



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 123

**ECHANGES PLASMATIQUES: PRINCIPES ET INDICATIONS, EXPERIENCE DU
SERVICE DE NEPHROLOGIE ET DE DIALYSE DE L'HOPITAL MILITAIRE
D'INSTRUCTION MOHAMMED V (HMIMV)**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame Imane ARAGON

Née le 27 Janvier 1997 à Rabat

Médecin Interne au CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Echanges plasmatiques, Maladies auto-immunes, Indications thérapeutiques.

Membres du Jury :

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'hématologie

Président du jury

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Directeur de thèse

Monsieur Driss EL KABBAJ

Professeur en Néphrologie

Juge

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur de Réanimation médicale

Juge

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلِكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –[Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

*Enseignant militaire

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Dir. Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D. Aff Acad.
Est.	
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

*Enseignant militaire

Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

*Enseignant militaire

Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <u>Directrice du Méd. Phar.</u>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. FILALI Karim*	Anesthésie-Réanimation Dir. ERSSM
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génycologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

*Enseignant militaire

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
-----------------	-------------------------------------

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Génycologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noul*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. Khibri Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire

DEDICACES

A mon modèle, ma supermaman Mouna Belhadj Soufami

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance envers toi, parce que je te dois ce que je suis. Tu nous as toujours mis au-devant de ta vie, en sacrifiant énormément pour nous obtenir le meilleur à mon frère et moi. Tu es un modèle de courage, de force qui nous a toujours poussé à aller de l'avant et persévérer, et c'est grâce à toi que nous avons pu réaliser nos rêves.

C'est à travers toi que je constitue cette vision de la femme modèle que j'ai envie de devenir, une femme active, dévouée, ambitieuse, qui s'adonne avec passion et élégance dans tout ce qu'elle entreprend.

Merci pour toutes les heures que tu as passé à alléger notre vie, en prenant tout le fardeau sur tes épaules. Rien au monde ne pourrait remplacer un amour maternel aussi pur que le tien.

J'espère te rendre fière aujourd'hui.

A mon papa, Ahmed ARAGON

Mon modèle masculin par excellence, une personne à l'âme pure qui nous a appris depuis le jeune âge à respecter et traiter avec égalité toutes les personnes autour de nous. C'est grâce à ton humble apprentissage, ta sagesse et ta patience que je suis devenue la personne que je suis.

Je suis également reconnaissante du sens de responsabilité que tu nous as inculqué, avec une ponctualité et une organisation irréprochable au fil des années, qui m'inspire quotidiennement.

J'espère que "ta chouquette" te rendra fier.

A mon frère, Dr Othmane ARAGON, le viscéraliste de garde

Le plus beau cadeau que mes parents m'aient fait dans cette vie, mon GRAND frère, au sens littéral et figuré, qui m'a toujours protégé et conseillé, en me préparant à la réalité de la vie. Tu as su illuminer des périodes sombres, et tu m'as consolé dans mes pires moments.

J'ai suivi tes pas, scolairement et humainement, avec beaucoup d'admiration et de fierté. Des mois de préparation, aux concours de spécialité, ce n'est que le début d'une longue carrière remplie de succès que j'ai hâte de vivre à tes côtés.

A mes grand-parents,

Jeddou et Jeddati, vous êtes la raison pour laquelle je crois au grand amour. Vous êtes une grande source d'inspiration pour moi et je suis extrêmement reconnaissante pour tout le temps qu'on a passé à vos côtés. Je vous souhaite une longue vie.

Mamie, ta présence est une source d'énergie positive sans égale. Tu m'inspires avec ton indépendance et ta joie de vivre, ainsi que ta générosité et ton altruisme. J'espère égaler ton élégance à ton âge, que dieu te préserve.

A mes cousins,

Je dédie ce paragraphe à tous mes cousins, dont l'amitié m'a été imposée pendant mon jeune âge et sans lesquels je ne pourrais pas voir ma vie actuellement. Un grand chemin, rempli d'anecdotes qui me réchauffent le cœur et que j'ai hâte de perpétuer avec la prochaine génération. Vous êtes la réflexion des bonnes valeurs et des principes irréprochables qu'on nous a transmis, et je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Mention spéciale pour ma petite cousine Ghita, ma confidente, beaucoup trop sage pour son âge, qui me pousse quotidiennement vers la meilleure version de moi-même. Ta tendresse et ta patience font de toi la sœur que je n'ai jamais eue.

A mes taties d'amour et mes oncles,

Je suis extrêmement reconnaissante que vous m'ayez tous aimé et chéri comme votre propre fille, en m'octroyant du temps et de l'attention sans limites. Vous êtes un modèle pour moi, et j'espère vous rendre fiers à travers ce travail.

A mes amis,

Vous êtes ma deuxième famille qui m'a accompagnée et soutenue tout au long de ce parcours médical et bien plus encore. Vos conseils et votre patience m'ont permis de me sentir moins seule dans ce bout de chemin.

Vous êtes une source d'inspiration pour moi, qui constitue la personne que je suis avec les différentes et uniques facettes de chacun de vous.

Merci pour cet océan d'aventures colorées : des périodes d'examen, aux voyages, aux simples moments de doute et de drama, vous avez su faire preuve de patience, d'écoute et de bienveillance.

Je suis extrêmement reconnaissante de votre dévouement inégalé, même à des centaines de kilomètres plus loin. Loin des yeux mais jamais loin du cœur, à tous mes amis en France qui me manquent mais qui se montrent disponibles à chaque occasion passée.

Et à mes amis et collègues de l'AMIR, j'ai passé à vos côtés deux années riches humainement et professionnellement, qui m'ont forgées et qui ont fait de moi le médecin que je suis aujourd'hui.



A Recette Chirurgicale : Ines et Nada

Une aventure impromptue qui a su nous lier d'amitié à travers de nombreuses épreuves. J'ai appris grâce à RC l'importance de l'organisation, du sens de partage, le travail d'équipe, la bienveillance sur les intérêts l'une de l'autre. Un projet qui fait partie intégrante de ma vie, que je ne verrais pas autrement.

Merci pour tout.

REMERCIEMENTS

A notre maitre et président

Monsieur le Professeur HAFID ZAHID

Professeur agrégé au CHU

Service d'hématologie et d'Immuno-Hématologie HMIMV

Pour plusieurs générations d'étudiants votre nom a été synonyme, cher Maître, de compétence et d'excellence. Votre capacité de mettre à la portée de vos disciples un enseignement simple, pertinent et complet est inégalée. Je vous remercie chaleureusement d'avoir aimablement accepté de présider le jury de ma thèse. Veuillez accepter, cher professeur, dans ce travail, l'expression de ma haute considération, ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse Monsieur le Professeur

Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Chef du Centre de Transfusion Sanguine

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour vos conseils et votre soutien inestimables durant le processus de rédaction de ma thèse.

Votre expertise, votre patience et vos encouragements ont été déterminants pour me permettre de mener à bien ce projet. Vos réactions constructives, vos commentaires perspicaces et pédagogie immaculée m'ont aidé à affiner mes idées et à les présenter de manière claire et concise.

Je suis également reconnaissante de votre volonté à m'octroyer du temps et à formuler des réponses rapides à mes questions. Votre engagement envers la réussite de vos étudiants témoigne de votre dévouement en tant qu'éducateur.

Ce fut un réel honneur d'avoir eu l'occasion de travailler sous votre supervision, et je vous suis reconnaissante des connaissances et des compétences que j'ai acquises grâce à cette expérience. Votre encadrement a non seulement contribué à ma croissance académique,

*À notre maître et juge de thèse,
Monsieur le professeur Driss El Kabbaj*

Professeur en Néphrologie

*Médecin chef du service de Néphrologie Dialyse et Transplantation
rénale HMIMV*

*Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous
m'avez ouvert les portes de votre service et je suis honorée que vous
ayez accepté de juger ce travail.*

*Votre volonté de partager vos connaissances, vos compétences et vos
expériences a été pour moi une source d'inspiration et de motivation.*

*Vos conseils m'ont aidé à m'épanouir et vos encouragements m'ont
donné la confiance nécessaire pour poursuivre mes objectifs et mes
aspirations.*

*Votre parcours professionnel et votre compétence incontestable, votre
charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur qui
m'inspire une grande admiration. Permettez-moi de vous exprimer mon
profond respect et ma très haute considération.*

*À notre maître et juge de thèse,
Monsieur le professeur Tarek Dendane
Professeur de Réanimation médicale*

Je suis profondément reconnaissante de l'honneur que vous m'accordez en acceptant de juger ce travail. Votre expertise professionnelle, vos qualités humaines remarquables ainsi que votre disponibilité serviront de modèle pour moi dans ma pratique professionnelle. Cher Maître, veuillez accepter ma plus profonde estime et mes sincères respects.

*À notre maître et juge de thèse,
Monsieur le professeur Hicham El Annaz
Professeur agrégé en Virologie HMIMV*

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en
acceptant de siéger parmi les honorables membres du jury de thèse. Je
vous exprime ma gratitude et mon profond respect. Veuillez me
permettre de vous formuler l'assurance de ma haute considération et de
ma sincère reconnaissance.*

*À notre maître et Membre Associé
Monsieur le professeur Taoufik Atif
Professeur en Néphrologie*

Je vous remercie, cher Professeur, pour le temps, l'énergie et l'expertise que vous m'avez consacrés afin de mener à bien mon travail.

Votre soutien inestimable a été une source de motivation et d'inspiration pour moi. Votre encadrement rigoureux, vos commentaires constructifs et vos conseils judicieux ont été essentiels pour que je puisse aboutir à un travail de qualité, à l'image du service. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre engagement exceptionnel envers mes recherches. Veuillez trouver dans ce travail, mes remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

LISTE DES ABREVIATIONS

EP : Echange plasmatique

DFPP : plasmaphérèse double filtration

PDIA : polyradiculonevrite démyélinisante inflammatoire aiguë

LED : Lupus érythémateux disséminé

NK : natural killers

MG : Myasthénie grave

VP : volume plasmatique

SGB : Syndrome de guillain barré

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

SNC : système nerveux central

PDF : **diafiltration** plasmatique

SMT : traitement médical standard

DSA : donor-specific human leukocyte antigens

MBG : membrane basale glomérulaire

CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides

LPSG : Lupus Plasmapheresis Study Group

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

PAN : périartérite noueuse

VAA : Vascularite à ANCA

ASFA: American Society for Apheresis Committee on Clinical Applications

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

JC : John Cunningham

TRALI : Transfusion related lung injury

TTP : temps de thromboplastine partielle

TP : temps de prothrombine

GNEC : Glomérulonéphrite extra-capillaire

HIA : hémorragie intra-alvéolaire

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.	5
Figure 2 : Anneau de centrifugation continue à phase simple. Appareil Cobe Spectra™.	7
Figure 3 : Bol de centrifugation à flux discontinu	8
Figure 4 : Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu.....	9
Figure 5 : Représentation schématique d'un Séparateur par Filtration.....	10
Figure 6 : Circuit des échanges plasmatiques sélectifs	13
Figure 7 : Taille et distribution de quelques protéines éliminées par les échanges plasmatiques	14
Figure 8 : Représentation schématique de la Technique en Cascade.....	15
Figure 9 : Mécanismes possibles des échanges plasmatiques.....	28
Figure 10 : Effets immunologiques des échanges plasmatiques	35
Figure 11 : Le séparateur Spectra Optia à flux continu utilisé par l'HMIMV	73
Figure 12 : Fiche de surveillance d'une séance d'échange plasmatique utilisée	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau de comparaison entre la filtration et la centrifugation.....	12
Tableau 2 : Les caractéristiques des solutés de substitution	26
Tableau 3 : Questions sans réponse concernant le mécanisme d'action des échanges plasmatiques.....	39
Tableau 4 : Lignes directrices fondées sur des données probantes concernant l'utilisation des échanges plasmatiques thérapeutiques dans les principaux troubles, selon les critères actuels de l'American Society for Apheresis (ASFA) et de l'American Academy of Neurology (AAN).	40
Tableau 5 : Principales complications des échanges plasmatiques.....	63
Tableau 6 : Récapitulatif des observations.....	79
Tableau 7 : évolution après séances d'EP	91

SOMMAIRE

Introduction	1
I. TECHNIQUES DE SEPARATION PLASMATIQUE	3
1. Historique.....	3
2. Techniques de séparation de plasma.....	4
2.1. Séparateurs par centrifugation.....	4
2.1.1. Principe de la centrifugation :	5
2.1.2. Appareil à flux continu	5
2.1.3. Appareil à flux discontinu	8
2.2. Séparateurs par filtration	10
2.3. Séparateurs avec traitement du plasma :	13
2.3.1. La technique d'extraction par double filtration ou cascade	14
2.3.2. Système d'immuno-adsorption.....	15
2.3.3. Le système d'adsorption chimique :	16
II. LES ECHANGES PLASMATIQUES	17
1. Déroulement d'une séance d'échange plasmatique	17
1.1. Circuit-extracorporel (CEC).....	17
1.2. Bilan pré-échange plasmatique	17
1.3. Calcul du volume à échanger	18
1.4. Accès vasculaires	18
1.4.1. Voies veineuses périphériques.....	19
1.4.2. Voies veineuses centrales	19
1.4.3. Shunt et fistule artérioveineuse.....	20
1.5. Anticoagulation du circuit extracorporel.....	20
1.6. Substituts du plasma.....	21
1.6.1. Produits artificiels.....	22

1.6.1.1 Cristalloïdes	22
1.6.1.2 Colloïdes	22
1.6.1.3 Hydroxyéthylamidons.....	23
1.6.2. Dérivés du sang	24
1.6.2.1 Albumine humaine à 4%	24
1.6.2.2 Plasma Frais Congelé.....	25
1.7. Choix du produit de substitution	27
2. Mécanismes d'action	28
2.1. Retrait d'anticorps	30
2.2. Sensibilisation des cellules productrices d'anticorps aux agents immunosuppresseurs et chimiothérapeutiques	31
2.3. Élimination des complexes immunitaires et amélioration de la fonction monocyte/macrophage	32
2.4. Retrait de cytokines et molécules d'adhésion	33
2.5. Remplacement des composés manquants du plasma	34
2.6. Altérations dans le système immunitaire	35
2.6.1. Changement du nombre de lymphocytes et leur distribution.	36
2.6.2. Modifications du nombre et de l'activité des cellules natural killers.....	37
2.6.2.1 Modifications de la fonction des suppresseurs T.....	37
2.6.2.2 Altérations du rapport Th1/Th2	38
3. Principales indications des échanges plasmatiques	40
3.1. Affections néphrologiques	41
3.1.1. Rejet aigu humoral de greffe rénale	41
3.1.2. Allo-immunisation pré-greffe.....	42
3.1.3. Transplantation ABO-incompatible	42
3.1.4. Syndrome de Goodpasture.....	43
3.1.5. Glomérulonéphrite pauci immune rapidement progressive.....	44

3.2. Affections hématologiques.....	44
3.2.1. Syndrome d'hyperviscosité dans les gammopathies monoclonales	44
3.2.2. Myélome multiple.....	45
3.2.3. Microangiopathies thrombotiques MAT	46
3.2.3.1 Purpura thrombotique thrombocytopénique	46
3.2.3.2 Le syndrome hémolytique et urémique.....	47
3.2.4. Lymphohistiocytose hémophagocytaire et syndrome d'activation macrophagique.....	48
3.2.5. Autres troubles hématologiques à médiation immunitaire	48
3.3. Affections neurologiques	49
3.3.1. Syndrome de Guillain Barré.....	49
3.3.2. Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	49
3.3.3. Polyneuropathie dysimmunitaire	50
3.3.4. Myasthénie.....	50
3.3.5. Sclérose en plaques.....	51
3.3.6. Leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au natalizumab	52
3.3.7. Neuromyérite optique de Devic	52
3.4. Affections hépatiques	53
3.4.1. Insuffisance hépatique aiguë	53
3.5. Vascularites et maladies de système.....	55
3.5.1. Vascularites à ANCA	55
3.5.2. Lupus érythémateux systémique	56
3.5.3. Cryoglobulémie	57
3.5.4. Périartérite noueuse	58
3.5.5. Polymyosite / Dermatomyosite	58
3.6. En endocrinologie	59
3.6.1. Hypercholestérolémie familiale.....	59

3.6.2. Hypertriglycémie sévère.....	60
3.7. En cardiologie	61
3.7.1. Rejet aigu humoral de greffe cardiaque, désensibilisation prégreffe:	61
3.8. En pédiatrie	62
3.9. EP et COVID-19	62
4. Complications des échanges plasmatiques	63
4.1. Complications allergiques	65
4.2. Complications métaboliques	65
4.3. Complications liées à l'anticoagulation	66
4.4. Complications infectieuses.....	66
4.5. Complications cardiovasculaires et pulmonaires	67
4.6. Complications liées aux accès vasculaires	68
EXPERIENCE DU SERVICE DE NEPHROLOGIE ET DE DIALYSE DE L'HOPITAL D'INSTRUCTION MILITAIRE MOHAMMED V	69
III. Matériels et méthodes :.....	70
1. Type d'étude	70
2. Patients.....	70
2.1. Critères d'inclusion	70
2.2. Paramètres étudiées	70
2.2.1. Données cliniques.....	70
2.2.2. Données biologiques.....	70
2.2.3. Données radiologiques	71
2.3. Prise en charge	71
2.3.1. Données évolutives.....	73
Résultats	80
I. Données épidémiologiques :	81

1. Sexe des patients :	81
2. Âge des patients :	82
3. Origine :	82
II. Résultats :	83
1. Circonstance de découverte	83
2. Données cliniques	83
3. Données paracliniques	84
Discussion	89
Conclusion.....	93
Résumés.....	95
Bibliographie.....	99

INTRODUCTION

Le mot plasmaphérèse vient du grecque « αΦαίρεσις » qui signifie : action d'ôter, d'enlever une substance du plasma [1]. C'est une technique d'aphérèse non sélective permettant d'épurer le plasma des substances nocives impliquées dans la pathogénie de maladies.

Ces substances nocives peuvent être : des autoanticorps responsables d'un processus pathogénique, des complexes immuns circulants incriminés dans une vascularite, d'une gammopathie monoclonale générant un syndrome d'hyperviscosité, des allo-anticorps lors dans un rejet de greffe d'organe, et de bien d'autres éléments biologiques suspects de pathogénicité (toxines, lipoprotéines) [2,3]. Par le même raisonnement, l'échange plasmatique permet aussi d'apporter des molécules manquantes dans le sang et tissus du patient qui sont normalement présentes dans le plasma frais.

Le procédé consiste en la soustraction d'un volume conséquent de plasma, et la perfusion d'un produit de substitution plasmatique adapté, en quantité suffisante afin de maintenir le patient en situation de normovolémie et d'éviter les rares complications découlant de cette manœuvre.

La plasmaphérèse est un élément essentiel de l'arsenal thérapeutique de pathologies rénales, hématologiques, neurologiques, ainsi que des maladies systémiques et peuvent apporter une réelle réponse à certains problèmes cliniques.

Dans la littérature, seulement quelques études ont été réalisées. L'objectif de notre travail est d'évaluer la fréquence d'utilisation de la plasmaphérèse à petit volume, de décrire les indications, de mettre le point sur les effets indésirables, d'exposer les résultats de la plasmaphérèse au service de néphrologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V et enfin de comparer nos données avec celles de la littérature.

I. TECHNIQUES DE SEPARATION PLASMATIQUE

1. Historique

Scientifiquement, la première utilisation du terme plasmaphérèse a été notée par Abell, Rowntree et Turner en 1914 qui ont décrit la première élimination manuelle du plasma lors d'expérimentation animale chez le chien (4). Cette technique a été utilisée avec succès en utilisant de petits volumes pour la première fois en 1952 chez un patient atteint du syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström (5).

Puis, on note l'arrivée du premier séparateur de cellules à flux continu, par Cohn en 1956 qui a suscité un intérêt plus vaste pour son application clinique (6), et d'autres indications ont été posées comme dans l'immunisation antirhésus, les dysglobulinémies malignes, et les anticoagulants circulants.

À partir des années 1970, les avancées technologiques réalisées dans le domaine de la santé ont amorcé l'essor de l'aphérèse thérapeutique avec l'apparition de nouvelles machines automatisées. Ces machines ont permis de réaliser des échanges plasmatiques par centrifugation puis par filtration. En 1976, Lockwood publie la première série d'échanges plasmatiques dans le syndrome de Goodpasture, montrant la diminution significative des anticorps lors d'échanges de grand volume. (7)

Dans les années 1980, l'utilisation des échanges plasmatiques a été étendue à d'autres modalités thérapeutiques et les premières indications sont posées pour les patients de réanimation telles la myasthénie grave et le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) [8].

En France, en 2006, le Registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémaphérèse a colligé les données de 96 centres représentant pour 1 281 patients, 12 896 séances, dont 535 patients (41,8 %) de 68 réanimations ou soins intensifs de néphrologie (4 832 séances = 37,5 % de l'activité nationale). (9)

Actuellement, cinq groupes de pathologies (neurologie, hématologie, vascularites et

maladies de système, néphrologie et endocrinologie), représentent plus de 90 % des indications chez l'adulte, avec l'émergence continue de nouvelles indications.

2. Techniques de séparation de plasma

Le principe général de la plasmaphérèse est d'éliminer une molécule circulante du sang dans l'espoir d'améliorer l'état clinique du patient [10].

Contrairement à l'hémodialyse, les EP éliminent préférentiellement les substances de haut poids moléculaire telles que les auto-anticorps, les complexes antigènes-anticorps et les immunoglobulines paraprotéiques [11].

Il existe deux techniques différentes de séparation du plasma : la séparation par centrifugation (TPEc) et la séparation par membrane (TPEm). Ces deux techniques utilisent des principes physiques différents, mais toutes deux sont capables de séparer efficacement les substances plasmatiques du sang total et de les remplacer par du plasma ou de l'albumine [12].

Depuis quinze ans, une troisième technique d'épuration sur sang total, sans séparation plasmatique préalable, se développe dans l'épuration du cholestérol.

2.1. Séparateurs par centrifugation

La première application thérapeutique de la centrifugation remonte aux années 60, et représente donc la technique la plus ancienne, qui est encore utilisée actuellement.

2.1.1. Principe de la centrifugation :

Le procédé de centrifugation consiste à dissocier les différents composants du sang en différentes couches de plasma, plaquettes, cellules mononucléaires, granulocytes et culots érythrocytaires grâce à une force centripète suivant une rotation à 2,000–2,500 tours par minute (12).

La séparation des éléments du sang peut-être un traitement de certaines pathologies, mais aussi un moyen de collecte (les cellules souches du sang périphérique) ou de traitement (transplantation de moelle osseuse) [13].

Il existe deux types de séparateurs de cellules selon que le plasma est séparé par centrifugation à flux continu ou discontinu.

2.1.2. Appareil à flux continu

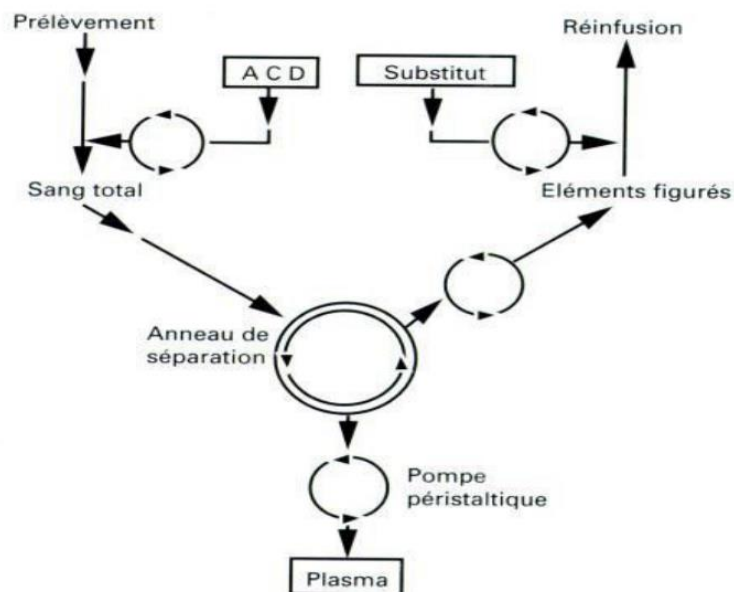


Figure 1 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.

Il s'agit des séparateurs qui ont permis de concrétiser les premiers échanges plasmatiques en clinique. Le principe vient du fait que la séparation plasmatique et la réinjection des éléments figurés du sang (plasma, leucocytes, plaquettes, hématies) se font en continu.

Il nécessite obligatoirement deux accès veineux accessibles et de bonne qualité. Le débit sanguin doit être au minimum de 40 ml/min. Cette technique n'a besoin que d'un volume sanguin extracorporel faible, de l'ordre de 170 à 350 ml qui garantit une meilleure tolérance sur le plan hémodynamique puisque le sang du malade peut être rempli, à défaut, par un soluté physiologique ou un dérivé sanguin. Le produit de substitution choisi est injecté au patient de façon active par des pompes péristaltiques à débit réglable (Fig. 1).

La vitesse de centrifugation est réglable d'un minimum de 400 à 5000 tours par minute selon les modèles d'appareils, résultant en une force de gravité maximale dans l'anneau de centrifugation avoisinant 1000 G. En utilisation pratique, on ne dépasse pas une rotation de 2500 tours/min qui nous permet d'obtenir un culot de centrifugation à 70 % d'hématocrite.

Le volume plasmatique séparé obtenu par unité de temps est élevé et permet des séances considérablement plus courtes que par la technique à flux discontinu. Les séparateurs actuels sont totalement automatisés tant pour l'extraction plasmatique tant que pour la substitution. Parmi les appareils disponibles : Cobe Spectra, AS 104 Fresenius, Vivacel Dideco, CS 3000, Baxter.

La surveillance est assurée, quant à elle, par une unité centrale informatisée qui analyse en continu les informations issues des multiples capteurs : pesons et système optique, pression absolue et gradient, ainsi que des détecteurs d'air.

Néanmoins, l'appareillage est lourd, ne peut être déplacé facilement au lit du malade, avec une mise en marche est assez longue, environ 30 min, car la purge du circuit doit être minutieuse et précise. [13]

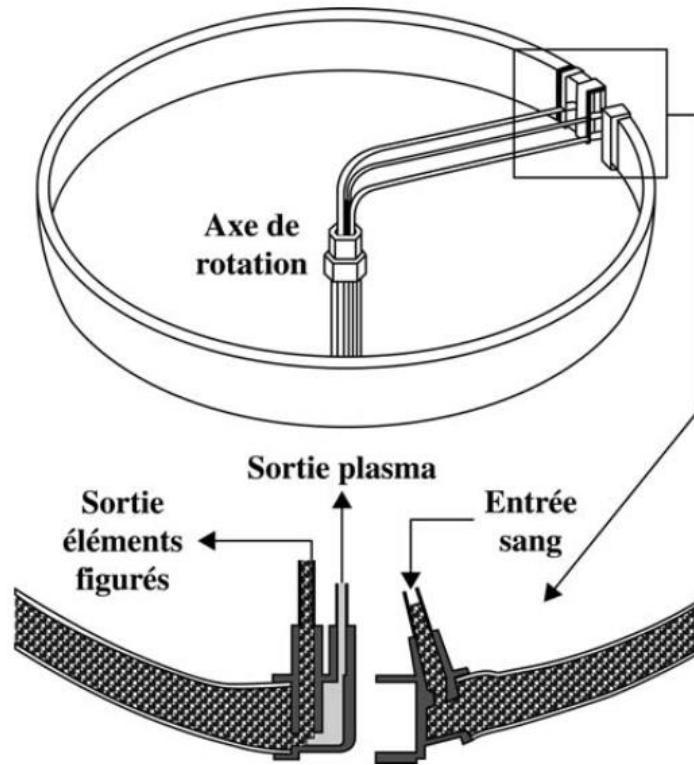


Figure 2 : Anneau de centrifugation continue à phase simple. Appareil Cobe Spectra™.

2.1.3. Appareil à flux discontinu

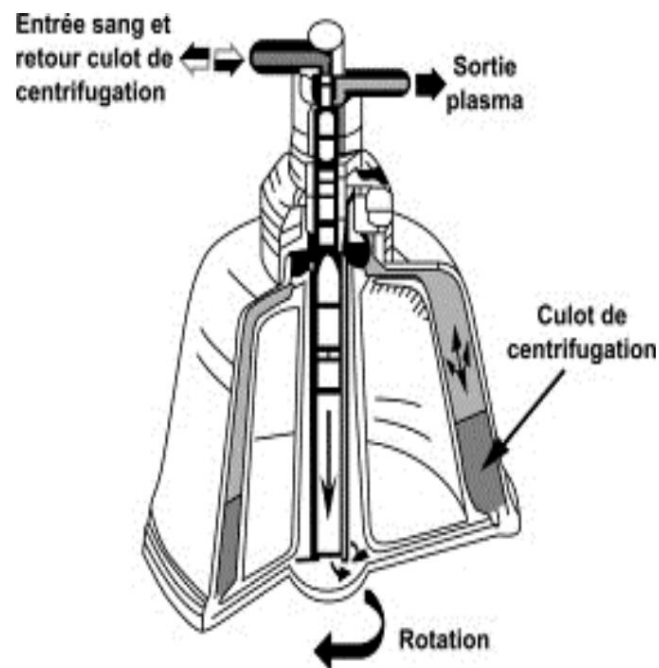


Figure 3 : Bol de centrifugation à flux discontinu

[Appareil Haemonetics TM]

Elle représente la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang de manière séquentielle. Elle a comme avantage de nécessiter un seul accès veineux, et comme inconvénient de solliciter un volume extracorporel conséquent de l'ordre de 400 à 800 ml, quelques fois mal toléré d'un point de vue hémodynamique.

Le débit de pompe de circulation extracorporelle idéalement de 100 ml/min dirige le sang total vers un bol de centrifugation tournant entre 1400 et 4800 tr/min. La force de gravité pouvant atteindre 1300 G à la rotation maximale. Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350ml d'éléments figurés du sang à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ. Le culot de centrifugation est ensuite restitué au patient et un nouveau cycle peut démarrer.

L'inconvénient principal de cette technique est qu'elle demande 20 % de temps que les autres techniques (Fig 3), avec une tolérance hémodynamique variable étant donné le volume extracorporel qu'elle nécessite.

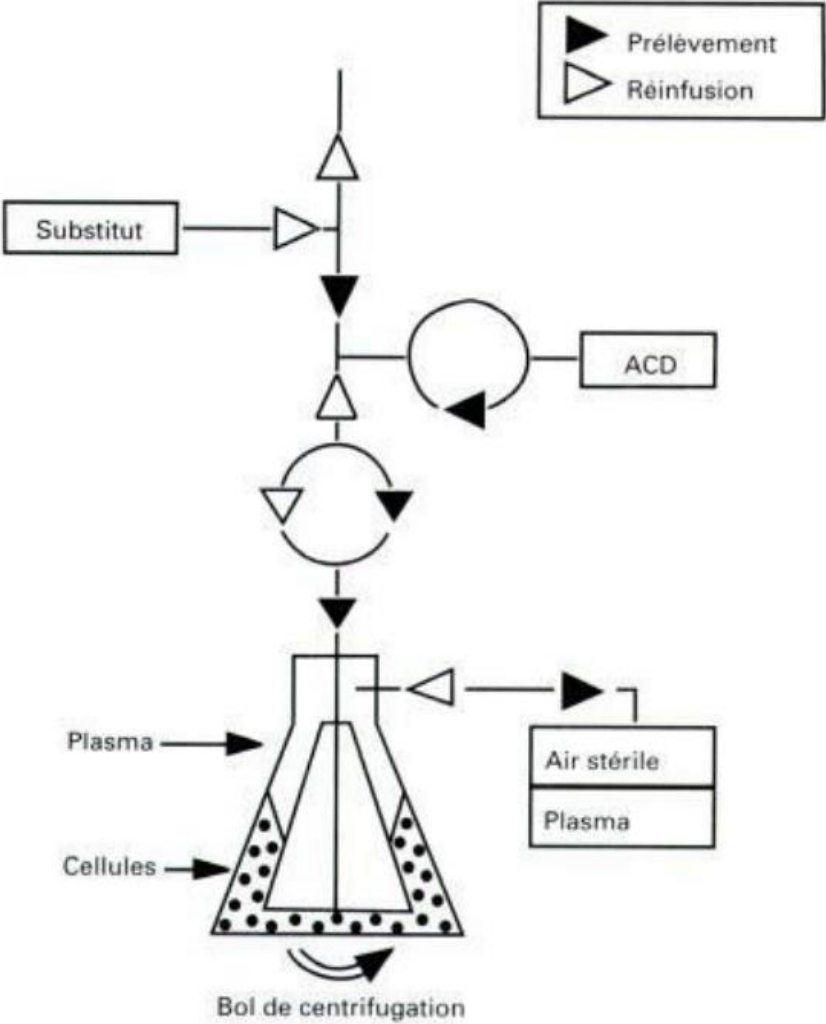


Figure 4 : Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu.

2.2. Séparateurs par filtration

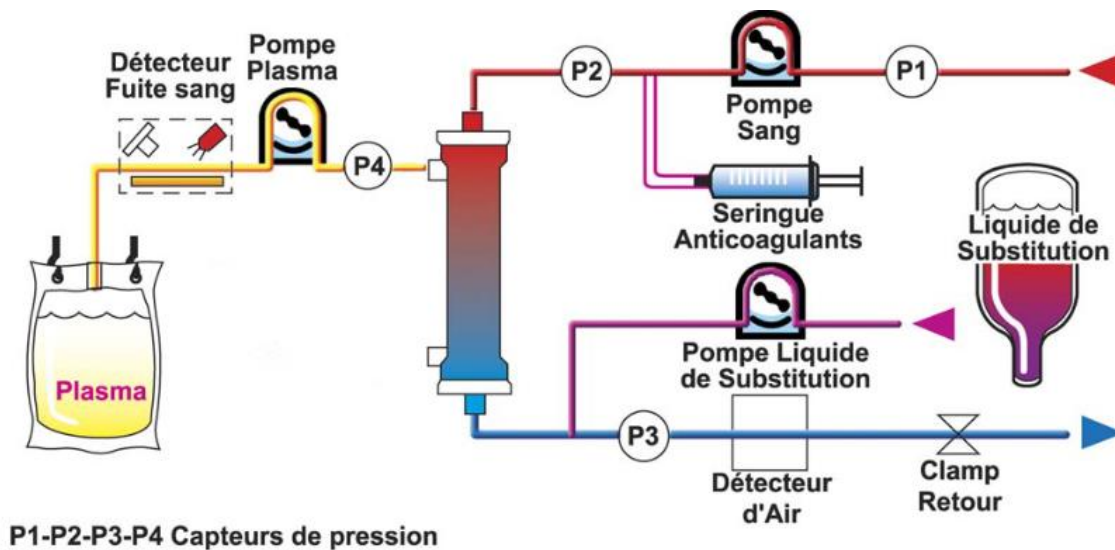


Figure 5 : Représentation schématique d'un Séparateur par Filtration

[Appareil Hospital]

En addition aux séparateurs de plasma à flux continu ou discontinu, la séparation du plasma se fait par le biais d'une membrane filtrante dont la performance est égale au tiers de celles des méthodes de centrifugation.

Cette technique, quant à elle, nécessite un volume extracorporel faible, de 100 ml en moyenne, et consiste en l'utilisation d'un filtre pour la séparation du plasma, qui peut être adapté sur une majorité des dialyseurs actuels possédant un double corps de pompe : une première pompe d'accès et une seconde pompe de restitution. (Fig 5).

Il peut s'agir de cartouches à fibres creuses ainsi que de membranes planes de surfaces allant de 0,24 à 2m² en matériaux variables selon les industriels (éthylène-vinyl alcool, acétate de cellulose, polymère aromatique, diacétate de cellulose etc.) [14]. Les pores présents sur les membranes, ont un petit diamètre en moyenne entre 0,2 et 0,8 µm ne laissant traverser aucun élément cellulaire. La pression transmembranaire doit être surveillée continuellement puisque le risque de rupture de membrane pourrait entraîner une contamination du plasma par les éléments figurés.

Si en centrifugation l'épuration de substances plasmatiques est une fonction exponentielle du volume échangé, en filtration elle repose sur d'autres variables. Certains paramètres sont liés au filtre, notamment la nature de la membrane et sa structure, et à la surface de filtration. D'autres sont liés aux conditions d'utilisation comme le débit de perfusion, le taux d'hématocrite, le niveau et la stabilité de la pression transmembranaire qui doit être maintenue au-dessous de 70 mmHg [15], ainsi que la durée de la manipulation [15, 16]. Dans cette configuration, il est souvent impératif de remplacer le citrate par de l'héparine sodique ou de l'héparine de bas poids moléculaire et de préférer une voie d'abord centrale.

Ces systèmes ont pour avantage, l'obtention d'un plasma acellulaire, l'utilisation d'un faible volume extracorporel (200ml), avec un volume érythrocytaire résiduel faible, ainsi qu'un déroulement en continu. La possibilité de tourner à des débits plus lents fait que la filtration est adaptée aux indications en pédiatrie, et représente aussi un avantage. Cette technique d'EP représente dans la majorité des cas le premier temps des épurations plasmatiques dites " sélectives".

Cependant, ces procédés ont comme inconvénient d'être moins efficaces en terme d'extraction plasmatique en comparaison avec les systèmes de centrifugation, même si cela peut être compensé par l'augmentation du débit sanguin. Une séparation adéquate nécessite des débits conséquents (100 à 150 ml/min) [17], ce qui impose d'avoir recours à des voies veineuses centrales. Un autre inconvénient à mentionner, étant le côté onéreux de cette technique, en raison du coût élevé du matériel à usage unique.

En ce qui concerne la biocompatibilité, il est reconnu que les systèmes de centrifugation activent faiblement les protéines et les cellules par rapport aux systèmes de filtration, ces derniers peuvent entre autre, entraîner ou accroître une hémolyse si les forces de cisaillement qui s'exercent sur les hématies ne sont pas maîtrisées. On cite parmi les appareils disponibles : Asahi, Cobe ; Fen Wall ; Bellco ; Kurarai ; et Organon.

Tableau 1 : Tableau de comparaison entre la filtration et la centrifugation

	FILTRATION	CENTRIFUGATION
Voie d'abord	Catheter central	Voies veineuses peripheriques
Ergonomie	Plus ou mois aisée selon les modèles	Mise en place guidée
Polyvalence	Plusieurs traitements possibles	Machine dédiée avec des possibilités de cytapphérèse
Durée du traitement	2-3h	Inf 2h
Extraction du plasma	Peu efficace sur une séance	
Plusieurs séances sont nécessaires	Bonne epuration	
Anticoagulant	Heparine ou citrate	Citrate
Cout d'achat	Moyennement élevé	Tres élevé
Epuration extra rénale	Oui	Non
Inconvénient	Thrombose possible du filtre Hémolyse possible Substitution ou épargne du plasma selon les modèles	Montage de l'anneau rigide délicat Substitution du plasma

2.3. Séparateurs avec traitement du plasma :

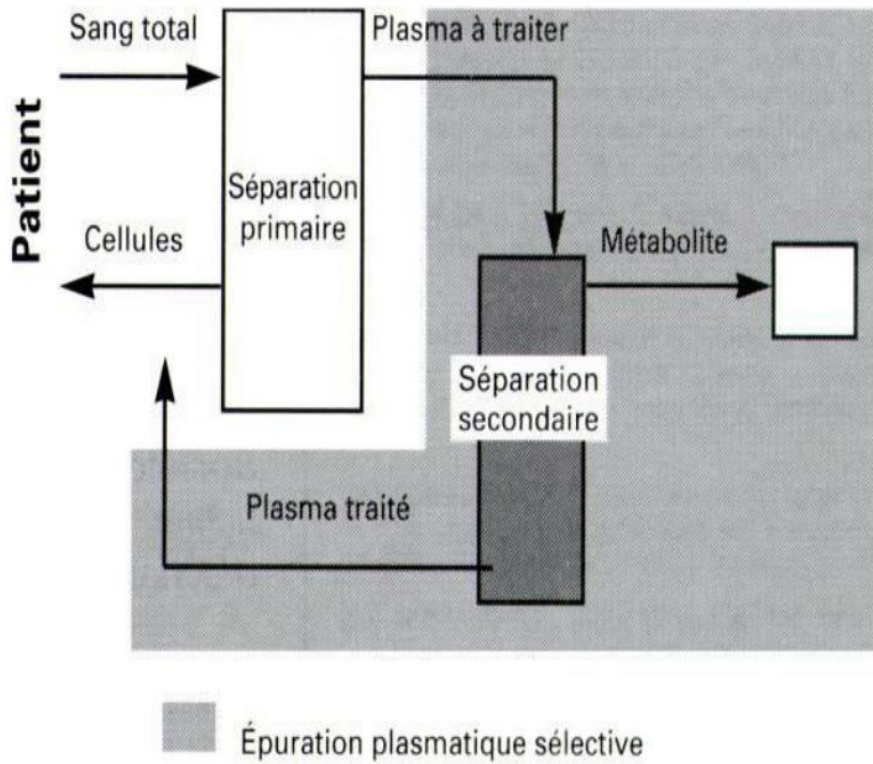


Figure 6 : Circuit des échanges plasmatiques sélectifs

Ces séparateurs garantissent l'épuration sélective du plasma avec comme objectifs, premièrement d'éviter l'élimination inutile des protéines plasmatiques telles que l'albumine et les protéines de coagulation, ensuite de réduire les besoins en substituts plasmatiques à la fois en raison de leur coût mais aussi au vu de leur toxicité, et enfin d'augmenter l'efficacité de l'épuration, en filtrant sélectivement un anticorps en espérant moduler la réponse anti-idiotypique [18].

Deux conditions doivent être respectées afin d'appliquer ce type de technique, d'une part le facteur pathogène doit être incontestablement identifié et d'autre part, il doit pouvoir être épuré par un moyen physique, chimique ou immunologique (Fig.6).

Après la séparation plasmatique, le plus souvent par filtration, débute l'étape de traitement du plasma. Parmi les multiples procédés décrits [11], la double filtration ou cascade, l'immunoabsorption ainsi que l'affinité chimique sont utilisées en pratique.

2.3.1. La technique d'extraction par double filtration ou cascade

Table 1. Size and distribution of some of the proteins removed by therapeutic plasma exchange			
Protein	Concentration, mg/ml	M.W. × 10 ³ D	Percentage Intravascular
IgG (except IgG3 subclass)	12	150	45
IgG3	0.7	150	64
IgMa	0.9	950	78
IgA	2.5	160	42
IgD	0.02	175	75
IgE	0.0001	190	45
Albumin	45	66	44
C3	1.4	240	67
C4	0.5	200	66
Fibrinogen	3-4	340	81
Factor VIII	0.1	100-340	71
Antithrombin III	0.2	56-58	45
Lipoprotein cholesterol	1.5-2.0	1300	>90

M.W., molecular weight. Modified from refs. 4 and 5, with permission.

Figure 7 : Taille et distribution de quelques protéines éliminées par les échanges plasmatiques

Apparue récemment, et dans certaines indications, la membrane de filtration est couplée à une colonne d'immunoabsorption soit sélective (peptides synthétiques, protéine A) soit spécifique (réaction antigène-anticorps), ou encore à une colonne d'affinité biologique (charbon activé, gels dextran sulfate, résines) ou enfin à une colonne d'élimination physique des molécules par des procédés de double filtration, thermofiltration et cryofiltration.

Cette technique consiste en la séparation première du plasma par centrifugation ou filtration qui est ultrafiltré ensuite, à travers un second filtre dont le diamètre des pores est généralement calculé pour permettre le passage de l'albumine et retenir les protéines de haut poids moléculaire. Le poids des substances pathogéniques varie de 150 000 (IgG) à 950 000 (IgM) et peut atteindre 2 500 000 Da (Apo B lipoprotéines contenant les LDL et la Lp(a)) **Fig 7**. Après filtration, le plasma traverse la colonne puis est réinjecté au patient. Ce principe de traitement du plasma ne nécessite pas de liquide de substitution. **Fig 8**

La limite de cette technique repose sur le fait de connaître avec certitude les facteurs pathologiques que l'on veut éliminer, et plus particulièrement leur poids moléculaire et d'autre part, d'acheter un deuxième filtre. Le colmatage des filtres en cours de séance peut nuire à l'efficacité d'un tel système.

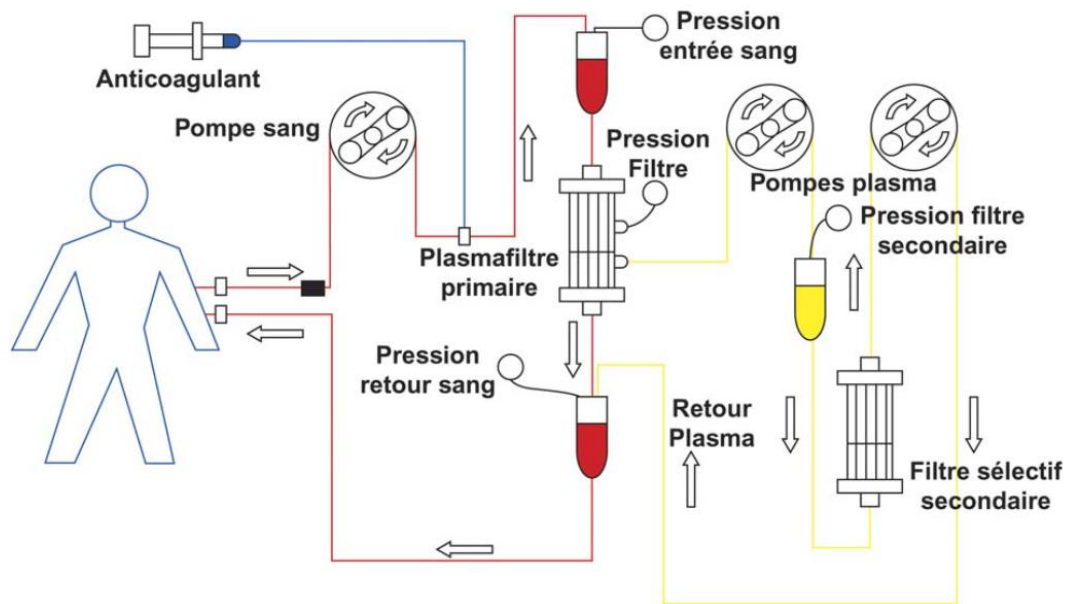


Figure 8 : Représentation schématique de la Technique en Cascade

2.3.2. Système d'immuno-adsorption

Il repose sur des colonnes de chromatographie d'adsorption dans lesquelles les molécules à éliminer sont adsorbées de manière spécifique et réversible par un produit fixateur complémentaire qualifié de ligand, qui est lui-même immobilisé sur un support insoluble représenté par la matrice. Deux modes de capture peuvent être considérés : soit une liaison sélective, avec rétention d'une famille de molécules par une liaison covalente, soit une liaison spécifique, avec conservation d'un seul type de molécules par une réaction antigène-anticorps. Les matrices pouvant être utilisées sont le sépharose CL4B, la silice, le polyvinyle alcool, le polystyrène, et le ligand pouvant être de la protéine A du staphylocoque. Ce polypeptide possède une grande affinité pour les immunoglobulines G et pour les complexes immuns (système Immusorba® Gambro) ou encore des anticorps de mouton de spécificité anti-IgG ou anti-LDL-cholestérol (LDL-Ig-Therasorb®). Ces systèmes nécessitent un moniteur spécifique pilotant deux colonnes qui sont alternativement régénérées pendant la procédure et en fin de traitement. Ces colonnes peuvent être réutilisées des dizaines de fois chez le même patient, ce qui permet de rentabiliser le coût d'investissement. En matière de biocompatibilité, ces supports sont très satisfaisants [18].

2.3.3. Le système d'adsorption chimique :

Ce système est basé sur le principe de colonnes d'affinité, constituées de substances ayant des affinités particulières pour de nombreuses molécules. Par définition, ces systèmes ne sont donc pas sélectifs. Les deux gels utilisés en France sont constitués de sulfate de dextran de PM 5000 fixé sur des billes de cellulose (LA15® - LA40® - Kaneka) et d'acide acrylamide fixé sur des particules de silice (système Dali Fresenius), ce dernier système récemment introduit en France a comme avantage d'être utilisable sur le sang total et de ne pas nécessiter de système de régénération [18].

Décrite par Bosch *et al.* en 1993, le système DALI est plus récent et permet l'extraction des lipoprotéines athérogènes sur le sang total sans séparation plasmatique préalable. Cette technique comporte des colonnes à usage unique de gel de polyacrylate de diverses configurations, DALI 500, DALI 700, DALI 1000 (2 × DALI 500) correspondant à des volumes extracorporels respectifs de 330–430–580 ml.

Le mécanisme de fixation des LDL est basé sur l'interaction entre les charges positives des lipoprotéines Apo B et les charges négatives du dextran-sulfate ou des ligands polyacrylates. La vitesse de la pompe sang, comprise en moyenne entre 50 et 60 ml/min, nous permet d'obtenir à chaque séance un traitement approximatif de 1,6 masse sanguine.

L'affinité chimique du LDL-cholestérol pour le dextran-sulfate est exploitée pour traiter par exemple, les hypercholestérolémies familiales (19).

II. LES ECHANGES PLASMATIQUES

1. Déroulement d'une séance d'échange plasmatique

Une séance d'échange plasmatique dure approximativement 2 heures et consiste à extraire un volume de sang conséquent du malade pour ensuite lui restituer ses propres globules rouges dans un produit de substitution d'origine humaine, composé de plasma d'un donneur. La stratégie pratique des EP dépend de la substance que l'on veut éliminer, sa vitesse de synthèse, son catabolisme et sa diffusion. Hormis l'épuration des éléments contenus dans le sang du patient, on met en œuvre un traitement adjuvant visant à abolir le renouvellement de la substance nocive en question [20].

Le volume de plasma concerné par l'épuration doit être compris entre 1 et 1,5 masse plasmatique (soit 40 à 60 ml/kg si le taux d'hématocrite est normal) à chaque séance. Le rythme est décidé en fonction de la pathologie traitée (rapide si la maladie est évolutive) et/ou du métabolisme des substances que l'on doit épurer et l'efficacité est jugée sur l'évolution clinico-biologique, ainsi que les effets immédiats et secondaires.

1.1. Circuit-extracorporel (CEC)

L'installation d'un circuit extracorporel est obligatoire dans tous les cas pour l'épuration plasmatique [21]. Ce circuit est constitué d'un kit stérile, non pyrogène à usage unique, d'un volume extracorporel entre 250 et 500 cc. Cela implique une préparation au départ du circuit (rinçage et purge au sérum physiologique) ainsi qu'un temps d'amorçage en début de procédure et de restitution en fin de procédé [22].

1.2. Bilan pré-échange plasmatique

Une évaluation clinique préalable avec examen cardiovasculaire, ECG, radiographie de thorax, sont nécessaires à un EP.

Les examens biologiques pré-échange comprennent un ionogramme sanguin avec une calcémie, un bilan de crase (TP, TCA, fibrinogène), un hémogramme. Les contre-indications formelles à la réalisation de la séance sont représentées dans tout élément pouvant évoquer un processus infectieux, l'existence d'un trouble de la coagulation, d'une coronaropathie non

stabilisée, d'un accident vasculaire cérébral récent ou d'une instabilité hémodynamique. Il n'est pas indispensable de réaliser un bilan systématique à posteriori de l'EP en l'absence de complications au décours de la séance.

1.3. Calcul du volume à échanger

Aucun consensus scientifique ne peut choisir avec exactitude le volume idéal de plasma échangé. Selon les équipes, le volume préconisé est de 1 à 1,5 masse plasmatique avec une épuration de 60 % des immunoglobulines (Ig) pour une masse plasmatique, et de 70 % pour une masse et demi [23].

Ceci est évalué par la formule suivante : $(100 - \text{hématocrite}) \times 0,7 \times \text{poids}$, correspondant environ à 45 ml.kg⁻¹ soit environ 2.7 litres pour un patient de 60 kg. Les machines de centrifugation continue, qui sont paramétrables, effectuent automatiquement les calculs.

1.4. Accès vasculaires

Les accès vasculaires sont le moyen par lequel les EP sont conduits. Un flux sanguin non adéquat, peut entraîner une procédure sous-optimale, y compris des temps de procédure plus longs, une efficacité réduite et la nécessité d'interrompre la séance avant que le volume de plasma cible ait été traité.

Les options permettant d'obtenir un accès vasculaire vont des voies veineuses périphériques à l'utilisation de dispositifs d'accès intravasculaires ou implantables, tels que les shunts artério-veineux (AV) ou les fistules artério-veineuses ; les cathéters veineux centraux (CVC) et les cathéters tunnelisés.

Des études internationales à propos de la plasmaphérèse rapportées par la World Apheresis Association (WAA), ont établi que la principale méthode d'accès en Europe était la voie veineuse périphérique (2003, 63%; 2003-2007, 71%) (24), tandis que les voies veineuses centrales sont les méthodes de choix pour l'Amérique du Nord et du Sud.

1.4.1. Voies veineuses périphériques

Les VVP doivent permettre un débit constant de bonne qualité surtout en ce qui concerne la méthode par filtration. Dans la mesure du possible, on doit favoriser l'abord vasculaire périphérique en utilisant des mini-cathéters de calibre 14 gauge idéalement, avec un minimum de 16 gauge, introduits dans une veine antécubitale ou au pli du coude, garantissant un débit régulier supérieur à 50 ml.min⁻¹ et ayant le minimum de risques de complications septiques.

Une anesthésie locale par un anesthésique de contact type pommade Emla® peut être effectuée une heure avant pose des voies périphériques après repérage des sites de ponction. Les autres voies seront uniquement utilisées en cas d'échec de la VVP.

Par exemple, entre 1990 et 2003, en France, toutes pathologies et centres confondus, 63 % des EP ont été effectués sur VP, et seulement 20 % en réanimation puisque ces unités favorisent la voie veineuse centrale sans véritable justification technique.

1.4.2. Voies veineuses centrales

Le matériel est identique à celui de l'hémodialyse aiguë. Composé d'un cathéter de silicone d'environ 30 cm de long comportant deux lumières cylindriques concentriques. La lumière artérielle, dite d'accès, s'ouvre latéralement 25 cm avant la lumière distale veineuse ou de retour. Cela diminue la recirculation du liquide réinjecté. Ce type de cathéter est implanté par voie transcutanée, sous aseptie chirurgicale, selon la méthode de Seldinger. Les voies veineuses exploitables sont les veines sous-clavières, fémorales, jugulaires internes et axillaires.

La ponction d'une veine fémorale est réservée aux urgences, elle se démarque par des débits de prélèvement et de réinjection importants, cependant, elle ne doit pas être laissée en place au vu ces complications infectieuses et thromboemboliques fréquentes. Les veines jugulaires et axillaires peuvent être aussi utilisées, puisque le cathéter peut être conservé plusieurs jours à condition d'avoir un entretien rigoureux.

1.4.3. Shunt et fistule artérioveineuse

Pendant longtemps, cet accès a été peu utilisé dans les échanges plasmatiques en réanimation, en dehors des cas d'EP pour pathologie chronique, nécessitant des échanges répétitifs, au long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique insatisfaisant. Pour ces patients, la réalisation de séances d'hémaphérèse se fait en ambulatoire en hôpital de jour, dans des conditions similaires que par voie périphérique.

Le shunt permet une utilisation immédiate mais nécessite des soins minutieux pour éviter la survenue d'infections et les thromboses. La fistule ne peut être exploitée qu'après 3 semaines à 1 mois, et pose le problème de l'initiation d'un traitement anticoagulant momentané. Par contre, en 2006, il représente 20,5 % des séances en raison de l'augmentation du nombre de patients échangés dans le cadre d'un rejet de greffe rénale (20 malades en 1998 et 117 malades en 2006).

1.5. Anticoagulation du circuit extracorporel

Toutes les techniques citées auparavant exigent une anticoagulation, afin de prévenir la coagulation du circuit extracorporel.

Pour la plupart des centres, l'anticoagulation repose sur l'héparine seule ou associée au citrate agissant par chélation calcique (ACD-A) dans la technique de filtration, et en centrifugation, sur l'ACD-A seul. À noter que la dose d'ACD-A doit être limitée chez l'insuffisant hépatocellulaire en raison du métabolisme hépatique du citrate, ainsi qu'en cas de substitution plasmatique par le plasma frais congelé préalablement citraté. Sans preuve concrète dans la littérature, l'héparine de bas poids moléculaire utilisée en bolus IV ne semble pas donner plus de thrombose des circuits.

En dehors des indications d'EP pour des syndromes hémorragiques (PTT et SHU) quelques centres réalisent des séances courtes à haut débit, autorisant l'absence d'anticoagulation avec des résultats satisfaisants.

En méthode de filtration, les doses d'anticoagulants ne sont pas définies par consensus mais l'héparinisation reste indispensable. Expérimentalement en technique par filtration, l'héparine est utilisée en une dose entre 2000-5000 U en bolus, suivie de 300-1200 U/heure

comme dose d'entretien. Ce sont des doses plus hautes que pour l'hémodialyse, en raison d'une perte partielle de l'héparine dans le plasma filtré. Pour la méthode de centrifugation l'ACD-A seul suffit, et ce, en perfusion continue, à un débit moyen de 100 ml.h⁻¹.

Les machines actuelles de centrifugation qui sont totalement paramétrables, corrigent automatiquement le débit d'anticoagulation en fonction du débit de plasma-extraction. Ces doses doivent être modulées en fonction des situations cliniques et biologiques [21]. En cas de risque hémorragique sévère, l'alternative est d'utiliser une anticoagulation séquentielle du circuit par du citrate avec administration du calcium afin de contrer l'hypocalcémie induite par le citrate avant la réinfusion au patient.

Le mésilate de nafamstate (FUT 175, Torii), puissant inhibiteur des facteurs XIIF et Xa ainsi que de la thrombine, à demi-vie biologique courte, est utilisé par les équipes japonaises d'hémaphérèse chez les patients qui présentent un risque hémorragique, à une dose de 1,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹ [27]. Cet anticoagulant est de maniement difficile et n'a jamais pu obtenir d'Autorisation de Mise sur le Marché en France ni en Europe.

1.6. Substituts du plasma

Elle doit remplacer volume pour volume le plasma échangé après une expansion volémique de 500 ml avant l'ouverture de la CEC. L'utilisation du plasma frais congelé n'est justifiée que dans des indications thérapeutiques particulières (PTT, SHU).

Les échanges plasmatiques sont toujours réalisés dans des conditions de normovolémie. Les solutés de remplacement du plasma, doivent être dotés d'un pouvoir d'expansion volumique conséquent, une action non délétère sur l'hémostase, une sécurité sur le plan infectieux et un coût raisonnable. (Tableau I)

Les substituts disponibles peuvent être scindés en deux groupes, les produits artificiels et les produits naturels dérivés du sang.

1.6.1. Produits artificiels

Représentés par les cristalloïdes, les colloïdes ainsi que les hydroxyéthylamidons (HEA). Ils ont en commun un prix de revient non élevé et ils sont aisément disponibles.

1.6.1.1 Cristalloïdes

On préfère dans cette catégorie le Ringer lactate au vu de sa tolérance parfaite, avec cependant, une demi-vie très brève dans le secteur vasculaire (moyenne de 20 min) ne permettant pas de couvrir la totalité de la manipulation. Il est utilisé en quantité restreinte en début d'échange (500 ml) et pour rabattre la concentration des solutions d'albumine de 20 % à 4 ou 5 %. Les Cristalloïdes ont ainsi l'avantage d'être non toxique, d'une grande disponibilité et de faible coût, mais ils ont comme inconvénient d'avoir un pouvoir oncotique nul avec une déplétion protéique [25].

1.6.1.2 Colloïdes

Contrairement à l'albumine, ce sont des solutions polydispersées, autrement dit des molécules de poids moléculaire et d'élimination différents. On peut compter dans ce groupe les gélatines fluides et les dextrans, dont le pouvoir oncotique est égal ou supérieur à celui du plasma, avec une demi-vie de 4 à 8 h, compatible avec la durée habituelle des échanges. En pratique, la quantité de colloïde à laquelle on a recours lors d'une séance d'EP ne doit pas franchir 20 à 25 % du volume épuré [26].

Les gélatines fluides sont moins utilisées en raison du risque de choc anaphylactique, tandis que les dextrans de nouvelle génération ont été utilisés avant la mise à disposition des dérivés d'amidon.

- **Les gélatines**

La gélatine provient d'une protéine hydrosoluble artificielle résultant de l'hydrolyse partielle de collagène d'origine bovine. Préalablement, la préparation passe par une étape d'inactivation efficace concernant les agents transmissibles non conventionnels. On trouve deux types de gélatine : la première est la gélatine fluide modifiée (GFM) ou gélatines succinylées (plasmion, plasmagel), l'addition d'acide succinique permet d'accroître la rétention

intravasculaire, mais entraîne aussi une élévation de la viscosité du sang. La seconde est la gélatine à pont d'urée qui est un polymérisât de gélatine dégradée (Haemacel). Les gélatines sont responsables d'effets indésirables tels que des réactions allergiques qui seraient liées à l'activation des mastocytes cutanés avec relargage d'histamine. En plus de ces réactions anodines, la principale gravité reste les chocs anaphylactiques pouvant se produire d'emblée ou suivant plusieurs utilisations.

- **Les dextrans**

Ce sont des polymères de glucose, d'origine bactérienne. Il existe deux solutions disponibles de poids moléculaire différent, le premier est de 40 000 daltons représenté par le dextran 40 (plasmacair à 3,5% ou Rheomacrodex à 10%) et le deuxième est de 60 000 daltons, le dextran 60 (Hemodex PMW 6000, à 6%). Les réactions allergiques sont les effets secondaires les plus pénalisants pour ces produits. Il s'agit de complications immunologiques causées par la présence d'anticorps anti-dextrans de nature IgG qui peuvent exister à l'état naturel, avant toute injection. (18)

De plus, il existe aussi une toxicité rénale dose-dépendante et des troubles de l'hémostase, ce qui les contre-indique chez les patients atteints d'une maladie de Willebrand, une hémophilie, une prédisposition hémorragique ou une thrombocytopénie. Ils sont utilisés avec prudence ou même prohibés chez les patients en insuffisance rénale chronique sévère ou lors de traitement anticoagulant [27]. Les réactions allergiques graves, ont imposé l'utilisation préalable d'un dextran de très faible poids moléculaire qui bloque les sites antigènes des anticorps circulants et prévient la constitution de complexes anticorps-dextrans.

1.6.1.3 Hydroxyéthylamidons

Il s'agit de polysaccharides naturels modifiés extraits de maïs, riche en amylopectine (95%) qui sont un polymère du glucose. Ils peuvent donc, être produits à partir de pomme de terre. Leur effet d'expansion volémique est identique à celui de l'albumine avec une bonne tolérance. Leur persistance intravasculaire permet de couvrir la totalité de la manipulation [28]. Les HEA sont utilisés en début de séance (1/3 du volume à épurer) avant l'introduction de la solution d'albumine.

On distingue deux grandes classes d'HEA selon leur poids moléculaire, les HEA de haut poids moléculaire, premièrement l'Hetastarch (Hespan) qui ont une durée d'action prolongée et des répercussions sur l'hémostase (allongement du temps de saignement et surtout diminution du facteur VIII coagulant et le facteur Von Willebrand). Deuxièmement, les HEA de poids moléculaire moyen comme l'Elohes ou Hesteril 6% qui se démarquent par des propriétés différentes des HEA de haut poids (tableau II), présentent une demi-vie plasmatique longue et un pouvoir d'expansion volémique élevé, semblaient être le meilleur substitut à associer à l'albumine à 4 % [29,30].

1.6.2. Dérivés du sang

1.6.2.1 Albumine humaine à 4%

Il s'agit de la protéine circulante la plus importante de l'organisme. L'albumine permet le maintien de la volémie et de la pression oncotique, responsable de 60 à 80 % de la pression oncotique plasmatique totale. Son origine est exclusivement plasmatique et son espace de diffusion est vaste. Le taux d'albumine échangeable représente 5g/kg, dont un tiers se trouve dans le secteur vasculaire et deux tiers dans le milieu interstitiel avec un équilibre rapide entre les deux secteurs.

Elle détient aussi un rôle capital dans le transport de substances exogènes (médicaments), ou endogènes (bilirubine, acides gras, hormones et calcium ionisé). À noter que, les molécules d'albumine contenues dans les préparations commerciales ne contiennent pas de calcium ionisé d'où le risque d'hypocalcémie lors de leur injection in vivo par resaturation à partir du pool plasmatique du calcium [31]

En pratique, elle est utilisée en solution de 4 ou 5 % dans du Ringer lactate. Cette dilution lui octroie un pouvoir oncotique égal à celui du plasma et permet un remplacement volume pour volume. Cependant, les facteurs de coagulation ainsi que les immunoglobulines, ne sont pas compensés. La reconstitution des facteurs VIII et IX se fait en moins de 4h, et en moins de 24 h pour le reste. La diminution du taux d'immunoglobulines n'est pas problématique, sauf en cas d'EP journalier sur une durée prolongée [32].

Lorsque l'albumine à 4% est choisie comme seul substitut plasmatique lors des échanges plasmatiques, on note la survenue d'une hypotension nécessitant une compensation majorée du volume retiré. L'albumine n'est pas responsable de la transmission de maladies infectieuses, et sa tolérance peut changer en fonction des lots [33], mais est généralement bonne. Sans oublier quelques effets secondaires décrits (inotrope négatif, diminution de la réponse immunitaire, diminution du calcium ionisé, risque d'insuffisance rénale) ainsi que l'inconvénient principal de l'albumine qui est son inaccessibilité en terme de coût élevé [33].

1.6.2.2 Plasma Frais Congelé

L'obtention du plasma frais congelé se fait par centrifugation d'une unité de sang total ou collecté par technique d'aphérèse. Le plasma en question doit être congelé dans les 6 heures qui suivent le prélèvement pour conserver la fonctionnalité des facteurs de coagulation puisque ces derniers sont hautement labiles [34].

L'utilisation du PFC dans les échanges plasmatiques ne peut être comparée à celle des colloïdes. Premièrement, il s'agit d'un produit sanguin labile et non d'un médicament. Deuxièmement, son indication dans le cadre des EP ne relève pas du remplissage vasculaire mais de l'apport de protéines, soit dans lors de perturbations de la crase sanguine, soit d'apport de protéines dans une pathologie spécifique telles que le PTT ou le SHU.

L'utilisation du plasma se complique rarement de réactions anaphylactoïdes. Les complications immunologiques rassemblent un éventail de pathologies, l'œdème pulmonaire lésionnel qui résulte de l'injection passive d'anticorps de spécificité anti-HLA ou spécifiques du granulocyte.

Il est important de noter le risque de transmission virale du PFC, on préconise l'un des trois procédés suivants : le plasma frais congelé sécurisé, le plasma frais solidarisé, et le PVA [35].

Au fil de notre description, il n'existe pas en réalité, de substitut miracle capable d'assurer simultanément un bon remplissage pendant une durée suffisante, de maintenir une protidémie satisfaisante, d'être non toxique, non immunogène, disponible et peu onéreux [35].

Tableau 2 : Les caractéristiques des solutés de substitution

	Albumine 4%	PVA	GFM	HEA 240/0,5/6%	HEA 130/0,4/6%
Poids moléculaire	70		35		130
Concentration (g/l)	40		30		60
Demi-vie (heures)	6,8		4		12
Pression oncotique			29		36
Pouvoir d'expansion volumique initial	90	100	90	150	100
Durée d'expansion	6-8h	6-8h	3h	4h	6h
Osmolarité		325		308	308
Na ⁺	142-160	159	150	154	154
Ca ⁺ / k ⁺	0/0	0/3,3	0/13,5	0/0	0/0

1.7. Choix du produit de substitution

Le soluté de remplissage optimal sélectionné pour un EP doit être satisfaisant en terme de remplissage vasculaire, maintenir une albuminémie normale, doit être doté d'une bonne tolérance et sécurité d'un point de vue septique, facile à utiliser, en plus d'être abordable en terme de coût. Parmi les colloïdes à notre disposition, aucun d'entre eux ne répond à l'ensemble de ces critères et le meilleur résultat pourrait être atteint par une association.

L'utilisation d'une association d'albumine et d'hydroxyéthylamidon (HEA) pour compenser la perte de plasma lors d'un échange plasmatique peut réduire les risques d'hypovolémie et d'intolérance, ainsi que les coûts. Cependant, il faut être vigilant quant à la surcharge volumique chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou de cardiomyopathie. Dans ces situations, il est préférable, soit de diluer l'HEA à 3 % en perfusant simultanément un flacon d'HEA et de sérum physiologique, soit de diminuer la balance des fluides [36]. La substitution du plasma extrait par les HEA pour 50% du volume extrait résulte en une baisse d'albuminémie parfaitement tolérable, même lors des échanges plasmatiques répétés [37, 38].

La compensation par PFC n'est recommandée qu'en cas de risque hémorragique important ou de syndrome de Moshcowitz (39). Les études ont montré que l'association albumine 4 %-HEA 6 %/200 est supérieure en termes de morbidité et de coût. Le volume d'HEA peut dépasser 35 ml/kg et une substitution à 50/50 avec 1500 ml d'HEA et 1500 ml d'albumine est possible. [29, 30], cela a comme avantage l'extraction de 50 % de l'amidon perfusé [41].

Une toxicité rénale de l'amidon a été soupçonnée chez des transplantés rénaux greffés avec des reins de donneur en état de mort cérébrale, qui ont été perfusés massivement avec HEA, avec un retard de reprise de diurèse, dû à une vacuolisation des cellules tubulaires proximales démontrées sur les biopsies [42]. Le suivi au long terme de ces patients n'a pas montré de réelle différence de survie et de fonctionnalité des greffons [42]. Ces publications ont eu pour aboutissement un retour à l'utilisation de l'albumine seule.

La commercialisation des nouveaux HEA de bas poids moléculaire, dont les effets secondaires sont faibles [43], mais sans AMM lors des EP, peuvent être utilisés à 50 % du volume échangé pour moins de six EP rapprochées, à 30 % entre six et dix EP. Au-delà de dix séances d'EP rapprochées, il est préférable d'utiliser l'albumine seule.

2. Mécanismes d'action

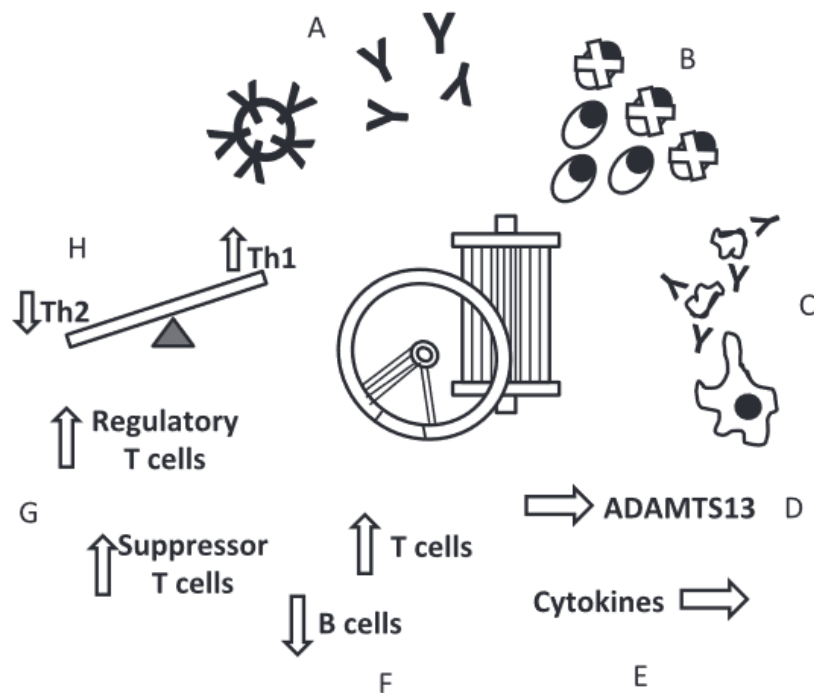


Figure 9 : Mécanismes possibles des échanges plasmatiques.

- (A) Élimination des anticorps pathologiques.
- (B) Stimulation de la prolifération des cellules B et des plasmocytes, les sensibilisant aux immunosuppresseurs.
- (C) Élimination des complexes immuns avec amélioration de la fonction macrophage/monocyte.
- (D) Remplacement des composants plasmatiques manquants, tels que l'ADAMTS13.
- (E) Suppression des cytokines.
- (F) Modification du nombre de lymphocytes.
- (G) Augmentation des cellules régulatrices T et de l'activité suppressive T.
- (H) Correction de l'altération du rapport des cellules T auxiliaires de type 1/2 (Th1/Th2) favorisant la prédominance des Th1.

Malgré leur utilisation dans une variété de maladies depuis les années 1950, le mécanisme d'action des EP n'a été évalué que dans un nombre limité de publications, la plupart d'entre de petites études d'observation non contrôlées. L'utilisation initiale des EP pour traiter les maladies se concentrait sur l'élimination des protéines anormales limitées à l'espace intravasculaire. Cependant, l'élimination massive des substances pathologiques n'explique pas tous les résultats associés à leur utilisation et, par conséquent, ils semblent avoir des effets thérapeutiques supplémentaires expliquées par différents mécanismes d'action (Fig 8).

2.1. Retrait d'anticorps

La première application thérapeutique des EP a été l'élimination des anticorps IgM monoclonaux chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui présentaient des symptômes d'hyperviscosité. L'objectif thérapeutique dans cette maladie ainsi que le syndrome de Goodpasture et la cryoglobulinémie, est de réduire les niveaux circulants de molécules pathologiques. Dans une telle procédure, un échange de volume de plasma chez un adulte éliminera 150 g de protéines plasmatiques, soit 110 g d'albumine et 40 g de globulines, afin d'éliminer 1 à 2 g d'une substance pathogène (44)

Des élévations de la viscosité sérique se produisent chez 50 à 70 % des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (45). Avec les EP, la réduction de la concentration en protéines entraînerait une réduction de 15 à 20 % des IgM, conduisant à une diminution de la viscosité de plus de 50 % (46). Par son élimination de ces protéines, la plasmaphérèse peut apporter un soulagement rapide des symptômes cliniques, la durée de l'effet dépendant de la resynthèse de la protéine et de sa redistribution entre les compartiments. Les IgM impliqués dans le Waldenström peuvent être résolus avec une seule séance d'EP, contrairement aux IgA et IgG du myélome multiple qui peuvent augmenter rapidement après une séance. Malgré les multiples séances programmées, leur effet est temporaire, et un traitement adjuvant à base de chimiothérapie est prévu pour annuler la production d'anticorps monoclonaux.

Les cryoglobulines sont des protéines qui précipitent à des températures froides et qui se dissolvent au réchauffement, leur présence peut entraîner des polyarthralgies, une glomérulonéphrite ou une neuropathie. Il existe une relation exponentielle entre la concentration de la cryoglobuline et la température à laquelle elle précipite, les protéines précipitant à une température plus élevée lorsqu'elles sont à des concentrations plus importantes (47). Les EP peuvent être utilisés pour réduire la concentration de cryoglobuline et réduisant ainsi les symptômes (48). Comme pour l'hyperviscosité, l'utilisation des EP entraînera une modification temporaire de la concentration et un traitement supplémentaire sera nécessaire pour réduire ou éliminer la production de cryoglobuline.

2.2. Sensibilisation des cellules productrices d'anticorps aux agents immunosuppresseurs et chimiothérapeutiques

On a émis l'hypothèse que l'élimination massive des immunoglobulines par les EP pourrait entraîner la suppression de la rétroaction négative sur les cellules productrices d'anticorps. L'hyperproduction des immunoglobulines qui résulte après les EP est appelée rebond. Le rebond théorique de la production d'anticorps pourrait résulter de la prolifération des cellules productrices d'anticorps et/ou d'une augmentation de l'activité synthétique de ces mêmes cellules. Cela pourrait augmenter la sensibilité de ces cellules aux agents immunosuppresseurs et chimiothérapeutiques. Une augmentation de la prolifération lymphocytaire a été signalée à la suite des EP chez des patients atteints de maladies auto-immunes, par exemple une augmentation in vitro de l'activité synthétique des cellules B chez les patients atteints de sclérose en plaques a été signalée (49).

En raison de la possibilité d'une sensibilité accrue aux agents immunosuppresseurs, de nombreux protocoles et essais ont cherché à synchroniser l'administration d'agents immunosuppresseurs avec la plasmaphérèse afin de renforcer leurs effets sur les cellules productrices d'anticorps (50).

Une baisse de la production d'anticorps in vitro lorsque les EP et le cyclophosphamide étaient synchronisés mais pas lorsque le cyclophosphamide était administré seul a été identifiée chez des patients atteints de lupus (51). Un autre mécanisme possible des EP lorsqu'ils sont utilisés pour traiter des troubles auto-immuns pourrait être une augmentation de la sensibilité des cellules productrices d'anticorps aux agents immunosuppresseurs et chimiothérapeutiques.

2.3. Élimination des complexes immunitaires et amélioration de la fonction monocyte/macrophage

Il a également été démontré que les échanges plasmatiques thérapeutiques augmentent la clairance des complexes immuns chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) (52). Dans une étude, les EP ont non seulement entraîné l'élimination directe des complexes immuns, mais ils ont également entraîné une régulation positive des récepteurs du complément sur les hématies, ce qui a augmenté la liaison des globules rouges aux complexes immuns, faisant penser que les récepteurs du complément des globules rouges pouvaient jouer un rôle important dans l'élimination des complexes immuns circulants et que la modification de l'expression et de la fonction des récepteurs constituait un effet bénéfique supplémentaire des EP (52).

Une amélioration de la fonction des monocytes suite aux EP a également été observée (53). Dans cette étude portant sur des patients atteints de maladies médiées par des complexes immunitaires, la fonction *in vitro* des monocytes a été mesurée avant et après les EP. Immédiatement après l'EP, les monocytes ont démontré une meilleure destruction des bactéries avec une augmentation des enzymes protéolytiques. Ces résultats découlaient soit du recrutement d'une nouvelle population de monocytes, soit d'une diminution des complexes immuns par la plasmaphérèse, avec une consommation moindre d'enzymes protéolytiques (53).

Il existe des preuves de l'élimination des complexes immuns par les EP avec une amélioration ultérieure de la fonction des monocytes/macrophages. Ces altérations peuvent représenter un effet des échanges plasmatiques dans les troubles où les complexes immuns font partie de la pathogénie de la maladie.

2.4. Retrait de cytokines et molécules d'adhésion

Les preuves d'élimination des immunoglobulines et des complexes immuns par les EP sont irréfutables, tandis que leur effet sur d'autres substances potentiellement pathogènes présentes dans le plasma, telles que les cytokines et les molécules d'adhésion solubles, est moins clair. Il a été suggéré que l'élimination de ces substances pourrait être un élément du mécanisme d'action des EP selon une étude menée en 2002 par Lyu et al. (54).

L'effet de la plasmaphérèse double filtration (DFPP) sur les taux sériques d'interleukine IL-10, d'IL-2, d'IL-4, d'IL-5, de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et d'interféron gamma (IFN- γ) a été étudié chez des patients atteints de myasthénie grave (MG) (55). La DFPP a résulté en l'augmentation des taux d'IL-10, initialement élevés chez ces patients, qui atteste que les EP ont favorisé la production de ces derniers.

Dans une autre étude portant sur des patients atteints de MG traités par EP, ces derniers n'ont pas eu d'influence significative sur les taux sériques des récepteurs solubles de l'IL-2 ou du TNF- α , mais on a observé une diminution des auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine, de la molécule d'adhésion intercellulaire soluble 1 (sICAM-1) et de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire soluble 1 (sVCAM-1). Toutes ces substances étaient élevées chez les patients examinés (56). Dans ces deux études, il a été postulé que la production de cytokines était stimulée par le contact avec le dispositif d'aphérèse (55 ;56).

L'élimination des cytokines, des récepteurs solubles des cytokines et des molécules d'adhésion solubles n'a pas été prouvée comme mécanisme efficace des EP (55; 56; 57), avec peu de réduction significative des niveaux de cytokines observée dans les études ou même, un rebondissement de leur taux (58). Les récepteurs solubles des cytokines et les molécules d'adhésion solubles peuvent être éliminés, mais leur impact sur les maladies est incertain.

2.5. Remplacement des composés manquants du plasma

Avec les EP, il est nécessaire de fournir un fluide de remplacement pour chaque unité de plasma retiré. Dans des situations cliniques limitées, le plasma peut être utilisé comme fluide de remplacement privilégié pour remplacer les composants plasmatiques manquants ou anormaux associés au processus pathologique traité.

Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) représente le trouble le plus fréquent dans lequel le plasma est utilisé comme liquide de remplacement. L'essai pivot sur l'utilisation des EP dans le traitement du PTT, a comparé les EP utilisant le plasma comme liquide de remplacement à la perfusion de plasma et a démontré un avantage de survie avec les EP (73%) par rapport à la perfusion de plasma (63%) établissant ces derniers comme le standard de soins pour la gestion du PTT (58).

Les EP éliminent effectivement les auto-anticorps inhibiteurs de l'ADAMTS13 incriminés dans le PTT. La survie équivalente avec la perfusion de plasma de grand volume observée dans l'essai de Coppo et al en 2003, suggère que la perfusion d'ADAMTS13 dans le liquide de remplacement du plasma est également un élément du mécanisme d'action des EP dans le PTT. (59)

L'échange thérapeutique de plasma a également été utilisé dans l'insuffisance hépatique aiguë pour rétablir l'hémostase. La perfusion des grands volumes de plasma, nécessaires pour fournir les facteurs requis, ne serait pas tolérée par la plupart des patients. Cette surcharge volumique peut être évitée grâce aux EP (60). En notant que les EP peuvent également avoir des effets bénéfiques dans ce contexte en éliminant également les toxines de grand poids moléculaire.

2.6. Altérations dans le système immunitaire

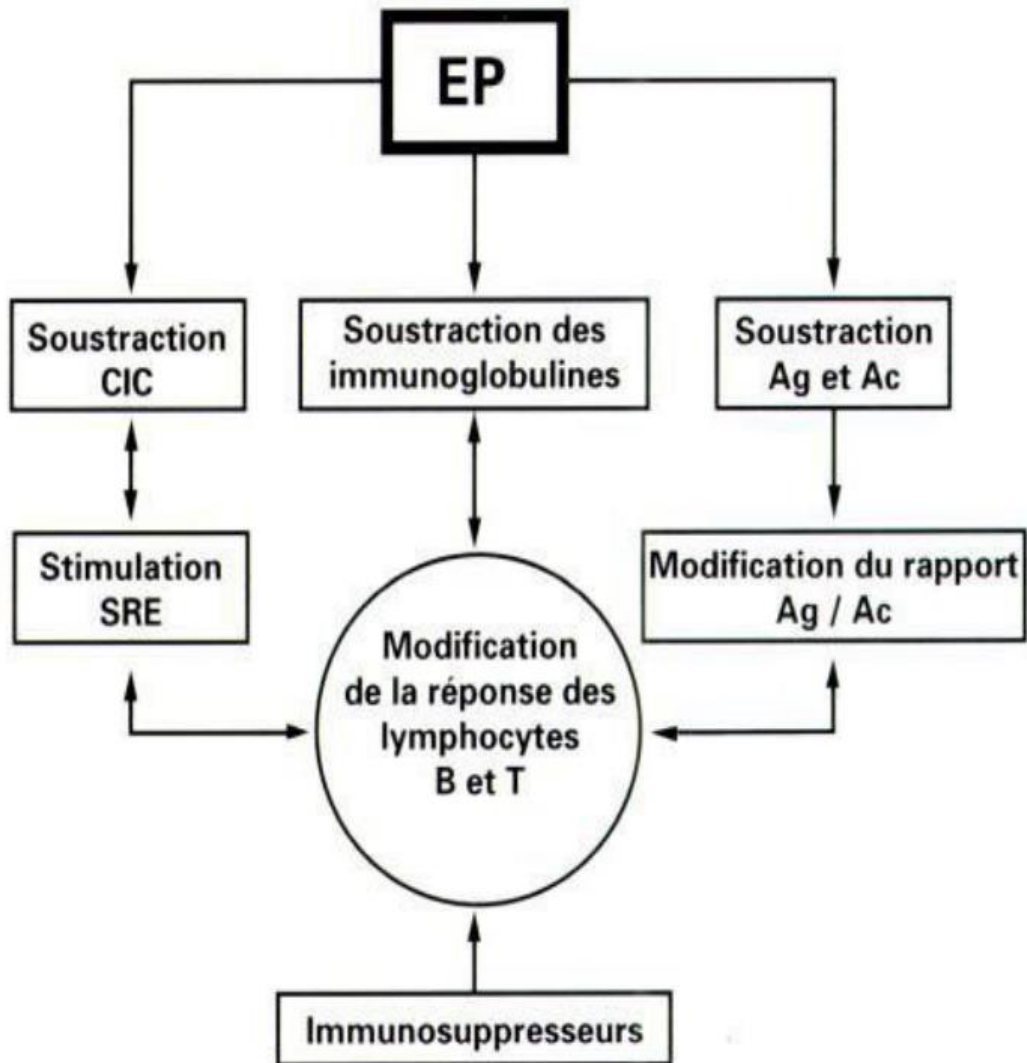


Figure 10 : Effets immunologiques des échanges plasmatiques

Dans une variété de maladies auto-immunes, des altérations dans le système immunitaire associées aux échanges plasmatiques ont été identifiées.

2.6.1. Changement du nombre de lymphocytes et leur distribution.

Comme décrit, les EP ont été associés à la prolifération des lymphocytes (61,62). De plus, des changements dans les sous-ensembles de lymphocytes et l'expression des antigènes ont également été observés avec les EP seuls ou en combinaison avec des agents immunosuppresseurs dans les maladies auto-immunes.

Une étude portant sur quatre patients atteints de polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë (PDIA) et traités par échange plasmatique (EP) a montré que l'EP augmentait les lymphocytes T et diminuait les lymphocytes B, rendant la distribution similaire à celle des témoins sains. La réponse des lymphocytes du patient aux mitogènes a également augmenté après l'EP, comme chez les témoins sains. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'EP éliminait un "facteur suppresseur de lymphocytes" caractérisé comme ayant une taille de 10-12 kD.

Dau en 1994, a examiné les populations de lymphocytes chez un patient atteint de polymyosite traité par échange plasmatique, prednisone et cyclophosphamide. Après traitement, les cellules natural killers (NK), les cellules B et les cellules T ont diminué de 74%, 95% et 38%, respectivement. En outre, les cellules T CD4+ ont montré une augmentation de la maturation (augmentation de l'expression du CD29) et de l'activation (augmentation de l'expression du HLA-DR), tandis que les cellules T CD8+ ont augmenté et ont démontré une activation accrue (61).

Huit patients atteints de sclérose systémique traités par EP, prednisone et cyclophosphamide ont été examinés prouvant les mêmes résultats (61). On a observé une augmentation soutenue des cellules T CD8+ avec une baisse du rapport CD4/CD8 et une baisse de la production d'immunoglobulines in vitro uniquement chez les patients ayant reçu un traitement synchronisé. Tous les patients, ont montré une diminution des cellules B CD20+ (63).

Les effets des EP sur les sous-ensembles lymphocytaires chez des volontaires sains sont différents de ceux observés chez les patients atteints de maladies auto-immunes, avec une augmentation des cellules T et B et une diminution des cellules suppressives T. (64)

2.6.2. Modifications du nombre et de l'activité des cellules natural killers

Comme déjà mentionné, une baisse du nombre de cellules NK après un EP chez un patient atteint de polymyosite a été rapportée (61). Dans une étude portant sur 20 patients atteints de PDIA, le nombre de cellules NK était équivalent à celui observé chez 20 témoins sains. Cependant, les cellules NK présentaient une activité réduite identifiable dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes neuropathiques. Un mois après l'échange de plasma, l'activité des cellules NK est revenue à la normale (65). La raison de cette augmentation de l'activité des cellules NK reste floue, elle pourrait représenter une réponse aux EP ou bien, la résolution de la maladie.

2.6.2.1 Modifications de la fonction des suppresseurs T

Des études chez les patients atteints de PDIA et PIDC, traités avec DFPP ou échange plasmatique/prednisone, ont montré l'augmentation des cellules suppressives T et l'amélioration de leur fonction, ce qui est corrélé avec un allègement des symptômes neurologiques mesurés par un score d'invalidité neurologique (66).

44 patients atteints de LED ont été étudiés pour examiner le nombre de cellules T régulatrices CD4⁺ CD25^{high}FoxP3⁺(67). Au départ, les cellules T régulatrices étaient réduites chez tous les patients par rapport aux témoins sains. 5 patients atteints de lupus sévère ayant bénéficié d'EP répétés pendant 4 à 6 jours, ont vu le nombre de cellules T régulatrices CD4⁺ CD25^{high}FoxP3⁺ augmenté avec une diminution correspondante de l'activité de la maladie mesurée par l'indice d'activité LED. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le changement du nombre de ces cellules T régulatrices pourrait être dû à l'élimination de l'IFN- α et des anticorps lymphocytotoxiques par la plasmaphérèse (67).

2.6.2.2 Altérations du rapport Th1/Th2

Les cellules Th2 sont connues pour faciliter la réponse immunitaire humorale avec la production d'anticorps par les cellules B, et jouent un rôle important dans les troubles auto-immuns dus à la production d'auto-anticorps. Certaines études démontrent qu'il pourrait y avoir d'autres effets bénéfiques des EP sur ces troubles en plus de l'élimination des anticorps.

On a examiné le rapport entre les cellules sécrétant des cytokines Th1 et Th2 chez des patients atteints de LED actif qui n'avaient pas répondu au traitement immunosuppresseur classique et qui ont été traités par EP et corticostéroïdes (68). L'étude mesure les niveaux d'IL-4, IL-10 et IFN- γ dans le cytoplasme et le plasma des patients avant et après l'EP. Les résultats montrent une modification du rapport intracytoplasmique Th1/Th2 avec une dominance Th2 avant l'EP, mais une inversion vers une dominance Th1 après l'EP. L'activité de la maladie, mesurée par les scores de l'indice d'activité de la maladie du LED (SLEDAI), a également diminué après la plasmaphérèse.

Les études de Soltesz et al, et de Kambara et al faites en 2002, indiquent que les EP ne se contentent pas d'éliminer les facteurs humoraux mais qu'ils sont associés à une modification des lymphocytes T du sang périphérique producteurs de cytokines, qui passent d'une prédominance Th2 à une prédominance Th1. (69)

En résumé, l'échange plasmatique a été associé à un déclin des cellules B, à une augmentation des cellules T, à une augmentation de la fonction des cellules suppressives T et à un passage d'un schéma à prédominance Th2 à un schéma à prédominance Th1. Cela implique que les EP ont des effets sur le système immunitaire au-delà de la simple élimination des substances pathologiques et que ces altérations de la fonction immunitaire pourraient représenter un mécanisme d'action de l'échange plasmatique dans le traitement des maladies auto-immunes.

Tableau 3 : Questions sans réponse concernant le mécanisme d'action des échanges plasmatiques.

<ul style="list-style-type: none">● Comment l'élimination des auto-anticorps explique-t-elle l'effet des échanges plasmatiques alors que les titres d'anticorps ne sont pas corrélés avec la gravité de la maladie/les symptômes dans de nombreux troubles auto-immuns ?
<ul style="list-style-type: none">● Comment l'échange plasmatique produit-il des effets thérapeutiques dans des troubles où les auto-anticorps présumés pathologiques se trouvent en dehors du compartiment vasculaire et ne sont donc pas accessibles au traitement, comme dans la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique ?
<ul style="list-style-type: none">● L'échange plasmatique modifie-t-il le système immunitaire ?
<ul style="list-style-type: none">● Si l'échange plasmatique modifie le système immunitaire, par exemple en augmentant les cellules régulatrices T, en augmentant la réponse suppressive T et en modifiant le rapport Th1/Th2, quel est le mécanisme à l'origine de ces modifications ? S'agit-il de l'élimination des cytokines, de l'élimination des anticorps, de la génération de cytokines par l'interaction avec le dispositif d'aphérèse, ou les altérations sont-elles dues au contact cellulaire avec le dispositif ?
<ul style="list-style-type: none">● L'élimination des cytokines, compte tenu de leurs courtes demi-vies et de leurs grands volumes de distribution, facteurs prédictifs d'une mauvaise élimination, est-elle une composante de l'effet des échanges plasmatiques ?
<ul style="list-style-type: none">● Les mécanismes d'action sont-ils différents pour les dispositifs d'échange plasmatique par centrifugation et par filtration compte tenu des différences substantielles entre ces techniques ?

3. Principales indications des échanges plasmatiques

Tableau 4 : Lignes directrices fondées sur des données probantes concernant l'utilisation des échanges plasmatiques thérapeutiques dans les principaux troubles, selon les critères actuels de l'American Society for Apheresis (ASFA) et de l'American Academy of Neurology (AAN).

Table 1

Evidence-based guidelines of the use of therapeutic plasma exchange in main disorders according to the current American Society for Apheresis (ASFA) and American Academy of Neurology (AAN) criteria.

	DISEASE NAME	CATEGORIES
HEMATOLOGICAL	Hyperviscosity syndrome in monoclonal gammopathies	I (B)
	Myeloma cast nephropathy	II (B)
	Thrombotic thrombocytopenic purpura,	I (A)
	Complement-mediated TMA due to anti-factor H antibodies	I (C)
SOT	Drug-associated TMA (ticlopidine)	I (B)
	ABO desensitization in liver and renal transplantation from living donor	I (B)
	HLA desensitization in cardiac and renal transplantation	I (B)
HSCT	Antibody mediated rejection in renal transplantation	I (B)
	Major ABO-incompatibility	II (B)
NEUROLOGIC*	Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy /Guillain-Barré syndrome	I (A) / (A) ⁺
	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	I (B) / (A) ⁺
	Myasthenia gravis	I (B) / (U) ⁺
	Paraproteinemic polyneuropathy (IgG/IgA)	I (B) / (B) ⁺
	Natalizumab- associated progressive multifocal leukoencephalopathy	I (C)
	Relapsing-remitting multiple sclerosis	II (B) / (B) ⁺
	Neuromyelitis optica	II (B) / (C) ⁺
	Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture's syndrome)	I (B)
RENAL	• Dialysis independence	I (C)
	• Diffuse alveolar hemorrhage	
	ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis)	I (A)
	• Dialysis dependence	I (C)
	• Diffuse alveolar hemorrhage	
	Focal segmental glomerulosclerosis (transplanted kidney)	I (B)
VASCULITIS	Cryoglobulinemias	II (A)
	Catastrophic antiphospholipid syndrome	II (C)
	Critical systemic lupus erythematosus	II (C)
	Polyarteritis nodosa associated to hepatitis B virus infection	II (C)

* Guidelines of the AAN: Level A: high-quality evidence; Level B: good evidence; Level C: low-quality evidence; Level U: insufficient evidence. Abbreviations: SOT: Solid organ transplantation; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation.

Il est capital de définir correctement les indications des échanges plasmatiques et d'évaluer scrupuleusement le rapport risque/bénéfice. En raison du manque d'étude randomisée, la plasmaphérèse a souvent été utilisée dans le passé suite à des cas anecdotiques de succès rapportés, comme traitement de « dernière chance ».

Cependant, elles sont actuellement bien codifiées et concernent cinq groupes de pathologies avec dans chaque groupe, des maladies ayant fait l'objet d'études prospectives aboutissant à des recommandations thérapeutiques qui sont mises à jour par l'Association Américaine de banque de sang chaque 4 ans.

3.1. Affections néphrologiques

3.1.1. Rejet aigu humoral de greffe rénale

Le diagnostic de rejet aigu humoral de greffe rénale est fondé sur la classification de Banff des preuves histologiques de lésions aiguës inflammatoires médiées par les anticorps, des dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires et repose sur la détection d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA donor-specific human leukocyte antigens). L'étude de Lefaucheur et al. concluait à une corrélation entre la survenue d'un rejet aigu humoral, et perte de fonction du greffon avec un taux élevé de DSA (70). L'objectif des EP est d'ôter ces DSA.

Dû aux DSA présents dans le plasma du receveur, il est recommandé d'associer EP et immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses (Igs IV) pour le traitement. La rémission de l'épisode de rejet était obtenue dans 55 à 100% des épisodes (71–72), et environ de 90% lorsque le traitement associait EP, Igs IV et rituximab (70). L'étude de Lefaucheur et al. a retrouvé une diminution significativement plus importante des DSA et une survie supérieure du greffon à 36 mois post rejet (91,7% vs 50%) dans le groupe traité par l'association EP, Ig, rituximab comparé au groupe traité par Igs à fortes doses uniquement (70).

Néanmoins, les études disponibles reposent sur un faible effectif et utilisent des protocoles hétérogènes non standardisés, qui ne permettent pas d'établir des consensus concernant ce traitement. Le nombre d'EP conseillé est variable, généralement entre 5 et 6, avec 1 à 1,5 masse plasmatique échangée, à un rythme quotidien ou plus espacé. Le liquide de substitution est plutôt l'albumine sauf en cas de biopsie rénale où le plasma frais congelé sera préféré pour éviter les troubles de l'hémostase. La durée varie selon l'amélioration de la fonction rénale et la diminution des titres de DSA (81). Aucun bénéfice des EP n'a été démontré dans le traitement du rejet chronique de greffe.

3.1.2. Allo-immunisation pré-greffe

Les patients hautement immunisés produisent des anticorps destinés contre une large variété d'antigènes HLA rencontrés lors de grossesses, de transfusions sanguines ou d'une transplantation préalable. Cela entraîne moins de chance de recevoir un greffon. Afin de favoriser une greffe chez ces patients, des techniques de désensibilisation ont été développées ayant pour objectif d'ôter ces allo-anticorps anti-HLA.

L'étude de Stegall et al. (73) a comparé différents protocoles de désensibilisation pré-greffe rénale, incluant l'association d'EP à des faibles doses d'Igs IV, rituximab +/- thymoglobulines pré-greffe, et l'administration d'Igs IV seules à fortes doses. Le groupe associant des EP a montré un taux plus élevé de cross-match négatif et un taux plus faible de rejet aigu humoral que le groupe recevant uniquement des Igs IV à fortes doses.

L'étude de Montgomery et al. a prouvé que les patients désensibilisés par plasmaphérèse et Igs IV et greffés en HLA-incompatible, ont présenté des taux de survie plus élevés à 3, 5 et 8 ans (85,7%, 80,6%, et 80,6%) que les patients en attente d'une transplantation HLA-compatible ou ayant déjà reçu une transplantation.

Il est recommandé d'effectuer des EP quotidiennement ou plus jusqu'à l'obtention d'un cross-match négatif. Les EP peuvent aussi être réalisés en post-opératoire avec un minimum de 3 séances, puis l'adaptation du traitement se fera en fonction du risque ou de la survenue d'un rejet aigu humoral, ou des titres de DSA (74).

3.1.3. Transplantation ABO-incompatible

Une application récente des EP est apparue récemment pour pallier au le nombre croissant de demandes et la non disponibilité d'organes solides. Des protocoles ont été développés autour de l'utilisation des EP en association aux Igs IV ainsi qu'à un traitement immunosuppresseur pour réduire le titre d'anticorps incompatibles anti-A ou anti-B avant la transplantation et garder ce taux faible durant les premiers jours postopératoires (75–76). Les EP contribuent à diminuer les taux d'anticorps sous un seuil en dessous duquel il n'y a pas de risque d'un rejet hyperaigu du greffon.

Les immunoglobulines intraveineuses (Igs IV) peuvent éviter une immunosuppression profonde et empêcher la production d'anticorps anti-HLA dans les transplantations à cross match positif. Elles pourraient également minimiser la production d'agglutinines et améliorer la survie du greffon dans les transplantations ABO-incompatibles. Des séries ont montré l'efficacité des EP dans les transplantations rénales ABO-incompatibles. Une étude de la Mayo Clinic a montré qu'aucun cas de rejet hyperaigu n'a été rapporté après traitement par EP et Igs IV, bien que des rejets aigus humoraux soient survenus pour 46% des patients et 83% des greffons ont pu maintenir leur fonction après traitement par EP et augmentation de l'immunosuppression.

Dans ce cas de figure, le liquide de substitution préconisé est l'albumine, excepté au moment de la greffe où il doit être remplacé par du plasma ou un mélange de plasma et albumine devant le contexte de risque hémorragique. Un à 1,5 masses plasmatiques sont échangées quotidiennement ou de façon plus espacée. Il faut noter qu'il n'existe pas de consensus concernant l'arrêt des EP, les équipes se basant sur des protocoles de surveillance des taux d'anticorps et de la fonction du greffon par le biais de biopsies (73).

3.1.4. Syndrome de Goodpasture

En 1976, Lockwood et al. rapportait chez des patients souffrant de syndrome de Goodpasture avec atteinte rénale modérée à sévère, une amélioration de la fonction rénale associée à une diminution notable des anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-MBG) suite à un traitement associant EP et traitement immunosuppresseur.

Chez les patients avec atteinte rénale initiale évoluée (anurie), on note la persistance des anticorps anti-MBG à des taux variables et il a été impossible de récupérer leur fonction rénale. Les patients présentant une hémorragie intra-alvéolaire, a été résolutive dans 100% des cas après traitement (77). Dans le cas de patients avec une atteinte rénale sévère (créatininémie > 600 μ mol/L) ou candidats à la dialyse d'emblée, l'indication est plus discutable devant la faible probabilité de récupération due aux lésions glomérulaires irréversibles.

La présence d'une hémorragie intra-alvéolaire constitue, quant à elle, une indication aux EP avec une résolution de 90 % dans l'étude de Levy et al. (78) et de 100% dans l'étude de Klemmer et al. (79) lorsque les EP sont associés prématurément au traitement immunosuppresseur.

Des EP quotidiens sont recommandés sur une durée minimale de 14 jours, avec un taux d'anti-MBG devenant indétectable à la fin du traitement. En association au traitement immunosuppresseur, les EP permettent une diminution du taux d'anticorps anti MBG, une stabilisation de la fonction rénale et de la survie des patients, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère mais ne nécessitant une épuration extrarénale initialement (78).

3.1.5. Glomérulonéphrite pauci immune rapidement progressive

Les maladies systémiques peuvent causer des glomérulonéphrites, mais des études par Pusey et al. (80) ont montré que les échanges plasmatiques (EP) peuvent améliorer la fonction rénale chez les patients dépendants d'une dialyse. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont utilisés en combinaison avec les EP, et des améliorations significatives ont été observées chez la plupart des patients, bien que les EP ne puissent pas prolonger la survie des patients.

3.2. Affections hématologiques

3.2.1. Syndrome d'hyperviscosité dans les gammopathies monoclonales

L'efficacité des EP a été démontrée expérimentalement lors des années 60, permettant la réversibilité de la rétinopathie et d'autres manifestations cliniques liées au syndrome d'hyperviscosité dans la maladie de Waldenström (74).

Le raisonnement repose sur la corrélation établie entre les taux d'immunoglobulines M (IgM) et la viscosité sérique, ainsi que la localisation intra-vasculaire pour 80% des IgM. Une diminution, même minime, de la concentration en IgM a comme conséquence, un effet significatif sur la diminution de la viscosité sérique. Deux à trois séances consécutives amènent une réponse rapide et complète et peuvent ensuite être programmées selon le seuil d'hyperviscosité symptomatique. Les EP réduisent de 20 à 30% par séance le taux d'hyperviscosité plasmatique. Habituellement 1 à 1,5 masse plasmatique sont échangées par

séance, et le liquide de substitution préféré est un mélange d'albumine et de sérum salé.

Un des signes cliniques fréquemment retrouvé dans le syndrome d'hyperviscosité est l'hémorragie, de ce fait, les EP doivent être réalisés en urgence chez les patients présentant des troubles visuels pour éviter la survenue d'une cécité (82). Lorsque les patients sont maintenus à un taux inférieur à leur seuil d'hyperviscosité symptomatique, les manifestations cliniques sont prévenues, ce qui impose une surveillance régulière des taux de viscosité plasmatique ou sérique (83).

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

3.2.2. Myélome multiple

La littérature est controversée concernant le myélome, certaines études retrouvent une efficacité des EP, tandis que d'autres ne permettent pas d'objectiver une différence significative en faveur de leurs résultats. L'étude rétrospective de la Mayo Clinic menée par Leung et al. (84) note une amélioration de l'ordre de 78% de l'atteinte rénale grâce aux EP uniquement chez les patients atteints d'une tubulopathie myélomateuse avec des taux élevés de chaînes légères.

Avant l'avènement d'autres études, il est préconisé d'effectuer 4 EP sur 7 jours chez les patients avec une atteinte rénale aiguë, un taux élevé de chaînes légères et une tubulopathie myélomateuse sur la biopsie rénale. La durée du traitement par plasmaphérèse doit être jugée selon le taux de chaînes légères. Un syndrome d'hyperviscosité peut également survenir chez les patients atteints de myélome, en particulier avec les sous-classes IgG3 qui s'agrègent à de faibles concentrations protéiques (85). Dans cette situation, les EP doivent être réalisés en urgence et ce même si uniquement 40% des IgG se trouvent en intravasculaire (86).

3.2.3. Microangiopathies thrombotiques MAT

3.2.3.1 Purpura thrombotique thrombocytopénique

La forme acquise du PTT est une entité causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre l'ADAMTS13 qui est une protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand intervenant dans la coagulation sanguine. La faible activité de cette protéase entraîne une insuffisance rénale et/ou une atteinte neurologique [87]. Les EP sont de ce fait, la pierre angulaire du traitement. Une étude randomisée et contrôlée a montré l'efficacité des EP par rapport à la perfusion de plasma seule en termes d'augmentation du nombre de plaquettes, de mortalité hospitalière et de mortalité à 6 mois [88]. Ce phénomène s'explique par un effet additif de l'élimination des auto-anticorps en premier lieu et de l'augmentation de la quantité d'ADAMTS13 fournie par le plasma échangé en deuxième lieu [89].

Les EP sont débutés à une dose de 1,5 fois le volume de plasma (VP, 60 mL/kg), une fois par jour. Après confirmation du diagnostic, la dose de $1,5 \times VP$ est poursuivie pendant 3 jours, conformément aux recommandations du Canadian Apheresis Study Group, puis une dose d'entretien de $1,0 \times VP$ [90]. Cette dose est maintenue jusqu'à ce que les signes d'atteinte organique - manifestations cérébrales, insuffisance rénale, élévation de la troponine et douleurs abdominales - aient disparu [90].

L'ajout de Rituximab en l'absence de contre-indication, a montré un bénéfice concernant le taux de récupération plaquettaire et de prévention des récurrences [91] et est couramment utilisé pour traiter le PTT réfractaire ou récidivant. L'association de ce dernier avec des EP biquotidiens s'est révélée prometteuse [92]. Divers agents immunosuppresseurs et une splénectomie peuvent être envisagés dans les cas réfractaires graves [106]. Les EP sont interrompus lorsque le nombre de plaquettes dépasse $150 \times 10^9/L$ et que le taux de lactate déshydrogénase est proche de la normale pendant au moins 2 jours [93].

En ce qui concerne le type de plasma utilisé, il a été rapporté que le cryosupernatant plasmatique, qui est appauvri en multimères de facteur de von Willebrand de haut poids moléculaire, pourrait être plus efficace que le plasma frais congelé (PFC) [94]. Cependant, une étude plus récente n'a pas montré la supériorité d'un type de plasma sur un autre [95].

3.2.3.2 Le syndrome hémolytique et urémique

Dans le SHU typique de l'enfant, le traitement est symptomatique et la majorité des patients guérissent sans garder de séquelles. Néanmoins, des publications (96) concernant l'utilisation d'EP chez des adultes souffrant de SHU typique font état d'un bénéfice du traitement. L'étiologie la plus fréquente de cette pathologie est l'infection par *Escherichia Coli* qui est producteur d'une shiga-toxine ayant des effets pro-inflammatoires et prothrombotiques sur l'endothélium vasculaire et entraînerait le relargage par les cellules endothéliales activées de multimères de facteurs Von Willebrand qui vont activer et stimuler l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

La shiga-toxine se lie à différents types de cellules rénales, entraînant des lésions des cellules endothéliales glomérulaires et des cellules épithéliales tubulaires. Les EP permettraient de filtrer la toxine et/ou les facteurs causant les lésions endothéliales.

Dans le SHU causé par le pneumocoque, constaté surtout chez l'enfant de moins de 2 ans et de pronostic plus sombre, le pneumocoque sécrète une neuraminidase, exposant l'antigène ThomsenFreidenreich (T-). Des IgM antiT- vont ensuite se fixer sur l'antigène T- exposé à la surface des érythrocytes, des plaquettes et de l'endothélium et entraîner les lésions responsables du SHU. Les EP permettraient l'épuration des anticorps dirigés contre l'antigène T- exposé et de la neuraminidase bactérienne circulante (74).

Le protocole utilisé pour le SHU sans atteinte neurologique consiste à une perfusion quotidienne de 20 à 30 ml/kg de PFC jusqu'à une remontée des plaquettes supérieure à 150 000 stable pendant deux jours, la perfusion de PFC étant poursuivie un jour sur deux pendant une semaine, puis un jour sur trois la semaine suivante. L'inefficacité des perfusions de plasma à J4 doivent faire recourir aux EP. La séance se fait avec une masse plasmatique et demie, et substitution par PFC (30 à 40 ml/kg), le volume calculé restant étant supplémenté par de l'albumine 4 % ou de l'HEA. A noter que les EP seront réalisés d'emblée si la thrombopénie est inférieure à 20 000/mm³, ou si œdème pulmonaire, HTA mal contrôlée, oligoanurie.

3.2.4. Lymphohistiocytose hémophagocytaire et syndrome d'activation macrophagique

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) est une maladie à hyper-inflammatoire rare et mortelle affectant les jeunes enfants, causée par des défauts génétiques ou réagissant à certains facteurs déclencheurs tels qu'un cancer, une infection ou une transplantation. Il en résulte une tempête aiguë de cytokines déclenchant une avalanche d'hyper inflammation avec un tableau clinique sévère de type sepsis. Le traitement de l'HLH repose sur des soins intensifs de soutien, l'élimination de l'élément déclencheur et la suppression de la réponse inflammatoire et de la prolifération cellulaire à l'aide d'immunosuppresseurs et cytotoxiques. Bien que les avantages des EP soient controversés, l'élimination extracorporelle des cytokines par un EP quotidien avec de l'albumine à 5% peut faire partie des soins de soutien utilisés pour stabiliser la fonction des organes chez les patients graves [97].

3.2.5. Autres troubles hématologiques à médiation immunitaire

Dans les cas de thrombocytopénie et de thrombose induites par l'héparine (TIH), de thrombocytopénie immunitaire et de purpura post-transfusionnel, les EP peuvent aider à éliminer les anticorps, mais il ne s'agit en aucun cas d'un soin standardisé de nos jours. Néanmoins, dans certaines circonstances, comme dans le cas d'une TIH lors d'un pontage cardio-pulmonaire urgent ou d'une thrombose grave, les EP peuvent être bénéfique pour réduire les anticorps anti-héparine/PF4 et permettre une intervention chirurgicale [98,99].

Une autre utilisation acceptée des EP est l'allo-immunisation des globules rouges pendant la grossesse avant la 20^{ème} semaine de gestation. Dans les cas à risque de mort fœtale ou de signes d'anasarque, les EP peuvent être utilisé (3 procédures tous les deux jours), suivi d'immunoglobulines intraveineuses hebdomadaires (IVIG, 1 g/kg) jusqu'à la 20^e-22^e semaine de gestation, lorsque la transfusion intra-utérine est techniquement possible (100)

3.3. Affections neurologiques

3.3.1. Syndrome de Guillain Barré

La justification de l'utilisation des EP dans le syndrome de Guillain Barré est la présence d'un auto-anticorps dirigé contre la myéline du nerf périphérique. Plusieurs essais ont montré un bénéfice net de l'utilisation des EP par rapport au traitement de soutien seul dans la gestion du SGB [101], puisqu'ils accélèrent la récupération motrice et diminuent la durée de la ventilation mécanique [101]. Le Cochrane Neuromuscular Disease Group a recommandé les EP comme traitement efficace dans les formes légères et sévères du SGB et qu'il soit préférablement initié dans les 7 jours suivant le début de la maladie [102] à raison deux EP en 48 heures pour les patients conservant une station debout sans appui possible et quatre EP espacés de 48 heures pour les patients présentant une forme plus grave [103].

L'association séquentielle d'immunoglobuline intraveineuse (IVIG) et d'EP n'offre aucun avantage et n'est pas recommandée. Les données sont insuffisantes pour recommander les EP après échec du traitement par IgIV. La prudence est de mise chez ces patients, car ils peuvent présenter un dysfonctionnement autonome et donc être sensibles aux déplacements de fluides survenant pendant le traitement. Jusqu'à 10 % des patients peuvent connaître une rechute et réquerer un EP supplémentaire [103].

3.3.2. Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Cette pathologie dont l'évolution insidieuse s'étale sur plusieurs mois ou années incriminerait des auto-anticorps anti-lipides ou anti-protéines du système nerveux périphérique. Deux essais randomisés contrôlés EP contre placebo (104,105) ont démontré l'efficacité des EP dans le traitement des polyradiculonévrites chroniques, mais uniquement à court terme puisque, dans les 2 études, une dégradation clinique a été observée dans les 1 à 5 semaine(s) suivant la dernière séance d'EP. Le traitement de fond de cette pathologie auto-immune est fondé sur la corticothérapie et autres immunosuppresseurs. Dans l'étude de Hahn (104), les patients ont eu besoin d'un traitement immunosuppresseur pendant au moins 6 mois par prednisone et/ou cyclophosphamide.

3.3.3. Polyneuropathie dysimmunitaire

Une seule étude contrôlée randomisée en double aveugle "EP vs placebo" (55) a prouvé le bénéfice des EP dans les polyneuropathies associées aux gammopathies monoclonales de signification indéterminée à IgA et IgG. La fréquence était de 2 EP par semaine pendant 3 semaines. Cependant, les EP n'ont pas démontré d'efficacité sur les polyneuropathies associées aux MGUS à IgM (niveau B) (106,107).

3.3.4. Myasthénie

La myasthénie est définie par la présence d'anticorps antirécepteur à l'acétylcholine qui entravent la transmission neuromusculaire, soit par accélération de la dégradation des récepteurs et dégradation de la membrane post-synaptique, soit par blocage des récepteurs, qui ont pour conséquence une faiblesse musculaire.

Environ 50% des myasthénies séro-négatives pour les anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine sont causées par la présence d'anticorps anti-protéine tyrosine kinase du récepteur (MuSK). Les EP sont efficaces pour traiter ces crises myasthéniques "séro-négatives", offrant une amélioration momentanée couvrant 2 à 3 semaines. Cependant, il y a une possibilité d'effet rebond avec la synthèse massive d'anticorps après l'EP, ce qui justifie souvent le début du traitement par des corticostéroïdes et/ou des immunosuppresseurs.

Il est recommandé de réaliser deux EP à 48 heures d'intervalle, suivis d'un échange par semaine plus tard, en dehors d'une crise cholinergique par surdosage en anticholinestérasiques. [108,109]. L'amélioration est généralement observée après le deuxième ou le troisième EP et est accompagnée d'une diminution des taux d'anticorps anti-récepteur. Les EP sont plus efficaces s'ils sont initiés précocement, surtout en cas de poussées aiguës de myasthénie avec troubles de la déglutition, déficit des muscles respiratoires, ou déficit majeur des muscles squelettiques. Le volume plasmatique préconisé pour l'EP est de 1 à 1,5 masse plasmatique, avec de l'albumine comme liquide de substitution, et une fréquence quotidienne ou plus espacée, généralement de l'ordre de 3 à 5 EP s'étalant de 3 à 15 jours selon l'évolution clinique.

Bien qu'il n'y ait pas d'étude randomisée contrôlée sur l'efficacité des EP dans le traitement de la crise aiguë myasthénique ou en préventif en préthymectomie, plusieurs cas rapportés ont décrit un bénéfice des EP à court terme, par rapport au traitement par anticholinestérasique de type pyridostigmine. (110). Les EP semblent aussi plus efficaces que les Igs IV chez les patients dotés d'anticorps anti-MuSK.

Finalement, une multitude de cas traités par EP pré-thymectomie ont été rapportés, la majorité retrouvant une diminution de la survenue d'évènements défavorables postopératoires tels que la nécessité d'une ventilation invasive prolongée (11) avec une faible survenue de crises durant le mois et l'année suivants, en plus d'un meilleur taux de rémission à 5 et 7 ans postopératoires (112).

3.3.5. Sclérose en plaques

Concernant cette pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC), le processus physiopathologique impliquerait des plaques de démyélinisation disséminées dans la substance blanche du névraxe, altérant la conduction nerveuse, mais la responsabilité d'anticorps a également pu être incriminée posant un rationnel pour l'intérêt des EP. Les poussées aiguës et les formes d'encéphalopathie fulminante ne répondant pas suffisamment à la corticothérapie pourraient tirer bénéfice des EP (113–114), en revanche, il paraît cependant établi que les EP ne sont d'aucun bénéfice dans les formes chroniques progressives (113).

Les EP sont préconisés comme traitement adjuvant des poussées aiguës de sclérose en plaques (niveau B), ils doivent être considérés dans le traitement des poussées fulminantes des pathologies démyélinisantes du SNC lorsque le traitement par corticoïdes à fortes doses s'est résumé par un échec (niveau C) et ne doivent pas être sollicités dans le traitement de la sclérose en plaques chronique progressive (niveau A) (107).

3.3.6. Leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au natalizumab

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie causée par une infection par le virus JC (John Cunningham) affectant les cellules productrices de myéline. Le Natalizumab est un anticorps monoclonal IgG utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Le développement d'une LEMP associée au natalizumab chez les récepteurs de ce médicament a été rapporté, probablement lié à un retard dans la reconstitution immunitaire des patients. Ce fait a favorisé le développement d'essais cliniques incluant l'utilisation des EP pour ôter le natalizumab de la circulation et améliorer la reconstitution immunitaire du patient. Les résultats montrent un bénéfice potentiel de cette approche en raison d'une inversion rapide du statut immunosuppresseur des patients par la diminution de la saturation des récepteurs et la restauration de la transmigration des leucocytes [115]. Un programme de trois à cinq procédures d'EP effectués tous les deux jours est l'approche la plus couramment recommandée [115].

3.3.7. Neuromyéélite optique de Devic

La neuromyéélite optique est une maladie auto-immune rare qui fait partie des maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC, touchant principalement les femmes de l'âge de 40 ans, caractérisée par l'association d'une neuropathie optique et d'une myélite extensive d'évolution monophasique ou à rechutes. Le traitement à la phase aiguë repose sur la corticothérapie intraveineuse à fortes doses, en urgence. La responsabilité d'anticorps anti-aquaporine 4 a été établie et une efficacité des EP a été supposée sur la base de petites séries de patients corticorésistants (116)

3.4. Affections hépatiques

3.4.1. Insuffisance hépatique aiguë

Dans l'insuffisance hépatique aiguë, les EP peuvent éliminer les toxines liées à l'albumine ainsi que les toxines non liées, notamment les acides aminés aromatiques tels que l'ammoniac, l'endotoxine et d'autres facteurs qui peuvent être responsables du coma hépatique, du syndrome hyperkinétique et de la diminution de la résistance vasculaire systémique ainsi que du débit sanguin cérébral. L'élimination des médiateurs inflammatoires semble jouer un rôle dans le traitement de l'insuffisance hépatique aiguë puisque plusieurs études montrent une amélioration du débit sanguin cérébral, de la pression artérielle moyenne, de la pression de perfusion cérébrale, et du débit sanguin hépatique, ainsi que des améliorations d'autres paramètres biologiques tels que l'activité cholinestérasique ou la capacité d'élimination du galactose.

Il existe différents systèmes de purification parmi lesquels la plasmaphérèse. Les EP, quoique simples, peuvent s'accompagner d'une hypernatrémie, d'une alcalose métabolique, d'une intoxication au citrate et de changements brusques de la pression oncotique. Au Japon, où le système MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) n'est pas utilisé, Nakae et al [117] ont développé une combinaison d'EP et de diafiltration continue: la diafiltration plasmatique (PDF).

La PDF est une technique d'épuration du sang dans laquelle l'EP est réalisé à l'aide d'un séparateur à membrane plasmique, tandis que le dialysat s'écoule à l'extérieur du séparateur plasmique et que l'hémodiafiltration est réalisée simultanément. Chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite fulminante ayant été soumis à cette technique en utilisant un séparateur de plasma à membrane (séparateur de plasma Evacure EC-2A ; Kuraray, Tokyo, Japon) [118-119], on a observé une diminution significative de la bilirubine totale, de l'interleukine-18 (IL-18), de la cystatine C et du citrate.

Le séparateur de plasma utilisé dans leur série de cas avait une taille de pores de 0,01 μm , qui est plus petit que celui de la membrane de plasmaphérèse conventionnelle (0,2-0,4 μm). Cette membrane a un coefficient de tamisage de 0,3 pour l'albumine et peut extraire des molécules de poids moléculaire faible à moyen tout en préservant les facteurs de coagulation.

Un des avantages de la PDF est un meilleur contrôle du citrate, d'une part puisque le système utilise moins de plasma et donc moins de citrate et d'autre part parce que le citrate est éliminé par hémodiafiltration.

Étant donné que la PDF conventionnelle est réalisée de manière intermittente sur une période de 8 heures et peut entraîner une instabilité hémodynamique, la PDF en continu a été proposée comme alternative, particulièrement dans les régions du monde où la transplantation hépatique est moins courante [120].

La plasmaphérèse à haut volume (HVP) est une autre technique pour laquelle de meilleurs résultats ont été rapportés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë [121]. Bien que l'HVP ne soit pas une thérapie d'assistance hépatique extracorporelle, elle simule certains aspects d'une telle assistance en éliminant les métabolites toxiques, en remplaçant les facteurs potentiellement bénéfiques, en corrigeant la coagulopathie et en éliminant les médiateurs de la défaillance multi-organique (cytokines pro-inflammatoires et modèles moléculaires associés aux dommages) [122, 123].

3.5. Vascularites et maladies de système

3.5.1. Vascularites à ANCA

La vascularite à ANCA est liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), qui peuvent être spécifiques de la myéloperoxydase ou de la protéinase 3 et sont cliniquement divisés en polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite et vascularite rénale limitée. Bien qu'elle concerne tous les organes, la vascularite à ANCA a comme tropisme le rein dans 70% des cas sous forme d'une glomérulonéphrite rapidement progressive avec un risque élevé d'IRT [93]. La pathogénicité clairement établie des ANCA (141), a motivé l'intérêt pour les EP dans le but de les soustraire du plasma du patient.

Une méta-analyse des études concernant cette indication, a conclu que les EP peuvent réduire le point final d'IRT et de décès, et leur utilisation a été recommandée chez les patients présentant une fonction rénale sévèrement altérée définie par un taux de créatinine sérique supérieur à 5,7 mg/dL ou la nécessité d'une dialyse [124, 125].

Chez les patients atteints de vascularite présentant une hémorragie alvéolaire diffuse, les EP ont des preuves plus faibles. Une étude rétrospective a rapporté une réduction de la mortalité hospitalière toutes causes confondues chez les patients ayant reçu des EP par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu [126]. En outre, la durée médiane de l'hospitalisation était plus longue dans le groupe EP.

L'étude MEPEX a prouvé que les EP se sont avérés plus efficaces pour traiter les patients atteints de VAA avec un taux de créatinine élevé que la méthode de traitement par méthylprednisolone par voie intraveineuse [127] avec un moindre besoin de dialyse à 3 mois (69 % contre 49 %), et des taux de survie et événements indésirables graves similaires dans les deux groupes.

L'étude PEXIVAS compare les glucocorticoïdes standard aux glucocorticoïdes à faible dose, avec ou sans EP, dans une cohorte de 704 patients dans 15 pays et 98 sites [126] sur 7 ans. Cette étude n'a pas montré de bénéfice des EP au cours de la première année. L'utilisation de la plasmaphérèse n'a pas réduit l'incidence des décès ou de l'insuffisance rénale terminale

dans l'analyse globale [126]. Dans cette étude, le schéma adopté consistait en 7 échanges de 60 ml/kg sur 14 jours. Certains patients ont besoin de jusqu'à 12 séances pour obtenir une amélioration de leur fonction rénale [128].

3.5.2. Lupus érythémateux systémique

Une multitude de cas de succès thérapeutique ont été démontrés grâce aux EP dans quelques indications telles qu'une atteinte d'organe menaçant le pronostic vital (glomérulonéphrite à croissants, hémorragie intra-alvéolaire, atteinte cérébrale, syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)) (129). Les indications aux EP dans cette pathologie ne sont pas claires, du fait du manque d'études réalisées. Le Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG) a expérimenté la synchronisation des EP avec le cyclophosphamide administré en bolus après une série de trois EP consécutifs. Aucun essai randomisé n'a pu démontrer que cette approche procurait plus d'avantage par rapport aux bolus de cyclophosphamide prescrits seuls (130).

Les indications des EP sont de ce fait, très limitées dans le lupus érythémateux systémique et se résument de la façon qui suit (131):

- les formes résistantes au traitement corticoïde et immunosuppresseur
- les formes neurologiques du lupus où, même sans anticorps anticardiolipine, les EP sont susceptibles d'améliorer les malades présentant des troubles des fonctions supérieures, un coma ou des déficits moteurs. A noter qu'il n'y a pas d'explication pathogénique à ce résultat
- le CAPS où le mécanisme exact d'action des EP n'est pas connu, même si l'épuration des anticorps anti-phospholipides, du TNF- α , des cytokines, et des facteurs du complément joue probablement un rôle important.

Afin d'évaluer l'apport des EP dans le traitement du CAPS, Uthman et al. (129) ont confirmé l'efficacité des EP comme un traitement efficace du CAPS avec une amélioration de la survie de ces patients.

3.5.3. Cryoglobulémie

Les cryoglobulinémies représentent un groupe hétérogène de maladies systémiques, inflammatoires et/ou thrombotiques, définies par la présence pathologique dans le sérum du patient d'immunoglobulines se démarquant par leur propriété à précipiter *in vitro* à une température inférieure à 37°C. La présence de cette cryoglobulinémie entraîne, l'oblitération partielle ou complète des vaisseaux sanguins de moyen ou petit calibre à l'origine des manifestations cliniques de la maladie.

La cryoglobulinémie a été traitée par EP pendant plusieurs années, et ce, d'une manière expérimentale vu le manque d'essai contrôlé justifiant leur indication.

Dans la cryoglobulinémie de type 1, fréquemment associée à une hémopathie sous-jacente (lymphome, myélome), l'immunoglobuline monoclonale est facilement extraite du plasma par procédé d'EP, permettant d'améliorer l'hyperviscosité ou la cryoprécipitation.

La cryoglobulinémie de type 2 est associée à une infection chronique (virus de l'hépatite C), ainsi qu'aux maladies auto-immunes (particulièrement le lupus et Gougerot-Sjögren), et à des hémopathies lymphoïdes B. L'immunoglobuline monoclonale incriminée est plutôt une IgM à activité rhumatoïde qui va former en s'associant à une IgG des complexes immuns circulants responsables de manifestations pathologiques. Les EP vont permettre de soustraire ces complexes immuns circulants du plasma et d'améliorer de ce fait, la symptomatologie clinique.

Les EP peuvent s'avérer efficaces dans les cryoglobulinémies avec une neuropathie sévère, une glomérulopathie ou des ulcères artériels étendus, en association au traitement étiologique. Le schéma efficace d'EP est appliqué à raison de 3 par semaine pendant 21 jours suivis de 2 EP par semaine puis de 1 par semaine (132, 133). La réponse clinique détermine la décision d'arrêt des EP.

3.5.4. Périartérite noueuse

Au début des années 80, les EP ont été largement prescrits dans le traitement de la périartérite noueuse (PAN), impliquant une inflammation des artères intermédiaires. Les EP étaient considérés comme capables de contrôler l'évolution de la PAN due au virus de l'hépatite B (VHB) et d'améliorer son cours après échec des corticoïdes et du cyclophosphamide. L'indication des EP dans les vascularites repose sur le retrait des complexes immuns et la restitution des capacités d'épuration du système réticulo-endothélial (133).

Les formes qui bénéficieraient le plus de l'association traitement anti-viral et EP sont les périartérites noueuses associées au VHB : cette association guérirait en 2 à 3 mois, avec un arrêt de la réplication virale dans plus de la moitié des cas.

Néanmoins, les EP ne sont pas indiqués en première intention dans les formes primitives préalablement traitées par immunosuppresseurs et corticoïdes, y compris pour les formes sévères. Les EP sont discutées en situations d'échec uniquement.

On préconise la réalisation d'échanges de 60 ml/kg avec liquide substitutif à type d'albumine à 4 ou 5%, 3 à 4 fois par semaine pour une durée de 3 semaines, avec un sevrage graduel (3 fois par semaine pendant 1 à 2 semaine(s), puis 2 fois par semaine pendant 2 semaines). La substitution par du PFC est recommandée dans les 48 à 72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie intra-alvéolaire (134).

3.5.5. Polymyosite / Dermatomyosite

Ces pathologies inflammatoires dysimmunitaires acquises idiopathiques répondent dans la majorité des cas, aux traitements immunosuppresseurs. Les EP sont prévus pour les formes réfractaires en poussée aigue associées à un traitement immunosuppresseur de type antilymphocytaire B. Ce schéma repose sur la base d'observations décrites dans la littérature (135). Dans l'essai contrôlé randomisé fait par Miller et al. aucun avantage n'a été retrouvé au recours aux EP dans le traitement de patients atteints de polymyosite ou dermatomyosite cortico-résistante, comparativement à un placebo. Plusieurs séries démontrent l'efficacité des Igs IV dans le cas des poussées aigues de polymyosite ou dermatomyosite cortico-résistante (135).

3.6. En endocrinologie

3.6.1. Hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est la principale pathologie relevant de l'hémaphérese thérapeutique s'effectuant sur du plasma ou du sang total en association avec les statines. Le consensus concernant le nombre de séances annuel est modulable en fonction de la réponse aux médicaments hypolipémiants. Les taux de LDL cholestérol peuvent être réduits de 65 à 70%, même après une seule séance d'EP.

A court terme, on note une amélioration de la fonction myocardique et de la fonction endothéliale (136). La LDL-aphérese modifie par ailleurs la distribution des sous-classes athérogènes de LDL, réduit l'apolipoprotéine E4 et l'expression des molécules d'adhésion de type VCAM1, E-selectine, et ICAM-1.

Les effets à plus long terme rapportés comptent un élargissement du diamètre artériel coronarien, une stabilisation voire une régression des sténoses coronariennes, et une diminution des plaques athéromateuses, associés à une diminution notable de l'apparition d'évènements coronariens (137, 138).

Cependant, avec le développement de nouveaux systèmes d'aphérese sélective ayant fait preuve d'une efficacité supérieure dans l'épuration du cholestérol telle que l'adsorption chimique du LDL cholestérol sur du sulfate dextran (138–139), les EP ont été places en traitement de dernier recours.

Cela concerne surtout les jeunes enfants pour lesquels, le volume extra-corporel nécessaire pour les plasmaphéreses sélectives est trop élevé. Il est préconisé de débiter les EP à partir de 6 ans pour prévenir la survenue de sténoses aortiques rencontrées dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

3.6.2. Hypertriglycémie sévère

L'hypertriglycémie est associée à des pathologies telles que la pancréatite aiguë (> dans 10% des cas) et également incriminée dans les pathologies cardiovasculaires type coronaropathie (140). Dans l'optique d'éviter ces complications, il est important de diminuer rapidement et correctement le taux de triglycides, surtout lorsqu'il s'agit d'hypertriglycémies sévères (≥ 10 g/l).

Betteridge et al. (141) ont décrit pour la première fois en 1978, l'utilisation des EP pour réduire un taux élevé de triglycides. Plusieurs petites séries rapportées décrites et recommandées par l'ASFA (American Society for Apheresis Committee on Clinical Applications), ont témoigné de l'efficacité des EP dans la diminution conséquente et rapide des hypertriglycémies sévères.

Selon les données de Lennertz et al. (142) et Yeh et al. (143), environ 70% des triglycides sont filtrables après la première séance de plasmaphérèse, entraînant une amélioration sur les plans clinico-biologique de la pancréatite aiguë, leur efficacité est corrélée au délai d'initiation précoce.

Finalement, les schémas de réalisation de la plasmaphérèse manquent de précision, seules quelques études rapportées ont comparé le rendu des EP versus la filtration par double membrane prouvant une efficacité légèrement supérieure des EP (64.1% vs. 57.5%) (143). L'objectif est de poursuivre les EP jusqu'à une diminution du taux de triglycides < 5 g/L. Cependant, la principale contrainte de cette indication reste le coût élevé du procédé ainsi que son manque de disponibilité dans les centres.

3.7. En cardiologie

3.7.1. Rejet aigu humoral de greffe cardiaque, désensibilisation prégreffe:

Devant leur coût moindre et leur facilité d'utilisation comparativement aux techniques d'immunoabsorption ou de plasmaphérese par double filtration, les EP sont le traitement d'aphérese de choix dans le traitement du rejet aigu humoral de greffe cardiaque. La plupart de cas décrits de diminution du taux d'allo-anticorps, étaient obtenus par le biais des EP. Néanmoins, même si les EP sont devenus le traitement standardisé du rejet aigu humoral de greffe cardiaque, aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé. L'indication a été posée sur des séries de rares cas ayant démontré leur efficacité dans la prise en charge du rejet aigu humoral de novo ou réfractaire de greffe cardiaque.

Deux études ont examiné le traitement du rejet aigu humoral de la greffe cardiaque. Dans la première étude, une série de patients a reçu des bolus de méthylprednisolone, des EP et un traitement immunosuppresseur de routine, avec 11 patients retrouvant une fonction satisfaisante de leur greffon et une survie de 73% à 69 mois de l'épisode (144). Dans la deuxième étude, les patients ayant reçu de l'EP ont tous survécu, tandis que cinq des sept patients sans EP sont décédés, avec la décision d'arrêter l'EP dépendant de l'évolution de la fonction cardiaque, des données histologiques et du taux de DSA.

D'ailleurs, plusieurs cas ont témoigné de l'efficacité des EP dans la réduction du taux d'allo-anticorps chez les patients hautement immunisés en attente de greffe cardiaque (145, 146), permettant de minimiser la probabilité d'un rejet de greffe en post-transplantation avec cross-match positif

3.8. En pédiatrie

En réanimation et en soins intensifs pédiatriques, l'intérêt pour les EP est présent avec certitude. Les limitations sont principalement d'ordre techniques causés par la faible masse sanguine du petit enfant, au réseau veineux des fois inaccessible, et des caractéristiques spécifiques de l'anticoagulation.

De nos jours, les indications s'inspirent principalement de celles de l'adulte, même si le nombre d'enfants traités par EP est faible en raison du manque d'études prospectives et de son manque de disponibilité dans les centres, faisant préférer les alternatives thérapeutiques si toutefois elles existent, en particulier les immunoglobulines par voie veineuse.

3.9. EP et COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse virale causée par le SARS-CoV-2 et est actuellement une pandémie déclarée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La COVID-19 est de mieux en mieux décrite et résulte d'une interaction complexe entre tempête de cytokines, inflammation, dysfonctionnement endothélial et coagulation pathologique [147].

Un rapport de cas a été publié concernant un patient de 50 ans atteint de COVID-19 sévère qui a été traité avec succès par 4 sessions de plasmaphérèse avec 6 000 ml de plasma suivies de 20 g d'IVIG [148]. L'utilisation du TPE chez les patients atteints de COVID-19 sévère a été associée à un taux d'extubation plus élevé et à une mortalité plus faible à 14 et 28 jours [149]. L'EP peut être bénéfique en éliminant les cytokines inflammatoires, en stabilisant les membranes endothéliales, en réinitialisant l'état d'hypercoagulabilité et en diminuant la charge virale [168,169]. Le CoV-2 du SRAS a un diamètre de 60 à 140 nm, suffisamment grand pour être éliminé par plasmaphérèse à double filtration [150].

4. Complications des échanges plasmatiques

Tableau 5 : Principales complications des échanges plasmatiques [2]

Rémission complète	Résolution complète des manifestations neurologiques (ou stabilisation d'une anomalie neurologique considérée comme une séquelle permanente) et d'une insuffisance rénale et récupération d'un taux de plaquettes normal ($\geq 150 \times 10^9/L$) pendant au moins deux jours.
Rémission durable	Réponse complète sans thrombopénie, insuffisance rénale ou aggravation clinique pendant au moins 30 jours après le premier jour de normalisation du taux de plaquettes.
Exacerbation	Aggravation de manifestation neurologique et/ou récurrence de thrombopénie ($< 100 \times 10^9/L$ > 2 jours) et/ou aggravation de thrombopénie (décroissance de plus d'un tiers du plus haut taux, pendant au moins deux jours) sans autre cause identifiable, avant d'atteindre la rémission durable.
Rechute	Réapparition de manifestation neurologique, d'insuffisance rénale et/ou de thrombopénie ($< 100 \times 10^9/L$ pendant au moins deux jours) sans autre cause identifiée après la rémission durable.
Réfractaire	Taux de plaquettes après 4 jours de traitement intensif inférieur à deux fois le taux initial, associé avec un taux élevé persistant de LDH.
Réponse sous optimale	PTT réfractaire ou exacerbation de PTT sous traitement standard.

La plasmaphérèse est devenue à travers les années, une technique plus sûre grâce à la progression des connaissances et à l'expérience des praticiens. Néanmoins, on compte entre 1,4 jusqu'à 20% de complications mineures, 0,65% de complication majeure et 0,03% de menace vitale par séance (151).

Les complications peuvent survenir immédiatement au décours des séances, dans les 12 à 24 premières heures, ou plus tard. Les complications dites immédiates, rapidement réversibles et facilement traitables, sont liées à la circulation extracorporelle, la nature des produits de remplacement utilisés, ou à l'état initial du malade et se manifestent par des paresthésies ou une hypotension suite à l'hypovolémie. Ces complications mineures n'entraînent pas l'arrêt du traitement, tandis que d'autres plus graves mettent en jeu le pronostic vital. Les complications majeures et menaçant la vie comptent les réactions anaphylactiques, l'arrêt respiratoire ou encore l'infarctus du myocarde. Le risque d'accident mortel au cours des EP reste rare et diversement apprécié entre 1/1 000 procédures [152] et 3/10 000 (153).

4.1. Complications allergiques

Les manifestations allergiques sont craintes et restent de nos jours les causes les plus importantes de mortalité liée à la plasmaphérèse. Elles se manifestent sous forme d'urticaire, de dyspnée, de fièvre, de bronchospasme et d'hypotension pouvant aller même au choc anaphylactique. Elles surviennent généralement plus lors d'utilisation de PFC (0,02-20%) qu'avec de l'albumine (0,01-4%). Une réaction allergique peut également survenir suite à une intolérance au filtre, (154,155) qui peut être prévenue par l'association d'un antagoniste H2 avec un bolus de méthylprednisolone (80-250mg).

4.2. Complications métaboliques

Jusqu'à récemment la complication métabolique la plus recensée était l'hypocalcémie avec une incidence variant entre 1,5 et 9%. Elle est essentiellement due à l'utilisation du citrate comme anticoagulant, puisque le citrate inhibe la cascade de coagulation en abaissant la concentration de calcium ionisé par chélation du calcium dans le filtre, en plus du citrate aussi présent naturellement dans le PFC. Depuis l'administration systématique de calcium IV pendant les séances d'EP – préférablement encadrant les séances – l'hypocalcémie n'est retrouvée que dans 1,7% des cas, et devient donc moins fréquente. (154)

Une seconde conséquence de l'utilisation du citrate est l'alcalose métabolique : le citrate qui est acide, est métabolisé par le foie en bicarbonate (1 mmol de citrate correspond à 3 mmol de bicarbonate), qui est difficilement éliminé par des patients atteints d'une insuffisance rénale. Toutefois, en cas d'altération de la fonction hépatique, le contraire se produit avec l'apparition d'une acidose métabolique induite par le citrate d'où l'importance d'un contrôle de l'équilibre acido-métabolique. L'hémodilution, quant à elle, entraîne une hypokaliémie, hypophosphatémie et une hypomagnésémie, qui n'ont généralement pas d'effets cliniques bruyants.

L'hypoprotidémie et l'anémie ferriprive sont des complications tardives vu en cas d'EP itératifs, et requièrent un traitement substitutif préventif ou curatif. On signale aussi, une chute importante des pseudocholinestérases (15 à 20 % par litre de plasma filtré) avec comme conséquence un risque de curarisation prolongée en cas d'anesthésie générale par succinylcholine et le mivacurium dans les 3 jours suivant un EP [156]

4.3. Complications liées à l'anticoagulation

Les problèmes liés à l'anticoagulation se posent principalement lors l'utilisation de l'albumine et sont de deux ordres. D'un côté, la présence d'un risque hémorragique en raison de l'élimination des facteurs de coagulation et, de l'autre côté, une accentuation du risque thrombotique, lié à la perte de l'antithrombine III. En effet, lors de la plasmaphérèse à base d'albumine, on note une déplétion de tous les facteurs responsables du phénomène de la coagulation, dont le fibrinogène (diminution de 80%) et des facteurs VII à X (diminution de 43 à 68%). Cela explique la majoration de 30% du temps de prothrombine (TP) et de 200% du temps de thromboplastine partielle (TTP) immédiatement après la plasmaphérèse. (157). Il est conseillé d'administrer à la fin de chaque séance du PFC, s'il y a une indication urgente à réaliser des séances d'EP quotidiennes en utilisant de l'albumine.

La survenue de saignements cliniquement significatifs sont exceptionnels (0,07% de séances) et la plupart sont de faible abondance à type d'épistaxis ou hématome au point de ponction. Ils sont dus à des erreurs de posologie lorsque l'héparine est utilisée comme anticoagulant. Une baisse des plaquettes de l'ordre de 30 % a été signalée par certains auteurs utilisant la centrifugation [156]

Paradoxalement, les accidents de thrombose semblent plus fréquents. Ils seraient dus au déséquilibre de l'hémostase induit par les EP. Ces thromboses peuvent se manifester in situ sur un cathéter central ou à distance sous forme d'embolie pulmonaire massive. Il est prudent d'éviter de laisser en place un cathéter veineux s'il n'est pas indispensable à l'administration des médicaments associées. Dans ce cas, il devra être siliconé afin de réduire le risque thrombogène.

4.4. Complications infectieuses

En théorie, le risque infectieux est majoré en raison d'un côté, de l'élimination des immunoglobulines et des protéines du complément et d'autre part, du risque de contamination bactérienne ou virale des produits de substitution. Le risque de transmission des virus d'hépatite B, C et VIH est quasi inexistant lors de l'administration d'albumine en raison de la destruction de leur pathogénie par la chaleur (158). Lorsqu'il s'agit de l'utilisation de PFC, on estime que le risque de transmission l'hépatite B est de 1 sur 350 000 dons, pour l'hépatite C de 1 sur 1,8

million de dons et pour le VIH de 1 sur 2,3 millions de dons (159). Par exemple un patient de 75 kg souffrant de PTT/SHU qui subit des séances d'EP quotidiens pendant une semaine, recevra au total 80 culots de PFC avec un risque de transmission cumulatif.

Finalement, certaines complications infectieuses sont dues en pratique à un défaut d'asepsie au niveau des accès vasculaires. Les conséquences peuvent être alarmantes dans la mesure où il s'agit souvent de malades recevant des immunosuppresseurs tels que les stéroïdes ou agents cytotoxiques. Ainsi il est difficile d'incriminer la plasmaphérèse aux dépens du traitement concomitant qui augmente le risque d'infection. (160)

4.5. Complications cardiovasculaires et pulmonaires

L'hypotension artérielle obtenue par hypovolémie peut se voir lors du remplissage du circuit extracorporel chez des malades à l'hémodynamique initiale non satisfaisante. Une évaluation clinique adéquate et un débit de remplissage initial modéré doivent permettre de prévenir la survenue de ce type d'incident.

Le malaise vagal chez certains sujets réagit bien à l'administration d'atropine. Les troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation, tachycardie sinusale, extrasystoles, et arrêt cardiaque, observés chez quelques patients avec ou sans facteurs cardiovasculaires notables, sont attribués par des auteurs à une toxicité myocardique directement liée à l'ion citrate indépendamment de la baisse du calcium ionisé [156]. Ces troubles s'observent particulièrement lors des substitutions par PFC qui apportent une quantité non négligeable de citrate. Comme cela a été indiqué plus haut, la conduite à tenir consiste à baisser le débit de perfusion du citrate. L'injection de PFC dans une cavité cardiaque par le biais d'un cathéter central doit être prohibée.

L'œdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel (TRALI) est une complication rare mais de haute gravité des EP. Il survient habituellement dans l'heure qui suit l'échange, annoncé par des frissons puis un pic thermique avec absence de signes hémodynamiques de surcharge volumique. La radiographie du thorax trouve des infiltrats diffus dans les deux plages pulmonaires. La mortalité dans ce cas, concerne un malade sur deux. Rappelons, que lors de l'utilisation du plasma frais congelé, il y a un risque surtout d'hypocalcémie, de réactions

anaphylactoides, frissons, hyperthermie, œdème pulmonaire lésionnel et surtout transmission des hépatites B et C, et du VIH d'où son remplacement par le plasma viro-atténué.

4.6. Complications liées aux accès vasculaires

Ce type de complications comprend toutes les conséquences de la mise en place d'un cathéter central dont : pneumothorax, hémorragie, embolie gazeuse, thrombose ou fistule artério-veineuse. Il faut noter que si l'albumine est utilisée comme liquide de substitution, il est contre-indiqué de retirer la voie centrale dans les quatre heures qui suivent les EP, au vu du risque hémorragique transitoire découlant de la perte de facteurs d'anticoagulation. (154)

**EXPERIENCE DU SERVICE DE
NEPHROLOGIE ET DE DIALYSE DE
L'HOPITAL D'INSTRUCTION MILITAIRE
MOHAMMED V**

III. Matériels et méthodes :

1. Type d'étude

Ce travail de thèse est basé sur une étude rétrospective descriptive réalisée au niveau du service de Néphrologie et de dialyse d'HMIMV sur une période allant de Septembre 2005 à Mars 2020. L'objectif de notre travail sera de rapporter la pratique des échanges plasmatiques chez des patients hospitalisés au sein du service de Néphrologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V.

2. Patients

L'étude porte sur une série de quatre patients, d'origine marocaine. Tous les patients ont bénéficié d'une consultation médicale qui a mené à une hospitalisation, au terme de laquelle l'ensemble des données cliniques et paracliniques recueillies ont été consignées dans un dossier médical et une pancarte.

2.1. Critères d'inclusion

Dans cette étude nous avons inclus les patients hospitalisés au service de Néphrologie à l'HMIMV Rabat, qui ont bénéficié d'échanges plasmatiques.

2.2. Paramètres étudiées

2.2.1. Données cliniques

Les données démographiques élémentaires comme le sexe, l'âge, l'origine ethnique sont recueillies. Les caractéristiques cliniques rapportées sont la présence d'une hémoptysie d'abondance variable, une dyspnée accompagnante, ainsi que la diurèse. L'état général est également recensé.

2.2.2. Données biologiques

Les données biologiques retenues au moment du diagnostic sont les marqueurs rénaux notamment l'urée (en g/dL), la créatininémie (en mg/L), la protéinurie ainsi que l'albuminémie. On reporte également la numération sanguine, taux d'hémoglobine (g/L), des leucocytes ainsi

que des plaquettes (par mm³). Le dosage des compléments C3 et C4 ont également été réalisés avec un bilan immunologique à la recherche d'anticorps (Anti-MBG, ANCA, AAN, Anti-DNA).

2.2.3. Données radiologiques

L'imagerie comportait une radiographie pulmonaire simple, complétée par un scanner thoracique. Une échocardiographie transthoracique, une FOGD ont également été faites, ainsi qu'une échographie rénale et une ponction biopsie rénale.

2.3. Prise en charge

L'utilisation des échanges plasmatiques est exprimée en volume de plasma utilisé (en mL/kg) jusqu'à la rémission. La corticothérapie ainsi que le cyclophosphamide et rituximab sont administrés selon le protocole local du service.

Les séparateurs utilisés à l'HMIMV sont des séparateurs à flux système de centrifugation à flux continu Spectra Optia qui présentent plusieurs améliorations par rapport à leur prédécesseur COBE Spectra. Ils sont d'une utilisation simple, dotés d'une grande flexibilité en termes de types de procédures pouvant être réalisées, leur mise en œuvre est rapide (5 à 10 min), faciles à déplacer au lit du malade et ne nécessitent qu'une seule voie veineuse (Figure 11)

Un kit stérile, non pyrogène à usage unique est utilisé, comportant un bol de centrifugation et un circuit. L'anticoagulant du circuit extracorporel a été assuré par l'ACD. Le rapport ACD/(sang total) doit être au moins égal à 1/10 afin d'avoir une anticoagulation efficace. Les deux tiers de l'ACD sont éliminés avec le plasma extrait. Le tiers restant réinjecté au malade avec les éléments figurés, n'entraîne pas de troubles d'hémostase.

La ponction des vaisseaux est réalisée dans des conditions rigoureuses d'asepsie par le biais de cathéters courts. La voie centrale a été utilisée dans tous les cas, avec la pose de la voie d'abord dans la veine fémorale.

La solution de substitution principalement utilisée a été une association d'albumine et sérum physiologique, avec rarement administration de PFC. La fréquence des séances et les protocoles des échanges varient selon les indications et l'évolution clinique. Les

recommandations d'épuration sont autour d'une masse plasmatique et demi qui peut être calculée en appliquant la formule : poids \times 70 ml \times (1-hématocrite).

Les procédures sont le plus souvent espacées de 48 heures. Les EP ont été réalisés, au service de réanimation, par un médecin et un technicien, assisté par un infirmier du service de soins. Le monitoring cardiaque et tensionnel, avec la saturation en O₂, ainsi que la vérification de l'adéquation des bilans d'entrées et sorties, et la surveillance cardiaque sont exigés. Un examen clinique, un ECG et un bilan biologique comportant un ionogramme sanguin, une calcémie, un bilan de coagulation comportant, un TP, un TCA, et une NFS ont été demandés avant et après chaque procédure. Les chiffres tensionnels, le débit du prélèvement et de retour, et le volume de prélèvement sont notés sur une fiche de surveillance (Fig. 12) toutes les demies heures durant la procédure.

Lors du déroulement de la séance, la surveillance comporte l'évaluation de l'état clinique du patient, les chiffres tensionnels, le tracé ECG, l'apparition de signes d'hypocalcémie, ou des troubles de conscience pouvant mener à un éventuel l'arrêt de la procédure.

2.3.1. Données évolutives

L'évolution des malades a été observée selon plusieurs paramètres afin de déterminer l'efficacité du traitement. Le succès du traitement était défini par la rémission de PTT.



Figure 11 : Le séparateur Spectra Optia à flux continu utilisé par l'HMIMV

**Fiche de surveillance d'une séance
d'échange plasmatique**

Nom: IPP:

Prénom: Poids:

Service d'hospitalisation:

Motif d'hospitalisation:

Séance N°:

	Pouls	TA (mmHg)	Début prélèvt	Début retour	Volume prélèvt	Substitut		Observations
Début								
1/2 H								
1H								
1H1/2								
2H								
2H1/2								
3H								
3H1/2								
4H								

Rabat, le

Figure 12 : Fiche de surveillance d'une séance d'échange plasmatique utilisée

OBSERVATIONS :

Observation 1

Il s'agit d'une malade de 24 ans, ayant comme antécédents une hypertension sous traitement, et une insuffisance rénale chronique depuis 2014 sur vascularite séronégative pour laquelle elle est hémodialysée à raison de 3 fois par semaine sur FAV gauche, avec notion d'hémoptygies à répétition réfractaires au traitement.

A l'examen clinique une douleur osseuse et articulaire intéressant les petites et grandes articulations, une dyspnée et polypnée avec hémoptysie de moyenne abondance.

Au bilan d'admission, une insuffisance rénale rapidement progressive à **2.14** g/L d'urée et **90** mg/l de créatininémie, avec le reste du bilan sans particularités. Un bilan immunologique a été réalisé (ANCA, AAN, Anti DNA, ANTI MBG-), ainsi que des sérologies, revenus négatifs, avec compléments C3, C4 non consommés.

La suite d'explorations a trouvé une surcharge alvéolaire à la radiographie thoracique.

Devant l'aggravation de son hémoptysie avec images radiologiques en faveur d'une hémorragie intra-alvéolaire, la décision thérapeutique a inclus un bolus de méthyprednisolone puis des échanges plasmatiques à raison de **4 séances** espacées de 48h, substitution par Albumine 60mL/Kg. La patiente reçoit ensuite un bolus de cyclophosphamide 500mg avec Mesna.

Suite à son amélioration clinico-biologique, elle sort sous corticothérapie par voie orale, et traitement symptomatique.

Observation 2

Il s'agit d'une malade de 51ans, ayant comme ATCD un goitre et hypothyroïdie traitée par Levothyrox depuis 1 an, avec notion d'hospitalisation pour protéinurie traitée par CTC pendant 3mois.

Elle se présente pour des hémoptysies de grande abondance, dyspnée avec un contexte d'oligo-anurie. A l'admission une insuffisance rénale rapidement progressive, urée à **2.58 g/L**, créatininémie à **120 mg/l**, une hypoalbuminémie à **2.8 g/L**, et protéinurie à **11.50 g/L** avec C3 et C4, non consommés. La patiente souffrait d'une anémie normochrome normocytaire à **4.8 g/L** et une hyperleucocytose à 12.100/mm³.

Au reste du bilan immunologique, on note la positivité des ANCA : Ac anti-protéinase 3 positifs tandis que les anti-MPO sont négatifs, ainsi que les Ac anti-membrane basale positifs.

Les examens radiologiques ont montré des opacités alvéolaires au scanner thoracique, avec lors de la biopsie du rein droit une GNEC, à l'IF, 16 glomérules sièges de croissants circonférentiels comportant des dépôts linéaires, avec dépôts de C3 granuleux.

Le diagnostic d'une insuffisance rénale rapidement progressive secondaire à une maladie de Goodpasture associée à une vascularite à ANCA, a été retenu.

La décision thérapeutique pour cette malade a été d'initier la CTC à raison de deux bolus de méthyprednisolone, les échanges plasmatiques ont pris place à raison de **7 échanges** espacés de 48H chacun. Les séances concernaient 4L d'échange avec une substitution en albumine et sérum physiologique. La patiente a également reçu 5 bolus d'Endoxan lors de son hospitalisation, ainsi que des séances de dialyse pour épuration avec une transfusion concomitante.

Suite à l'amélioration clinique et biologique avec négativation des Ac anti MBG, ainsi que des Ac anti-protéinase PR3, la malade est mise sous CTC orale et dialysée par FAV radiale gauche et bénéficiant de bolus d'Endoxan 700mg mensuellement.

A la sortie on note une amélioration clinique et biologique, spécifiquement la fonction rénale, passant à **57 mg/l** de créatininémie et **2.14g/24h** de protéinurie, sans notion de rechutes.

Observation 3

Il s'agit d'une patiente de 30ans, sans antécédents, admise pour crachats hémoptoïques accompagnés de dyspnée et de toux. A l'examen on trouve une malade instable, avec des crépitants bilatéraux à l'auscultation et diurèse conservée.

Au bilan, une insuffisance rénale rapidement progressive faite urée à **1.4** g/L, créatininémie à **75mg/l**, légère protéinurie à **1.59** g/L, et C3-C4 légèrement consommés avec un syndrome infectieux fait de **156** de CRP et une hyperleucocytose à 17.000 avec une anémie **5.5** g/L.

A la radio on trouve un syndrome alvéolaire diffus, confirmé à la TDM par la présence d'un Sd alvéolo interstitiel bilatéral et images en verre dépoli.

Le bilan étiologique trouve des ANCA avec anti-PR3 positif, évoquant une vascularite à ANCA. Confirmé à la PBR par la présence d'une GNEC au stade de glomérulosclérose 10PAC/15G, avec lésion proliférative extracapillaire sur 3 glomérules et d'une lésion nécrosante sur un glomérule.

La prise en charge thérapeutique a consisté en une stabilisation hémodynamique comportant une transfusion de 4 CGR et 2 PFC ainsi que l'administration de 3 bolus de Méthylprednisolone sous couverture d'antibiotiques. La décision d'initier les EP a donc été prise, où la patiente a bénéficié de **11 séances** avec un échange moyen de 3L, substitution albumine et SS. Parallèlement, la patiente a reçu au bout de la 3^{ème} séance un bolus de cyclophosphamide0

L'évolution a été marquée par l'amélioration clinico-biologique, sortie sous CTC 60mg/j avec bolus de cyclophosphamide mensuel pendant 6 mois, à la suite de laquelle, on obtient la négativation des ANCA. Le traitement d'entretien a consisté en l'administration d'Imurel 150mg/j et CTC.

A 6 ans de sa première hospitalisation, on note deux rechutes en 2013 et 2018 pour lesquelles elle a bénéficié d'un nouveau protocole d'induction à base de 3 bolus de solumédrol 1g, puis 1g d'endoxan à J0-15-J30 avec entretien par voie orale. Suite à 10.5g d'endoxan cumulé, le passage au rituximab 1g a été lancé avec un protocole J0-J15 et 500mg chaque 6 mois. A ce jour à la 8^{ème} cure de Rituximab avec bonne évolution sous CTC et Imurel 50mg.

Observation 4

Patient âgé de 57ans, ayant comme antécédent un ulcère bulbaire avec notion d'hémoptyisie à répétition. Il se présente dans un épisode d'hémoptyisie avec dyspnée, anurie, légers OMI prenant le godet, accompagnés de nausées, vomissements et diarrhées, le tout évoluant dans un contexte d'AEG et fièvre chiffrée à 38°.

Le bilan à l'admission trouve une insuffisance rénale rapidement progressive avec une urée à **2.9** g/l, créatininémie à **361** mg/L, une hyperkaliémie à **5.8** mEq/L, avec hypoalbuminémie à **21g/L** et protéinurie à 3 croix à la bandelette urinaire.

Sur le plan infectieux, une CRP à **179** mg/L, PCT à **2.77** g/l et une hyperleucocytose à **11.000/mm³**, associé à une anémie à **6.1** g/L normochrome normocytaire.

A la radio, un syndrome alvéolaire bilatéral en aile de papillon, avec un aspect d'hémorragie alvéolaire au scanner. L'échographie rénale montrait une souffrance médullaire. A la ponction biopsie du rein gauche, une GNEC avec lésions de vascularite et dépôts linéaires d'IgG sur 8 glomérules observés sur l'IF, avec dépôts circonférentiels extracapillaires de fibrine sur 3 glomérules.

Le reste des explorations a trouvé des Ac Anti Membrane Basale Glomérulaire positifs, avec ANCA (anti-MPO et PR3) négatifs, et C3, C4 non consommés, et sérologies négatives. Le tout confirmant notre diagnostic de Maladie de Goodpasture.

La prise en charge thérapeutique consistait en l'initiation de la CTC 3 bolus de Méthylprédnisolone avec relais par CTC et cyclophosphamide par voie orale 150mg/j sous couverture antibiotique. **5 séances** d'échanges plasmastiques ont été programmées à raison de 3 fois par semaine, substitution faite d'albumine 4% associée au sérum physiologique. Après amélioration clinique, l'entretien a été fait par Endoxan per os 50mg/j et dégression de CTC à 30mg/j ainsi qu'une hémodialyse sur FAV pour épuration et ultrafiltration.

L'évolution a été marquée par une résolution de la clinique, et amélioration de la fonction rénale et diminution du taux Ac Anti-MBG, sans notion de rechutes.

Tableau 6 : Récapitulatif des observations

	P1	P2	P3	P4
Hémoptysie	Grande abondance	Grande abondance	Faible abondance	Faible abondance
Dyspnée	+	+/-	+	-
Diurèse	Anurie	Oligo-anurie	Conservée	Anurie
Etat général	Assez bon	Assez bon	Instable	Altéré
IR	+	+	+	+
Protéinurie (BU)	+++	+++	+++	+++
Complément	Non consommés	Non consommés	Légèrement Consommés	Non consommés
Bilan immunologique	Négatif	Ac anti-PR3+ Anti- MPO : + Ac anti-MBG : +	Ac anti-PR3 +	Ac Anti MGB +
PBR	Non faite	GNEC à dépôts linéaires d'IgG	GNEC à ANCA PR3 +	GNEC avec lésions de vascularite et dépôts linéaires d'IgG
Diagnostic	Vascularite séro- négative	Vascularite à ANCA Sd de Goodpasture	Vascularite à ANCA	Maladie de Goodpasture
Nombre d'EP	4	7	11	5
Substitution	Albumine 60mL/Kg	Association Albumine/SS 9% Ou PFC / SS 9%	Association Albumine/SS 9% Ou PFC / SS 9%	Association Albumine/SS 9%

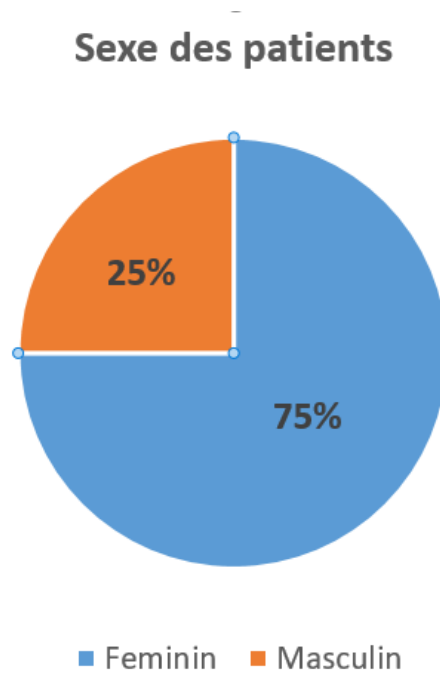
RESULTATS

Notre étude s'est étalée sur une période de quinze ans allant de 2005 à 2020, nous avons pu colligé 4 cas ayant bénéficié des EP au sein du service de néphrologie et de dialyse de l'HMIMV

I. Données épidémiologiques :

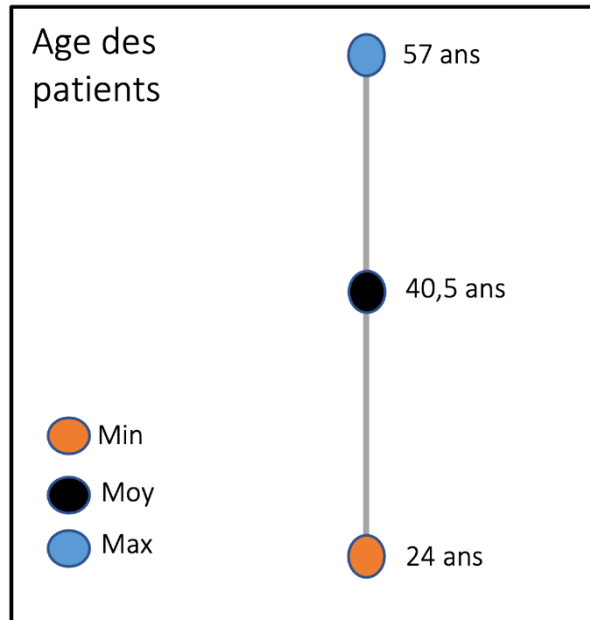
1. Sexe des patients :

Dans notre série trois des patients étaient de sexe féminin et un de sexe masculin.



2. Âge des patients :

L'âge des patients étudiés au moment de l'hospitalisation variait entre 24 et 57 ans pour une moyenne de 40.5 ans.



3. Origine :

Tous les patients étaient d'origine marocaine

II. Résultats :

1. Circonstance de découverte

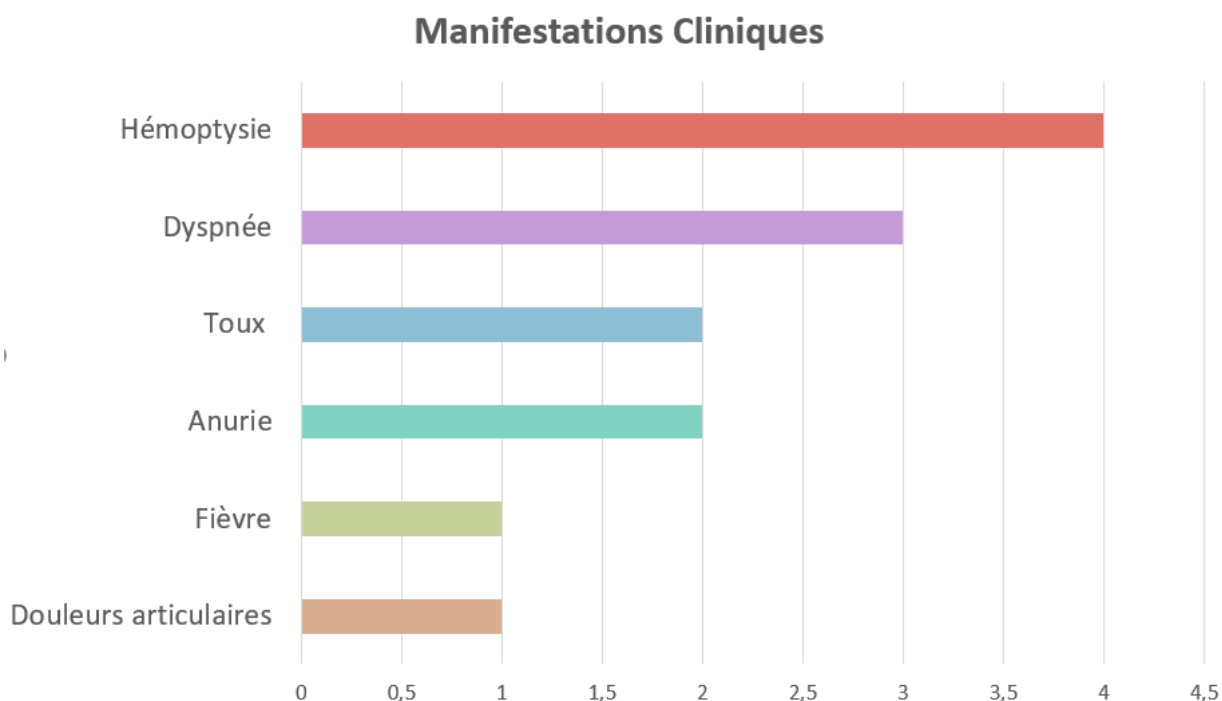
Hormis une patiente ayant été suivie pour sa vascularite séro-négative, les 3 patients se sont présentés initialement pour des hémoptysies d'abondances variables.

2. Données cliniques

Les 4 patients présentent une hémoptysie de grande abondance dans deux cas et de faible abondance dans les deux autres. Elle était accompagnée dans 60% des cas de toux et de dyspnée.

La diurèse était conservée chez une seule patiente, avec oligo-anurie et anurie chez 3 patients.

L'état général était altéré chez un malade présentant un tableau fébrile, accompagné de nausées, vomissements. Une patiente était instable sur le plan hémodynamique et a nécessité une première hospitalisation en réanimation. On note une conservation de l'état général chez les deux autres patientes.



3. Données paracliniques

Le bilan paraclinique est d'une importance cruciale notamment pour apprécier l'évolution rapide de l'insuffisance rénale chez ces patients, de déceler d'autres anomalies biologiques ainsi que de diagnostiquer les maladies en cause à travers un bilan immunologique. Cela permet ainsi de décider l'initiation des échanges plasmatiques et d'en déterminer le schéma. Les examens réalisés chez les patients de notre série étaient les suivants :

Données biologiques :

Étant le premier biologique à apparaître, tous les patients avaient une insuffisance rénale, se caractérisant par son évolution rapide. Dans un seul cas chez P4, une hyperkaliémie (5.8mEq/L) a été décelée, ayant motivé une hémodialyse en urgence.

Deux patients présentaient une hypoalbuminémie, et les quatre malades avaient une protéinurie positive, 2 révélée à la bandelette urinaire (3 croix) et 2 à travers un échantillon d'urines chez les patients avec une diurèse conservée.

Dans trois cas, on a noté la présence d'un syndrome infectieux fait d'une élévation de la CRP (>5mg/l), d'une hyperleucocytose (>10.000/mm³) et une seule fois, une procalcitonine positive. A noter qu'une anémie normochrome normocytaire a été retrouvée chez tous les patients.

Le complément C3, C4 ont été dosés chez tous les malades, retrouvés diminués ou consommés chez P3 (C3<0.8g/L et C4 <0.15).

Un bilan étiologique a été réalisé, comportant des sérologies revenues négatives chez tous nos patients, chez tous les patients de notre série à la recherche d'anti-corps spécifiques :

P1 : Bilan immunologique négatif (ANCA - AAN- Anti DNA- Anti-MGB -)

P2 : Anticorps anti-protéinase 3 +, Anti MPO +, Ac anti-MBG : +

P3 : Ac anti-PR3 +

P4 : Ac anti-membrane basale glomérulaire : +

Données radiologiques :

- Radiographie de thorax :

Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie de thorax montrant de surcharge pulmonaire avec syndrome alvéolaire diffus.

- Scanner thoracique :

La TDM thoracique s'est révélée dans 25% des cas normale, et dans 75% a montré des opacités alvéolaires en verre dépoli évoquant un aspect d'hémorragie alvéolaire.

- Echographie rénale :

Dans 50% les reins étaient de taille normale, bien différenciés et de contours réguliers avec chez P1 des reins de petite taille mal différenciés, au vu de sa dialyse chronique et enfin chez P2 et reins mal différenciés de taille normale, contours réguliers montrant une souffrance médullaire.

- Ponction biopsie rénale :

P1 étant une hémodialysée chronique depuis 2014, n'a pas bénéficié de PBR.

Les 3 autres patients ont bénéficié de PBR lors de leur hospitalisation qui se sont révélées comme suit :

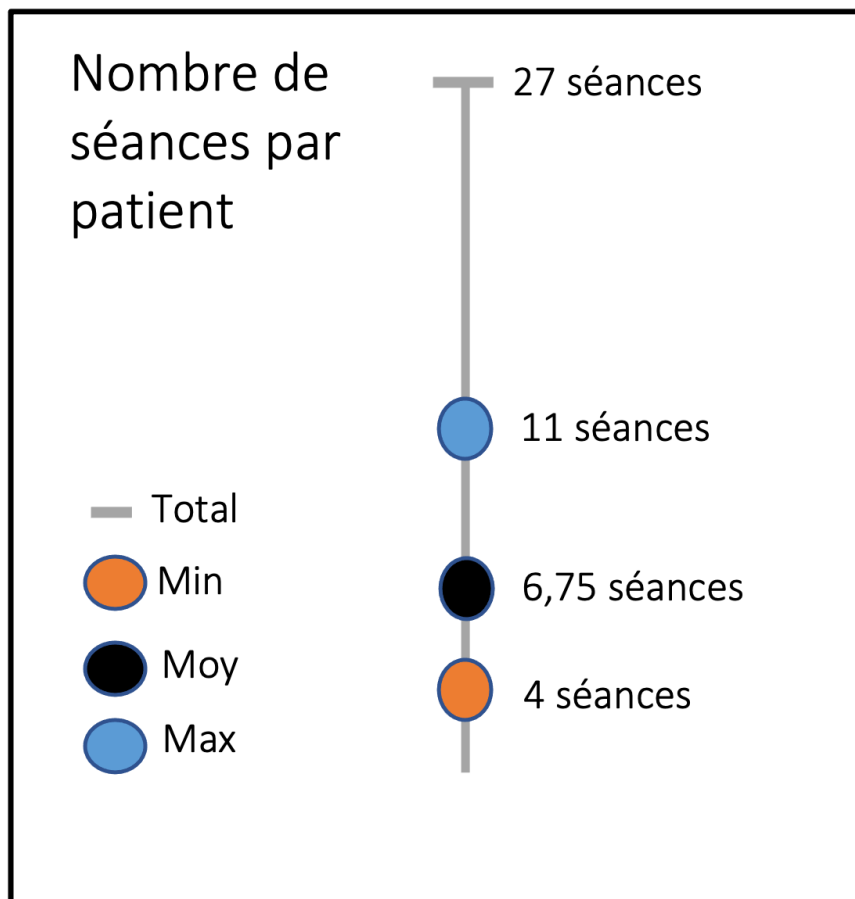
P2	P3	P4
Glomérulonéphrite extracapillaire au stade de glomérulosclérose 10PAC/15G avec lésions tubulo-interstitielles chroniques modérées (30%). Persistance d'une lésion proliférative extracapillaire sur 3 glomérules et d'une lésion nécrosante sur un glomérule.	Glomérulonéphrite extracapillaire. L'étude IF concernant une carotte corticale renferme 16 glomérules siège de croissants circonferentiels, siège de dépôts linéaires. Présence de dépôts de C3 granuleux dans la même localisation	Glomérulonéphrite extracapillaire avec lésions de vascularite, et dépôts linéaires d'IgG faisant discuter un syndrome de Goodpasture. A l'IF, sur 8 glomérules observés, présence de dépôts pariétaux linéaires et diffus d'IgG et dépôts circonferentiels extracapillaires sur 3 glomérules de fibrine.

Prise en charge

La PEC thérapeutique des malades a consisté chez P3 a une stabilisation hémodynamique, tandis que les autres patients ont été directement admis au service de Néphrologie et de dialyse pour prise en charge.

3 patients sur 4 ont bénéficié d'une transfusion ainsi que d'une dialyse pour épuration et ultrafiltration.

Les échanges plasmatiques ont été débutés le lendemain de toutes les hospitalisations avec 48h d'intervalle dans tous les cas. Les séances ont varié de 4 pour P1 jusqu'à 11 pour P3 avec une moyenne de 6.75 séance par malade.

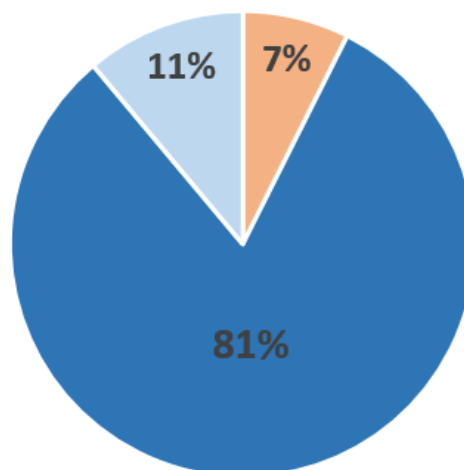


Le volume moyen de plasma utilisé a différé selon le poids, avec une moyenne de 3L pour P1 (54 Kgs), 3.87L échangé pour P2 (72Kgs), 3.033 pour P3 (74Kgs) et finalement 6.12L échangé pour P4 pesant 88Kgs, obtenant en moyenne 54.95mL/Kg en moyenne.

Patient	P1	P2	P3	P4
Poids (en Kgs)	54	72	74	88
Moyenne volume échangé (en mL)	3.000	3.870	3.033	6.120

Le soluté de substitution de choix a été l'albumine 4% associé au sérum physiologique dans 81%, avec recours à l'albumine seule dans 7% des cas et dans 11% des séances, on a opté pour une association PFC, sérum physiologique.

Substitution pendant l'EP



■ Albumine
■ Association Albumine SS
■ Association PFC SS

Tous les patientes ont bénéficié d'une corticothérapie dont la dose et la durée étaient déterminées selon le protocole local du service. Des bolus de Méthylprednisolone ont été administrés sur 3 jours consécutifs J1-J2-J3 chez tous les malades, avec passage à la voie orale selon une dose/poids. Tous les malades ont reçu de l'endoxan avec Mesna, par le biais de bolus mensuels, sauf pour P4 chez qui le cyclophosphamide a été continué par voie orale. La seule patiente P3, femme jeune en âge de procréer, a reçu du Rituximab après avoir cumulé 10.5grammes (dose gonadotoxique) de cyclophosphamide.

DISCUSSION

Ce travail analyse le traitement par les échanges plasmatiques de 4 patients dont l'âge varie entre 24 et 57 ans, colligées sur une période de 15 ans. Il s'agissait d'un syndrome pneumo-rénal chez les 4 patients, dû à diverses étiologies. La clinique a été dominée dans les 4 cas par la présence d'hémoptysie d'abondance variable ainsi qu'une anurie dans 3 cas. Sur le plan paraclinique, tous les patients avaient une insuffisance rénale rapidement progressive qui représente le premier signe biologique, elle est toujours associée à une protéinurie avec hypoalbuminémie dans 2 cas. La radiologie a également confirmé la présence d'une surcharge pulmonaire étiquetée comme hémorragie alvéolaire sur la TDM thoracique dans 75% des cas. La ponction biopsie rénale a trouvé chez 3 patients une glomérulonéphrite extra-capillaire avec dépôts linéaires d'IgG.

Le bilan immunologique a conclu à un diagnostic de vascularite séronégative dans 1 cas, maladie de Goodpasture dans 1 cas, vascularite à ANCA (p-ANCA) dans 1 cas, avec une association de maladie de Goodpasture et vascularite à ANCA dans le dernier cas.

Dans notre série, les patients ont tous bénéficié de séances d'EP, avec utilisation d'une association Albumine 4% et Sérum Salé 9% comme produit de substitution dans la majorité des cas, associé à une corticothérapie et à une hémodialyse. L'introduction de cyclophosphamide a également été décidée pendant l'hospitalisation. Les séances d'échanges plasmatiques ont été réalisées à 48H d'intervalle jusqu'à amélioration des signes cliniques, notamment la disparition de l'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) avec stabilisation de la fonction rénale. Cela qui explique la différence du nombre de séances nécessitées par chaque malade.

Lors du suivi des patients, on note la réponse variable aux EP reflétant probablement la variété des conditions responsables des maladies auto-immunes incriminées. Les corticoïdes ont été utilisés en premier dans le traitement de notre série. Après échanges plasmatiques, corticoïdes, cyclophosphamide, et Rituximab pour une patiente, 100% des patients ont recours à l'hémodialyse. La survie était de 100 %, avec notion de rechute de 25% dans la série.

Tableau 7 : évolution après séances d'EP

Patient	Séances	Age	Evolution
P1	4	24ans	Réponse rapide aux EP Bolus d'Endoxan mensuels Pas de rechute
P2	7	51ans	Réponse rapide aux EP Bolus d'Endoxan mensuels Négativisation des Ac anti-MBG et ANCA Pas de rechute
P3	11	30ans	Réponse aux EP Bolus mensuels d'Endoxan Rechute à 2 reprises Passage au Rituximab
P4	5	57ans	Réponse rapide aux EP Forte diminution du taux d'anti-MBG Perte de vue

On en conclut l'impact de cette thérapeutique dans la panoplie de traitements de maladies auto-immunes provoquant un syndrome pneumo-rénal, et plus précisément un tableau d'hémorragie alvéolaire qui représente une urgence thérapeutique, pouvant rapidement conduire vers une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès.

Les HIA d'origine auto-immune nécessitent une PEC rapide consistant en une prévention de l'évolution vers des dégâts irréversibles tels qu'une insuffisance rénale chronique, contrôle de la maladie causale en évitant un surtraitement source de complications infectieuses et tumorales.

A la lumière des publications récentes, l'association d'EP et corticothérapie/immunosuppresseurs dans ce tableau, présentait un risque significativement réduit d'insuffisance rénale terminale (IRT) à 3 mois avec une réduction de titre d'anticorps, comparativement au groupe recevant un traitement conventionnel (161). Dans cette étude, le schéma adopté consistait en 7 échanges de 60 ml/kg sur 14 jours. Certains patients ont besoin de jusqu'à 12 séances pour obtenir une amélioration de leur fonction rénale [145], concordant avec les résultats obtenus dans notre série.

Cependant, les groupes d'échange de plasma et de non-échange de plasma ne présentent aucune différence substantielle en termes de résultats à court et à long terme, y compris la mortalité toutes causes confondues, le risque d'IRT à 12 mois et à 5 ans, le taux de rémission, les taux de créatine sérique ou les événements indésirables graves.

Le nombre de cas dans notre série reste faible, une collaboration avec d'autres services est préconisée afin d'établir une base de données nationale des échanges plasmatiques, ce qui aiderait à l'optimisation des indications de cet outil thérapeutique, ainsi qu'à la standardisation des procédures et une meilleure compréhension des risques et des complications des échanges plasmatiques.

CONCLUSION

Les échanges plasmatiques apparaissent comme un progrès thérapeutique important pour certaines maladies graves mal contrôlées par les traitements conventionnels. D'après les recherches actuelles, la plasmaphérèse s'est révélée être un traitement sûr et efficace pour diverses affections, et il est probable que son utilisation continuera de croître à l'avenir. Grâce aux progrès technologiques, le processus d'EP devient plus efficace et moins invasif, ce qui en fait une option de plus en plus attrayante pour les patients et les cliniciens.

En outre, des recherches en cours explorent le potentiel des EP dans le traitement de nouvelles pathologies et affinent son application dans les pathologies existantes. Par exemple, les EP se sont révélés prometteurs dans le traitement des cas graves de COVID-19 en éliminant les composants inflammatoires du sang.

Le perfectionnement des séparateurs au niveau du rendement, de l'automatisme et de la sécurité permet d'améliorer la tolérance de ce type de traitement. La mise au point de systèmes de traitement sélectifs représente une approche plus physiopathologique et dispense de transfuser aux patients des dérivés sanguins comme l'albumine ou le PFC. L'échange plasmatique, thérapie non dénuée de risque, ne doit être effectué que par des services rompus à la technique, dans des unités disposant d'une surveillance par monitoring, pour des indications reconnues.

En somme, les échanges plasmatiques sont une thérapie médicale importante à l'avenir prometteur. Au fur et à mesure que la technologie progresse et que la recherche se poursuit, il est probable que l'utilisation des EP se généralise et devienne efficace dans le traitement d'un nombre croissant d'affections.

RESUMES

RESUME

Titre : échanges plasmatiques : principes et indications, expérience du service de néphrologie et de dialyse de l'Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV)

Auteur: Imane ARAGON

Rapporteur: Pr Belmekki Abdelkader

Mots clés: Echanges plasmatiques, Maladies auto-immunes, Indications thérapeutiques.

Introduction: Les échanges plasmatiques sont une procédure médicale qui consiste à retirer du sang de l'organisme et à le remplacer par un liquide de substitution du plasma, appliquée à de nombreuses indications.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre 2005 et 2021, incluant les patients ayant bénéficié d'échanges plasmatiques au sein du service de Néphrologie et de Dialyse de l'Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV)

Résultats : L'étude portait sur 4 patients, dont l'âge moyen était de 40.5 ans avec une prédominance féminine 3/1. Cliniquement, tous nos patients présentaient une hémoptysie, et dans 75% des cas, une oligo-anurie. Sur le plan biologique, tous les malades étaient atteints d'une insuffisance rénale, les ANCA et les Ac anti-MBG étaient positifs chez 50% des malades. La ponction biopsie rénale a révélé une glomérulonéphrite extra-capillaire dans 75% des cas. Tous, ont bénéficié d'échanges plasmatiques, avec une moyenne de 6.75 séances/malade, la substitution étant faite par association d'albumine et de sérum physiologique. L'évolution a été marquée par une bonne réponse thérapeutique, avec seulement 25% de rechutes.

Discussion : Cette méthode thérapeutique a connu un essor ces dernières années en raison de l'amélioration de la fiabilité du procédé, de l'accès aux substituts du plasma et de la compréhension accrue de la physiologie de diverses affections, en particulier des maladies auto-immunes, où elle permet une évolution avec un moindre taux de rechutes.

Conclusion : Les échanges plasmatiques sont utilisés pour un large éventail d'affections, ses avantages doivent être soigneusement examinés en même temps que les risques potentiels avant d'en poser l'indication.

ABSTRACT

Title : plasmatic exchanges: principles and therapeutic indications, experience of the nephrology and dialysis department of the mohammed v military instruction hospital (HMIMV)

Author: Imane ARAGON

Thesis supervisor : Pr Belmekki Abdelkader

Key words: Plasma exchange, Autoimmune diseases, Therapeutic indications.

Introduction: Therapeutic plasma exchange (TPE) is a medical procedure that consists in removing blood from the body and replacing it with a plasma substitute fluid, applied to many indications.

Materials and methods: This is a retrospective study conducted between 2005 and 2021, including patients who received plasma exchange in the Nephrology and Dialysis department of the Military Hospital of Instruction Mohammed V (HMIMV)

Results: The study included 4 patients, whose average age was 40.5 years with a female predominance of 3/1. Clinically, all our patients presented hemoptysis, and in 75% of cases, oligo-anuria. Biologically, all patients had renal failure, ANCA and anti-MBG antibodies were positive in 50% of cases. Renal biopsy revealed extracapillary glomerulonephritis in 75% of cases. All patients received plasma exchange, with an average of 6.75 sessions per patient, the substitution being made by a combination of albumin and physiological serum. The evolution was marked by a good therapeutic response, with only 25% of relapses.

Discussion: This therapeutic method has grown in recent years due to the improved reliability of the procedure, the availability of plasma substitutes, and the increased understanding of the physiology of various conditions, particularly autoimmune diseases, where it allows for an evolution with a lower relapse rate.

Conclusion: Plasma exchange is used for a wide range of conditions, its benefits must be carefully considered along with the potential risks before it is indicated.

الملخص

العنوان: تبادل البلازما : المبادئ العلاجية والاستطبابات ، تجربة قسم أمراض الكلى وغسيل الكلى بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس (HMIMV)

المؤلفة : إيمان راغون

الأستاذ المؤطر: الأستاذ بلمكي عبد القادر

الكلمات الأساسية : تبادل البلازما ، أمراض المناعة الذاتية ، الاستطبابات.

مقدمة: تبادل البلازما هو إجراء طبي لإزالة الدم من الجسم واستبداله بسائل بديل للبلازما ، ويتم تطبيقه على العديد من الاستطبابات.

المواد والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي أجريت بين عامي 2005 و 2021 ، بما في ذلك المرضى الذين تلقوا تبادلات البلازما في قسم أمراض الكلى وغسيل الكلى في مستشفى محمد الخامس العسكري الدراسي

(HMIMV)

النتائج: اشتملت الدراسة على 4 مرضى متوسط أعمارهم 40.5 سنة مع غلبة 1/3 من الإناث. إكلينيكيًا ، كان جميع مرضانا يعانون من نفث الدم ، وفي 75٪ من الحالات ، قلة البييلة. من الناحية البيولوجية ، كان لدى جميع المرضى قصور كلوي ، وكانت الأجسام المضادة لـ ANCA والأجسام المضادة لـ MBG إيجابية في 50 ٪ من المرضى. كشفت خزعة البزل الكلوي عن التهاب كبيبات الكلى خارج الشعيرات الدموية في 75٪ من الحالات. استفاد جميع المرضى من تبادل البلازما بمعدل 6.75 حصة/ مريض ، ويتم الاستبدال عن طريق الجمع بين الألبومين والمحلول الملحي. وقد كانت الإستجابة العلاجية جيدة، مع فقط 25٪ من حالات الانتكاس.

المناقشة: تطورت هذه الطريقة العلاجية في السنوات الأخيرة بفضل تحسين موثوقية العملية ، والوصول إلى بدائل البلازما، وزيادة فهم فسيولوجيا الحالات المختلفة ، وخاصة أمراض المناعة الذاتية ، حيث تسمح بتقليص معدل الانتكاسات.

الخلاصة: يستخدم تبادل البلازما لمجموعة واسعة من الحالات ، وينبغي النظر في فوائدها بعناية إلى جانب المخاطر المحتملة قبل الإشارة إليها

BIBLIOGRAPHIE

- (1) 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
- (2) Lefrère F. Échanges plasmatiques thérapeutiques : procédés et indications. Hématologie 2012 ; 18 (1) : 51-8
- (3) Ridet C, Kissling S, Mesnard L, Hertig A, Rondeau E. Échanges plasmatiques en néphrologie : techniques et indications. Nephro 2016.12.002
- (4) Abell J, Rowntree L, Turner B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). J Pharmacol Exp Ther 1914;5:625.
- (5) Adams WH, Bland WH, Bassett SH. A method of human plasmapheresis. Proc Soc Exp Biol Med 1952;80:377–89
- (6) Friereich EJ, Judson G, Levin RH. Separation and collection of leukocytes. Cancer Res 1965;25:1516–20.
- (7) Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from Goodpasture's Syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. Br Med J 1975;2:252–4.
- (8) Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic Purpura. Blood 1977;50:413–7.
- (9) Burgstaler E, Pineda A. Therapeutic cytapheresis : continuous flow versus intermitent flow apheresis systems. J Clinical Apheresis 1994, 9 : 205-209.
- (10) Gashti CN. Membrane-based therapeutic plasma exchange: a new frontier for nephrologists. Semin Dial. 2016 Sep;29(5):382–90
- (11) Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jan;9(1):181–90.
- (12) Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. N Engl J Med. 1960 Sep 22;263:574–9.

- (13) Wehrli G. Therapeutic apheresis instrumentation. *J Clin Apher.* 2011;26(5):286–90.
- (14) Malchesky PS, Horiuchi T, Emura M, Nose Y. Blood detoxification by membrane plasma filtration. *Int J Artif Organs* 1986;9:349–54.
- (15) 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
- (16) Bosch T, Schmidt B, Samtleben W, Gurland HJ. Effect of TMPregulator on membrane permeability in clinical plasmapheresis [Abstract]. *Ann Med Interne* 1984 ; 135(suppl) : 135
- (17) WOOD L, BOND R, JACOBS P. Comparison of filtration to continuous-flow centrifugation for plasma exchange. *J Clin Apheresis.* 1984; 2: 155-162
- (18) GUILLEVIN. L, BUSSEL. A, HESHMATI. F. LES ECHANGES PLASMATIQUES. Groupe Français d'Etude des Vascularites. Conférence d'actualisation. 2002; p. 36-45.
- (19) 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.
- (20) Lefevre P, Lassale B. Echange plasmatiques EMC. *Anesthésieréanimation* 1995; 36-738-A-10
- (21) B.Genetet, G. Andreu, JM. Bidet. Aide mémoire de transfusion. 1984 (ouvrage) p.287-294
- (22) Médecine transfusionnelle : Les échanges plasmatiques 11/1998. www.hemato-unice.fr (consulté le 8 October 2008)
- (23) 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.
- (24) Stegmayr B, Ptak J, Wikström B. World apheresis registry report. *Transfus Apher Sci* 2007;36:13-6.

- (25) Norda R, Berseus R, Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the swedish registry. *Transfus Apher Sci* 2001 Aug; 25 (1) : 33-41.
- (26) BUSSEL A, PILLIER C, SITTHY X, REVIRON J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques. *Hémoperfusion In : Echanges plasmatiques en réanimation. Expansion Scientifique Française. Paris. 1981; pp 243-262*
- (27) D.Bergvist. Dextran and hemostasis, a review. *Acta.Chir.Scand.* 1982; 148: 633-640
- (28) 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.
- (29) Campiotti L, Grandi AM, Biotti MG, Ultori C, Solbiati F, Codari R, and Venco A. Megacaryocytic blast crisis as first presentation of chronic myeloid leukaemia. *Am J Haematol* 2007; 82 : 231-233.
- (30) Eliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005; 128 : 275-290.
- (31) Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange : Complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;6:817-27
- (32) Efficacité et tolérance de l'Elboes dans les échanges plasmatiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992; 11: 534-539
- (33) Coffe C, Tantel Y, Coueret 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
- (34) Essakalli M, Brick C, Atouf O. Produits sanguins labiles : caractéristiques et usage thérapeutique. *Esperance médicale .1998 ; p 466-471*
- (35) 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.
- (36) 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

- (37) 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
- (38) Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F and Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocytopenia. *Journal of clinical Oncology* 1990; 8 : 556-562
- (39) Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders . *Blood* 1984; 64 : 1-12.
- (40) 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
- (41) 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'hémaphérèse : 18-20 janvier 1994 PARIS. *Ann..Med.Inter.* 1994 ; 145 (suppl1) :024
- (42) Huang PY, Hellums JD. Aggregation and disaggregation kinetics of human blood platelets : part II. The disaggregation under shear stress of platelet aggregates. *Biophysical journal* 1993; 65 : 345-361.
- (43) Van Genderen PJ. Decreased half-life time of plasma von Willebrandt factor collagen binding activity in essential thrombocythaemia : normalization after cytoreduction of the increased platelet count. *Br J Haematol* 1997; 99 : 832-836.
- (44) Pineda, A.A. (1999) Selective therapeutic extraction of plasma constituents, revisited. *Transfusion*, 39, 671–673
- (45) Bloch, K.J. & Maki, D.G. (1973) Hyperviscosity syndromes associated with

- immunoglobulin abnormalities. *Seminars in Hematology*, 10, 113–124.
- (46) Treon, S.P. (2009) How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 114, 2375–2385.
- (47) Berkman, E.M. & Orlin, J.B. (1980) Use of plasmapheresis and partial plasma exchange in the management of patients with cryoglobulinemia. *Transfusion*, 20, 171–178.
- (48) Auzerie, V., Chiali, A., Bussel, A., Brouet, J.C., Fermand, J.P., Dubertret, L. & Senet, P. (2003) Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment. *Archives of Dermatology*, 139, 391–393.
- (49) Dau, P.C. (1995) Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 62, 197–200.
- (50) Blume, G., Pestronk, A. & Goodnough, L.T. (1995) Anti-MAG antibody associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology*, 45, 1577–1580.
- (51) Hanly, J.G., Hong, C., Zayed, E., Jones, J.V. & Jones, E. (1995) Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4, 457–463.
- (52) Csipo, I., Kiss, E., Soltesz, P., Antal-Szalmas, P., Szegedi, G., Cohen, J.H., Taylor, R.P. & Kawai, M. (1999) Effect of plasmapheresis on ligand binding capacity and expression of erythrocyte complement receptor type 1 (CR1) of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clinical and Experimental Immunology*, 118, 458–464.
- (53) Steven, M.M., Tanner, A.R., Holdstock, G.E., Cockerell, R., Smith, J., Smith, D.S., Hamblin, T.J. & Wright, R. (1981) The effect of plasma exchange on the in vitro monocyte function of patients with immune complex diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 45, 240–245.
- (54) Lyu, R.K., Chen, W.H. & Hsieh, S.T. (2002) Plasma exchange versus double filtration plasmapheresis in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Therapeutic Apheresis*, 6, 163–166.

- (55) Yeh, J.H., Wang, S.H., Chien, P.J., Shih, C.M. & Chiu, H.C. (2009) Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*, 16, 1318–1322.
- (56) Tesar, V., Jelinkova, E., Jirsa, M. Jr, Bakosova, M., Pitha, P. & Chabova, V. (2000) Soluble adhesion molecules and cytokines in patients with myasthenia gravis treated by plasma exchange. *Blood Purification*, 18, 115–120.
- (57) Hamishehkar, H., Beigmohammadi, M.T., Abdollahi, M., Mousavi, S., Ziaie, S., Sharifian, R.A., Davoudi, S. & Mojtahedzadeh, M. (2013) Proinflammatory cytokine profile of critically ill septic patients following therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science*, 48, 75–78
- (58) Shariatmadar, S., Nassiri, M. & Vincek, V. (2005) Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*, 79,83–88.
- (59) Coppo, P., Bussel, A., Charrier, S., Adrie, C., Galicier, L., Boulanger, E., Veyradier, A., Leblanc, T., Alberti, C., Azoulay, E., Le Gall, J.R. & Schlemmer, B. (2003) High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 82, 27–38.
- (60) Singer, A.L., Olthoff, K.M., Kim, H., Rand, E., Zamir, G. & Shaked, A. (2001) Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Annals of Surgery*, 234, 418424.
- (61) Dau, P.C. & Callahan, J.P. (1994) Immune modulation during treatment of systemic sclerosis with plasmapheresis and immunosuppressive drugs. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 70, 159–165
- (62) Glassman, A.B. & Bennett, C.E. (1983) Alterations of lymphocyte responsiveness in Guillian-Barre syndrome. *Transfusion*, 23, 369–372.
- (63) Hanly, J.G., Hong, C., Zayed, E., Jones, J.V. & Jones, E. (1995) Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in

- systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4, 457–463.
- (64) Yeh, J.H., Chien, P.J., Hsueh, Y.M., Shih, C.M. & Chiu, H.C. (2007) Changes in the lymphocyte subset after double-filtration plasmapheresis. *American Journal of Clinical Pathology*, 128, 940–944.
- (65) Yoshii, F. & Shinohara, Y. (2000) Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barre syndrome patients treated with plasmapheresis. *European Neurology*, 44, 162–167
- (66) De Luca, G., Lugaresi, A., Iarlori, C., Marzoli, F., Di Iorio, A., Gambi, D. & Uncini, A. (1999) Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neuroimmunology*, 95, 190–194.
- (67) Barath, S., Soletesz, P., Kiss, E., Aleksza, M., Zeher, M., Szeqedi, G. & Sipka, S. (2007) The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4⁺ CD25^{high}FoxP3⁺ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. *Autoimmunity*, 40, 521–528
- (68) Soltesz, P., Aleksza, M., Antal-Szalmas, P., Lakos, G., Szegedi, G. & Kiss, E. (2002) Plasmapheresis modulates TH1/TH2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity*, 35, 51–56.
- (69) Kambara, C., Matsuo, H., Fukudome, T., Goto, H. & Shibuya, N. (2002) Miller Fisher syndrome and plasmapheresis. *Therapeutic Apheresis*, 6, 450–453.
- (70) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2009;9(5):1099-107.
- (71) White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation.* 15 sept 2004;78(5):772-4.

- (72) Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol.* avr 2005;66(4):350-8
- (73) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2006;6(2):346-51.
- (74) Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis.* juill 2013;28(3):145-284.
- (75) Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, et al. ABOincompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation.* 15 avr 2003;75(7):971-7.
- (76) Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Bühler R, et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet.* 2 nov 1996;348(9036):1208-11.
- (77) Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet.* 3 avr 1976;1(7962):711-5.
- (78) Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of antglomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 5 juin 2001;134(11):1033-42.
- (79) Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* déc 2003;42(6):1149-53.
- (80) Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* oct

1991;40(4):757-63

- (81) Siami GA, Siami F. S. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher* 1999;3:819.
- (82) Capra JD, Kunkel HG. Aggregation of gamma-G3 proteins: relevance to the hyperviscosity syndrome. *J Clin Invest.* mars 1970;49(3):610-21
- (83) Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost.* oct 2003;29(5):467-71.
- (84) Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int.* juin 2008;73(11):1282-8.
- (85) Capra JD, Kunkel HG. Aggregation of gamma-G3 proteins: relevance to the hyperviscosity syndrome. *J Clin Invest.* mars 1970;49(3):610-21.
- (86) Pope RM, Mannik M, Gilliland BC, Teller DC. The hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis due to intermediate complexes formed by self-association of IgG rheumatoid factors. *Arthritis Rheum.* avr 1975;18(2):97-106.
- (87) Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martínez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol.* 1995 Jun;70(6):319–23.
- (88) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group.
- (89) Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med.* 2014;5:15–23.
- (90) Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2836–46.
- (91) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety

- of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):104–11.
- (92) Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, et al. Twicedaily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol*. 2016 Aug;97(2):183–91.
- (93) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun;34(3):171–354.
- (94) Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol*. 1996 Aug;94(2):383–6.
- (95) Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion*. 2015 Oct;55(10):244551.
- (96) Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN (2004) Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hemato Educ Program* 407–23
- (97) Kinjo N, Hamada K, Hirayama C, Shimizu M. Role of plasma exchange, leukocytapheresis, and plasma diafiltration in management of refractory macrophage activation syndrome. *J Clin Apher* 2018;33:117–20.
- (98) Kanellopoulou T, Kostelidou T. Literature review of apheresis procedures performed perioperatively in cardiac surgery for ASFA category indications. *J Clin Apher* 2018;8(December). Epub ahead of print.
- (99) Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017;129:2864–72.

- (100) Nwogu LC, Moise Jr. KJ, Klein KL, Tint H, Castillo B, Bai Y. Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. *Transfusion* 2018;58:677–84.
- (101) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 27;2(2): CD001798
- (102) Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial* 2004;8(5):409–12
- (103) Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
- (104) Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, shamcontrolled, cross-over study. *Brain J Neurol.* août 1996;119 (Pt 4):1055-66.
- (105) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 20 févr 1986;314(8):461-5.
- (106) Lefrère F. Therapeutic plasma exchange : methods and indications. *Hématologie* 2012; 18 (1):51-8.
- (107) Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 18 janv 2011;76(3):294-300.
- (108) Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;13:720–6.
- [109] Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4 (CD002275).

- (110) Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax*. oct 1995;50(10):1080-6.
- (111) Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. déc 2008;7(6):1007-10.
- (112) Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, Ide N, Hashizume S, Nomura M, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg Off Publ Jpn Assoc Thorac Surg Nihon Kyōbu Geka Gakkai Zasshi*. janv 2005;53(1):2-7.
- (113) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Doubleblind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. sept 1989;39(9):1143-9
- (114) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 8 janv 2002;58(1):143-6.
- (115) Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. *J Clin Apher* 2014;29:211–9.
- (116) Bonnan M, Brasme H, Diaby MM, Vlaicu M, Le Guern V, Zuber M. [Severe bouts of neuromyelitis optica: dramatic improvement after plasma exchanges]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2009;165(5):479-81.
- (117) Nakae H, Igarashi T, Tajimi K. Selective plasma exchange with dialysis in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial*. 2012 Oct; 16(5):467–71.
- (118) Nakae H, Yonekawa C, Wada H, Asanuma Y, Sato T, Tanaka H. Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration (combined modality therapy in a parallel circuit) in the treatment of patients with acute hepatic failure. *Ther Apher*. 2001 Dec; 5(6):471–5.

- (119) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus: a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol.* 2003 Dec;39(6): 984–90.
- (120) Komura T, Taniguchi T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Noda T, et al. Efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;29(4):782–6
- (121) Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. Highvolume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016 Jan;64(1):69–78.
- (122) Karvellas CJ, Stravitz RT. High volume plasma exchange in acute liver failure: dampening the inflammatory cascade? *J Hepatol.* 2016 Jan;64(1):10–2.
- (123) Maiwall R, Moreau R. Plasma exchange for acute on chronic liver failure: is there a light at the end of the tunnel? *Hepatol Int.* 2016 May;10(3):387–9.
- (124) Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. [Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. oct 2012;41(10):996-1003.
- (125) Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13; 382(7):622–31
- (126) Uechi E, Okada M, Fushimi K. Effect of plasma exchange on in-hospital mortality in patients with pulmonary hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196009.
- (127) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2180–8.
- (128) de Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, et al. Plasma exchanges

- for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: data from the French Vasculitis Study Group. *J Autoimmun.* 2015 Dec;65:49–55.
- (129) Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* août 2005;33(1):11-7.
- (130) Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 21 mai 1992;326(21):1373-9.
- (131) Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65.
- (132) Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, et al. [Catastrophic antiphospholipid syndrome]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* avr 2012;33(4):194-9.
- (133) Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65.
- (134) PNDS – ALD 21 – Vascularites nécrosantes systémiques HAS/Service des affections de longue durée et accords conventionnels/ Novembre 2007.
- (135) Chérin P, Herson S. [Immunoglobulins or plasma exchange? New treatment methods in polymyositis and dermatomyositis: plasma exchange and intravenous immunoglobulins]. *Ann Médecine Interne.* 1993;144(8):521-5.
- (136) Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol.* déc 1996;28(7):1696-704.
- (137) Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn*

- Soc Dial Ther. juin 2003;7(3):341-4.
- (138) Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K, et al. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology*. mars 1993;44(3):222-7
- (139) Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, de Gennes JL, et al. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: a comparison of two different techniques. *Beitr Zur Infusionstherapie Contrib Infus Ther*. 1988;23:152-9.
- (140) Ewald N, Kloer H-U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl*. juin 2012;7:31-5.
- (141) Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG, Reckless JP, de Silva SR, Galton DJ. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet*. 24 juin 1978;1(8078):1368.
- (142) Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher*. août 1999;3(3):227-33.
- (143) Yeh J-H, Lee M-F, Chiu H-C. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serumlipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apheresis*. 2003;18(1):32-6.
- (144) Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, Paniagua MJ, Piñón P, GonzálezCuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2005;5(10):2560-4.
- (145) Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2730-5.
- (146) Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic

- microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS One*. 2010;5(4):e10208.
- (147) Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):128.
- (148) Shi H, Zhou C, He P, Huang S, Duan Y, Wang X, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr 13;56(2):105974.
- (149) Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, Al Dowaiqi S, Al Bahrani M, Pandak N, et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun 23;99:214–8.
- (150) Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z. Application of plasmapheresis for Covid-19 patients. *Ther Apher Dial*. 2020.
- (151) Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P, the French Registry Study Group. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med*. 2002; 24:452–458.
- (152) BROSSARD Y, AUFEUVRE JP. Accidents graves des échanges plasmatiques. Propositions d'attitudes à adopter en vue de leur prévention. *Rev Fr Transfus Immunohematol*. 1981 ; 24 : 701-708
- (153) HUESTIS DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet*. 1983; 1: 1043
- (154) Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange : Complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994;6:817-27.
- (155) Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet (letter)* 1983;1:1043.
- (156) Lefevre P, Lassale B. Echange plasmatiques EMC. *Anesthésieréanimation* 1995; 36-738-A-10
- (157) Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. *Br J Haematol* 1981;48: 627-34.

- (158) Finlayson JS. Albumin products. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:85-120.
- (159) DoddRY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol* 2007;14:671-6.
- (160) Pohl MA, Lan SP, Berl T, and the Lupus nephritis collaborative study group. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1991; 114:924-9
- (161) Zhu Y, Rao J, Liu L, Ou J, Li W, Xue C. The therapeutic effect of plasma exchange on ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2021 Jun;95(6):312-322. doi: 10.5414/CN110410. PMID: 33749583.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشريف في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 123

**تبادل البلازما: المبادئ العلاجية والاستطبابات، تجربة قسم أمراض الكلى وغسيل الكلى
بالمستشفى العسكري الدرسي محمد الخامس (HMIMV)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / /

من طرفه

السيدة إيمان راغون

المزدادة في : 27 يناير 1997 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: تبادل البلازما ، أمراض المناعة الذاتية ، الاستطبابات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
عضو
عضو
عضو

السيد حفيظ زاهد
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيد عبد القادر بلمي
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيد ادريس قباج
أستاذ في أمراض الكلى
السيد طارق دندان
أستاذ في الإنعاش الطبي
السيد هشام العناز
أستاذ في علم الفيروسات