

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en **ANALYSES BIOLOGIQUES MEDICALES**

Intitulé

**PLACE DES ECHANGES PLASMATIQUES
DANS LA PRISE EN CHARGE DES CAS SEVERES DE
COVID-19**

**Préparé par :
Docteur ES-SAHLI Khadija**

**Encadrée par :
Professeur BELMEKKI Abdelkader**

**Co-encadrée par :
Docteur ENNEFFAH Lamyae**

Session Juillet 2021

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



Dédicaces



A la mémoire de mon père

Vous étiez et vous resterez pour moi l'exemple de la sagesse, de la bonté, de la tendresse et de l'amour. Que Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour ton âme





A mes garçons et mon mari

*A ma mère ; mes beaux-parents, mes sœurs et mes frères, mes belles-sœurs,
mes beaux-frères, mes amies et toute ma famille*

*Vous m'aviez énormément soutenu, durant mes moments de faiblesse et de
désarroi.*

*Le fait de penser à vous et à vos paroles me donne le bon souffle pour poursuivre
mon chemin. Je ne cesserai de me rappeler vos encouragements et vos prières
pour moi.*

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande reconnaissance.





À mon maître

Le professeur BELMEKKI ABDELKADER

Professeur d'hématologie

Centre de transfusion sanguine

Hôpital militaire d'instruction Mohamed V

*C'est pour moi un grand honneur et une grande fierté que vous nous faites en
acceptant de diriger ce travail,*

Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines sont connues de tous.

Nous vous exprimons notre gratitude et notre profond respect.





A mon Co-encadrant

Docteur ENNEFFAH Lamyaë

Pharmacienne spécialiste en analyses biologiques médicales

Centre de transfusion sanguine

HMIMV Rabat

*C'est pour moi une grande fierté d'être co-encadrée, par une biologiste de vos
qualités professionnelles et personnelles.*

Je vous exprime ma gratitude et mon grand respect





A tous nos maitres

*Qui nous ont guidés avec bienveillance, sollicitude et compréhension pour
l'acquisition du savoir nécessaire à l'exercice de notre profession. Nous espérons
être dignes de leur confiance et à la hauteur de leurs attentes.*

*Veuillez recevoir ici, l'expression de notre dévouement, de notre reconnaissance et
de notre admiration.*



Table des matières

Introduction	1
Première partie : caractères virologiques et diagnostic au laboratoire de sars-COV-2	4
I- Caractères virologiques.....	5
1- Classification et taxonomie	5
2- Structure du virus et organisation génomique	6
3- La réplication et pathogenèse	8
II- Épidémiologie	9
III- Physiopathologie	11
IV- Symptomatologie clinique	12
V- Le diagnostic au laboratoire de l'infection par le Sars-CoV-2	14
1- Étape pré-analytique	14
2- Étape analytique	15
VI- Traitement et prise en charge	18
1- Facteurs de gravité.....	18
2- Prise en charge thérapeutique	18
Deuxième partie : les échanges thérapeutiques de plasma (TPE)	20
I- Techniques de séparation plasmatique.....	21
1- Historique	21
2- Techniques de séparation de plasma	Erreur ! Signet non défini.
II- Déroulement d'une séance d'échange plasmatique.....	32
III- Mécanisme d'action et effets des échanges plasmatiques.....	Erreur ! Signet non défini.
1- Mode d'action.....	Erreur ! Signet non défini.
2- Effets des échanges plasmatiques.....	41
IV- Les indications thérapeutiques des échanges plasmatiques dans la prise en charge des cas sévères de Covid-19	49
Conclusion.....	51
Résumé	53
Bibliographie.....	58

Liste des abréviations

Ac	: Anticorps
ACD	: Acide citrique, Citrate, Dextrose
ACE	: Angiotensin-converting enzym
Ag	: Antigène
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdienne
ARN	: Acide ribonucléique
ATB	: Aspiration trachéo-bronchique
CEC	: Circuit Extra-corporel
CEC	: Circuit extracorporel
CIC	: Complexes immuns circulants
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
DALI	: Direct <i>adsorption of lipoprotéines</i>
ECG	: Électrocardiogramme
EP	: Échanges plasmatiques
FR	: Fréquence respiratoire
GCSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HDL	: High Density lipoprotein
HEA	: Hydroxyéthylamidons
HELLP	: Hemolysis elevated liver enzyme, Low platelet count
HF	: Hypercholestérolémie familiale
HR	: Heptad repeat 1
HT	: Hématocrite
ICTV	: Comité international de taxonomie virale
Ig	: Immunoglobulines
IL	: Interleukine
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LDH	: Lactate déshydrogénase
LDL	: Low Density Lipoproteins

MCP-1	: Protéine chimio attractante des monocytes 1
MERS-Cov-2	: <i>Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus</i>
MSOF	: Défaillance multisystémique d'organes
NFS	: Numération formule sanguine
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
PA	: Pression artérielle
PEP	: Pression Expiratoire Positive
PFC	: Plasma frais congelé
PTT	: Purpura thrombotique thrombocytopénique
PVA	: Plasma viro-atténuée
Qsp	: Quantité suffisante pour
RTC	: Le complexe réplication-transcription
RT-PCR	: Reverse transcriptase polymérase chain relaye
Sars-Cov-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë réfractaire
SFH	: Société française d'hémodiagnostic
SFH	: Société française d'hémodiagnostic
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
SRC	: Syndrome de libération des cytokines
TCA	: Taux de céphaline + Activateur
TNF-α	: Facteur de nécrose tumorale- α
TP	: Taux de prothrombine
TPE	: Echange thérapeutique de plasma
USIN	: Unités de soins intensifs néphrologiques
VNI	: Ventilation non invasive

Liste des figures

Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2.	7
Figure 2 : Organisation génomique du SARS-CoV-2.....	7
Figure 3 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.	24
Figure 4 : Anneau de centrifugation continue à phase simple	24
Figure 5 : Bol de centrifugation à flux discontinu	26
Figure 6 : Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu.....	26
Figure 7 : Représentation schématique d'un Séparateur par Filtration [<i>Appareil Hospital</i>] ...	28
Figure 8 : Circuit des échanges plasmatiques sélectifs	30
Figure 9 : Représentation schémaïque de la technique en cascade	30
Figure 10 : Epuration plasmatique en fonction du volume prélevé	42
Figure 11 : Effets immunologiques des échanges plasmatiques	48

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des sept coronavirus humains et année de leur identification.	6
--	---



Introduction

Le nouveau coronavirus, encore nommé le Sars-CoV-2 par la comite internationale de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae. L'homme a été probablement contaminé par le pangolin, dans un marché de fruits de mer à Wuhan ville de Chine, au niveau la province du Hubei, en décembre 2019. Une pneumonie d'étiologie inconnue a été découverte ce qui a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en cause en janvier 2020. La vitesse de la contamination interhumaine a engendré une pandémie, infectant plus de 163 millions de cas et plus de 3 million 380 000 décès en Mai 2021. L'Organisation Mondiale de la Santé a dénommé, le 11 février 2020, l'infection respiratoire causé par le Sars-CoV-2 : la Covid-19. Pa conséquence, elle se considère comme problème de santé publique au niveau mondiale. Au Maroc, jusqu'à 18 Mai 2021, 503000 cas ont été isolés avec et 9098 décès. Bien que la maladie soit asymptomatique dans la plupart des cas, plusieurs patients peuvent développer une maladie potentiellement mortelle, caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une septicémie, une défaillance systémique multi-organes, des manifestations extra-pulmonaires, une maladie thromboembolique et un syndrome de libération de cytokines associé. L'application de l'échange thérapeutique de plasma (TPE) au cours des cas sévères de COVID-19, en association avec le traitement habituel, a été justifiée et permettant la suppression de la thromboinflammation, l'amélioration de la microangiopathie et la défaillance d'organe multi-système qui en résulte [1;2].

L'échange thérapeutique du plasma (EP) ou plasmaphérèse est une technique d'aphérèse thérapeutique consistant en l'extraction d'une partie plasmatique du sang puis la restitution au patient des éléments figurés mixés à un liquide de substitution. L'ETP présente un effet thérapeutique soit par remplacement de macromolécules plasmatiques nocives, soit par un apport de molécules défectueuses ou absentes dans le plasma du patient.

Dans les maladies qui utilisent l'EP comme traitement, le plasma s'avère être le transporteur pathogène soit par véhiculer un composé nocif, soit par déficit en un produit participant à l'homéostasie. La nature du liquide de substitution est fonction donc du mécanisme physiopathologique de la maladie traitée.

Quand le plasma est véhicule de l'élément pathogène, l'extraction plasmatique est en elle-même thérapeutique et le soluté de remplacement pourra être un soluté isotonique de synthèse. Cependant, lorsqu'il existe un élément déficit dans le plasma, la substitution par plasma issu de don de plasma de sujets sains s'avère être le mécanisme thérapeutique.

Le but de ce traitement est donc d'éliminer du plasma les éléments responsables de manifestations cliniques pathologiques. La méthode est très séduisante pour les différentes maladies auto-immunes lorsque le plasma contient des auto-anticorps ou des complexes immuns circulants pathogènes.

Le but de ce travail est de définir les caractères virologiques de la nouvelle maladie dû au SARS-Cov 2, illustrer les procédures et les modalités pratiques en faisant ressortir les techniques de séparation plasmatique et de mettre en évidence les indications thérapeutiques ETP dans les cas sévères de COVID-19.

***PREMIERE PARTIE :
CARACTERES VIROLOGIQUES
ET DIAGNOSTIC AU
LABORATOIRE DE SARS-COV-2***

Le *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) fait partie des coronavirus qui peuvent toucher l'homme. Sa large et rapide propagation a entraîné une pandémie mondiale. Les coronavirus infectent de nombreuses espèces animales, ainsi que l'homme.

I- Caractères virologiques

1- Classification et taxonomie

Les coronavirus font partie de la famille des *Coronaviridae*, qui comprend deux sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. Les *Coronavirinae* sont cindés en quatre genres : *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma* et *Delta-coronavirus*. Le genre *Beta-coronavirus* est lui-même divisé en quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) découverts en 2020 appartiennent aux *Alpha-* et aux *Beta-coronavirus* (tableau 1) [1,2].

D'après les analyses phylogénétiques les chauves-souris et les rongeurs sont les réservoirs de la majorité des *Alpha-* et des *Beta-coronavirus*, alors que les oiseaux demeurent les principaux réservoirs des *Gamma-* et des *Delta-coronavirus*. Les coronavirus sont capables de se propager comme pathogènes dans l'espèce humaine [3]. Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses (HCoV) généralement modérées chez les individus immunocompétents. Deux autres, très pathogènes, ont émergé plus récemment : le SARS-CoV en 2003, associé à un syndrome respiratoire aigu sévère et le *Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus (MERS-CoV)*, en 2012, provoquant le syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

Fin 2019, un autre bêta-coronavirus responsable de la Covid-19, (SARS-CoV- 2) est apparu en Chine, à Wuhan, puis s'est propagé dans le monde entier. Il s'agit d'un Beta-coronavirus, comme le SARS-CoV (tableau 1).

Tableau I : Classification des sept coronavirus humains et année de leur identification.

<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Bêtacoronavirus</i>	
<i>HCoV-229E (1966)</i> <i>HCoV-NL63 (2004)</i>	<i>Clade A</i>	<i>HCoV-OC43 (1967)</i> <i>HCoV-HKU1 (2005)</i>
	<i>Clade B</i>	<i>SARS-CoV (2003)</i> <i>SARS-CoV-2 (2019)</i>
	<i>Clade C</i>	<i>MERS-CoV (2012)</i>

2- Structure du virus et organisation génomique :

Les coronavirus sont des virus enveloppés, à symétrie sphérique et mesure entre 80 et 200 nm de diamètre. Sa surface est greffée de protéines S (*spike*) forment une large couronne, d'où le préfixe latin *corona*. Les protéines N, étroitement liées au génome viral (ARN), forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe (*figure 1*) [1].

Les coronavirus possèdent une taille d'environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN simple brin linéaire et non segmentée, de polarité positive. Le génome comporte deux régions non codantes en 5' et en 3' alors que la partie codante est divisée en plusieurs parties. Les deux premiers tiers de ce génome comprend deux grandes régions chevauchantes, *Open Reading Frame* ORF1a et ORF1b, codant pour le complexe de réplication-transcription, à savoir le gène *RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp)* qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante.

Le dernier tiers du génome code pour les protéines de structure (*S, E, M, N*) et des protéines non structurales qui varient selon les espèces de coronavirus (*figure 2*) [5].

Le SARS-CoV-2 possède une grande diversité génétique liée à plusieurs facteurs et aboutissant apparition et sélection de mutations lors de la réplication de son ARN, comme des insertions ou délétions ayant pour conséquence des changements au niveau des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome. La région du génome subissant la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S qui se lie au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants [2,3].

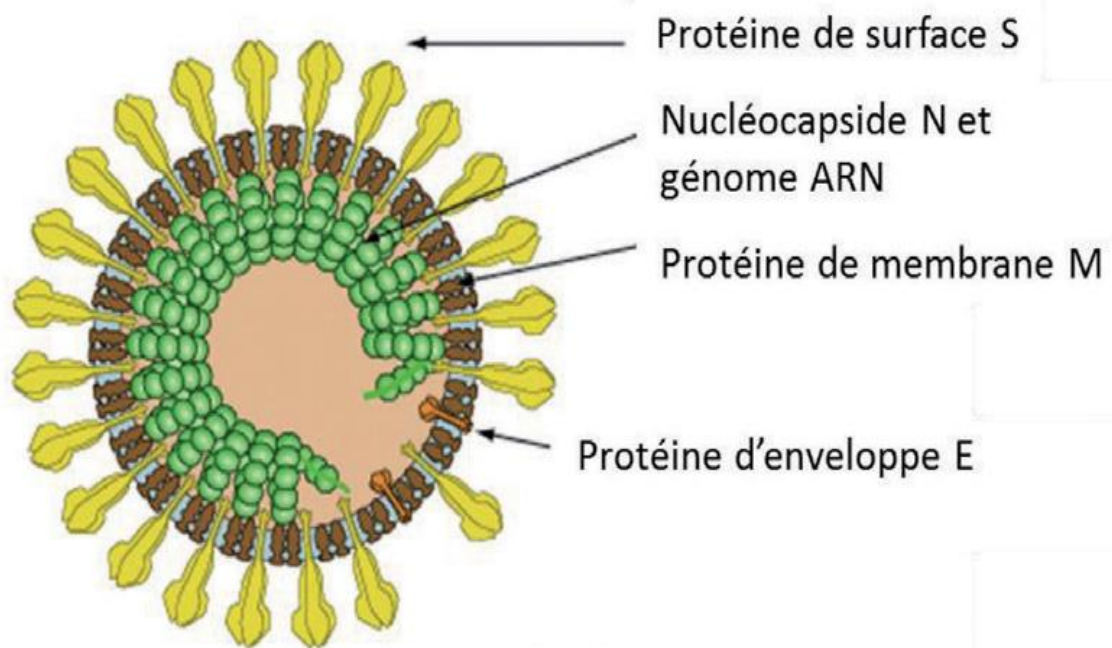


Figure 1: Structure du SARS-CoV-2.

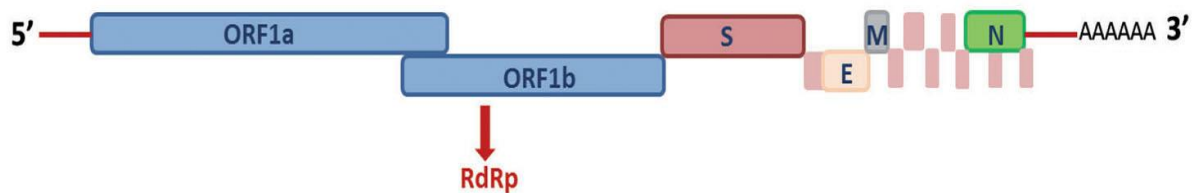


Figure 2 : Organisation génomique du SARS-CoV-2 avec :

RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante;

S, E, M, N: gènes codant respectivement pour les protéines de surface, enveloppe, membrane, et nucléocapside.

3- La réplication et pathogenèse :

Cependant le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule est constitué par des étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation ensuite les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ainsi ces synthèses permettront l'assemblage des nucléocapsides ensuite l'enveloppement et la libération des nouveaux virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules bronchiques infectées par le virus.

Le virus commence par s'attacher au récepteur de la cellule sensible d'une manière spécifique grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'enzyme de conversion de l'angiotensine, récepteur cellulaire chez l'hôte. En effet, deux sous-unités de fonction constituent la protéine S : la petite sous-unité S1 qui permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la grande sous-unité S2 assurant la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane de la cellule. La lyse de la protéine S par les protéines de clivage de la cellule hôte stimule la fusion au niveau de deux endroits en tandem, heptad repeat 1 et 2 [6;7 ; 8]. Le génome viral est ainsi largué dans le cytoplasme de la cellule hôte. L'action multiplication du virus assure la division du génome et la production des protéines. Les protéines structurales se regroupent en capsomères ensuite en nucléocapside par intégration du génome viral répliqué.

II- Épidémiologie :

1- Contagiosité :

Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux est apprécié par un indicateur qui est le taux de reproduction (R_0). Il est défini par le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre cet agent infectieux. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence de moyens de prévention. C'est pour cela la distanciation restreint considérablement ce fameux indice. Certaines études supposent que le péril de chopper le virus serait plus grand les premiers jours d'apparition de symptomatologie clinique et pourrait subsister plus de trois semaines [9,10].

2- Réservoir :

Selon plusieurs études le réservoir potentiel du Sars-CoV-2 pourrait être la chauve-souris. Pourtant, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine de la covid-19 provienne du marché de poissons de Wuhan. Mais certains chiroptères seraient le réservoir naturel d'une grande majorité des coronavirus, ainsi les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV [9].

3- Transmission :

Aujourd'hui, on admit que la transmission aérosol est essentiellement interhumaine [9]. Le virus peut entrer dans l'organisme par d'autres orifices notamment, les yeux, le nez et la bouche. La contamination se fait par contact direct interhumain ou indirect via les surfaces et les objets souillés par les gouttelettes salivaires d'un sujet malade. Jusqu'à le jour d'aujourd'hui, la contamination materno-fœtale n'a pas été documentée, mais plusieurs cas de contamination postnatale ont été documentés [10,11]. L'isolement de l'ARN du virus dans le sang et les selles a montré la probabilité d'une transmission sanguine ou oro-fécale mais rien n'a été démontré jusqu'à présent [12,13].

La période de couvaison :

Il s'agit d'un terme important pour déterminer la date d'un éventuel premier contact avec un patient suspecté ou confirmé de Covid-19 et la durée de la quarantaine pour contrôler la propagation de l'infection. L'intervalle entre la date d'apparition du signe clinique. La période d'incubation est de 2 à 14 jours (médiane 5 jours). Cependant, Guan et al ont effectué sur un grand échantillon une étude et ont proposé que la moyenne était de 3 jours et l'extremum atteignait 24 jours. [16].

4- Âge et sexe :

Selon une étude menée à Wuhan, la majorité des patients atteints de Covid-19 étaient des hommes adultes, avec un âge moyen de 55,5, 49 et 56 ans [17, 18, 19]. Les personnes âgées ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des patients [20,21]. Les enfants sont moins touchés et l'atteinte est moins grave, cependant certains auteurs ont rapporté l'atteinte des nouveau-nés moins d'un mois.

5- Facteurs de risque :

Une étude de Chen et al. a démontré que 50,5 % (n = 51) des patients souffraient d'une affection chronique, cardiovasculaire et cérébrovasculaire (40,4 %) [24]. Sur un échantillon de 1 099 patients atteints de Covid-19, Guan et al. A montré que l'hypertension a été détectée chez 23,2 % (n = 255), suivie du diabète (14,9 %). [25].

6- Le taux de mortalité :

La mortalité par infection représente la probabilité qu'une personne infectée décède, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité (implicitement clinique) fait référence à la probabilité qu'une personne infectée par une maladie soit admise dans un hôpital ou une clinique. Par conséquent, ce taux est plus élevé que le taux de létalité des infections, car les personnes qui viennent à l'hôpital sont plus gravement malades que d'habitude. Il est convenable de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage systématique, mais il sera plus important en cas de diagnostic pointu chez les patients avec une clinique évocatrice et des facteurs de risque. La modélisation basée sur 44 672 cas confirmés dans le monde, dont 1 023 décès au 30 mars 2020, a estimé le taux de létalité ajusté à 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de 60 ans et plus [26].

III- Physiopathologie :

a- Phase de départ :

Le SRAS-CoV-2 pointe les cellules, à savoir les cellules de l'épithélium nasal et respiratoires, à travers la protéine de structure virale (S), qui s'attache au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

Comme pour d'autres maladies respiratoires virales comme la grippe, lorsque le SRAS-CoV-2 infecte et tue les cellules T, les personnes atteintes de COVID-19 peuvent souffrir d'une lymphopénie sévère. En plus, la réponse inflammatoire virale, formée de la réponse immunitaire innée et adaptative (comportant l'immunité humorale et cellulaire), touche la lymphopoïèse et stimule l'apoptose des lymphocytes.

La régulation à la hausse des récepteurs ACE2 avec les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été postulée pour augmenter la sensibilité à l'infection par le SRAS-CoV-2, mais dans une étude cohorte d'observation, aucune association n'a été trouvée entre ces agents et le COVID-19 avec le risque d'infection ou dans la mort à l'hôpital. Comme exemple, dans une étude de 4480 patients atteints de COVID-19 au Danemark, les antécédents médicaux avec des inhibiteurs de l'ECA ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine n'était pas associé à la mortalité.

b- infection tardive

La réplication virale est accélérée et l'intégrité de la barrière épithéliale-endothéliale est compromise. En plus des cellules épithéliales, le SRAS-CoV-2 infecte les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires, amplifie la réponse inflammatoire et provoque l'afflux de monocytes et de neutrophiles.

En plus de l'endodermatite, les études d'autopsie ont montré un épaississement diffus de la paroi alvéolaire dû à l'infiltration de cellules mononucléaires et de macrophages dans l'espace aérien. Une infiltration inflammatoire mononucléaire interstitielle et un œdème se

produisent et apparaissent sous forme d'opacité vitreuse sur les images CT. L'œdème pulmonaire continue et l'espace alvéolaire est rempli d'une formation de membrane vitreuse, conciliable avec le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) à un stade précoce. L'angio-œdème pulmonaire dépendant de la bradykinine peut contribuer à la maladie. Dans l'ensemble, la perturbation de la barrière endothéliale, le transfert d'oxygène altéré des capillaires alvéolaires et la capacité de diffusion de l'oxygène altérée sont caractéristiques de la COVID-19.

c- la phase sévère :

Il y a une activation spectaculaire de la coagulation et de la consommation des facteurs de coagulation.

Selon un rapport de Wuhan, en Chine, 71 % des 183 personnes décédées du COVID-19 répondaient aux critères de coagulation intravasculaire disséminée. L'inflammation des poumons, du tissu endothélial pulmonaire et des cellules peut entraîner la formation d'une microthrombose, d'une thrombose veineuse profonde, d'une thrombose pulmonaire et de complications thrombotiques artérielles (p. ex., ischémie des membres, accident vasculaire cérébral ischémique. Infarctus de myocarde) chez les malades mourant.

Une septicémie virale se développe, définie un dysfonctionnement organique potentiellement mortel causé par une réponse perturbée de l'hôte à l'infection, peut en outre contribuer au dysfonctionnement de plusieurs organes.

IV- La clinique:

a- Signes cliniques :

Les signes cliniques courants chez les patients hospitalisés comprennent :

- l'hyperthermie (70% -90%)
- crachotement (60% -86%)
- dyspnée (53% -80%)
- affaissement (38%)
- les douleurs musculaires (15% -44%)

- nausées / vomissements ou diarrhée (15% -39%)
- céphalée, fatigue (25%)
- écoulement nasal (7%), la perte de goût de l'odorât serait le seul symptôme présent chez presque 3% des malades atteints de COVID-19.

b- Signes biologiques :

- la diminution de taux de lymphocytes (83%)
- des paramètres inflammatoires élevés notamment la vitesse de sédimentation des globules rouges, protéine C-réactive, ferritinémie , $\text{TNF } \alpha$, IL-1, IL-6
- des facteurs de coagulation anormaux (par exemple, le taux de prothrombine allongé, thrombocytopénie, D-dimère élevé chez 46% des malades, taux faible de fibrinogène).

c- Radiologie :

Une Infiltration bilatérale du lobe inférieur sur les radiographies thoraciques et ombres vitreuses périphériques bilatérales et/ou durcissement sur les scanners TDM thoraciques.

V- Le diagnostic biologique de la COVID-19 :

1- Phase pré-analytique : Recommandations de la Société française de microbiologie

Des cas de contamination du personnel médical ont été rapportés dans la littérature, mais aucun cas de contamination du personnel de laboratoire n'a été rapporté [27, 28]. Les précautions standard de manipulation des agents pathogènes infectieux au laboratoire sont suffisantes. Le coronavirus est sensible aux désinfectants anti-virus courants tels que l'hypochlorite de sodium à 0,5 %, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol à 70 % et le glutaraldéhyde [29].

Selon les recommandations de l'OMS, la manipulation d'échantillons microbiologiques provenant de patients suspectés d'être infectés par le Covid-19 dans un laboratoire de biosécurité de niveau 2 peut être trompeuse, notamment aux aérosols, en dispensant un cours qui peut être réalisé selon les bonnes pratiques de travail en manipulation sexuelle. . Volonté d'agir en cas d'incident. Les cultures virales doivent être réalisées dans un laboratoire de niveau 3 de biosécurité [29].

Nature des prélèvements :

L'infection causée par le SRAS-Cov-2 (Covid-19) est diagnostiquée spécifiquement par la RT-PCR d'un écouvillon nasopharyngé. Les résultats peuvent généralement être rendus en 4 heures. Plus des échantillons peuvent être prélevés pour le diagnostic initial de Covid-19. En particulier, pour les lésions parenchymateuses et le sang, des prélèvements des voies pulmonaires basses (crachats, LBA, ATB) peuvent être effectués [29].

Transport :

Les prélèvements respiratoires sont envoyés au laboratoire par coursier en Catégorie B (norme UN 3373) / Triple Colis (Tube – Rigid Screw Container – Rigid UN 3373 Biotenor). Les cliniciens doivent informer le laboratoire de toute suspicion d'infection à la Covid-19 ne doivent pas utiliser de pneumatique.

2- Étape analytique :

a- Biologie moléculaire : RT-PCR :

A l'aide de la biologie moléculaire, le virus a été identifié pour la première fois par des chercheurs chinois, son génome a été séquencé et le génome viral est devenu accessible au public. Depuis, deux protocoles ont été proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération [30]. Au Maroc, comme dans d'autres parties du monde, la détection qualitative de l'ARN viral est réalisée à l'aide de la technique de référence RT-PCR. Dans une étude portant sur 1 070 prélèvements provenant de 205 patients infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic reposait sur un signe clinique évocateur et une radiologie caractéristique permettant de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Il se fait par appariement des signes. Dans cette étude, l'échantillon le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi des crachats (72 %), du nasopharynx (63 %) et de l'écouvillonnage oropharyngé (32 %). Cependant ce dernier échantillon doit être répété pour réduire le pourcentage de résultats faussement négatifs [31]. Des études ont montré la présence de virus dans les matières fécales, le sang et les urines, mais leur sensibilité reste faible (< 50 %) [32]. Une étude chinoise rétrospective portant sur 1 014 patients atteints de Covid-19 visait à comparer la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR et de la radiographie du thorax, avec une sensibilité de 97 % et 25 %. La spécificité a été comparée à une sensibilité de 65 %. 83% de spécificité de RT-PCR [33].

b- Les tests antigéniques :

Les tests de détection d'antigènes viraux se font sur les prélèvements nasopharyngés. La plupart des tests proposés sur le marché sont immuno-chromatographiques. C'est une méthode rapide peu coûteuse, simple d'utilisation et ne nécessitant pas un personnel spécialisé. Cependant étant donné la nature du prélèvement analysé, ces tests doivent être réalisés dans un laboratoire LSB2.

Ils pourraient être intéressants pour le dépistage en masse ou les situations d'urgence : si le test revient positif, on pourrait ne pas continuer par une RT-PCR, vu le taux de spécificité. Par contre, si le test revient négatif on devrait continuer par une RT-PCR, vu le taux relativement bas de la sensibilité et de réactions croisées.

Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements de voies respiratoires basses. Les tests antigéniques qui permettent la détection de protéines spécifiques du Sars-Cov-2

Les indications de tests rapides (TROD, autotest) seront définies dans un prochain rapport de HAS. On attend davantage de données (performances, utilisation opérationnelle) sur les TDR de détection de l'antigène de SARS-CoV-2.

c- Les tests sérologiques et cinétiques des AC

La détection des IgM et/ou d'IgG est optimale chez les patients à partir du 15^{ème} jour de l'infection. En cas de symptômes modérés, 50% des patients COVID-19 présentent une séroconversion entre J7 et J11 après le début des symptômes. Dans les formes sévères, les anticorps sont détectés 5 à 6 jours après les premiers symptômes avec une activité neutralisante à partir de J7 et J14. La réponse immunitaire serait plus importante chez les patients âgés de 40 ans et plus (HAS Mai 2020).

Après la première phase aigüe, la sérologie constituera une seconde approche pour le diagnostic de COVID-19 grâce à la détection IgG, IgM ou IgA dans le sérum ou le sang complet.

Plusieurs types de tests sont commercialisés et proposés aux laboratoires. Selon les tests, les antigènes viraux ciblés comprennent :

- Lysat de virus
- Protéines recombinantes
 - Protéine N (nucleocapside),
 - Protéine S (Spike)
 - S1, (receptor binding domain) RBD

d- Les autres signes biologiques

L'apparition des signes cliniques s'accompagne d'une perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une polynucléose neutrophile et une lymphopénie CD4 et CD8. L'anémie et la thrombopénie sont rares [34]. L'élévation de la CRP est observée dans 60,7 à 85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L). Le bilan biochimique révèle une hypo albuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines [35]. La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques [37]. La fonction rénale est souvent conservée. L'hyper urémie est associée à un pronostic péjoratif.

Le bilan de l'hémostase peut également être perturbé, notamment un TP diminué (94 %) et des D-dimères augmentés (23,3 % à 46,4 %), ce qui pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [36]. Les marqueurs de l'inflammation sont également élevés, notamment IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) [37].

VI- Prise en charge et traitement :

1- Facteurs de mauvais pronostic

- hyperthermie > 40 °C.
- dyspnée > à 24 cycles/min.
- saturation en oxygène < 90 % en air ambiant ou oxygène requérence > 3 L/mn*
- pression d'oxygène < 70 mm Hg sur gaz du sang artériel.
- Pression artérielle systolique < 100 mm Hg.
- Troubles de conscience.
- scanner thoracique Anomalies avec des bilatérales.
les besoins en oxygène augmentent pour le maintien d'une SpO2 > 95 %.

2- accompagnement médicamenteux :

❖ à l'hôpital :

Traitements :

- antalgique/antipyrétique type Perfalgan à la dose de 60 mg/kg/jour.
- Une couverture antibiotique des surinfections bactériennes en fonction des cas.
- Oxygénothérapie pour maintenir une saturation ≥ 94 %.
- Un anticoagulant parentéral à titre préventif chez les patients alités est conseillé en fonction des cas.

Protection :

Chaque patient présentant des symptômes évoquant une COVID-19 et les cas confirmés COVID 19 doivent être munit de :

Un masque de soin face à face à l'entrée de l'établissement. Chambre individuelle avec porte fermée pour hospitalisation.

Soignant :

- Prophylaxie contre les gouttelettes (masque chirurgical) si un cas possible ou confirmée. Utiliser plutôt le protecteur FFP2 uniquement lors de soins invasifs et d'investigation (bronchoscopie, intubation-extubation, trachéotomie chez les patients trachéotomisés, drainage bronchique par un kinésithérapeute).

❖ Prise en charge hors hôpital

- Jusqu'à présent, le traitement est essentiellement symptomatique : repos, hydratation, paracétamol, décongestion nasopharyngée par un sérum salé.
- Il existe un risque de dégradation entre le 7ème et le 10ème jour, donc un protocole de suivi doit être mis en place. Pour cela, des plateformes numériques existent pour faciliter le suivi en créant des liens entre les patients et les acteurs de santé.

*Deuxième partie :
les échanges
thérapeutiques
de plasma (TPE)*

I- Techniques de séparation plasmatique

1- Historique

En 1913, les échanges plasmatiques (EP) ont été proposés pour la première fois en thérapie par J-J ABEL sous le terme de plasmaphérèse, et a été utilisée chez des chiens urémiques dès 1914 [39]. Le premier appareil séparateur de cellules est fabriqué par Edwin Cohn en 1956, et la première application thérapeutique des échanges plasmatiques chez l'homme est réalisée en 1960 dans le traitement de la maladie de Waldenström avec hyperviscosité compliquée de cécité bilatérale par atteinte rétinienne ; avec une efficacité reconnue pour les petits volumes échangés.

En 1976, Lockwood publie la première série d'échanges plasmatiques chez des patients atteints de syndrome de Goodpasture, traités par EP et montrant une bonne évolution clinique et diminution voire négativation des anticorps anti-membrane basale glomérulaire [42].

En 1980, l'EP a été indiquée chez des patients de réanimation pour le traitement de polyradiculonévrites aiguës et myasthénie évoluée. L'American Society for Apheresis a été créé émettant ainsi les premières recommandations sur la pratique en 2005.

Des 1991, 189 000 séances d'échange plasmatique a été recensée par an dans le monde.

En 2004, le registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémaphérèse (SFH) a colligé 10 703 séances d'EP pour des indications différentes [43].

En général, l'hémaphérèse thérapeutique s'est développée à la fin des années 1970. De nombreux protocoles ont permis de préciser les différentes indications et techniques. Au fil du temps, des améliorations techniques régulières ont permis une évolution au niveau du rendement, de l'automatisation et de la sécurité des patients. [43].

2- Techniques de séparation de plasma

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle qui permet de soustraire les macromolécules pathogènes à partir du sang. Le plasma obtenu peut être enlevé et remplacé par du plasma frais congelé ou par l'albumine à 5%, c'est la plasmaphérèse non fractionnée [44].

Les macromolécules nocives avec une masse moléculaire $> 15 - 50$ kDa sont les molécules concernées par la Plasmaphérèse. Dans les années soixante, des méthodes ont été développées afin de viser la macromolécule impliquée dans la physiopathologie de la maladie causale: c'est la plasmaphérèse fractionnée [45].

La séparation peut se faire de deux méthodes : la centrifugation et la filtration par des filtres hautement perméables. La technique la plus ancienne est la centrifugation ; utilisée actuellement pour séparer les différents composants du sang [46].

Ses indications principales sont les pathologies neurologiques, rénales, hématologiques, les maladies systémiques; les bénéfices et les risques de la plasmaphérèse intéressent donc de nombreux médecins.

a- La séparation par centrifugation :

En principe, le sang complet est introduit dans une centrifugeuse qui tourne à haute vitesse et sépare les cellules sanguines du plasma, en fonction de leur poids moléculaire. L'inconvénient de cette technique est l'hémolyse et la perte jusqu'à 50% de plaquettes à cause de la force centrifuge. Il existe deux types de centrifugeuse :

i- Séparateurs à flux continu :

Les premiers utilisés, ils fonctionnent en mode automatique, contrôlent les débits

d'extraction et de réinjection et l'administration de l'anticoagulant. Le volume du circuit extracorporel est faible (170 à 350 ml) ; pouvant être rempli par un soluté physiologique ou un dérivé sanguin. Chaque fraction sanguine peut être prélevée ou rendue au malade.

Le produit de substitution est injecté au patient par des pompes péristaltiques à débit réglable (Fig. 3). Deux accès veineux de bon calibre sont nécessaires. Tout le processus (séparation plasmatique - réinjection des éléments figurés du sang) se fait en continu. La vitesse de centrifugation est réglable (400 à 5000 tours/min) à l'origine d'une force de gravité maximale de 1000 G tours/min (Fig. 4), un débit sanguin nécessaire au minimum de 40 ml/min.

Ce système est caractérisé par une bonne tolérance hémodynamique et l'importance du volume de plasma échangé par unité de temps [46] ; permettant un nombre limité de séances.

Ce système est pourvu d'une unité centrale informatisée qui analyse en permanence les informations issues des capteurs : gradient, pression absolue, détecteurs d'air, pesons, système optique.

En outre, l'appareillage est lourd, ne pouvant pas être déplacé au lit du malade facilement, nécessite un délai au moins de 30 minutes pour la mise en œuvre. [47].

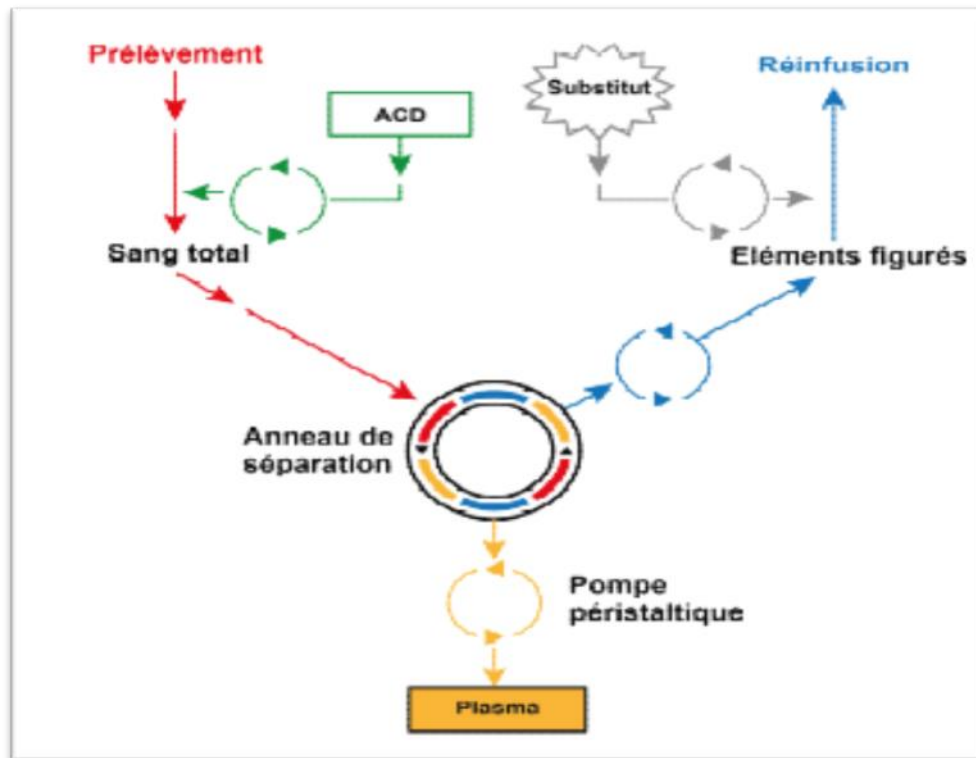


Figure 3 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.

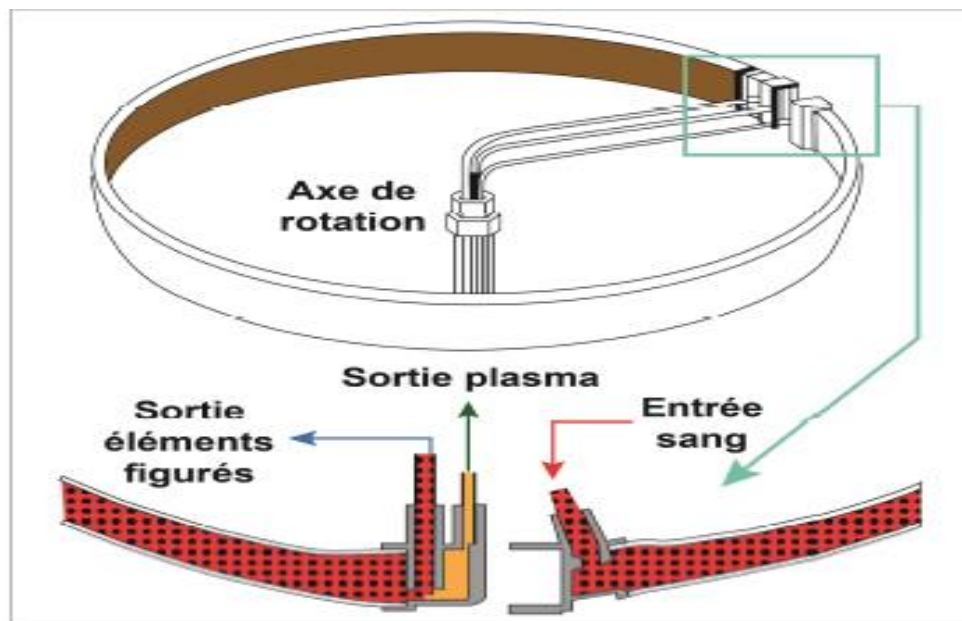


Figure 4 : Anneau de centrifugation continue à phase simple

[Appareil Cobe Spectra™]

ii- Séparateurs à flux discontinu

Il s'agit de la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de manière séquentielle.

Le débit de pompe de circulation extracorporelle dirige le sang total vers un bol de centrifugation suivant des cycles répétitifs (Fig.5), comportant chacun 3 phases :

- phase 1 : remplissage, séparation du plasma à partir du sang total
- phase 2 : extraction du plasma par regorgement du bol
- phase 3 : restitution des éléments figurés au niveau de la circulation.

Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 800 ml selon l'hématocrite de départ. [70].

Le débit de la pompe de circulation extracorporelle, idéalement de 100 ml/min, dirige le sang total vers le bol de centrifugation en raison de 1400 à 4800 tr/min. La force de gravité peut aller jusqu'à 1300 G à rotation maximale (Fig. 6).

Cette technique présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, sa mise en œuvre est très rapide (5 à 10 min), le séparateur est déplaçable facilement au lit du malade. Cependant, elle est moins adaptée à l'échange en raison de l'importance du volume extracorporel, de 400 à 800 ml, 20 % plus que les autres méthodes, chose mal tolérée au point de vue hémodynamique. Egalement, elle nécessite plus de temps pour l'extraction plasmatique. [70].

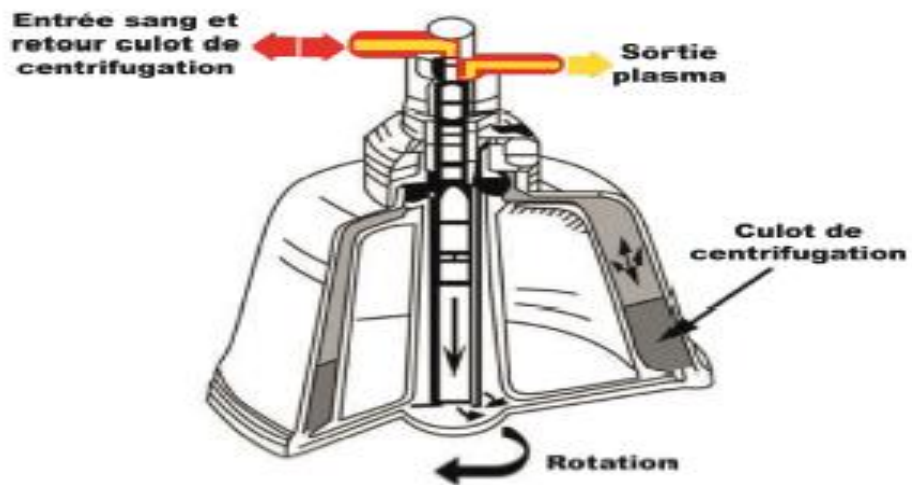


Figure 5 : Bol de centrifugation à flux discontinu

(Appareil Haemonetics TM CTS HMIMV)

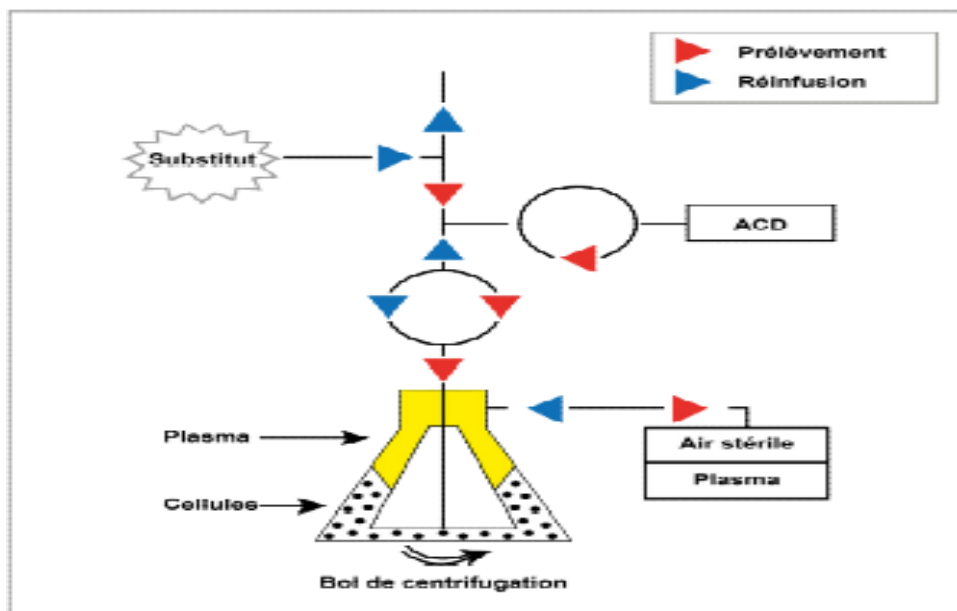


Figure 6 : Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu.

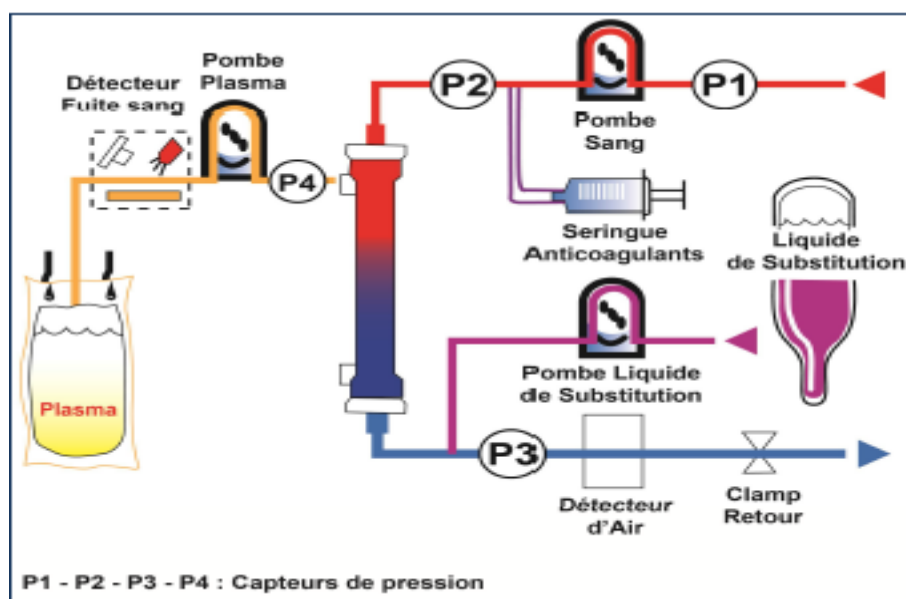
a- Séparateurs par filtration

Depuis 1978, des filtres à haute perméabilité disponibles. Ils sont perméables pour toutes les protéines, dont l'albumine, et permettent de séparer le plasma des cellules sanguines. Cette technique a été réalisée jusqu'à la fin des années 1990 par adaptation d'un filtre pour la séparation plasmatique sur des dialyseurs à deux pompes: une d'accès et autre de restitution. (Fig.7). Dès les années 2000, ont été développés des moniteurs hybrides avec des programmes d'hémodialyse et d'échange plasmatique, permettant une synchronisation du débit de filtration du plasma avec le débit du volume extrait.

A l'opposé de la centrifugation, la séparation par filtre nécessite un volume extracorporel faible (80 ml en moyenne), un gros cathéter dans une veine centrale est en général nécessaire.

Les membranes utilisées sont des cartouches à fibres creuses ou des membranes planes de 0,24 à 2 m² de surface, de diamètre compris entre 0.2 et 0.8 µm, ce qui permet de retirer tout le contenu du plasma contrairement à l'hémodialyse où seules les molécules de petit et de moyen poids moléculaires (jusqu'à 15 kDa) sont retirées. [47]. La pression transmembranaire est surveillée de façon continu, toute augmentation peut entraîner une rupture de la membrane, par conséquence, contamination du plasma par les éléments figurés. Pour avoir un débit de plasma filtré de 10 ml/min, il est recommandé de travailler sous une pression transmembranaire de 70 mmHg et un débit sanguin entre 40 et 100 ml/min. l'héparine sodique ou l'héparine de bas poids moléculaire sont recommandé. L'épuration de substances plasmatiques en filtration dépend de plusieurs paramètres, certains sont liés au filtre (nature de la membrane) , **d'autres** liés à la surface de filtration, au taux d'hématocrite, au débit de perfusion, au niveau et de la stabilité de la pression transmembranaire (au-dessous de 70 mmHg), à durée de la manipulation ...[48 ,49,50]. Une séparation adéquate nécessite des débits importants (100 à 150 ml/min), ce qui explique le recours aux voies veineuses centrales. [51]

Le coût élevé du matériel à usage unique fait que cette technique est plus onéreuse que la centrifugation [70].



i- Séparateurs avec traitement du plasma

Après la séparation plasmatique, commence l'étape de traitement du plasma. Nombreuses méthodes décrites, la double filtration (cascade), l'immuno-adsorption, ainsi que l'affinité chimique... [52].

Deux conditions sont indispensables pour l'application de cette technique : l'identification parfaite du facteur pathogène et la certitude de la possibilité de son élimination (par un moyen physique, chimique ou immunologique). [40].

ii- La technique d'extraction par double filtration « cascade »

Le plasma filtré est conduit à travers un deuxième filtre où l'on sépare les molécules en fonction de leur poids moléculaire. Pour pouvoir séparer les éléments, il est essentiel que le poids de la molécule nocive soit au moins dix fois plus haut que l'albumine, pour permettre le passage de l'albumine et retenir les protéines de haut poids moléculaire. Après filtration le plasma passe dans la colonne puis il est réinjecté au patient. Ce système de traitement du plasma ne nécessite pas de liquide de substitution (Fig. 9).

La séparation dans le deuxième filtre de la molécule pathogène du plasma peut être obtenue par des méthodes chimiques (par ex, par un mélange d'héparine à pH bas, ce qui permet au cholestérol de précipiter avec l'héparine dans le filtre) ; ou par des méthodes physiques (la cryofiltration qui entraîne une précipitation des cryoglobulines)

Les indications de cette technique résident surtout dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale et de la maladie de Waldenström.

La réalisation de cette technique impose la connaissance préalable du poids moléculaire des facteurs pathologiques que l'on procède à épurer et la réalisation d'un deuxième filtre. L'efficacité d'un tel système peut être diminuée même en cours d'une séance surtout en cas de colmatage des filtres [53].

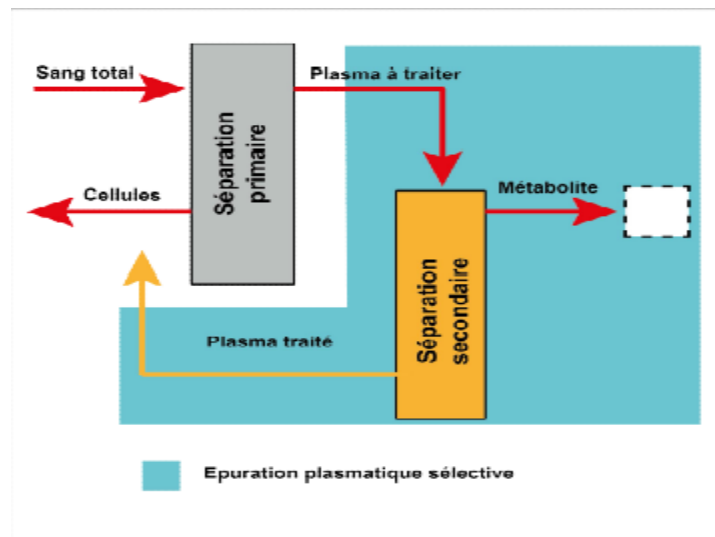


Figure 8 : Circuit des échanges plasmatiques sélectifs

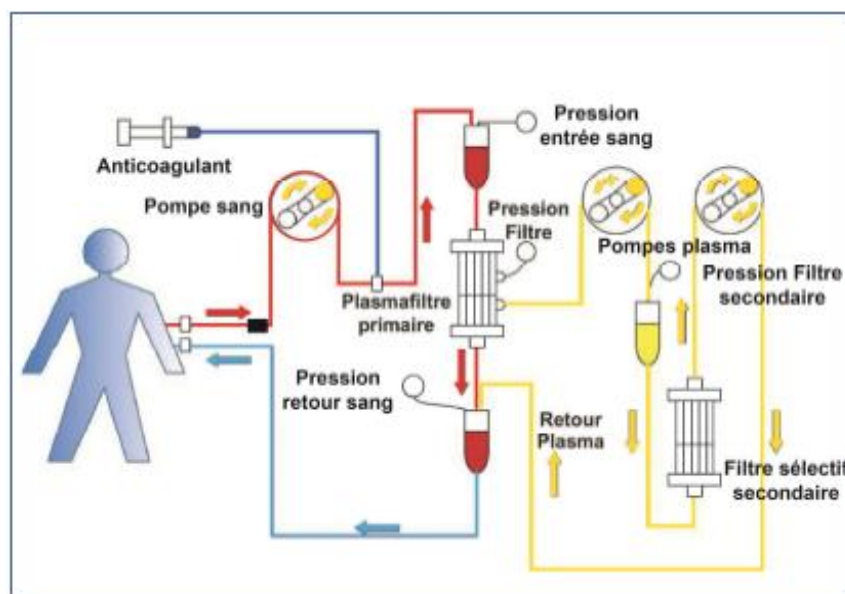


Figure 9 : Représentation schématique de la technique en cascade

b- Le Système d'immuno-adsorption

Ce système est formé de colonnes de chromatographie d'adsorption, sur lesquelles les molécules à purifier sont adsorbées de façon spécifique et réversible, le ligand lui-même immobilisé sur un support insoluble qui est la matrice.

- Soit par liaison sélective, permettent la rétention d'une famille de molécules par des liaisons covalentes.
- Soit par liaison spécifique, permettant la rétention d'un seul type de molécules par la réaction Ag-AC.

Les matrices utilisées sont le plus souvent le sépharose CL4B, la silice, le polyvinyle alcool et le polystyrène. Le ligand peut être soit la protéine A du staphylocoque possédant une affinité importante pour les IgG et les complexes immuns, soit des anticorps de mouton anti-IgG ou anti-LDL-cholestérol.

Un moniteur spécifique pilote les deux colonnes, alternativement régénérées pendant et en fin de la procédure. Ces colonnes sont très satisfaisants en matière de biocompatibilité, et sont réutilisables plusieurs fois chez le même malade, ce qui réduit de façon remarquable le coût d'investissement [40].

a- Le système d'adsorption chimique

- C'est une variante de la filtration en cascade. Ce système est basé sur le principe de colonnes d'affinité, faites de substances ayant des affinités particulières pour des molécules différentes, ils sont donc non sélectifs. Dans cette technique, le deuxième filtre est recouvert d'un ligand qui a la propriété de se coupler à la macromolécule concernée.
- Les deux gels utilisés en France sont à la base de sulfate de dextran de PM 5000 Da fixé sur des billes de cellulose, et d'acide acrylamide fixé sur des particules de silice.
- Le système DALI (direct adsorption of lipoprotéines) ; technique décrite par Bosch en 1993, permet l'extraction de lipoprotéines athérogènes à partir du sang

total sans séparation plasmatique antérieure. Le mécanisme de fixation des LDL est basé sur l'interaction entre des charges positives des lipoprotéines ApoB et des charges négatives du sulfate de dextran. La vitesse moyenne de la pompe sang varie de 50 à 60 ml/min, cette affinité entre le dextran-sulfate et le LDL est exploitée pour le traitement des hypercholestérolémies familiales [53].

Cette technique est utilisable sur du sang total, et ne nécessite pas un système de régénération [40].

Toutes les techniques décrites ci-dessus exigent une anticoagulation afin de prévenir la coagulation du circuit extracorporel. L'anticoagulant le plus utilisé est l'héparine en une dose entre 2000-5000 U en bolus, suivie de 300-1200 U/heure comme dose d'entretien. En cas de risque hémorragique sévère, une anticoagulation séquentielle du circuit par du citrate est utilisée avec administration du calcium afin de contrer l'hypocalcémie induite par le citrate.[40-53]

II- Le déroulement d'une séance d'échange plasmatique :

Généralement, le traitement se fait en plusieurs séances. Chaque opération dure environ 120 min. Au cours de l'élimination des produits nocifs du sang du patient, il faut éviter le renouvellement de ces substances par une mise en œuvre d'une prophylaxie efficace [54]. Le nombre et la fréquence des séances dépendent de la pathologie en cause et son évolution, ainsi que du métabolisme des substances à éliminer.

1- Circuit extracorporel (CEC)

Un circuit extracorporel est mis en place pour l'épuration plasmatique [55], il est formé par :

- un kit stérile, apyrogène à usage unique,

- un volume extracorporel de 250 à 500 ml, obligatoire pour le démarrage du circuit,
- un temps d'amorçage au début de l'opération et un temps de restitution à la fin [56].

2- Bilan pré-échange plasmatique :

Ce bilan regroupe :

- Un examen clinique complet afin d'éliminer toute maladie cardiovasculaire et/ou respiratoire : bilan cardiovasculaire ; ECG ; radiographie des poumons.
- un bilan biologique pour dépister les troubles d'hémostase, hydro-électrolytique, contre-indiquant tout échange.

Les contre-indications formelles sont :

- Instabilité hémodynamique, accident vasculaire cérébral récent, coronaropathie instable.
- Infections et trouble de l'hémostase.

En l'absence d'incidents indésirables au cours de l'échange, un bilan post-échange n'est pas fait de façon systématique.

Le calcul de la masse plasmatique à échanger est représenté par la formule suivante :

$$\text{Masse plasmatique à échanger (en ml)} = (1 - \text{le taux d'HTE (en \%)}) \times 70 \text{ (ml)} \times \text{Poids (kg)}$$

La masse plasmatique correspond à environ 45 ml/kg soit 3 litres pour un malade de 70 kg. Ce calcul est réalisé par les appareils de centrifugation à flux continu paramétrables.

Pour une masse plasmatique, il faut éliminer 60% des immunoglobulines (Ig), et

pour une masse et demi ,70% d'immunoglobulines sont retirées [57].

Les séances d'échanges plasmatiques sont réalisées à un intervalle de 48 heures.

Le choix de technique des EP dépend de plusieurs paramètres ; la substance à épurer, son métabolisme... Certains anticorps sont faciles à épurer, ne nécessitant que quelques séances, associés ou non à un traitement immunosuppresseur, et d'autres, très difficiles à épurer (ex : anticorps anti-membrane basale glomérulaire du Sd de Goodpasture), imposant plusieurs séances d'EP quotidiennement avec traitement immunosuppresseurs.

3- Accès vasculaire :

La ponction des vaisseaux est réalisée dans des conditions d'asepsie strictes par des cathéters courts ou aiguilles à ailettes. Un vaisseau de bon calibre avec un bon accès est nécessaire, il conditionne la durée de la procédure en centrifugation et sa qualité en filtration. Si non un recours à une voie veineuse centrale est recommandé. Rarement, des fistules artério-veineuses sont réalisées dans des indications chroniques. [47]

a- Voies veineuses périphériques

L'abord vasculaire périphérique doit être privilégié dans la mesure du possible, dans la condition d'assurer un débit constant (supérieur ou égal à 40 ml/min) et de bonne qualité. De préférence, des mini cathéters de calibre gauge 14, sont introduits dans une grosse veine anté-cubitale ou au pli du coude, tout en évitant au maximum toute complications septique, hémorragique ou thrombotique.

b- Voies veineuses centrales

N'est de recours qu'en cas d'impossibilité de réaliser un abord périphérique. Elle utilise un cathéter en silicone (30 cm de long) contenant deux lumières cylindriques concentriques, le même que celui utilisé dans l'hémodialyse aigue. Ce cathéter est implanté par voie transcutanée, avec asepsie chirurgicale.

La lumière artérielle, ou d'accès, s'ouvre latéralement 25 cm en amont de la lumière distale veineuse ou de retour, permettant la diminution de la re-circulation du liquide ré-injecté.

Les principales voies veineuses utilisables sont :

- les veines jugulaires (internes et axillaires)
- les veines sous-clavières
- la veine fémorale permettant des débits de prélèvement et de réinjection importants, de ce fait réservée à l'urgence. elle présente un risque plus important d'infection et d'accidents thrombo-emboliques.

Le cathéter des veines jugulaires et axillaires peut être conservé plusieurs jours si entretenu parfaitement.

c- Shunt et fistule artério-veineuse

Ces deux abords sont indiqués dans des maladies chroniques chez des patients avec capital veineux médiocre comme dans les maladies métaboliques congénitales.

Le shunt permet une utilisation immédiate mais présente un risque élevé d'infections et de thromboses imposant des soins minutieux.

La fistule nécessite un délai de 3 à 4 semaines avant de commencer les séances et impose une mise en route d'un traitement anticoagulant momentané [70].

4- Anticoagulation du circuit extracorporel

- 5- Les produits les plus utilisées sont les solutions de citrate ACD. Le rapport ACD/sang total doit être supérieur ou égal à 1/10 pour obtenir une anticoagulation efficace, en chélatant le calcium ionisé et en inhibant l'agrégation plaquettaire.
- 6- Les deux tiers du produit anticoagulant sont éliminés dans le plasma prélevé au cours de la séance de plasmaphérèse, alors que le tiers restant est réinjecté au

patient avec les éléments figurés afin d'éviter des troubles d'hémostase.

- 7- L'anticoagulation doit être efficace et sans risque pour le malade. Les risques les plus fréquents sont la baisse du calcium ionisé circulant et la surcharge en citrate [70].
- 8- L'héparine est moins utilisée car nécessite une surveillance régulière du bilan d'hémostase.

9- *Le choix de l'anticoagulant varie selon la technique utilisée :*

- 10- - En cas de filtration, l'héparine seule ou associée à l'ACD-A. la dose n'est pas bien définie. C'est donc aux techniciens responsables de l'acte de moduler les doses en fonction de l'aspect des lignes de circulation extracorporelle. Après un rinçage abondant du plasma filtré, une purge soigneuse est réalisée par un sérum salé isotonique avec 25U/ml d'héparine. Ce liquide hépariné est laissé en stase pendant 30 minutes. Avant l'échange plasmatique, une injection d'héparine en IV est faite. L'hypocoagulabilité est maintenue tout au long de l'épuration par injection continue à la SAP d'environ 2000 à 3000 U/h.
- 11-- En cas de centrifugation, l'ACD-A seul est préconisé, utilisé à une dose limitée chez l'insuffisant hépato-cellulaire. Il est utilisé en perfusion continue à un débit moyen de 1/12 du débit de sang. Les machines actuelles paramétrables corrigent automatiquement le débit du citrate en fonction du débit de sang. [70].

5- Substituts de plasma

Les substituts peuvent être divisés en deux catégories : Les produits artificiels et les produits naturels dérivés du sang. Les solutés de remplacement du plasma ont un pouvoir d'expansion volumique soutenu, une sécurité infectieuse, un prix raisonnable et une action non délétère sur l'hémostase. (Tableau I)

Les échanges plasmatiques doivent être réalisés dans des conditions de normo-volémie. [70].

a- Produits artificiels

Ce sont les cristalloïdes, les colloïdes et les hydroxyéthylamidons (HEA), peu coûteux et disponibles.

i- Cristalloïdes

Ils présentent les avantages d'innocuité, la disponibilité et le faible prix. En revanche, leur pouvoir oncotique nul avec une déplétion protéique représente un inconvénient [47]. Le produit le plus utilisé est le Ringer lactate vu sa tolérance parfaite. Cependant, sa demi-vie est très courte en intra vasculaire (20 min), ne couvrant pas toute la durée de la manipulation, administrée en quantité limitée au début de l'échange et permet de ramener la concentration des solutions d'albumine de 20 % à 4 ou 5%.

ii- Colloïdes

Ce sont des solutions polydispersées. Leur pouvoir oncotique est égal ou supérieur à celui du plasma, leur demi-vie varie de 4 à 8 h ; compatible avec la durée des échanges.

Les gélâtines fluides sont peu utilisées car présentent un risque élevé de choc anaphylactique. Les dextrans ont été utilisés avant la mise à disposition des dérivés d'amidon.

iii- Hydroxyéthylamidons

Extraits de maïs riche en amylopectine (95%) ; ce sont des polysaccharides naturels modifiés. Leur effet d'expansion volumique est identique à celui de l'albumine. Leur tolérance est bonne et leur demi-vie intravasculaire permet d'assurer toute la durée de la manipulation [59]. Ils sont utilisés en début d'échange avant l'introduction de la solution d'albumine.

Il existe deux grandes classes d'HEA:

- les HEA de haut poids moléculaire : leur durée d'action est prolongée et ils ont un retentissement sur l'hémostase.
- Les HEA de poids moléculaire moyen : Ils exercent un pouvoir d'expansion volémique initial au moins égal à celui de l'albumine.

b- Dérivés du sang

ii- Albumine humaine à 4 %

Protéine fabriquée par le foie, mais également apportée par certains aliments, notamment le lait et l'œuf, c'est la protéine circulante la plus importante de l'organisme et la principale protéine de transport dans le sang. Elle représente 60 à 80 % de la pression oncotique totale plasmatique, assurant le maintien de la volémie et de la pression oncotique.

L'albumine à 4 % en substitut unique utilisée pour 60 % des EP en 1985 ne représentait plus que 19,4 % en 1997. Il est généralement recommandé d'utiliser l'albumine 4 % pour un minimum de 50 % dans la composition des substituts. Elle est diluée dans du Ringer lactate à 4%, ce qui lui confère un pouvoir oncotique identique à celui du plasma et permet un remplacement volume pour volume.

Le stock d'albumine échangeable représente 5 g/kg, dont un tiers est présent dans le secteur vasculaire et deux tiers dans le secteur interstitiel.

Les préparations commerciales des molécules d'albumine sont dépourvues de calcium ionisé ; d'où le risque d'hypocalcémie lors de leur injection in vivo [40].

L'albumine ne transmet pas les maladies infectieuses, sa tolérance est variable selon les lots [62]. Des effets secondaires ont été décrits, comme l'hypotension et l'inconvénient majeur de l'albumine réside dans son coût assez cher [60].

iii- Plasma frais congelé (PFC) :

Il est obtenu soit par centrifugation d'une unité de sang total ou par technique d'aphérèse. Pour préserver la fonctionnalité des facteurs de coagulation, le plasma doit être congelé dans les 6 heures qui suivent le prélèvement, toujours tenir en compte la présence de citrate non complexé au calcium dans la préparation. L'utilisation du plasma frais congelé n'est justifiée que dans des indications thérapeutiques particulières (PTT, SHU). [61].

Les complications de l'utilisation du plasma sont l'oedème pulmonaire lésionnel, de rares réactions anaphylactoïdes et des complications immunologiques (Liée à l'injection passive d'anticorps de spécificité anti-HLA ou spécifiques du granulocyte) [40].

c- Les caractéristiques des solutés de substitution

Il n'existe pas de soluté de substitution parfait, atoxique, peu onéreux, non immunogène permettant d'assurer un bon remplissage pendant une durée suffisante, de maintenir une protidémie correcte, et disponible [64].

Étant donné le risque connu de transmission virale par le plasma frais congelé, l'application à ce produit sanguin labile, d'un des

Il existe trois procédés pour minimiser les risques de transmission virale par le plasma: plasma frais congelé, plasma frais solidarisé, et PVA [63 : 64].

d- Le choix du produit de substitution

Le soluté de remplissage idéal n'existe pas. Ses caractéristiques sont : l'efficacité en terme de remplissage vasculaire, la maintenance d'une albuminémie correcte, une bonne tolérance et sécurité infectieuse, la facilité d'emploi, et l'accessibilité du prix.

Lorsque l'on rapproche ces conditions du profil à notre disposition, on constate

qu'aucun d'entre eux ne répond à l'ensemble des critères.

Pour parvenir au produit idéal, seule une association des différents colloïdes peut être envisagée. Cette association diminue les risques d'hypovolémie, d'intolérance, de manifestations d'hypocalcémie par rapport à l'utilisation de la seule albumine. Cette association entraîne une expansion volumique supérieure à celle du plasma seule pendant la perfusion d'hydroxyéthylamidon ; qui induisant parfois des accidents de surcharge volumique chez les patients à risque. Dans ces situations, il faut diluer l'HEA à 3 % avec du sérum physiologique, ou de réduire la balance des fluides [65]. L'association Albumine / hydroxyéthylamidon est la meilleure méthode de substitution lors des échanges plasmatiques selon les données du registre français des échanges plasmatiques [65].

Lors d'un échange plasmatique comportant une extraction de 4l de plasma, sa compensation doit être réalisée par des HEA.

Cette stratégie a deux avantages :

- l'HEA utilisé au début est épuré au cours de l'échange.
- les HEA exercent une expansion volumique maximale 2 à 3 heures après la fin de la perfusion.

La substitution du plasma extrait par les HEA pour 50% du volume extrait induit une baisse du taux d'albumine sanguine tolérable, même lors de la répétition des séances [66, 67,68]. Entre ces séances d'échanges plasmatiques, espacés de 48h, l'albumine sanguine remonte d'environ 3g/l, du fait de la mobilisation de sa mobilisation de l'interstitium et de sa mise en circulation par les vaisseaux lymphatiques [66,68].

La compensation ne doit pas comporter de PFC, sauf en cas de risque hémorragique ou indication particulière à l'instar du Sd de Moschcowitz [69]

III- Mode d'action et effets des échanges plasmatiques

1- Mode d'action

L'échange plasmatique permet d'apurer le sang, en éliminant des agents toxiques présents dans le plasma et en réduisant 60% à peu près des concentrations des protéines du complément. Elle permet également l'apport d'une substance manquante dans de rares indications

Cette épuration dépend du volume de plasma traité, du nombre de séances, du rythme et de la cinétique des substances à épurer.

Les EP améliorent la capacité d'épuration des phagocytes mononucléés, donc augmentent les complexes immuns.

Des effets indirects liés aux techniques sont observés, à titre d'exemple, l'effet bénéfique de la déplétion en facteurs de coagulation ; dans certaines maladies inflammatoires où il existe une CIVD locale et une diminution du taux de complément [71].

2- Effets des échanges plasmatiques

Ils dépendent le plus souvent du volume prélevé. C'est l'effet de soustraction.

On distingue les effets immédiats, les effets à moyen terme et les effets retardés.

a- Effets immédiats

Les effets immédiats peuvent s'apprécier sur le niveau de soustraction des métabolites, de molécules ou de toxiques.

Cet effet sera jugé sur les signes cliniques et/ou les signes biologiques dans la mesure où la substance est facilement dosable.

Parmi ces effets immédiats, on peut distinguer :

- Une épuration de substances nocives circulantes.

- Et/ou une amélioration des constantes rhéologiques vasculaires.

La courbe représentée sur la figure 8 montre le pourcentage de la substance épurée ou coefficient d'épuration C , en fonction du nombre de masses plasmatiques traitées N .

Ce modèle simplifié, reflète l'effet immédiat des échanges plasmatiques sur les protéines plasmatiques. Il ne tient pas compte leur répartition intra et extravasculaire, ni de leur vitesse de diffusion [72,73,74].

L'aspect de la courbe justifie le recours en pratique à retirer l'équivalent d'une ou 2 masses plasmatiques ; au-delà le bénéfice devient faible par rapport aux volumes à soustraire (figure 10).

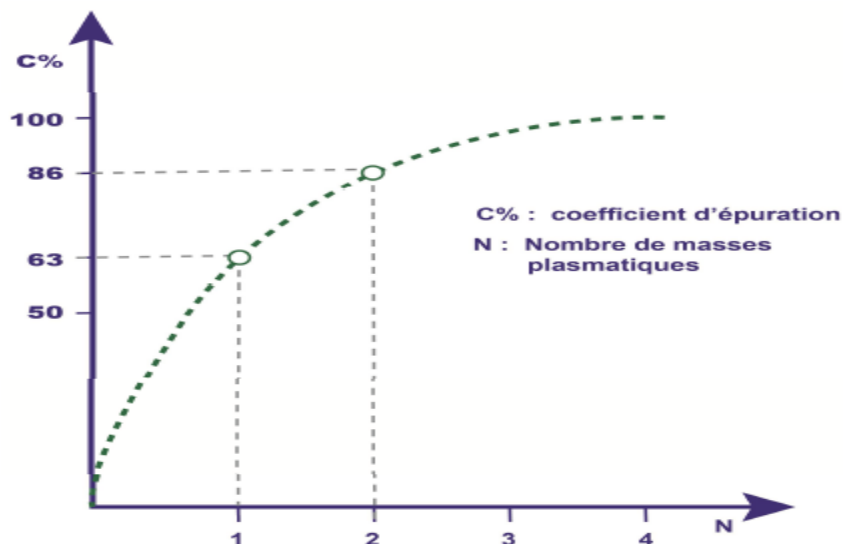


Figure 10 : Epuration plasmatique en fonction du volume prélevé

i- Effets des échanges plasmatiques sur les protéines plasmatiques

Seules les modifications concernant les immunoglobulines, les facteurs du complément et les protéines coagulantes ont été bien étudiées dans les études faites et qui ont comme solution de remplacement le plasma seul, sans traitement associé qui pourrait intervenir dans la synthèse de ces protéines. A partir de ces données, par

rapport l'EP par centrifugation, on peut faire les constatations suivantes :

- dans l'immédiat, la chute des différentes protéines dépend du volume de l'échange, 70 % après une épuration d'une masse et 90 % après deux masses plasmatiques. Il s'avère qu'au-delà environ de 4 litres de plasma épuré chez l'adulte, la poursuite de l'EP n'a pas un grand effet. Aussi, après la première épuration, le taux de facteur VIII variait peu alors qu'il diminue proportionnellement aux autres protéines coagulantes après les épurations ultérieures, suggérant l'existence d'un secteur de réserve. Les IgG myélomateuses et les IgG normales réagissent aux EP de la même façon.

- Dans un deuxième temps, la remontée du taux des différentes protéines varie en fonction de leurs différents secteurs vasculaires, également de leur taux de synthèse et catabolisme. L'équilibre de synthèse entre certains facteurs pourrait être à l'origine de complications, surtout de thromboses. Après un certain nombre de séances d'EP, on obtient des chutes cumulatives aboutissant à des déplétions de l'ordre de 90 %. Ce phénomène peut être bénéfique (fibrinogène et les facteurs du complément), *comme il peut* être néfaste dans le cas de déficit en immunoglobulines qu'il convient de compenser en fin d'échanges par l'injection de gammaglobulines en intraveineux.

ii- Déplétions diverses

Une chute importante du taux de l'acétylcholinestérase en fin d'épuration avec de l'albumine a été fréquemment rapporté. Par conséquent, il existerait un risque de surcharge en suxaméthonium en cas d'anesthésie générale dans les trois jours suivant l'échange [75].

b- Effets à moyen terme

Dans les maladies dysimmunitaires, les échanges plasmatiques pourraient dénaturer le système des phagocytes mononuclées, augmentant ainsi la clairance des immunoglobulines et des complexes immuns circulants, et l'épuration de ces anticorps, peut sensibiliser leurs cellules productrices à l'action des médicaments immuno-suppresseurs [56].

c- Effets retardés

Outre les effets immédiats, les échanges plasmatiques ont des effets retardés plus complexes sur la réponse immunologique [76].

i- Effets des EP sur la synthèse des anticorps

Chez l'animal, le taux de synthèse des anticorps augmente après un EP s'il est pratiqué lors de la réponse primaire. Par contre, en réponse secondaire, cette synthèse serait bloquée [47,76]. Si la stimulation antigénique persiste, la synthèse des anticorps n'est pas modifiée par la déplétion. Un modèle mathématique de calcul de la synthèse d'anticorps a été proposé ; permettant de prévoir la chute des anticorps et surtout l'espacement des EP [77]. Toutefois, il est difficile de transposer ces résultats chez l'homme, et ce modèle n'est malheureusement pas applicable en pathologie car il implique une synthèse stable d'anticorps, un dosage pondéral et non pas en litre.

ii- Effets des EP sur l'évolution des complexes immuns

Les complexes immuns peuvent être à l'état circulant ou forment des dépôts au niveau des tissus. Les échanges plasmatiques répétitifs en diminuent le taux de façon plus marquée et plus durable d'une simple séance unique. ceci résulterait de la restauration de leur clairance par les cellules du système réticulo-endothélial, saturées auparavant par un taux excessif de complexes Ag-Ac. En pratique courante, les auteurs continuent à associer un traitement immunosuppresseur au cours de ces affections [75].

iii- Effets des échanges plasmatiques sur l'immunité cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire semble également être modifiée par les échanges plasmatiques. La fonction des lymphocytes stimulants (T4) et suppresseurs (T8) peut être inhibée ou favorisée. Le rapport T4/T8 peut se normaliser.

La figure 11 résume les différents effets immunologiques des EP [47].

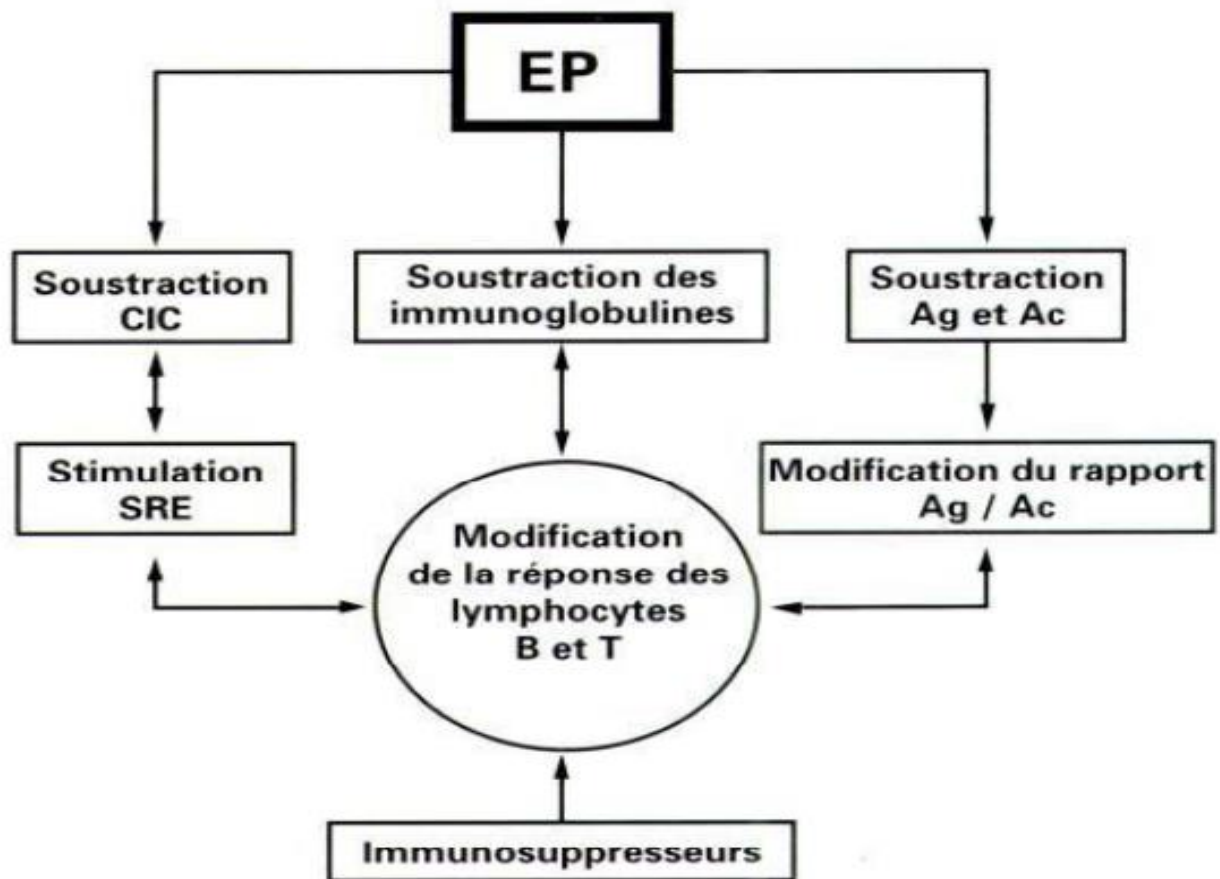


Figure 11 : Effets immunologiques des échanges plasmatiques

IV- Les indications thérapeutiques des échanges plasmatiques dans la prise en charge des cas sévères de COVID-19 :

La plupart des patients infectés par SARS-CoV-2 sont asymptomatiques; cependant, quelques-uns de ces patients peuvent présenter des complications avec mortalité élevée [78]. Le syndrome de libération des cytokines inflammatoires est l'une des principales caractéristiques physiopathologiques de la COVID-19 potentiellement mortel ; par conséquent, l'effet putatif de l'échange plasmatique (TPE) dans sa gestion, en conjonction avec d'autres thérapies empiriques a été suggéré [78,79]. La pathogenèse du SRC a été partiellement attribuée à l'hyper-inflammation et au dérèglement du système immunitaire observé au cours de la COVID-19 [79], [80]. Le COVID-19 potentiellement mortel lié au SRC qui est caractérisé par un syndrome de détresse respiratoire aiguë réfractaire (SDRA), une septicémie, une défaillance multiviscérale (MSOF), des symptômes extrapulmonaires et une maladie thromboembolique [81], [82]. La justification de l'application de TPE sur COVID-19 sévère est la suppression du SRC, la thromboinflammation et l'amélioration de la microangiopathie, empêchant ainsi l'évolution vers la MSOF. Ce dernier a été documenté par la fréquence accrue de microthrombose et de lésions d'organes terminaux à l'autopsie des patients COVID-19 [83], [84]. Cette découverte était en partie due à la capacité du virus à se lier au récepteur ACE2, entraînant des dommages endothéliaux directs et une dérégulation du système immunitaire [85]. Cependant, l'efficacité de la thérapie extracorporelle de purification du sang et de l'ETP pour réduire l'inflammation thrombotique associée au COVID-19 reste envisageable.

La dose de plasma du premier patient COVID-19 en convalescence a été prélevée le 1er février 2020. Il a été administré au premier patient gravement malade le 9 février dans un hôpital de Wuhan, épice de l'épidémie.

L'objectif de l'ETP dans la modification de l'histoire naturelle du COVID-19 sévère lié au SRC paraît être une stratégie logique. Dernièrement, un groupe a utilisé l'ETP chez des malades gravement atteints de COVID-19 et de SRC en adjoint [82]. Des observations cliniques en Chine ont montré que le SRC peut survenir au début d'une forme sévère de COVID-19. Par conséquent, sa vision est d'appliquer le TPE dans les 24 à 48 heures suivant le

développement de propriétés potentiellement mortelles. Les critères de sélection pour l'utilisation de l'ETP comme thérapie de sauvetage de la COVID-19 potentiellement mortelle sont énumérés ailleurs. En résumé, les malades sous ventilation mécanique avec une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 avec risque de mortalité élevé telles que ceux avec le SDRA (selon les critères de Berlin), un sepsis grave, MSOF et un ou plusieurs biomarqueurs inflammatoires définissant le SRC ont été inclus dans cette étude de faisabilité. Durant cette étude, ils ont effectué une TPE à l'aide du système d'aphérèse SpectraOptia™ alimenté par l'anticoagulant Dextrose Citrate, qui améliore les résultats globaux conformément aux directives 2019 sur les maladies rénales. [86]. Le TPE peut éliminer individuellement des quantités importantes d'interféron gamma, d'interleukine-3, -10, -1B, -6, -8 et de facteur de nécrose tumorale alpha [82, 87, 88]. L'étude a également normalisé de manière significative toutes les valeurs suivantes après TPE par rapport à l'état initial : score d'évaluation séquentielle de la fonction des organes, pression partielle, pression partielle, concentration de perfusion partielle, nombre de lymphocytes, total. Bilirubine, lactique déshydrogénase, ferritine, protéine C-réactive et l'interleukine-6.

La période de ventilation médiane était de 9 jours, la durée moyenne de séjour en unité de soins intensifs était de 15 jours et le taux de mortalité au 28^e jour était de 10 %. Aucun effet secondaire tel que des allergies, des infections, une troubles de coagulation ou une diminution de la fonction rénale ou cardiaque n'a été identifié. [82]. Néanmoins, les titres d'anticorps anti- SARS-CoV-2 n'ont pas été mesurés dans les échantillons avant et après le TPE. En effet, il n'était pas disponible pendant la période d'étude. La diminution de l'immunité associée à la plasmaphérèse peut être possible, mais jusqu'à présent rien n'a été documenté. [82,93,84,85,86,87,88]. Le seuil de l'EP étant de 1 000 000 daltons (Da), les protéines inflammatoires telles que la CRP (120 000 Da), ferritine (474 000 Da), lactate déshydrogénase (144 000 Da), D-dimères (180 000 Da), interleukine-6(21 000 Da) peuvent être éliminé. La diminution in vitro de ces molécules inflammatoires peut ne pas correspondre en elle-même à l'amélioration clinique du sepsis in vivo.

La TPE peut, en plus, éliminer les immunoglobulines et compléter les composants 3 et 4. Cela peut entraîner une dérégulation du système immunitaire. Cela peut en fait être nocif pour les infections virales et bactériennes[89], [90]. L'application de certains produits

plasmatiques naturels et artificiels au lieu de régimes TPE peut répondre efficacement aux préoccupations ci-dessus en complétant les immunoglobulines et en réduisant le risque de coagulopathie et d'autres effets secondaires potentiels. [82,88]. Ainsi, et durant cette étude pilote, la regression des indicateurs physiologiques de l'inflammation a été associée à une montée parallèle du taux de lymphocytes [82]. Il faut noter qu'aucun trouble de la coagulation significatif n'a été enregistré mis à part des taux augmentés de D-dimère. Il a été rapporté que l'une des caractéristiques bien connue de la septicémie est la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ainsi que la diminution des taux d'ADAMTS-13 qui est corrélée à l'évolution vers la MSOF et à un mauvais pronostic [93]. Cette étude a enregistré le SRC plutôt que le syndrome d'activation des macrophages avec CIVD, comme d'autres l'ont déjà rapporté [94]. Cependant, la coagulopathie liée à la COVID-19 peut avoir des caractéristiques qui se chevauchent avec le syndrome hémophagocytaire, des anticorps antiphospholipides et de la microangiopathie thrombotique. Les ETP ont été utilisés pour traiter la septicémie lors d'essais cliniques antérieurs, avec des résultats mitigés.

Des données récentes soutiennent le rôle potentiel du TPE [95] et des thérapies extracorporelles de purification du sang [96], chez les patients gravement atteints de COVID-19 avec risque de SDRA sous-jacents. Quoique le SarS-CoV-2 soit classé comme un virus à tropisme pulmonaire, le risque de gravité des symptômes extrapulmonaires ne peut être négligé. [85]. La PEC thérapeutique par l'anticorps monoclonal tocilizumab a été utilisé aussi, sauf que les résultats sont incohérents. Les résultats préliminaires d'un essai mondial en phase III comparant le tocilizumab à un placebo (EMPACTA) indiquent que l'ajout de tocilizumab aux patients sous traitement standard atteints de pneumonie à la COVID-19 peut entraîner une ventilation mécanique ou la mort chez les patients ne recevant qu'un traitement conventionnel. % inférieur dans le sexe [97]. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans la mortalité, le délai de sortie ou le délai d'amélioration clinique entre les groupes de patients ci-dessus. Il a été suggéré que l'utilisation de TPE au début du traitement du COVID-19 fulminant pourrait affaiblir le SRC à part entière. A ce stade de la maladie, la biologie pathologique du système immunitaire dérégulé peut être aussi importante que la réplication virale elle-même. Ceci est également suggéré par des études de récupération basées sur les effets bénéfiques observés de l'administration de dexaméthasone à faible dose dans les COVID sévères ventilés mécaniquement. -19. 19 malades. L'histoire naturelle de l'infection

par le SRAS-CoV-2 reste incertaine en raison des résultats de réinfection et / ou de RT-PCR positifs récurrents précédemment rapportés. Des études plus importantes sont nécessaires pour déterminer le régime optimal d'ETP et les effets à long terme de ces traitements immunomodulateurs dans le COVID-19. Les transfusions de plasma chez les patients convalescents ont été utilisées comme traitement de sauvetage pour le COVID-19 sévère. Cependant, aucun effet clair de prolongation de la vie n'a été enregistré. Bien que la logistique de préparation du plasma convalescent et de son administration thérapeutique à des patients individuels ait été surmontée, la transfusion de plasma convalescent implique le processus de collecte de plasma convalescent auprès de donneurs convalescents, plutôt que d'ETP, ce qui prendra un certain temps.

Contrairement à l'ETP, les transfusions de plasma convalescent peuvent comporter le risque d'amplification de l'infection dépendante des anticorps. Cela peut supprimer l'immunité innée et favoriser la croissance de virus intracellulaires. En ce sens, l'ETP peut être une option de traitement moins complexe pour le traitement du COVID-19 potentiellement mortel, en particulier en l'absence d'immunité innée. Bien que la relation entre le titre d'anticorps neutralisant et l'efficacité n'ait pas été clairement établie, on a émis l'hypothèse que la transfusion de plasma réparateur dépend principalement de l'anticorps neutralisant anti-SARS-CoV-2. De plus, ce traitement ne se concentre pas directement sur l'immunodysrégulation et la microangiopathie, qui sont des caractéristiques clés du processus pathologique complexe chez les patients atteints de COVID-19 sévère.

L'ETP présente ses propres préoccupations logistiques car la disponibilité de l'équipement et du personnel formé varie dans le monde entier. La sécurité des TPE nécessite une surveillance étroite, de préférence avec des entités fortement dépendantes. De plus, les TPE comportent toujours le risque d'être exposés à des virus hautement contagieux. Dans cette optique, une utilisation appropriée des équipements de protection individuelle par le personnel, une manipulation soigneuse des équipements TPE et l'utilisation de tous les produits jetables pertinents en tant que substances potentiellement dangereuses sont jugées nécessaires [82,88,91,92].



Conclusion

La pandémie liée au SARS-Cov-2 est la troisième émergence épidémique d'un coronavirus en pathologie humaine. Bien qu'elle soit bénigne dans la plupart des cas, la COVID-19 peut être mortelle chez certains malades par la survenue des complications respiratoires et une défaillance multisystémique d'organes.

La TPE est une thérapie de sauvetage d'appoint prometteuse chez les patients atteints de COVID-19 gravement malades, bien que des préoccupations subsistent concernant ses effets immunosuppresseurs et sa sécurité. Le TPE peut atténuer discrètement l'hyperinflammation de COVID-19 potentiellement mortel, améliorant ainsi le SDRA, la septicémie et la MSOF qui en résultent. Des essais contrôlés randomisés de plus grande envergure sont nécessaires pour étudier l'innocuité de la TPE et le bénéfice de survie putatif chez les patients gravement atteints de la COVID-19.

A l'aide du nombre croissant d'études randomisées, les indications sont de plus en plus fondées sur des preuves. Une meilleure connaissance du risque iatrogène permettra de définir les conditions optimales d'utilisation, et des études de protocole permettront de mieux établir la sélection des patients, les rythmes de PE et les indications liées au traitement. Il faut souligner que la plasmaphérèse apparaît comme une avancée thérapeutique significative dans certaines maladies graves mal contrôlées par les traitements conventionnels. En améliorant le séparateur en termes de performances, d'automatisation et de sécurité, il est possible d'améliorer la tolérance de ce type de traitement. Le développement de systèmes de traitement sélectif représente une approche plus physiopathologique, évitant les transfusions aux patients avec des dérivés sanguins tels que l'albumine et le PFC.

L'établissement d'une coopération étroite entre les centres de transfusion sanguine, les services hospitaliers et les laboratoires biologiques est important pour la réussite des procédures d'EP.



Résumé

Titre: PLACE DES ECHANGES PLASMATIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES CAS SEVERES DE COVID-19

Auteur: ES-SAHLI Khadija

Rapporteur: Professeur BELMEKKI Abdelkader

Mots clés: SARS-CoV-2- échanges thérapeutiques de plasma- cas sévères COVID-19

Le nouveau coronavirus appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale, appartient à la famille Coronaviridae et causant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé à des taux plasmatiques élevés de cytokines pro-inflammatoires qui seraient liés à la gravité et à la mortalité de cette maladie. Bien qu'elle soit asymptomatique dans la plupart des cas, plusieurs patients peuvent développer une maladie potentiellement mortelle, caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une septicémie, une défaillance systémique multi-organes, des manifestations extra-pulmonaires, une maladie thromboembolique et un syndrome de libération de cytokines associé.

L'échange de plasma (EP) ou échange de plasma est une technique d'aphérèse thérapeutique qui consiste à prélever la partie plasmatique du sang et à restituer au patient les éléments d'image associés au remplacement liquidien. L'EP a un effet thérapeutique en remplaçant les macromolécules plasmatiques nocives ou en apportant des molécules défectueuses ou absentes dans le plasma du patient.

L'application de l'échange thérapeutique de plasma (TPE) au cours des cas sévères de COVID-19, en association avec le traitement habituel, a été justifiée et permettant la suppression de la thromboinflammation, l'amélioration de la microangiopathie et la défaillance d'organe multi-système qui en résulte.

Le rôle de l'ETP dans la modification de l'histoire naturelle du COVID-19 sévère lié au SRC semble être une astuce logique. L'application de TPE en association des protocoles thérapeutiques habituels, dans les 24 à 48 heures suivant le développement de fonctionnalités potentiellement mortelles semble être un moyen efficace pour remédier aux complications qui résulte de l'infection au SARS-CoV-2. Les critères d'inclusion pour l'application de TPE comme traitement de secours dans la COVID-19 potentiellement mortel doivent être bien maîtrisés pour assurer une meilleure efficacité et éviter les complications.

Abstract

Title : PLASMATIC EXCHANGES PLACE IN THE MANAGEMENT OF SEVERE CASES OF COVID-19

Author: ES-SAHLI Khadija

Supervisor: Professeur BELMEKKI Abdelkader

Keywords: SARS-CoV-2- Therapeutic exchanges of plasma - Severe COVID-19 cases

The new coronavirus (Sars-CoV-2), causes acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with high plasma levels of pro-inflammatory cytokines which are believed to be linked to the severity and mortality of this disease. Although asymptomatic in most cases, several patients can develop a life-threatening illness characterized by acute respiratory distress syndrome, sepsis, multi-organ systemic failure, extra-pulmonary manifestations, thromboembolic disease, and associated cytokine release syndrome.

Plasma exchange (PE) or plasmapheresis is a therapeutic apheresis technique consisting in the extraction of the plasma part of the blood and then in the return to the patient of the figured elements associated with a replacement liquid. PE has a therapeutic effect either by substitution of harmful plasma macromolecules or by supplying defective or absent molecules in the patient's plasma.

The application of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in severe cases of COVID-19, in combination with the usual treatment, has been justified and allows the suppression of thromboinflammation, improvement of microangiopathy and failure. multi-system organ resulting from it.

The role of TPE in altering the natural course of severe COVID-19 associated with CRS appears to be a rational strategy. Application of TPE, within 24 to 48 hours of the development of life-threatening features, appears to be an effective way to remedy the complications that result from SARS-CoV-2 infection. The inclusion criteria for the application of TPE as a rescue treatment in potentially fatal COVID-19 must be well understood to ensure better efficacy and avoid complications.

ملخص

العنوان: مكان التبادل البلازمي في إدارة الحالات الشديدة من COVID-19

من طرف: النفاح لمياء

المشرف: الأستاذ بلمكي عبد القادر

الكلمات الأساسية: SARS-CoV-2- المبادلات العلاجية للبلازما - حالات COVID-19 الشديدة

يتسبب فيروس كورونا الجديد (Sars-CoV-2) في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) المرتبطة بمستويات البلازما العالية من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والتي يُعتقد أنها مرتبطة بخطورة هذا المرض ووفياته. على الرغم من عدم ظهور الأعراض في معظم الحالات ، يمكن أن يصاب العديد من المرضى بمرض يهدد الحياة يتميز بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة ، وتنفخ الدم ، والفشل الجهازى متعدد الأعضاء ، والمظاهر خارج الرئة ، ومرض الانسداد التجلطي ، ومتلازمة إطلاق السيتوكين المرتبطة بها.

تبادل البلازما (PE) أو فصادة البلازما هي تقنية فصادة علاجية تتكون من استخراج جزء البلازما من الدم ثم إعادة العناصر المجسمة المرتبطة بسائل بديل إلى المريض. PE له تأثير علاجي إما عن طريق استبدال جزيئات البلازما الضارة أو عن طريق توفير جزيئات معيبة أو غائبة في بلازما المريض.

إن تطبيق تبادل البلازما العلاجي (TPE) في الحالات الشديدة من COVID-19 ، بالاقتران مع العلاج المعتاد ، له ما يبرره ويسمح بقمع التهاب التجلطات وتحسين اعتلال الأوعية الدقيقة وفشل الجهاز متعدد الأجهزة الناتج عن ذلك.

يبدو أن دور TPE في تغيير المسار الطبيعي لـ COVID-19 الشديد المرتبط بـ CRS هو استراتيجية عقلانية. يبدو أن تطبيق TPE ، في غضون 24 إلى 48 ساعة من تطوير الميزات التي تهدد الحياة ، هو وسيلة فعالة لعلاج المضاعفات التي تنتج عن عدوى SARS-CoV-2. يجب أن تكون معايير التضمين لتطبيق TPE كعلاج إنقاذ في COVID-19 المميّنة مفهومة جيداً لضمان فعالية أفضل وتجنب المضاعفات.



Bibliographie

- [1] International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
- [2] Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. Traité de virologie médicale. Paris: Société française de microbiologie; 2019. 793 p.
- [3] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci 2020;16(10):1686–97.
- [4] Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe 2020;27(3):325–8.
- [5] Hulo C, de Castro E, Masson P, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. Nucleic Acids Res 2011;39(Database issue):D576–82.
- [6] Société française de microbiologie. Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2. 9 mai 2020. www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-point-sur-la-sensibilite-des-tests-RT-PCR-final.pdf.
- [7] Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5. 6 avril 2020. www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf.
- [8] Arrêté du 7 mars 2020 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L162-1-7 du Code de la sécurité sociale (inscription de la détection du génome du SARS-CoV-2 par RT-PCR). www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041698000&categorieLien=i.
- [9] Ministère des Solidarités et de la Santé. Plateforme COVID-19. <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>.

- [10] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama* 2020;323(22):2249–51.
- [11] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Coronavirus SARS-CoV-2 prise en charge des personnes à risque de formes graves. 4 avril 2020. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790.
- [12] Haute Autorité de santé (HAS). Avis n° 2020.0032/ AC/SBPP du 14 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant sur les modalités de dépistage du virus SARSCoV-2 chez les patients admis en établissement de santé. 14 mai 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/ac_2020_0032_avis_depistage_hospitalier_tr_pcr_cd_2020_05_14.pdf.
- [13] Commission européenne. Communication de la Commission. Lignes directrices relatives aux tests de diagnostic in vitro de la COVID-19 et à leurs performances. 15 avril 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/testing_kits_communication_fr.pdf.
- [16] Haute Autorité de santé (HAS). Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 1er mai 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf.
- [17] Haute Autorité de santé (HAS). Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 14 mai 2020. https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf.
- [18] Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. (sous presse); *BioRxiv*: 2020. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the coronavirus study group.
- [19] Dae-Gyun A., Hye-Jin S., Mi-Hwa K. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30(3):313–324.

- [20] Jia H.P., Look D.C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614–14621.
- [21] Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5)
- [22] Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2019;395(507)
- [23] Huang C., Wang Y., Li X. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* 2020;395:497–506
- [24] Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020006.
- [25] Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23:130–137. 395:507e13.
- [26] Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020006.
- [27] Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. *medRxiv.* sous presse; 2020. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. Feb 9.
- [28] Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020:30243–30247. S14733099(20)
- [29] Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(507):e13.

- [30] Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006.
- [31] Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *ancet Infect*
- [32] Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect de Covid-19
- [33] Dépistage en laboratoire des cas suspects d'infection humaine par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). Lignes directrices provisoires du 17 janvier 2020.
- [34] Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th Edition, CDC. Laboratory testing for middle East respiratory syndrome coronavirus, Interim guidanc.(revised), January 2018.
- [35] Yan-Rong G., Qing-Dong C., Zhong-Si H. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(11)
- [36] Xie X., Zhong Z., Zhao W. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 200343.
- [37] Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061
- [38] Li Y., Yao L., Li J. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol*. 2020:1–6.
- [39] Gurland HJ. Status of therapeutic apheresis in Europe. *J Clin Apheresis* 1991; 6: 93–94.

- [40] Guillevin. L, Bussel. A, Heshmati. F. LES ECHANGES PLASMATIQUES. Groupe Français d'Etude des Vascularites. *Conférence d'actualisation*. 2002; p. 36-45.
- [41] 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
- [42] Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasmaexchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 1976 Apr 3;1(7962):711–5.
- [43] Gurland HJ. Status of therapeutic apheresis in Europe. *J Clin Apheresis* 1991; 6: 93–94.
- [44] Samtleben W, Lysaght MJ. Dialysis techniques: Therapeutic plasma exchange and related techniques. Replacement of renal function by dialysis, 5th edition, Berlin : Springer, 2004:709-24.
- [45] Samtleben W, Schindhelm K. Therapeutic plasmapheresis. Editorial. *Biomed Pharmacother* 1986;40:281-3.142
- [46] Adams WS, Blahd WH, Basset SH. A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;80: 377-9
- [47] Malchesky PS, Horiuchi T, Emura M, Nose Y. Blood detoxification by membrane plasma filtration. *Int J Artif Organs*. 1986; 9: 349–354.
- [48] Samtleben W, Randerson DH, Blumenstein M, Habersetzer R, Schmidt B, Gurland HJ. Membrane plasma exchange : principles and application techniques. *J Clin Apheresis* 1984; 2: 163-169
- [49] Bosch T, Schmidt B, Samtleben W, Gurland HJ. Effect of TMP-regulator on membrane permeability in clinical plasmapheresis [Abstract]. *Ann Med Interne* 1984 ; 135(suppl) : 135

- [50] CAVALIER J. Paramètres généraux de la technologie de filtration plasmatique sur membrane. *Rev Fr Transfus Immunohematol.* 1981; 24: 633-641
- [51] WOOD L, BOND R, JACOBS P. Comparison of filtration to continuousflow centrifugation for plasma exchange. *J Clin Apheresis.* 1984; 2: 155-162
- [52] Schooneman F. From plasma exchange to plasma treatment. Current techniques and therapeutic modalities. *Ann Med Interne.* 1992; 143(suppl 1): 85-87
- [53] Bosch T. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs.* 1993; 17: 640-652.
- [54] Vulgris-medicale : Échange plasmatique : physiologie. www.vulgrismedicale.qc.ca (Consulté le 2 octobre 2008).143
- [55] B.Genetet, G. Andreu, JM. Bidet. Aide mémoire de transfusion. 1984(ouvrage) p.287294
- [56] Médecine transfusionnelle : Les échanges plasmatiques 11/1998.www.hemato-unice.fr (consulté le 8 October 2008)
- [57] Weinstein R. Reduction of blood constituent levels with therapeutic plasma exchange. In: McLeod BC, Price TH, Drew MJ, editors. Apheresis: principles and practice. *Maryland:AABB Press Bethesda.* 1997. p. 270-286.
- [58] Bussel A, Pillier C, Sitthy X, Reviron J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques. Hémo-perfusion In : Echanges plasmatiques en réanimation. *Expansion Scientifique Française. Paris.* 1981;pp 243-262
- [59] D.Bergvist. Dextran and hemostasis, a review. *Acta.Chir.Scand.* 1982; 148:633-640

- [60] Guidet B. Problèmes transfusionnels aux urgences : solutés de remplissage. *Collège de réanimateurs et urgentistes de France 2000*. (www.creuf.com) consulté le 28 Aout 2008.
- [61] Guidet B, Staikowsky F, Vassal L T, Offenstadt G, Amstutz P. Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1992; 11: 534-539
- [62] Coffe C, Tantel Y, Couteret Y, Chalopin JM, Bussel A, Rifle G. Use of different 4 % albumin preparations: comparison of side effects observed during 1950 plasma exchanges [Abstract]. *Ann Med Interne*. 1984 ; 135 (suppl) : 89
- [63] Essakalli M, Brick C, Atouf O. Produits sanguins labiles : caractéristiques et usage thérapeutique. *Esperance médicale* .1998 ; p 466-471144
- [64] Guidet B, Staikowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Anstutz P- Efficacité et tolérance de l'Elboes R dans les échanges plasmatiques. *Ann Fr Anesth réanim*.1992; 11 : 534-539.
- [65] Korach JM, Berger P. Giraud C, Le Perff-Desman C Chillet P. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. French Registry Cooperative Group. *Intensive Care Medicine*. Mai 1998; 24(5): 452-458.
- [66] Guidet B, Korach JM, Berger P, et le groupe coopérative français. Echanges plasmatiques en réanimation. Société française d'anesthésie réanimation (Sfar). *Conférence d'actualisation*. 1996 ; p. 533-542.
- [67] Guidet B, Jaudinot EO, Nivet C, Offenstadt G, Amstutz P. Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours d'un échange plasmatique. 6ème congrès d'hémodiafiltration : 18-20 janvier 1994 PARIS. *Ann..Med.Inter*. 1994 ; 145 (suppl1) :024

- [68] Guidet B, Maury E, Bianco H, Vassal T, Offenstadt G. Évaluation de la pression oncotique et de la concentration plasmatique d'amidon lors d'échanges plasmatiques utilisant d'importants volumes d'hydroxyéthylamidon. 24e congrès de la SRLF, Paris. *Réa Urg SP40*. 17-19 janvier 1996 ; p. 718
- [69] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA, and the Canadian Apheresis study group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng. J Med*. **1991**; 325: 393-397
- [70] Korach J-M. Hémaphérèse thérapeutique adulte et pédiatrique, *Réanimation* 14. 2005; 10 : 641-650
- [71] Mousson C, Rife G. Techniques et mécanismes d'action des épurations plasmatiques. *Actualités en Réanimation et méd Urgence*, SRLF. 1994 ; 191-203.
- [72] BAUDELOT J. Immuns complexes circulants et échange plasmatique. *Ann Med Interne*. 1982 ; 133 : 377-380
- [73] Bussel A, Pillier C, Stitthy X, Reviron J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques. Hémo perfusion In : Echanges plasmatiques en réanimation. *Expansion Scientifique Française. Paris*. 1981; pp 243-262
- [74] Clough JD, Calabrese LH. Theoretical aspects of immune complex removal by plasmapheresis. *Plasma Ther* 1981 ; 2: 73-79
- [75] Bussel A, Stitthy X , Reviron J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques- *Revue française de transfusion et Immunohématologie*. Tome XXV-n: 5 - 1982. 5563-5565
- [76] Brandt RF, Moldow CF, McCullough JJ, Jacob HS. Plasma exchange in the treatment of immune disease. *Transfusion*. 1975; 15: 570-576

- [77] Cregut R, Brossard Y. Theoretical model of epuration by plasma exchange. Application to anti-rh immunization. *Revue fr. Transfus. immunohematol.* 1980; 23: 353-371.
- [78] Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy for Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med* Jul 15, 2020;885066620940259. doi: 10.1177/ 0885066620940259 .
- [79] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607–13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037 .
- [80] Sinha P , Matthay MA , Calfee CS . Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;30 Published online June .
- [81] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;13 Published online March. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994 .
- [82] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;12:ciaa248 Published online March. doi: 10.1093/cid/ciaa24.
- [83] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566- 3 .
- [84] Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa 270 Published online March 16. doi: 10.1093/cid/ciaa270 .

- [85] Guan WJ , Ni ZY , Hu Y , et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20 .
- [86] Grasselli G , Zangrillo A , Zanella A , et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574–81
- [87] Faqihi A, Alharthy A, Alodat M, et al. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-threatening SARS-CoV-2 disease: a pilot study. *J Crit Care* 2020 Jul 31:S0883-9441(20)30602-X. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.001 .
- [88] Deshpande C. Thromboembolic findings in COVID-19 autopsies: pulmonary thrombosis or embolism? *Ann. Intern. Med.* 2020 <https://doi.org/10.7326/M20-3255> .
- [89] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* Jul 2020;8(7):681–6. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5 .
- [90] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020 Jul 10. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- [91] Wang AY , Akizawa T , Bavanandan S , et al. 2017 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update Implementation: Asia Summit Conference Report. *Kidney Int Rep* 2019;4(11):1523–37 .
- [92] Moore JB , June CH . Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368(6490):473–4 .
- [93] Administration; USF and D. No Title. 2020. Accessed July 14, 2020, <https://www.fda.gov/media/136834/download> .

- [94] Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Adults with Severe COVID-19 Infection. *Int J Infect Dis* 2020 Jun 22 S1201- 9712(20)30499-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.064 .
- [95] Szczeklik W , Wawrzycka K , Włodarczyk A , et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* Jan-Mar 2013;45(1):7–13 .
- [96] Rimmer E , Houston BL , Kumar A , et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* Dec 20, 2014;18(6):699 .