techniques, filtration et centrifugation. Pour la technique de filtration, l'anticoagulation était assurée par l'héparine ou le citrate en réanimation et uniquement par héparine en USIN. Les 2 services ont aussi réalisé des séances par technique de filtration sans anticoagulation. Le produit de substitution le plus utilisé était le PFC, suivi de l'albumine puis des solutés mixtes. L'information concernant le soluté de substitution n'a pas été retrouvée pour 2 séances.

La majorité des EP a été réalisée en UATN. L'initiation des séries d'EP s'est effectuée principalement en service de réanimation (43,2% des séries). Les caractéristiques des EP sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des échanges plasmatiques

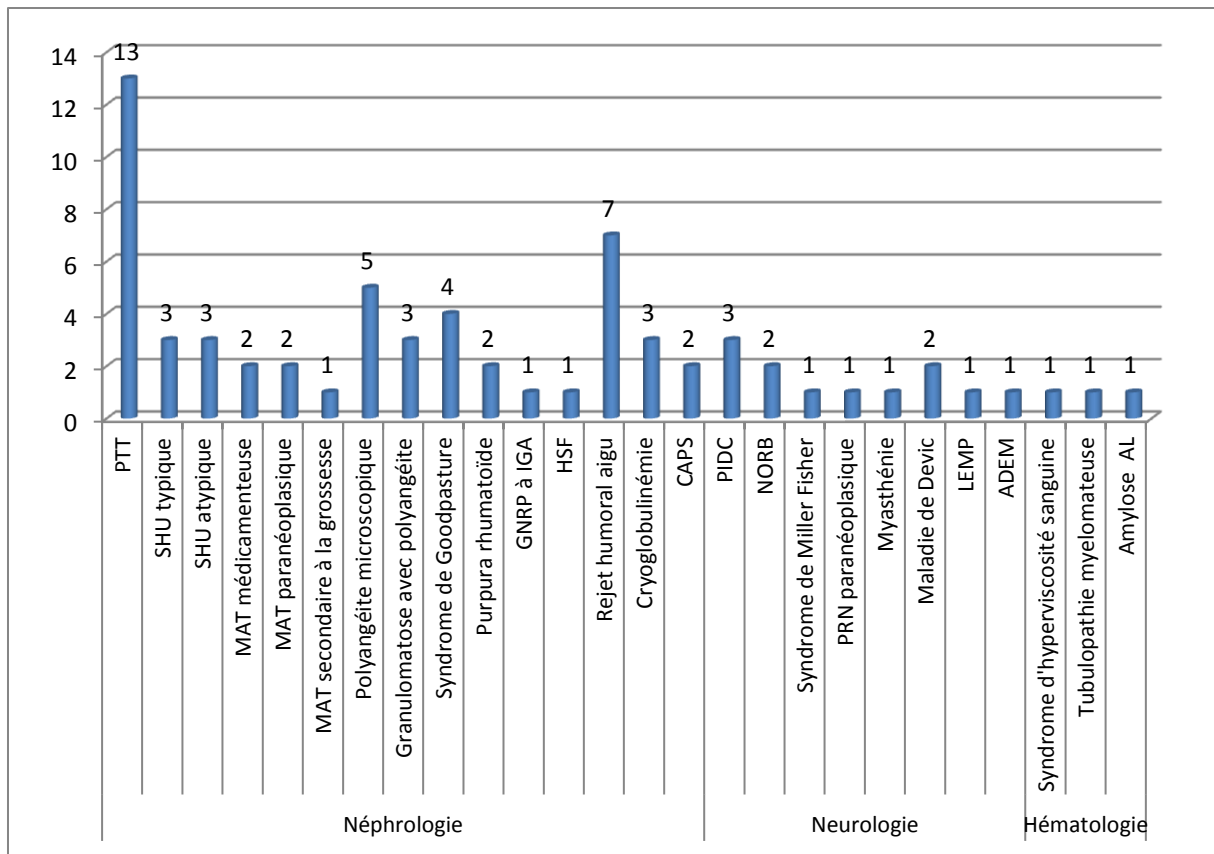
Nombre EP	863	
Nombre par patient	10	[9]
Durée des séries (J)	18	[21]
Temps moyen d'une séance (min)	116	±22,8
Volume plasmatique extrait (ml/Kg)	54,0	±8,6
Techniques		
Filtration	284	(33%)
Centrifugation	579	(67%)
Service		
Hémodialyse	526	(61%)
Optia / Citrate	526	
Réanimation	203	(24%)
Prismaflex / HNF	92	
Prismaflex / Citrate	56	
Prismaflex sans anticoagulation	12	
Optia / Citrate	43	
USIN	134	(15%)
Prismaflex / HNF	122	
Prismaflex sans anticoagulation	2	
Optia / Citrate	10	
Solutés		
PFC	470	(54%)
Albumine	214	(25%)
Mix ALB/PFC	148	(17%)
Mix MacroMol/ALB	29	(3%)
Anticoagulation		
HNF	214	
Citrate	635	
Aucune	14	

Données exprimées en n ; moyenne ± écart type ; médiane [IQR]

HNF, héparine non fractionnée ; PFC, Plasma frais congelé ; ALB, Albumine ; MacroMol, Macro-molécules.

c. Indication des échanges plasmatiques

26 entités pathologiques ont été retrouvées parmi les 67 séries, issues de la néphrologie, de la neurologie et de l'hématologie. La répartition de ces pathologies est illustrée par les figures 2. Les indications étaient dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas néphrologiques dominées par les MAT (35,8% des indications toutes confondues) et notamment par le PTT (19,4% des indications toutes confondues), par les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP) (20,8% des indications toutes confondues) et enfin par la prise en charge des rejets aigus post transplantation (10,4% des indications toutes confondues). Les indications neurologiques étaient plus hétéroclites, et représentaient 17,9% des indications d'EP. Les indications hématologiques étaient rares, 4,5% des indications d'EP.



PTT, purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU, syndrome hémolytique et urémique ; MAT ; microangiopathie thrombotique ; GHRP, glomérulonéphrite rapidement progressive ; HSF, hyalinose segmentaire et focale ; CAPS, syndrome catastrophique des anti-phospholipides ; PIDC, polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NORB, névrite optique rétrobulbaire ; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis ; PRN, polyradiculonévrite aiguë ; LEMP, leucoencéphalopathie multifocale progressive

Figure 1. Répartition des séries par pathologies

II) Caractéristiques des échanges plasmatiques selon la pathologie (Tableau3.)

Microangiopathie thrombotique

Le diagnostic initial de PTT a été retenu chez 13 patients traités par 263 EP soit $20,2 \pm 12,2$ EP sur $30,4 \pm 16,4$ jours en moyenne. Douze des 13 patients ont bénéficié d'au moins 5 EP journaliers initialement. A l'espace des séances, le taux de plaquettes était supérieur à $150\,000\text{ mm}^3$ pour 9 d'entre eux le taux de LDH normalisé pour 11 d'entre eux. Le volume d'échange moyen était de $52,7 \pm 10,7\text{ ml/Kg}$ et cependant seuls 6 patients sur 13 ont bénéficié d'une extraction de plus d'une masse plasmatique de plasma en moyenne par échange. Les EP étaient substitués exclusivement par du plasma pour 98,5% des EP (259 EP au PFC, 4 EP mixte Albumine (ALB)/PFC). Le taux de plaquettes à l'arrêt des EP était supérieur à $150\,000/\text{mm}^3$ pour 7 patients (54%) et le taux de LDH normal pour 6 patients (46%). Douze des 13 patients ont reçu un traitement immunosuppresseur par corticoïdes, associé au

rituximab pour 10 d'entre eux. La patiente n'ayant pas reçu de corticothérapie est une patiente pour laquelle le diagnostic de PTT n'a finalement pas été retenu. Elle n'a reçu que 4 EP.

Le diagnostic de SHU atypique à été retenu chez 3 patients, 2 possédant un anticorps anti facteur H et 1 atteint d'une mutation MCP. Ces patients ont bénéficié de 90 EP soit en moyenne de $30 \pm 21,8$ EP sur $47 \pm 33,4$ jours. Les 3 patients ont reçu au moins 5 EP journaliers initialement et 100% des EP ont été substitués par du PFC pour un volume moyen de $51,8 \pm 7,5$ ml/Kg et cependant seuls 2 patients sur 3 ont bénéficié d'une extraction de plus d'une masse plasmatique en moyenne par échange. Les patients présentant un anticorps anti facteur H ont reçu dans un premier temps une corticothérapie associée au rituximab puis un traitement par eculizumab. Le patient porteur d'une mutation MCP n'a pas reçu d'autre traitement que les EP car l'évolution a été rapidement favorable au décours du traitement. A l'arrêt des EP, 2 des patients présentaient des plaquettes supérieures à $150\ 000/\text{mm}^3$.

Trois patients atteints de SHU typique ont été inclus. Cinquante EP ont été réalisés. Ils ont reçu en moyenne $16,6 \pm 14,1$ EP sur une période de $27,6 \pm 17,7$ jours. Deux des patients ont reçu au moins 5 EP journaliers initialement. Tous les EP ont été substitués par du PFC pour un volume moyen de $56,1 \pm 8,3$ ml/Kg. Un traitement par eculizumab a été initié chez 2 des 3 patients (associé pour 1 patient à une corticothérapie et à un inhibiteur de la calcineurine dans le cadre de sa transplantation rénale). Le patient qui n'a pas reçu d'eculizumab a été traité par corticothérapie et par une injection de rituximab, traitement stoppé après diagnostic de SHU typique. A l'arrêt des EP, 1 seul patient présentait des plaquettes supérieures à $150\ 000/\text{mm}^3$.

Deux patients ont présenté une MAT iatrogène médicamenteuse, à la Gemcitabine (Gemzar[®]) pour l'un et à la Mitomycine (Amétycine[®]) pour l'autre. Le traitement a consisté en 12 EP sur 48 jours dont 2 quotidiens pour l'un et 15 EP sur 18 jours dont 10 quotidiens pour l'autre. Les EP ont tous été réalisés au PFC et le volume moyen de plasma traité était de $57,7 \pm 3,1$ ml/Kg. Les chimiothérapies impliquées ont été stoppées pour les 2 patients. L'un des patients a reçu un traitement associé par corticothérapie et eculizumab et présentait un taux de plaquettes inférieur à $150\ 000/\text{mm}^3$ à l'arrêt, l'autre n'a pas reçu d'autre traitement et avait des plaquettes supérieures à $150\ 000/\text{mm}^3$ à l'arrêt des EP.

Trois autres MAT secondaires ont été traitées par EP. Il s'agissait d'une MAT secondaire à la grossesse chez une patiente greffée rénale, pour laquelle les diagnostics différentiels (rejet, HELLP syndrome, MAT médicamenteuse, SHU...) ont été écartés. Cette patiente a bénéficié de 4 EP en 5 jours avec un volume moyen de plasma traité de $39,1\text{ml/Kg}$, substitués par du PFC puis stoppés sous couvert d'une corticothérapie (Plaquette à $97\ 000/\text{mm}^3$ à l'arrêt des

EP). Deux patients ont bénéficié respectivement de 3 et 10 EP devant un tableau de MAT révélant par la suite un cancer (gastrique et ethmoïde). Lorsque le diagnostic de MAT paranéoplasique a été posé, les EP ont été stoppés.

Vascularites

Le diagnostic de vascularite à ANCA a été retenu chez 8 patients, 5 atteints de polyangéite microscopique et 3 atteints de granulomatose avec polyangéite. Ils ont bénéficié de 66 EP. $8,2 \pm 3,3$ EP sur $13,8 \pm 5,7$ jours, en moyenne, ont été réalisés. Trois des patients ont bénéficié d'au moins 5 EP journaliers à la prise en charge, parmi lesquels 2 étaient atteints d'HIA. Le volume moyen de plasma traité était de $56,1 \pm 7,0$ ml/Kg cependant seulement 5 patients sur 8 ont bénéficié d'une extraction de plus d'une masse plasmatique en moyenne par échange. Le liquide de substitution choisi était mixte ALB/PFC lors de 38 séances, de l'albumine lors de 27 séances et du PFC lors d'1 séance. Tous ont reçu une corticothérapie associée au rituximab ou au cyclophosphamide hormis un patient qui n'a reçu qu'une corticothérapie. Parmi ces patients, 6 avaient une créatininémie supérieure à $500\mu\text{mol/L}$, dont 3 présentaient une hémorragie intra-alvéolaire (HIA). 2 patients ne présentaient ni HIA ni créatininémie supérieure à $500\mu\text{mol/L}$.

Un syndrome de Goopasture a été diagnostiqué chez 4 des patients inclus dont 3 ayant présenté une HIA. Ils ont bénéficié de 56 EP soit $14 \pm 5,2$ EP en $28,2 \pm 13,2$ jours en moyenne et 1 seul patient a bénéficié d'EP journaliers ($n=10$). Le volume de plasma traité moyen était de $55,5 \pm 6,4$ ml/Kg et 3 des 4 patients ont bénéficié d'une extraction de plus d'une masse plasmatique en moyenne par échange. Le soluté de substitution était de l'albumine pour 22 séances et mixte ALB/PFC pour 34 séances. Les patients ont tous bénéficié d'un traitement immunosuppresseur composé d'une corticothérapie plus ou moins associée à un traitement par rituximab ou cyclophosphamide.

Un patient a présenté 2 poussées de purpura rhumatoïde à plusieurs années d'intervalle nécessitant 2 séries d'EP. 37 EP ont été réalisés pour la première série, 9 EP pour la seconde en respectivement 157 et 18 jours, sans EP quotidien. Le volume moyen de plasma traité était de $51,3 \pm 1,4$ ml/Kg. 16 EP ont été réalisés à l'albumine, 7 EP au soluté mixte ALB/PFC et 23 EP avec soluté mixte MacroMol/ALB. Un traitement immunosuppresseur a été associé par corticothérapie, cyclophosphamide et rituximab.

Un seul patient a présenté une glomérulonéphrite rapidement progressive à IgA traitée par 10 EP sur 13 jours. Le volume moyen échangé était de 56,2 ml/Kg. Tous les EP ont été réalisés à l'albumine. Un traitement par corticothérapie et cyclophosphamide a été associé.

Hyalinose segmentaire et focale primitive

Une seule patiente a présenté une rechute de hyalinose segmentaire et focale primitive après transplantation rénale. Elle a bénéficié de 20 EP en 51 jours, sans EP quotidien. Le volume moyen de plasma traité était de 66,53 ml/Kg. 18 EP ont été effectués au soluté mixte ALB/PFC et 2 à l'albumine seule. De la ciclosporine IVSE et du rituximab ont été ajoutés au traitement immunosuppresseur de fond.

Rejet humoral aigu

Sept séries d'EP, soit 81 EP, ont été réalisées chez 6 patients greffés rénaux et 1 patiente greffée du visage, présentant tous un rejet humoral aigu. En moyenne $11,5 \pm 4,8$ EP ont été réalisés par patient sur $20,7 \pm 8,4$ jours. Le volume moyen de plasma traité était de $54 \pm 8,6$ ml/Kg et 5 des 7 patients ont bénéficié d'une extraction de plus d'une masse plasmatique en moyenne par échange. Le soluté de substitution était pour 45 EP de l'albumine seule, pour 23 EP un soluté mixte ALB/PFC et pour 11 EP du PFC (2 EP avec solutés inconnus). Tous ont reçu une corticothérapie. Un traitement par immunoglobulines a été associé aux EP pour 4 patients. Deux patients ayant présenté un rejet compliqué de MAT ont été traités par eculizumab. Le dernier patient n'a pas bénéficié d'autre traitement en dehors de la corticothérapie (retour en dialyse).

Cryoglobulinémie

Trois patients ont présenté une cryoglobulinémie systémique compliquant une leucémie lymphoïde chronique, un myélome multiple et un faible taux d'IgM circulant pour la dernière. Chaque patient a reçu en moyenne $6,3 \pm 1,5$ EP sur $18 \pm 12,5$ jours. Le volume moyen de plasma traité était de $58,6 \pm 3,3$ ml/Kg. Le soluté de substitution était pour 2 des 3 séries de l'albumine et pour la 3^{ème} série du PFC (patient pris en charge en réanimation pour pneumopathie concomitante). 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie à visée

hématologique, associée à une corticothérapie pour l'un d'entre eux. Le 3^{ème} patient a bénéficié d'une corticothérapie seule (contexte infectieux).

Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Deux patients ont été traités par EP pour une suspicion de syndrome catastrophique des antiphospholipides. Un seul patient réellement atteint par ce syndrome a été traité par 11 EP sur 14 jours dont 9 EP journaliers, avec un volume moyen de plasma traité de 46,9 ml/Kg. Le soluté de substitution utilisé était mixte (ALB/PFC) lors de 9 EP, de l'albumine lors d'1 EP et du PFC lors d'1 EP. Un traitement par corticoïdes et rituximab a été associé aux EP. La deuxième patiente a bénéficié de 3 EP avec un volume de plasma traité moyen de 59,3 ml/Kg. La substitution était faite par soluté mixte ALB/PFC avant l'arrêt des EP suite à la découverte d'une néoplasie évoluée.

Polyradiculonévrite chronique démyélinisante

Le diagnostic de polyradiculonévrite chronique démyélinisante a été posé chez 3 patients qui ont tous bénéficié de $4 \pm 3,7$ EP sur 9 jours, complétés pour un des patients d'EP une fois par semaine pendant 14 semaines. Le volume de plasma traité était en moyenne de $54,8 \pm 12,9$ ml/Kg. Les échanges ont été substitués intégralement par de l'albumine. Un des patients a bénéficié d'une corticothérapie, 1 autre d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes et le dernier par une association corticothérapie-immunoglobulines.

Maladie de Devic

Le patient atteint par la maladie de Devic a présenté 2 poussées à plusieurs années d'intervalle ayant conduit à la réalisation de 2 séries d'EP soit 23 EP au total. Les séries étaient composées de 8 EP sur 14 jours pour la première et de 15 EP sur 37 jours pour la deuxième, sans EP quotidien. Le volume moyen de plasma traité était de $55,8 \pm 8,0$ ml/Kg mais l'extraction de plasma n'était supérieure à une masse plasmatique en moyenne par échange que dans une seule série. Tous les EP ont été substitués par de l'albumine. Une corticothérapie a été instaurée pour les 2 poussées et un traitement par rituximab pour la deuxième poussée.

Encéphalomyélite aiguë disséminée

Un seul patient a été traité par EP pour une encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM). Il a bénéficié de 6 EP en 9 jours avec un volume moyen de plasma traité de 66 ml/kg. L'albumine a été utilisée en soluté de substitution. Un traitement par corticothérapie et immunoglobulines a été instauré en parallèle des EP.

Névrite optique rétro-bulbaire

Deux patients ont été traités par EP pour névrite optique rétro-bulbaire (NORB) résistante à la corticothérapie. Ils ont bénéficié en moyenne de $5,5 \pm 0,7$ EP sur $11 \pm 2,8$ jours. Le volume moyen de plasma traité était de 49,7ml/Kg ($\pm 13,8$), composé de soluté mixte MacroMol/ALB pour 6 EP, ALB/PFC pour 4 EP et de PFC seul pour 1 EP. Les 2 patients ont bénéficié d'une corticothérapie.

Polyradiculonévrites aiguës

Un seul patient a présenté un syndrome de Miller Fisher pour lequel 5 EP journaliers ont été réalisés. Le PFC a été utilisé comme soluté de substitution à chaque séance. Le volume moyen de plasma traité était de 66,2 ml/Kg. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses a été instauré en amont des EP.

Un patient a été traité pour suspicion de polyradiculonévrite aiguë paranéoplasique secondaire à un lymphome. Il a bénéficié de 8 EP en 17 jours, avec un volume moyen de plasma traité de 38,3ml/Kg, inférieur à une masse plasmatique en moyenne par échange. Le soluté de substitution était exclusivement de l'albumine. Une corticothérapie et une chimiothérapie ont été instaurées.

Myasthénie grave

Un patient a été pris en charge pour une myasthénie grave, réfractaire aux immunoglobulines polyvalentes, menant à la réalisation de 4 EP sur 5 jours. Le volume moyen de plasma traité était de 48,3 ml/Kg, équivalent à une masse plasmatique en moyenne par échange (0,98 MP). Le soluté de substitution utilisé était l'albumine. Un traitement par corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes a été associé aux EP.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Un seul patient a été traité par EP pour leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sur réactivation du virus JC sous natalizumab instauré dans le cadre du traitement d'une sclérose en plaque. Il a bénéficié de 5 EP journaliers avec un volume moyen de plasma traité de 55,2 ml/Kg, exclusivement substitué par ALB/PFC. Une corticothérapie était associée aux EP.

Syndrome d'hyperviscosité

Un seul patient a été traité par 3 EP sur 5 jours pour un syndrome d'hyperviscosité secondaire à une maladie de Waldenström. Le volume moyen de plasma traité était de 53,2 ml/Kg. Le soluté de substitution était l'albumine. Un traitement par corticothérapie était associé aux EP.

Myélome multiple

Deux patients ont été traités dans le cadre d'un myélome multiple, l'un pour une tubulopathie myélomateuse, l'autre pour défaillance multiviscérale suspecte d'être secondaire à une amylose AL. Le premier a bénéficié de 3 EP sur 6 jours avec un volume moyen de plasma traité de 38,9 ml/Kg, inférieur à une masse plasmatique en moyenne par échange, substitué par de l'albumine. Il recevait également une corticothérapie. Le deuxième a reçu 10 EP sur 12 jours avec 4 séances substituées par de l'albumine, 3 par du PFC et 3 par une association ALB/PFC. Le volume moyen de plasma traité était de 58,7 ml/Kg. Une chimiothérapie par bortézomib, dexaméthasone, cyclophosphamide, a été initiée en parallèle des EP.

III) Abords vasculaires

a. Description des abords vasculaires

Cinq types d'abords vasculaires ont été utilisés dans notre cohorte, le cathéter de type fémoral ou jugulaire, le cathéter de Quinton, la fistule artério-veineuse et les abords vasculaires périphériques (voies veineuses périphériques (VVP)) repartis en 118 abords vasculaires utilisés durant le suivi (Figure3).

Tableau 3. Caractéristiques des EP selon la pathologie

	Patients	EP		EP journaliers (Série)	Soluté	Volume (ml/Kg/EP)		MP >1 (Série)
PTT	13	20,2	±12,2	12	P ; P/A	52,7	±10,7	6
SHU atypique	3	30	±21,8	3	P	51,8	±7,5	2
SHU typique	3	16,6	±14,1	2	P	56,1	±8,3	3
MAT médicamenteuse	2	13,5	±2,1	2	P	57,7	±3,1	2
MAT grossesse	1	4	-	-	P	39,1	-	0
MAT paranéoplasique	2	6,5	±4,9	-	P	DM	-	DM
Vascularites à ANCA	8	8,2	±3,3	3	A ; A/P ; P	56,1	±7,0	5
Goodpasture	4	14	±5,2	-	A ; A/P	55,5	±6,4	3
Purpura Rhumatoïde	1	23	±19,8	-	A ; A/P ; A/M	51,3	±1,4	1
GNRP IgA	1	10	-	-	A	56,2	-	1
Hyalinose segmentaire et focale	1	20	-	-	A ; A/P	66,5	-	1
Rejet humoral aigu	7	11,5	±4,8	-	A ; A/P ; P	54,0	±8,6	5
Cryoglobulinémie	3	6,3	±1,5	-	A ; P	58,6	±3,3	3
CAPS	2	11	-	-	P ; A/P ; A	46,9	-	1
PIDC	3	4	-	-	A	54,8	-	3
Maladie de Devic	1	11,5	±4,9	-	A	55,8	±8,0	1
ADEM	1	6	-	-	A	66,6	-	1
NORB	2	5,5	±0,7	-	P ; A/P ; A/M	49,7	±13,8	2
Syndrome de Miller Fisher	1	5	-	-	P	66,2	-	1
PRN paranéoplasique	1	8	-	-	A	38,3	-	0
Myasthénie grave	1	4	-	-	A	48,2	-	1
LEMP post natalizumab	1	5	-	-	A/P	55,7	-	1
Syndrome d'hyperviscosité	1	3	-	0	A	53,2	-	1
Tubulopathie myélomateuse	1	3	-	-	A	36,6	-	0
Amylose AL sur myélome	1	10	-	-	A ; P ; A/P	58,7	-	1

Données exprimées en n, moyenne ± écart type

EP, échanges plasmatiques ; MP, masse plasmatique ; DM, données manquantes ; A, Albumine ; P, plasma frais congelé ; A/P, soluté mixte albumine/plasma frais congelé ; A/M, soluté mixte albumine macro-molécules ; PTT, purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU, syndrome hémolytique et urémique ; MAT, micronangiopathie thrombotique ; GNRP, glomérulonéphrite rapidement progressive ; HSF, hyalinose segmentaire et focale ; CAPS, syndrome catastrophique des anti-phospholipides ; PIDC polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ; NORB, névrite optique rétrobulbaire ; ADEM, acute disseminated encephalomyelitis ; PRN, polyradiculonévrite aiguë ; LEMP, leucoencéphalopathie multifocale progressive

Au total, 97 cathéters centraux ont été utilisés dont 37 fémoraux, 54 jugulaires et 6 cathéters de Quinton qui représentaient donc 82% des abords vasculaires utilisés dans notre cohorte. Le cathéter jugulaire présentait la durée d'utilisation la plus longue, avec une médiane à 14 [17,7] jours versus 9 [9] jours pour le cathéter fémoral. Quarante deux pourcents des cathéters fémoraux et 62% des cathéters jugulaires posés comme abords vasculaires initiaux ont permis d'effectuer la totalité des EP sans complication ni remplacement.

Six cathéters de Quintons ont été utilisés chez 5 patients. Un cathéter de Quinton était déjà en place pour l'hémodialyse chronique. Ces abords ont permis la réalisation de l'intégralité des EP après leur pose, hormis pour un patient qui a bénéficié d'un changement pour dysfonction.

Les abords vasculaires périphériques représentaient 13% des abords vasculaires utilisés. Ils ont été utilisés chez 15 patients dont 9 fois comme abord vasculaire initial. Lorsqu'ils étaient utilisés comme abords vasculaires initiaux, ils ont permis dans 55% des cas (5 séries) d'éviter la pose d'un abord vasculaire central et de réaliser la totalité des EP (10 [11] EP sur 17,6 ±15,4 jours).

Une fistule artério-veineuse a été utilisée chez 6 patients, tous aux antécédents d'hémodialyse chronique, et a permis la réalisation de tous leurs EP sans aucune complication.

L'abord vasculaire initial était préférentiellement le cathéter fémoral (39%) et l'abord vasculaire de remplacement préférentiellement le cathéter jugulaire.

Les séries d'EP ont pu être effectuées en intégralité avec l'abord vasculaire initial dans 58% des cas.

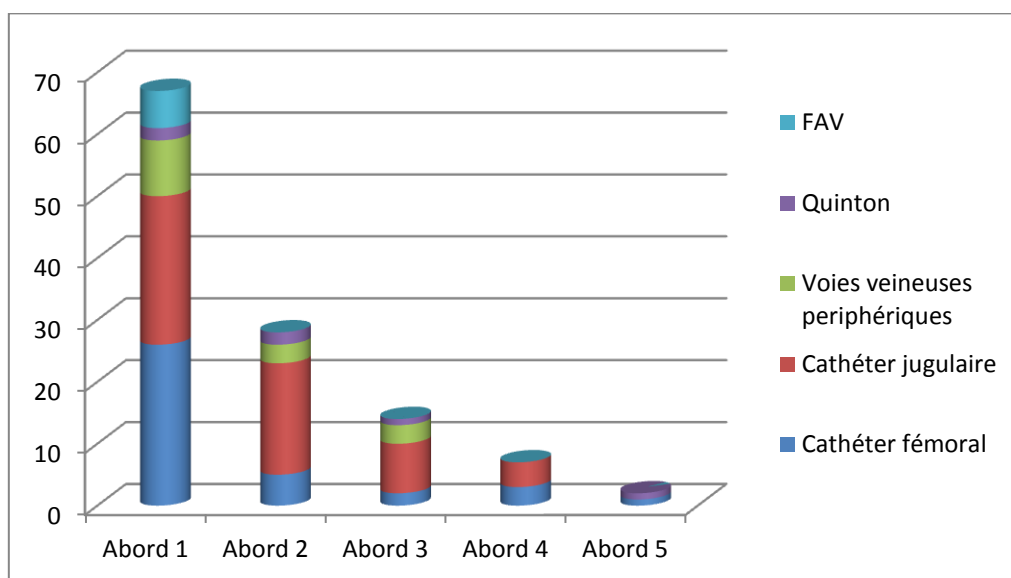


Figure 2. Répartition des abords vasculaires

b. Conditions de pose des cathéters

Le bilan de coagulation ainsi que le dosage des plaquettes a été effectué dans les 48H précédant le geste dans respectivement 98% et 89% des poses de cathéter. Le taux de plaquettes était supérieur à $150\ 000 /\text{mm}^3$ dans la moitié des cas (52%), le TP supérieur à 50% dans 95% des cas et le TCA $< 1,5$ dans 98% des cas. Neufs cathéters fémoraux et 4 cathéters jugulaires ont été posés à un taux de plaquettes inférieur à $50\ 000 /\text{mm}^3$. Douze patients étaient atteints de MAT parmi ces 13 patients. Cinq cathéters fémoraux et 4 cathéters jugulaires ont été posés à un taux de plaquettes inférieur à $20\ 000 /\text{mm}^3$, tous chez des patients atteints de MAT. La pose de 4 cathéters, 3 fémoraux et 1 jugulaire, a été réalisée malgré un TP inférieur à 50%. Trois patients étaient sous anticoagulant (héparine) de manière curative au moment de la pose et cependant un seul TCA supérieur à 1,5 a été retrouvé.

c. Complications des abords vasculaires

i. Complications à la pose

Aucun événement hémorragique grave n'est survenu lors de la pose des cathéters et, ce, même parmi les patients thrombopéniques ou ayant un bilan de coagulation perturbé. Nous avons relevé un échec de pose de cathéter jugulaire, non compliqué, et une pose de cathéter jugulaire compliquée d'un pneumothorax, d'évolution favorable. Aucune complication secondaire à la pose des cathéters de Quinton n'est survenue.

ii. Complications inhérentes aux abords

Les complications des abords vasculaires sont décrites dans le tableau 4. Concernant les cathéters, les complications les plus fréquemment rencontrées pour les deux types étaient les dysfonctions (35,1% des dispositifs), suivies des infections du cathéter avec bactériémie (5,5%) puis des infections locales (2,2%). Une seule thrombose survenant sur un cathéter jugulaire a été relevée (arrêt des EP au décours). Le temps en place des cathéters fémoraux et jugulaires présentant une dysfonction était respectivement de 11,1 jours et 16,7 jours en moyenne, alors qu'il était de 8,9 jours et 16,1 jours pour ceux n'ayant pas présenté de dysfonction. Dans 38,1% des cas, la cause du changement de cathéters était leur dysfonctionnement.

Parmi les 6 cathéters de Quintons, un a été retiré pour dysfonctionnement et un autre pour infection.

Les voies d'abord périphériques nécessitent d'emblée un recours à un accès central, lorsqu'elles dysfonctionnent. Sur les 15 séries réalisées sur ces abords périphériques, une dysfonction est survenue pour 10 d'entre elles.

Aucune complication n'est survenue chez les patients ayant effectué leurs échanges plasmatiques sur FAV.

Tableau 4. Complications des abords vasculaires

	Cathéter Fémoraux	Cathéters Jugulaires	Cathéters de Quinton	VVP	FAV
	37	54	6	15	6
<u>Complications</u>	16 (43%)	24 (44%)	2 (33%)	8 (53%)	0
Hémorragie à la pose	0	0	0	-	-
Dysfonctions	15 (40%)	17 (31%)	1 (16%)	8 (53%)	0
Thromboses	0	1	0	0	0
Infections locales	1 (2,7%)	6 (11%)	1 (16%)	0	0
dont bactériémiantes	1 (2,7%)	4 (7,4%)	1 (16%)	0	0
<u>Nombre d'abords remplacés</u>	21 (56%)	21 (39%)	1 (17%)	8 (53%)	0
<u>Causes d'ablation des abords remplacés</u>					
Inflammation locale	2	1	0	0	-
Infection locale	0	0	0	0	-
Infection bactériémiante	1	3	1	0	-
Dysfonction	7	9	0	8	-
Thrombose	0	0	0	0	-
Temps en place	1	1	0	-	-
Adaptation à la sortie	2	1	0	-	-
Inconnu / autre	8	5	0	0	-
Echec de pose	0	1	0	-	-
Nb d'abords sans complication ni remplacement	12 (32%)	22 (40%)	4 (66%)	5 (33%)	6 (100%)

Données exprimées en n
FAV, fistule artério-veineuse ; VVP, Voies veineuses périphériques

iii. Complications infectieuses des abords

Huit infections de l'abord vasculaire ont été relevées parmi les 118 abords vasculaires utilisés. Ces infections survenaient exclusivement sur des cathéters centraux. Il s'agissait de 8 infections locales (8,2% des cathéters) compliquées par une bactériémie pour 6 (6,1% des cathéters) d'entre elles. Les cathéters impliqués étaient 4 cathéters jugulaires, 1 cathéter fémoral et 1 cathéter de Quinton pour les infections avec bactériémies, et 2 cathéters jugulaires pour les infections locales. L'incidence des bactériémies est pour les cathéters fémoraux 2,7/1000J-KT et pour les cathéters jugulaires 4,6/1000J-KT. Les abords vasculaires infectés ont tous été retirés. Les cultures des cathéters infectés localement étaient positives à *Staphylococcus Epidermidis* pour l'une et *Proteus Mirabilis* pour l'autre. Les germes impliqués étaient des *Staphylococcus Epidermidis* pour 3 des bactériémies et *Staphylococcus Aureus* (2 *Staphylococcus Aureus* méticilline sensibles et 1 méticilline résistant) pour les 3 autres bactériémies. Une *Klebsiella Pneumoniae* était associée à l'une des bactériémies à *Staphylococcus Aureus*. Aucune de ces bactériémies ne s'est compliquée d'endocardite ni de choc septique. Les EP ont été continués pour 4 des patients après changement de l'abord vasculaire et stoppés pour les 2 autres patients qui arrivaient à la fin de leur traitement par EP (19 et 37 EP).

Cinquante cathéters retirés ont été envoyés en bactériologie soit 53% des cathéters retirés. Seuls 11 cathéters présentaient un point d'appel clinique infectieux : 3 inflammations locales (2 cathéters fémoraux et 1 jugulaire) et les 8 infections décrites ci-dessus. Sur les 39 cathéters mis en culture et ne présentant pas de point d'appel infectieux clinique, 20 présentaient une culture positive considérée comme une colonisation. La majorité de ces 39 cathéters étaient retirés suite à l'arrêt du traitement (67%). Le germe le plus fréquemment retrouvé était le *Staphylococcus Epidermidis* dans 60% des cas.

IV) Complications des échanges plasmatiques

a. Complications durant les séances

i. Hypotensions artérielles

L'hypotension artérielle pendant la séance était un effet indésirable survenu au moins une fois chez 13 patients (20%), dont un au cours de ses 2 séries. Une hypotension est survenue lors de 32 séances sur les 863 soit 3,7% des séances. Les hypotensions artérielles sont survenues pour

30 d'entre elles pendant une séance anticoagulée par citrate. L'albumine était le soluté de substitution le plus utilisé au cours des séances où une hypotension artérielle a été constatée, avec 24 séances versus 5 pour le PFC, et 3 pour le soluté mixte ALB/PFC. Parmi les 13 patients ayant présenté une hypotension per EP, seuls 2 patients ont présenté un événement infectieux durant le suivi. Seulement 2 patients présentaient un BMI inférieur à 30 dans le groupe hypotension. La moitié des patients avaient un âge supérieur à 65 ans. Trois patients étaient traités en réanimation et 10 en UATN.

ii. Anaphylaxie

Douze patients (17,9%) ont présenté au moins une réaction anaphylactique dont 2 épisodes pour 3 patients. Au total 15 réactions anaphylactiques ont été relevées sur les 863 EP soit 1,7% des séances. Quatorze des réactions anaphylactiques relevées étaient de type 1 et une seule de type 2. Les séances d'EP compliquées d'anaphylaxie ont toutes été substituées par du PFC, en totalité pour 11 d'entre elles et associées à de l'albumine pour les 4 autres. Aucune anaphylaxie n'a été rapportée sous albumine. L'anaphylaxie est une complication survenant lors de 2,4% des séances substituées par du PFC. Douze séances compliquées d'anaphylaxie ont été réalisées sous anticoagulation par citrate versus 3 par héparine. Au total, 3 arrêts précoces de séances secondaires à la réaction anaphylactique ont été décidés. Les réactions anaphylactiques ont été traitées pour 6 d'entre-elles par antihistaminique seul et pour les 8 autres, dont la réaction de type 2, par l'association corticothérapie antihistaminique. Un des patients n'a pas eu de traitement associé à l'arrêt précoce de la séance lors de son épisode anaphylactique de type 1.

iii. Hypocalcémie

L'hypocalcémie est l'effet indésirable le plus fréquent compliquant les EP. Au total, 94 hypocalcémies chez 27 patients (10,9%) ont été diagnostiquées parmi les 863 EP. Six étaient sévères et 2 étaient symptomatiques (fourmillements, paresthésies). La préexistence d'une hypocalcémie était peu fréquente. Parmi les patients présentant une hypocalcémie modérée, seul 1 patient avait une hypocalcémie avant l'initiation des EP. Parmi les 4 patients ayant présenté une hypocalcémie sévère, 1 patient présentait déjà une hypocalcémie modérée ($\text{Ca}^{2+} > 1.5 \text{ mmol/L}$) et 1 autre patient une hypocalcémie sévère ($\text{Ca}^{2+} < 1.5 \text{ mmol/L}$). Rapportées au

nombre total de séances sous chacun des anticoagulants, les hypocalcémies compliquaient 10,5% des séances sous citrate et 10,7% des séances sous HNF. Concernant le soluté de substitution, l'hypocalcémie compliquait 9,6% des séances substituées par PFC et 14% des séances substituées par albumine. Neuf patients ont bénéficié de séances d'EP exclusivement substituées par du PFC et anticoagulées au citrate. 5 de ces patients ont présenté une hypocalcémie, jamais sévère.

b. Complications infectieuses

Trente deux infections ont été recensées, illustrées par la figure 4. Les complications infectieuses ont été fréquentes dans notre population avec 26 patients ayant présenté au moins un épisode infectieux durant le suivi soit 40% des patients. Huit infections concernaient l'abord vasculaire et 24 infections un autre site. Les infections les plus fréquentes sont les pneumopathies, suivies des infections des abords vasculaires représentant à elles seules 56% des infections totales. Il s'agissait d'infections graves de par leur mortalité. En effet, 5 décès d'origine infectieuse sont survenus au maximum dans les 14 jours suivant l'arrêt des EP, soit 19% des patients ayant présenté une infection et 7% de notre population totale. L'âge moyen des patients ayant présenté une infection était de 57,1 ans ($\pm 18,2$). Soixante dix sept pourcents des patients infectés présentaient une pathologie initiale néphrologique, 23 % avaient une pathologie hématologique ou neurologique (11,5% pour chacune). Concernant l'immunosuppression chez ces patients infectés, le nombre médian d'EP réalisés était de 10 EP (IQR 14), 9 patients possédaient un traitement de fond immunosuppresseur avant les EP, 23 patients ont reçu une corticothérapie en parallèle des EP, associée à un autre traitement immunosuppresseur pour 18 patients. Un séjour en réanimation ou en USIN était retrouvé chez 73% des patients infectés. Dans la cohorte, 48% des patients ayant séjourné en réanimation, 21% des patients ayant séjourné en USIN et 40% des patients pris en charge exclusivement en UATN ont présenté une infection.

c. Mortalité

Douze patients sont décédés durant le suivi de notre étude soit 18,4% des patients. Aucun patient n'est décédé d'une iatrogénie technique directe de la réalisation des échanges plasmatiques. L'âge médian au décès était de 68,1 ans (IQR 20).

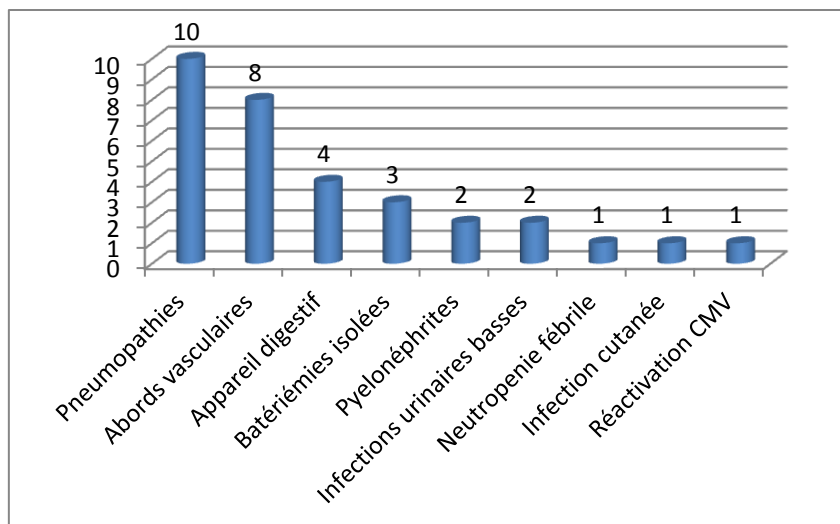


Figure 3. Effectifs et localisations des complications infectieuses

Les infections étaient la cause principale de mortalité de notre population représentant 41,6% des décès totaux. Les décès de cause septique sont survenus sur pneumopathie pour 4 d'entre eux et suite à une cellulite nécrosante pour le dernier. Les patients décédés de cause infectieuse étaient tous traités par corticothérapie en association avec du rituximab pour 2 d'entre eux. Les étiologies des autres décès sont 2 détresses respiratoires, 2 défaillances multiviscérales, 1 AVC hémorragique, 1 arrêt cardiocirculatoire, 1 choc cardiogénique.

d. Autres complications

Un épisode de thrombopénie induite à l'héparine est survenu suite à l'initiation d'EP sous HNF. Les 2 derniers EP de cette patiente ont été anticoagulés par danaparoiide sodique sans complication.

Aucun TRALI n'est survenu malgré la réalisation de 475 EP au PFC.

Discussion

Notre étude a permis l'évaluation des pratiques de réalisation des EP au CHU d'Amiens. Ainsi, nous avons pu comparer nos pratiques avec les recommandations émises en 2016 par l'ASFA. Cette comparaison a été effectuée sur les 7 points suivants : l'existence de recommandations pour les pathologies traitées, pour les pathologies pour lesquelles les EP sont recommandés, la présence d'une indication à la réalisation d'EP, la technique d'EP

utilisée, le nombre et la fréquence des EP réalisés, le type de soluté de substitution utilisé et le volume de plasma traité. Les recommandations concernant les pathologies indiquant les échanges plasmatiques de notre étude ont été rassemblées dans le Tableau 5. Les pratiques ont été considérées en accord avec les recommandations si au moins 75% des séries d'une pathologie répondaient aux recommandations.

Il existe sur ces 5 points une bonne concordance entre pratiques et recommandations, cependant notre étude a permis la mise en lumière de certaines discordances. Ces discordances sont illustrées dans la figure 5.

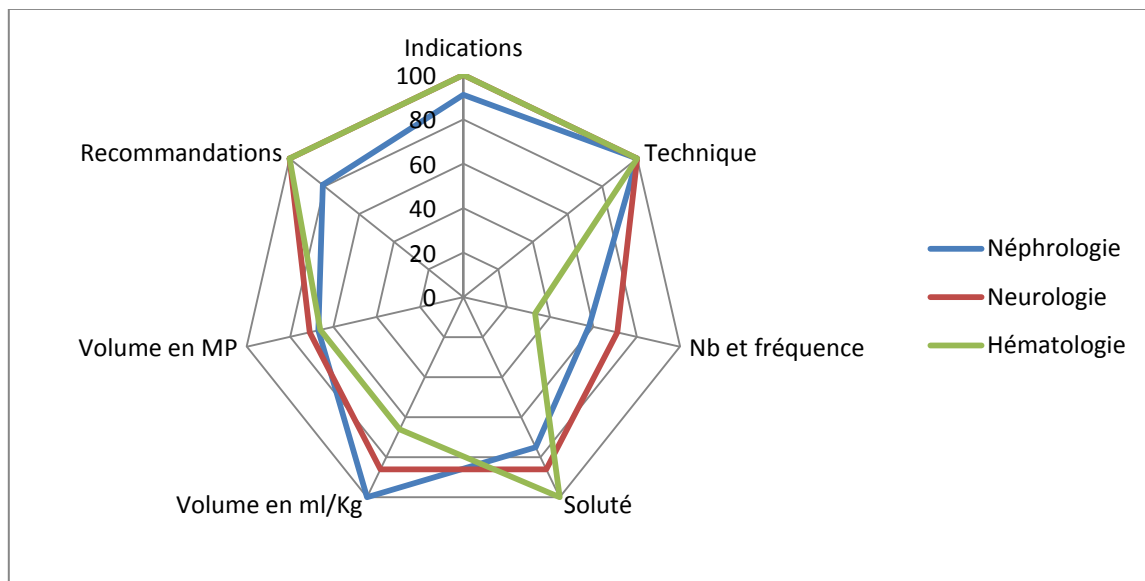


Figure 4. Concordance des pratiques avec les recommandations ASFA 2016 selon la spécialité

Sur les 26 pathologies traitées par EP au CHU d'Amiens, 3 n'appartiennent pas aux dernières recommandations. Il s'agit des MAT secondaires à la grossesse et paranéoplasiques et du rejet humoral compliquant une greffe de visage.

Les MAT paranéoplasiques surviennent sur des cancers fréquemment métastastiques et grèvent le pronostic de ces cancers. Les EP ne semblent pas améliorer le pronostic contrairement à la chimiothérapie, hormis peut être pour les cancers prostatiques et hématologiques. Les EP sont cependant fréquemment initiés à la phase diagnostique (25). Par conséquent il semble justifié, hors exceptions citées, que le traitement des MAT néoplasiques ne comprenne pas les EP. Cependant, il semble légitime d'initier un traitement par EP devant un tableau de MAT avant que le diagnostic étiologique soit posé, compte tenu du pronostic sombre des MAT non traitées. Les séries d'EP courtes témoignent d'un arrêt précoce dès le

diagnostic de néoplasie et paraissent donc en accord avec les observations disponibles dans la littérature.

Le deuxième type de MAT complique une grossesse chez une patiente greffée rénale, avec atteinte rénale et risque vital fœtal. Le diagnostic de SHU atypique après élimination du PTT et du rejet humoral a été posé et la patiente a été traitée par eculizumab. Devant ce tableau complexe et avant la pose du diagnostic étiologique, la balance bénéfice risque et les données de littérature sont en faveur du traitement par EP et, ce, même en l'absence de recommandation (26,27).

La dernière pathologie non recommandée est une suspicion de rejet humoral d'une greffe de visage avec nécrose partielle du greffon. La physiopathologie humorale du diagnostic et les recommandations concernant la réalisation des EP dans le traitement des rejets humoraux de greffes rénales sont en faveur d'une potentielle efficacité. Dans la littérature, les rejets humoraux de greffe de visage sont traités par corticothérapie, immunoglobulines et des échanges plasmatiques ont déjà été réalisés pour les rejets cortico-résistants (28,29). Cette pathologie grave, engageant le pronostic vital et fonctionnel, ainsi que les données de la littérature, font pencher la balance bénéfice risque en faveur de la réalisation d'EP et ce même en l'absence de recommandation.

L'indication des EP était discutable chez 2 patients, certes atteints de vascularites à ANCA mais ne présentant pas les critères de sévérité de réalisation des EP (créatininémie élevée > 500 $\mu\text{mol/l}$ et/ou HIA). En effet, l'essai MEPEX a démontré la supériorité, au moins à moyenne terme, de l'association des EP au traitement des vascularites à ANCA mais dans les atteintes rénales sévères, caractérisées par une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mo/L}$ (30).

Concernant les techniques de plasmaphérèse, la seule technique utilisée au sein du CHU est l'EP. A noter que le niveau de recommandation est plus élevé avec la technique d'EP qu'avec l'immuno-absorption pour les pathologies traitées dans notre étude et qui pourraient bénéficier des 2 traitements.

Le rythme et le nombre des séances ont été relevés dans notre étude pour chaque pathologie afin d'être comparé aux recommandations. C'est sur ce paramètre que nous retrouvons le plus de divergences de résultats. Seul 59% des pathologies sont en accord avec les recommandations soit 33% des pathologies pour le groupe hématologie et respectivement 58% et 71% pour les groupes néphrologie et neurologie. La cause principale de divergence porte sur le rythme journalier des EP à la phase initiale.

Tableau 5. Recommandations des échanges plasmatiques selon la pathologie diagnostiquée

Pathologies	Grade	Catégorie	Technique	Nombre d'EP / Fréquence	Soluté	Volume traité
SHU atypique						
Acp anti facteur H	2C	I		Journaliers. Nombre et diminution selon réponse au traitement. Non codifiés.	PFC / ALB	1-1,5 MP
Mutations Compléments	2C	III	TPE			
Mutation MCP	1C	III				
SHU typique (sans symptôme neurologique sévère)						
	1C	IV	TPE	Journaliers. Nombre et diminution selon réponse au traitement, Non codifiés.	PFC	1-1,5 MP
PTT	1A	I	TPE	Journaliers jusqu'à plaquettes > 150000/mm ³ et LDH normalisés puis espacement progressif des séances jusqu'à l'arrêt.	PFC	1-1,5 MP
MAT autres						
MAT Médicamenteuses*	2C	IV	TPE	Journalier jusqu'à normalisation des paramètres biologiques puis espacement progressif des séances jusqu'à l'arrêt.	PFC	1-1,5 MP
MAT paranéoplasiques				Non recommandé		
MAT secondaire à la grossesse						
MAT sur rejet humoral						
Goodpasture	1C-2B-1B ^p	I-III-I ^p	TPE	Journalier ou toutes les 48H pendant 10 à 20 jours puis espacement progressif jusqu'à l'arrêt.	ALB PFC si HIA	1-1,5 MP
Purpura rhumatoïde (GNRP / Systémique sévère)	2C	III	TPE	4 à 11 EP sur 21 jours pouvant être journaliers initialement.	ALB +/- PFC	1-1,5 MP
Granulomatose avec polyangéite Polyangéite microscopique	1C-1A-2C ^p	I-I-III ^p	TPE	6 à 9 EP, journaliers pour les 2-3 premiers si HIA puis tous les 2-3 jours.	ALB PFC si HIA	1-1,5 MP
GNRP à IgA proliférative	2B	III	TPE	6 à 9 EP sur 21 jours puis 3 à 6 EP sur 6 semaines	ALB	1-1,5 MP
HSF récurrente sur greffon	1B	I	TPE	EP journaliers ou toutes les 48H puis diminution guidée par la protéinurie	ALB +/- PFC	1-1,5 MP
Rejet						
Humoraux rénaux	1B	I	TPE/IA	5-6 ou plus, journaliers ou toutes les 48heures. Non codifié.	ALB / PFC	1-1,5 MP
Humoraux autres				Non recommandé		
Syndrome catastrophique des antiphospholipides	2C	II	TPE	EP journaliers ou toutes les 48H jusqu'à amélioration clinique	PFC +/- ALB	1-1,5 MP
Cryoglobulinémie	2A	II	TPE	3 à 8 EP toutes les 48-72H puis 1 par semaine/mois si nécessité de traitement d'entretien.	ALB	1-1,5 MP
	2B	II	IA			
Polyradiculonévrite chronique démýelinisante	1B	I	TPE	2 à 3 EP par semaine puis 1 par semaine/mois si nécessaire pour contrôle des symptômes.	ALB	1-1,5 MP
Maladie de Devic	1B	II	TPE	EP journaliers ou tous les 2 jours, 2 à 20 EP (5 en moyenne)	ALB	1-1,5 MP
ADEM (formes réfractaires à la corticothérapie)	2C	II	TPE	3 à 6 EP, toutes les 48H. Non codifié.	ALB	1-1,5 MP
Sclérose en plaque						
NORB (formes sévères sans réponse à la corticothérapie)	1B	II	TPE	5 à 7 EP sur 14 jours	ALB	1-1,5 MP
	2C	III	IA			
Polyradiculonécrite aiguë	1A(avant Ig) 2C(après Ig)	I III	TPE	5 à 6 EP sur 10 à 14J	ALB	1-1,5 MP
Myasthénie	1B	I	TPE	EP journaliers ou non selon l'état clinique. Non codifié. Dose de 225ml/kg sur 15J évoquée.	ALB	1-1,5 MP
LEMP sous natalizumab	1C	I	TPE	5 EP, tous les 2 jours. Cible natalizumab < 1µg/mL	ALB	1-1,5 MP
Syndrome d'hyperviscosité sur gammapathie monoclonale	1B	I	TPE	EP journaliers jusqu'à disparition des symptômes (classiquement 1 à 3 EP)	ALB	1-1,5 MP
Myélome multiple						
Amylose AL	2C	IV	TPE	Non codifié	Non codifié	Non codifié
Tubulopathie myélomateuse	2B	II	TPE	Journaliers ou toutes les 48H. 10 à 12 EP en 2 à 3 semaines	ALB	1-1,5 MP

TPE, therapeutic plasma exchange ; PFC, Plasma Frais Congelé ; ALB, Albumine ; HIA, Hémorragie intra alvéolaire ;

* Grade et catégorie pour la Gemcitabine

^p HIA - Dépendance à la dialyse sans HIA – Pas de dépendance à la dialyse ni HIA

^w 1A si absence de traitement par IgG antérieur.

Certaines pratiques semblent à modifier sur ce point, telles que la réalisation d'EP journaliers initialement dans les vascularites à ANCA avec HIA et jusqu'à amélioration clinique pour le syndrome d'hyperviscosité. Concernant l'hémorragie intra-alvéolaire, la nature journalière jusqu'à disparition de l'HIA est aussi recommandée par les KDIGO et a permis d'excellents résultats dans l'étude de Klemmer PJ (31,32). Concernant le syndrome d'hyperviscosité secondaire à la maladie de Waldenström, la réalisation de 3 séances d'EP successives semble permettre de résoudre systématiquement les hyperviscosités les plus sévères (33). Il semble donc raisonnable d'adopter les EP journaliers pour ces deux pathologies.

D'autres discordances concernant le rythme et le nombre d'EP semblent moins importantes notamment concernant la tubulopathie myélomateuse, le SHU typique, les MAT médicamenteuses, la GNRP à IgA. Pour la tubulopathie myélomateuse, la divergence porte sur le nombre d'EP totaux réalisés. Pour cette pathologie, les recommandations sont de bas grade et l'efficacité des EP a été infirmée par un essai randomisé contrôlé. La persistance d'une indication des EP pour cette pathologie repose sur les biais de réalisation de cet essai, décrits au sein des recommandations (34). Pour le SHU typique, la discordance porte sur 1 patient n'ayant pas bénéficié d'EP journaliers, or les recommandations sont de grade 1C catégorie IV et les études concernant l'efficacité des EP pour cette pathologie contradictoires (35,36). La fréquence initiale de réalisation des EP semble donc peu opposable, d'autant plus que cette fréquence de réalisation peut être influencée par des obligations organisationnelles propres à chaque service. Pour une des deux MAT médicamenteuse, la série d'EP réalisée a été interrompue avant normalisation des paramètres biologiques. Le grade de recommandation pour les MAT médicamenteuses est le plus bas attribuable. Chez ce patient, 15 EP ont été réalisés, inefficaces. Un traitement de relais par eculizumab a été initié permettant une stabilisation des paramètres hématologiques. Un de nos patients traité pour une GNRP à IgA n'a pas reçu le schéma d'EP recommandé. La discordance porte sur la fréquence et l'absence d'EP en phase d'entretien. Il s'agit de recommandations faibles et seuls quelques essais thérapeutiques anciens, de faibles effectifs retrouvent chez les patients présentant une GNRP à IgA un bénéfice aux EP. Les recommandations KDIGO ne préconisent pas la réalisation d'EP chez ces patients (31,37,38).

Enfin d'autres discordances semblent avoir peu d'intérêt car sans retentissement potentiellement délétère sur l'évolution de la pathologie, notamment pour le syndrome de Miller Fisher, la LEMP pour lesquels les patients atteints ont bénéficié d'EP journaliers lorsque recommandés toutes les 48H.

L'objectif de plus de 150 000 plaquettes /mm³, comme condition à l'espacement des EP chez les patients atteint de PTT, n'a pas été atteint chez 4 patients. L'un de ces patients est décédé avant correction des paramètres biologiques. Pour 2 autres, 34 et 48 EP ont été réalisés et un traitement par rituximab et corticothérapie associée. Pour le dernier patient une corticothérapie et du rituximab ont été initiés, le diagnostic de PTT reste douteux.

Concernant l'utilisation des solutés, celle-ci était adaptée pour 18 des 22 pathologies (80,8%) pour lesquelles il existe des recommandations à ce sujet. Pour les syndromes pneumo-rénaux, l'utilisation du PFC, comme liquide de substitution, doit être systématique. Or les patients victimes d'HIA dans notre cohorte ont bénéficié d'EP substitués soit par de l'albumine soit par une association ALB/PFC. L'objectif du PFC est l'optimisation de la coagulation, en prévenant la perte des facteurs de la coagulation secondaire aux EP, afin de minimiser le retentissement clinique de l'hémorragie intra-alvéolaire. L'utilisation de soluté mixte permet l'apport d'un nombre non négligeable de facteurs de coagulation notamment s'ils sont administrés en fin de séance. Les recommandations KDIGO préconisent l'utilisation de PFC en fin de séance pour les patients atteint d'HIA (31). Compte tenu du risque important de dégradation clinique, l'utilisation du PFC, comme recommandé, doit être privilégié et la réalisation de séances compensées par albumine seule doit être abandonnée.

A l'inverse, 1 patient atteint du syndrome de Miller Fisher a bénéficié d'EP substitués exclusivement par PFC malgré des recommandations de substitution à l'albumine. Après vérification du bilan de coagulation de ce patient et de son taux de plaquettes, il s'avère qu'il présentait un TP bas, un taux de plaquettes normal. Ce patient était pris en charge en réanimation. Cette situation de coagulopathie dans un contexte réanimatoire peut expliquer l'utilisation de ce soluté de substitution. Il en est de même pour un des patients atteint de cryoglobulinémie, pris en charge en réanimation et substitué lors des EP par PFC. Enfin, nous pouvons remarquer qu'un nombre important de patients reçoivent un soluté de substitution mixte ALB/PFC pour des recommandations préconisant l'utilisation d'albumine seule. Il s'agit, comme recommandé, d'éviter le déficit en facteur de coagulation secondaire aux EP répétés (14).

Les données concernant les volumes de plasma traité sont contradictoires selon le type d'évaluation effectuée. En terme de volume en ml/Kg, la majorité des groupes de patients ont reçu en moyenne une extraction plasmatique comprise entre 40 et 60 ml/Kg/EP, voire supérieure. Seul le patient traité pour une tubulopathie myélomateuse et le patient traité pour

une PRN paranéoplasique ont reçu un volume moyen d'extraction plasmatique inférieur à 40ml/Kg. Par contre, si l'on raisonne en masse plasmatique, 20 patients n'ont pas bénéficié d'un volume d'EP plasmatique suffisant. Ce résultat doit être nuancé par le fait que la masse plasmatique échangée a été calculée sur chaque série à partir de l'hématocrite d'entrée uniquement et non celle à chaque échange. Cependant, l'utilisation de la formule simplifiée en ml/Kg s'est effectuée, elle aussi, selon le poids d'entrée uniquement mais celui-ci étant moins sensible à variation importante. Le calcul de la masse plasmatique comprend le poids et l'hématocrite et semble plus précis car il prend en compte la variation inter-individuelle des patients pour ces 2 paramètres. La question de la validité de la formule d'évaluation du compartiment plasmatique prenant en compte l'hématocrite se pose chez ces patients aux normes physiologiques bouleversées notamment par les anémies hémolytiques dans le cas des MAT. Cependant il s'agit de la formule utilisée par les recommandations puisque les objectifs de volume d'EP sont exprimés en masse plasmatique.

Les abords vasculaires utilisés dans notre cohorte révèlent une prédominance de cathéters jugulaires et fémoraux. Cette observation paraît adaptée dans le contexte d'urgence d'instauration des EP et d'une indication limitée dans le temps, donnant peu d'intérêt aux cathéters tunnelisés ou à la création de FAV. Il n'existe pas de recommandation concernant le site d'implantation jugulaire ou fémoral comme premier abord. L'abord sous-clavier n'est pas utilisé car le risque de dysfonction ou de sténose de la veine sous-clavière est majoré, pouvant compromettre à distance la création d'une fistule artério-veineuse chez des patients à risque d'IRC (39,40). Parienti retrouve dans un essai randomisé contrôlé un nombre de complications à la pose plus important en site jugulaire (plus d'échec de première ponction, plus de changement de site) (41). Canaud décrit la voie fémorale comme la voie de choix dans les situations d'urgence (42)

Globalement notre population présente des conditions d'hémostase correctes en dehors des taux de plaquettes fréquemment bas expliqués par les pathologies traitées. Néanmoins, aucun événement hémorragique grave n'a été répertorié. Il n'existe pas de recommandation, en terme de site d'implantation ou de valeur seuil de CI de pose des abords, lorsque le taux de plaquettes est bas ou le bilan de coagulation perturbé. Anatomiquement, la veine jugulaire interne semble offrir un moins bon site de compression que la voie fémorale en cas d'incident hémorragique. L'HAS met à disposition sur internet une check-list décrivant les étapes de mise en place des cathéters veineux centraux. Cette check-list ne prend pas en compte le bilan d'hémostase du patient avant pose (43).

Une seule complication mécanique secondaire à la pose d'un cathéter jugulaire, de type pneumothorax, est survenue. La prévalence du pneumothorax est donc de 1,5%. Parienti retrouve, parmi les poses de cathéters jugulaires, 2 complications mécaniques de type hématome compressif, mais pas de pneumothorax (population n = 366, prévalence 0,5%) (41). Basic retrouve 2 pneumothorax sur une population d'environ 1100 patients ayant bénéficié de cathéters. Les sites d'implantation des cathéters de ces patients ne sont pas précisés, ne permettant pas de définir la prévalence des pneumothorax secondaire à la pose de cathéter jugulaire (21). Winter rapporte, lui, un taux de complication par pneumothorax de 0,26% (11). Notre taux de complications par pneumothorax semble donc élevé. Il est à noter que nous n'avons pas pu recueillir l'information concernant l'utilisation de l'échographie ou non pour la pose des cathéters, qui est recommandée à l'heure actuelle (39). De même le nombre d'incidents de type ponction artérielle n'a pu être recueilli.

Les taux d'infection des cathéters de notre cohorte sont élevés comparés aux données de la littérature (21,41). Basic recense un taux de complications infectieuses locales de 0,06% par séance. Parienti retrouve une infection bactérienne pour 0,9% des patients porteurs de cathéters fémoraux et 1,6% des patients porteurs de cathéters jugulaires soit respectivement une incidence de 1,5 et 2,3 infections par 1000J-KT. Dans notre population, nous retrouvons un taux de complications infectieuses locales de 0,9% par séance et une infection bactérienne chez 2,7% des patients porteurs de cathéters fémoraux et 7,4% des patients porteurs de cathéters jugulaires. L'incidence est respectivement de 2,7 et 4,6 infections par 1000J-KT. La population de l'étude de Basic est composée de patients bénéficiant d'EP (n=509) avec des indications majoritairement neurologiques. La population de l'étude de Parienti est composée de patients nécessitant une épuration extra-rénale type hémodialyse en soins intensifs (n=736). Le cathéter fémoral, malgré sa localisation semble moins se compliquer d'infection que le cathéter jugulaire dans notre population. La majorité des infections de cathéters, dont celles compliquées de bactériémie, surviennent sur les cathéters jugulaires. Dans la littérature, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de survenues d'infections de cathéters entre les 2 sites pour une durée en place équivalente (41). Dans notre population, les cathéters jugulaires ont une durée de vie plus longue que celle des cathéters fémoraux. Cette différence pourrait expliquer le développement accru des infections au niveau jugulaire. Nous n'avons pas pu évaluer les protocoles de pose de ces cathéters, la fréquence de réfection des pansements, ni le protocole de manipulation lors de leur utilisation afin de les comparer avec les recommandations (40). Ces paramètres pourraient avoir une influence sur les infections

locales et leur analyse pourrait nous amener à changer nos pratiques. Il faut considérer l'immunosuppression engendrée par les EP et les traitements immunosuppresseurs qui peuvent participer à l'explication des différences entre les taux d'infection de notre population et ceux de Parienti dont la population est composée de patients hémodialysés. Les recommandations pour la prévention des infections de cathéters préconisent une asepsie rigoureuse à la pose et l'utilisation de chlorhexidine 2% comme agent désinfectant (40). Au CHU d'Amiens, la solution utilisée est principalement la Bétadine alcoolique® qui reste indiquée en cas de contre-indication à la chlorexidine. Les cathéters centraux doivent être retirés dès qu'ils ne sont plus utilisés (39,40). Les infections bactériémiantes étaient toutes positives à des germes cocci gram positif dans notre population dont une associée à un BGN. La grande prédominance des infections à cocci gram positif est aussi retrouvée dans la littérature (7,41), germes fréquemment retrouvés sur la peau. Enfin, un grand nombre de cathéters sont envoyés systématiquement au laboratoire de bactériologie sans point d'appel clinique infectieux. Ces cathéters témoignent d'une contamination mais sans retentissement clinique et sans prise en charge thérapeutique. Il y aurait une probable place pour une réévaluation de l'intérêt médico-économique de l'envoi systématique en culture des cathéters sans point d'appel clinique infectieux.

Les dysfonctions de cathéter ont une prévalence importante dans notre population, 40% des cathéters fémoraux et 31% des cathéters jugulaires. Les dysfonctions semblent être plus fréquentes sur les cathéters fémoraux et ceux-ci ont nécessité un remplacement plus fréquent que les cathéters jugulaires. Parienti, dans son essai, retrouve une incidence moindre des dysfonctions et ne retrouve pas de différence significative en terme de dysfonction entre le site fémoral et le site jugulaire (respectivement de 10,3 et 11,1% de dysfonctions chez des patients hémodialysés) (41). Les recommandations de prévention de ces dysfonctions préconisent une adaptation du cathéter en taille selon le site fémoral ou jugulaire (39). Les pratiques au CHU d'Amiens semblent respecter ces règles, cependant nous ne disposons pas des données concernant la taille du cathéter selon le site d'implantation. Devant ces résultats, nous pouvons nous poser la question d'une trop grande sensibilité de notre définition de la dysfonction. En effet, nous avons considéré qu'un cathéter présentait une dysfonction lorsque les lignes artérielle et veineuse ont dû être inversées pour problème de débit même si cet incident ne s'était produit que sur une seule séance d'EP. Cependant l'inversion des lignes artérielle et veineuse entraîne une recirculation importante, ayant pour conséquence une diminution de l'efficacité des EP, rendant le traitement moins efficace. Enfin une des causes

de dysfonctionnement est la formation de thrombine intra-luminale gênant le flux sanguin. Classiquement, nous faisons des verrous intra-luminaux à l'héparine en fin de séance mais leur efficacité reste discutée (44). Plus récemment, les verrous par activateur tissulaire du plasminogène semblent avoir démontré leur supériorité sur l'héparine mais restent trop onéreux pour une utilisation en période aiguë (44,45).

Les complications des EP se divisent en complications contemporaines des séances d'un coté et en complications infectieuses de l'autre. Parmi les complications concomitantes à la réalisation des EP, l'anaphylaxie complique comme attendu les séances substituées par du PFC. Sa prévalence de 1,7% des séances, est équivalente au résultat retrouvé dans la littérature (21). Les réactions sont restées modérées et les traitements instaurés semblent efficaces permettant la poursuite des EP. L'hypotension per procédure a été retrouvée pour 3,9% des séances et sa survenue n'a pas entraîné d'arrêt précoce de séance. Le traitement par remplissage semble donc efficace. La prévalence de cet effet indésirable se trouve dans la fourchette retrouvée dans la littérature : entre 0,6% et 5,6%. (11,21). L'hypocalcémie est une complication de survenue fréquente dans notre cohorte (10,9% des séances) mais avec peu de retentissement (aucun trouble du rythme) et seulement 2 hypocalcémies symptomatiques. Elles ne semblent pas plus fréquentes lors de l'utilisation du citrate qui est pourtant un agent chélateur du calcium. Les séances d'EP sous anticoagulation par le citrate sont cependant toujours supplémentées en calcium contrairement aux séances anticoagulées par l'héparine. Devant l'effet chélateur attendu du citrate, l'attention est peut être plus marquée envers les patients ayant des EP anticoagulés par le citrate, permettant un meilleur diagnostic et une meilleure prévention pouvant expliquer l'équivalence de prévalence entre les 2 types d'anticoagulation. La valeur de 2 mmol/L a été choisie car au-delà, les hypocalcémies sont peu considérées et sans conséquence thérapeutique.

La prévalence importante des infections et le taux de mortalité élevée qui en découle dans notre population doit nous faire prendre conscience du caractère immunosuppresseur des EP et des pathologies traitées. Les pathologies présentées par les patients décédés de cause infectieuse sont 2 PTT, une cryoglobulinémie de type 1, une maladie de Waldenström et une maladie de Wegener avec HIA. Leur moyenne d'âge était de 73 ans (± 8). Leurs pathologies initiales étaient soit dysimmunitaires soit hématologiques, les rendant plus susceptibles aux infections graves. La question de l'indication du traitement par EP peut se poser pour un seul diagnostic qu'est le myélome compliqué d'amylose compte tenu du faible niveau de

recommandation. L'état grave initial de ce patient avec prise en charge réanimatoire plaide en faveur de l'initiation d'un traitement efficace. La place des EP dans les traitements immunosuppresseurs initiés pour ces pathologies graves serait à discuter après évaluation du risque infectieux pour chaque patient. Malheureusement ce risque infectieux semble difficile à prédire et les pathologies agressives rendent ce choix difficile.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord son caractère rétrospectif expose au biais de mémorisation. Les critères d'inclusion des patients (plus de 3 échanges plasmatiques, initiation des EP en période aiguë de la pathologie) nous exposent au biais de sélection. Notre effectif est moins conséquent que les travaux publiés dans la littérature, cependant nos résultats présentent globalement une bonne validité externe. Enfin le choix de la valeur fixée à 75% pour considérer nos pratiques en accord ou non avec les recommandations est discutable. Néanmoins ce choix permet la prise en compte des modifications du traitement par EP réalisées suite aux contraintes individuelles.

Conclusion

L'étude des pratiques de réalisation des EP au CHU Amiens a montré une grande concordance avec les recommandations de l'ASFA 2016. La mise en lumière de quelques divergences avec les recommandations pourrait aboutir à une modification des pratiques, avec l'espoir d'améliorer sensiblement le pronostic de certaines pathologies comme par exemple celles se compliquant d'hémorragies intra-alvéolaires. L'adaptation des prescriptions des solutés de substitutions pourrait peut être mener à une baisse de la iatrogénicité par diminution de prescription de PFC. La surveillance des abords vasculaires et l'évaluation des protocoles semblent nécessaires afin de comprendre notre incidence élevée d'infection des abords. L'incidence élevée des décès de cause infectieuse doit éveiller nos consciences au risque iatrogène auquel participent les EP et pose la question de paramètres d'évaluation du risque infectieux avant de décider de la réalisation du traitement. Enfin, la réalisation d'EP hors recommandation, en accord avec des travaux récents retrouvés dans la littérature, témoigne du dynamisme de l'équipe médicale Amiénoise, centre régional de référence des MAT.

Annexe 1. Confrontation des pratiques avec les recommandations selon la pathologie

	Indication	Nombre et fréquence des EP	Soluté	Volume ml/Kg	Volume MP
PTT	R	D (arrêt des EP)	A	A	D
SHU atypique	R	A	A	A	D
SHU typique	R	D (journaliers)	A	A	A
MAT médicamenteuse	R	D (arrêt des EP)	A	A	A
MAT sur grossesse	NR				
MAT paranéoplasique	NR				
Polyangéite microscopique Granulomatose avec polyangéite	R Pas d'indication pour 2 patients	D (HIA)	D	A	D
Syndrome de Goodpasture	R	A	D	A	A
Purpura rhumatoïde	R	A	A	A	A
GMRP IgA	R	D (Nb/fréquence)	A	A	A
HSF	R	A	A	A	A
Rejet humoral aigu	NR (1patient)	A	A	A	D
Cryoglobulinémie	R	A	D	A	A
CASP	R	A	A	A	A
Polyradiculonévrite chronique démyélinisante	R	A	A	A	A
Devic	R	A	A	A	D
ADEM	R	A	A	A	A
NORB	R	A	A	A	A
Miller Fischer	R	D (journaliers)	D	D	D
PRN paranéoplasique					
Myasthénie grave	R	A	A	A	A
LEMP	R	D (journaliers)	A	A	A
Syndrome d'hyperviscosité	R	D (journaliers)	A	A	A
Tubulopathie myelomateuse	R	D (Nb/fréquence)	A	D	D
Amylose AL sur Myélome	R	nc	nc	nc	nc

R, Recommandé ; NR, non recommandé ; A, en accord avec les recommandation pour plus de 75% des séries ; D, désaccord avec les recommandations pour plus de 25% des séries ; nc, non codifié

Sources bibliographiques

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci.* 1990;11(2):166–77.
2. Schwab PJ, Okun E, Fahey JL. Reversal of retinopathy in Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. A report of two cases. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1960 Oct;64:515–21.
3. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1976 Apr 3;1(7962):711–5.
4. CaridianBCT, Inc. Spectra Optia système d'aphérèse, manuel d'utilisation [Internet]. 2008. Available from: <http://www.achats-publics.fr/MEDICAL/Dm-new/Bloc-operatoire/Transfusion/Optia/Manuel-optia.pdf>
5. Hospal. Formation approfondie, échanges plasmatiques, guide simplifié.
6. ANSM. Effet indésirable grave survenant chez le donneur de sang : REACTION AU CITRATE [Internet]. 2013. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6ae0b63a99fbef5084c005a34cf81fa9.pdf
7. Golestaneh L, Mokrzycki MH. Vascular access in therapeutic apheresis: update 2013. *J Clin Apheresis.* 2013 Feb;28(1):64–72.
8. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1991;6(10):722–4.
9. Timsit JF, Sebille V, Farkas JC, Misset B, Martin JB, Chevret S, et al. Effect of subcutaneous tunneling on internal jugular catheter-related sepsis in critically ill patients: a prospective randomized multicenter study. *JAMA.* 1996 Nov 6;276(17):1416–20.
10. Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, Mamzer MF, Garrouste-Orgeas M, Wolff M, et al. Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 May 4;130(9):729–35.
11. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:7–12.
12. Derksen RH, Schuurman HJ, Meyling FH, Struyvenberg A, Kater L. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. *J Lab Clin Med.* 1984 Sep;104(3):346–54.
13. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, 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 Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis.* 2016 Jun;31(3):149–62.
14. HAS. Recommandation. Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications. Argumentaire. [Internet]. 2012. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/12irp07_argu_transfusion_de_plasma.pdf
15. 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.

16. Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Intensive Care Med.* 1997 Mar;23(3):342-4.
17. Ferraboli R, Malheiro PS, Abdulkader RC, Yu L, Sabbaga E, Burdmann EA. Anuric acute renal failure caused by dextran 40 administration. *Ren Fail.* 1997 Mar;19(2):303-6.
18. Peron S, Mouthon L, Guettier C, Brechignac S, Cohen P, Guillevin L. Hydroxyethyl starch-induced renal insufficiency after plasma exchange in a patient with polymyositis and liver cirrhosis. *Clin Nephrol.* 2001 May;55(5):408-11.
19. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl.* 1977 Feb 26;1(8009):466-9.
20. ANSM. Rapport d'activité hémovigilance 2014, [Internet]. 2015. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4ee5a6f35365ab8b2ab1ad5eaccb5bd6.pdf
21. 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.* 2005 Oct;9(5):391-5.
22. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):721-6.
23. Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. *Transfusion (Paris).* 2003 Aug;43(8):1053-9.
24. ANSM, HAS. Transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications. Argumentaire. [Internet]. 2012. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/872563885f6ef900fd735283e334d31e.pdf
25. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore).* 2012 Jul;91(4):195-205.
26. Saad AF, Roman J, Wyble A, Pacheco LD. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *AJP Rep.* 2016 Mar;6(1):e125-128.
27. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998 May;91(5 Pt 1):662-8.
28. Aycart MA, Alhefzi M, Kueckelhaus M, Krezdorn N, Bueno EM, Cateson EJ, et al. A Retrospective Analysis of Secondary Revisions after Face Transplantation: Assessment of Outcomes, Safety, and Feasibility. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Oct;138(4):690e-701e.
29. Lantieri L, Grimbert P, Ortonne N, Suberbielle C, Bories D, Cebrián SG-V, et al. Face transplant: long-term follow-up and results of a prospective open study. *Lancet Lond Engl.* 2016 Aug 24;
30. 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.* 2007 Jul;18(7):2180-8.
31. the International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [Internet]. 2012. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf
32. 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.* 2003 Dec;42(6):1149-53.

33. Ballestri M, Ferrari F, Magistroni 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.
34. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 6;143(11):777–84.
35. 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 Lond Engl*. 2011 Sep 17;378(9796):1089–93.
36. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4565.
37. Coppo R, Basolo B, Roccatello D, Giachino O, Lajolo D, Martina G, et al. Plasma exchange in progressive primary IgA nephropathy. *Int J Artif Organs*. 1985 Jul;8 Suppl 2:55–8.
38. Nicholls K, Becker G, Walker R, Wright C, Kincaid-Smith P. Plasma exchange in progressive IgA nephropathy. *J Clin Apheresis*. 1990;5(3):128–32.
39. SRLF. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF) [Internet]. 2014. Available from: http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_REANIMATION_epuration-extrarenale-en-reanimation-adulte-et-pediatrique.pdf
40. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011 May;39(4 Suppl 1):S1–34.
41. Parienti J-J, Thirion M, Mégarbane B, Souweine B, Ouchikhe A, Polito A, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 May 28;299(20):2413–22.
42. B. Canaud; L. Chenine; H. Leray-Moragues. Accès vasculaires pour hémodialyse aiguë. In: *Réanimation, collège national des enseignants de réanimation*, ebook. chapitre 121.
43. HAS. Check-list «cathéters veineux centraux» [Internet]. 2011. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/11_01_check-list-cvc-dv.pdf
44. NKF KDOQI Guidelines [Internet]. [cited 2016 Oct 6]. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/va_guide7.htm
45. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*. 2011 Jan 27;364(4):303–12.