

ANNEE: 2013

THESE N°:85

**LES APPLICATIONS TRANSFUSIONNELLES ET
THÉRAPEUTIQUES DES TECHNIQUES D'APHÉRÈSE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

ABDOU DAOUDOU Bassira

Né le 25 Octobre 1987 à Niamey(NIGER)

Pour l' Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES:Aphérèse-Applications-Transfusionnelles-Thérapeutiques-Techniques

JURY

Mr. Pr. BELMEKKI ABDELKADERPRESIDENT

Professeur Agrégé d'hématologie

Mme.Pr. NAZIH MONA

Professeur agrégé d'hématologie

Mr. Pr.MASRAR AZLARAB

Professeur Agrégé d'hématologie biologie

Mr. Pr. DAMI ABDELLAH

Professeur de biochimie Chimie

Mme. Pr. BENKIRANE SOUAD

Professeur d'hématologie

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

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

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phthisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

Pr. AZZOUZI Abderrahim
 Pr. BAYAHIA Rabéa
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
 Pr. BENSOUDA Yahia
 Pr. BERRAHO Amina
 Pr. BEZZAD Rachid
 Pr. CHABRAOUI Layachi
 Pr. CHERRAH Yahia
 Pr. CHOKAIRI Omar
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 Pr. KHATTAB Mohamed
 Pr. SOULAYMANI Rachida
 Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
 Pr. BENSOUDA Adil
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
 Pr. BENCHERIFA Fatiha
 Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*

Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie

Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. FERHATI Driss
 Pr. HASSOUNI Fadil
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. IBRAHIMY Wafaa
 Pr. MANSOURI Aziz
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. MOULINE Soumaya
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN AMAR Abdesselem
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. DERRAZ Said
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie

Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. NAZI M'barek*
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENCHERIF My Zahid
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHAOUI Zineb
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. HAMMANI Lahcen
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie

Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique

Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie

Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
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

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie

Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 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. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phthisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohame
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

****Enseignants Militaires***

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Dédicaces



Je dédie ce travail

A ma famille

A mon père Dr. ABDOU DAOUDOU

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Tu as été un exemple pour moi, Merci pour tout !

A ma très chère mère Mme ABDOU Zahara,

Pour tous tes sacrifices, pour ton amour et tes prières qui m'accompagnent à tout instant ! Merci !

A tous mes frères et sœurs,

ABDOU DAOUDAOU Habsatou ; ABDOU DAOUDOU Hachimou ; ABDOU DAOUDOU Jamila ; Je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez accordé tout au long de mon séjour au Maroc.

A tous mes oncles et tantes,

La famille DJADI ; MAMANE SANI Chaibou, Merci pour votre soutien, je vous en suis très reconnaissante.

A mes cousins et cousines,

*SOULEY Salif ; DOUBOU Issoufou ; HALIDOU Awal ; ABOU OUMAROU Nouhou ; MAMANE RABIOU Zalia...
Merci pour votre soutien et vos encouragements.*

À tous mes amis

IBRAHIM ALTINE MamaneRabiou pour tout ton soutien ; ta considération ; ta confiance et ta présence à tout moment, Merci !

MAMOUDOU HAMA Rachida ; BOUREIMA Amadou ; SALEY LAWAN MahamanMissbahou ; YOUSSEUFOU SOULEY Abdoul Salam ; ALPHA BOUKARI Achraf ; KEREGUE Théodore ; YACOUBA ISSAKA Ramatou ; GOITA Adam ; SOULEY MOUNKAILA Hadjaratou ; SAMI SAMBA Salamatou ; BOUBE Hadjara ; BAKALMALE Nana ; ZEKKARI Nihal ; A la 24^{ème} promotion pharmacie, en souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié.

À tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail

À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements :

A ALLAH le Tout

Miséricordieux le Très Miséricordieux

sans qui tout ce travail ne serait

réalisé.

A Notre Maître et Président du jury

Mr. Pr. BELMEKKI ABDELKADER

Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de présider le jury de notre thèse en mettant votre confiance en notre travail.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.

Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse considération.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme. Pr. NAZIH MONA

Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement dans ce travail.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'attribuant ce sujet de thèse, pour votre disponibilité, votre patience et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de ce travail.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Merci !

A Notre Maître et Juge de thèse

Mr. Pr. MASRAR AZLARAB

C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse.

Merci pour la simplicité dont vous avez témoigné en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

Merci !

A Notre Maître et Juge de thèse

Mr. Pr. DAMI ABDELLAH

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été touchés. C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre Jury pour juger notre travail.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de mon respect.

Merci !

A Notre Maître et Juge de thèse

Mme. Pr. BENKIRANE SOUAD

C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre Jury pour juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre simplicité et votre confiance.

Veuillez trouver dans ce travail notre reconnaissance et l'expression de notre gratitude.

Merci !

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

8-MOP : 8 méthoxypsoralène

ACD : anticoagulant citrate dextrose

ADAMTS 13: a desintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13.

ADN : acide désoxyribonucléique.

AMM : autorisation de mise sur le marché

Apo B :apolipoprotein B

BFU : burst forming unit

CFU : colonyforming unit

CGA : concentré de granulocytes d'aphérèse

CGR : concentré de globules rouges

CGR D : concentré de globules rouges déleucocytés

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMN : cellules mononucléées

CMV : cytomégalovirus

CVO : complication vaso-oculaire

CP : concentré plaquettaire

CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse

CPS : concentré plaquettaire simple

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CSP : cellules souches périphériques

DALI: direct Adsorption of lipoprotein

DC: cellules dendritiques

DMSO: dimethylsulfoxide

DMU: dispositif médical à usage unique

DSA: donorspecificantibodies

EFS: établissement français du sang

EP : échange plasmatique

EPO: érythropoïétine

ETS : établissement de transfusion sanguine

FCH : facteur de croissance hématopoïétique

G : constante gravitationnelle

G-CSF : granulocytes colony stimulating factor

GMRP : glomérulonéphrite rapidement progressive

GR : globules rouges

GVH : graft versus host

GVL : graft versus leukemia

Hb : hémoglobine

HEA : hydroxyéthylamidon

HG : hémochromatose génétique

Hte : hématocrite

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFN : interferon gamma

Ig:immunoglobuline

ISHAGE : international society of hematotherapy and graft engineering

KD: kilodalton

LDL : low density lipoprotein

LMC: leucémiemyéloïdechronique

LPa : lipoprotéine a

LTC.IC : long term culture initiating cells

MAP : menace d'accouchement prématuré

MCP : membrane cofactorprotein

MG : myasthénie grave

MIP 1 α : macrophage inflammatoryprotein 1 α

MONET: membrane filtration optimizednovelextracorporealtreatment

NG : numération globulaire

ORL : oto-rhino-laryngologie

OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine

PAN : périartérite noueuse

PCE : photochimiothérapie extracorporelle

PFC : plasma frais congelé

P^H : potentiel hydrogène

PNB : polynucléaire basophile

PNEo : polynucléaire éosinophile

PNN : polynucléaire neutrophile

PRNC : polyradiculonévrite chronique

PSL : produit sanguin labile

PTH : prothèse totale de la hanche

PTI : purpura thrombotique immunologique

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique

PVA : plasma viro-attenué

RAI : recherche d'agglutinines irrégulière

RCP : résumé des caractéristiques produits

Rh : rhésus

RPT : rendement post-transfusionnel

SGB : syndrome de Guillain Barré

SHU : syndrome hémolytique et urémique

TAE : transfusion autologue par érythraphérèse

TAP : transfusion autologue programmée

TCA : temps de céphalineactivé

TGF β : transforming growth factor β

TNF α : tumor necrosis factor α

TP : taux de prothrombine

TPHA : treponema pallidum hemagglutination

TPO : thrombopoïétine

TTL : test de transformation lymphoblastique

UVA : ultraviolet de type A

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VST : volume sanguin total

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1. Bol de centrifugation à flux discontinu. Appareil Haemonetics™

Figure 2. Schéma de la centrifugation à flux continu

Figure 3. Anneau de centrifugation continue à phase simple. Appareil Cobe Spectra™.

Figure 4. Schéma du circuit de la filtration conventionnelle

Figure 5. Schéma du circuit de la filtration en cascade.

Figure 6. Schéma du circuit pour la technique DALI.

Figure 7. Schéma du circuit pour la technique d'immunoabsorption.

Figure 8. Schéma du circuit pour la technique MONET.

Figure 9. Processus de prélèvement des globules rouges.

Figure 10. La règle de compatibilité ABO pour la transfusion du CG.

Figure 11. Processus de prélèvement de plaquettes.

Figure 12. Processus de prélèvement du plasma.

Figure 13. Règles de compatibilité ABO pour la transfusion du plasma.

Figure 14. Processus du prélèvement des granuleux.

Figure 15. Processus de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques périphériques.

Figure 16. L'hématopoïèse

Figure 17. Facteurs de croissance hématopoïétiques.

Figure 18. La marche à suivre en cas de pathologie nécessitant une allogreffe.

Figure 19. Processus du prélèvement des lymphocytes.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Chapitre 1 : LES TECHNIQUES D'APHERESE	3
1. Aspect technique	4
1.1. La centrifugation à flux discontinue	4
1.2. La centrifugation à flux continue.....	6
1.3. La filtration	8
1.3.1. La technique conventionnelle	9
1.3.2. La technique en cascade	10
1.4. Le système DALI (direct adsorption of lipoprotein)	12
1.5. Autres techniques	13
1.5.1. L'immunoadsorption	13
1.5.2. MONET (Membrane filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment)	15
2. Les liquides de substitutions	16
3. Les anticoagulants	19
4. Les accès vasculaires	20
5. Evolution des technologies d'aphérèses	21
Chapitre 2 : LE PRELEVEMENT DES GLOBULES ROUGES	24
1. Le don de globules rouges par aphérèse	26
2. Les différents types de concentrés de globules rouges	27
3. Le prélèvement de globules rouges autologues d'aphérèse	33
4. L'érythraphérèse thérapeutique	39
4.1. Les polyglobulies	39
4.2. Hémochromatose génétique	40
4.3. Drépanocytose	42
4.4. L'hémodilution normovolémique thérapeutique	43
4.5. L'accès palustre	44

Chapitre 3 : LE PRELEVEMENT DES PLAQUETTES	45
1. Le don de plaquettes d'aphérèse	47
2. L'utilisation thérapeutique des plaquettes	48
3. Transfusion de plaquettes	50
4. Les modalités d'administration des immunoglobulines anti-D après transfusion des concentrés plaquettaires en incompatibilité RH (D)	52
5. La congélation des plaquettes autologues	52
6. La thrombocytophérèse thérapeutique	52
Chapitre 4 : LE PRELEVEMENT DU PLASMA	54
1. Le don de plasma	55
2. L'utilisation thérapeutique du plasma	56
3. Les médicaments dérivés du sang	58
3.1. L'albumine humaine	59
3.2. Les immunoglobulines	59
3.3. Les fractions coagulantes	60
4. Les échanges plasmatiques	61
4.1. Les indications	61
4.1.1. Pathologies neurologiques.....	62
4.1.2. Pathologies hématologiques	63
4.1.3. Vascularites et maladies de système	64
4.1.4. Néphrologie.....	66
4.1.5. Endocrinologie	68
4.1.6. Autres indications	69
4.2. Les complications.....	69
5. Les LDL aphérèses	70
Chapitre 5 : PRELEVEMENT DES GRANULEUX	74
1. Le don des granuleux	76
2. La leucaphérèse thérapeutiques	79

Chapitre 6 : PRELEVEMENT DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES	81
1. Le système hématopoïétique	84
2. Les autogreffes des cellules souches périphériques	89
2.1. La mobilisation des CSP par facteurs de croissance	90
2.2. Les critères de prélèvement des CSP et leur conservation	91
2.3. Les traitements avec les cellules souches hématopoïétiques autologues	93
3. Les allogreffes	94
3.1. L'histocompatibilité	94
3.2. Préparation du donneur et du receveur	98
3.3. Déroulement de la greffe	99
3.4. Les complications	101
Chapitre 7 : PRELEVEMENT DES LYMPHOCYTES	103
1. Immunothérapie post allogreffe	104
2. La lymphaphérèse thérapeutique	106
3. La photochimiothérapie extra corporelle (PCE)	106
4. Immunothérapie antitumorale par les cellules dendritiques	110
Chapitre 8 : LES APHERESES MULTIPLES	113
1. Critères d'éligibilité	114
2. Avantages et inconvénients	116
2.1. Dons combinés	116
2.2. Don de globules rouges d'aphérèse	117
CONCLUSION	119

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'aphérèse est une technique de prélèvement d'un ou de plusieurs composants sanguins par circulation extracorporelle du sang. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation (méthode commune à tous les prélèvements par aphérèse), par filtration (pour les échanges plasmatiques), par le système DALI (direct Adsorption of lipoprotein) pour les LDL aphérèses et par d'autres méthodes beaucoup plus récentes et sélectives, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au donneur (de sang) ou au patient (aphérèse thérapeutique). Grâce à ces méthodes, différents types de procédures peuvent donc être réalisés chez le donneur et chez le patient parmi lesquels on distingue : l'érythraphérèse, la thrombocythaphérèse, la plasmaphérèse, la leucaphérèse, le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques...

D'abord utilisée pour la thérapeutique, l'aphérèse est ensuite développée par les établissements de transfusion sanguine pour le prélèvement de plaquettes et de plasma, puis de globules rouges dans le but de réduire le risque d'exposition aux donneurs de sang et d'améliorer la standardisation des concentrés de globules rouges homologues et autologues.

Les donneurs doivent répondre aux critères de sélection des donneurs de sang. Une série de tests biologiques et cliniques est systématiquement effectuée pour écarter les donneurs à risque, la sélection est un élément fondamental de la sécurité transfusionnelle, le but étant de protéger le donneur et le receveur. On distingue deux types de dons en aphérèse : le don d'aphérèse simple conduisant à la préparation d'un seul type de produit sanguin labile (PSL) et le don d'aphérèse combiné qui conduit à l'obtention d'au moins deux types de PSL.

L'aphérèse thérapeutique est utilisée chez les patients afin d'extraire les cellules malades (la drépanocytose, l'accès palustre), de diminuer le nombre de celles-ci lorsqu'elles sont très élevées par rapport à la normale (syndromes myéloprolifératifs, polyglobulies, leucostase), de diminuer l'excès d'un élément dans l'organisme (l'hémochromatose génétique) ou d'épurer le sang de substances chimiques ou immunologiques préjudiciables à la santé supposées responsables d'un grand nombre de maladies. Les techniques d'aphérèse sont également utilisées comme moyen de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques dans les réalisations des greffes avec les cellules souches périphériques, pour cela un facteur de croissance doit être utilisé pour la mobilisation de ces dernières.

L'utilisation d'un anticoagulant est nécessaire, celle d'un soluté ou d'une substance de substitution pour compenser l'extraction dépendra de la technique utilisée. En aphérèse, les voies d'abord doivent être toniques et de bon calibre pour permettre un recueil rapide et de qualité.

CHAPITRE 1 : LES TECHNIQUES D'APHÉRESE

LES TECHNIQUES D'APHERESE

1. Aspect technique

On distingue plusieurs techniques d'aphérèse à savoir :

1.1. La centrifugation à flux discontinue

Le principe de cette méthode est basé sur la séparation du sang en fraction plasmatique et éléments figurés par centrifugation. La centrifugation permet de réaliser une séparation des éléments sanguins en fonction de leur densité.

Il s'agit de la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de façon séquentielle ^[1] et chaque cycle comprend :

- une phase de remplissage ;
- une séparation ;
- un prélèvement du plasma ;
- une restitution des cellules au patient ;
- une phase de purge du bol.

Elle présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, le plus souvent la mise en œuvre est peu complexe ; moniteur transportable au chevet du patient, et l'inconvénient d'un grand volume extracorporel (400 à 800 ml) parfois mal toléré au point de vue hémodynamique; instabilité de la volémie ; gestion manuelle du substitut plus un temps supérieur aux autres techniques^[1, 2].

Le prélèvement se fait dans des conditions de normo volémie, la compensation volémique peut être gérée par le système. Le calcul du volume à prélever prend en compte le poids, la taille, le sexe et le taux d'hématocrite initial^[1, 3]. Le fractionnement du sang total se fait dans un bol de centrifugation par des cycles répétitifs comportant une phase de remplissage et de séparation.

Le débit de la pompe de circulation extracorporelle idéalement de 100 ml/min dirige le sang total vers un bol de centrifugation tournant entre 1400 et 4800 tr/min. La force de gravité peut atteindre 1300 G à la rotation maximale. Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ^[1]. Le culot de centrifugation est alors restitué au patient et un nouveau cycle démarre.

Pour le prélèvement des globules rouges, un hémocalculateur permet de déterminer soit le volume à prélever pour atteindre un taux d'hématocrite final souhaité, soit de connaître ce taux pour un volume de prélèvement prédéfini. A l'arrêt de la centrifugation, on prélève les hématies contenues dans le bol de centrifugation et on restitue le plasma et la couche leuco plaquettaire au patient et le cycle reprend. Le nombre de cycles dépend du volume total d'hématies à prélever, en sachant que le volume maximum prélevé par cycle est de 220 ml. Le taux d'hématocrite du concentré ainsi obtenu est élevé, proche de 80 %. La durée de prélèvement d'un concentré d'hématies varie de 20 à 30 minutes. Il est fonction des débits permis par les accès veineux et de la tolérance du patient à la réinfusion du citrate contenu dans le plasma restitué. Ces systèmes sont utilisés de préférence pour les prélèvements d'hématies d'un volume inférieur à 600 ml^[3].

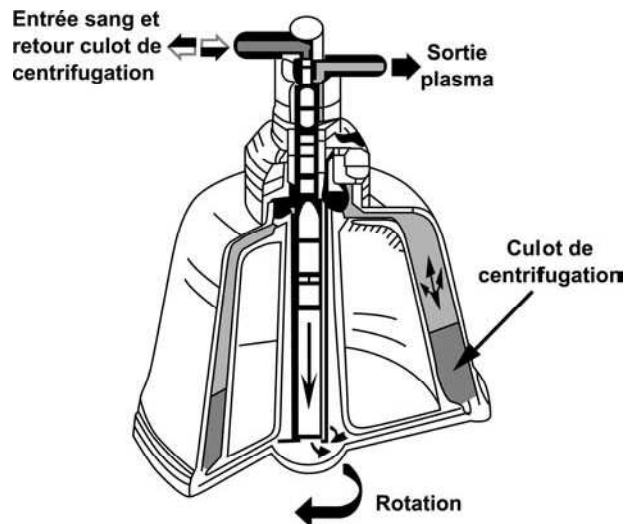


Figure 1. Bol de centrifugation à flux discontinu. Appareil HaemoneticsTM[1]

1.2. La centrifugation à flux continu

Il s'agit d'un système un peu plus complexe que le précédent mais le principe est toujours basé sur la centrifugation qui se fait à l'intérieur d'un anneau. La séparation du sang total en ses différents constituants se fait en continu. Le volume du circuit extracorporel est faible (150 ml à 350 ml) et stable compte tenu du mode de fonctionnement^[1]. La compensation volémique est toujours gérée par le système. Il nécessite impérativement deux accès veineux de bonne qualité. Enfin, la mise en œuvre nécessite une purge très minutieuse du circuit. Parmi les avantages, il faut signaler la bonne tolérance hémodynamique et un volume prélevé par unité de temps important.

Le fonctionnement est entièrement automatisé, la surveillance est assurée par une unité centrale informatisée qui analyse en permanence les informations issues de différents types de capteurs : pression dans le circuit extracorporel, détecteurs d'air et détecteurs optiques.

Pour les échanges plasmatiques le débit sanguin doit être au minimum de 40 ml/min. La vitesse de centrifugation est réglable de 400 à 5000 tours par minute selon les modèles d'appareil entraînant une force de gravité maximale dans l'anneau de centrifugation voisine de 1000 G pour une vitesse de 5000 tours/min. En utilisation habituelle, on ne dépasse pas une rotation de 2500 tours/min qui produit un culot de centrifugation à 70 % d'hématocrite. Le volume plasmatique séparé par unité de temps est élevé ce qui permet des séances beaucoup plus courtes que par la technique à flux discontinu. Ces systèmes sont utilisés pour le prélèvement d'un volume d'hématie supérieur à 600 ml^[1, 3].

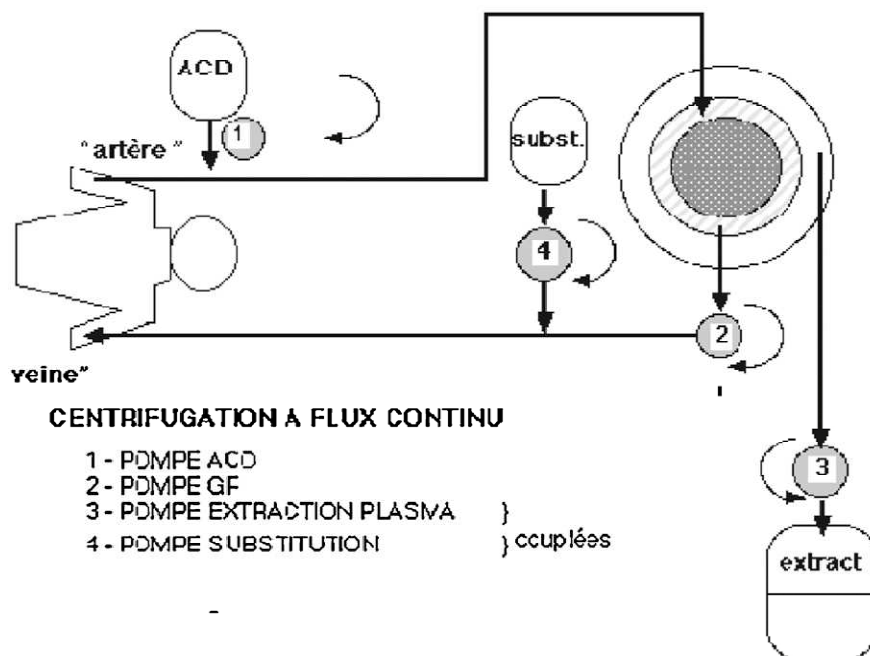


Figure 2. Schéma de la centrifugation à flux continu. Pompe GR : globules rouge ; pompe ACD : pompe pour l'anticoagulant citrate dextrose.^[4]

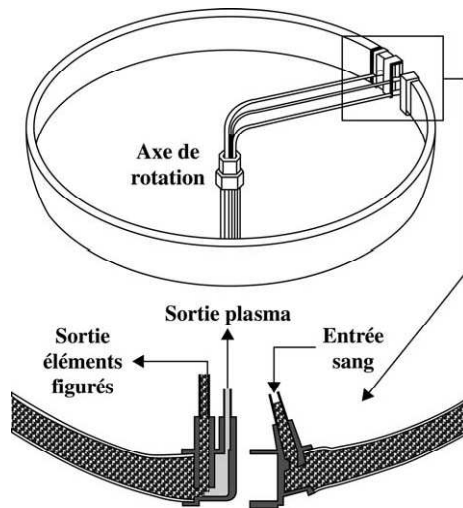


Figure 3. Anneau de centrifugation continue à phase simple. Appareil Cobe SpectraTM^[3].

1.3. La filtration

Cette technique d'épuration est basée sur le principe de la convection comme en hémofiltration. La filtration effectue une séparation selon la taille des molécules. En revanche la membrane de filtration utilisée en échange plasmatique possède une taille des pores beaucoup plus importante que pour l'hémofiltration conventionnelle, de l'ordre de 0,3 à 0,5 μm , permettant ainsi l'épuration des molécules de large poids moléculaire jusqu'à 10^6 daltons^[5].

On distingue deux techniques :

- La filtration conventionnelle
- La filtration en cascade

1.3.1. La technique conventionnelle

Cette technique, nécessitant un volume extracorporel faible (80 ml en moyenne), était réalisée jusqu'à la fin des années 1990 par adaptation d'un filtre pour la séparation plasmatique sur des dialyseurs possédant un double corps de pompe (une pompe d'accès, une pompe de restitution). Cette technique n'autorisait pas le monitoring automatisé des séquences extraction-substitution.

Depuis le début des années 2000, les industriels ont développé des moniteurs hybrides comportant des programmes hémodialyse, hémofiltration et échange plasmatique, ce dernier synchronisant le débit de substitution du plasma avec la solution de substitution^[1].

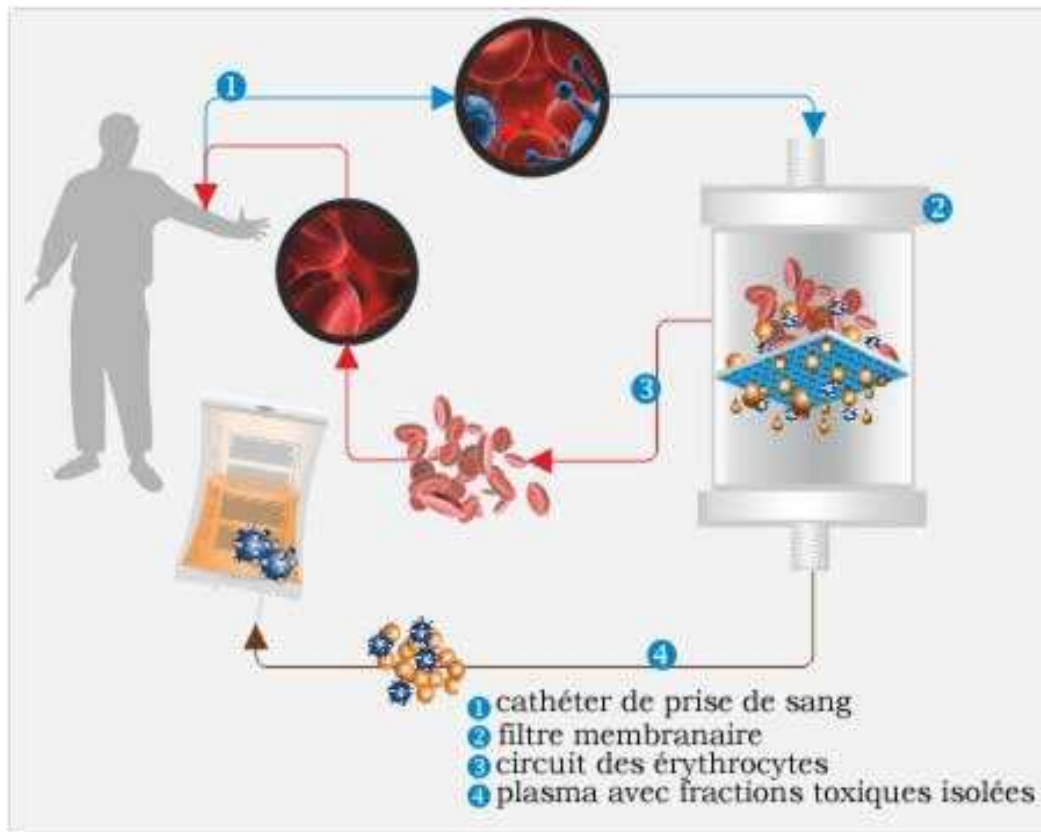


Figure 4. Schéma du circuit de la filtration conventionnelle^[6]

Le sang du patient(1) pris au pli du coude est d'abord mélangé avec l'anticoagulant avant de passer au travers d'une membrane qui a des pores de 0,2 et 0,8 μ m(2), permettant la séparation du plasma et des éléments figurés du sang. Celle-ci favorise le recueil du plasma qui est soustrait avec les toxines et les fractions immunologiques pathologiques de l'organisme(4) pour le remplacer à volume identique par diverses solutions isotoniques salées, tandis que les éléments cellulaires du patient rejoignent la circulation interne(3)[6].

La pression transmembranaire doit être surveillée en continu, son élévation risquant de provoquer la rupture de la membrane et une contamination du plasma par les éléments figurés. En moyenne, une pression transmembranaire de 70 mmHg et un débit sang compris entre 40 et 100 ml/min, sont requis pour obtenir un débit de plasma-filtration d'environ 10 ml/min. La possibilité de tourner à des débits plus lents et le volume extracorporel faible font que la filtration est adaptée aux indications en pédiatrie. Il faut noter que le pouvoir de séparation de ces membranes suit une courbe décroissante au cours de l'utilisation. Cette technique est plus onéreuse que la centrifugation en raison du coût élevé du matériel à usage unique[1, 5, 6].

1.3.2. La technique en cascade

Le principe de la filtration en cascade du plasma est clair déjà dans le titre. Le mot «cascade» indique que le processus de filtrage se déroule en plusieurs étapes. la membrane de filtration est couplée à une colonne d'immunoabsorption soit sélective (ProtéineA, cartouche tryptophane phénylalanine, peptides synthétiques), soit spécifique (réaction antigène anticorps), soit à une colonne d'affinité biologique (gels dextran sulfate,

précipitation en agarose héparinée, charbon activé, résines) ou enfin à une colonne d'élimination physique des molécules (double filtration, cryofiltration, thermofiltration)^[1].

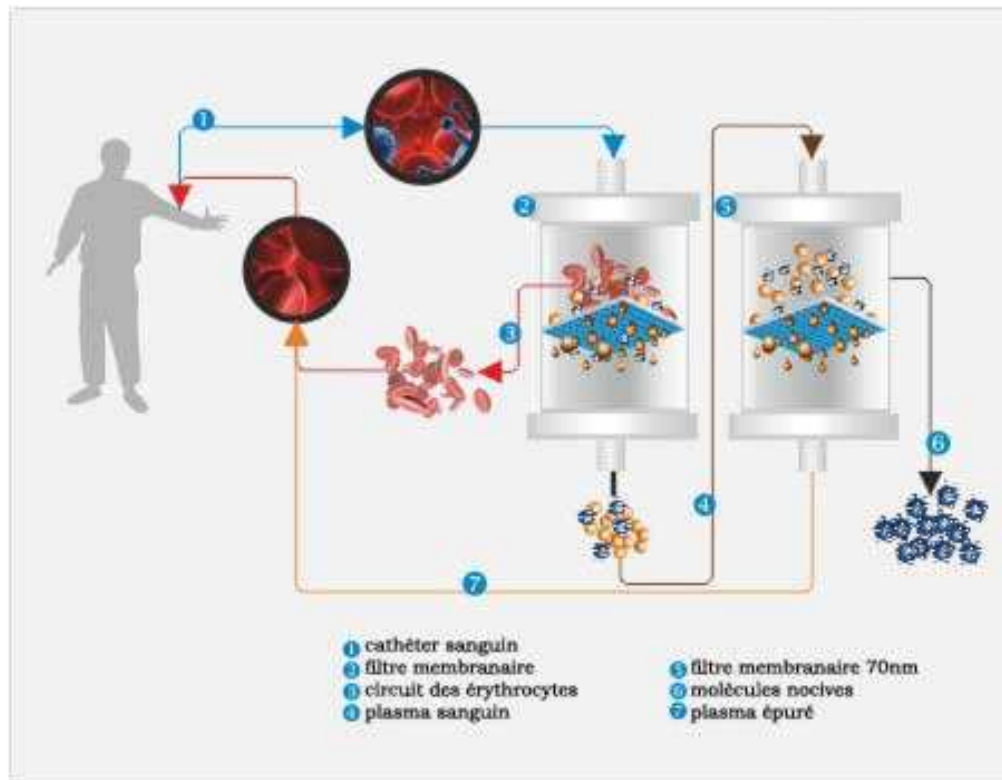


Figure 5. Schéma du circuit de la filtration en cascade^[6]

On distingue une première étape où le sang prélevé(1) plus l'anticoagulant passe par un filtre primaire(2) avec un diamètre de pore de 400 nm, le plasma(4) est alors séparé des éléments figurés du sang qui vont être redirigés dans la circulation systémique (3).

Dans la deuxième phase, le plasma(4) pénètre dans le deuxième filtre(5) avec un diamètre de pore de 70 nm que l'on désigne sous le terme de chambre à

fractionnement du plasma. Le plasma après filtration passe dans la colonne(7) puis est réinjecté au patient. Ce système de traitement du plasma ne nécessite pas de liquide de substitution.

Les molécules(6) avec un poids moléculaire élevé, les substances nocives pour le corps telles que les lipoprotéines athérogènes de faible densité, autoanticorps, complexes immuns circulants ..., présents dans le plasma, en raison de leur taille sélective de filtre à membranes sont éliminées [1, 6].

1.4. Le système DALI (direct adsorption of lipoprotein)

Cette technique plus récente, décrite par Bosch en 1993, permet l'extraction des lipoprotéines athérogènes sur le sang total sans séparation plasmatique préalable. Elle comprend des colonnes à usage unique de gel de polyacrylate de différentes configurations, DALI 500, DALI 700, DALI 1000 (2 × DALI 500) correspondant à des volumes extracorporels de 330–430–580 ml. Le mécanisme de fixation des LDL est fondé sur l'interaction entre les charges positives des lipoprotéines Apo B et les charges négatives du dextran-sulfate ou des ligands polyacrylates. La vitesse moyenne de la pompe sang est comprise entre 50 et 60 ml/min. Chaque séance traite environ 1,5 masse sanguine. Cette technique est sélective et performante sur sang total[1, 4]. Aucune solution de substitution n'est nécessaire.

DALI® LDL apheresis

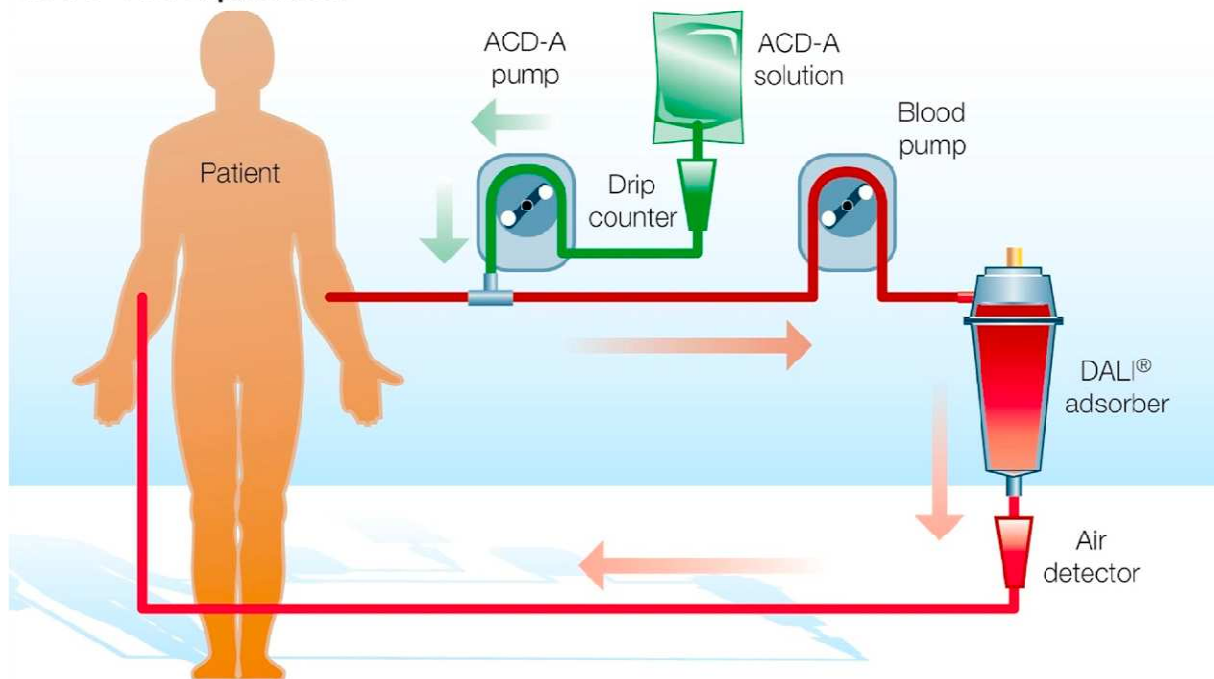


Figure 6. Schéma du circuit pour la technique DALI[®].

1.5. Autres techniques

Il s'agit des techniques très sélectives

1.5.1. **L'immunoabsorption :**

L'immunoabsorption repose sur une séparation plasmatique en deux étapes. La première étape consiste à séparer le plasma à partir du sang soit par filtration ou par centrifugation. Le plasma ainsi obtenu passe par une seconde étape de séparation avec des colonnes contenant des motifs antigéniques particuliers appelés ligands, permettant de retenir les immunoglobulines. Leur fixation basée sur le principe d'une chromatographie d'affinité est réversible. Certains systèmes d'immunoabsorption ont été conçus pour permettre l'utilisation d'une paire

The diagram illustrates the Immuncosorba® system, which is used for extracorporeal blood treatment. It is divided into two main sections by a vertical dashed line.

Left Section (Option 2: Anticoagulant ACD-A):

- A **Patient** is connected to the system via a red line.
- Blood flows from the patient through a **Plasma filter**.
- A **Heparin pump** is used to add anticoagulant to the line.
- The blood then flows through a green line to a container labeled **Option 2: Anticoagulant ACD-A**.
- A **Rinsing solution** is added to the system via a blue line.

Right Section (Option 1: Anticoagulant ACD-A):

- Blood flows from the left section through a yellow line to a **Detector**.
- The blood then passes through two **Immuncosorba®** modules: **(rinsing)** and **(adsorbing)**.
- The blood then flows through a blue line to a container labeled **Option 1: Anticoagulant ACD-A**.
- The system also includes a **Rinsing solution** container and a **Detector**.

Les domaines d'application de l'immunoadsorption^[4] :

- en néphrologie (hyper immunisation HLA, Wegener, rejet humoral de greffe...) ;
- en cardiologie (cardiomyopathie dilatée) ;
- en dermatologie (Pemphigus bulleux) ;
- en hématologie (hémophilie acquise, avec inhibiteurs anti facteur VIII et IX ... PTI) ;
- en neurologie (Myasthénie Gravis, Guillain Barré récidivant).

1.5.2.MONET (*Membrane filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment*):

C'est une Double filtration avec une séparation spécifique pour les molécules inférieures à 100 kD. En plus d'une connexion sécurisée et de l'utilisation d'une solution de citrate spécifique, il y a un détecteur colorimétrique de fuite de sang. Au préalable, des tests préliminaires des pressions sont effectués pour éviter les erreurs de montage.

Tous les cycles de rinçages restent automatisés ^[4].

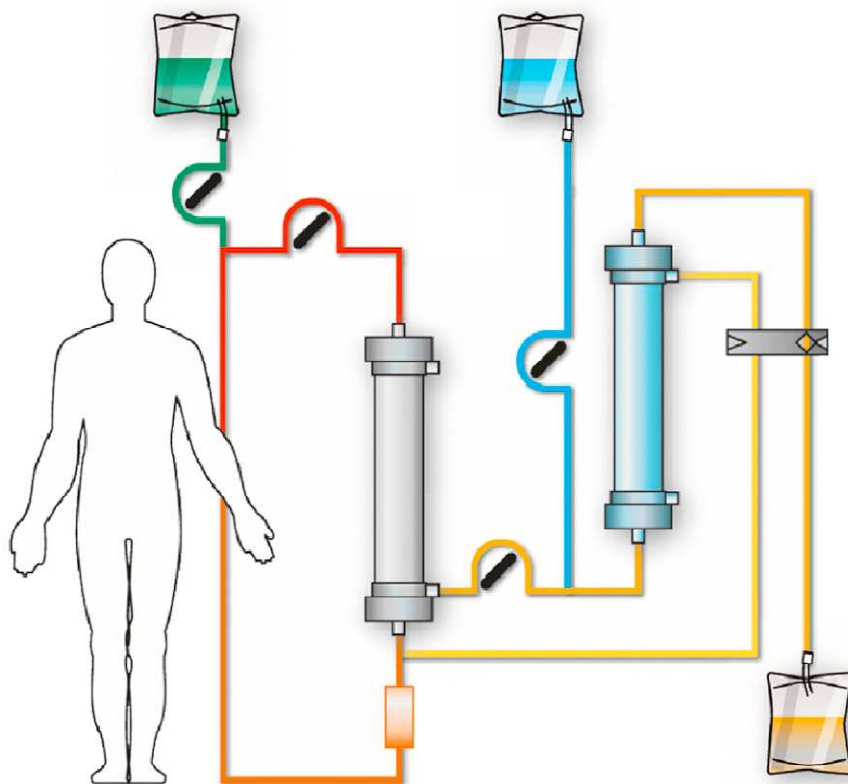


Figure 8. Schéma du circuit pour la technique MONET^[4].

2. Les liquides de substitutions

Les hémaphérèses sont toujours réalisées dans des conditions de normovolémie. Il n'existe pas de substitut idéal capable d'assurer, à la fois, un bon remplissage pendant une durée suffisante, d'être atoxique, non immunogène, non infectant, facilement disponible et peu onéreux.

Il faut compenser la perte de volume intravasculaire. Les produits utilisés pour compenser cette perte de volume et maintenir la pression oncotique ont tous des avantages et des inconvénients. Les produits utilisés sont les suivants^[1, 2, 3, 5] :

Le plasma frais congelé : L'utilisation du plasma frais congelé n'est justifiée que dans des indications thérapeutiques particulières telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). C'est le seul produit capable de remplacer les facteurs de la coagulation l'hors des échanges plasmatiques; cependant, comme tout autre produit biologique, il ne peut être considéré exempt de risque de transmission d'une infection. Le plasma peut également provoquer une sensibilisation aux antigènes érythrocytaires et aux antigènes d'histocompatibilité humains (HLA). La quantité substantielle de citrate contenue dans le plasma frais congelé peut par ailleurs causer une intoxication par le citrate et une hypocalcémie si le débit de perfusion est élevé ou qu'un volume important est administré.

Le plasma surnageant de cryoprécipité est utilisé fréquemment comme produit de remplissage chez les patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopénique. Comme ce produit est dépourvu de multimères de facteur de Von Willebrand de haut poids moléculaire, qu'on associe à la pathogénie du purpura thrombotique thrombocytopénique, il peut être plus avantageux que le plasma frais congelé pour le traitement de ces patients.

L' hydroxyéthylamidons (HEA) : Ce sont les colloïdes artificiels. Ils'agit de polysaccharides naturels modifiés d'origine végétale. Seules les solutions à poids moléculaire moyen sont utilisées : 200 et 130 daltons. Leur demi-vie plasmatique comprise entre 12 et 24 heures est suffisante pour éviter des manifestations d'hypovolémie au décours et à distance du traitement.

Les réactions allergiques aux HEA sont très rares. Des interactions avec l'hémostase au niveau du facteur Willebrand avec une réduction de l'agrégation plaquettaire ont été décrites ainsi que des phénomènes

d'accumulation susceptibles d'induire des lésions rénales et des hépatopathies de surcharge. Ces complications étaient produites et dose-dépendantes. Elles sont moins importantes avec les solutions dont le poids moléculaire est plus faible. Les volumes perfusés lors des érythraphèses ne sont pas susceptibles d'induire ce type de complications. Cependant, comme il n'est pas possible de s'affranchir du respect des résumés des caractéristiques produits (RCP), l'albumine sera substituée aux HEA au cours des troubles constitutionnels ou acquis de l'hémostase, des insuffisances rénales et des atteintes hépatiques inflammatoires (hépatite C).

L'albumine : L'albumine représente 60 à 80% de la pression oncotique totale du plasma. La quantité d'albumine dans l'organisme se situe entre 4–5 g/kg. Un tiers de l'albumine échangeable se retrouve dans le secteur vasculaire, le reste se répartit dans les liquides interstitiels. Chez l'adulte, la demi-vie est de trois semaines. L'albumine utilisée en thérapeutique est produite par fractionnement du plasma humain. Des procédures d'inactivations virales sont appliquées au produit au cours de sa préparation.

Pour les aphèses, seules les concentrations 4% et 5% sont utilisées. La solution à 4% est légèrement hypo-oncotique, ce qui entraîne un remplissage insuffisant pour une substitution strictement isovolémique. La solution à 5% corrige ce déficit et peut être administrée en quantité équivalente à la perte de volume, mais elle est parfois associée à un allongement du temps de céphaline activée (TCA), à une hypofibrinogénémie et à une thrombocytopénie. En général, la variation des paramètres de coagulation n'entraîne pas de saignements cliniquement significatifs, et ces paramètres reviennent à un niveau normal dans les 24 à 72 heures suivant l'aphèse. Il n'existe pas de toxicité foeto-embryonnaire, c'est le seul colloïde à avoir l'indication chez la femme enceinte.

Les hématies : Lors des échanges transfusionnels chez les drépanocytaires, la compensation de la soustraction d'hématies se fait avec des concentrés de globules rouges homologues, phénotypés et si possible compatibilisés. Le volume à transfuser est calculé automatiquement par l'hémocalculateur du séparateur. Il suffit de connaître le poids et la taille du patient, son hématoците initial et le pourcentage d'hémoglobine S avant la séance. Le but à atteindre est de diminuer le taux de l'hémoglobine S en dessous de 30% sans modifier le taux d'hématocrite.

3. Les anticoagulants

L'utilisation des anticoagulants est indispensable. Elle repose sur l'héparine seule ou associée à l'ACD-A (citrate agissant par chélation calcique) dans la technique de filtration, et sur les solutions de citrate de calcium (ACD) formule A ou AB en cas de centrifugation.

Le volume de l'anticoagulant est proportionnel au volume épuré, ce dernier est calculé par la machine en fonction : du sexe, du poids, de la taille, de l'hématocrite. Le volume d'anticoagulant à injecter est alors calculé et modulé si le malade a un problème de la coagulation.

Les sels de citrate empêchent les phénomènes de coagulation en chélatant le calcium ionisé et en inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire. Ils n'entraînent jamais de troubles de l'hémostase. Le rapport ACD/sang sera réglé entre 1/10 et 1/16 en fonction du séparateur et de la solution de citrate utilisée. Il ne faut pas oublier que l'ACD-A doit être limité en dose chez l'insuffisant hépatocellulaire en raison du métabolisme hépatique du citrate et en cas de substitution plasmatique par le plasma frais congelé déjà citraté.

L'héparine est un mucopolysaccharide acide qui se lie à l'antithrombine 3. Cette liaison détermine une action anticoagulante immédiate et une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Il faut environ 2h pour qu'elle soit éliminée de la circulation. Il ne faut jamais l'utiliser comme anticoagulant en cas de trouble de la coagulation qu'elle peut majorer ou en période de règles chez la femme.

En méthode de filtration, les doses d'anticoagulants ne sont pas parfaitement définies mais l'héparinisation est indispensable. Les techniciens d'hémodiafiltration doivent savoir moduler les doses en fonction de l'aspect des lignes de circulation extracorporelle.

La prévention des effets secondaires dus à l'anticoagulation se fait en employant du calcium en injection intraveineuse lente pour le citrate. Pour l'héparine, on utilise par voie intraveineuse le sulfate de protamine, qui la neutralise, il faut bien surveiller le bilan de la coagulation car il existe des chocs à la protamine, la liaison héparine-albumine est instable^[1, 2, 3].

4. Les accès vasculaires

L'accès veineux périphérique (VP) : Il doit permettre un débit constant de bonne qualité surtout par la méthode de filtration. Dans la mesure des possibilités, on doit privilégier l'abord vasculaire périphérique en utilisant des mini cathéters de calibre gauge 16 au minimum et gauge 14 de préférence, introduits dans une grosse veine antécubitale ou au pli du coude, permettant un débit régulier supérieur ou égal à 40 ml/min et présentant le minimum de risques de complications septiques. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres voies seront utilisées.

Les voies veineuses centrales : Le matériel est le même que celui utilisé pour l'hémodialyse aiguë. Il s'agit d'un cathéter de silicone d'environ 20 cm (échange d'hématies) à 30 cm (échange plasmatique) de long contenant deux lumières cylindriques concentriques. La lumière dite artérielle ou d'accès, s'ouvre latéralement quelques cm avant la lumière distale dite veineuse ou de retour. Cela diminue la recirculation du liquide réinjecté.

Dans le cas particulier des échanges d'hématies chez les drépanocytaires, la mauvaise qualité fréquente du réseau veineux superficiel peut conduire à poser un accès veineux central. Les voies veineuses utilisables sont les veines sous-clavières, fémorales, jugulaires internes et axillaires.

Shunt et fistule artérioveineuse : Ils sont peu utilisés dans les échanges plasmatiques en réanimation. L'indication peut être portée dans le cas d'EP pour pathologie chronique nécessitant des échanges répétitifs à long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre. Ils autorisent pour ces patients la réalisation de séances d'hémaphérèse en ambulatoire en hôpital de jour, dans les mêmes conditions que par voie périphérique.^[1, 2, 3].

5. Evolution des technologies d'aphérèses

L'aphérèse (simple ou combinée) permet d'obtenir, à partir d'un seul donneur et au moyen d'un séparateur, un ou plusieurs produits sanguins prêts à être étiquetés, stockés et distribués (plaquettes, plasma, globules rouges, granulocytes). De ce fait, l'aphérèse représente un progrès considérable dans l'automatisation et la standardisation des produits sanguins labiles. Cela permet de prélever, de séparer, de déleucocyter dans

le même temps. Toutes ces phases qui étaient chronologiques deviennent donc contemporaines^[4, 7].

La mise en place : Les premiers séparateurs de cellules opérationnels sont apparus dans les années 1970–1975, bien que ce concept ait été décrit avant 1970. Au départ, ils étaient destinés à épurer des globules blancs en excès, puis à recueillir des granulocytes à l'aide de « bols » réutilisables. L'intérêt de l'utilisation de ces machines s'est ensuite focalisé sur le recueil des plaquettes avec un dispositif à usage unique (Haemonetics). À cette époque, le produit était contaminé en globules blancs et en globules rouges.

La première évolution technologique : Elle s'est faite dans le cadre de la purification du produit, par exemple produit désérythrocyté, partiellement déleucocyté.

La deuxième évolution technologique : elle se caractérise par la poursuite de la purification du produit et amélioration du rendement grâce à l'introduction des logiciels de programmation qui étaient, soit les prédicteurs de rendement, soit pilotant directement les paramètres de la procédure.

La troisième évolution technologique : elle est caractérisée par :

Une réduction du volume extracorporelle.

Une augmentation du rendement grâce à des dispositifs de contrôle d'interface performants.

Une connexion informatique permettant de recueillir les données de la procédure.

Une modification du DMU (dispositif médical à usage unique) dans le sens d'une plus grande sécurisation (Poche d'échantillonnage, protecteur d'aiguille...).

Une amélioration des techniques de déleucocytation (élutriation pour Amicus).

Parallèlement, grâce aux études sur la filtration, la membrane rotative pour le recueil du plasma (Auto C – Baxter) a été mise au point.

La quatrième évolution est caractérisée par le prélèvement des globules rouge par aphérèse. Soit dans le cadre d'une aphérèse combinée(en général 1 CPA + 1 CGR) ou soit une aphérèse simple de globules rouges (2 unités de globules rouges).

Les différents séparateurs actuels utilisent presque tous, ces évolutions technologiques allant vers un meilleur confort pour le patient et le donneur, une sécurisation du produit, une fiabilité de la procédure, une augmentation de la performance des alarmes.

Les séparateurs les plus utilisés actuellement sont :

- **Haemonetics** MCS 3P, MCS+ ;
- **Baxter** – Amicus ;
- **Gambro**– Trima et Spectra ;
- **Baxter** – Auto C.

Ils sont pour la plupart, équipés d'écrans tactiles (sauf Auto C et Spectra), de programmeurs en fonction des paramètres des donneurs, de sécurités accrues et de possibilités de prélèvements multiples (sauf pour l'Auto C)^[7].

CHAPITRE 2 : LE PRELEVEMENT DES GLOBULES ROUGES

LE PRELEVEMENT DE GLOBULES ROUGES

L'érythraphérèse est une technique d'aphérèse qui permet le prélèvement sélectif des hématies d'un donneur ou d'un patient grâce à un séparateur de cellules. Elle offre la possibilité de prélever un grand volume d'hématies rapidement, en toute sécurité et de façon automatisée.

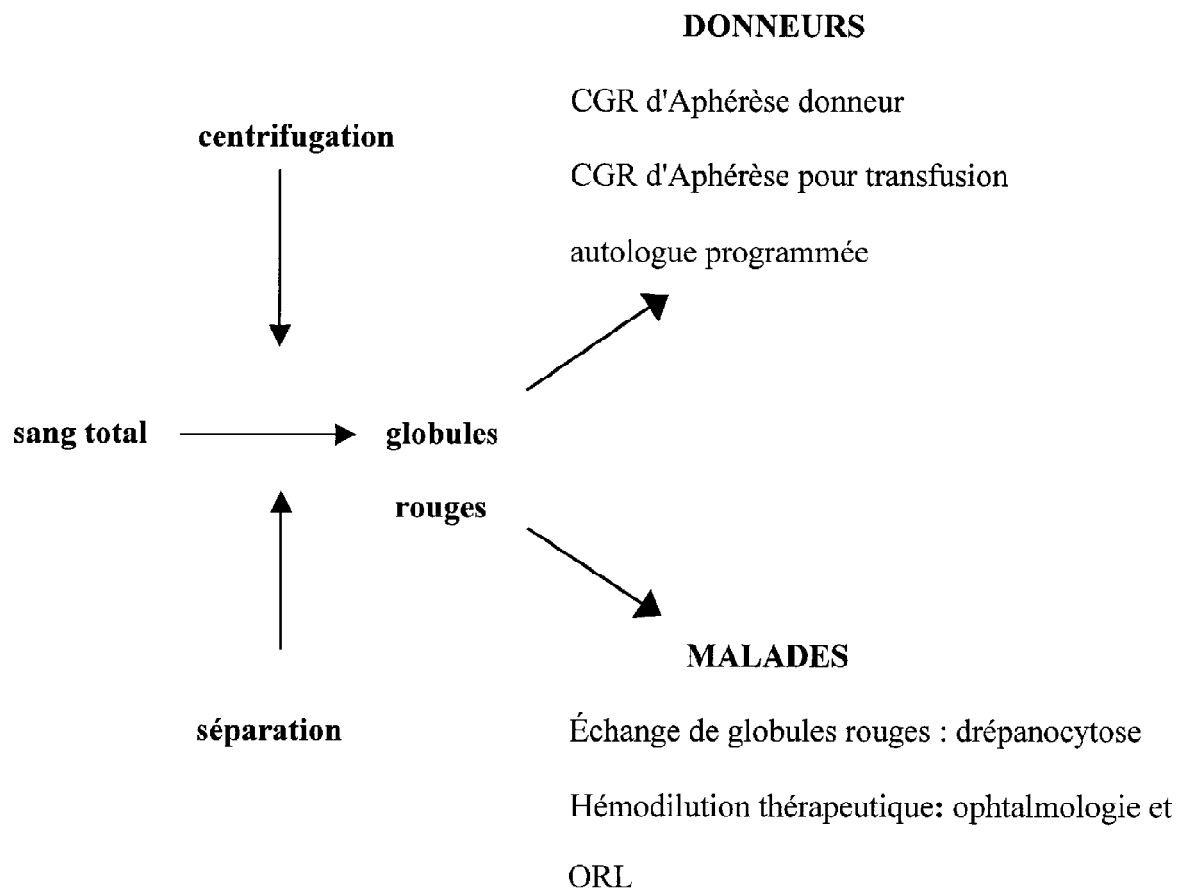


Figure 9. Processus de prélèvement des globules rouges^[2].

ORL : oto-rhino-laryngologie

1. Le don de globules rouges par aphérèse

Les prélèvements de globules rouges (GR) par aphérèse sont effectués chez les sujets âgés de 18 à 60 ans jusqu'au jour de leur 61ème anniversaire exclu.

La fréquence du prélèvement ne dépasse pas 2 par an chez les hommes et chez les femmes pour les dons simples de globules rouges d'aphérèse.

A l'exception des dons d'aphérèse simples de GR qui ne sont effectués que par des donneurs pesant au moins 65 kg et mesurant au moins 165 cm, chaque don destiné à la préparation d'un produit sanguin labile(PSL) à usage thérapeutique ne peut être effectué par une personne pesant moins de 50 kg. La décision de prélever des donneurs de moins de 50 kg est laissée à l'appréciation du médecin de prélèvement^[1, 2].

Le volume maximal recueilli lors d'un prélèvement de globules rouges par aphérèse est de 250ml par concentré de globules rouges prélevé. La détermination de la quantité de globules rouges à prélever par don a pour objectif d'assurer d'une part, une concentration sanguine en hémoglobine minimale en fin de prélèvement chez le donneur de 11g par 100 ml et d'autre part, une quantité minimale d'hémoglobine dans le CGR prélevé après déleucocytation de 40 g.

Le don se fait par un donneur d'aphérèse et chaque don est précédé d'une détermination de la concentration sanguine en hémoglobine ou du taux d'hématocrite. La concentration en hémoglobine ne doit pas être inférieure à 13,5 g/100 ml pour les femmes et pour les hommes. L'hématocrite ne doit pas être inférieur à 42% pour les femmes et pour les hommes. Une numération globulaire et plaquettaire est réalisée avant chaque don.

Un dosage de la ferritine est pratiqué sur le premier don. Si la concentration sanguine en ferritine sur le premier don est inférieure à 20 ng ml⁻¹, le donneur est exclu définitivement du don de globules rouges par aphérèse. Si elle est supérieure à 20 ng ml⁻¹ le dosage n'est pas réalisé sur les dons ultérieurs.

Le responsable du prélèvement évalue la nécessité de réaliser un bilan d'hémostase comportant une mesure du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur en fonction de l'examen médical^[1, 2].

2. Les différents types de concentrés de globules rouges

On distingue plusieurs types de concentrés de globules rouges (CGR) obtenus à partir du concentré de globules rouge déleucocyté (CGR D). Le concentré de globules rouges peut être donc phénotypé, CMV négatif, compatibilisé ou transformé : irradié, déplasmatisé, ou cryoconservé.

La transfusion d'un CGR chez l'adulte élève en moyenne le taux d'hémoglobine de 1 g dl⁻¹ et le taux d'hématocrite de 2%. Le CGR doit être transfusé avec un filtre à 200 µm en étant conservé à 4 °C au réfrigérateur jusqu'à sa transfusion qui doit être impérativement réalisée dans les 6 h suivant sa distribution. Ils sont indiqués en cas d'anémie mal supportée ou survenant sur un terrain à risque cardio-vasculaire (le taux d'hémoglobine n'étant pas à lui seul un critère motivant la prescription).

Le concentré de globules rouges déleucocyté (CGR D) :

Il résulte de la séparation d'un don de sang total. Le volume moyen est d'environ 300 ml : l'hématocrite de 50 à 70%, le contenu total minimal en hémoglobine est supérieur à 40 g par CGR D. Il doit être conservé entre +2 et +8 °C avec enregistrement permanent de la température. La péremption est de 42 jours (grâce à une solution de conservation de SAG-M).

CGR phénotypé :

Le CGR respecte au minimum la compatibilité ABO et Rh D, le produit phénotypé tient compte des antigènes C, c, E, e du système Rhésus et de l'antigène K du système Kell. Le CGR phénotypé est obligatoire chez les femmes de moins de 45 ans (prévention de l'allo-immunisation pour les grossesses à venir), chez les patients déjà immunisés contre un de ces antigènes, et conseillé préventivement chez les transfusés au long cours. Le phénotypage pourra être étendu aux autres systèmes de groupe les plus immunogènes (Duffy, Kidd, MN/Ss) en cas de poly-alloimmunisation, ou de maladie hématologique entraînant des transfusions itératives.

CGR compatibilisé :

L'épreuve de compatibilité croisée réalisée dans les établissements de transfusion sanguine consiste à mettre en présence du sérum du malade les globules rouges destinés à lui être transfusés, le CGR peut être transfusé en l'absence d'agglutinines.

Elle est indiquée :

- chez tout patient présentant ou ayant présenté un (ou plusieurs) allo-anticorps anti-érythrocytaire(s) vis-à-vis de CGR phénotypés Rh Kell, en dehors de l'urgence vitale (obligation réglementaire).
- chez le nouveau-né, en présence d'anticorps antiérythrocytaires, les CGR sont compatibilisés vis-à-vis du sérum de la mère, d'où proviennent les anticorps. En cas d'indisponibilité de ce sérum, celui de l'enfant est utilisé.

CGR anti-CMV négatif :

Cette qualification s'applique aux CGR provenant de donneurs chez lesquels la recherche d'anticorps anti-CMV est négative au moment du don. Sa disponibilité est limitée du fait de la séroprévalence élevée (30 à 80%) des anticorps anti-CMV dans la population des donneurs de sang. Il est à noter que le CMV ayant une localisation quasi exclusivement intra-leucocytaire (monocytes), la seule déleucocytation contribue à la prévention de sa transmission, sans que l'on puisse déterminer si l'association des deux méthodes apporte, ou non, une meilleure prévention.

En raison de la faible disponibilité du produit et des doutes quant à sa supériorité sur le CGR déleucocyté, il apparaît nécessaire de hiérarchiser les indications.

–La principale indication est la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques lorsque donneurs et receveurs sont non porteurs du CMV avant greffe.

Dans la limite des produits disponibles les CGR anti-CMV négatifs sont indiqués chez:

- les femmes enceintes CMV négatives,

- les prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel, lorsque la mère est séronégative pour le CMV,
- les receveurs de greffe de poumon, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du CMV,
- les indications ne faisant pas l'objet d'un accord professionnel :
 - patients CMV négatifs en situation d'attente de greffe, afin de préserver leurs chances de rester CMV négatifs,
 - receveurs CMV négatifs de greffes autres que celles de cellules souches hématopoïétiques ou de poumon, lorsque le donneur est CMV positif,
 - receveurs de greffe CMV positifs.

CGR irradié :

Le CGR irradié est obtenu par irradiation du produit sanguin à la dose de 25 à 45 Grays, ce qui inactive les lymphocytes T immunocompétents sans entraîner d'altération fonctionnelle du produit sanguin. Elle prévient la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chez les patients immunodéprimés. Les indications sont :

- greffe de moelle, affections malignes traitées par chimiothérapie lourde, déficits immunitaires,
- lors de transfusions in utero, des prématurés, des nouveau-nés,
- lors de transfusions intrafamiliales.

CGR déplasmatisé :

La déplasmatisation consiste à faire des lavages successifs avec du NaCl 0,9%, ce qui élimine la presque totalité du plasma résiduel et la solution de conservation.

Le taux de protéines résiduelles doit être inférieur à 0,5 g par CGR.

Les indications sont :

- la prévention des réactions allergiques majeures ou répétées et invalidantes,
- le déficit congénital en IgA : risque de choc anaphylactique par transfusion d'IgA si des anticorps anti-IgA sont présents, ou de sensibilisation si les anticorps anti-IgA ne sont pas encore apparus,
- l'existence d'antécédents de purpura posttransfusionnel (la déplasmatisation assure une déplaquettisation),
- l'hémophilie avec anti-facteur VIII acquis.

CGR cryoconservé :

Le CGR cryoconservé est congelé à très basse température ($< -150^{\circ}$) avec un cryoprotecteur : le glycérol.

Cette technique est réservée à des CGR de phénotype très rare et aux patients poly-immunisés pour lesquels on constitue une réserve de concentrés de globules rouges^[2].

Un bilan immunohématologique doit être réalisé avant la transfusion d'un CGR, ce bilan comprend :

– Le groupage ABO Rhésus : deux déterminations ABO rhésus sont obligatoires. on utilise l'épreuve globulaire de Beth-Vincent qui identifie les antigènes présents sur les hématies grâce à des sérums tests anti-A, anti-B et anti-AB et l'épreuve sérique de Simonin qui identifie les anticorps présents dans le sérum grâce à des panels d'hématies de groupes sanguins connus A, B et O. la compatibilité ABO doit être respectée [1, 2].

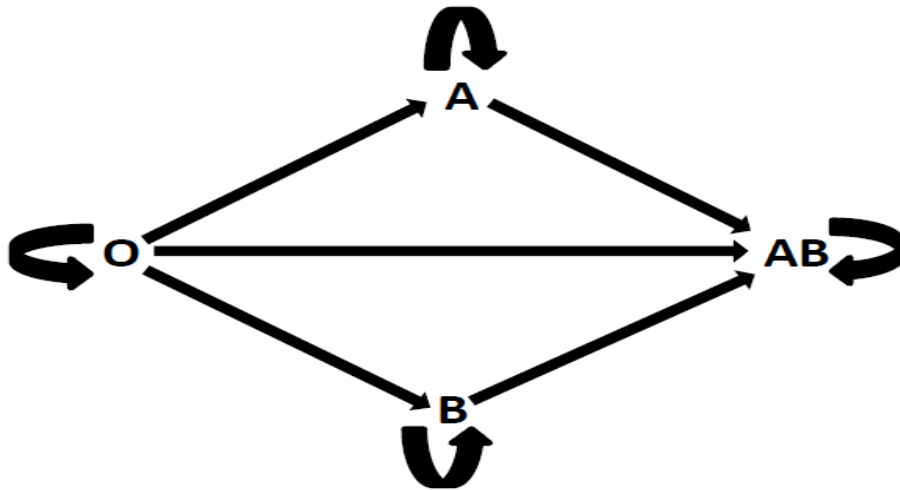


Figure 10. *La règle de compatibilité ABO pour la transfusion du CG*

– Identification de l'antigène D par un anticorps anti-D. Elle est systématiquement réalisée lors du groupage sanguin (+ témoins). Le phénotype Rhésus doit être déterminé.

– La RAI ou recherche d'anticorps irréguliers anti globules rouges est obligatoire avant toute transfusion de CGR. En pratique, elle dépiste la présence d'anticorps irréguliers dans le sérum du patient grâce à un panel d'hématies test de groupe O comprenant la plupart des antigènes susceptibles d'être à l'origine d'accidents transfusionnels. Si le dépistage est

positif, une identification de l'anticorps est effectuée grâce à un panel d'au moins 10 hématies distinctes dont les réactions d'agglutination permettent de dépister l'antigène cible et donc la spécificité de l'anticorps en cause (anti D, anti K, etc).

– L'épreuve de compatibilité au laboratoire : Elle est obligatoire pour les patients immunisés. Lorsqu'une RAI est positive, l'identification d'un anticorps n'est pas toujours possible, ou l'anticorps identifié peut en masquer un autre. L'épreuve de compatibilité croisée au laboratoire permet de s'assurer de la compatibilité du produit. Le délai maximal de validité du test est de trois jours [2].

3. Le prélèvement de globules rouges autologues d'aphérèse

La transfusion autologue programmée est une technique qui consiste à prélever le sang du patient dans les semaines précédant l'intervention, et à le lui restituer pendant la période per ou post opératoire. Elle n'est indiquée que pour des interventions programmées s'accompagnant d'une hémorragie suffisamment importante pour justifier une transfusion. Elle est intéressante particulièrement en chirurgie orthopédique (hanche, genou, chirurgie rachidienne des scolioses...) et la chirurgie cardiaque[2].

L'intérêt de la transfusion autologue programmée a été défini comme devant être :

- efficace : réduction de la transfusion homologue selon un rapport variant de 4 à 5,
- bénéfique pour le patient : 3 à 4 fois moins de déclarations d'effets indésirables que pour le sang homologue,

- bénéfique pour l'établissement de soins : diminution du coût,
- et bénéfique pour la société.

Parfois réclamée par le patient, ou proposée par le chirurgien, elle est le plus souvent prescrite par l'anesthésiste et mise en œuvre par l'hémobiologiste à l'ETS. La TAP nécessite une collaboration étroite de ces différents partenaires.

La stratégie transfusionnelle :

Elle doit être adaptée à chaque patient. Les critères définis par les anesthésistes sont les suivants :

- saignement total calculé en fonction du type d'intervention,
- masse érythrocytaire du patient en fonction :
 - de son hématicrite,
 - de son volume sanguin total : 70 à 75ml kg⁻¹ chez l'homme et 65 à 70 ml kg⁻¹ chez la femme,
- seuil transfusionnel fixé en fonction des antécédents du patient.

La perte sanguine totale ou somme de la perte de sang est évaluée. Elle peut être compensée par la transfusion de CGR ou ne pas être compensée car autorisée par l'abaissement du seuil transfusionnel :

- la perte compensée est exprimée en ml de globules rouges à 100% d'hématocrite. Un CGR équivaut à 150 ml de globules rouges à 100% ;
- la perte non compensée est fonction du calcul suivant : $VST \times (Hte_{initial} (J-1) - Hte_{final} (J+5))$.

Exemple de calcul de la perte sanguine totale : une femme de 60kg, opérée d'une PTH, avec un hémocrite initial de 36% et un hémocrite final de 24% a reçu 2 CGR.

La perte compensée : $2 \times 150 \text{ ml} = 300 \text{ ml}$ de GR

La perte non compensée : $VST \times (0,36 - 0,24) = (70 \times 60) \times 0,12 = 504 \text{ ml}$ de GR

La perte sanguine totale = $504 + 300 = 804 \text{ ml}$ de GR ce qui correspond à 2680 ml à 30%.

On distingue des techniques qui sont réalisées dans les établissements de transfusion sanguine (transfusion autologue différée, érythraphérèse) et d'autres réalisées par les établissements de soins (récupération per et postopératoire)^[2].

Les techniques mises en place dans les ETS :

Ces techniques se sont développées dans les années 80 à cause de la perception du risque virologique lié à la transfusion homologue. Le nombre de PSL autologues prélevés ces dernières années est en diminution constante à cause d'une démarche plus rationnelle des indications, des moyens nouveaux de préparation à une intervention chirurgicale (érythropoïétine notamment) et d'épargne de sang peropératoire.

Les critères d'inclusion sont différents de celui des donneurs de sang (âge, antécédents, médicaments, analyses virologiques puisque sont admis des ALAT élevées, un TPHA positif et des anticorps anti-HBc positifs si associés à des anticorps anti-HBs positifs). Donc les circuits doivent être différents de ceux des donneurs de sang.

Le sang prélevé fait l'objet d'un étiquetage spécial. Il est distribué le jour de l'intervention. S'il n'est pas utilisé, il est retourné à l'ETS distributeur et détruit.

Deux techniques peuvent être proposées :

- La transfusion autologue différée : il s'agit d'un don de sang total qui est ensuite séparé en CGR et plasma autologue et qui peut être effectué une fois par semaine pendant deux à trois semaines de façon à obtenir la quantité de globules rouges nécessaires.
- TAE (transfusion autologue par érythraphérèse) est une technique qui permet le prélèvement par aphérèse de 1 à 3 concentrés globulaires appauvris en leucocytes de 200 ml chacun (avant l'addition de la solution de conservation), et une hémodilution. La procédure est réalisée 15 jours à 3 semaines avant l'intervention de façon à stimuler l'érythropoïèse. Les poches sont stockées à +4 °C et peuvent être conservées 42 jours. Cette procédure a été validée par l'EFS avec la MCS 3P.

Avantages :

- prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire : prévention primaire (avenir obstétrical et transfusionnel : intérêt si groupe sanguin rare), prévention secondaire si allo-immunisation antérieure,
- prévention secondaire des autres immunisations (HLA- anti-HLA),
- prévention de l'effet immuno-modulateur de la transfusion sanguine homologue,
- prévention de la transmission d'agents infectieux provenant de donneurs (mais attention, le risque de contamination bactérienne demeure),

- stimulation de l'érythropoïèse avec pic réticulocytaire au 9^e jour.

Inconvénients :

- Risques pour le patient : risques liés à la transfusion de PSL autologues (hémolytique par dysfonctionnement du circuit, infectieux), risques liés au prélèvement (cardio-vasculaires, anémie secondaire, interférence anémie-hémostase), risques pour la collectivité : critères différents des donneurs de sang avec risques vis-à-vis des parasites et des prions.
- Aspect économique : il s'agit de techniques coûteuses.
- Règles pré-transfusionnelles : identiques au don homologue. L'érythropoïétine commercialisée sous le nom d'Eprext ou de Recormont possède l'AMM pour l'utilisation chez les insuffisants rénaux et dans les protocoles de transfusion autologue différée, en association à un traitement martial lorsque le taux d'hématocrite est inférieur à 39% avant le début du protocole. Des cas récents d'anticorps anti-érythropoïétine ont été décrits essentiellement avec l'Eprext.

Les techniques mises en place en per et postopératoire :

Deux techniques peuvent être associées :

- La récupération per opératoire avec filtration et lavage : il s'agit d'une technique qui est réalisée au bloc opératoire à l'aide d'appareils entièrement automatisés : le sang épanché, aspiré est mélangé au sérum physiologique hépariné et stocké dans un réservoir muni d'un filtre. Après filtration, il est transféré à l'aide d'une pompe dans un bol de taille variable (70, 125 ou 175 ml) où les globules rouges sont séparés du surnageant et du plasma évacués dans un sac à déchet. Lorsque le bol est plein, les globules rouges sont lavés

avec du sérum physiologique. Les facteurs de coagulation activés, l'hémoglobine libre plasmatique, l'anticoagulant, les débris cellulaires sont évacués vers le sac à déchet. Après lavage des globules rouges et concentration à un hématocrite de 50 à 70%, le sang est transféré dans une poche de réinfusion.

Les contre-indications sont les sepsis, les pathologies carcinologiques et l'utilisation de colle biologique in situ.

La récupération peropératoire est indiquée en chirurgie cardiaque (reprise de valve, pontage, dissection aortique), orthopédique (rachis, reprise de prothèse de hanche), vasculaire (anévrisme aorte abdominale, pontage aorto-fémoral), transplantation hépatique.

– La récupération post-opératoire avec filtration sans lavage : on dispose de plusieurs dispositifs permettant la récupération et la réinjection après filtration des pertes hémorragiques postopératoires (Hemovac™, Pleuvac™). Le volume de réinjection est limité à 1 l et le délai de transfusion inférieur à 6 h.

Les témoins de Jéhovah refusent la TAP, acceptent le traitement par l'érythropoïétine (quand elle ne contient pas d'albumine). Certains acceptent la récupération per et post-opératoire car le sang est traité en continu.

4. L'érythraphérèse thérapeutique

Le prélèvement d'hématies à un patient peut avoir plusieurs objectifs qui correspondent aux différentes indications^[1, 2, 3, 8, 9, 10] :

- Réduction de la volémie érythrocytaire au cours des polyglobulies
- Déplétion martiale par stimulation de l'érythropoïèse pour les hémochromatoses
- Échange d'hématies chez les patients drépanocytaires homozygotes ou au cours d'accès palustres graves
- Hémodilution lors des occlusions veineuses rétinienne.

4.1. Les polyglobulies

La polyglobulie est une augmentation anormale du nombre des globules rouges dans le sang, ce qui implique une augmentation du volume occupé par ces derniers. On distingue les polyglobulies primitives, dues à un fonctionnement exacerbé de la moelle osseuse qui produit les globules rouges, causé généralement par une maladie de la moelle osseuse comme la maladie de Vaquez et les polyglobulies secondaires.

La saignée de sang total, simple à réaliser, est le moyen le plus classique de réduire la pléthore érythrocytaire des patients ayant une polyglobulie. Mais elle présente des limites qui justifient le recours à l'érythraphérèse.

En effet, l'élévation parfois très importante du taux d'hématocrite dans la maladie de Vaquez et plus rarement dans certaines polyglobulies secondaires, entraîne une hyperviscosité sanguine qui rend laborieux le prélèvement de sang par gravité.

Plusieurs saignées sont nécessaires pour atteindre l'hématocrite souhaité entre 42 et 45% et les volumes soustraits sont dans tous les cas limités à 500 ou 600 ml. Pour normaliser le taux d'hématocrite, il faut multiplier les prélèvements à un rythme rapproché ce qui n'est ni très confortable, ni très efficace. Or l'hyperviscosité engendrée par l'augmentation de la masse érythrocytaire est responsable de céphalées, de troubles visuels, de prurit, d'acouphènes, voire de confusion mentale. En outre, un risque de thrombose artérielle ou veineuse existe et s'exprime dès la phase initiale de la maladie. Pour une meilleure prise en compte ou prévention de ces complications, il est nécessaire de normaliser le plus rapidement possible l'hyperviscosité sanguine, ce qui ne peut se faire, dans de bonnes conditions, qu'avec la technique d'érythraphérèse. C'est la seule capable de soustraire en toute sécurité plus de 1000 ml d'hématies si nécessaire et d'atteindre l'efficacité thérapeutique en une ou deux séances.

4.2. Hémochromatose génétique

L'hémochromatose génétique (HG) est une maladie familiale caractérisée par une accumulation progressive de fer dans l'organisme (notamment le foie, le pancréas et le cœur) et liée à une anomalie héréditaire du passage du fer alimentaire dans le sang.

Les signes cliniques sont généralement tardifs. En l'absence d'un traitement adapté, l'affection est responsable de trouble d'aggravation progressive en rapport avec le dysfonctionnement des organes surchargés en fer : fatigue générale, teint anormalement bronzé, gros foie avec risque de cirrhose puis cancer, diabète, douleurs articulaires, d'arthrite et rhumatisme, diminution des fonctions sexuelles, anomalies du rythme cardiaque et, parfois insuffisance cardiaque.

Le pronostic de l'hémochromatose génétique est étroitement lié à la durée de la surcharge en fer. La déplétion érythrocytaire par saignée de sang total, jusqu'à épuisement des réserves martiales, représente le traitement de référence. Il a en effet été démontré que lorsque le traitement par saignée était débuté précocement avant l'apparition de diabète et/ou de cirrhose, une régression de certains signes cliniques (asthénie, mélanodermie, hépatomégalie, cardiopathie) et biologiques était possible et l'espérance de vie des patients traités rejoignait celle de la population générale.

Le traitement par saignée se fait en deux phases. Pendant la phase initiale les saignées se font toutes les semaines pendant plusieurs mois (2 à 24 mois et peut durer jusqu'à 3 ans selon l'importance et l'ancienneté de la surcharge) de façon à désaturer le malade, c'est-à-dire éliminer l'excès de fer qui s'est constitué depuis la naissance. Pendant la phase d'entretien, les saignées sont espacées à tous les trois mois voir un an.

Le traitement par saignée est très contraignant pour le patient. Celui-ci est exposé à des ponctions veineuses itératives et à un risque d'annulation de séances pour cause d'anémie... ce qui a incité l'utilisation de l'érythraphérèse. Le rationnel de cette stratégie repose sur le fait qu'à volume prélevé égal, la quantité d'hématies, et donc la déplétion martiale, est le double de celle obtenue par saignée conventionnelle. La conséquence directe pour le patient est un espacement des séances et une diminution du nombre de ponctions veineuses tout en majorant l'importance de la déplétion. La normalisation des réserves en fer est plus rapide ce qui est favorable pour le pronostic fonctionnel et vital des patients. Un intervalle de 15 jours entre deux aphérèses est habituellement programmé, ce qui permet une meilleure reconstitution de la masse érythrocytaire et donc une réduction du risque d'annulation de la séance du fait d'une anémie. En effet, le prélèvement en

une seule fois, d'un grand volume d'hématies stimule d'avantage l'érythropoïèse que le même volume prélevé en plusieurs séances^[2, 9].

L'érythraphérèse est donc une méthode efficace et rapide pour dépléter en fer les patients atteints d'hémochromatose. Elle est particulièrement indiquée lors du traitement initial de la maladie. Son coût est plus élevé que celui d'une saignée, mais l'évaluation du coût/bénéfice doit tenir compte de la diminution du nombre des séances et des déplacements.

4.3. Drépanocytose

La drépanocytose est une maladie de l'hémoglobine, qui se traduit par une déformation des globules rouges qui prennent une forme de croissant, (on parle donc aussi d'anémie falciforme). Ces globules rouges anormaux bouchent les petits vaisseaux sanguins, entraînant des douleurs (surtout au niveau des os), qui peuvent mener à ce qu'on appelle les crises vaso-occlusives.

Deux modalités thérapeutiques sont disponibles :

_ La transfusion simple ou échange transfusionnel : la transfusion simple est utilisée en général en dehors des complications pour corriger une diminution du taux basal d'hémoglobine du patient. L'échange transfusionnel manuel consiste en une saignée de sang total associée à une transfusion d'hématies homologues. Il n'y a pas d'ajustement précis des volumes à soustraire et à transfuser et la manipulation peut être longue et risquée lorsque le volume à échanger est important. L'échange transfusionnel automatisé associe simultanément une érythraphérèse de déplétion à une transfusion. L'échange est alors parfaitement ajusté aux paramètres du patient. La manipulation est rapide. La tolérance hémodynamique est

excellente grâce à la gestion automatisée de la balance des fluides. Enfin, il n'y a plus la surcharge martiale inéluctable des patients transfusés de manière chronique.

_ L'échange d'hématies automatisé est indiqué en cas de complications vaso occlusives (CVO) aiguës où le pronostic vital et fonctionnel est en jeu. Il s'agit essentiellement des accidents vasculaires cérébraux, des syndromes thoraciques aigus, des ischémies aiguës d'organes (infarctus cardiaque, mésentérique, pancréatique, hépatique) et des CVO hyperalgiques ne cédant pas aux mesures habituelles. La préparation à un geste chirurgical chez le patient drépanocytaire peut constituer une indication.

En dehors de l'urgence, des échanges au long court sont indiqués lorsque les patients développent des atteintes vasculaires graves ou des défaillances d'organes sévères. L'objectif est de maintenir le pourcentage d'hémoglobine S en dessous d'un seuil jugé critique, soit 30%.

4.4. L'hémodilution normovolémique thérapeutique

L'hémodilution normovolémique thérapeutique a pour but de diminuer l'hématocrite de façon à améliorer les conditions rhéologiques tout en conservant la volémie constante par utilisation d'une solution de remplacement. L'effet induit est une diminution de la viscosité sanguine.

Les principales indications sont : la surdité aiguë, l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). La rapidité de la mise en route de la procédure avant que des lésions ne soient constituées est un gage de réussite.

L'OVCR peut conduire dans certains cas à la cécité. Cette affection se manifeste par un ralentissement brutal de la circulation veineuse

responsable d'un œdème et parfois d'occlusions capillaires pouvant conduire à une ischémie rétinienne étendue. Sur le plan clinique, elle est révélée par une baisse d'acuité visuelle progressive. Le nombre de séances nécessaires pour le traitement est variable selon les équipes, Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus concernant le traitement des OVCR, en particulier à la phase aiguë.

L'hémodilution par aphérèse permet d'une part d'obtenir rapidement le niveau d'hémodilution souhaité, le prélèvement de concentrés d'hématies étant plus efficace sur la dilution que celui de sang total ; d'autre part, grâce à la précision de la technique, la sécurité des patients est renforcée.

4.5. L'accès palustre

Lors d'accès pernicieux palustres grave à *Plasmodium falciparum* avec parasitémiées élevées, un ou deux échanges transfusionnels peuvent s'avérer utiles pour réduire la parasitémie et améliorer ainsi la tolérance et l'efficacité du traitement^[2].

CHAPITRE 3 : LE PRELEVEMENT DES PLAQUETTES

LE PRELEVEMENT DE PLAQUETTES

Le prélèvement des plaquettes par aphérèse consiste à prélever de façon sélective des plaquettes par centrifugation grâce à un séparateur de cellule. Ce prélèvement peut être effectué chez le donneur (don de plaquettes d'aphérèse) ou chez le patient (thrombocytophérèse thérapeutique).

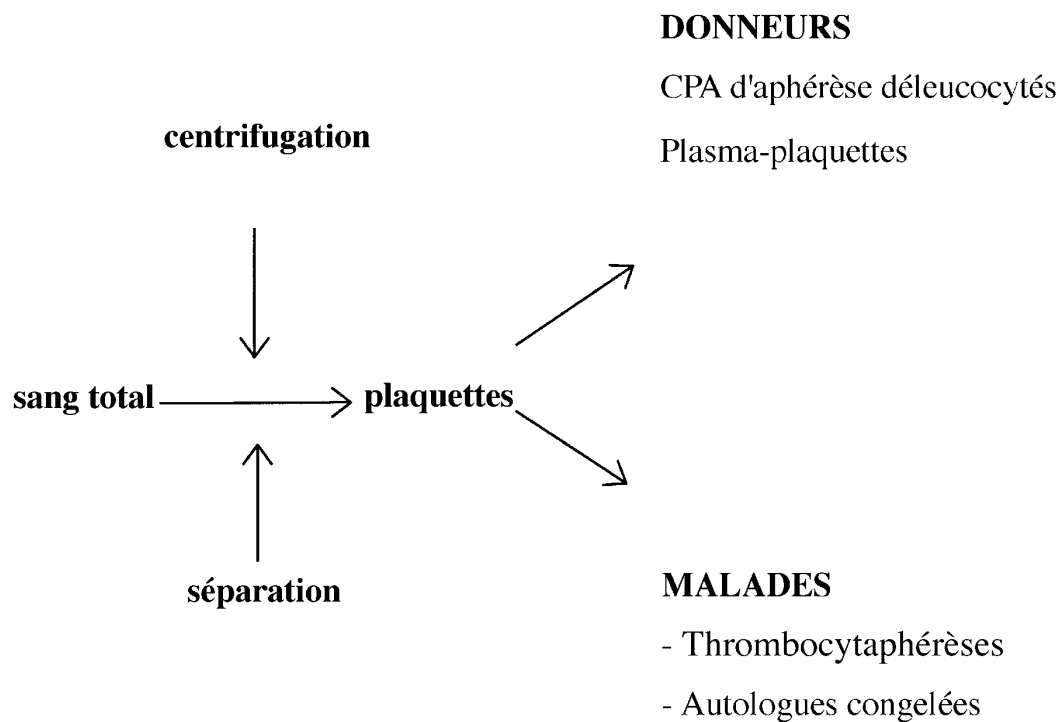


Figure 11. Processus de prélèvement de plaquettes^[2].

1. Le don de plaquettes d'aphérèse

Le donneur doit répondre aux critères de sélection des donneurs de sang. Une numération globulaire et plaquettaire est réalisée avant le premier don puis à l'occasion de chaque don.

Le médecin de prélèvement évalue la nécessité de réaliser un bilan d'hémostase comportant une mesure du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur en fonction de l'examen médical.

La détermination de la quantité de plaquettes à prélever par don a pour objectif d'assurer d'une part, une concentration plaquettaire minimale en fin de prélèvement chez le donneur de 100 000 plaquettes par μl et d'autre part, le prélèvement minimal de 2×10^{11} plaquettes. La quantité totale de plaquettes collectées ne doit pas excéder 8×10^{11} . Le volume de la solution anticoagulante injecté par séance ne doit pas dépasser 1 l et le volume extracorporel maximal en cours de prélèvement ne dépasse pas 20% de la masse sanguine du donneur.

Le débit de prélèvement doit être compris entre 30 et 80 ml min^{-1} et la durée totale du prélèvement doit être inférieure à 2 h 30mn.

La déleucocytation est faite soit au cours du prélèvement, soit immédiatement après le prélèvement.

Ces dons d'aphérèse de plaquettes, qu'ils soient simples ou combinés (plaquettes + plasma) sont effectués par des sujets âgés de 18 à 60 ans jusqu'au jour de leur 61ème anniversaire exclu.

La fréquence de ces dons ne dépasse pas 5 par an.^[2, 7, 11]

2. L'utilisation thérapeutique des plaquettes

La transfusion de concentrés plaquettaires (CP) est un outil majeur de la thérapeutique transfusionnelle. Le concentré de plaquettes se présente en milieu plasmatique comme un liquide jaune moiré en poche plastique permettant les échanges gazeux.

Ces CP sont conservés entre 20 et 24 °C en chambre thermostatée avec enregistrement permanent de la température sous agitation lente et continue. La péremption est de cinq jours après la date de leur prélèvement. Il est souhaitable d'utiliser des plaquettes prélevées depuis moins de trois jours dont la recirculation est meilleure et la transfusion moins souvent compliquée d'accidents liés à la transmission de bactéries. La compatibilité vis-à-vis des anticorps anti-HLA présents chez le receveur est indispensable et le bilan pré transfusionnel doit en comporter la recherche. La compatibilité ABO doit, dans la mesure du possible, être respectée pour optimiser l'efficacité de la transfusion^[2, 7, 11, 12, 13].

Le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) tend à remplacer le concentré plaquettaire standard (CPS) qui est issu du fractionnement d'un don de sang total et qui contient un minimum de $0,5 \times 10^{11}$ à $0,8 \times 10^{11}$ plaquettes. Il faudra donc utiliser un mélange de six à dix CPS, provenant de donneurs différents, pour obtenir la quantité de plaquettes nécessaire pour un épisode transfusionnel chez un adulte (classiquement $0,5 \times 10^{11}$ pour 7 à 10 kg de poids du receveur).

En revanche le prélèvement de CPA permet une collection plus importante de plaquettes. La quantité minimale de plaquettes contenues dans un CPA est de 2×10^{11} et ne peut excéder 8×10^{11} . Un à deux CPA suffisent donc pour apporter la quantité de plaquettes nécessaire à un épisode transfusionnel chez un adulte.

L'utilisation de CPA plutôt que de CPS présente deux avantages principaux :

- D'une part, elle réduit le nombre de donneurs pour une quantité de plaquettes transfusées identique, ce qui permet de réduire l'exposition au risque de transmission de maladies infectieuses, virales.
- D'autre part, elle rend possible la sélection de CPA HLA compatibles, provenant de donneurs phénotypés, en cas d'immunisation anti-HLA chez le receveur.

Comme pour les CGR, les concentrés de plaquettes peuvent être qualifiés ou transformés :

- irradié,
- anti-CMV négatif,
- phénotypé HLA (classe I) : le phénotypage HLA réduit l'immunisation aux antigènes HLA présents sur les plaquettes, responsables d'états réfractaires aux transfusions de plaquettes ; le polymorphisme du système HLA explique les difficultés de sa réalisation en routine...,
- compatibilisé HLA : une technique de microlymphocytotoxicité met en présence le sérum du patient à transfuser avec les lymphocytes du donneur de plaquettes ; elle permet de sélectionner des plaquettes HLA compatibles pour les patients porteurs d'anticorps anti-HLA,
- déplasmatisé : la remise en suspension est faite avec de l'albumine à 4%,
- cryoconservé : la cryoconservation dont l'efficacité est faible, est réservée aux transfusions de plaquettes phénotypées ou compatibilisées HLA ou en l'absence de plaquettes fraîches disponibles.

3. Transfusion de plaquettes

La transfusion de concentré plaquettaire est indiquée chez les patients présentant une thrombopénie centrale due à un déficit quantitatif ou qualitatif de la production plaquettaire. Elle peut aussi être proposée aux patients présentant un syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopathie avec ou sans thrombopénie. Les thrombopénies périphériques, quel qu'en soit le mécanisme, relèvent en théorie du traitement spécifique de la maladie causale puisque les plaquettes transfusées seront détruites comme les plaquettes autologues. Il existe cependant des exceptions à cette règle, en particulier en présence d'un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital.

Les enfants et les femmes jeunes Rhésus négatif susceptibles d'avoir des grossesses ultérieures à leur pathologie doivent recevoir des immunoglobulines anti-D lorsque des concentrés de plaquettes Rhésus positif leur sont administrés^[2, 7, 11, 12]. La prescription doit mentionner le poids du patient, la numération plaquettaire et l'indication

L'attitude transfusionnelle peut être préventive ou curative^[2, 7, 11] :

*L'attitude préventive a pour but d'éviter la survenue d'un syndrome hémorragique, en maintenant le taux de plaquettes au-dessus d'un certain seuil. Elle s'adresse à des malades potentiellement curables ou ayant une espérance de vie prolongée ou chez qui on peut espérer que la durée de la thrombopénie sera relativement limitée. Selon le contexte clinique, la transfusion prophylactique cherchera à maintenir le taux de plaquettes :

- Au-dessus de $10 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ chez les malades cliniquement stables, sans facteurs de risque hémorragique surajoutés. Cette attitude suppose une

surveillance clinique et biologique quotidienne et la possibilité de disposer de façon rapide de CP ;

- Au-dessus de $20 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ en cas de facteurs de risque hémorragique surajoutés (fièvre, infection, traitement anticoagulant, coagulopathie de consommation, tumeur cérébrale, localisation tumorale endoluminale envahissant la muqueuse, ou cérébro-méningée) et/ou chute brutale du taux plaquettaire dans les 72h précédentes ;
- Au-dessus de $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$ si un geste invasif (ponction lombaire, ponction biopsie, lavage bronchiolo-alvéolaire, pose de cathéter central, intervention) est prévu.

*L'attitude curative vise à interrompre une hémorragie sévère qui ne cède pas à la prévention lorsqu'elle apparaît comme imminente. Elle est proposée aux patients présentant une pathologie non curable ou dont l'espérance de vie est limitée. L'attitude curative peut aussi se justifier chez des patients sévèrement allo-immunisés, pour lesquels le nombre de CPA compatibles disponibles ne permet pas de proposer une attitude prophylactique.

La transfusion de concentré plaquettaire s'apprécie en calculant le rendement post-transfusionnel (*RPT*)^[2].

$$RPT = (N_{post} - N_{pré}) \times VST / Q$$

N : numération plaquettaire par litre (10^9) post et pré-transfusionnelle,

VST : volume sanguin total exprimé en litres,

Q : quantité de plaquettes transfusées en 10^{11} .

4. Les modalités d'administration des immunoglobulines anti-D après transfusion des concentrés plaquettaires en incompatibilité RH (D).

La fréquence de survenue d'une allo-immunisation anti-D après transfusion de plaquettes en situation d'incompatibilité Rh (D) varie dans la littérature de 0 à 19%. Elle dépend du type de préparation et donc du contenu en GR résiduels des CP transfusés, mais aussi de la pathologie et de la durée du suivi biologique des patients inclus dans ces études. L'administration précoce d'une dose d'Ig anti-D prévient efficacement l'apparition d'une allo-immunisation anti-D par réaction immunitaire primaire, mais elle ne permet pas d'éviter la réactivation d'un anticorps anti-D chez un patient antérieurement immunisé. Elle est justifiée chez le receveur de sexe féminin avant la ménopause afin de protéger son avenir obstétrical, mais d'un intérêt encore discuté chez les autres patients. Cependant, une enquête a montré qu'une administration d'Ig anti-D est le plus souvent réalisée en France, après une transfusion de concentrés plaquettaires, mais que les modalités d'administration sont différentes d'un centre à l'autre^[2].

5. La congélation des plaquettes autologues

Lors d'immunisation anti-HLA complexe avec impossibilité de trouver des donneurs HLA compatibles il peut être exceptionnellement envisagé de prélever en sortie d'aplasie post chimiothérapie des CPA autologues. Ces CPA pourront être congelés et utilisés lors d'une aplasie ultérieure^[2].

6. La thrombocytophérèse thérapeutique

Il s'agit d'une procédure très rare qui peut être pratiquée dans les syndromes myéloprolifératifs (surtout dans des thrombocytémies essentielles) lorsque le

taux de plaquettes excessif est à l'origine de thromboses artérielles ou veineuses extensives^[2, 9].

CHAPITRE 4 : LE PRELEVEMENT DU PLASMA

PRELEVEMENT DU PLASMA

Chez le donneur, le don du plasma est effectué afin d'obtenir le plasma frais congelé sécurisé, les médicaments dérivés du sang (les fractions coagulante, l'albumine, les immunoglobulines...) qui sont utilisés chez des patients pour le traitement de diverses pathologies. Chez les patients, les échanges plasmatiques permettent l'épuration des substances pathogènes et le traitement du plasma.

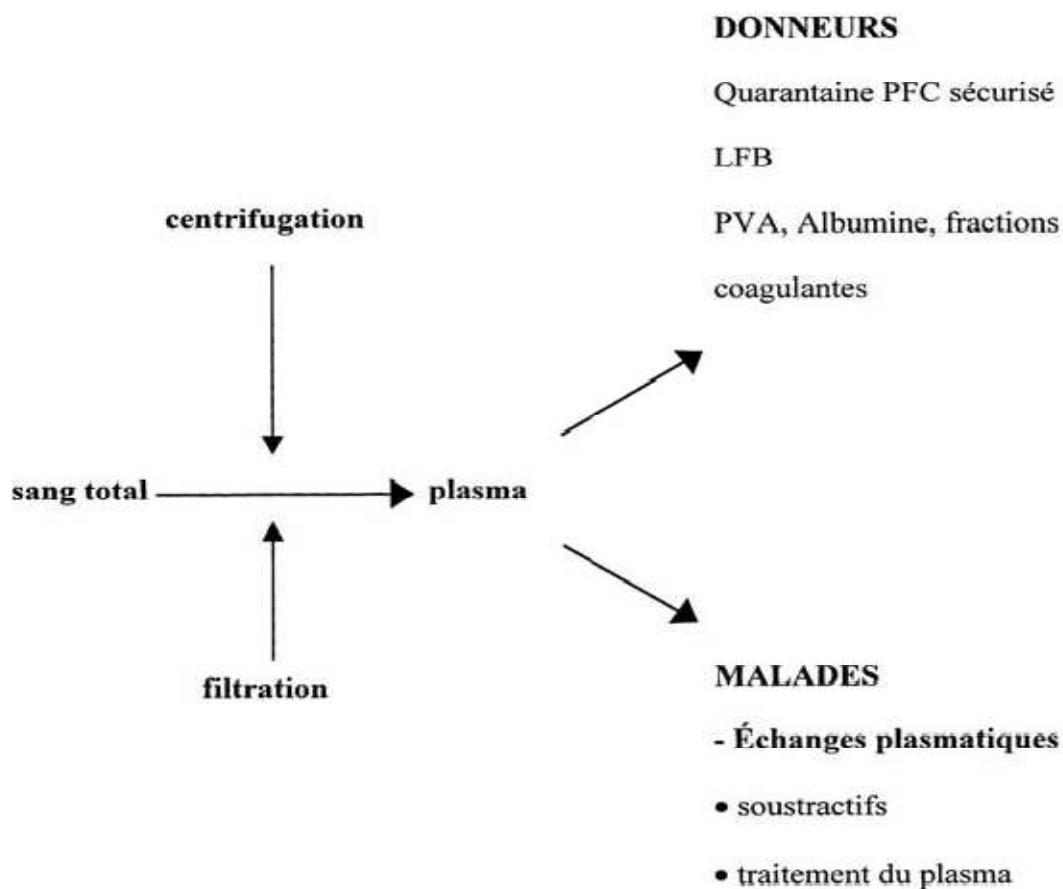


Figure 12. Processus de prélèvement du plasma^[2].

LFB : laboratoire de fractionnement et des biotechnologies

1. Le don de plasma

Le donneur doit répondre aux critères de sélection des donneurs de sang.

Un dosage des protéines totales et une électrophorèse des protéines plasmatiques sont effectués à l'occasion du premier don puis au moins une fois par an. La teneur en protéines totales est au minimum de 60 g l⁻¹.

L'âge du donneur est de 18 à 65 ans jusqu'au jour de son soixante et unième anniversaire exclu et la fréquence des prélèvements de plasma ne doit pas être supérieure à 20 fois par an soit un maximum de 12 l. Le volume de plasma ne doit pas excéder : 600 ml par don, 1,2 l par mois, l'intervalle entre deux dons est au moins égal à deux semaines. La déleucocytation du plasma est un impératif^[2].

2. L'utilisation thérapeutique du plasma

Le plasma se présente en poche plastique. Le volume minimum est de 200 ml et peut aller jusqu'à 600 ml (plasmaphérèse). Il se conserve congelé à une température < -25 °C avec un système d'enregistrement permanent de la température. La péremption est de 1 an après le prélèvement ; ce délai permet d'appliquer les méthodes de réduction du risque virologique (sécurisation, traitement par solvant-détergent). Il est délivré décongelé et doit être utilisé dans les 6 h suivant la décongélation.

Le plasma frais congelé en tant que tel n'est plus utilisé à cause du risque de transmission virale. On dispose actuellement de moyens pouvant réduire le risque de transmission virale et permettant d'obtenir^[2] :

-Le plasma frais congelé déleucocyté : depuis quelques années, tous les PFC à usage thérapeutique (sécurisés et viro-atténués) délivrés sont déleucocytés.

-le plasma frais congelé sécurisé (PFC Se) est obtenu à partir du plasma d'aphérèse, mis en quarantaine pendant 120 jours minimum, il n'est libéré que si les marqueurs biologiques réglementaires du donneur restent toujours négatifs après 4 mois.

-Le plasma viro-atténué (PVA) est préparé à partir d'un mélange de plasma (maximum 100) issu d'aphérèse (600 ml) ou de don de sang (200 ml), qui a subi un traitement par solvant-détergent : ce traitement permet d'éliminer d'éventuels virus résiduels enveloppés (hépatites, VIH).

Les indications thérapeutiques du plasma sont limitées aux :

- coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation,
- hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs coagulation,
- déficits complexes rares en facteurs de coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles,
- le plasma est également souvent utilisé en échanges plasmatiques comme substitut dans les SUH.

Il est toujours préférable de respecter la compatibilité ABO lors des transfusions de plasma. En cas d'impossibilité, les règles de compatibilité ABO pour le plasma sont le contraire de celles des concentrés globulaires^[2, 5].

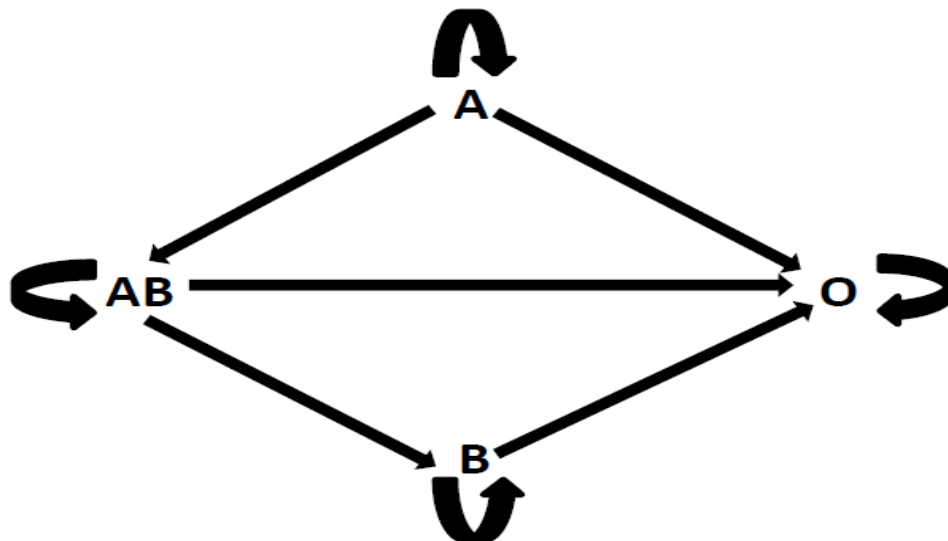


Figure 13. Règles de compatibilité ABO pour la transfusion du plasma^[2].

Les PFC à usage thérapeutique sont dépourvus d'anticorps immuns du système ABO. Ainsi, en cas de transfusion de PFC de groupe A à un receveur de groupe B ou AB, les anticorps naturels anti-B seront absorbés par l'ensemble des antigènes B présents, non seulement sur les globules rouges, mais également sur les cellules de l'endothélium vasculaire. Dans ces conditions, il n'y a pas d'hémolyse clinique liée à l'utilisation de ce type de PFC. Donc en cas de déficit en plasma du groupe du patient AB ou B on peut utiliser provisoirement PFC de groupe A ^[2].

3. Les médicaments dérivés du sang

Ils sont obtenus après le traitement du plasma envoyé au laboratoire de fractionnement et des biotechnologies. Le fractionnement des protéines du plasma bien que d'origine sanguine donne des produits qui sont à présent assimilés à des médicaments^[2].

3.1. L'albumine humaine

Sa préparation comprend un chauffage prolongé et une extraction à l'éthanol. C'est effectivement grâce à ce mode de fabrication qu'elle n'a pas été impliquée dans les contaminations par les virus du VIH et des hépatites.

Elle est indiquée dans les situations d'hypoprotidémie avec déficit oncotique, dans les échanges plasmatiques en tant que substitut le plus souvent associé à des dérivés de l'amidon et pour la remise en suspension des plaquettes déplasmatisées.

Elle existe sous trois formes à 4% (iso-oncotique mais légèrement hypo-oncotique, 4 g par 100 ml), 5% (5 g par 100ml, iso-oncotique) et à 20% (20 g par 100 ml).

3.2. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines polyvalentes sont obtenues à partir d'un mélange de plasmas de nombreux donneurs et reflètent l'immunité antibactérienne et antivirale d'une population adulte normale. Ce sont des préparations injectables par voie intraveineuse.

Elles sont indiquées en cas de déficits de l'immunité humorale (congénitale ou acquise), immuno-modulation (pathologie auto ou dysimmunitaire).

Les immunoglobulines spécifiques sont préparées à partir du plasma de donneurs possédant des titres élevés d'un anticorps particulier : antitétanique, antirabique, anti-hépatite B, anti-Rh D, etc....

3.3. Les fractions coagulantes

Les fractions coagulantes ont été à l'origine des contaminations par les virus du sida et de l'hépatite C. Leur traitement qui agit contre les virus enveloppés ne protège pas contre le parvovirus B19 et le virus de l'hépatite A. Leurs productions comprennent désormais une phase d'inactivation virale (solvants-détergents, purification par chromatographie).

Les différentes fractions coagulantes disponibles sont :

- concentré de facteur VIII pour le traitement des hémophiles A,
- concentré de facteur IX pour le traitement des hémophiles B,
- concentré de facteur Willebrand pour le traitement des maladies de Willebrand,
- autres produits utilisés chez les hémophiles avec anticoagulant circulant,
- concentrés de protéine C et d'antithrombine III.

À noter que certains produits issus du génie génétique sont utilisables en situations cliniques par exemple les facteurs VIII recombinants sont utilisés dans le traitement des hémophiles A. De nombreux centres n'utilisent plus que les produits recombinants disponibles pour le traitement des hémophiles en raison des craintes de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Dans l'avenir, les perspectives d'hémoglobine artificielle et

de facteurs de croissance plaquettaires permettront de redéfinir les indications des produits sanguins labiles.

4. Les échanges plasmatiques

L'EP est une technique d'aphérèse peu sélective qui peut être réalisée par centrifugation ou par filtration permettant l'épuration rapide de substances pathogènes de haut poids moléculaire. Un traitement par des immunosuppresseurs (immunoglobulines intraveineuse) est souvent associé pour réduire l'effet rebond de la substance pathogène. Les substances extraites sont remplacées par les solutions de substitution de façon concomitante et l'utilisation d'un anticoagulant surtout le citrate est nécessaire^[1, 2].

En effet, Les échanges plasmatiques ont été développés dans les années 1960 en utilisant les premiers séparateurs de cellules destinés à la collecte de cellules sanguines chez les donneurs de sang. Par la suite, cette technologie a été appliquée à l'épuration de substances plasmatiques susceptibles d'intervenir dans la physiologie d'un nombre important de maladies en utilisant d'autres technologies de plasmaphérèse beaucoup plus sélectives telles que la filtration en cascade l'immunoadsorption, système d'adsorption chimique, photochimiothérapie extracorporelle.

Les indications sont nombreuses et les complications sont assez rares.

4.1. Les indications

Les EP sont indiqués le plus souvent dans les pathologies neurologiques, hématologique, néphrologiques, les vascularites et les maladies de système, et en endocrinologie^[1, 2, 5, 9, 14, 15, 16, 17].

4.1.1. ***Pathologies neurologiques***

Ce groupe reste la principale indication pour trois pathologies : la polyradiculonévrite aiguë (syndrome de Guillain Barré : SGB), la myasthénie grave (MG) et la polyradiculonévrite chronique (PRNC) avec ou sans immunoglobuline monoclonale malgré les conclusions des différentes études thérapeutiques. L'indication des EP pour la sclérose en plaques a considérablement diminué.

-Le syndrome de Guillain Barré : c'est une affection neurologique rare qui se produit lorsque le système immunitaire d'une personne attaque les nerfs périphériques de son corps. C'est une maladie auto-immune. Le traitement se fait par plasmaphérèse et l'immunoglobuline intraveineuse. Ce traitement est plus efficace chez les patients dont les symptômes sont apparus depuis moins de 2 semaines.

-La myasthénie grave : La myasthénie grave est une maladie auto-immune caractérisée par une faiblesse musculaire, la maladie est induite par des autoanticorps dirigés contre les récepteurs à l'acétylcholine, ou récepteurs cholinergiques, situés sur la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire. Les traitements existants sont les médicaments anticholinestérasiques, la corticothérapie, les immunodépresseurs, les EP...

- la polyradiculonévrite chronique : ou polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est une neuropathie périphérique auto-immune assez rare avec atteinte de la gaine de myéline. C'est une forme proche du

syndrome de Guillain-Barré mais c'est une forme chronique. Différents traitements existent comme les perfusions d'immunoglobulines, les corticoïdes ou les échanges plasmatiques...

4.1.2. Pathologies hématologiques

En hématologie les EP sont principalement indiqués lors du syndrome d'hyperviscosité, de purpuras thrombotiques thrombocytopéniques (PTT) et de syndromes hémolytiques urémiques (SHU). Ces dernières années il a été remarqué une augmentation des indications des EP en hématologie à cause de l'accroissement du nombre de PTT et de SHU.

- Le syndrome d'hyperviscosité : le syndrome d'hyperviscosité est la conséquence clinique de l'augmentation de la viscosité sanguine (résistance d'un fluide à l'écoulement) entraînant une diminution d'oxygénation des tissus et un risque majoré de thromboses. Il peut être dû à une augmentation du nombre d'éléments figurés (polycythémie, leucémie, thrombocythémie) ou des composants plasmatiques (myélome multiple à IgG ou à IgA, macroglobulinémie de Waldenström, cryoglobulinémie, dysfibrinogénémie) du sang, augmentation de l'agrégabilité des hématies, diminution de la déformabilité des hématies, hypothermies. Dans l'hyperviscosité plasmatique symptomatique, il est nécessaire de réaliser un traitement d'urgence par plasmaphérèse.

- PTT : ou maladie de Moschcowitz est une forme grave de microangiopathie thrombotique avec manifestation neurologique mettant en jeu le pronostic vital. Le PTT est lié à un déficit en ADAMTS13 soit congénital, ou bien acquis avec la présence d'un autoanticorps anti-ADAMTS13. Le plasma frais congelé permet l'apport de cette métalloprotéase déficitaire. Les échanges

plasmatiques ont pour rôle essentiel l'apport d'une dose massive de plasma donc de métalloprotéase et également l'épuration des anticorps anti-ADAMTS13.

- SHU : il s'agit d'une affection potentiellement grave, on distingue le SHU post infectieux qui est secondaire dans la plupart des cas à une infection à germes entéropathogènes comme certaines souches d'*Escherichia coli*. Ces microorganismes secrètent des verotoxines entraînant des diarrhées et des lésions endothéliales diffuses dans l'organisme, préférentiellement dans le rein conduisant à une insuffisance rénale. Elle touche principalement l'enfant et c'est la forme la plus fréquente.

Le SHU atypique est la forme la moins fréquente et correspond à une altération de la voie alterne du complément. Plusieurs anomalies ont été identifiées au niveau des protéines de régulation de cette voie impliquant le facteur H, le facteur I, la protéine MCP (membranecofactorprotein), le C3, C4 et la thrombomoduline. Il existe dans certains cas des anticorps anti-facteur H ou I. L'atteinte est essentiellement rénale et peut conduire à une insuffisance rénale chronique terminale.

Le principal traitement reste la perfusion du plasma, les EP permettent un apport de plasma en grande quantité, l'apport des facteurs dont la régulation est altérée mais également d'épurer les substances parfois incriminés.

4.1.3. Vascularites et maladies de système

Les indications pour les vascularites et les maladies de système ont diminué progressivement ces dernières années.

Les principales indications sont les cryoglobulinémies, la périartérite noueuse (PAN) au virus de l'hépatite B, le lupus, la maladie de Wegener et la dermatopolymyosite.

-les cryoglobulinémies : ce sont des maladies causées par la présence de cryoglobulines dans le sang. Ces dernières sont des immunoglobulines ayant la propriété de précipiter dans les petits vaisseaux de façon réversible lorsque la température est inférieure à 37°. Les cryoglobulinémies sont dans 80% des cas associées à l'hépatite C. les EP sont proposés dans les formes sévère avec atteinte d'organe en association avec les corticoïdes, les anticorps monoclonaux et les interférons (en cas d'hépatite C). Les EP sont surtout efficaces en cas de cryoglobulinémies qui se composent essentiellement Ig M.

-La périartérite noueuse : c'est une maladie auto-immune responsable d'une vascularite nécrosante atteignant les artères de petit et moyen calibre. Dans 90 % des cas, les causes de la maladie sont inconnues mais 10 % des périartérites noueuses succèdent à une infection par le virus de l'hépatite B. Les EP sont surtout indiqués en cas de PAN secondaire à une primo-infection par le virus de l'hépatite B en association avec le traitement antiviraux. Trois séances d'EP hebdomadaires sont proposées pendant trois semaines avec une diminution de nombre de séances progressive par la suite.

-Le lupus : Le lupus est une maladie chronique auto-immune, qui survient lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules de l'organisme et les détruit. Il peut toucher de nombreuses parties du corps, dont les articulations, la peau, les reins, le cœur, etc. C'est la raison pour laquelle on parle de lupus disséminé ou « systémique ». Le traitement classique comporte les immunosuppresseurs, cependant les EP peuvent être proposés

en cas de grossesse pour éviter la toxicité des immunosuppresseurs ; de lupus associé à MAP (menace d'accouchement prématuré) ; des formes sévères de lupus résistantes au traitement par les immunosuppresseurs...

-La dermatopolymyosite : Affection caractérisée par des lésions inflammatoires musculaires associées à une éruption cutanée dans 2/3 des cas, touchant plus rarement d'autres viscères (poumon, cœur, rein, tube digestif). Le traitement se fait par EP associé à une corticothérapie, un immunosuppresseur et la kinésithérapie.

4.1.4. Néphrologie

Les principales indications sont : le rejet de greffe rénale, le syndrome de Goodpasture, les glomérulonéphrites et l'insuffisance rénale du myélome^[2, 5, 18].

- Greffe rénale : les EP sont proposés lors des greffes rénales pour épurer les anticorps pouvant conduire à la perte du greffon en cas d'incompatibilité ABO, de sensibilisation HLA, de rejet aigue humoral...

ABO incompatible : la présence d'anticorps anti-A ou B constitue une contre-indication classique à la greffe d'organe. En effet, des protocoles de greffe ABO incompatible associant un traitement pharmacologique (Rituximab, immunoglobulines intraveineuse...) visant à réduire la production des anticorps et leur épuration avec les échanges plasmatiques ont été réalisés avec succès. Après l'induction pharmacologique, les EP sont réalisés les jours précédents la greffe et en postopératoire de la greffe pour maintenir le taux d'anticorps anti-A et/ou B en deçà de 1/8^{ème}. Les EP peuvent être arrêtés deux semaines après la transplantation rénale car

l'augmentation du titre des anticorps anti-A ou B n'a pratiquement plus d'impact sur l'endothélium de l'organe greffé (effet d'accommodation).

Actuellement d'autres techniques d'aphérèses plus spécifiques ont tendance à remplacer les EP.

Désensibilisation HLA : l'immunisation HLA conduit à la formation d'anticorps dirigés contre le greffon, appelé DSA (*donorspecificantibodies*). Les EP ont été proposés pour épurer ces anticorps HLA afin de permettre la négativation du *cross-match*. Un traitement pharmacologique immunosuppresseur (immunoglobulines intraveineuses, Rituximab et le Bortezomib) doit y être associé au préalable pour limiter la resynthèse des anticorps entre les séances EP. Plusieurs séances d'EP sont nécessaires pour parvenir à cette désensibilisation HLA, ce qui conduit à proposer ces protocoles préférentiellement pour des greffes avec donneurs vivants.

Traitement du rejet aigu humoral : les greffes à risque immunologique avec présence de DSA expose à un rejet aigu humoral. Le diagnostic doit être porté au plus vite afin de débiter l'association d'un traitement immunosuppresseur complémentaire et d'EP, à la fois pour diminuer la synthèse d'anticorps HLA et assurer leur élimination. Le protocole dit « Marrakech » est l'association de cinq EP, suivie d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses. Les immunoglobulines intraveineuses sont également proposées entre les séances d'EP pour limiter l'effet rebond. Ce protocole permet d'améliorer la survie des greffons rénaux de l'ordre de 90%. Le nombre d'échange plasmatique peut également être en fonction du taux du DSA, lui-même fortement corrélé au risque de rejet.

-le syndrome de Goodpasture : on l'appelle aussi maladie des anticorps anti membrane basale glomérulaire et atteint exclusivement les reins et les poumons, il est dû à un anticorps pathogène clairement identifié appelé

anticorps anti membrane basale glomérulaire. Ces anticorps se fixent sur la membrane basale glomérulaire et sur celle de l'alvéole pulmonaire, cela peut conduire à un syndrome pneumorénal avec insuffisance rénale aigue et hémorragie intra alvéolaire.

Le nombre d'EP nécessaires pour le traitement d'un syndrome de goodpasture est de 14 séances pendant deux semaines dans les formes sévères, et au-delà si nécessaire en fonction de la persistance d'un taux d'anticorps circulants élevé.

-Glomérulonéphrite : elle est dite « rapidement progressive » et regroupe essentiellement deux maladies auto-immunes distinctes : la polyangéite microscopique et la polyangéite granulomateuse. La GNRP est associée à la présence des anticorps anticytoplasmique des polynucléaires neutrophiles. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aigue rapidement progressive et des manifestations extra-rénales peuvent être associées (atteinte pulmonaire avec hémoptysies ou une atteinte digestive avec hémorragies).

- l'insuffisance rénale du myélome : lors des tubulopathiesmyélomateuses responsables d'une insuffisance rénale aigue, les EP ont été proposés en association avec la chimiothérapie pour réduire la concentration et la production des chaines légères circulantes et doublement toxiques pour le rein. Les EP sont proposés pour les patients ayant une concentration plasmatique de chaines légères circulantes importantes avec une insuffisance rénale avancée. Une série de 10 à 12 EP traitant 1 à 1,5 fois le volume plasmatique sur une période de deux à trois semaines est proposée.

4.1.5. Endocrinologie

L'hypercholestérolémie familiale représente la principale indication avec une activité croissante de l'activité d'hémaphérèse ces dernières années.

4.1.6. Autres indications :

Elles sont variées et de faible fréquence (dermatologie, pathologie digestive), ou n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité (intoxications médicamenteuses ou non médicamenteuses etc.).

4.2. Les complications

La mortalité liée directement aux EP est extrêmement faible. Cette mortalité est due principalement aux réactions anaphylactoïdes rencontrées avec la perfusion de plasma viro-inactivé, à type de vasoplégie, œdème laryngé ou d'œdème aigu pulmonaire lésionnel. L'état du patient et la sévérité de sa pathologie sont des données très importantes qu'il faut prendre en considération avant la mise en route des EP^[1, 2, 5].

On distingue des complications immédiates qui sont en forte diminution en raison de l'amélioration des techniques :

- Les complications liées à la mise en route d'une circulation extracorporelle (hématome au point de ponction, coagulation du circuit, hypocalcémie secondaire au citrate)
- Des réactions d'intolérances aux produits de substitutions (anaphylaxie, collapsus...)

- Les hypotensions : elles sont rares et sont liées dans la plupart des cas à une mauvaise adéquation entre l'extraction plasmatique et la compensation ou bien à une vasoplégie anaphylactique ou septique. Si cette hypotension ne se corrige pas rapidement après la perfusion de macromolécule, la séance doit être interrompue.

Les complications tardives : elles sont liées à la déplétion répétée de facteurs plasmatiques, tels que les facteurs de la coagulation, les immunoglobulines. Le risque infectieux lors d'une transfusion de plasma viro-attenué est faible mais pas nul, notamment en ce qui concerne les agents infectieux émergents potentiels. La prescription du plasma doit ainsi être restreinte aux seules indications retenues.

5. les LDL aphérèses

La LDL aphérèse est une technique sélective d'épuration extracorporelle permettant l'extraction des particules athérogènes de LDL cholestérol (LDL-C) sur sang total ou sur plasma sans substitut.

La LDL aphérèse est indiquée chez les patients atteints d'hyperlipidémies sévères. On distingue^[2, 19, 20, 21] :

L'hypercholestérolémie familiale homozygote : c'est une maladie génétique rare (1 naissance sur 1 million). Ces patients ont des valeurs de LDL-C fréquemment supérieures à 6 g/l. L'hypercholestérolémie familiale homozygote, se révèle le plus souvent dans la première enfance par des xanthomes cutanés et elle est due à une mutation sur le gène du récepteur des LDL qui entrave son activité de liaison aux LDL. Les deux parents sont hypercholestérolémiques et si les deux parents transmettent chacun la même mutation sur le gène, les enfants atteints sont de vrais homozygotes (il

y a généralement consanguinité parentale). Si la mutation présente sur chaque allèle est différente, les enfants sont des doubles hétérozygotes. Elle est caractérisée par des problèmes d'athérosclérose et de redoutables complications cardiovasculaires ischémiques qui sont un peu variables selon le type de mutation du récepteur, et c'est la mesure de l'activité de liaison aux LDL qui renseigne sur la sévérité de la forme clinique. On distingue les homozygotes récepteurs négatifs qui n'ont pratiquement pas d'activité de liaison aux LDL (inférieure à 5% de la normale) et les récepteurs défectifs qui ont une activité faible comprise entre 5% et 40% de la valeur normale.

L'hypercholestérolémie hétérozygote (1 naissance sur 500). Ces patients ont des valeurs de LDL-C fréquemment supérieures à 3 g/l et sont porteurs d'une mutation du récepteur sur un seul allèle ont une activité de 50% de la normale.

La LDL aphérèse doit toujours être associée à un régime alimentaire adapté et au traitement médicamenteux maximal supporté. Elle est prescrite généralement après échec ou insuffisance du traitement médicamenteux et diététique mais doit être prescrite le plus précocement possible, aux patients homozygotes en prévention primaire ou secondaire de la maladie athéromateuse et aux patients hétérozygotes à haut risque, lorsque les valeurs de LDL-C sous régime bien conduit et traitement hypolipémies maximal toléré sont supérieures à 3 g/l en prévention primaire ou supérieures à 2 g/l en prévention secondaire.

Un contrôle du capital veineux est nécessaire, les patients doit avoir un bon réseau veineux périphérique. Le cas échéant, on peut discuter la pose d'une fistule artério-veineuse ou, lorsque les conditions anatomiques ne le permettent pas, la pose d'un shunt. Pour certaines techniques libératrices de bradykinines (adsorption par affinité), les traitements par IEC sont contre-

indiqués. En cas d'impossibilité d'arrêt total, ce traitement doit être suspendu au moins 24 heures avant la séance.

Les séances durent de 2 à 3 heures, pour 1,5 masse sanguine traitée. Le débit varie selon la qualité des veines, la technique d'aphérèse utilisée et la tolérance du patient. L'anticoagulation des circuits est assurée par de l'héparine ou du citrate ou les deux selon la technique utilisée.

La surveillance de cette thérapeutique comporte comme beaucoup de traitements par aphaérèse, le dépistage et la prévention de carence vitaminique (folates, B12, tocophénol) de l'hémolyse, de la vaccination contre l'hépatite B etc. La surveillance de la maladie métabolique est surtout biologique : il faut obtenir un abaissement moyen du LDL cholestérol (approximativement apprécié par les moyennes arithmétiques des LDL cholestérol avant et après les séances) au-dessous de 200 mg dl⁻¹ en prévention primaire, une épargne (la meilleure possible) des HDL, et une élimination de 50% de la surcharge en Lp a. Cette évolution biologique rythme la fréquence des séances : généralement tous les quinze jours chez les homozygotes, avec possibilité de rapprocher les séances à tous les dix jours chez les patients les plus sévères (LDL C autour de 1000 mg dl⁻¹ et profusion des dépôts extravasculaires de cholestérol) ou de les espacer toutes les trois semaines (récepteurs défectifs avec réponse partielle aux traitements médicamenteux). Une surveillance vasculaire annuelle est prévue pour les explorations non invasives et au bout de deux ans pour la répétition de la coronarographie.

Les techniques de LDL aphaérèse décrites dans le monde sont nombreuses, les plus utilisées sont : le système DALI® (Direct Adsorption of Lipoproteins) sur sang total de Fresenius, système Kaneka sur sang total (Liposorber D

75) ou sur plasma (LA 15 ou LA 40) et double filtration en cascade sur plasma^[2, 21].

Les lipoprotéines peuvent être épurées de plusieurs façons : par adsorption d'affinité (électrostatique ou immunologique), par filtration ou par précipitation.

En dehors de la technique par double filtration en cascade dont l'efficacité mais aussi le coût sont moindre, il existe peu de différences entre les systèmes. Le choix de la technique de traitement dépend d'abord de l'équipement du centre, de certains paramètres liés au malade comme la volémie, l'existence d'allergie, le traitement par IEC doit être également pris en compte^[2, 18, 20, 22, 23, 24].

CHAPITRE 5 : PRELEVEMENT DES GRANULEUX

PRELEVEMENT DE GRANULEUX

La leucaphérèse permet de transfuser des globules blancs prélevés chez une personne en bonne santé à des receveurs ayant un déficit en globules blancs et une infection grave. Elle est également pratiquée, en association avec la chimiothérapie, pour supprimer les cellules excédentaires chez des malades atteints de leucémie avec hyperleucocytose (surproduction de globules blancs).

Le prélèvement et la transfusion de granulocytes d'aphérèse sont en nette diminution au fil des années, cela s'explique par l'utilisation de traitements antibiotiques et antifongiques mieux adaptés et à l'incertitude quant à l'efficacité des transfusions de CGA en particulier du fait du faible contenu en granulocytes des prélèvements^[25].

Même s'ils sont rares, ces procédés sont indispensables chez les patients en aplasie, à distance de la sortie d'aplasie et présentant un problème infectieux majeur résistant à une antibiothérapie adaptée.

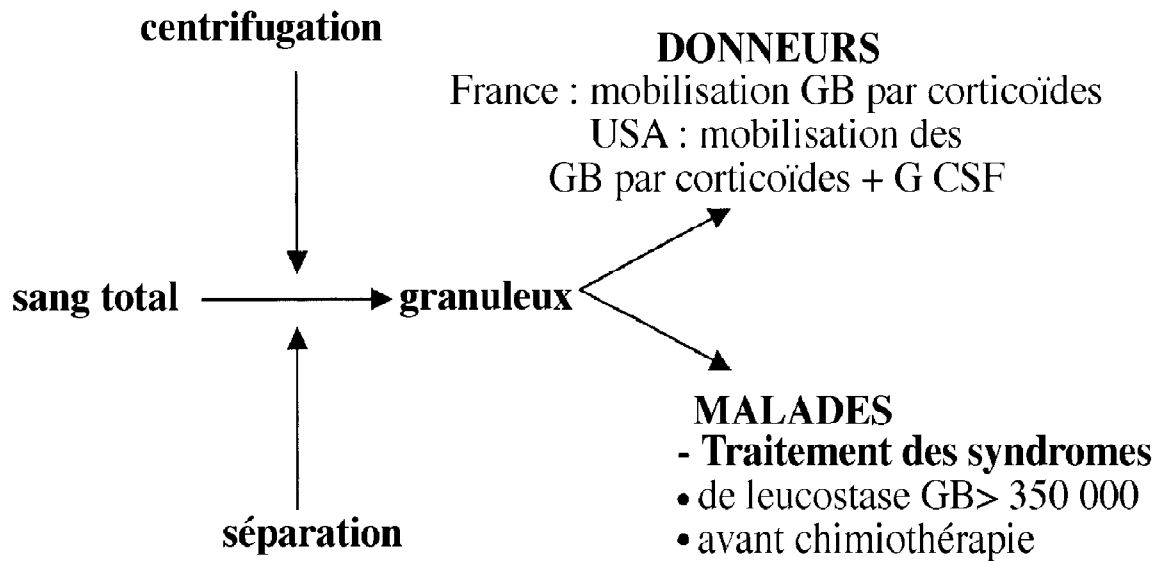


Figure 14. Processus du prélèvement des granuleux^[2].

GB : globules blancs ; USA : United States of America

1. Le don des granuleux

Les prélèvements de granulocytes par aphérèse sont effectués chez les sujets âgés de 18 à 50 ans jusqu'au jour de leur 51^{ème} anniversaire exclu.

La fréquence des prélèvements ne dépasse pas 2 par an et l'intervalle entre 2 dons est de 8 semaines au minimum. En cas de nécessité thérapeutique motivée par des contraintes de compatibilité, cette fréquence maximale peut être portée à 4 fois par an et l'intervalle entre 2 dons peut être réduit en cas de besoin.

Le volume maximal recueilli lors d'un prélèvement de granulocytes par aphérèse est de 500 ml. Le volume d'agent de sédimentation injecté par

séance n'excède pas 1L. La durée totale du prélèvement n'excède pas 180 mn.

Le donneur doit disposer de deux voies d'abord correctes et dont le bilan d'hémostase est normal (TP, TCA, numération de plaquettes). Ces examens sont refaits le jour du don. Sur les numérations antérieures, le nombre de leurs leucocytes est supérieur à $5 \times 10^9/L$.

Le rendement en terme de recueil de granuleux est faible, ainsi pour avoir un rendement supérieur, on réalise une mobilisation des granuleux par stimulation avec des corticoïdes et/ou par facteur de croissance hématopoïétique G-CSF.

Le CGA est gardé à 20 °C et sa transfusion doit être terminée moins de 12 heures après la fin du don^[2, 25].

Un entretien médical est effectué la veille ou dans les quelques jours précédant le don : outre les données habituelles, il faut rechercher les contre-indications particulières au don de CGA :

- liées aux corticoïdes : infection, maladie digestive, diabète, antécédents de tuberculose, psoriasis, contraception par stérilet ;
- liées à l'anticoagulation par l'héparine : les menstruations en cours, tout syndrome hémorragique ;
- liées aux macromolécules : les allergies : asthme, urticaire, eczéma chronique, allergie médicamenteuse ou alimentaire. Les allergies modérées : rhume des foins, allergie de contact ne constituent pas une contre-indication.

Le donneur est informé de façon précise des modalités de la stimulation, de l'anticoagulation et du prélèvement. Il est prévenu des effets secondaires des médicaments utilisées. Il signe un formulaire de consentement.

La prescription de corticoïdes et les comprimés lui sont remis. Le jour du don, le donneur est réinterrogé pour éliminer tout risque récent.

On distingue deux types de patients^[25] :

- les patients en aplasie le plus souvent après une chimiothérapie et/ou une greffe de moelle et qui, en dépit d'un traitement anti-infectieux adapté, présentent :
 - une cellulite cutanée ou muqueuse (périnéale, pharyngée, etc.) qui s'étend rapidement ;
 - un syndrome infectieux intra-abdominal (entérocolite nécrosante, péritonite, etc.) ;
 - une aspergillose viscérale (pulmonaire, hépatique, cérébrale, etc.) résistante à un traitement antifongique bien conduit pendant au moins cinq jours ;
 - une candidose systémique avec hémocultures positives et/ou localisation viscérale ;
 - ou toute autre infection dont la nature bactériologique est certaine ou probable et qui met en jeu le pronostic vital.
- les patients porteurs d'une granulomatose septique et atteints d'une infection chronique qui est le plus souvent une aspergillose viscérale grave malgré un traitement antimycotique bien conduit.

Il est indispensable que l'équipe du site transfusionnel et les cliniciens discutent conjointement de l'ensemble des critères de la prescription. Il est nécessaire de connaître :

- l'étiologie de la maladie, la gravité de celle-ci et les chances de survie à moyen terme ;
- la nature de l'infection, son siège et sa gravité pour en estimer les risques vitaux ;
- le traitement anti-infectieux mis en place ;
- la durée prévisible du traitement transfusionnel par CGA ;
- l'âge et le poids du malade.

Munis de tous ces éléments, il est possible de discuter du bien-fondé réel de la demande et du bénéfice attendu pour le malade.

Le groupe ABO, Rhésus, Kell sont indispensables pour la recherche de donneurs compatibles. La recherche d'anticorps anti-HLA ou d'anticorps antigranuleux chez le patient est utile pour avoir un état de l'immunisation éventuelle avant le début du traitement transfusionnel. Une sélection des donneurs compatibles sur ces critères est quasi impossible à mettre en œuvre.

Les malades en aplasie et séronégatifs pour le cytomégalovirus (CMV) sont, dans toute la mesure du possible, transfusés avec des CGA CMV négatifs^[2, 25].

2. La leucaphérèse thérapeutiques

C'est une procédure également rare. Il s'agit d'éliminer les granuleux quand le taux est supérieur à 300 000 avec symptômes neurologiques et pulmonaires lors d'induction du traitement de leucémie aiguë myéloblastique.

Le but est d'éviter une leucostase pulmonaire ou cérébrale induite par l'excès de globules blancs, et de réduire les risques de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) lors de la lyse cellulaire provoquée par la chimiothérapie^[2, 9, 25, 26].

*CHAPITRE 6 : PRELEVEMENT DES
CELLULES SOUCHES
HEMATOPOIETIQUES*

PRELEVEMENT DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a pour objectif la réalisation d'une greffe. Les greffes de cellules souches peuvent être faites à partir de la moelle osseuse d'un donneur compatible (allogreffe de moelle), des cellules souches périphériques d'un donneur compatible (allogreffe de CSP), de sang de cordon d'un nouveau-né compatible (greffe de sang de cordon) ou à partir des propres cellules souches du patient prélevées dans la moelle osseuse (autogreffe de moelle osseuse) ou dans le sang périphérique (greffe de cellules souches périphériques)^[27, 28, 29].

Le prélèvement des cellules souches périphériques se fait par cytaphérèse. Les CSH du sang se trouvent dans la fraction mononucléée des leucocytes et peuvent être prélevées à l'aide de séparateurs de cellules à flux continu qui sont utilisés en routine dans les établissements de transfusion sanguine pour le prélèvement de plaquettes et de granuleux chez des donneurs. Toutes les tubulures reliées au patient sont à usage unique^[2, 27, 28, 29].

L'utilisation de ces techniques d'aphérèse nécessite deux bons accès vasculaires mais ne présente, en règle générale, aucune difficulté technique particulière chez l'adulte.

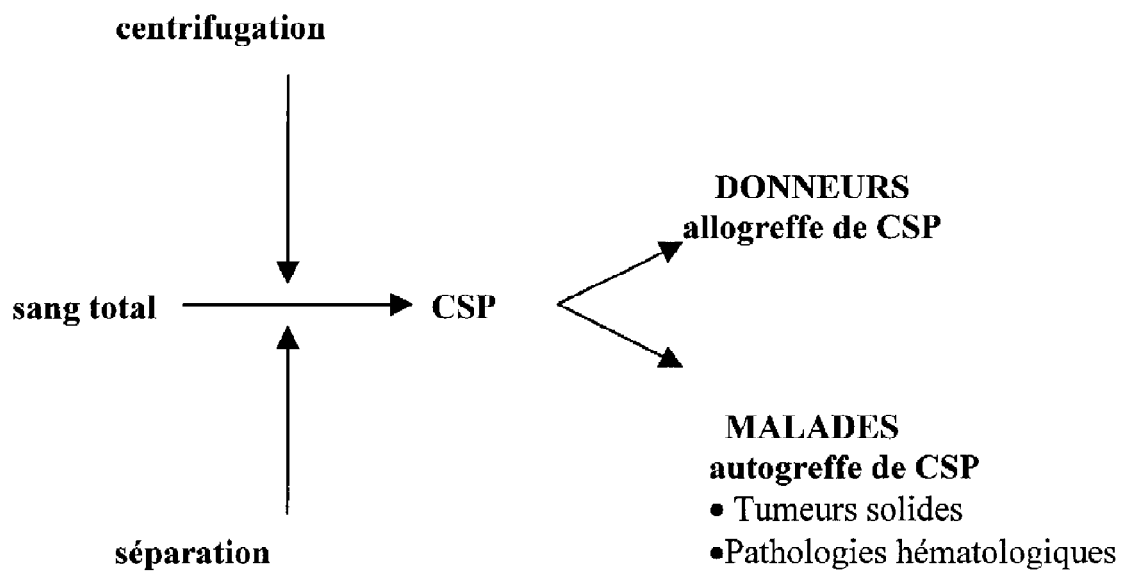


Figure 15 : Processus de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques périphériques^[2].

Les greffons de CSH de sang périphérique sont souvent plus riches en progéniteurs que les greffons médullaires, mais leur composition est différente (cellules plus avancées dans la maturation) et ils sont en particulier plus contaminés en lymphocytes matures, ce qui peut avoir des conséquences en situation allogénique^[29].

1. Le système hématopoïétique

C'est l'ensemble des organes qui président à la formation des éléments figurés du sang: les globules rouges, les globules blancs, les plaquettes.

Il s'agit^[2]:

- de la moelle osseuse rouge (os longs et os plats) pour les globules rouges, les globules blancs polynucléaires et les plaquettes;
- les ganglions lymphatiques, la rate, les plaques lymphoïdes, les amygdales, les plaques de Peyer intestinales, la moelle osseuse, le thymus, l'appendice, le derme et le chorion des muqueuses pour les globules blancs lymphocytes;
- le tissu réticulo-endothélial pour les monocytes.

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes lignées sanguines et il se situe chez l'homme dans la moelle osseuse.

L'hématopoïèse comporte 4 compartiments:

- Cellules souches multipotentes (Stem Cells)
- Progéniteurs
- Précurseurs
- Cellules matures

Ce système est quantitativement très important et assure la production d'environ 10^{13} cellules par jour. Cela nécessite de grandes capacités de prolifération et de différenciation des cellules engagées dans les différentes lignées mais également la présence dans la moelle osseuse d'une population cellulaire capable de se maintenir en nombre constant, ce sont les CSH^[2, 29].

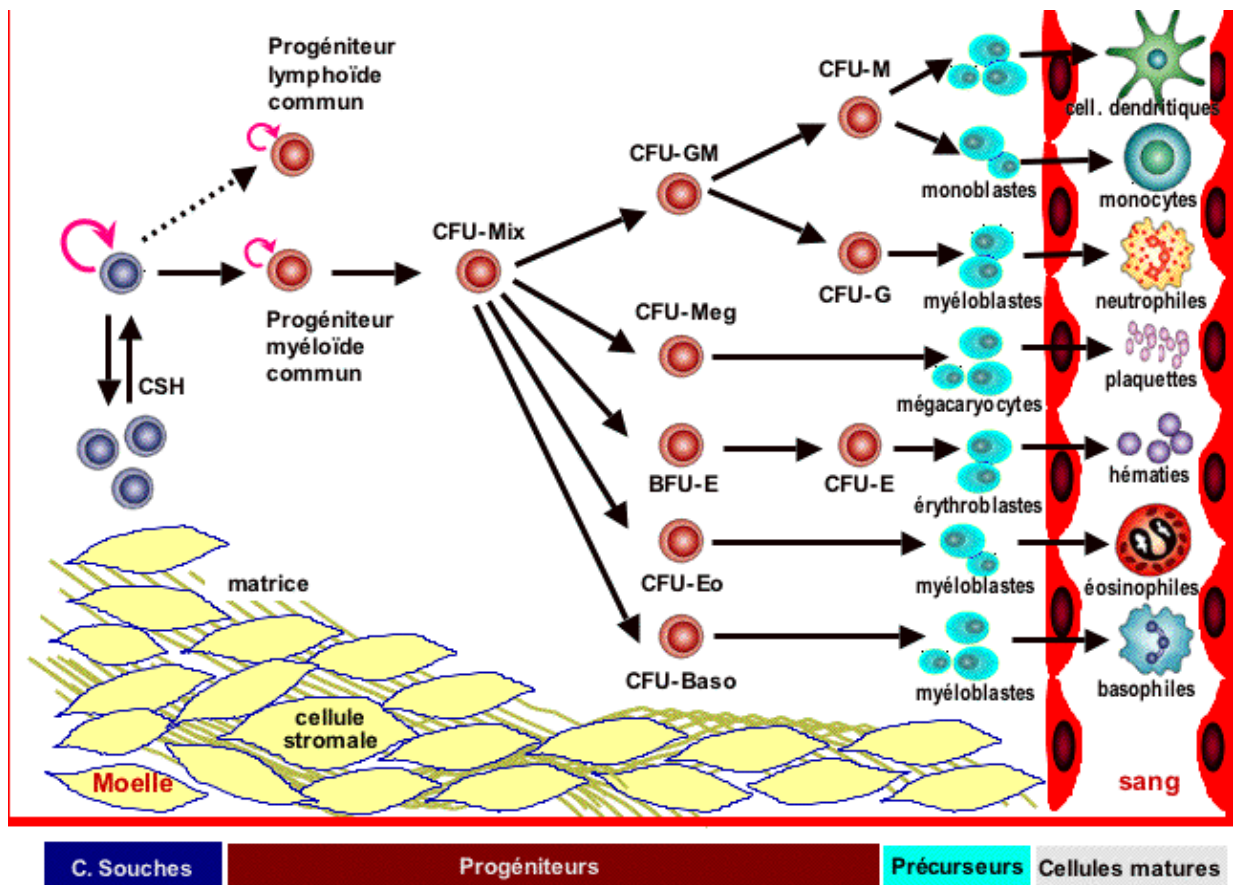


Figure 16 : L'hématopoïèse^[30].

Les cellules souches hématopoïétiques est une population de cellules qui n'est pas identifiable morphologiquement, se définit par un certain nombre de caractéristiques fonctionnelles qui sont :

- Le caractère pluripotent, c'est-à-dire la capacité de se différencier vers l'ensemble des lignées hématopoïétiques (myéloïdes, érythroblastiques, mégacaryocytaire et lymphoïdes).

- La capacité d'autorenouvellement, permettant, à partir d'un stock limité de cellules, d'assurer l'hématopoïèse d'un individu pendant toute sa vie.
- La transplantabilité, c'est-à-dire la propriété de reconstituer à long terme, l'ensemble du système hématopoïétique d'un individu à qui on greffe ces cellules.

Les progéniteurs : ils proviennent de la différenciation irréversible des CSH et ne sont pas reconnaissables morphologiquement dans le myélogramme. Cellules engagées dans une ou plusieurs voies de différenciation avec une capacité d'autorenouvellement réduites.

Selon les caractéristiques en culture in vitro sur milieu semi solide, il existe des colonies BurstForming Unit (BFU) puis ColonyForming Unit (CFU).

On distingue ainsi des CFU-GEM, progéniteurs de colonies granulocyto-macrophagiques ; des CFU-G pour les granuleux ; des CFU-M pour les monocytes macrophages ; des CFU-eo pour les éosinophiles ; des CFU-mast pour les basophiles et les mastocytes ; des BFU-E (*burst-forming unit erythroid*) et des CFU-E pour les érythroblastes, les premières étant plus précoces que les secondes, et de la même façon, des BFU-MK et des CFU-MK pour les mégacaryocytes.

La technique des cultures à long terme sur milieu liquide permet de définir les LTC-IC (*long term culture initiating cells*), cellules probablement les plus primitives parmi celles mises en évidence chez l'homme in vitro. En présence d'un stroma allogénique, ces cellules produisent des progéniteurs clonogéniques à partir de la 4^{ème} ou 5^{ème} semaine de culture, progéniteurs qui sont ensuite reclés en milieu semi-solide pour donner lieu à des colonies de tout type. Cette technique n'est pas applicable en routine, notamment dans le contexte de transplantation.

Les précurseurs sont des cellules morphologiquement reconnaissables engagées vers l'une ou l'autre des lignées hématopoïétiques. Ce sont des cellules en cour de maturation avant le passage dans la circulation sanguine, ces cellules ont perdus toute capacité d'auto renouvellement.

Les cellules matures et fonctionnelles vont passer dans le sang : les hématies, les plaquettes les PNN, monocyte, PNEo, PNB.

L'existence de marqueurs de surface spécifiques des cellules hématopoïétiques les plus primitives est d'une importance pratique capitale car elle offre la possibilité de se passer des cultures, fastidieuses et aux résultats tardifs, et de purifier ces cellules dans un échantillon médullaire par les méthodes de tri immunologique.

La régulation de l'hématopoïèse : elle est assurée pour l'essentiel par des facteurs de croissance qui sont des glycoprotéines actives à très faibles concentrations et dont la plupart appartient à la famille des cytokines, ils sont produits par différentes types de cellules. Il existe un grand nombre de facteurs de croissance agissant sur les lignées myéloïdes. En réalité, les FCH sont à la fois synergiques et redondants, ce qui permet une régulation extrêmement fine et explique aussi la complexité de la description de leurs actions et interactions^[2, 30].

On distingue des facteurs de régulation positive et des facteurs de régulation négative.

Les facteurs de régulation positive : il s'agit de CSF (colonystimulating factor) : IL3, IL5, IL7, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, érythropoïétine (EPO),

thrombopoïétine (TPO) et des Facteurs synergiques : IL1, IL6, IL9, IL11, IL12, SCF (stem cell factor)...

Les facteurs de régulation négative : La régulation négative reste mal connue, parmi les facteurs on distingue : TGF β (transforming growth factor β), TNF α (tumor necrosis factor α), MIP 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α), IFN γ (Interféron γ), les cytokines inflammatoires diminuent la synthèse rénale de l'EPO...

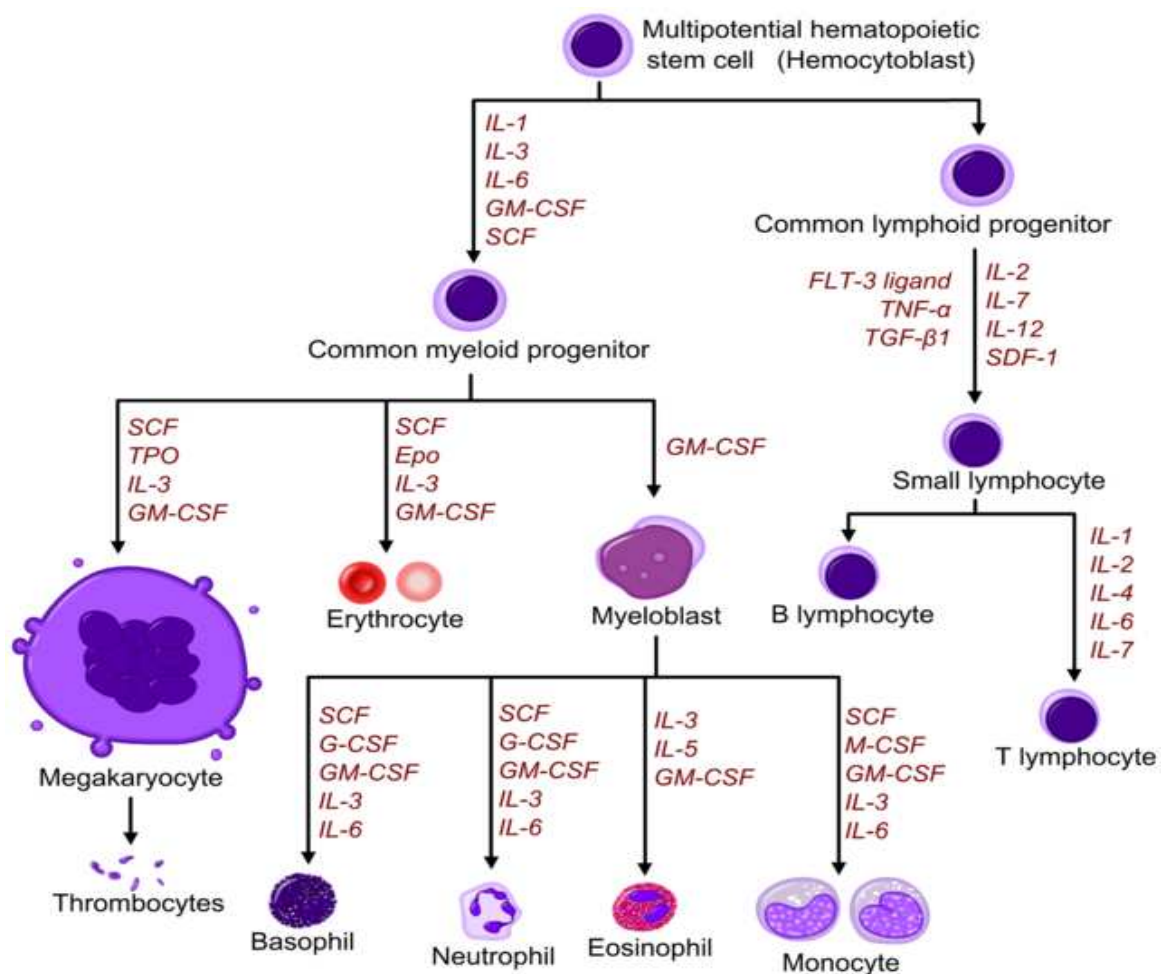


Figure 17: Facteurs de croissance hématopoïétiques [30].

Les facteurs de croissance hématopoïétique ont plusieurs effets biologiques :

- Survie et prolifération du progéniteur hématopoïétique en raccourcissant la phase G1 et en favorisant la transition de la phase S du cycle cellulaire.
- Ils agissent également au niveau des cellules matures en stimulant leurs fonctions et en prolongeant leur survie par inhibition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée.
- Au niveau des cellules matures du sang, les FC sont capables de modifier l'expression de certains gènes ou d'activer certaines fonctions, par exemple, le G-CSF agit sur la production de myéloperoxydase, de phosphatases alcalines ou de superoxydes des polynucléaires, ce qui augmente les capacités fonctionnelles de phagocytose des polynucléaires.

Pour une hématopoïèse régulée et correcte, le micro-environnement médullaire (les cellules du tissu de soutien médullaire et la matrice protéique) ainsi que les oligoéléments et les vitamines jouent un rôle très important.

2. Les autogreffes des cellules souches périphériques

Les autogreffes sont faites le plus souvent dans le cadre de protocoles thérapeutiques ce qui permet de connaître l'efficacité du traitement. Ils ont pour but la reconstitution de l'hématopoïèse. Le taux de réussite de ce type de greffe est maximal, étant donné que le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du donneur et du receveur est le même. Aucune réaction immunitaire n'est déclenchée.

Chez les patients soumis à une chimiothérapie intensive, on observe, lors de la période de régénération médullaire, une recirculation sanguine très importante des CSH. Cette recirculation est transitoire, contemporaine de la sortie d'aplasie et d'amplitude très variable suivant les individus, les pathologies et surtout les traitements antérieurs subis par les patients. Ainsi chez un patient, les cellules souches hématopoïétiques périphériques peuvent être prélevées par cytophérèses soit en sorties d'aplasies de chimiothérapie profitant de la stimulation de la moelle osseuse renforcée par la prescription de facteurs de croissance (G-CSF) soit à l'état basal par la prescription de facteurs de croissance seuls (G-CSF)[2, 27, 28, 29].

2.1. La mobilisation des CSP par facteurs de croissance

Pour la mobilisation des progéniteurs circulants avant leur recueil par cytophérèse, la méthode la plus utilisée consiste à associer une chimiothérapie brève et un facteur de croissance hématopoïétique, le recueil des progéniteurs ayant lieu au moment de la phase ascendante de récupération de la neutropénie chimio-induite, phase où ils sont particulièrement nombreux dans la circulation sanguine. Chez le patient un dosage de cellules CD34+ dans le sang vérifiera que la cytophérèse peut être débutée.

La posologie optimale de facteur de croissance pour la mobilisation des progéniteurs est, selon les protocoles, de 5 à 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$. Il est en général bien supporté en dehors de douleurs musculaires et osseuses[2, 27, 28, 29].

L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques permet d'obtenir à partir d'une ou deux cytophérèses, voire trois, un greffon suffisant pour une

reconstitution hématopoïétique. Actuellement, le facteur de croissance le plus utilisé en routine est le G-CSF, glycoprotéine recombinante équivalente au *granulocyte stimulating factor* humain.

Un intérêt est porté sur la répartition de la dose quotidienne de G-CSF en deux injections pour améliorer le rendement du recueil. La chronologie optimale du recueil par rapport aux injections est discutée. L'étude approfondie de la cinétique des cellules CD34+ et des différents progéniteurs à J6, toutes les heures jusqu'à 6 h puis 12 h, 18 h et 24 h réalisée chez 6 sujets évaluable, amène à conclure que la diminution des progéniteurs circulants, probablement liée à un phénomène de « margination », est maximale 1 h après l'injection et suivie d'une récupération en 4 à 12 h. Il en résulte que la cytophérèse doit être programmée au moins 6 h après l'injection de facteur de croissance.

2.2. Les critères de prélèvement des CSP et leur conservation

Le prélèvement peut avoir lieu uniquement si :

- le taux de progéniteurs circulants est suffisant, en général $> 20 \cdot 10^6$ CD34 μl^{-1} ,
- aucun problème infectieux n'est en cours,
- le recueil est conforme.

Le matériel de recueil des progéniteurs circulants doit répondre aux spécifications édictées par le comité conjoint d'accréditation de la Société internationale d'hémothérapie et de manipulation des greffons (*International Society of Hematotherapy and Graft Engineering*, ISHAGE) et du Registre

européen de greffe sanguine et médullaire (*European Blood and Marrow Transplantation*).

En règle générale, chaque procédure de cytophérèse permet de traiter deux masses sanguines à raison de 30 à 80 ml min⁻¹. Si la première cytophérèse ne suffit pas à atteindre le seuil fixé, elle doit être répétée autant de jours consécutifs qu'il est nécessaire. Il est exceptionnel que plus de trois cytophérèses soient réalisées sauf dans des protocoles de double ou triple autogreffe.

Dans les conditions habituelles, un volume de 200mL de sang périphérique concentré en cellules souches hématopoïétiques est souvent prélevé. Le nombre de cellules souches hématopoïétiques nécessaires pour réaliser une autogreffe est généralement de 3 à 4×10⁶ CD34+/kg.

Limites : les échecs sont essentiellement liés aux spécificités du patient, au nombre de traitements antérieurement reçus, à l'extension de la radiothérapie, à l'intervalle entre la dernière chimiothérapie et la chimiothérapie de mobilisation. L'âge élevé et l'existence d'une atteinte médullaire peuvent également être des facteurs d'échec.

La conservation des greffons se fait par cryoconservation en attendant leur réutilisation. La technique de congélation doit être très rigoureuse pour préserver la viabilité des progéniteurs.

On ajoute au greffon un milieu cryoprotecteur (leDMSO) pour éviter le choc osmotique des cellules au cours de la congélation. Les cellules sont en général congelées dans un appareil de descente programmée en température, enregistrant les différentes phases de la congélation. La déperdition est faible et les cellules peuvent être conservées en azote liquide (-196 °C) pendant 20 ans. La décongélation des cellules doit également être

effectuée selon des protocoles très stricts. Un certain nombre de laboratoires de thérapie cellulaire procèdent à l'élimination du cryoprotecteur avant réinjection de façon à éviter les accidents secondaires de type allergique^[2, 27, 31].

2.3. Les traitements avec les cellules souches hématopoïétiques autologues

– Les autogreffes sont le plus souvent effectuées dans le cadre de protocoles et ne sont indiquées qu'en complément d'un traitement déjà efficace chez des patients « répondeurs » à la chimiothérapie.

Les cellules souches hématopoïétiques issues du sang circulant constituent plus de 95% des greffons. Elles sont indiquées :

- pour les tumeurs malignes de mauvais pronostic chimiosensibles (ou radiosensibles),
- quand il existe une relation dose-réponse linéaire (effet-dose),
- lorsque la toxicité hématologique des médicaments utilisés est le principal obstacle à l'augmentation des doses,
- en l'absence de toxicité extra-hématologique limitante.

– Le support des cellules souches hématopoïétique : après chimiothérapie intensive non myéloablative, le plus souvent séquentielle. Les cancers du sein représentent plus de la moitié des indications du traitement avec support de cellules souches hématopoïétiques également dans le cadre de protocoles (sein inflammatoire ou en rechute réfractaire). Ceci concerne

aussi les cancers de l'ovaire, les tumeurs germinales et les cancers bronchiques à petites cellules^[2, 29].

3. Les allogreffes

Dans les greffes allogénique, le donneur et le receveur sont deux personnes différentes.

La greffe allogénique est une transplantation du système immuno-hématopoïétique. Les buts de l'allogreffe sont multiples :

- administration d'une chimiothérapie lourde pour consolider le traitement antérieur,
- remplacement du système immuno-hématopoïétique malade par un système sain,
- mise à profit de l'effet greffon contre tumeur,

Actuellement en fonction de l'âge du patient, de sa pathologie et des caractéristiques du donneur, les modalités du conditionnement pré-greffe, du type de greffon prélevé et du suivi post-greffe peuvent être différents.

Le nombre de cellules souches hématopoïétiques nécessaires pour réaliser une allogreffe est généralement de 4 à 8×10^6 CD34+/kg du poids du receveur ^[2, 27, 28, 29, 31, 32].

3.1. L'histocompatibilité

Pour réaliser une allogreffe il faut un donneur, la recherche du donneur est donc une étape indispensable.

Ce donneur peut être :

- soit un donneur anonyme volontaire
- soit un membre de la famille qui a donné son accord pour qu'une étude de son capital génétique soit effectuée (loi de bioéthique).

Le malade doit recevoir des cellules souches ayant les mêmes caractéristiques tissulaires ou antigènes HLA (*humanleucocyte antigen*), antigènes présents sur la membrane des cellules nucléées de tous les tissus de l'organisme.

La découverte, du système HLA a démontré son extrême diversité. Chacun de nous possède 12 antigènes HLA sur chacune de ses cellules nucléées et pour un donneur volontaire pris au hasard, la probabilité moyenne d'être HLA identique à un receveur est de 1/1 000 000. Pour un donneur pris dans la famille (un frère ou une sœur) la probabilité moyenne d'être HLA identique avec le malade est de 30% car ayant reçu les mêmes antigènes parentaux, il faut noter que ce chiffre varie en fonction de la taille de la famille.

En cas de greffe entre un frère et une sœur, on parle de greffe géno-identique ou d'identité génotypique (identité génétique) car ils ont reçu les mêmes chromosomes.

En cas de greffe avec un donneur non apparenté, l'identité n'est pas génétique, mais apparente : elle porte seulement sur les groupes testés. Cette apparence s'appelle phénotype, l'identité correspondante s'appelle identité phénotypique (donneur phéno-identique). Ce n'est pas une situation aussi favorable que l'identité géno-identique, il est fréquent que l'identité ne soit pas aussi complète. La probabilité pour un patient donné de trouver un donneur non apparenté varie considérablement en fonction de son groupe HLA, il existe des groupes très fréquents et d'autres rares, voire uniques. La

compatibilité dans le système HLA est obligatoire afin de limiter les risques de rejet et de GVH^[2].

En cas de greffe entre frère jumeau monozygote, on parle de greffe syngénique. Il existe une identité totale entre donneur et receveur donc pas de risque de rejet et de GVH. Cependant il n'y a pas d'action greffon contre leucémie donc plus de rechute.

Lorsqu'un patient présente une pathologie nécessitant une allogreffe, la marche à suivre peut être ainsi résumée :

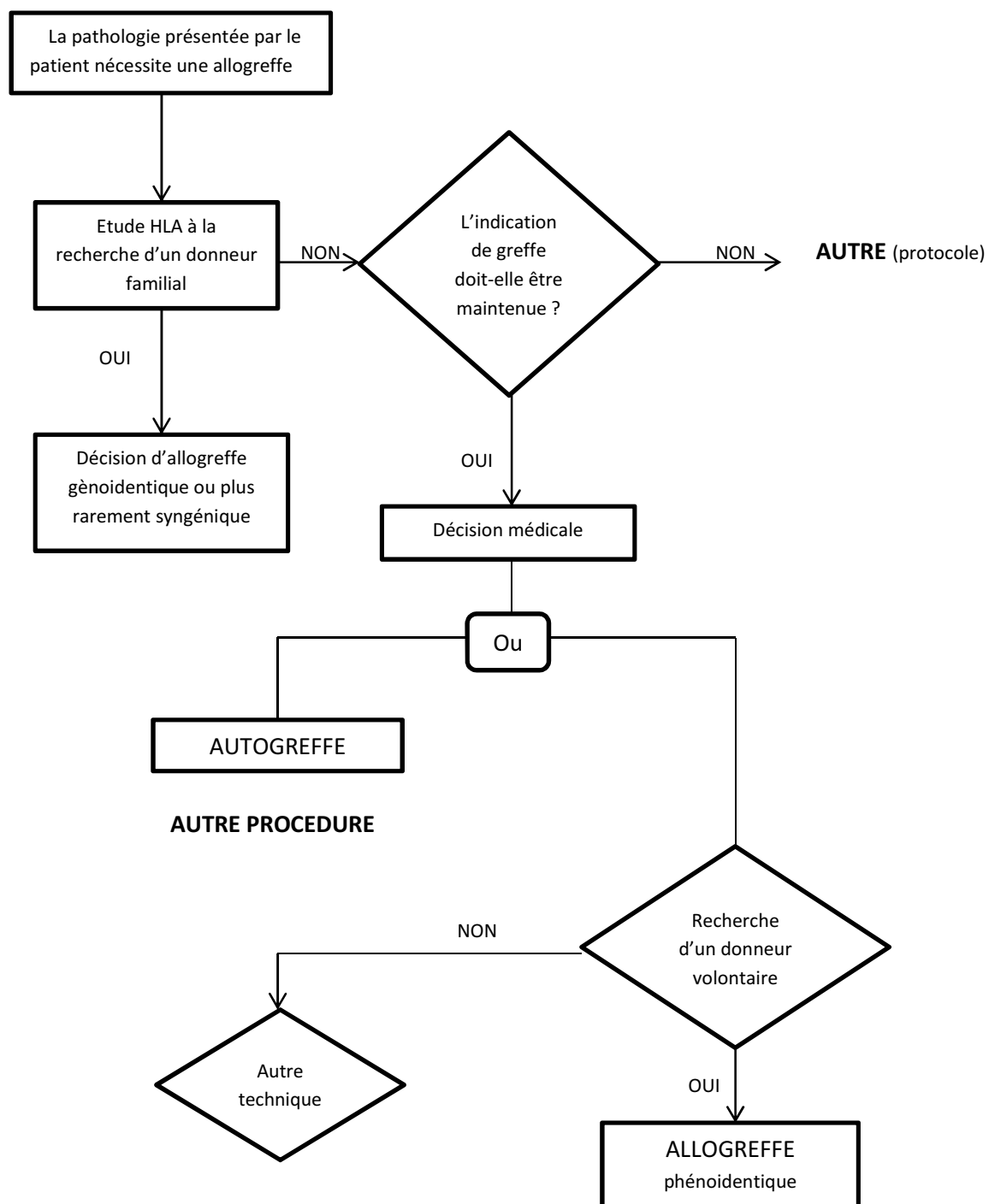


Figure 18. La marche à suivre en cas de pathologie nécessitant une allogreffe^[2].

3.2. Préparation du donneur et du receveur

Le donneur : il doit donner son consentement et doit subir un bilan clinique et biologique complet. Le donneur doit être clairement informé du déroulement du don et des risques encourus.

Si plusieurs donneurs HLA identiques sont trouvés, le choix se fait en fonction de plusieurs critères [2, 28]:

- le sexe : de préférence de même sexe (moins bon résultat donneur féminin pour receveur masculin),
- l'âge : choix du donneur le plus jeune,
- le statut CMV : un statut CMV identique est préférable (un donneur CMV négatif à un receveur CMV positif majore le risque d'infection)
- la sérologie toxoplasmose de préférence identique (le moins favorable est une sérologie négative pour une sérologie positive),
- le groupe sanguin de préférence identique. Ce n'est cependant pas un frein à la greffe (déplasmatisation ou désérythrocytation en cas d'incompatibilité).

Le receveur : doit être en rémission complète de sa pathologie ou en très bonne réponse (exemple : maladie seulement retrouvée en biologie moléculaire). S'il s'agit d'une pathologie maligne évolutive, la greffe sera inefficace. L'allogreffe peut également être indiquée [2, 28]:

- en cas d'aplasie médullaire après échec des autres traitements,
- en cas de maladie génétique impliquant les cellules hématopoïétiques.

Le receveur doit être apte à recevoir une transplantation sur les plans psychique, cardiaque, pulmonaire et rénal.

Avant la greffe, les examens immunohématologiques suivants sont effectués chez le receveur et chez le donneur :

- groupe sanguin ABO et phénotype Rh et Kell ;
- phénotype érythrocytaire étendu ;
- Rai (recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires);
- titrage des anticorps anti-A et/ou anti-B ;
- test de Coombs direct.

3.3. Déroulement de la greffe

La compatibilité entre le patient et le donneur ne peut être parfaite. Il est donc indispensable de préparer l'organisme du malade à accepter le greffon dans les meilleures conditions possibles : c'est le conditionnement qui a pour finalité de favoriser la prise de greffe. Il en existe différents types [2, 28, 30, 32]:

- Le conditionnement myéloablatif : le but de cette préparation à la greffe consiste à détruire la moelle malade par une chimiothérapie, ou une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. Cette moelle délétère sera ensuite remplacée par une moelle saine. Ce traitement est avant tout réservé à de jeunes patients.

- Le conditionnement non-myéloablatif : dans certaines situations, il est proposé une greffe à conditionnement atténué, on dit aussi « à intensité réduite ». Cela implique une préparation moins toxique et un risque moindre de complications. Il s'agit de favoriser la prise de greffe. Afin d'éviter le rejet

du greffon, le traitement va consister dans un premier temps à neutraliser le système immunitaire du patient sans trop s'attaquer directement à sa maladie puis, en second lieu, à utiliser l'effet anti-tumoral et immunologique du greffon (effet GVL : *Graft Versus Leukemia*). Il va s'ensuivre une coexistence des cellules malades du patient avec le greffon du donneur. Puis progressivement, les lymphocytes du greffon vont prendre le dessus et éliminer les cellules délétères du malade.

Ce type de traitement concerne en général les personnes âgées ou ne pouvant pas supporter un conditionnement myéloablatif. Les patients sont dans ce cas installés dans des chambres protégées des infections mais, la plupart du temps, ils ne sont pas isolés en chambre stérile.

La greffe s'effectue par simple perfusion intraveineuse du greffon, les cellules souches iront d'elles-mêmes « faire leur nid » dans la moelle du receveur.

Après la greffe, le patient est suivi car il reste en aplasie totale au moins pendant les 15 premiers jours jusqu'à ce que les cellules souches de la moelle se reproduisent et forment les cellules sanguines. La récupération des neutrophiles précède la récupération des plaquettes. La sortie d'aplasie est différente selon les conditionnements :

- en cas de conditionnement myélo-ablatif à J30, le receveur est 100% donneur,
- en cas de conditionnement non myélo-ablatif, la prise de greffe est plus progressive et suivie par les études de chimérisme post-greffe. Un déficit immunitaire humoral et cellulaire intense et prolongé (6 à 12 mois, voire plus) est observé avec des risques infectieux particuliers.

Il est nécessaire d'effectuer des prélèvements sanguins quotidiens pour suivre l'évolution de la numération et de la formule sanguine.

3.4. Les complications

– La réaction du greffon contre l'hôte GVH (graft versus host) : la réaction du greffon contre l'hôte est liée à l'effet des cellules immunitaires (lymphocytes) contenues dans le greffon contre les organes normaux du patient (notamment la peau, le foie et le tube digestif). Le risque de GVH est plus élevé chez les gens âgés et chez les personnes qui reçoivent des cellules souches d'un donneur non apparenté ou non compatible^[2, 28, 32, 33].

Bien qu'un traitement adapté puisse prévenir ou traiter ces complications, chacune d'elle présente un risque d'évolution défavorable. La GVH peut être aigue ou chronique :

- la GVH aiguë survenant dans les trois mois suivant la greffe. Elle peut varier de légère à très grave. Elle serait liée aux lymphocytes TH1 et serait plus fréquente lorsque le greffon est d'origine médullaire.
 - la GVH chronique survenant après le 100^{ème} jour serait plus fréquente avec les greffons de cellules souches issues du sang circulant. Elle serait due aux lymphocytes TH2. Malgré les nombreux traitements existants, elle peut devenir à elle seule une vraie maladie.
- Les infections bactériennes, fongiques, virales : elles sont liées à l'immunodépression nécessaire à la greffe et peuvent constituer un cercle vicieux lors du traitement de la GVH. Elles sont à l'origine de nombreux décès.
- La non prise hématopoïétique ou rejet secondaire : elle survient plus souvent dans les greffes phéno-identiques ou les greffes de sang de cordon,

plus rarement dans les greffes géno-identiques ou phéno-identiques totalement « matchés » (10/10). Dans les cas où il existe un risque, la moelle du patient est prélevée et congelée avant la greffe si le donneur ne peut être prélevé à nouveau.

– Les rechutes : elles peuvent intervenir même lorsque les indications de greffe ont été bien posées en raison de facteurs de gravité de la pathologie en cause (ex : certaines anomalies chromosomiques associées aux leucémies). Elles surviennent plus fréquemment chez des patients n'ayant pas eu de réaction du greffon contre l'hôte et survenaient très fréquemment lors de greffes T déplétées (c'est-à-dire lorsque les lymphocytes T avaient été enlevés du greffon). Le traitement du patient par des lymphocytes du donneur peut dans certains cas (en particulier dans la leucémie myéloïde chronique) entraîner une disparition des cellules tumorales et une seconde rémission.

CHAPITRE 7 : PRELEVEMENT DES LYMPHOCYTES

PRELEVEMENT DE LYMPHOCYTES

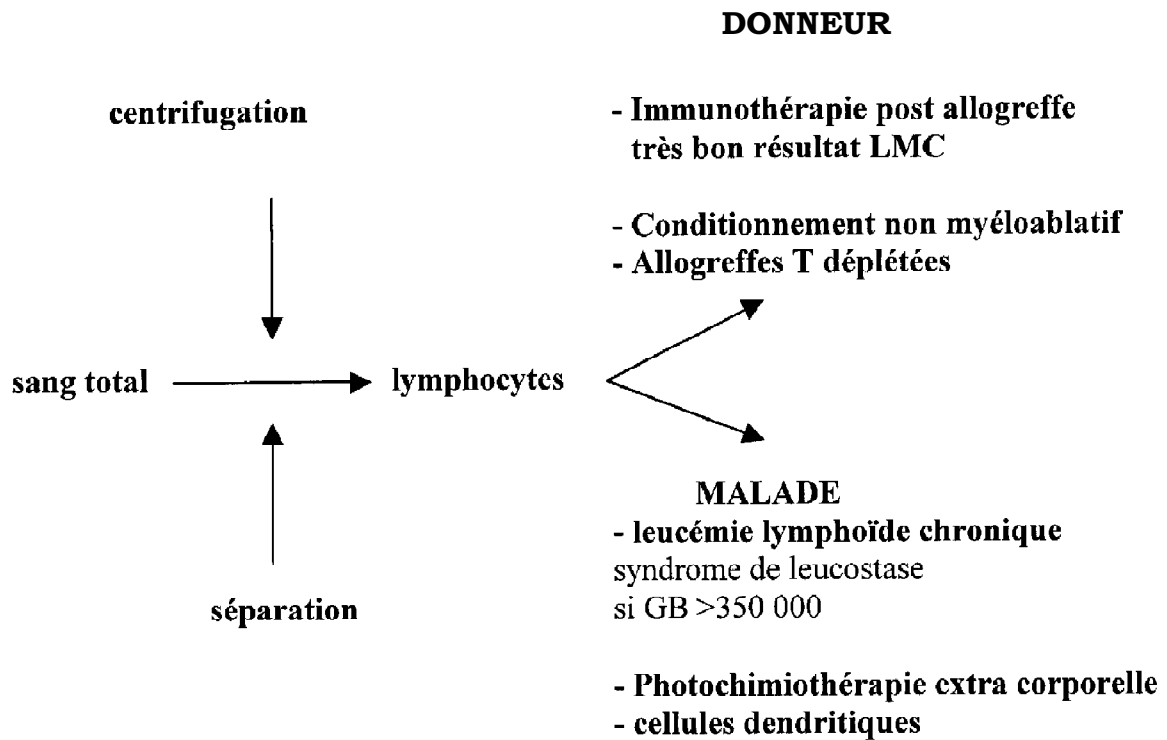


Figure 19. Processus du prélèvement des lymphocytes^[2].
LMC : leucémie myéloïde chronique

1. Immunothérapie post allogreffe

Le but de l'immunothérapie post allogreffe est de prévenir ou traiter les rechutes des hémopathies malignes après allogreffe de CSH par transfusion des lymphocytes du donneur.

L'effet anti-leucémique des lymphocytes T a été évoqué dès 1956 dans des modèles murins, puis en 1965 par l'équipe du professeur Mathé dans le cadre des transplantations chez l'homme. Ensuite, l'équipe de Seattle apporta la preuve d'un tel effet en montrant que la probabilité de rechute était plus faible chez les patients qui développent une GVH (graft versus host), aiguë ou chronique, que chez les patients qui n'en présentent pas. Cet effet allogénique a été montré en comparant les taux de rechute des receveurs de greffes syngéniques (jumeaux) et allogéniques : il y a davantage de rechutes chez les jumeaux. Il existe une très forte association entre le risque de rechute et la déplétion T^[2, 5].

Une étude réalisée par KLOB chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) qui avaient rechuté après la greffe, a démontré que l'injection de lymphocytes du donneur permet une rémission complète de la leucémie avec disparition du chromosome Philadelphie.

Comme pour toute réponse immunitaire, le déroulement de la réponse allogénique post-greffe va dépendre des paramètres suivants :

- le contexte (type de conditionnement),
- des critères qualitatifs (différences antigéniques entre donneur et receveur),
- des critères quantitatifs (le nombre de lymphocytes T injectés),
- de critères chronologiques (le moment de la réinjection).

La quasi-totalité des cellules de l'organisme porte des molécules HLA de classe I; seule une toute petite population d'entre elles porte des molécules HLA de classe II, ce qui est le cas de la majorité des cellules leucémiques, excepté les lymphomes T. Peu après la greffe, il reste des cellules immunocompétentes du receveur, alors que 9 mois après, elles ont été

remplacées par celles d'une nouvelle hématopoïèse. Si on injecte des lymphocytes T du donneur quelques mois après la greffe, ils vont rencontrer soit des cellules de classe II autologues et saines, soit des cellules de classe II allogéniques et malades. L'effet des lymphocytes T n'est donc pas amplifié comme après la greffe et est dirigé préférentiellement contre les cellules malades de classe II.

La méthodologie du traitement consiste à prélever les lymphocytes du donneur n'ayant pas reçu de facteurs de croissance hématopoïétique par aphérèse et à les injecter au patient le plus souvent à des doses croissantes : $0,1 \times 10^7$ cellules kg^{-1} , $0,5 \times 10^7$ cellules kg^{-1} puis à 1×10^7 kg^{-1} , 5×10^7 kg^{-1} , 1×10^8 kg^{-1} et jusqu'à 5×10^8 kg^{-1} , la probabilité d'obtenir une réponse est beaucoup plus importante pour les patients en rechute moléculaire.

2. La lymphaphérèse thérapeutique

En cas de leucémie lymphoïde chronique avec un taux de lymphocytes supérieur à 350.000 et avec des signes de leucostase cérébrale ou pulmonaire, la lymphaphérèse peut être indiquée :

- en tout début de diagnostic dans les formes évolutives pour supprimer les symptômes de leucostase avant la mise en route de la chimiothérapie,
- parfois après plusieurs cures de chimiothérapie inefficaces, souvent après chimiothérapie utilisant la Fludarabine^[2].

3. La photochimiothérapie extra corporelle (PCE)

Il s'agit d'immunothérapie dirigée contre une prolifération T mono ou polyclonale responsable de manifestations pathologiques. Elle se fait en trois étapes consiste en un prélèvement de cellules mononucléées, irradiées en

présence d'un photosensibilisant, puis immédiatement réinjectées au patient.

C'est un procédé associant une leucaphérèse et une puvathérapie. La puvathérapie est une chimiothérapie associant le psoralène (8-MOP ou 8 méthoxypsoralène) utilisé comme agent mutagène et un rayonnement ultraviolet de type A (UVA).

On distingue deux techniques^[2, 5] :

Lesystème fermé : utilise un appareillage unique, en une seule opération. L'appareil reste connecté au patient du début à la fin de la procédure. Après prélèvement du sang du patient, les globules rouges sont séparés des globules blancs et du plasma par centrifugation. Les globules rouges et l'excédent de plasma sont réadministrés au patient. Le sang enrichi en leucocytes (*Buffy coat*) et le plasma sont collectés dans la chambre de photoactivation. Le cycle de collecte est répété de 3 à 6 fois. La solution UVADEX® est injectée dans la poche de collecte, en adaptant la quantité de 8-MOP au volume de prélèvement (taux final de 50 ng/ml). Les cellules sont irradiées en passant entre deux rampes de lampes à UVA de forte intensité (1-2 J/cm²). Les cellules photoactivées ainsi traitées sont ensuite réinjectées au patient. La durée de la procédure est de 3h30mn en moyenne.

Le système ouvert : encore appelé système dissocié utilise deux appareillages différents (séparateur cellulaire et irradiateur). Dans cette procédure, les étapes de la PCE (collecte et isolement des CMN, traitement et réinjection des cellules) sont dissociées. L'aphérèse et l'irradiation UVA sont réalisées par deux appareils différents. Le prélèvement des cellules mononucléées (CMN) est effectué sur un séparateur de cellules à flux continu permettant, une extraction importante des CMN (avec une pureté >90 %) et avec une contamination minimale en globules rouges (Hématocrite

<2 %). La suspension cellulaire est transférée sous atmosphère contrôlée dans une poche adaptée à l'irradiation UVA dans laquelle est injecté le 8-MOP, à une concentration de 200 ng/ml.

La poche est ensuite placée dans l'appareil d'irradiation. Le temps d'irradiation est calculé automatiquement par l'appareil afin de délivrer la dose demandée, en fonction de l'hématocrite de la suspension cellulaire.

Les CMN autologues photo modifiées sont réinjectées aussitôt après l'irradiation. La durée de la procédure est de 3h30mn en moyenne.

Le système dissocié permet de mettre en œuvre des tests de contrôle qualité, comme les formules et numérations cellulaires ou le test de transformation lymphoblastique (TTL). La réglementation en vigueur impose un contrôle bactériologique systématique du produit final.

Le mécanisme d'action est lié à l'action du 8-MOP activé par UVA (liaison irréversible du 8 MOP sur l'ADN et modifications protéiques). Cette action engendre comme conséquences :

- la mort cellulaire par apoptose, lymphopénie T, réponse anti clonotypique CD8,
- relargage des cytokines (monocytes activés),
- modification de l'expression moléculaire (peptides classe I).

Les effets thérapeutiques : modulation de la réponse immunitaire T dépendante, effet cytotoxique antitumoral (lymphome T cutané), réaction allogénique (rejet de greffe – GVH), de l'expression de l'auto-immunité (Pathologies auto-immunes).

Les indications de la PCE sont nombreuses, elle dispose d'un champ d'application thérapeutique qui couvre plusieurs pathologies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire, en situation autologue (pathologies tumorales ou auto immunes) ou allogénique (greffe d'organe, maladie du greffon contre l'hôte). Les principales indications sont :

- lymphomes cutanés à cellules T ;
- maladie du greffon contre l'hôte ;
- prévention du rejet de greffe ;
- dermatologie : sclérodermie, lichen plan érosif, psoriasis, maladies bulleuses, lupus érythémateux systémique multirésistant, eczéma atopique ;
- maladies auto immunes : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, arthrite psoriasique, sclérose en plaques, diabète de type 1 ;
- autres : prévention de resténose coronaire après angioplastie, infections virales...

La PCE est une technique extrêmement bien tolérée, quels que soient l'appareillage utilisé ou l'indication.

Les principaux effets indésirables qui ont été relevés sont les suivants :

- hypotension et hypovolémie (résultant du séparateur de cellules), hypocalcémie symptomatique ;
- arrêt de la procédure en raison d'un mauvais accès vasculaire périphérique ou central ;
- risque infectieux des abords veineux ;

- anémie ;
- douleur au point de ponction et intolérance psychologique (population pédiatrique). Les taux rapportés dans la littérature sont de 3,5 % à 3,7 % des procédures.

Certains évènements indésirables rares sont aussi notifiés, il s'agit de l'hypocalcémie symptomatique et l'interruption de la procédure à cause du flux sanguin insuffisant.

L'immunité humorale et cellulaire est conservée. Aucune infection opportuniste ou néoplasie n'a été rapportée. Des effets secondaires non spécifiques (nausées, vomissements) avaient été rapportés sur la période historique d'administration orale de 8-MOP (ancienne technique Therakos).

4. Immunothérapie antitumorale par les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) sont les cellules présentatrices d'antigènes. Ce sont elles qui, après avoir été en contact avec l'antigène, le présentent aux lymphocytes T qui vont le reconnaître. C'est à partir de là qu'une réponse immunitaire adaptée va pouvoir avoir lieu. Ce sont les cellules dendritiques qui initialisent et régulent la réponse immunitaire. Lors d'une réponse cellulaire antitumorale, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques « éduqués » par les DC vont reconnaître la cible (les cellules tumorales) et vont pouvoir la détruire. Lorsque l'on veut utiliser les cellules dendritiques dans un but de vaccination antitumorale, il faut faire une préparation de DC avec une méthode de production répondant à un usage clinique (en respectant les règles de thérapie cellulaire). Les DC obtenues doivent être capables de présenter des antigènes spécifiques de la tumeur et d'entraîner une réponse de type Th1 avec production d'effecteurs T CD8 cytotoxiques spécifiques des

cellules tumorales. Il faut que la réponse antitumorale observée soit en relation avec la production des lymphocytes T cytotoxiques^[2].

Méthodes d'obtention :

– Le matériel de départ :

- le plus souvent on utilise des monocytes du sang périphériques obtenus par cytophérèse comme les cellules souches périphériques,
- on peut également les obtenir à partir des cellules CD34⁺ (existence d'un progéniteur dendritique exprimant le CD34).

– Les méthodes de culture :

- milieu de culture sans sérum en présence de cytokines : GM-CSF, IL4/IL3, TNF α ,
- temps de culture : 5j + 2j.

– Le priming (présentation des antigènes par les DC) :

- les antigènes sont des peptides, des protéines naturelles ou recombinantes, des acides nucléiques ou des cellules tumorales (obtenues par biopsie en zone tumorale),
- le moment et la durée de l'exposition sont des temps importants.

Après la vaccination, les DC qui ont capturé et traité l'antigène ex-vivo vont migrer vers les ganglions lymphatiques. Au niveau des ganglions, les DC éduquent les lymphocytes T. Ensuite les lymphocytes T CD8 cytotoxiques vont migrer jusqu'aux sites tumoraux pour reconnaître et

détruire les cellules tumorales. Il faut déterminer le nombre de DC à injecter (dose), le nombre d'injections et l'intervalle entre les injections.

L'immunothérapie antitumorale par les DC est indiquée en hématologie dans les myélomes et les lymphomes malins non hodgkiniens à petites cellules B, en oncologie dans le mélanome malin, le cancer de la prostate et le cancer du rein, cancer du pancréas, cancer du sein...

CHAPITRE 8 : LES APHERESSES MULTIPLES

LES APHERESES MULTIPLES

Les aphérèses multiples permettent d'obtenir à partir d'un seul donneur et au moyen d'un séparateur de cellules au moins deux produits sanguins labiles. Elles comprennent les dons combinés, conduisant à la préparation d'au moins deux types de PSL différents : plaquettes/plasma (CPA + plasma), technique proposée depuis plus de dix ans, globules rouges/plaquettes (CGR + CPA), globules rouges/plasma (CGR + plasma) et même globules rouges/plaquettes/ plasma (CGR + CPA + plasma).

Il y'a aussi le don de globules rouges d'aphérèse qui aboutit à l'obtention de deux concentrés de globules rouges identiques même si c'est un don d'aphérèse simple avec un seul type de produit collecté.

En aphérèse, les voies d'abord doivent être toniques et de bon calibre pour permettre un recueil rapide et de qualité. Tous les séparateurs qui permettent la collecte de produits multiples utilisent la centrifugation comme principe de séparation des composants sanguins, pilotée par un logiciel programmé en fonction du type de procédure désirée, ils utilisent également des dispositifs à usage unique et le citrate comme anticoagulant du circuit extracorporel^[2, 34].

1. Critères d'éligibilité

En règle générale c'est le type de cellules qui conditionne l'éligibilité des donneurs : par exemple, pour un prélèvement de globules rouges/plasma, l'éligibilité est conditionnée par les globules rouges.

- **Age** : plaquettes + plasma, globules rouges + plaquettes, globules rouges + plasma, globules rouges + plaquettes + plasma : 18 à 65 ans ; 2 CGR : 18 à

60 ans. Toutefois, à partir de 61 ans, il ne peut être effectué de prélèvement d'aphérèse chez une personne n'ayant jamais donné par aphaérèse avant son soixante-et-unième anniversaire.

- **Fréquence des dons par an** : avec une tolérance de 15 jours, en année glissante : cinq fois pour un don de plaquettes/plasma ; cinq fois pour les hommes et trois fois pour les femmes pour un don de CGR + CPA, CGR + plasma et CGR + CPA + plasma jusqu'à la veille du soixante-et-unième anniversaire, au-delà de 61 ans le nombre de dons doit être inférieur ou égal à trois quel que soit le sexe ; deux fois pour un don de 2 CGR.

- **Volume de prélèvement** : le volume de sang pour les échantillons doit être inférieur ou égal à 35 ml. Le volume total des PSL prélevés est de 600 ml avec une tolérance de plus ou moins 5 % (sans anticoagulants, ni solutions de conservation ou destinées à l'inactivation des pathogènes) : en aphaérèse simple de CGR, le volume de globules rouges prélevé est inférieur ou égal à 450 ml et pour un don par aphaérèse combinée avec prélèvement de CGR, il est inférieur ou égal à 225 ml. Le volume de solution anticoagulante injectée par séance est inférieur ou égal à un litre.

- **Caractéristiques du donneur :**

Le bilan hématologique : pour les dons combinés comportant le prélèvement d'un CGR : une NG et une numération plaquettaire doivent être réalisés à chaque don : taux d'hémoglobine : 13,5 g/100 ml pour les hommes et 12,5 g/100 ml pour les femmes et le nombre de plaquettes doit être supérieur ou égal à 150 g/l (Directive européenne) ; pour un don combiné avec prélèvement d'un CPA : une numération plaquettaire doit être disponible avant le premier don, puis au tout début du don pour tous les dons suivants : concentration plaquettaire minimale de 100 g/l à la fin de la procédure chez le donneur ; pour le don de 2 CGR : 13,5 g/100 ml pour les hommes et

les femmes et un taux de ferritine supérieur ou égal à 20 ng/ml à l'occasion du premier don (sinon exclusion définitive). Dans tous les cas, le médecin de prélèvement évalue la nécessité de réaliser un bilan d'hémostase.

Le poids minimum requis est de 50 kg. Entre 45 et 50 kg le prélèvement est laissé à l'appréciation du médecin à condition que les caractéristiques des PSL puissent être respectées. Pour les 2 CGR il faut plus de 65 kg et plus d'1,65 m quel que soit le sexe ; la TA comprise entre 100 et 180 mm Hg ; le pouls compris entre 50 et 110 pulsations/min (sportif avec moins de 50 pulsations/min peut être prélevé).

Le volume extra corporel maximal en cours de prélèvement est inférieur ou égal à 20 % du volume sanguin total du donneur.

Un compte rendu de prélèvement par aphérèse multiple doit être disponible, comportant l'identifiant du don, le matériel et le consommable utilisé, l'identité de la personne ayant effectué l'aphérèse et le détail du déroulement^[2, 34].

2. Avantages et inconvénients

2.1. Dons combinés

Il s'agit de : CPA + plasma ; CGR + CPA ; CGR + plasma ; CGR + CPA + plasma^[1].

Avantages :

- Une adaptabilité en fonction des besoins (obtention plus rapide de produits recherchés)

- Une flexibilité en cas d'urgence (recrutement le jour même de l'aphérèse)
- Un renforcement de l'utilité des dons
- Une seule qualification pour les deux ou trois produits obtenus.

Inconvénients :

- La durée plus longue du don
- Des effets secondaires supérieurs par rapport au don de sang.

2.2. Don de globules rouges d'aphérèse

Avantages :

- Un intérêt pour les polytransfusés (réduction du nombre de donneurs donc des risques infectieux et immunologiques si les deux produits sont transfusés au même receveur) ;
- Une qualité identique des 2 CGR (standardisation en quantité d'Hb contenue dans le produit);
- Moins de CGR hors normes ;
- Un seul déplacement pour le donneur ;
- Des produits étiquetables et distribuables sans étapes de préparation ;
- Une stimulation médullaire du donneur plus intense ;
- Une disponibilité rapide de CGR de groupes rares.

Inconvénients :

- Un don plus long (30 minutes en moyenne) ;

- Applicable qu'à certains donneurs (nécessité d'avoir des examens pré don);
- Une éligibilité plus faible pour les femmes ;
- Des effets secondaires plus importants liés au citrate ;
- Une perte en fer importante (supplémentation) ;
- Pas intéressant pour des donneurs masculins fidèles (cinq dons par an) ;
- Le coût de la technique et une rentabilité moindre ;
- Une réticence des associations de donneurs de sang et de certains donneurs. ^[34]

CONCLUSION

CONCLUSION

Les techniques d'aphérèse ont permis un grand progrès dans les pratiques de la transfusion sanguine.

Grace aux séparateurs de cellules, on peut prélever chez le donneur l'élément dont on a besoin et transfuser au patient l'élément sanguin dont il a besoin, ce qui a rendu possible la diminution de certains risques tels que les immunisations dues à la transfusion du sang total. La sélection des donneurs par des bilans cliniques et des tests biologiques a permis d'éviter le risque infectieux qui depuis des décennies était le plus grand problème de la transfusion sanguine. Il s'agit de techniques qui permettent un bon rendement (l'obtention d'un ou de plusieurs PSL) en un temps plus court. Ces technologies sont sûres et rapidement efficaces, ils ont donc permis à la transfusion sanguine une meilleure qualité du produit, une diminution des risques transfusionnels et une économie en temps en réduisant certaines étapes de la transfusion.

L'utilisation thérapeutique des techniques d'aphérèse a permis d'améliorer la qualité de vie de certains patients atteints des maladies telles que la drépanocytose, ou d'un problème métabolique tel que l'hypercholestérolémie, l'hémochromatose. Les techniques d'aphérèse ont également amélioré l'efficacité de certains traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie en cas de lymphome ou de mélanome, et ont aussi rendu plus facile la pratique des traitements par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les techniques d'aphérèse constituent un élément important de l'arsenal thérapeutique car elles permettent grâce aux échanges plasmatiques l'épuration rapide des substances pathogènes dans différentes situations, le

niveau d'efficacité des échanges plasmatique est variable d'une pathologie à l'autre mais tend à s'affiner au cours du temps grâce aux études randomisées encore trop rares. Une meilleure prescription des liquides de substitutions, une bonne utilisation des anticoagulants et la limitation d'apport du plasma viro-attenué permettent de diminuer les complications rencontrées au cours des EP. Les thérapies modernes de plasmaphérèse telle que l'immunoadsorption, constituent les techniques d'avenir dont il conviendra de développer.

La technologie d'aphérèse est en pleine évolution depuis plusieurs années, on est passé des premiers séparateurs de cellules vers un meilleur confort, mais des progrès sont à faire dans :

- la miniaturisation des séparateurs pour qu'ils soient disponibles en équipes mobiles,
- l'amélioration du recueil des granulocytes,
- l'amélioration sur la péremption et la conservation des plaquettes

Le développement de la matériovigilance liée à ces techniques est nécessaire dans le cadre général de l'évaluation des risques et de ses conséquences sur le donneur et sur le produit. La formation du personnel et la mise en application des règles de bonnes pratiques permettront de minimiser morbidité et mortalité.

RESUME

Résumé

Titre : Les applications transfusionnelles et thérapeutiques des techniques d'aphérèse

Auteur : ABDYOU DAOUDOU Bassira

Mots clés : Aphérèse-techniques-transfusion-thérapeutiques

Les techniques d'aphérèse permettent le prélèvement d'un ou de plusieurs composants sanguin par circulation extracorporelle du sang grâce à un séparateur de cellules, les composants non prélevés sont réinjectés au donneur ou au patient. Plusieurs techniques sont utilisées : la centrifugation à flux continue, la centrifugation à flux discontinue, la filtration conventionnelle, la filtration en cascade, le système DALI et d'autres méthodes beaucoup plus sélectives telles que l'immunoabsorption, la photochimiothérapie extracorporelle...

Les techniques d'aphéreses permettent la réalisation de plusieurs actes dont : le prélèvement de cellules mononucléées par cytophérèse pour thérapie cellulaire ; le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques sanguines par cytophérèse pour thérapie cellulaire ; l'épuration semi sélective de substance plasmatique par double filtration (épuration en cascade) ; la séance non programmée de soustraction thérapeutique de plasma avec perfusion de produit de substitution (échange plasmatique) pour affection aiguë ; la séance programmée de soustraction thérapeutique de plasma avec perfusion de produit de substitution (échange plasmatique) pour affection chronique ; l'épuration chimique des lipoprotéines (LDL aphaérèse) à partir du plasma ou du sang total ; l'épuration immunologique de substance plasmatique (immunoabsorption) ; la séance d'ultrafiltration plasmatique ; la séance programmée de leucaphérèse thérapeutique pour affection chronique ; la thrombocytophérèse thérapeutique ; l'érythraphérèse thérapeutique avec transfusion de globules rouges (échange érythrocytaire) ; l'érythraphérèse thérapeutique avec perfusion (hémodilution normovolémique intentionnelle) ; la séance non programmée de leucaphérèse thérapeutique pour affection aiguë ; la photochimiothérapie extracorporelle des cellules sanguines mononucléées...

Summary

Title: The transfusion and therapeutic applications of apheresis technology

Author:ABDOU DAOUDOU Bassira

Keywords:Apheresis-therapeutic-transfusion-technology

The apheresis techniques allow the removal of one or more blood by extracorporeal circulation of blood through a cell separator components, the components who are not collected are reinfused into the donor or patient. Several techniques are used: the continuous flow centrifugation, discontinuous flow centrifugation, conventional filtration, cascade filtration, DALI and other more recent and selective techniques such as immunoadsorption, extracorporeal photochemotherapy ...

The apheresis techniques allow the realization of several acts including: the collection by apheresis mononuclear cells for cell therapy, the collection of blood hematopoietic stem cells by apheresis for cell therapy, the semi selective purification of plasma substance by double filtration (treatment cascade); session unscheduled therapeutic subtracting plasma substitute infusion (plasma exchange) for acute disease; programmed therapeutic subtracting plasma substitute infusion (plasma exchange) for chronic session and the chemical treatment lipoprotein (LDL apheresis) from plasma or whole blood immunological purification of plasma substance (immunoadsorption) session plasma ultrafiltration, the programmed therapy for chronic leukapheresis session, therapeutic plateletpheresis; therapeutic apheresis with transfusion of red blood cells (RBC exchange); therapeutic apheresis with infusion (intentional normovolemic hemodilution) session unscheduled therapeutic leukapheresis for acute disease, extracorporeal photochemotherapy mononuclear blood cells ...

ملخص

العنوان: نقلو التطبيقات العلاجية للتقنيات فصادة

الكاتب: أبدو داودو بصيرة

الكلمات المهمة التدبير: فصادة-تقني-نقلالدم-علاجي

التقنيات فصادة السماح للإزالة من دم واحد أو أكثر من التداول خارج الجسم من الدم من خلال مكونات فاصل الخلايا، لا يتم جمع مكونات أو إعادتها إلى المريض المانحة. وتستخدم العديد من التقنيات: الطرد المركزي تدفق مستمر، الطرد المركزي تدفق متقطع، والترشيح التقليدية، والترشيح شلال، دالي وغيرها من وسائل أكثر انتقائية مثل امتزاز مناعي، المداواة الكيميائية الضوئية خارج الجسم ...

تقنية فصل مكونات الدم تسمح أيضا بتحقيق عدة أعمال منها : جمع من قبل خلايا وحيدات النوى لعلاج الخلايا وجمع الخلايا الجذعية المكونة للدم عن طريق فصل مكونات الدم لعلاج الخلايا، وتنقية انتقاء نصف من مادة البلازما عن طريق الترشيح المزدوج (العلاج المتتالي) .الدورة العلاجية الغير المبرمجة لحذف البلازما (تبادل البلازما) لمرض حاد ؛و الدورة العلاجية المبرمجة لحذف البلازما التسريب بديل (تبادل البلازما) لدورته المزمنة، علاج الكيميائي البروتين الدهني (LDL فصادة) من البلازما أو الدم الكامل ، تنقية المناعية من مادة البلازما (امتزاز مناعي) الدورة البلازما الترشيح الفائق العلاجية المبرمجة لدورة فصل مكونات الدم و الكريات البيض المزمنة، فصادة الصفيحات العلاجية، فصادة العلاجية مع نقل الدم من خلايا الدم الحمراء (RBC الصرف)؛ فصادة العلاجية نضح (المتعمد تخفيف الدم سوي حجم الدم) لم تكن مقرررة فصادة الكريات البيض العلاجية للدورة المودة الحادة؛ خارج الجسم المداواة الكيميائية الضوئية خلايا الدم وحيدات النوى ...

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

[1].Group coopératif de la société française d'hémodaphèrese et al. Hémodaphèrese adulte et pédiatrique. Réanimation 2005 ; 14 : 641 – 650.

[2].Ch. Giraud et al. Application transfusionnelle et thérapeutique des techniques d'aphèrese. Transfusion clinique et biologique N°3 juillet 2002 ; 9 : 186 – 228.

[3].P. Poulin, P. Lefrère. L'érythraphèrese thérapeutique : techniques et applications cliniques. La revue de la médecine interne 2008 ; 29 : 290 – 296.

[4].S. Defrenne, B Schaaff. Les techniques d'aphèrese et d'échange plasmatique : des générateurs d'hémodiltration aux machines dédiées. IBRM news 2011 ; 32 : 89 – 102.

[5].C. Ridel et al. Echange plasmatique en néphrologie: techniques et indications. Néphrologie 2013 ; 10 : 1 – 12.

[6].Hemofenix Médical. La filtration. [En ligne] (20 Janvier 2012)

<http://hemofenixmedical.eu/cascade/principe.html> [page consultée le 25 Aout 2013]

[7].F. Shooneman. Don en aphèrese : actualités et perspectives. Transfusion clinique et biologique 2005 ; 12 : 208 – 211.

[8].M. Valbonesi, R. Bruni. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis. Transfusion science 2000; 22: 183 – 194.

[9].Jo Anne Lopez, Maryanne Hausz. Therapeutic apheresis. The American journal of nursing October 1982; 82: 1572 – 1578.

[10]. P. Poulin, P. A. Lefèvre. Intérêt des érythraphérèses à la phase initiale du traitement des hémochromatoses génétiques de type 1. Transfusion clinique et biologique 2013 ; 18 : 553 – 558.

[11].P. Bierling. Transfusion des concentrés plaquettaires. Transfusion clinique et biologique 2009 ; 16 : 190 – 194.

[12].F. Shooneman. Les concentrés de plaquettes d'aphérèse : méthode de préparation. Transfusion clinique et biologique 1994 ; 1 : 489 – 499.

[13]. J. Moh-Klaren et al. Prélèvement de plaquettes par aphérèse avec réduction de l'utilisation du citrate 1995 ; 3 : 181 – 188.

[14]. Application of therapeutic plasma exchange in hematology. Transfusion science 1994 ; 15: 481 – 485

[15].B. Balint. Therapeutic use of the apheresis. Transfusion medicine 2004: 501 – 539.

[16].The use of therapeutic plasma exchange for treatment of acute polyradiculoneuropathy. Transfusion science 1995; 16: 167 – 171.

[17].Avenir du plasma issu d'aphérèse. Revue Francophone des Laboratoires 2013 N°454.

[18].Therapeutic apheresis of immune diseases in nephrology department. Renal failure 2004; 26: 569 – 574.

[19].Traitement par LDL apherèse : techniques et indications. La presse medicale N° 18, 1999 ; 28.

[20].C. Stefanutti, U. Julins. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. Atherosclerosis supplements 2013; 14: 19 – 27.

[21].O. Kaatz et al. L'hypercholestérolémie familiale homozygote: comparaison de trois techniques de LDL apherèse. Le pharmacien hospitalier et clinicien 2012 ; 47 : 196 – 203.

[22].JeffThompsen, Paul D. Thompson. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. Atherosclerosis 2006 ; 189: 31 – 38.

[23].G. R. Thompson, Heart-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 247 – 255.

[24].Elimination of different LDL subfractions by LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1997; 134: 54 – 55.

[25].D. Lemaun De Talancé et al. Données actuelles sur le prélèvement des granulocytes. *Transfusion clinique et biologique* 2004 ; 11 : 106 – 112.

[26].Therapeutic leucapheresis. *Transfusion science* 1991; 12: 193 – 196.

[27]. F. Bijou et al. Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques: état de l'art en 2011 et perspectives. *Transfusion clinique et biologique* 2011 ; 18 : 503 – 515.

[28].O. Hequet. Les différentes modalités de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion clinique et biologique* 2011 ; 18 : 230 – 234.

[29].C. Le Berre. Le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion clinique et biologique* 2005 ; 12 : 160 – 162.

[30].Maëlle Mauzon. Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques. *Juillet* 2011 ; 118

[31].Rainer Moog. Apheresis technique for collection of peripheral blood progenitor cells. Transfusion and apheresis science 2004; 31: 207 – 220.

[32].S. Mathieu, Nafissi C. Janot. Le suivi immunohématologique et la sécurité transfusionnelle dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Transfusion clinique et biologique 2009 ; 10 : 51 – 60.

[33].Efficient and safe stem cellapheresis. Transfusion and apheresis science 2004; 31: 203 – 205.

[34].C. Coffe. Les aphérèses multiples. Transfusion clinique et biologique 2007 ; 14 : 86 – 89.

[35].C. Stefanutti and al. therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance and risks. Transfusion and apheresis science 2004; 31: 3 – 10.

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوِل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



تطبيق تقنيات الفصادة في العلاج وتحاقن الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:.....
من طرف

الآنسة : أ ب د د ا و د و بصيرة

المزدادة في 25 أكتوبر 1987 في انيامي النيجر

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فصادة – تقني – نقل الدم – علاجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ علم الدم

السيدة : نزيه مني

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ علم الدم البيولوجي

السيد : عبدالله دامي

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية

السيدة : بنكيران سعاد

أستاذة في علم الدم