



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 095/15

LES ÉCHANGES PLASMATIQUES
EXPERIENCE DE MISE EN PLACE DANS LE CHU HASSAN II de Fès

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/05/2015

PAR

Mr. MOHAMMED GHALI ALAOUI ISMAILI

Né le 09 Mai 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Échanges plasmatiques - Plaspherèse - Neurologie - Indications

JURY

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	PRESIDENT	
Professeur de Neurologie		
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	RAPPORTEUR	
Professeur de Néphrologie		
Mme. BONO WAFAA.....	JUGES	
Professeur en Médecine interne		
M. SBAI HICHAM.....		
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation		
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	MEMBRE ASSOCIE	
Professeur agrégé de Néphrologie		
M. BENYASRHI ABDERRAHIM.....		
Directeur du centre régional de transfusion sanguine Fès		

PLAN

I- Introduction	8
II- ASPECTS THEORIQUES ET PRATIQUES DES ECHANGES PLASMATIQUES	10
II.1 Historique	10
II.2 TECHNIQUES DE SEPARATION PLASMATIQUES.....	11
II.2.1 Séparateurs par centrifugation	11
II.2.2 Séparateurs par filtration	17
II.2.3 Séparateurs avec traitement du plasma	21
II.3 Déroulement d'une séance d'échange plasmatique	26
II.4 Circuit extracorporel (CEC)	27
II.5 Bilan pré-échange plasmatique.....	27
II.6 Accès vasculaires	28
II.7 Anticoagulation du circuit extracorporel	30
II.8 Substituts de plasma	32
II.9 Mode d'action	37
II.10 Effets des échanges plasmatiques	38
III. MATERIELS ET METHODES	46
IV.RESULTATS.....	61
V-DISCUSSION	70
VII- Conclusion	117
RESUME.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	125

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	: Anticorps
ACD	: Acide citrique, Citrate, Dextrose
Ag	: Antigène
CEC	: Circuit Extra-corporel
CIC	: Complexes immuns circulants
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CS	:Corticostéroïdes
CTS	: Centre de transfusion sanguine
CYC	: Cyclophosphamides
DALI	: Direct adsorption of lipoproteins
ECG	: Électrocardiogramme
E.coli	: Escherichia coli
EP	: Échanges plasmatiques
GFM	: Gélatine fluide modifiée
HT	: Hématocrite
HDL	: High Density lipoprotein
HEA	: Hydroxyéthylamidons
HELLP	: hemolysis elevated liver enzyme, Low platelet count
HF	: hypercholesterolemie familial
Ig	: Immunoglobulines
IR	: insuffisance rénale
21	
Ivlg	: Immunoglobulines intraveineuses
LDL	: Low Density Lipoproteins
LE	: Lupus erythémateux

LEAD	: Lupus erythémateux aigue disseminée
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MBG	: membrane basale glomérulaire
MG	: myasthénie grave
NFS	: numération formule sanguine
PAM	: Poly angéite microscopique
PAN	: Périarthrite noueuse
PCID	: Polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisant
PFC	: plasma fris congelé
PRNC	: Polyradiculonévrite chronique
PNN	: polynucléaires neutrophiles
PTT	: purpura thrombotique thrombocytopenique
PVA	: Plasma viro-atténuée
RACH	: Récepteurs d'acétylcholine
SFH	: Société française d'hémaphérèse
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
SGB	: Syndrome de Guillain-Barré
TCA	: Taux de céphaline + Activateur
TP	: Taux de prothrombine
TRALI	: OEdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel
VM	: ventilation mécanique
22	
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.
- Figure 2** : Anneau de centrifugation continue à phase simple
- Figure 3** : Bol de centrifugation à flux discontinu
- Figure 4** : Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu
- Figure 5** : Représentation schématique d'un Séparateur par Filtration
- Figure 6** : Circuit des échanges plasmatiques sélectifs
- Figure 7** : Représentation schématique de la Technique en Cascade
- Figure 8** : Epuration plasmatique en fonction du volume prélevé
- Figure 9** : Effets immunologiques des échanges plasmatiques
- Figure 10** : Fiche d'exploitation des échanges plasmatiques
- Figure 11** : moniteur de séparation par filtration Multifiltrate (Fresenius®)
- Figure 12** : KIT pour EP sur appareil multifiltrate (Fresenius ®)
- Figure 13** : KIT pour EP sur appareil multifiltrate (Fresenius ®)
- Figure 14** : Modalités de prescription d'échanges plasmatiques selon le poids du patient
- Figure 15** : Répartition des patients selon l'âge
- Figure 16** : Répartition en pourcentage des malades selon le sexe
- Figure 17** : Répartition des maladies neurologiques indiquant les EP

Figure 18 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Figure 19 : Répartition selon le délais début clinique-EP

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : Tableau de comparaison entre la filtration et la centrifugation
- Tableau II : Tableau des caractéristiques des moniteurs d'hémofiltration
- Tableau III : Les caractéristiques des solutés de substitution
- Tableau IV : récapitulatif des 13 cas candidats aux EP
- Tableau V : Récapitulatif des caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des patients
- Tableau VI : Répartition des patients selon le type de pathologie et le nombre de Procédures réalisées
- Tableau VII : Indications des EP par groupe
- Tableau VIII : Schéma d'utilisation des traitements spécifiques dans le syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
- Tableau IX : complications des échanges plasmatiques
- Tableau X : Comparaison des études sur l'effet des échanges plasmatiques en cas de maladies démyélinisantes aiguës sévères
- Tableau XI : Difficultés à surmonter et recommandations

INTRODUCTION

I-INTRODUCTION

L'échange plasmatique est une technique de circulation extracorporelle permettant de séparer le plasma du sang total, dans le but de retirer de l'organisme des molécules responsables de plusieurs pathologies, notamment des anticorps, et de restituer les éléments figurés du sang. Le plasma extrait est remplacé par des liquides de substitution de composition variable selon les indications ou les centres.

Un échange plasmatique est un traitement qui associe la soustraction d'un volume important de plasma, une à deux masses plasmatiques, et la perfusion d'un produit de substitution plasmatique en quantité suffisante pour maintenir le patient en état de normovolémie et de maintenir aussi une pression oncotique équivalente. La place des échanges plasmatiques est large ; ils peuvent apporter une réelle réponse à certains problèmes cliniques.

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les modalités pratiques et théoriques de la technique, les indications thérapeutiques, les contre-indications et les différentes complications des EP, guidant l'implémentation de la technique dans un service hospitalier clinique.

En parallèle, nous exposerons les premiers résultats de la mise en œuvre des EP dans le CHU HASSAN II de Fès.

Nous espérons, ainsi contribuer à l'utilisation optimale des techniques d'épuration extra-rénale en général et des échanges plasmatiques en particulier dans la pratique clinique dans notre formation hospitalière.

ASPECTS THEORIQUES ET PRATIQUES DES ECHANGES PLASMATIQUES

II– ASPECTS THEORIQUES ET PRATIQUES DES ECHANGES

PLASMATIQUES

II.1 Historique

Les échanges plasmatiques ont été proposés comme méthode thérapeutique par J-J ABEL en 1913, qui tenait à mettre au point un rein artificiel. Les résultats restaient très contestés vu les difficultés techniques, jusqu'à la mise en circulation des séparateurs de cellules par centrifugation continue ou discontinue [1].

Le premier séparateur de cellules a été présenté par Cohn en 1956 et la première application thérapeutique des échanges plasmatiques a été réalisée en 1960 dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité dans la maladie de Waldenström avec une efficacité reconnue pour de petits volumes échangés. Quelques années plus tard, d'autres indications ont été posées pour d'autres pathologies (dysglobulinémies malignes, l'immunisation anti-Rh, les anticoagulants circulants). En 1976, Lockwood publie la première série des échanges plasmatiques dans le traitement du syndrome de Goodpasture, montrant la diminution significative du taux des anticorps lors d'échange d'un grand volume [1]. Dans les années 1980, les premières indications ont été posées pour les patients de réanimation dans le traitement des polyradiculonévrites aiguës et de la myasthénie grave. Les données statistiques de 1991 font état de 189 000 séances d'échange plasmatique par an dans le monde dont 65 000 en Europe (d'après les données du Groupe Coopératif de la Société Française d'Hémoaphérèse). En France, en 2004, le registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémoaphérèse (SFH) a colligé les données de 10 703 séances d'EP, pour 1022 patients, réparties en 2173 avec traitement du plasma dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale,

et 8530 en échange plasmatique conventionnel dont 30 % de ceux-ci effectués en réanimation, ou unités de soins intensifs néphrologiques (USIN) [4].

Ces appareils qui permettent le fractionnement du sang total en ses différents constituants (plasmatiques et cellulaires) sont disponibles depuis le début des années 1970. Depuis ils ont fait l'objet d'améliorations techniques régulières au niveau du rendement, de l'automatisation et de la sécurité des patients. Actuellement, ils permettent de réaliser de façon fiable des EP d'une ou deux masses plasmatiques en 2 à 4 heures.

II.2 TECHNIQUES DE SEPARATION PLASMATQUES

Le plasma peut être séparé des éléments figurés de sang soit par une technique de filtration à travers une membrane microporeuse, soit par centrifugation du sang qui peut être continue ou discontinue utilisée dans les centres d'hémodiagnostic, la technique de filtration est habituellement utilisée dans les services de réanimation [6].

II.2.1 Séparateurs par centrifugation :

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

II.2.1.1 – Appareil à flux continu

Ce sont ces séparateurs qui ont permis de réaliser les premiers échanges plasmatiques en clinique. Le volume du circuit extracorporel est faible de l'ordre de 170 à 350 ml et peut être rempli, à défaut du sang du malade, par un soluté physiologique ou un dérivé sanguin.

Chaque fraction sanguine (plasma, leucocytes, plaquettes, hématies) peut être prélevée ou rendue au patient. Le produit de substitution est injecté au patient de façon active par des pompes péristaltiques à débit réglable (Fig. 1). Il nécessite

impérativement deux accès veineux de bonne qualité. Parmi les avantages de ce système il faut signaler la bonne tolérance hémodynamique et un volume de plasma échangé par unité de temps important [2].

La séparation plasmatique et la réinjection des éléments figurés du sang se font en continu. 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 (Fig. 2). En utilisation habituelle, on ne dépasse pas une rotation de 2500 tours/min qui produit un culot de centrifugation à 70 % d'hématocrite. Le volume plasmatique séparé par unité de temps est élevé, permettant des séances beaucoup plus courtes que par la technique à flux discontinu [1].

Les séparateurs actuellement utilisés sont totalement automatisés tant pour l'extraction plasmatique que pour la substitution. Parmi les appareils disponibles : Cobe Spectra, AS 104 Fresenius, Vivacel Dideco, CS 3000, Baxter.

La surveillance est assurée par une unité centrale informatisée qui analyse en permanence les informations issues de différents types de capteurs : pression absolue et gradient, détecteurs d'air et système optique.

Cependant, l'appareillage est lourd, il ne peut pas être déplacé facilement au lit du malade et enfin la mise en œuvre est assez longue (30 min) car la purge du circuit doit être minutieuse[2].

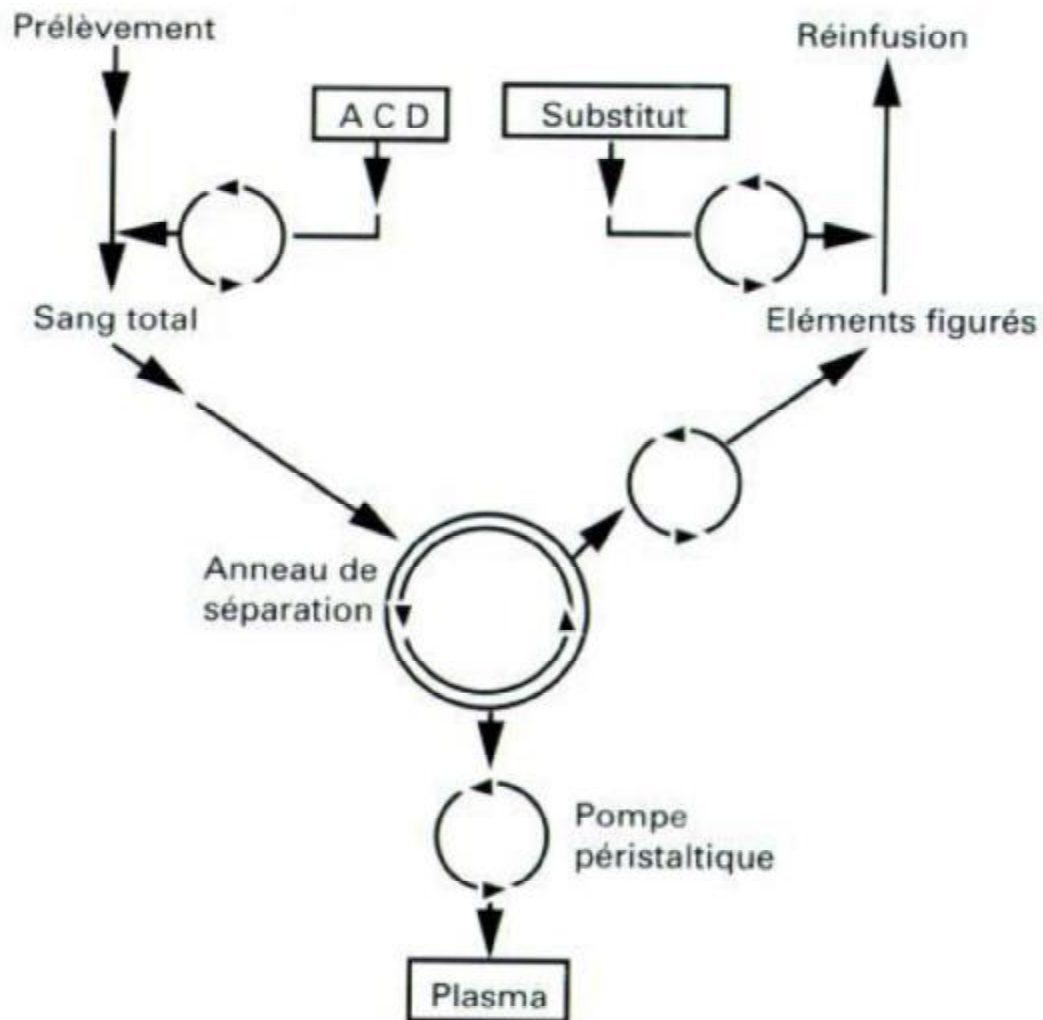
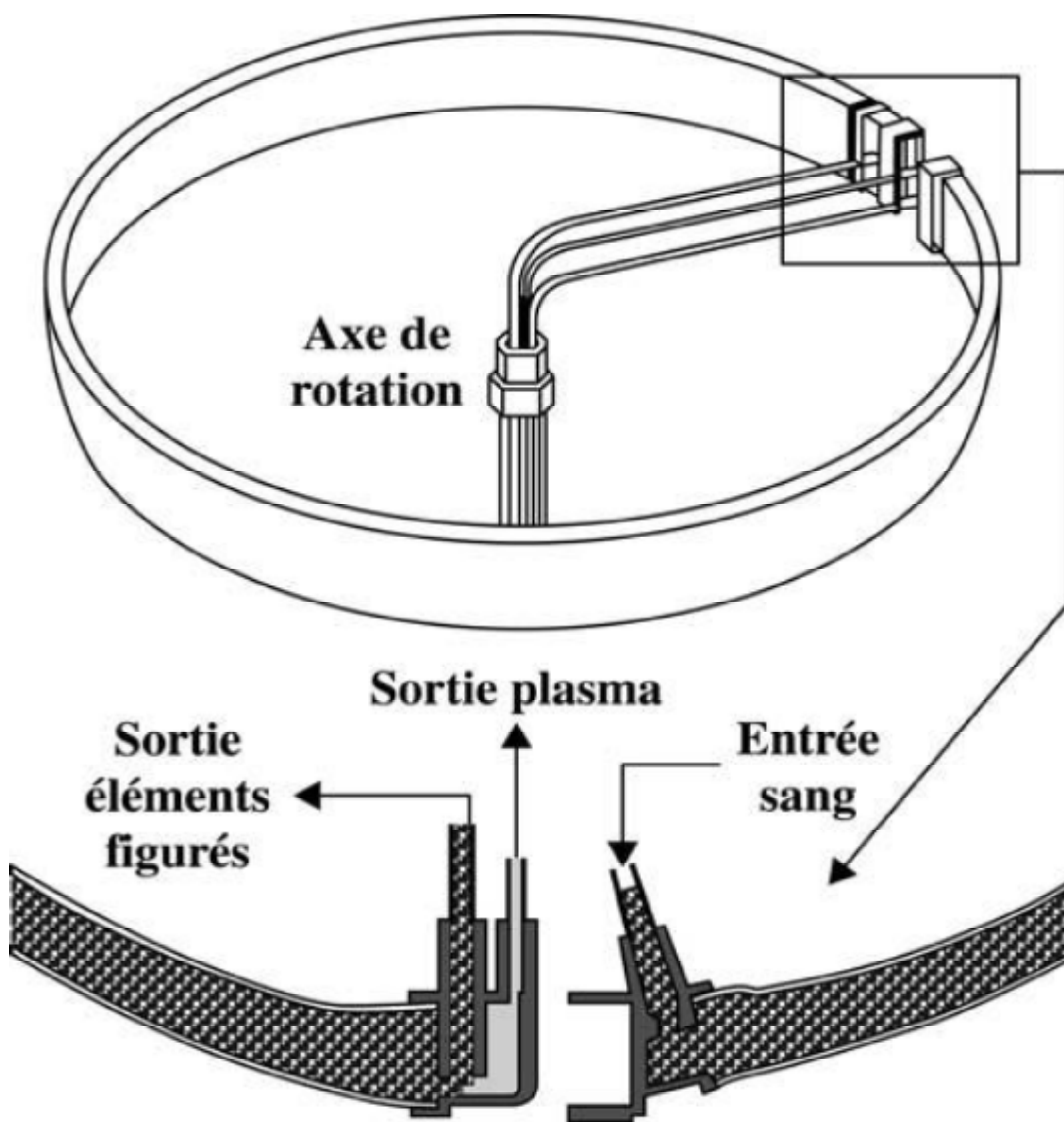


Figure 1 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu [2].



**Figure 2 : Anneau de centrifugation continue à phase simple
[Appareil Cobe SpectraTM] [2]**

II.2.1.2– Appareil à flux discontinu

C'est la plus ancienne des techniques de séparation utilisée, elle permet de traiter le sang totale de façon exponentielle, le fractionnement du sang se fait dans un bol de centrifugation par des cycles répétitifs dont chacun comporte trois phases : Remplissage/séparation, prélèvement du plasma par regorgement du bol et réinjection des éléments figurés au malade. Le temps de prélèvement du plasma ne représente qu'un tiers du cycle, ce qui explique une durée de manipulation plus longue qui est de 3 h en moyenne par masse plasmatique contre 1 h 30 avec un flux continu. Le volume du circuit extracorporel dépend de la capacité du bol utilisé (adulte : 250ml, pédiatrique : 155ml) et du taux d'hématocrite du sang total. Il peut varier entre 300 ml et 800 ml et surtout il fluctue au cours des différentes phases du cycle, ce qui peut poser des problèmes de tolérance hémodynamique.

Ces appareils sont d'une utilisation simple, leur mise en œuvre est très rapide (5 à 10 min) et le séparateur peut être déplacé très facilement au lit du malade. Enfin, lorsque le réseau veineux du malade est limité, l'échange plasmatique peut être réalisé sur une seule voie [2].

Cependant, ce type de séparateurs nécessite un volume extracorporel élevé de l'ordre de 400 à 800 ml, parfois mal toléré par le patient, et demande un temps de 20% supérieur aux autres techniques. Parmi les appareils disponibles, haemonetics H30-V50, et MCS+

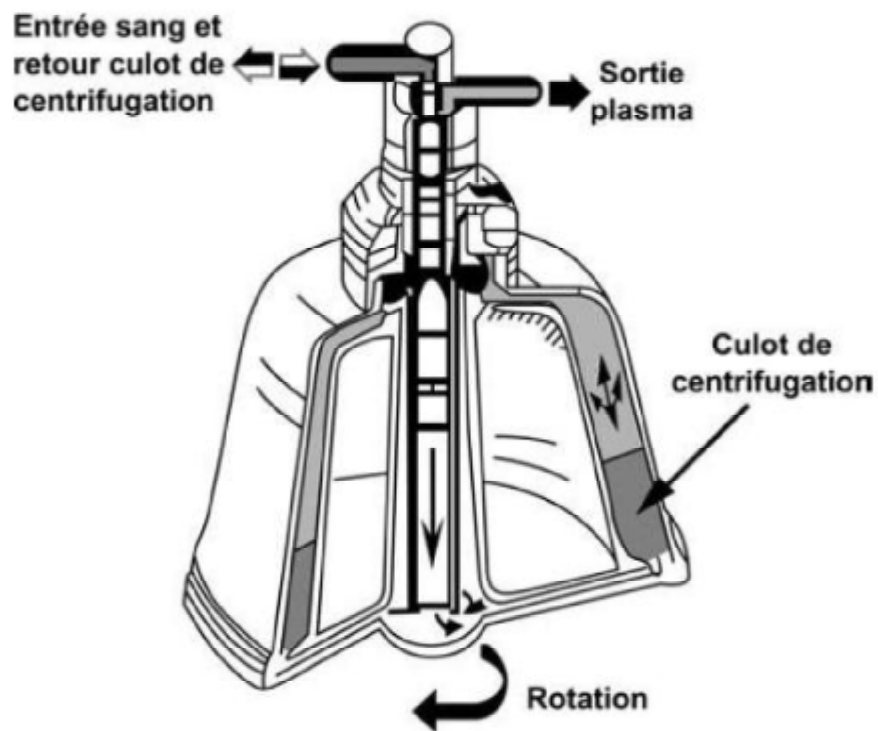


Figure 3 : Bol de centrifugation a flux discontinu, appareil HAEMONETICS TM [2]

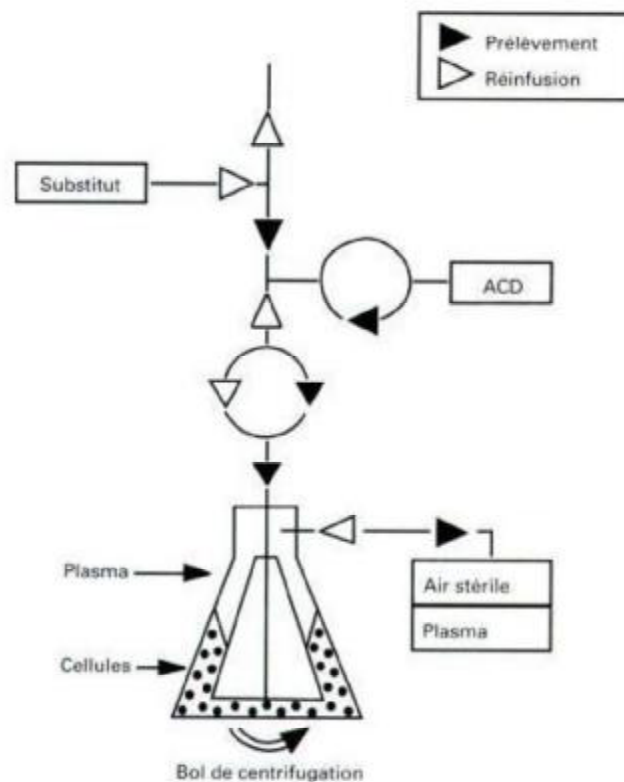


FIGURE 4 : Représentation schématique d'un séparateur a flux discontinu [2]

II.2.2– Séparateurs par filtration

A l'opposé des séparateurs de plasma à flux continu ou discontinu, il est possible de séparer le plasma à l'aide d'une membrane filtrante dont la performance est égale au 1/3 de celles des méthodes de centrifugation par flux continu ou discontinu.

Cette technique, la même utilisée dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès, nécessitant un volume extracorporel faible (80 ml en moyenne), a été 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 et une pompe de restitution (Fig.5). 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 d'hémodialyse et d'échange plasmatique, ce dernier synchronisant le débit de substitution du plasma avec celui du volume extrait par unité de temps. Les membranes sont du type, cartouches à fibres creuses ou membranes planes de surfaces 0,24 à 2 m², en matériaux variables selon les fabricants (acétate de cellulose, polyméthylméthacrylate, éthylènevinyl alcool, polymère aromatique, copolymère acrylique, diacétate de cellulose) [7]. Les pores des membranes ont un diamètre compris entre 0,2 et 0,8µm ne laissant passer aucun élément cellulaire. La pression transmembranaire doit être surveillée en continu, son élévation risquant de provoquer la rupture de membrane et une contamination du plasma par les éléments figurés. En moyenne, une pression transmembranaire de 70 mmHg et un débit sanguin compris entre 40 et 100 ml/min, sont requis pour obtenir un débit de plasma filtré 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.

Si en centrifugation l'épuration de substances plasmatiques est une fonction exponentielle du volume échangé, en filtration elle dépend de plusieurs paramètres. Certains sont liés au filtre (nature de la membrane; sa structure) et au surface de filtration. D'autres dépendent des conditions d'utilisation, le taux d'hématocrite du malade, le débit de perfusion, le niveau et la stabilité de la pression transmembranaire qui doit être maintenue au-dessous de 70 mmHg, et la durée de la manipulation. Dans cette configuration, il est souvent nécessaire de remplacer le citrate par de l'héparine sodique ou de l'héparine de bas poids moléculaire et de recourir à une voie d'abord centrale [8].

Ces systèmes ont pour avantage, l'obtention d'un plasma acellulaire, un fonctionnement en flux continu, un faible volume extracorporel (200 ml) et un volume résiduel érythrocytaire faible. Cette technique d'EP représente dans la majorité des cas le premier temps des épurations plasmatiques dites " sélectives ".

En revanche, ces systèmes sont moins performants en termes d'extraction plasmatique que les systèmes de centrifugation, cet inconvénient pouvant être compensé par l'augmentation du débit sanguin. Une séparation correcte nécessite des débits importants (100 à 150 ml/min) [2], ce qui impose d'avoir recours, le plus souvent, à des voies veineuses centrales. Cette technique est plus onéreuse que la centrifugation en raison du coût élevé du matériel à usage unique [1].

En termes de biocompatibilité, il est reconnu que les systèmes de centrifugation activent moins les protéines et les cellules que les systèmes de filtration, ces derniers peuvent en outre entraîner ou aggraver une hémolyse si les forces de cisaillement qui s'exercent sur les hématies ne sont pas correctement

maîtrisées. Parmi les appareils disponibles : Asahi, Cobe ; Fen Wall ; Bellco ; Kurarai ; et Organon.

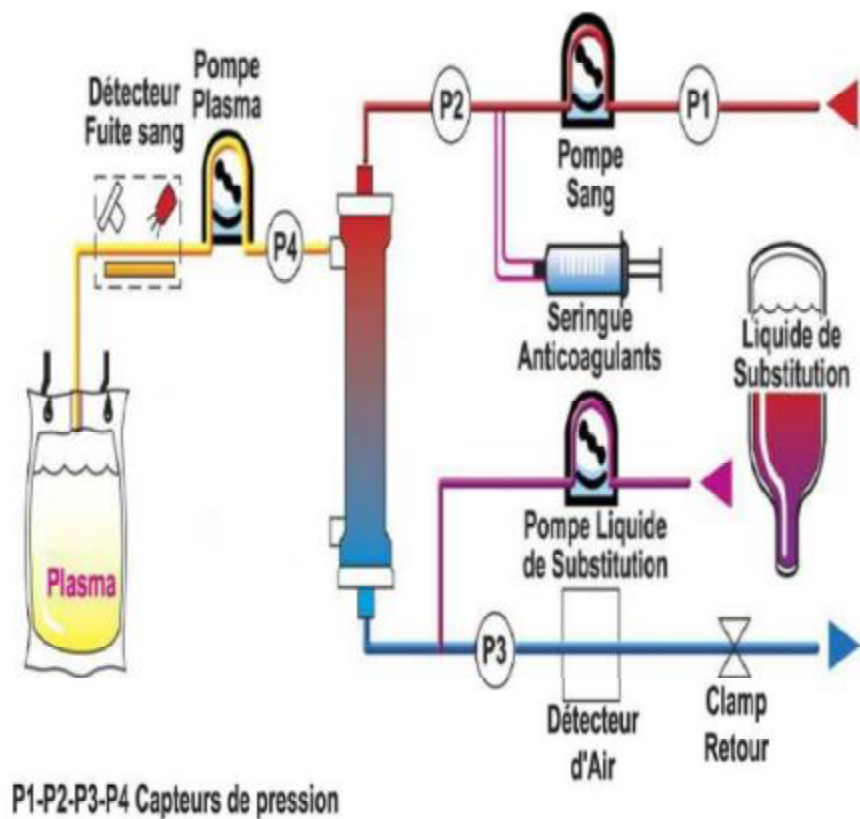


FIGURE 5 : Représentation schématique d'un séparateur par filtration [2]

Tableau I : Tableau de comparaison entre la filtration et la centrifugation [5]

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

Tableau II: Tableau des caractéristiques des moniteurs d'hémofiltration [5].

	Multifiltrate Fresenius Medical Care	Prismaflex Hospital	Aquarius Baxter
			
Anticoagulation	Citrate avec réinjection d'une solution de Calcium au patient (AMM) Héparine	Citrate Héparine possible	Citrate (modèle RCA Platinum) Héparine
Temps de traitement	2h – 2h30	2h avec la version 5.0 3h avec la version 4.0	??
Volume du CEC	180ml dialyseur compris	71 et 125ml dialyseur compris gamme TPE	192ml dialyseur compris
Membrane	2 types de Plasmafiltres avec une stérilisation vapeur	Hospital TPE 1000 et 2000	Deux types de plasmafiltres
Sécurité	Suivi de volume traité à volume traité	Reconnaissance à la pose Contrôle de la pression transmembranaire en entrée Les pompes citrate et calcium sont asservies à la pompe à sang Automatisation de l'amorçage et du rinçage	Contrôle au niveau de la balance des fluides
Solutions de substitution	PFC Albumine	Albumine	PFC Albumine (les poches seront disponibles en juin)
Formation du personnel	Niveau expert		

II.2.3 Séparateurs avec traitement du plasma

Ce type de séparateurs assurent l'épuration sélective du plasma avec pour objectifs ; d'éviter l'élimination inutilement des protéines plasmatiques dont celles de la coagulation et l'albumine, d'éliminer les besoins en substituts plasmatiques à la fois en raison de leur coût mais également de leur toxicité, et enfin d'augmenter l'efficacité de l'épuration, par exemple en évitant d'épurer les HDL dans le traitement des hypercholestérolémies ou en épurant sélectivement un anticorps en espérant moduler la réponse anti-idiotypique [6].

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

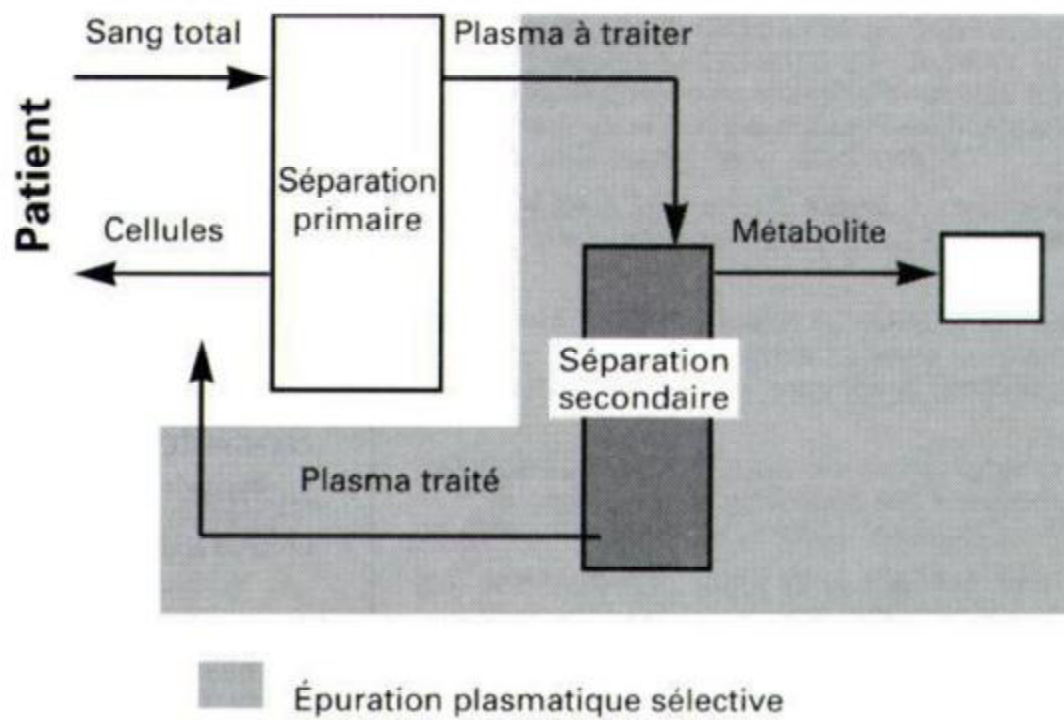


Figure 6 : Circuit des échanges plasmatiques sélectifs [2]

Parmi les nombreux procédés décrits, la double filtration ou cascade, l'immunoabsorption ainsi que l'affinité chimique sont utilisées en routine.

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

Cette technique est basée sur la séparation préalable du plasma par centrifugation ou filtration qui est ensuite ultrafiltré sur un deuxième filtre dont le diamètre des pores est habituellement calculé pour permettre le passage de l'albumine et retenir les protéines de haut poids moléculaire [2], le poids moléculaire des substances pathogéniques variant de 150 000 (IgG) à 950 000 (IgM) jusqu'à 2 500 000 Da (Apo B lipoprotéines contenant les LDL et la Lp(a)). Le plasma après filtration passe dans la colonne puis il est réinjecté au patient. Ce système de traitement du plasma ne nécessite pas de liquide de substitution (Fig. 7).

La limite de cette technique impose d'une part, de connaître les facteurs pathologiques que l'on veut épurer, particulièrement leur poids moléculaire et d'autre part, d'acheter un deuxième filtre. L'efficacité d'un tel système peut être diminuée en cours de séance par le colmatage des filtres [1,9].

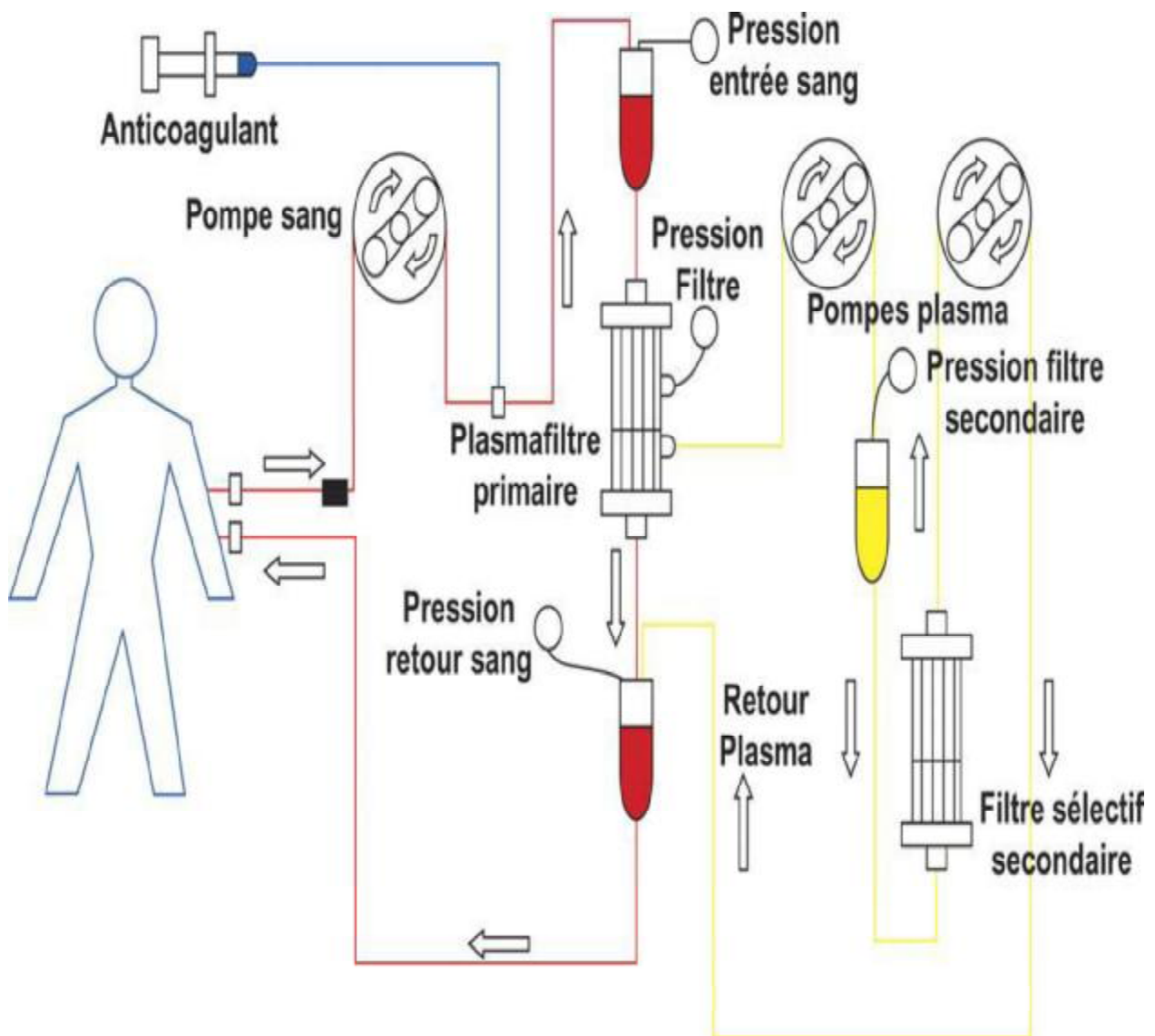


Figure 7 : Représentation schématique de la Technique en Cascade [5]

II.2.3.2– Le Système d'immuno-adsorption

Il s'agit de colonnes de chromatographie d'adsorption dans lesquelles les molécules à purifier sont adsorbées spécifiquement et de façon réversible par un produit fixateur complémentaire, le ligand qui est lui-même immobilisé sur un support insoluble, la matrice. Deux modes de capture peuvent être envisagés : soit une liaison sélective, avec rétention d'une famille de molécules par une liaison covalente, soit une liaison spécifique, avec rétention d'un seul type de molécules par une réaction antigène-anticorps. Les matrices utilisées sont le sépharose CL4B, la silice, le polystyrène, le polyvinyle alcool, le ligand pouvant être de la protéine A du staphylocoque, Ce polypeptide possède une très grande affinité pour les immunoglobulines G et pour les complexes immuns (système Immusorba® Gambro) ou des anticorps de mouton de spécificité anti-IgG ou anti-LDL-cholestérol (LDL-Ig-Therasorb®). Ces systèmes sont utilisés avec un moniteur spécifique pilotant deux colonnes qui sont alternativement régénérées pendant la procédure et en fin de traitement. Ces colonnes peuvent être réutilisées plusieurs dizaines de fois chez le même patient, ce qui permet d'amortir le coût d'investissement. En matière de biocompatibilité, ces supports sont très satisfaisants [6].

II.2.3.3– Le système d'adsorption chimique

Ce système est basé sur le principe de colonnes d'affinité. Ces colonnes sont constituées de substances ayant des affinités particulières pour de nombreuses molécules. Ces systèmes ne sont donc pas sélectifs. Les deux gels utilisés en France sont constitués de sulfate de dextran de PM 5000 fixé sur des billes de cellulose (LA15® – LA40® – Kaneka) et d'acide acrylamide fixé sur des particules de silice (système Dali Fresenius). Ce dernier système récemment introduit en France présente l'avantage d'être utilisable sur le sang total, de ne pas nécessiter de système de régénération [6].

Le système DALI (*direct adsorption of lipoprotéines*) est une 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 1,6 masse sanguine. L'affinité chimique du LDL-cholestérol pour le dextran-sulfate est exploitée pour traiter les hypercholestérolémies familiales [1,9].

II.3 Déroulement d'une séance d'échange plasmatique

Cette opération d'EP dure environ 2 heures et consiste à retirer un grand volume de sang du malade puis à lui restituer ses propres globules rouges dans le produit de substitution d'origine humaine, constitué par le plasma d'un donneur. Généralement, le traitement nécessite plusieurs séances. Pendant la soustraction des produits dangereux contenus dans le sang du malade, un traitement visant à éviter le renouvellement de la substance nocive est mis en œuvre [9]. Le volume de plasma épuré à chaque séance doit être compris entre 1 et 1,5 masse plasmatique (soit 40 à 60 ml/kg si le taux d'hématocrite est normal). Le rythme est fonction de la pathologie traitée (d'autant plus rapide que la maladie est plus évolutive) et/ou du métabolisme des substances que l'on doit épurer (2 à 5 séances par semaine au début). Leur efficacité peut être jugée sur les effets immédiats et secondaires.

II.4 Circuit extracorporel (CEC)

L'établissement d'un circuit extracorporel est dans tous les cas nécessaire pour l'épuration plasmatique [10]. Ce circuit est formé par un kit stérile, non pyrogène à usage unique, d'un volume extracorporel entre 250 et 500 cc. Cela suppose une préparation au départ du circuit (rinçage, purge au sérum physiologique), un temps d'amorçage en début de procédure et de restitution en fin de procédure [10].

II.5 Bilan pré-échange plasmatique

Le bilan pré-échange plasmatique comporte un examen clinique, avec un examen cardiovasculaire, un ECG, une radiographie pulmonaire et un examen biologique.

Les examens biologiques comprennent un ionogramme sanguin avec une calcémie, un bilan de coagulation comportant un TP, un TCA, un taux de fibrinogène, et une NFS. Tout élément pouvant évoquer un processus infectieux, l'existence d'un trouble de la crase sanguine, d'une coronaropathie non stabilisée, d'un accident vasculaire cérébral récent, d'une instabilité hémodynamique, sont des contre-indications formelles à la réalisation de la séance. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un bilan systématique post-EP en l'absence d'évènement indésirable au décours de la séance [1].

La fréquence et les protocoles d'échanges plasmatiques varient selon les indications. Classiquement, il est recommandé d'épurer entre une masse plasmatique et une masse et demie avec une élimination de 60 % des immunoglobulines (Ig) pour une masse et de 70 % pour une masse et demie [11]. Le calcul de cette masse plasmatique est évalué par la formule suivante :

$$\text{Masse plasmatique à échanger en ml} = (1 - \text{Ht en \%}) \times 70 \text{ ml} \times \text{Poids (kg)}$$

La masse plasmatique correspond approximativement à 45 ml/kg soit environ 3 l pour un patient de 70 kg. Les appareils de centrifugation continue paramétrables effectuent automatiquement les calculs.

Les séances d'EP sont le plus souvent espacées de 48 heures. La stratégie de pratique des EP dépend de la substance que l'on veut épurer, sa vitesse de synthèse, son catabolisme, sa diffusion. Certains anticorps sont faciles à épurer, ce qui ne nécessite que quelques séances d'EP pour autant qu'ils soient associés à un traitement immunosuppresseur.

En revanche, certains composés sont très difficiles à épurer comme les anticorps anti-membrane basale glomérulaire, responsables du syndrome de Goodpasture. Dans cette indication, il est préconisé de réaliser des séances d'EP tous les jours et de les associer à des immunosuppresseurs. Dans le syndrome de Moschcowitz (purpura thrombotique thrombocytopénique), les séances d'EP visent essentiellement à permettre la perfusion d'importants volumes de plasma qui apportent une substance déficitaire [2].

II.6 Accès vasculaires

Un bon accès vasculaire conditionne la durée du traitement en centrifugation et sa qualité en filtration. La ponction des vaisseaux est réalisée dans des conditions rigoureuses d'asepsie à l'aide de cathéters courts ou d'aiguilles à ailettes. L'accès vasculaire s'est peu modifié depuis 1985, la voie veineuse périphérique exclusive étant prédominante le plus souvent. L'abord vasculaire par shunt ou fistules artério-veineuses est réservé aux indications chroniques. Le recours à des voies veineuses centrales en cas d'impossibilité d'accès due à une mauvaise qualité du réseau veineux superficiel [2].

II.6.1 Voies veineuses périphériques

Elles doivent 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 minicathéters 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, thrombotiques ou hémorragique. Une anesthésie locale par un anesthésique de contact peut être effectuée une heure avant la pose des voies veineuses périphériques après repérage des sites de ponction. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres voies seront utilisées.

II.6.2 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 30 cm de long contenant deux lumières cylindriques concentriques.

La lumière dite artérielle, ou d'accès, s'ouvre latéralement 25 cm avant la lumière distale dite veineuse ou de retour. Cela diminue la recirculation du liquide réinjecté. Ce type de cathéter est implanté par voie transcutanée, sous asepsie chirurgicale. Les voies veineuses utilisables sont les veines sous-clavières, fémorales, jugulaires internes et axillaires.

La ponction d'une veine fémorale est réservée à l'urgence, elle permet des débits de prélèvement et de réinjection importants mais elle ne doit pas être laissée en place car les complications infectieuses et thromboemboliques sont fréquentes. Les veines jugulaires et axillaires peuvent également être utilisées, le cathéter peut être conservé plusieurs jours à condition de l'entretenir de façon parfaite.

II.6.3 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 les pathologies chroniques nécessitant des échanges répétitifs chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre.

Les dérivations artério-veineuses type shunt ou fistule doivent être proposées cas par cas et pour des situations particulières, soit chez les patients porteurs de maladies métaboliques congénitales ou nécessitant des traitements fréquents et/ou sur une période prolongée. Le shunt permet une utilisation immédiate mais nécessite des soins minutieux pour éviter les infections et les thromboses. La fistule ne peut être utilisée qu'après 3 semaines à 1 mois de délai, et pose le problème de la mise en route d'un traitement anticoagulant momentané [1].

II.7 Anticoagulation du circuit extracorporel

Elle doit être efficace et sans risque pour le malade. Les solutions de citrate ACD sont les plus utilisées. Le rapport ACD/sang total doit être au moins égal à 1/10 pour obtenir une anticoagulation efficace. Les sels de citrate empêchent les phénomènes de coagulation en chélatant le calcium ionisé et en inhibant l'agrégation plaquettaire. Lors d'une séance d'EP, les deux tiers de l'ACD sont éliminés avec le plasma prélevé. Le tiers restant réinjecté au malade avec les éléments figurés n'entraîne jamais de troubles d'hémostase. Une baisse du calcium ionisé circulant et la surcharge en citrate sont les deux complications possibles avec ce type d'anticoagulation [1]. L'héparine est moins souvent utilisée. Elle perturbe la coagulation du patient, ce qui implique une surveillance régulière du bilan d'hémostase. Un accident de surdosage sera traité par la protamine dont on connaît le pouvoir immunogène et l'effet transitoire sur l'héparinémie. L'association des

deux anticoagulants, citrate et héparine, est parfois utile mais elle expose le malade aux effets secondaires de l'un et de l'autre [2]. L'anticoagulation varie en fonction de la technique. Elle repose sur l'héparine seule ou associée à l'ACD-A (citrate agissant par chélation calcique) dans la technique de filtration, et sur l'ACD-A seul en cas de centrifugation. 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 PFC déjà citaté.

En méthode de filtration, les doses d'anticoagulants ne sont pas parfaitement définies mais l'héparinisation est indispensable. Les techniciens des EP doivent savoir moduler les doses en fonction de l'aspect des lignes de circulation extracorporelle. Après un rinçage abondant (2 à 3 litres) du plasma filtré, une purge soigneuse est réalisée par un sérum salé isotonique additionné de 25U/ml d'héparine. Ce liquide hépariné est laissé en stase pendant 30 minutes. Une hypocoagulabilité du patient (entre 2 à 3 fois le temps de coagulation du témoin) est obtenue par l'injection préalable à l'échange plasmatique d'héparine par voie intraveineuse (3000 U en moyenne). Cette hypocoagulabilité est maintenue tout au long de l'épuration par injection continue d'environ 2000 à 3000 U/h. Pour la méthode de centrifugation l'ACD-A est utilisé en perfusion continue, à un débit moyen de 1/12 du débit de sang. Les machines actuelles de centrifugation totalement paramétrables corrigent automatiquement le débit du citrate en fonction du débit de sang. Ces doses doivent être modulées en fonction des situations cliniques et biologiques [1].

II.8 Substituts de plasma

Les échanges plasmatiques sont toujours réalisés dans des conditions de normovolémie. Les solutés de remplacement du plasma, doivent avoir un pouvoir d'expansion volumique soutenu, une action non délétère sur l'hémostase, une sécurité infectieuse et un prix raisonnable. (Tableau III)

Ces substituts peuvent être divisés en deux groupes, les produits artificiels et les produits naturels dérivés du sang.

II.8.1 Produits artificiels

Ce sont les cristalloïdes, les colloïdes et les hydroxyéthylamidons (HEA). Ils ont en commun un prix de revient peu élevé et ils sont facilement disponibles.

II.8.1.1 – Cristalloïdes

Parmi ceux-ci, c'est le Ringer lactate qui a la préférence. Sa tolérance est parfaite mais sa demi-vie est très brève dans le secteur vasculaire (20 min) et ne permet pas de couvrir la durée de la manipulation. Il est utilisé en quantité limitée en début d'échange (500 ml) et pour ramener la concentration des solutions d'albumine de 20 % à 4 ou 5 %.

Les Cristalloïdes ont l'avantage d'être non toxique, d'une grande disponibilité et de faible prix, mais ils ont l'inconvénient d'avoir un pouvoir oncotique nul avec une déplétion protéique [2].

II.8.1.2 – Colloïdes

Contrairement à l'albumine, il s'agit de solutions polydispersées, c'est-à-dire constituées de molécules de poids moléculaire et d'élimination variables.

Les gélâtines fluides et les dextrans appartiennent à ce groupe. Leur pouvoir oncotique est égal ou supérieur à celui du plasma et leur demi-vie est de 4 à 8 h qui sont compatibles avec la durée habituelle des échanges. En pratique, la quantité

de colloïde utilisée au cours d'une séance d'EP ne doit pas dépasser 20 à 25 % du volume épuré [8].

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

- **Les gélatines**

La gélatine est une protéine hydrosoluble artificielle obtenue par hydrolyse partielle de collagène d'origine bovine. A noter que la préparation subit une étape d'inactivation efficace concernant les agents transmissibles non conventionnels. Il existe deux types de gélatine, La première est la gélatine fluide modifiée (GFM) ou gélatines succinylées (plasmion, plasmagel), l'addition d'acide succinique permet d'augmenter la rétention intravasculaire, mais s'accompagne d'une élévation de la viscosité sanguine, et la seconde est la gélatine à pont d'urée qui est un polymérisât de gélatine dégradée (Haemacel). Les effets indésirables des gélatines sont réduits à des réactions allergiques qui seraient liées à l'activation des mastocytes cutanés avec relargage d'histamine. A côté de ces réactions non graves, il existe des chocs anaphylactiques pouvant se produire d'emblée ou après plusieurs administrations [6].

- **Les dextrans**

Ce sont des polymères de glucose. Ils sont d'origine bactérienne. Il existe actuellement deux solutions disponibles de poids moléculaire moyen différent, le premier est de 40 000 daltons c'est le dextran 40 (plasmacair à 3,5% ou Rheomacrodex à 10%) et le deuxième est de 60 000 daltons c'est le dextran 60 (Hemodex PMW 6000, à 6%). Les réactions allergiques sont en fait les effets secondaires les plus pénalisants pour ces produits. Il s'agit de complications d'origine immunologique liées à la présence d'anticorps anti-dextrans de nature IgG

qui peuvent exister à l'état naturel, c'est-à-dire avant toute injection [6]. Enfin il existe également une toxicité rénale dose dépendante, ainsi que des troubles de l'hémostase. Les dextrans sont contre-indiqués chez le malade ayant une maladie de Willebrand, une hémophilie, une diathèse hémorragique ou une thrombocytopénie. Ils sont contre-indiqués ou utilisés avec prudence chez le patient en insuffisance rénale chronique sévère ou lors de traitement anticoagulant [1]. Les réactions allergiques graves qui ont été rapportées ont imposé l'utilisation préalable d'un dextan de très faible poids moléculaire qui bloque les sites antigènes des anticorps circulants et prévient la formation de complexes anticorps-dextrans[1,12].

II.8.1.3 – Hydroxyéthylamidons

Ce sont des polysaccharides naturels modifiés extraits de maïs riche en amylopectine (95%) qui sont un polymère du glucose, ils peuvent être produits à partir de pomme de terre. Ayant un effet d'expansion volémique identique à celui de l'albumine. Leur tolérance est bonne. Leur persistance intravasculaire permet de couvrir très largement la durée de la manipulation [13]. Les HEA sont utilisés en début d'échange (1/3 du volume à épurer) avant l'introduction de la solution d'albumine.

Il existe deux grandes classes d'HEA en fonction de leur poids moléculaire, les HEA de haut poids moléculaire comme l'Hetastarch (Hespan) qui ont une durée d'action extrêmement prolongée et un retentissement sur l'hémostase (allongement du temps de saignement et surtout baisse de facteur VIII coagulant et le facteur Von Willebrand) et Les HEA de poids moléculaire moyen comme l'Elohes ou Hesteril 6% ont des propriétés différentes des HEA de haut poids (tableau III). Ils exercent un pouvoir d'expansion volémique initial au moins égal à celui de l'albumine. Ultérieurement, leur élimination urinaire est compensée par leur hydrolyse

intravasculaire par l'amylose intravasculaire qui libère de nouvelles molécules oncotiquement actives [1,9].

II.8.2 Dérivés du sang

II.8.2.1 – Albumine humaine à 4 %

L'albumine assure le maintien de la volémie et de la pression oncotique. Elle représente 60 à 80 % de la pression oncotique totale plasmatique. C'est la protéine circulante la plus importante de l'organisme. Son origine est exclusivement plasmatique. Son espace de diffusion est vaste. Le stock d'albumine échangeable représente 5 g/kg, dont un tiers dans le secteur vasculaire et deux tiers dans le secteur interstitiel. L'équilibre entre les deux secteurs étant plus ou moins rapide. C'est également la plus importante des protéines de liaison pour de nombreuses substances endogènes et exogènes, dont certains médicaments.

En dehors du maintien de la pression oncotique, l'albumine a un rôle important dans le transport de substances soit exogènes (médicaments), soit endogènes (bilirubine, acides gras, hormones, calcium ionisé). Les molécules d'albumine contenues dans les préparations commerciales sont dépourvues de calcium ionisé d'où le risque d'hypocalcémie lors de leur injection in vivo par resaturation à partir du pool plasmatique de calcium [6].

Elle est utilisée en solution à 4 ou 5 % dans du Ringer lactate. Cette dilution lui confère un pouvoir oncotique identique à celui du plasma et permet un remplacement volume pour volume. Les facteurs de coagulation et les immunoglobulines ne sont pas compensés. Les facteurs VIII et IX se reconstituent en moins de 4 h et en moins de 24 h pour les autres. La diminution des immunoglobulines ne pose pas de problème sauf en cas d'EP journalier sur une longue durée [2].

Lorsque l'albumine à 4% est utilisée comme seul substitut plasmatique lors

des échanges plasmatiques, il apparaît une hypotension nécessitant une surcompensation du volume extrait. L'albumine ne transmet pas de maladies infectieuses, sa tolérance peut varier en fonction des lots utilisés [9], la tolérance générale de l'albumine est actuellement bonne. Des effets secondaires ont été décrits (inotrope négatif, diminution de la réponse immune, abaissement du calcium ionisé, risque d'insuffisance rénale) et l'inconvénient majeur de l'albumine est son coût qui reste assez cher [19].

II.8.2.2– Plasma frais congelé

Le plasma frais congelé est obtenu par centrifugation d'une unité de sang total ou recueilli par technique d'aphérèse. Ce plasma doit être congelé dans les 6 heures qui suivent le prélèvement pour préserver la fonctionnalité des facteurs de coagulation. Ces derniers sont très labiles [14]. L'utilisation de ce produit dans les échanges plasmatiques ne peut pas être comparée à celle des colloïdes. D'une part, il s'agit d'un produit sanguin labile et non d'un médicament. D'autre part son indication dans le cadre des EP ne relève pas du remplissage vasculaire mais de l'apport de protéines, soit dans le cadre de perturbations importantes préalables de la crase sanguine, soit d'apport spécifique de protéines dans le cadre d'une pathologie particulière qui est celle du PTT ou du SHU. Les complications spécifiques liées à l'utilisation du plasma sont de rares réactions anaphylactoïdes. Les complications immunologiques regroupent différents types de pathologies, l'œdème pulmonaire lésionnel qui est lié à l'injection passive d'anticorps de spécificité anti-HLA ou spécifiques du granulocyte [6]. Il y a lieu de tenir compte de la présence de citrate non complexé au calcium dans la préparation surtout lorsque le plasma est administré à fortes doses et de façon rapide.

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

préconisée : le plasma frais congelé sécurisé, le plasma frais solidarisé, et le PVA [14].

Il n'existe pas de substitut idéal capable d'assurer à la fois un bon remplissage pendant une durée suffisante, de maintenir une protidémie correcte, d'être atoxique, non immunogène, facilement disponible et peu onéreux [13] .

Tableau III : Les caractéristiques des solutés de substitution [9]

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

II.9 Mode d'action

L'échange plasmatique est une extraction d'un volume important de plasma avec injection simultanée d'un soluté de remplacement. Ils permettent de remplacer 3 à 5 litres de plasma et de réduire ainsi de 60 % à peu près les concentrations plasmatiques des protéines du complément.

De ce fait, le but est, soit une épuration d'une substance en excès dans le plasma qui peut être sélective (épuration de la seule substance) ou non sélective (épuration de l'ensemble des constituants plasmatiques y compris les non pathologiques), soit un apport d'une substance manquante qui est réalisé dans de

rares indications, cette substance est soit mal connue, soit non disponible sous forme purifiée. Les deux mécanismes (épuration et apport) sont parfois associés. Les échanges plasmatiques sont assez complexes, ils permettent, une épuration des constituants pathogènes en exerçant des effets hémorhéologiques et une élimination d'anticorps [10].

Cette épuration dépend de la quantité de plasma traité, du nombre d'échange plasmatique, du rythme et de la cinétique des substances (Synthèse, catabolisme, liaisons aux protéines, espace de diffusion, mobilisation entre compartiments, déplétion progressive d'IgG car synthèse lente). Ils exercent aussi une action sur l'immunité cellulaire par une amélioration de la capacité d'épuration des phagocytes mononuclées, donc une augmentation des complexes immuns, le mécanisme reste mal connu.

Des effets indirects liés aux techniques sont observés, par exemple, l'effet bénéfique de la déplétion en facteurs de coagulation ; dans certaines maladies inflammatoires où il existe une CIVD locale et un abaissement du taux de complément [8].

II.10 Effets des échanges plasmatiques

Ils dépendent le plus souvent du volume prélevé, c'est l'effet de soustraction. On distingue les effets immédiats, les effets à moyen terme et les effets retardés.

II.10.1 Effets immédiats

Les effets immédiats peuvent s'apprécier sur le niveau de soustraction des métabolites, de molécules ou de toxiques. Cet effet sera jugé sur la clinique et/ou la biologie dans la mesure où la substance est facilement dosable, ce qui n'est pas la règle pour la plupart des pathologies.

Comme effets immédiats, on peut distinguer une épuration de substances nocives circulantes (toxiques liés aux protéines, immunoglobulines monoclonales, complexes immuns circulants) et/ou une amélioration des constantes rhéologiques vasculaires (effet intéressant pour les vascularites et troubles de la microcirculation).

La courbe représentée sur la (Fig. 8), indique le pourcentage de la substance épurée ou coefficient d'épuration C , en fonction du nombre N de masses plasmatiques traitées. Ce modèle, qui a l'avantage de la simplicité, reflète assez bien l'effet immédiat des échanges plasmatiques sur les protéines plasmatiques et ne tient pas compte de leur répartition intra- et extravasculaire, ni de leur vitesse de diffusion [8,17]. L'aspect de la courbe justifie l'attitude pratique qui consiste à retirer l'équivalent d'une ou deux masses plasmatiques ; au-delà le bénéfice est très faible par rapport à l'importance des volumes à soustraire.

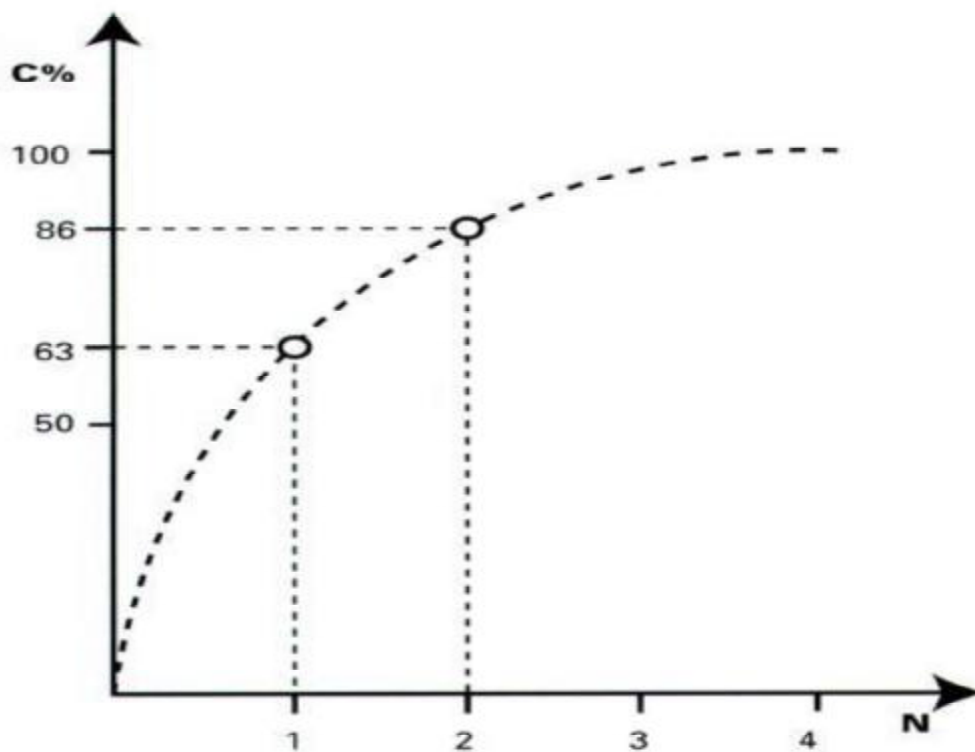


Figure 8 : Epuration plasmatique en fonction du volume prélevé [2]

II.10.1.1 Effets des EP sur les protéines plasmatiques

Les modifications des protéines qui ont été étudiées sont celles qui concernent essentiellement les immunoglobulines et les facteurs du complément d'une part, et les protéines coagulantes d'autre part. Ces études ne sont possibles que si la solution de remplacement ne comporte pas de plasma et s'il n'y a pas de traitement associé qui pourrait intervenir dans leur synthèse. A partir de ces différentes données qui ne concernent que les EP par centrifugation, on peut faire les constatations suivantes :

– Immédiatement après l'épuration, le pourcentage de chute des différentes protéines est fonction du volume de l'échange, ainsi 70 % après une épuration d'une masse et 90 % après 2 masses plasmatiques. En conséquence, il s'avère qu'au-delà environ de 4 litres de plasma épuré chez l'adulte, la poursuite de l'EP n'améliore pas de façon sensible le pourcentage d'épuration de la protéine à éliminer. Cette constatation n'est pas valable pour certaines protéines comme le complément hémolytique total qui, même après 10 épurations, ne descend pas au-dessous de 28 % de son taux initial. Il est également constaté qu'après la première épuration, le taux de facteur VIII (facteur de thromboplastinogène) variait peu alors qu'il diminue proportionnellement aux autres protéines coagulantes après les épurations ultérieures, comme s'il y existait un secteur de réserve. Le taux des IgG myélomateuses semble réagir aux EP de la même façon que les IgG normales. Il faut signaler que leur taux immédiatement après l'échange plasmatique dépend non seulement du coefficient d'épuration mais également de la contraction du volume plasmatique pendant l'échange qui aboutit à un taux plus élevé que prévu dans le sérum; ce phénomène explique que l'hypervolémie des syndromes d'hyperviscosité se compense d'elle-même au cours de l'épuration. D'autre part certaines IgG myélomateuses ont un rapport de distribution intravasculaire/extravasculaire plus

élevé que les IgG normales, ce qui favorise le coefficient d'épuration de la protéine [8].

– Secondairement, la remontée du taux des différentes protéines varie en fonction de leur distribution entre les différents secteurs vasculaires, de leur taux de synthèse et de leur catabolisme. La synthèse et le catabolisme des différentes protéines sont influencés par les EP; il existe très souvent un phénomène de rebond, notamment en ce qui concerne les facteurs coagulants.

Un équilibre de synthèse entre certains facteurs peut être la source de complications, notamment de thromboses. Lorsque l'on répète les EP à court terme, en particulier tous les jours pendant 10 jours, on peut obtenir des chutes cumulatives aboutissant à des déplétions de l'ordre de 90 %. Ceci peut être bénéfique, notamment en ce qui concerne le fibrinogène et les facteurs du complément, mais peut être également néfaste en particulier en ce qui concerne le déficit en immunoglobulines qu'il convient de compenser chez certains patients en fin d'échanges par l'injection de gammaglobulines intraveineuses. Si la dose intraveineuse habituelle de 10 g ne suffit pas, il conviendrait soit de l'augmenter, soit de faire une deuxième injection d'immunoglobulines intramusculaires à partir de la 12^{ème} heure après l'échange. En cas de nécessité il faut corriger le déficit en facteurs de coagulation, l'injection de 3 à 4 unités de PFC est nécessaire.

II.10.1.2– Déplétions diverses

Plusieurs auteurs ont rapporté une chute importante du taux de l'acétylcholinestérase après épuration avec de l'albumine (14 % d'activité enzymatique après 4 l d'épuration). De ce fait, il existerait un risque de surcharge en suxaméthonium en cas d'anesthésie générale dans les trois jours suivant une séance d'EP [8].

Enfin, il convient de souligner le risque lié à l'épuration de certaines drogues: antibiotiques, bêta-bloquants, antiépileptiques.

II.10.2 Effets à moyen terme

Comme effets à moyen terme, les échanges plasmatiques dénaturent le système des phagocytes mononuclées dans les maladies dysimmunitaires, ce qui augmente la clairance des immunoglobulines et des complexes immuns circulants.

En épurant les anticorps, les échanges plasmatiques pourraient sensibiliser leurs cellules productrices à l'action des immunosuppresseurs (cas de certaines maladies auto-immunes) [10].

II.10.3 Effets retardés

Outre les effets immédiats de soustraction qui portent sur tous les éléments de la défense immunitaire, les échanges plasmatiques ont également des effets retardés plus complexes sur la réponse immunologique [18].

II.10.3.1– Effets des échanges plasmatiques sur la synthèse des anticorps

Les quelques études expérimentales menées chez l'animal ont montré que le taux de synthèse des anticorps augmente après un EP si celui-ci est pratiqué lors de la réponse primaire. A l'inverse, en réponse secondaire, la synthèse des anticorps serait bloquée [2, 18].

Par contre, si la stimulation antigénique persiste, la synthèse d'anticorps n'est pas modifiée par la déplétion. Il est très difficile de transposer ces résultats chez l'homme. Néanmoins, dans un système d'iso-immunisation tel que le réalise l'incompatibilité Rhésus chez la femme enceinte, le taux de synthèse des anticorps anti-Rhésus n'est pas modifié par les EP. Un modèle mathématique [2] de calcul de synthèse d'anticorps anti-D a été proposé ; il permet de prévoir la chute du taux de l'anticorps et surtout l'espacement des EP, connaissant le taux d'anticorps avant et après l'échange, ainsi que le taux minimal à ne pas dépasser. Ce modèle n'est

malheureusement pas applicable en pathologie car il implique une synthèse stable d'anticorps, un dosage de l'anticorps pondéral et non pas en titre ; si l'on se réfère aux résultats publiés concernant les taux d'anticorps dont il est sûr qu'ils sont le reflet de l'affection causale, comme les anticorps anti-membrane basale glomérulaire ou anti-récepteurs d'acétylcholine ou d'insuline, on constate qu'en l'absence de traitement immunosuppresseur, le taux d'anticorps remonte au taux initial après l'arrêt des échanges et qu'il existe même parfois un rebond. Cette cinétique justifie l'association d'une immunosuppression aux épurations [8].

II.10.3.2– Effets des échanges plasmatiques sur l'évolution des complexes immuns

Les complexes immuns peuvent être circulants ou former des dépôts dans les tissus. Les échanges plasmatiques itératifs contribuent à une diminution de leur taux. Cette diminution est plus importante et plus durable que ne le voudrait la simple épuration, ceci résulterait de la restauration de leur clairance par les cellules du système réticulo-endothélial, saturées auparavant par un taux excessif de complexes antigènes anticorps. On pourrait ainsi dans certains cas se passer de traitement immunosuppresseur pour certaines affections comportant ce genre d'anomalies immunitaires comme la périartérite noueuse. Actuellement, la majorité des auteurs continuent d'associer un traitement immunosuppresseur au cours de ces affections dans la mesure où ces faits n'ont pas été formellement démontrés et sont même contradictoires avec l'expérience au cours des périartérites noueuses [8].

II.10.3.3– Effets des échanges plasmatiques sur l'immunité cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire semble également être modifiée par les échanges plasmatiques. La fonction des lymphocytes stimulants (T4) et suppresseurs (T8) peut être inhibée ou favorisée. Le rapport T4/T8 peut se normaliser. La (fig. 9) résume les différents effets immunologiques des EP [2].

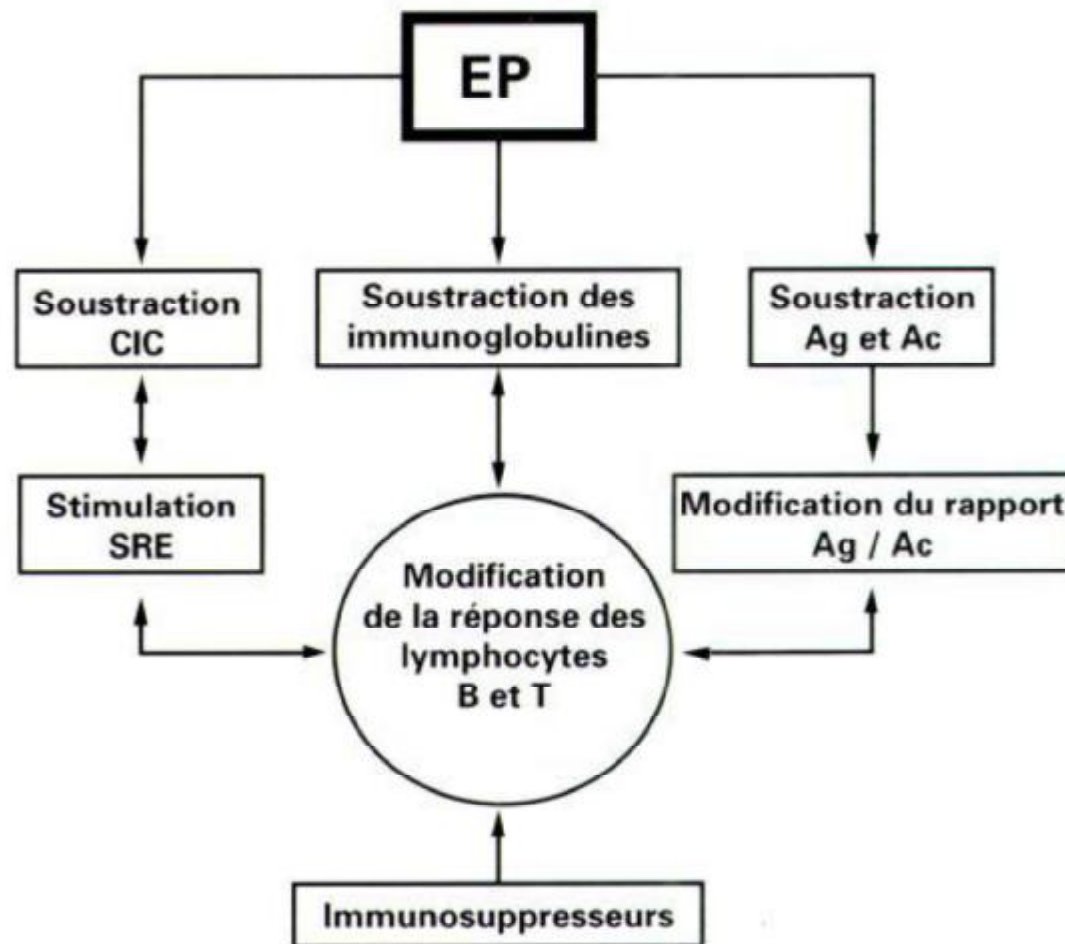


Figure 9 : Effets immunologiques des échanges plasmatiques [2]

MATERIELS ET METHODES

III. MATERIELS ET METHODES

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les modalités pratiques et théoriques de la technique, les indications thérapeutiques, les contre-indications et les différentes complications des EP, et aussi dans un but parallèle, d'exposer les premiers résultats de la mise en œuvre des EP dans le CHU HASSAN II de Fès.

Une première phase qui a permis de mettre en place cette nouvelle thérapie, qui a duré un an, a pu voir le jour grâce à la collaboration avec service de neurologie.

Nous avons choisi de commencer par des patients ayant des pathologies à expression neurologique pour lesquels, l'indication des EP est clairement retenue par les neurologues, avant une perspective de généralisation pour d'autres types d'indications notamment néphrologiques et hématologiques qui sont plus complexes vu les désordres hémodynamiques et de coagulation qu'elles entraînent.

III.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, qui s'étend sur une période de 12 mois, du 1^{er} juillet 2013 au 30 juin 2014.

III.2 Population de l'étude

Notre étude a inclus des patients porteurs de pathologies neurologiques inflammatoires, hospitalisés dans différents services de réanimation et dans le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès, et chez qui une indication aux EP a été retenue.

III.2.1 Critères d'inclusion

- Tous âges
- Patients hospitalisés dans le CHU HASSAN II de Fès

- Maladies à expression neurologique
- Indications des EP retenue par les neurologues

III.2.2 Critères d'exclusion

- Instabilité hémodynamique
- Sepsis
- Trouble de la coagulation

III.3 Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès à partir des dossiers d'EP des patients inclus dans l'étude.

Les données étaient recueillies sur une fiche d'exploitation réalisée à cet effet (Fig. 10).

Ces données concernaient l'identité des patients (nom, prénom, âge, sexe, origine, couverture sociale), le diagnostic, les antécédents personnels, les antécédents familiaux, le tableau clinique (début de la maladie, le mode d'installation, les signes cliniques), le traitement reçu (corticothérapie, immunosuppresseurs, immunoglobulines), le déroulement des EP (nombre de séances, volume échangé, complications...), la réponse (immédiate, à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois).



FICHE D'EXPLOITATION

I- Identité:

1-1-Nom et Prénom :

1-2- Age:

1-3-sexe : Masculin : ☐ Féminin : ☐

1-4-état civil : 1-célibataire : ☐ 2-marié : ☐ 3-divorcé : ☐ 4-veuf : ☐

II- Niveau socio économique :

2-1-Niveau scolaire : 1- Non scolarisé : ☐ 2- Primaire : ☐

3-Secondaire : ☐ 4- Universitaire : ☐

2-2- Profession :

2-3- Mutualiste : OUI ☐ Non ☐

2.4- ramediste : OUI ☐ Non ☐

III. Antécédents :

A -Antécédents personnels :

3-1-Médicaux : OUI ☐ Non ☐

.....

3-2-Chirurgicaux : OUI ☐ Non ☐

.....

3-3-Toxiques : OUI ☐ Non ☐

B- Cas similaires dans la famille :

IV. Tableau clinique :

4.1. Début :

4.2. Mode d'installation :	aigu ☐	subaigu ☐	progressif ☐
4.3. Signes cliniques :			
V. Traitement reçu :			
5.1 : CORTICOTtt :	NON : ☐		
	OUI: ☐	délais p/r aux signes cliniques :	
5.2 : IMMUNOSUPPRESSEURS :	NON : ☐		
	OUI: ☐	lequel :	
5.3 : IM (immunoglobuline) :	OUI ☐	NON ☐	
VI : déroulement des EP :			
6.1 : Nombre :			
6.2 : Volume :			
6.3 : Hypo TA :			
VII : Réponse :			
7.1 : Immédiate			
7.2 : 1 Mois :			
7.3 : 3 Mois :			
7.4 : 6 Mois			
VIII : Complications :			
8.1 : Hémolyse :	OUI ☐	Non ☐	
8.2 : Frissons :	OUI ☐	Non ☐	
8.3 : Eruption :	OUI ☐	Non ☐	
8.4 : Hypocalcémie :	OUI ☐	Non ☐	

Figure 10 : Fiche d'exploitation des échanges plasmatiques

III.4 MATERIEL NECESSAIRE

Pour réaliser cette étude, nous avons eu recours à des ressources matérielles (local dédié à cet effet dans le service de Néphrologie, et équipé par un appareillage spécifique, moyens de monitoring, liquides de substitution, consommable...) et bien évidemment des ressources humaines, formées et qualifiées afin de mener cette première expérience nationale dans un service clinique à bon port.

III.4.1 LOCAL

Salle dédiée au sein du service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès, bâtiment E1, équipée par un l'appareil d'EP, lit, et des moyen de monitoring

III.4.2 APPAREILLAGE

L'appareil utilisé est un séparateur par filtration modèle multifiltrate (marque Fresenius ®) (Fig. 11).

C'est un appareil capable de gérer les échanges diffusifs et convectifs et la maîtrise du poids du patient

Il permet la réalisation d'une large gamme de thérapies d'épuration du sang telles que :

- ***CVVH*** : Hémofiltration continue veino-veineuse
- ***CVVHD*** : Hémodialyse continue veino-veineuse
- ***CVVHDF*** : Hémodiafiltration continue veino-veineuse
- ***Pré et post CVVH*** : Hémofiltration continue veino-veineuse haut volume
- ***MPS*** : Echanges plasmatiques
- ***HP*** : Hémoperfusion
- ***SCUF*** : Ultrafiltration lente continue



Figure 11 : moniteur de séparation par filtration Multifiltrate (Fresenius®)

III.4.3 MATERIEL CONSOMMABLE

- KIT D'EP

Kit 16 MPS 2 dry (Patients > 40 Kg) **Kit 16 MPS 1 dry** (Patients > 10 Kg) pour appareil multifiltrate (Fresenius ®) (Fig. 12 et 13).

Le kit pour EP contient :

- ❖ Casette
- ❖ Plasmafiltre
- ❖ Poche de recueil de 10L



Figure 12 : KIT pour EP sur appareil multifiltrate (Fresenius ®)



Figure 13 : Kit pour EP sur appareil Multifiltrate (Fresenius®)

- **ACCES VASCULAIRE**

Se fait par un cathéter court pour voie centrale (fémorale ou jugulaire).

- **LIQUIDE DE SUBSTITUTION**

- Albumine humaine (4% ou 20%): protéine essentielle permettant à la fois de stabiliser le volume sanguin circulant et de transporter des hormones, des enzymes, des médicaments, des toxines...etc.
- PFC : produit sanguin labile utilisé en transfusion sanguine. Ce produit est issu d'un prélèvement par aphérèse chez un donneur de sang bénévole.
- Solution de macromolécule (type Voluven®) : solution d'HEA, qui permet la prévention et le traitement de l'hypovolémie.

- **L'ANTICOAGULANT**

Héparine non fractionnée

III.4.4 PERSONNEL

L'équipe est composée de deux médecins, trois infirmiers et deux aides-soignants, qui ont de l'expérience dans la gestion des malades et de l'appareillage d'hémodialyse.

Cette équipe a reçu une formation par des experts pour la manipulation des séparateurs d'EP par filtration. Elle a travaillé sous leur supervision durant les premières séances réalisées avant d'avoir une indépendance totale dans la gestion et la mise en œuvre entière des procédures.

III.5 Modalités de prescription des EP

Le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès a élaboré le protocole ci-dessous pour la prescription et la réalisation des séances d'EP (Fig. 14).



MODALITES DE PRESCRIPTION D'ECHANGES PLASMATIQUES (EP)

1. VOIES D'ABORD :

- Fistule artério-veineuse si le patient en est déjà porteur
- Cathéter double voie de dialyse ($\geq$ ou = à 11F)
- Veino-veineuse périphérique :
 - Aspiration : 16 ou 17 G
 - Retour : 16 à 20 G

2. ANTICOAGULATION :

- En priorité par Citrate (ACD) :
 - Débit ACD asservi au débit sang
 - Gluconate de Ca^{++} 10% : 4 Ampoules dans 250 ml de NaCl
- Héparine sodique :
 - Dose de charge : 70 à 80 UI/kg.
 - Entretien : 15 à 20 UI/kg/h.

3. SUBSTITUTION :

La substitution est déterminée en fonction de l'indication et en fonction du malade.

Le volume total est de 40 à 60 ml/kg selon les indications.

En fonction de l'indication :

- Pour les microangiopathies thrombotiques :
 - L'utilisation exclusive de PFC ne semble plus indispensable ; une substitution mixte moitié Albumine 4% moitié PFC est acceptable.

- Dans ce cas, pour le 1° EP, substitution de 30 ml/kg par de l'albumine 4% puis 30 ml/kg par du PFC.
- Pour les EP suivants, 20 ml/kg d'Albumine 4% puis 20 ml/kg de PFC.
- Pour les syndromes d'hyperviscosité, on peut utiliser un soluté cristalloïde (NaCl iso) pour une partie de la substitution, par exemple 1 litre en début d'échange.

En fonction du malade :

- pour les malades qui ont un échange quotidien 3 jours consécutifs, voire plus, rajouter en fin d'échange 1 litre de PFC. Ce n'est pas nécessaire lorsque les EP sont effectués à jours alternes. Il convient de surveiller le fibrinogène : rajouter du PFC lorsque $F < 1,5 \text{ g/l}$ avant l'échange.
- Pour les malades avec un syndrome hémorragique ou à risque de saignement, utilisation exclusive de PFC ou au minimum lors de la 2° partie de l'échange (selon intensité du risque).
- Tous les 400 ml de PFC, injecter 1g de gluconate de Ca^{++}
- Eviter systématiquement les HEA (Hydroxyéthylamidon = VOLUVEN® chez tous les malades qui ont une atteinte rénale ou susceptibles d'en développer.
- Dans tous les autres cas, utiliser le VOLUVEN pour moitié de la substitution.
- En cas d'utilisation de VOLUVEN ou si le patient est en surcharge, compenser à 90% seulement.

Poids < 50 kg

Total : 2,5 litres

Avec VOLUVEN®	Sans VOLUVEN®
1 litre VOLUVEN® 1,5 litres Albumine 4%	2,5 litres Albumine 4%

Poids 50 à 60 kg

Total : 3 litres

Avec VOLUVEN®	Sans VOLUVEN®
1,5 litres VOLUVEN® 1,5 litres Albumine 4%	3 litres Albumine 4%

Poids 60 à 70 kg

Total : 3,5 litres

Avec VOLUVEN®	Sans VOLUVEN®
1,5 litre VOLUVEN® 2 litres Albumine 4%	3,5 litres Albumine 4%

Poids > 70 kg

Total : 4 litres

Avec VOLUVEN®	Sans VOLUVEN®
2 litres VOLUVEN® 2 litres Albumine 4%	4 litres Albumine 4%

Figure 14 : Modalités de prescription d'échanges plasmatiques selon le poids du patient

III.6 déroulement des séances d'EP

Le séparateur utilisé dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès, est un séparateur par filtration sur un moniteur Multifiltrate (Fresenius®), avec un volume extracorporel calculé selon le protocole du service. Il est d'une utilisation généralement simple, facile à déplacer au lit du malade mais nécessitant un abord vasculaire central.

Le liquide de substitution est à base de l'albumine humaine diluée dans le sérum physiologique ou le plasma frais congelé, associé à une solution de macromolécule (type Voluven®).

L'anticoagulation du circuit extracorporel est assurée par l'héparine non fractionnée en continue.

La ponction des vaisseaux se réalise dans des conditions rigoureuses d'asepsie à l'aide de cathéters courts. Concernant les voies d'abord, la voie centrale a été utilisée pour tous les patients.

Le nombre total et le rythme des séances sont en fonction de l'indication et la gravité du tableau clinique. Classiquement, il est recommandé d'épurer une masse plasmatique et demie. Calculé selon le protocole du service, en Fonction du sexe, du poids du malade et de la valeur de l'hématocrite

$$\text{Volume Plasmatique} = 0,07 \times \text{poids} \times (1 - \text{hématocrite})$$

Les procédures sont le plus souvent espacées de 48 heures.

Toutes les procédures d'EP ont été réalisées, dans le service de néphrologie, par une équipe qui comprend deux médecins, trois infirmiers et deux aides soignants, avec une salle dédiée et équipée par des moyens de monitoring et de réanimation. L'équipe travaille en étroite collaboration avec :

- Le service de Neurologie
- Les services de réanimation

- Le service de Pédiatrie
- La pharmacie
- Le centre de transfusion sanguine.

Un examen clinique, un ECG et un bilan biologique comportant une NFS ; un ionogramme sanguin ; un bilan de coagulation comportant un TP, un TCA, fibrinogénémie ; une calcémie ; une protidémie ; une sérologie des virus suivants : VIH, hépatites virales B et C et une sérologie syphilitique ont été demandés avant le début des EP.

Une surveillance clinique avec monitoring (pression artérielle, pouls, température, fréquence respiratoire avec SaO₂, signes cliniques d'hypocalcémie) ont été réalisés pendant les séances et durant les 12 heures qui suivaient chaque séance d'EP. Les différents effets indésirables et les complications éventuelles des EP ont été notés.

RESULTATS

IV.RESULTATS

IV.1 PROFIL DES PATIENTS

Treize patients ont été inclus durant la période de l'étude. L'âge moyen de nos malades était de $24,1 \pm 13,25$ ans avec des extrêmes de 5 et 45 ans (Figure X), dont dix sont de sexe féminin (Figure XI).

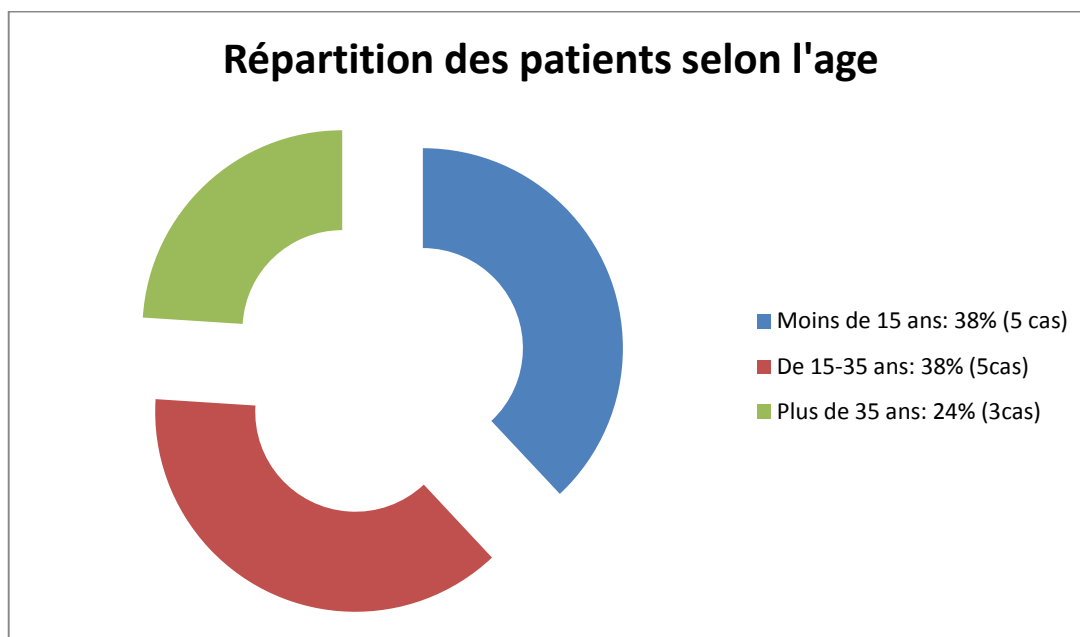


Figure 15 : Répartition des patients selon l'âge

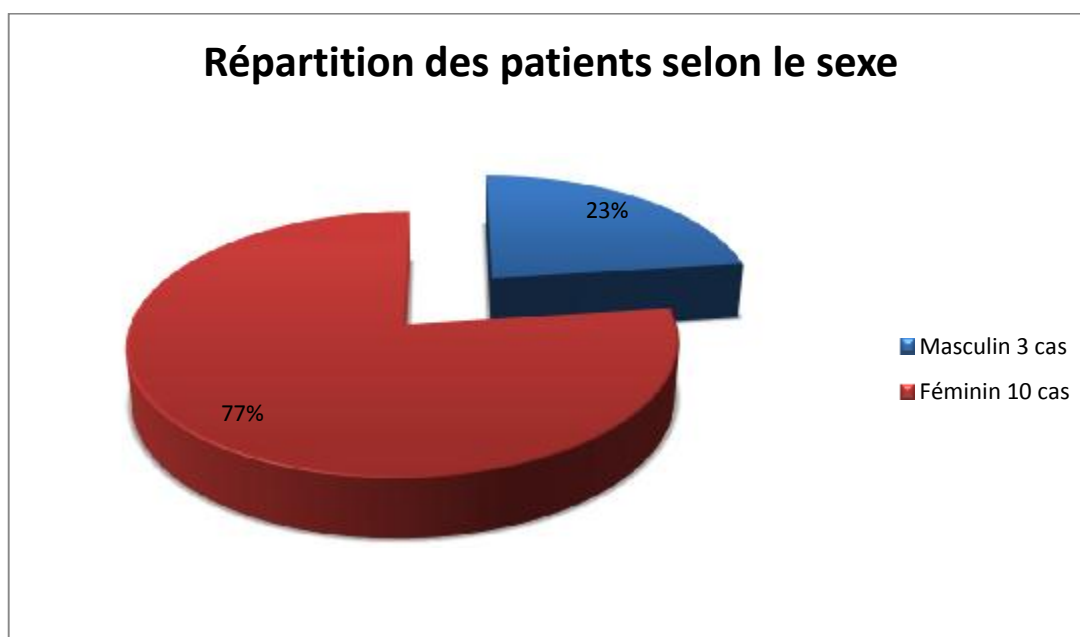


Figure 16 : Répartition en pourcentage des malades selon le sexe

Les 13 patients traités durant cette période, sont tous atteints d'une affection neurologique (100%), avec un diagnostic de la maladie causale établi. La répartition des indications pour les EP était comme suit (Figures 12 et 13) :

- Myasthénie : cinq patients soit 38,5% de l'ensemble des malades
- Syndrome de GUILLAIN-BARRE et Neuromyéélite optique de DEVIC : Trois patients pour chaque pathologie, soit 23,07% chacune
- Myélite aiguë : Deux patients soit 15,38%.

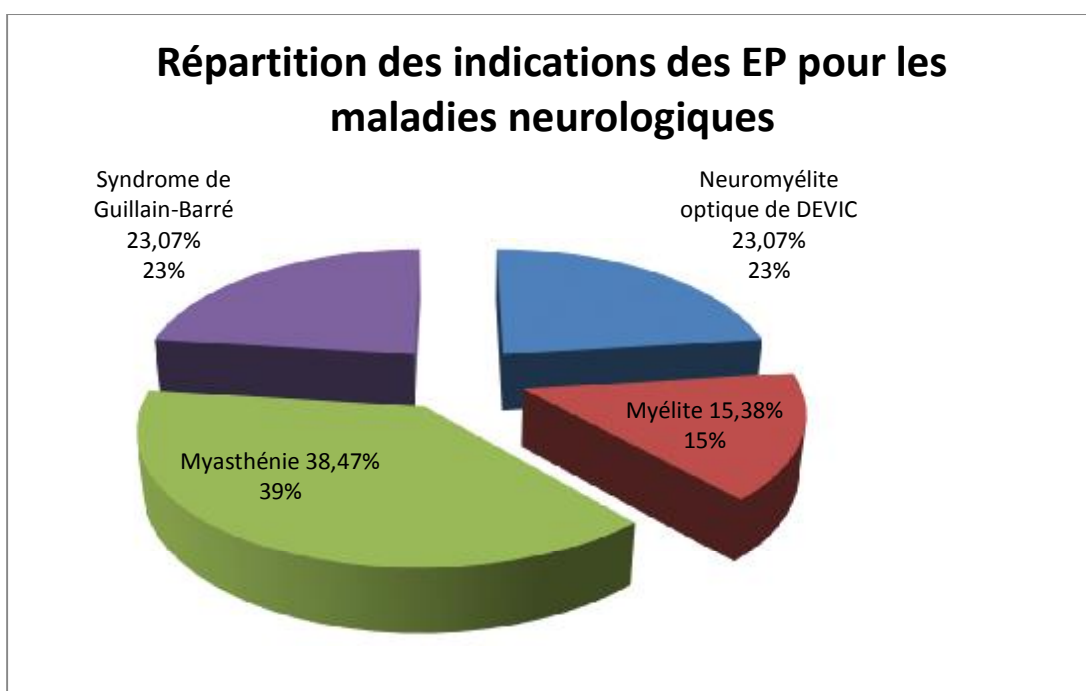


Figure 17 : Répartition des maladies neurologiques indiquant les EP

Il s'agissait d'un premier épisode de la maladie neurologique chez onze patients. Les principaux signes cliniques étaient : la détresse respiratoire chez 4 patients, la tétraplégie chez 5 patients, la cécité chez un seul patient et des signes ORL chez deux patients (Figure XIV).

Tableau IV : récapitulatif des 13 cas candidats aux EP

	Age	Sexe	Diagnostic	Signes Cliniques	Corticoïde	IS	IVIG
Cas 1	33	F	Myasthénie	Signes ORL	oui	Endoxan	oui
Cas 2	26	F	Myasthénie	Détresse Respiratoire	non	non	non
Cas 3	39	F	Devic	Cécité	oui	Endoxan	non
Cas 4	9	F	SGB	Détresse Respiratoire	non	non	non
Cas 5	5	F	Myasthénie	Détresse Respiratoire	non	non	oui
Cas 6	31	F	Devic	Tétraplégie	oui	Endoxan	non
Cas 7	28	F	Devic	Tétraplégie	oui	non	non
Cas 8	10	F	Myasthénie	Détresse Respiratoire	non	Imurel	oui
Cas 9	37	F	Myélite	Tétraplégie	oui	Endoxan	non
Cas 10	45	M	Myasthénie	signes ORL	oui	Imurel	non
Cas 11	28	M	Myélite	Tétraplégie	oui	non	non
Cas 12	9	F	SGB	Détresse Respiratoire	non	non	oui
Cas 13	14	M	SGB	Tétraplégie	non	non	non

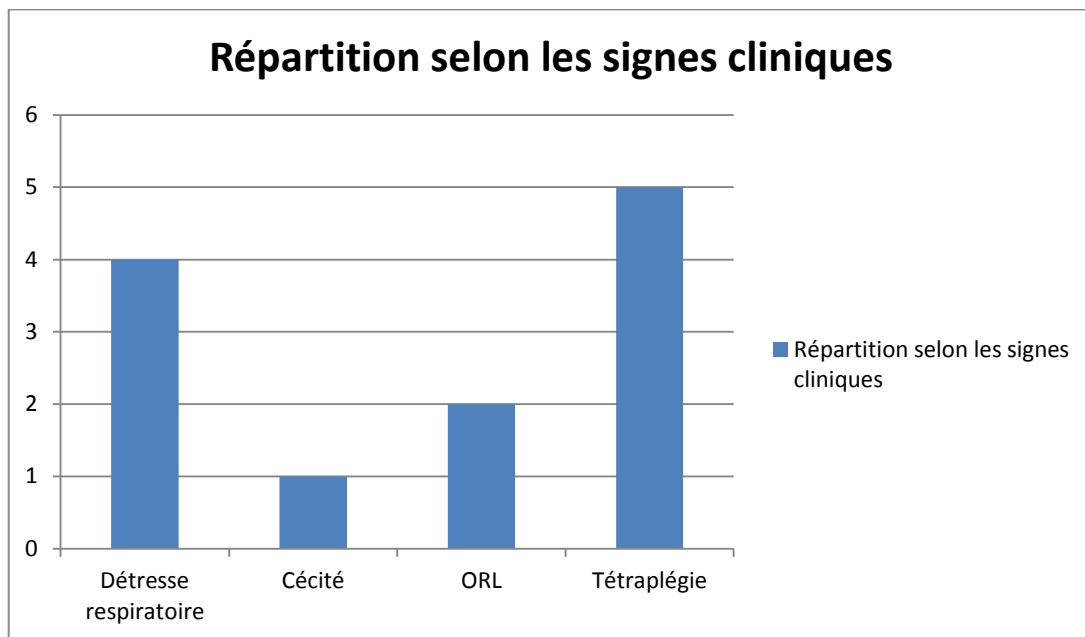


Figure 18 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Le délai moyen entre le début de l'épisode et la réalisation des EP était de $24,9 \pm 14,7$ jours (2 à 48 jours) :

- Moins de 10 jours chez 3 patients
- Entre 10 jours et 1 mois chez 6 patients
- Et plus d'un mois chez 3 patients (Figure XV)

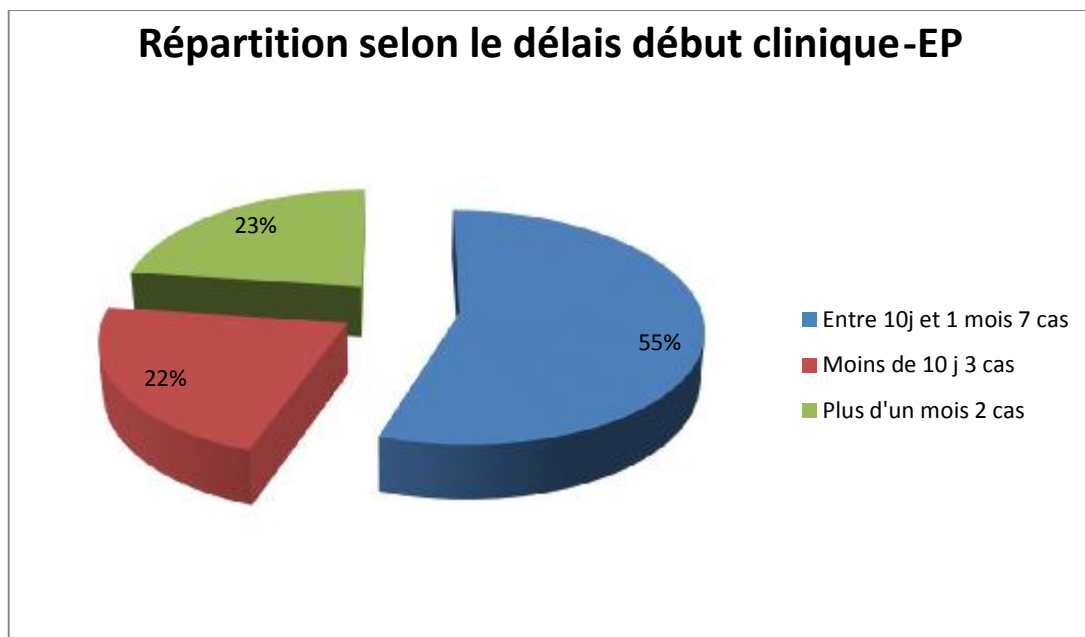


Figure 19 : Répartition selon le délais début clinique-EP

Tableau V : Récapitulatif des caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des patients

Caractéristiques des patients	
<i>Sexe-n (%)</i>	
Féminin	10(77)
Masculin	3 (23)
<i>Age (ans)</i>	
Moyenne $\pm$ Ecart-type	24,14 $\pm$ 13,25
Min-Max	5 - 45
<i>Diagnostic-n</i>	
DEVIC	3
MYASTHENIE	5
Myélite transverse	3
SGB	2
<i>Signes cliniques-n</i>	
Détresse respiratoire	5
Tétraplégie	5
Cécité	1
ORL	2
<i>Délai début clinique-EP n (%)</i>	
Moins de 10 j	3 (23)
Plus de 10 j et moins de 1 mois	7 (53)
Plus de 1 mois	2 (24)
<i>Nombre d'EP</i>	
Moyenne $\pm$ Ecart-type	4,38 $\pm$ 3,37

IV.2 RESULTATS DES EP

Les patients ont bénéficié d'un nombre total de 57 séances d'échanges plasmatiques répartis comme suit : 14 séances pour la Myélite, 16 séances pour la Myasthénie, 21 séances pour la NMO de DEVIC et six séances pour le SGB avec un nombre moyen de séances de $4,38 \pm 3,37$ par patient (de 1 à 13) (Tableau III) et un volume plasmatique moyen échangé de $12200\text{ml} \pm 11695 \text{ ml}$.

Le volume plasmatique total échangé durant les 57 séances, s'élève à 128,2L

Tableau VI : Répartition des patients selon le type de pathologie et le nombre de Procédures réalisées

<i>Diagnostic</i>	<i>Nombre de malades</i>	<i>Volume échangé moyen en litre/procédure</i>	<i>Nombre de procédures</i>	<i>Volume échangé total en litre</i>
Myasthénie	05	2,03	16	32,6
Myélite	02	1,96	14	27,5
Neuromyérite optique de DEVIC	03	2,78	21	58,5
Polyradiculonévrite aiguë (Syndrome de Guillain-Barré)	03	1,6	06	9,6

Quatre patients ont nécessité une intubation et une assistance respiratoire au moment de la poussée avant le recours aux EP. Six patients avaient reçu des bolus de corticothérapie intraveineuse, tandis que trois de nos patients avaient reçu des immunoglobulines polyclonales.

La majorité des patients ont eu une seule série d'EP (11/13). Deux ont eu deux et trois séries d'EP avec un intervalle d'environ un mois en raison d'une réponse insuffisante (myasthénie) ou une rechute après la première série d'EP (maladie de Devic).

Cinquante trois séances ont pu être achevées et 4 ont été arrêtées de façon prématurée. Les principales causes d'arrêt étaient un problème d'abord vasculaire (faible débit: 3 séances) et la survenue d'effet indésirable (éruption cutanée étendue : 1 cas). Une hypotension artérielle répondant au remplissage vasculaire a été notée dans 5 séances. D'autres complications à type de frissons, hémolyse, céphalées ont été observées, chacune dans une seule séance.

Sur les quatre patients sous ventilation assistée, trois ont pu être extubés après les EP. L'extubation était précoce chez deux patients, dès la deuxième ou troisième séance d'EP, et une patiente est décédée dans un tableau de pneumopathie nosocomiale sévère.

Les EP avaient entraîné une amélioration clinique rapide chez huit patients. Cette amélioration a été objectivée par l'amélioration des scores de la motricité (Guillain Barré, Devic, myasthénie), la récupération de l'acuité visuelle (perception lumineuse avant les EP / comptage des doigts en fin des EP), et l'extubation. Une amélioration lente a été notée chez trois patients, et une réponse insuffisante a été notée chez une patiente ayant une crise myasthénique résistante au traitement immunosuppresseur et malgré plusieurs séries d'EP.

DISCUSSION

V-DISCUSSION

Le but de ce travail est de mettre le point sur les modalités pratiques et théoriques de la technique, les indications thérapeutiques, les contres indications et les différentes complications qui peuvent y avoir lieu, et aussi d'exposer les résultats à un an de la mise en œuvre de la technique dans le CHU HASSAN II de Fès.

Toutes ces données serviront de base à l'élaboration d'un projet hospitalier de développement de l'utilisation des échanges plasmatiques tenant compte des difficultés identifiées et de solutions concrètes proposées.

V.1 – Discussion du choix du produit de substitution

Le soluté de remplissage idéal au cours de l'échange plasmatique doit être efficace en terme de remplissage vasculaire, maintenir une albuminémie normale, avoir une bonne tolérance et sécurité vis-à-vis de la transmission d'agents infectieux, facile d'emploi, et avoir une compétitivité en termes de coût. Lorsque l'on rapproche ces conditions du profil des différents colloïdes à notre disposition, on constate qu'aucun d'entre eux ne répond à l'ensemble des critères. Pour les satisfaire, seule une association peut être envisagée sachant que l'albumine est relativement plus chère que les hydroxyéthylamidons et que le plasma n'est pas utilisé dans le contexte de remplissage vasculaire.

L'association permet de diminuer les risques d'hypovolémie, les risques d'intolérance en réduisant les volumes injectés, les manifestations d'hypocalcémie par rapport à l'utilisation de la seule albumine et enfin elle réduit les coûts. Il faut signaler que cette association entraîne une expansion volumique supérieure à celle du plasma pendant la perfusion d'hydroxyéthylamidon qui peut conduire à des accidents de surcharge volumique chez des patients à risque (insuffisance rénale aiguë, hypertension artérielle non contrôlée, cardiomyopathie). Dans ces situations,

il convient, soit de diluer l'HEA à 3 % ce qui s'effectue très facilement en perfusant simultanément un flacon d'HEA et de sérum physiologique, soit de réduire la balance des fluides [10].

Lors d'un échange plasmatique comportant une extraction de 4l de plasma, sa compensation doit être d'abord réalisée par des HEA, cette stratégie a deux avantages, d'une part, une partie de l'HEA utilisé au début est épurée au cours de l'échange, d'autre part les HEA sont des solutions polydispersées, qui exercent une expansion volumique maximale deux à trois heures après la fin de la perfusion. Or, les hypotensions apparaissent le plus souvent lors de la deuxième partie de l'échange plasmatique. La substitution du plasma extrait par les HEA pour 50% du volume extrait induit une baisse de l'albuminémie tout à fait tolérable, même lors de la répétition des échanges plasmatiques [1, 15,16]. Entre les échanges plasmatiques, espacés de 48h, l'albuminémie remonte d'environ 3g/l, ceci est lié à la mobilisation de l'albumine présente dans l'interstitium et mise en circulation par l'intermédiaire de la circulation lymphatique [1,15,16]. La compensation ne doit pas comporter de PFC, sauf indication particulière comme le syndrome de Moschcowitz, ou lorsqu'il existe un risque hémorragique important (purpura).

Une étude comparative rétrospective multicentrique portant sur le choix des produits de substitution plasmatique (Albumine seul ou associé soit au Dextran 40, gélatine ou hydroxyéthylamidon), faite par le groupe coopératif du registre français des échanges plasmatiques, a montré que l'association Albumine / hydroxyéthylamidon est la meilleure méthode de substitution lors des échanges plasmatiques (l'hydroxyéthylamidon 2 à 6 % et l'albumine à 4 % utilisé dans un rapport 1/1) [10].

V.2– DISCUSSION DU MODE D’ACTION

Les EP permettent l'élimination des anticorps circulants, des complexes immuns, des fragments de complément, des cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation présents en grandes quantités lors des phases de poussée et dont le poids moléculaire est au moins de 3×10^6 Dalton [73].

Il existe une réduction des concentrations des complexes immuns circulants et des auto-anticorps après les EP, une diminution du taux d'interleukine-10 dans la myasthénie, une baisse de 60 % des immunoglobulines (Ig) G et de 45 % des IgM après un seul EP lors de polyneuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques (CIDP) et l'élimination de près de 90 % des IgG après quatre à six EP. Paradoxalement, la soustraction d'anticorps peut s'accompagner d'une stimulation de leur synthèse par arrêt du rétrocontrôle et provoquer un phénomène de rebond, expliquant l'effet transitoire des EP. Ceci pourrait être limité par l'administration concomitante d'immunosuppresseurs [74]

Même si le mécanisme d'action exact reste incertain, certaines études ont montré qu'il existerait une déviation du système immunitaire limitant le processus inflammatoire. Dau a montré que cinq EP entraînaient une diminution de plus de 70 % des immunoglobulines (Ig) circulantes mais également une stimulation du système immunitaire avec une prolifération lymphocytaire ; pour d'autres, il y aurait une suppression de 50 % des IgG et jusqu'à 90 % des IgM [78].

V.3– Discussion des indications thérapeutiques des échanges plasmatiques

L'échange plasmatique est une technique d'épuration du sang de substances chimiques ou immunologiques préjudiciables à la santé, supposées responsables d'un grand nombre de maladies. Ce moyen thérapeutique a été étendu à de nombreuses pathologies, dès lors que l'on soupçonnait la présence d'une molécule ou substance responsable. Cette hypothèse a été à l'origine de nombreux essais thérapeutiques au cours des années 1980. Les échanges plasmatiques étaient prescrits dans des maladies où peu de traitements efficaces existaient. Les résultats ont permis de mieux cerner les pathologies où les échanges plasmatiques avaient leur place [1].

Durant les années 1980, les indications des EP ont été posées principalement pour quatre groupes de pathologies (neurologiques, hématologiques, néphrologiques, les vascularites et les maladies de système) mais depuis 1990, les indications en endocrinologie représentent une part importante de l'activité. La distribution des indications dans chaque groupe a beaucoup varié depuis 1985 [1].

Toutes les spécialités médicales sont concernées à des degrés divers. Il s'agit en règle générale de maladies immunologiques, métaboliques ou toxiques. Les EP s'intègrent le plus souvent dans une stratégie thérapeutique selon plusieurs modalités :

En urgence, les EP peuvent représenter la seule possibilité thérapeutique pour passer un cap difficile. Cet aspect des indications sera plus particulièrement détaillé ; Plusieurs indications peuvent être retenues [2]. Pour certaines d'entre elles, l'efficacité des EP a été contrôlée, soit par des études portant sur de grandes séries de malades, soit par de nombreuses observations dont l'analyse objective permet d'établir une relation de cause à effet entre le traitement et le résultat obtenu. Parmi

ces indications, certaines sont particulièrement intéressantes. La dysglobulinémie maligne, le purpura thrombotique thrombocytopénique [19], le syndrome de Guillain-Barré, la myasthénie en poussée, le syndrome de Goodpasture et la pancréatite aiguë représentent les principales indications.

En dehors de l'urgence, les échanges plasmatiques sont associés de principe à un traitement, après échec du traitement conventionnel ou pour permettre une réduction des posologies. Les EP représentent une thérapeutique de fond qui vise à retarder la survenue des complications liées aux dépôts tissulaires, ou à diminuer la posologie du traitement immunosuppresseur. Il est difficile de passer en revue toutes les indications qui dans ce cadre peuvent bénéficier de l'apport des EP dans le protocole thérapeutique [10].

On distingue deux groupes d'indications des EP : 1) le groupe A où les EP constituent un traitement de première intention (A1) ou en échec d'autres traitements (A2), confortés par des études contrôlées (A1a, A2a) ou ouvertes multiples consensuelles (A1b, A2b) ; 2) le groupe B où les EP continuent à être discutés au cas par cas ou font encore l'objet de protocoles. Le tableau V résume les indications des EP par groupe [42].

Tableau VII : Indications des EP par groupe [42].

GROUPE « A »	A_{1a}	– Formes graves des microangiopathies thrombotiques (maladie de Moscovitz, purpura thrombotique thrombopénique)
	A_{1b}	– Neurolupus ($\pm$vascularites cérébrales) – Syndrome d'hyperviscosité des gammopathies monoclonales dans leurs formes neurologiques et/ou hémorragiques – Hypercholestérolémie type IIa homozygote – Épuration d'anticorps cytotoxiques en prétransplantation – Cryoglobulinémies (atteinte neurologique ou rénale) – Maladie de Refsum
	A_{2a}	– Polyradiculonévrite aiguë de Guillain Barré – Polyradiculonévrites chroniques – Neuropathie à IgA ou IgG monoclonale – Insuffisance rénale du myélome
	A_{2b}	– Néphropathie à IgA – Anticoagulants circulants – Cholestases rebelles – Syndrome de Goodpasture – Myasthénie grave ou syndrome de Lambert Eaton – Purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel
GROUPE « B »		– Neuropathie à IgM monoclonale – Sclérose en plaques – Maladies de système : périartérite noueuse (PAN) associée à l'hépatite B, vascularites nécrotiques, dermato/polymyosite, purpura rhumatoïde avec atteinte polyviscérale – Intoxications (phalloïdine, digitaline, botulisme) – Maladies auto-immunes : purpura thrombopénique, anémie hémolytique à agglutinines froides, uvéites, syndrome des antiphospholipides... – Maladies métaboliques : hypercholestérolémie hétérozygote sévère, thyrotoxicose...

V.3.1– Les indications des échanges plasmatiques en Néphrologie

De très nombreuses maladies rénales ont bénéficié d'un traitement par les EP seuls ou en association à un traitement immunosuppresseur.

Le but des EP au cours de néphropathie est d'épurer un anticorps supposé responsable des lésions (comme dans le syndrome de Goodpasture ou dans le rejet de greffe rénale) ou d'éliminer des complexes immuns circulants (cryoglobulinémie par exemple). Il n'est pas impossible que l'efficacité de ce traitement passe également par une immunomodulation plus subtile favorisant notamment la restauration des capacités d'épuration du système réticulo-endothéliale [1].

V.3.1.1– Glomérulonéphrite rapidement progressive à ANCA

La glomérulonéphrite à croissants, pauci-immune est une manifestation fréquente de la granulomatose de Wegener (WG), de la polyangéite microscopique (PAM) ou de l'angéite granulomateuse de Churg–Strauss. Une glomérulonéphrite isolée ayant les mêmes caractéristiques histologiques est considérée aujourd'hui comme étant une forme localisée de vascularite.

Plusieurs essais randomisés ont évalué les indications des EP chez les patients ayant une glomérulonéphrite pauci-immune. Plusieurs études ont démontré que les EP améliorent la fonction rénale des patients dépendants d'une dialyse [40].

Depuis la réalisation de notre travail, les premiers patients ont bénéficié d'EP devant une telle indication dans le service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès.

V.3.1.2– Le syndrome de Goodpasture

Le syndrome pneumo-rénal de Goodpasture ou maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) est une maladie très rare d'origine auto-immune associant une hémorragie pulmonaire et/ou une insuffisance rénale aiguë par glomérulonéphrite extracapillaire, et des anticorps dirigés contre les membranes basales glomérulaires rénales et alvéolaires pulmonaires. Le syndrome pneumorénal

de Goodpasture est lié à la toxicité tissulaire d'anticorps anti-membranes basales. Les lésions sont essentiellement au niveau des alvéoles pulmonaires et des glomérules rénaux [41].

➤ **Effet des échanges plasmatiques dans le syndrome de Goodpasture**

Sans traitement, la majorité des malades meurt rapidement. Sous corticoïdes et immunosuppresseurs, le pronostic reste mauvais. L'adjonction d'EP a montré son efficacité [42]. Les EP entraînent la diminution du titre des anticorps anti-membrane basale et de la créatininémie. Les EP font donc partie du traitement de référence du syndrome de Goodpasture, au même titre que les corticoïdes et le cyclophosphamide [42]. Lorsque la créatininémie est supérieure à 600 $\mu\text{mol/L}$, les EP peuvent être inefficaces sur la fonction rénale, mais ils restent le traitement de choix de l'hémorragie alvéolaire. Des EP quotidiens, épurant 60 mL/kg, remplacés par de l'albumine à 4 %, sont recommandés pendant les 10 à 15 premiers jours.

L'association corticoïdes-cyclophosphamide-échange plasmatique permet en général d'arrêter les hémorragies alvéolaires en 24 à 48h, et d'améliorer la fonction rénale. Le pronostic a été amélioré de façon spectaculaire par ces traitements : la mortalité passe de 90% à 15%, le décès étant le plus souvent en rapport avec l'atteinte pulmonaire. Lorsqu'elles disparaissent, les hémorragies alvéolaires, même initialement sévères, ne laissent pas habituellement des séquelles fonctionnelles respiratoires. Pour la plupart des auteurs, le traitement d'attaque comporte 10 à 15 séances d'échanges plasmatiques, avec traitement par cytostatiques de 2 mois, et une corticothérapie progressivement dégressive de 6 à 12 mois. Lorsqu'ils sont présents, les anticorps sériques anti-MBG disparaissent le plus souvent dans les 2 premiers mois; le traitement n'est arrêté que 6 mois après la disparition des anticorps circulants, pour minimiser le risque de récurrence [42].

Dans les autres glomérulonéphrites extracapillaires, la place des EP doit être limitée aux seuls cas d'échec des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. Notons aussi la place des EP, indiqués pour l'épuration d'anticorps anti-HLA en transplantation [15].

Par ailleurs, dans l'insuffisance rénale aigue du myélome, l'intérêt de l'EP repose sur un certain nombre de constatations, le rôle néphrologique prédominant imputable aux chaînes légères ; la supériorité d'EP sur la dialyse vis-à-vis de l'efficacité de l'épuration des chaînes légères et leur effet spectaculaire ; le mauvais pronostic reconnu du passage en dialyse qui témoigne, dans la plus grande majorité des cas, d'une néphropathie irréversible. L'EP pourrait donc éviter le passage en dialyse et améliorer ainsi le pronostic et le coût de la prise en charge de ces patients.

Toutefois malgré les résultats ponctuels favorables, il n'existe pas suffisamment d'argument scientifique dans la littérature pour affirmer leur intérêt. Tout de même, il semble qu'il y ait un consensus pour envisager les EP dans l'insuffisance rénale aigue du myélome sous les réserves suivantes, une non-réponse à un traitement symptomatique ; une réponse prévisible à la chimiothérapie et avant le stade de l'hémodialyse.

Le rythme des échanges doit être intensif c'est-à-dire journalier pendant au moins une semaine ; puis un traitement de consolidation peut être nécessaire, à adapter à la cinétique de la créatinémie.

V.3.1.3 Transplantation rénale

Le CHU Hassan II de Fès, a entamé depuis 2010, un programme de greffe rénale. A ce jour, une vingtaine de greffes ont été réalisées.

Le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès envisage de commencer le traitement par EP des sujets à grand risque de rejet, ou bien présentant un rejet

humoral aigu du greffon dans le but d'optimiser la prise en charge de ce genre de patients et d'améliorer considérablement leur pronostic.

V.3.1.3.1 – Greffe ABO incompatible (1B et II)

Cette modalité de transplantation ne figure pas dans les projets à court ou moyen terme du CHU Hassan II de Fès. Nous l'abordons dans un but didactique et dans un souci d'exhaustivité.

La présence d'anticorps anti-A ou B (immunoglobuline G et M) constitue une contre-indication classique à la greffe d'organe. En effet, une greffe hors compatibilité du système sanguin ABO conduirait à un rejet hyperaigu humoral du fait de la présence des antigènes A ou B sur l'endothélium de l'organe du donneur. Des protocoles de greffe ABO incompatible associant un traitement pharmacologique (rituximab, immunoglobulines intraveineuses, etc.) visant à réduire la production d'anticorps et leur épuration avec des EP ont été réalisés avec succès. Malgré une expérience déjà ancienne d'une vingtaine d'années pour la greffe rénale avec donneur vivant, aucune étude contrôlée n'a jamais été effectuée. Après l'induction pharmacologique, les EP sont réalisés les jours précédant la greffe afin de réduire la titration des anticorps anti-A et/ou B en deçà de 1/8e. Il faut en moyenne deux à sept séances d'EP pour arriver à ce résultat, dépendant du taux de titration initial. En postopératoire de la greffe, les EP doivent être répétés pour maintenir la titration en dessous du 1/8e. Deux semaines après la transplantation rénale, les EP peuvent être arrêtés, l'augmentation du titre des anticorps anti-A ou B n'ayant pratiquement plus d'impact sur l'endothélium de l'organe greffé (effet d'accommodation). Actuellement, d'autres techniques d'aphérèse plus spécifiques ont tendance à remplacer les EP. Des colonnes spécifiques anti-A ou B en immunoadsorption ont la capacité d'éliminer exclusivement les anticorps anti-A ou B [44].

V.3.1.3.2– Désensibilisation HLA (1B et II donneur vivant, 2C et III donneur cadavérique)

L'immunisation envers le système HLA contribue à ce que de nombreux patients restent de nombreuses années sur liste d'attente de greffe en étant même pour certains dits « intransplantables ». Cette immunisation HLA conduit à la formation d'anticorps dirigés contre les greffons, appelés donor specific antibodies (DSA). Ces patients hyperimmunisés ne peuvent recevoir de greffons rénaux sous peine de développer un rejet aigu humoral. Les EP ont été proposés pour épurer ces anticorps HLA afin de permettre la négativation du cross-match. Un traitement pharmacologique immunosuppresseur doit y être associé au préalable afin de limiter la resynthèse d'anticorps entre les séances d'EP. Les traitements proposés sont classiquement les immunoglobulines intraveineuses, et plus récemment le rituximab et le bortézomib. 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. Une fois le crossmatch négativé et la greffe réalisée, la survie de ces patients transplantés est meilleure que celle des patients insuffisants rénaux en dialyse. Plus récemment, l'immunoadsorption a été proposée pour l'épuration des anticorps HLA avec une bonne efficacité permettant parfois de négativer le cross-match avec une séance unique ouvrant la voie à la greffe cadavérique [45].

V.3.1.3.3–Traitement du rejet aigu humoral (1B et I)

Les greffes à risque immunologique avec présence de DSA exposent à un rejet aigu humoral mettant en péril la survie du greffon rénal. Une fois le processus amorcé, 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 (2g/kg) et rituximab (375mg/m²). Les immunoglobulines intraveineuses sont également proposées entre les séances d'EP à raison de 0,1g/kg pour limiter l'effet rebond. Ce protocole permet d'améliorer la survie des greffons rénaux de l'ordre de 90 %. Le nombre d'EP peut également être fonction du taux de DSA lui-même fortement corrélé au risque de rejet. L'éculizumab commence à être proposé actuellement pour bloquer l'activation du complément sans modifier le taux de DSA [46].

V.3.1.4– Tubulopathie myélomateuse (2B et II)

Les tubulopathies myélomateuses sont fréquentes dans les maladies avec prolifération monoclonale de plasmocytes ou de lymphocytes B avec différenciation plasmocytaire. Au niveau du CHU Hassan II de Fès, une série de 84 cas sur une durée de 10 ans réalisée par le service de Médecine interne révèle qu'il existe 52% d'atteinte rénale associées au myélome multiple et aussi une étude prospective de 5 ans réalisée au sein du service de néphrologie du même CHU non encore publiée, a conclu que 80 patients présentaient une atteinte rénale associée à un myélome multiple.

Les EP ont été proposés en association avec la chimiothérapie (glucocorticoïdes, agents alkylants, inhibiteur du protéasome, thalidomide, etc.) pour réduire la concentration et la production de chaînes légères circulantes doublement toxiques pour le rein : en induisant un fort stress cellulaire dans le tube contourné proximal, et en précipitant dans le tube contourné distal. Cependant, l'efficacité des EP dans cette indication reste très controversée. Une étude randomisée par Zuchelli et al. avait montré une récupération de 50 % de la fonction rénale permettant le sevrage de la dialyse. Cependant, la dernière étude de Clark et al. avec une population de patients plus nombreuse n'avait pas retrouvé de bénéfice

en termes de mortalité et de récupération de la fonction rénale. Toutefois, cette étude comportait de nombreux biais, et en particulier le diagnostic de tubulopathie myélomateuse n'y était pas étayé par une biopsie rénale, laissant planer le doute sur d'autres types d'insuffisance rénale aiguë fréquemment rencontrés dans le myélome (fonctionnelle, hypercalcémie, toxicité médicamenteuse, etc.). Ainsi, la biopsie rénale est un prérequis essentiel avant de débiter un traitement pour épurer les chaînes légères, à la fois pour établir le diagnostic formel de tubulopathie myélomateuse mais également pour apprécier le retentissement rénal et le degré de fibrose. Les EP peuvent alors être proposés aux patients ayant une concentration plasmatique de chaîne légère circulante importante 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 peut être proposé, pouvant être répétée selon l'évolution du taux de chaînes légères circulantes. Une chimiothérapie doit être associée pour limiter l'effet rebond des chaînes légères entre les séances. De nouvelles thérapies restant encore à évaluer sont actuellement proposées et pourraient permettre, en association avec les EP, d'améliorer le pronostic des patients. Les EP ont tendance à être remplacés depuis peu par des séances d'hémodialyse avec des membranes de très haut cut-off permettant l'épuration plus ciblée des chaînes légères avec une plus grande efficacité. L'intérêt des membranes de très haute perméabilité en association avec la chimiothérapie reste encore à démontrer par des études actuellement en cours [47].

V.3.2 Indications des échanges plasmatiques en Neurologie

La polyradiculonévrite aiguë ou syndrome de Guillain Barré (SGB), la myasthénie grave (MG) et la polyradiculonévrite chronique (PRNC) avec ou sans immunoglobuline monoclonale constituent les principales indications [20,21].

V.3.2.1 Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré ou syndrome de Guillain-Barré-Strohl est une maladie acquise auto-immune inflammatoire du système nerveux périphérique. C'est une affection démyélinisante diffuse caractérisée par une évolution paralysante ascendante, une dissociation albumino-cytologique et une régression spontanée, le syndrome de Guillain-Barré appartient au groupe des polyradiculonévrites aiguës inflammatoires.

Le syndrome de Guillain-Barré est la plus fréquente des affections démyélinisantes aiguës[22]. Du point de vue thérapeutique, les échanges plasmatiques constituent le traitement de référence du syndrome de Guillain-Barré. Des résultats spectaculaires auraient été obtenus à la phase d'extension du syndrome de Guillain-Barré ; ce moyen thérapeutique éviterait la trachéotomie et la ventilation artificielle prolongée, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par tous les expérimentateurs [23].

Le syndrome de Guillain-Barré se caractérise principalement par une faiblesse, voire une paralysie et s'accompagne souvent de sensations anormales. Le syndrome se manifeste de manière sporadique. Il est imprévisible et peut survenir à tout âge, indépendamment du sexe. Sa gravité peut varier considérablement d'un cas moyen avec des signes discrets à celui d'une maladie dévastatrice liée à une paralysie presque totale plaçant le patient en milieu de réanimation [22].

L'origine du syndrome de Guillain-Barré n'est pas connue. Un certain nombre de manifestations semblent déclencher la maladie. La moitié des cas survient quelques jours, voire quelques semaines après une infection virale. Ces infections peuvent se manifester de diverses manières, d'un refroidissement banal, à des maux de gorge en passant par des douleurs gastriques et intestinales, accompagnées de diarrhées. Certains cas sont apparus simultanément à une maladie rare des globules

rouges, la porphyrie. D'autres sont survenus après des événements apparemment non rapportés tels qu'une chirurgie, une piqûre d'insectes ou diverses injections. Le syndrome de Guillain-Barré peut également survenir durant la grossesse. La possibilité d'une prédisposition génétique unique est assez peu probable car le syndrome de Guillain-Barré ne se manifeste pas au sein d'une même famille. Bien que le syndrome de Guillain-Barré apparaisse souvent après une maladie virale, il n'y a aucun argument pour dire que l'atteinte est contagieuse [24].

Classiquement le syndrome de Guillain Barré (Indication du Groupe A) était considéré comme le prototype d'une affection démyélinisante aigue. La Lésion histologique fondamentale est une démyélinisation segmentaire, disséminée le long du système nerveux périphérique. Elle s'associe à une réaction inflammatoire faite de lymphocytes et de macrophages.

La démyélinisation et le bloc de conduction qu'elle entraîne expliquent la rapidité d'apparition des paralysies et leur récupération relativement précoce. Les causes de la démyélinisation sont en revanche ignorées. L'aspect inflammatoire des lésions, leur similitude avec ce qui est observé dans les modèles expérimentaux de polyradiculonévrites suggère l'existence d'un processus immunitaire. Un schéma proposé est un trouble de l'immunité cellulaire dans laquelle la myéline serait détruite par des lymphocytes spécifiques. Les raisons qui déclenchent ce processus de démyélinisation ne sont toujours pas élucidées.

Un facteur démyélinisant sérique a été mis en évidence dans le sérum des malades atteints d'un SGB. Il n'en reste pas moins que ce fait est un support physiopathologique important à utilisation des EP, cela d'autant que nous avons également montré que les EP diminuaient le taux sérique de cette substance [25].

➤ **Effet des échanges plasmatiques dans le SGB**

Dans les années 80, plusieurs études ont mis en évidence un facteur démyélinisant du sérum comme cause possible d'un SGB et cette activité est diminuée par les échanges plasmatiques[25].

Le justificatif physiopathologique pour l'utilisation de ce traitement était l'existence de ce facteur démyélinisant sérique [25]. Le sérum de ces malades provoque, in vitro, un bloc de conduction et des lésions histologiques de démyélinisation.

Il a été démontré que cette activité démyélinisante était plus intense et persistait plus longtemps chez les malades atteints d'une forme sévère et qui garderont des séquelles motrices. Par rapport à un groupe témoin, l'activité démyélinisante est moins intense chez les malades traités par EP.

La thérapeutique par échanges plasmatiques a été largement utilisée pour traiter le syndrome de Guillain-barré. Chaque séance consiste en l'épuration d'une masse plasmatisque et demi, les séances sont répétées toutes les 48h.

Plusieurs études ont montré que deux séances d'EP doivent être rapidement entreprises, même dans les formes bénignes (avec possibilité de marche préservée). En cas d'aggravation (impossibilité de se mettre debout sans aide ou la nécessité d'une VM) survenant malgré le traitement, deux séances d'EP supplémentaires doivent être réalisées. L'augmentation du nombre de séances dans les formes les plus graves, avec recours rapide à la ventilation mécanique, ne paraît pas en revanche justifiée [26].

D'après une analyse multivariable, les auteurs ont conclu que l'EP est le premier et le seul traitement qui a prouvé son efficacité par rapport au traitement symptomatique seul. En plus, ils ont trouvé que les EP sont plus efficaces quand ils sont faits durant les premiers jours de la maladie.

Un certain nombre de séances d'échanges plasmatiques s'accompagnent d'incidents voir d'accidents et elles ne peuvent pas être réalisées dans tous les centres, ce qui a justifié de tester l'effet thérapeutique des immunoglobulines humaines, dont le bénéfice a été initialement documenté dans des maladies auto-immunes puis, secondairement, dans les formes chroniques de polyradiculonévrite. Et c'est par analogie que la perfusion de fortes doses d'immunoglobulines a été suggérée dans le syndrome de Guillain-Barré. Les immunoglobulines modifient et régulent les réactions immunitaires. De fortes doses d'immunoglobulines données par voie intraveineuse se sont avérées, dans les formes graves, avec perte de la marche, tout aussi efficaces que les échanges plasmatiques [27].

Il est maintenant logique de proposer deux séances d'échanges plasmatiques dans les formes bénignes, c'est-à-dire les malades qui n'ont pas perdu la fonction de la marche. Les formes plus graves (perte de la marche, ventilation mécanique précoce) bénéficient soit de 4 échanges plasmatiques, soit de fortes doses d'immunoglobulines en intraveineux (0,4 g/kg/j pendant 5j). Le choix entre les deux traitements dépend de leurs contre-indications respectives. Le chiffre maximal de 4 séances est à l'heure actuelle la proposition la plus logique qui tient compte à la fois de l'efficacité du traitement, du coût et de sa morbidité.

Aussi, il n'est pas utile d'associer les deux traitements car l'association n'est pas cliniquement suivie de résultats supérieurs aux échanges plasmatiques ou aux immunoglobulines intraveineuses lorsqu'ils sont utilisés de façon isolée.

En cas de rechute ou de récurrence, l'évaluation des thérapeutiques n'est pas connue. Il est conseillé dans la littérature, et selon la gravité, soit l'abstention thérapeutique, soit la reprise du 1^{er} traitement déjà utilisé [22]. La conduite pratique que l'on peut à l'heure actuelle préconiser est résumée dans le tableau III.

Tableau VIII : Schéma d'utilisation des traitements spécifiques dans le syndrome de Guillain-Barré de l'adulte [22].

	Forme bénigne Marche conservée	Forme intermédiaire ou sévère Malade grabataire ou soumis à une ventilation mécanique
Traitement initial	2 échanges plasmatiques	4 échanges plasmatiques ou immunoglobulines G (i.v.) (0,4 g/kg/j pendant 5 jours) Respect des contre-indications des 2 thérapeutiques
Aggravation	2 échanges plasmatiques supplémentaires	Pas de traitement
Rechutes	Pas de traitement ou reprise du 1 ^{er} traitement déjà utilisé	Pas de traitement ou reprise du 1 ^{er} traitement déjà utilisé

V.3.2.2 Myasthénie

La myasthénie est une maladie neurologique auto-immune affectant la jonction neuromusculaire qui se caractérise par la présence d'anticorps anti- RACH sur la plaque motrice. Ainsi, il est estimé que 70 à 80 % des récepteurs d'acétylcholine ne sont plus fonctionnels lorsque la maladie est déclarée. Les signes cliniques principaux sont caractérisés par une fatigabilité musculaire fluctuante aggravée par l'effort et diminuant au repos, atteignant notamment la musculature

faciale, axiale et respiratoire L'éventualité de l'atteinte respiratoire conditionne la gravité de cette maladie [31].

La myasthénie est plus fréquente avant 40 ans, touchant alors le plus souvent la femme (trois pour un homme). Au-delà de 40 ans les deux sexes sont également atteints.

L'origine auto-immune de la myasthénie était déjà suggérée par sa fréquente association à d'autres affections auto-immunes et la survenue de syndromes myasthéniques néonataux transitoires chez certains enfants nés de mères myasthéniques. 85 à 90 % des sujets atteints de myasthénie généralisée ont des anticorps anti-RACH, appartenant à la classe des IgG. La myasthénie s'associe à des anomalies du thymus avec une remarquable fréquence.

La myasthénie a fait l'objet de nombreuses études. Il semble que les échanges plasmatiques soient efficaces dans l'immédiat sur les symptômes de la myasthénie grave ou dans les formes instables. Les troubles de la déglutition, une insuffisance respiratoire ou un déficit moteur périphérique important ont pu régresser. Cette technique permet parfois d'attendre l'efficacité du traitement immunosuppresseur et trouve surtout sa place lors d'une poussée aigue difficilement contrôlable par les traitements habituels.

Il existe un parallélisme entre l'amélioration clinique observée après échanges plasmatiques et/ou traitement immunosuppresseur et la baisse du taux des anticorps anti-RACH. Les mécanismes d'action de ces anticorps sur les RACH sont complexes: il pourrait s'agir d'accélération de leur dégradation, de blocage de leur fonctionnement et/ou de destruction de la membrane postsynaptique en présence du complément [31].

➤ Effet des échanges plasmatiques dans la Myasthénie

Un progrès important a été décrit dans le traitement de la crise myasthénique, au début des années 80, dès l'introduction des EP [21]. Ils ont permis d'améliorer le pronostic vital et fonctionnel de la maladie. Ils sont devenus le traitement de référence de ces aggravations aiguës. La mortalité étant passée de 40% dans les années 50 à moins de 5% dans les années 90. L'intérêt des EP pour le traitement des crises myasthéniques a été suggéré par les premiers résultats favorables de Pinching et coll en 1976 [28]. Ces auteurs avaient noté l'existence d'une corrélation positive entre la diminution du taux des anticorps et l'amélioration clinique. Ensuite plusieurs études, non randomisées, ont mis en évidence un effet bénéfique des échanges plasmatiques. Les indications des EP dans la myasthénie sont multiples, mais l'indication essentielle reste la survenue d'une crise myasthénique. Ils sont généralement le traitement de première intention et de référence de cette crise (Indication du Groupe A). En effet, ils produisent une amélioration rapide dans 75% des patients [29], ils permettent de diminuer la durée de la ventilation assistée, le séjour en réanimation et le taux de mortalité et d'améliorer la capacité vitale [30]. Une amélioration du stade de la maladie a été aussi constatée. La Myasthénie occupe actuellement le deuxième rang des indications des échanges plasmatiques dans le registre français, en nombre de patients et le premier rang en nombre d'échanges plasmatiques

Les modalités pratiques de réalisation des EP (nombre de séances, leur fréquence et le volume échangé) ne sont pas bien codifiées. La plupart des auteurs réalisent trois à six séances en trois à 15 jours, parfois plus [31], tous les deux jours.

L'amélioration est habituellement assez rapide dès la 2^{ème} ou 3^{ème} séance des échanges plasmatiques et elle est habituellement corrélée avec la réduction du titre

des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine [27]. Les EP permettent ainsi de faire baisser rapidement le taux des anticorps anti-RACH et entraînent une amélioration transitoire de 2 à 3 semaines, mais beaucoup plus rapide que celle obtenue par les corticoïdes.

Le volume échangé par séance variait d'1 à 4 litres (1 à 1,5 volume plasmatique).

Les effets indésirables et les complications survenant au cours des EP peuvent être immédiats ou différés survenant après un intervalle supérieur à 12 heures après la fin de la séance.

Il est à noter qu'il peut y avoir des aggravations en cours ou au décours immédiat des échanges plasmatiques liés à l'épuration de la cholinestérase. Ces crises cholinergiques induites par l'échange plasmatique suggèrent d'utiliser prudemment les anticholinéserasiques pendant la période des échanges plasmatiques. L'épuration des anticorps ne permet qu'une amélioration transitoire qui dure environ 2 à 3 semaines. Les indications indiscutables d'échange plasmatique sont les poussées aiguës de la maladie avec troubles de la déglutition, déficit des muscles respiratoires ou déficit majeur des muscles squelettiques [30]. Il est habituellement recommandé de pratiquer 3 à 5 échanges plasmatiques sur une période de 3 à 15 jours vu qu'il a été rapporté des poussées de la maladie au cours et au décours d'échanges plasmatiques, il est nécessaire de réaliser cette thérapeutique dans un service de réanimation, susceptible de mettre en œuvre immédiatement une réanimation respiratoire [21,27].

Aussi, les échanges plasmatiques ont été utilisés avec succès avant les thymectomies en cas d'affection sévère chez des patients avec des symptômes bulbaires.

Après les EP, la durée de rémission est variable allant de quelques semaines à quelques mois[21]. Mais une durée de rémission brève peut être observée. En effet, l'épuration des anticorps entraîne leur disparition brutale du secteur vasculaire avec parfois un véritable phénomène de rebond avec une accélération de leur synthèse par les lymphocytes B [18].

L'association d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, azathioprine) aux EP a été discutée dans plusieurs études [20,31]. Certains auteurs ont trouvé que l'adjonction d'immunosuppresseur est indispensable afin de prévenir la remontée rapide des Ac anti-RACH, d'autres ont montré que les EP rendent les lymphocytes plus sensibles à l'action des immunosuppresseurs. Ainsi, il pourrait y avoir une synergie entre EP et immunosuppresseurs. Cette synergie bien que constatée par certains auteurs [29], n'a pas été retrouvée par d'autres [35]. D'autres auteurs ont montré que l'association thymectomie, EP et immunosuppresseurs permettrait d'avoir une plus longue rémission. Valli et al. [36] avaient suivi dans leur étude 110 patients myasthéniques pendant une durée de deux à 12 ans. Ils avaient conclu que les patients thymectomisés avaient un taux de rémission plus élevé que ceux non thymectomisés. Actuellement, comme pour le syndrome de Guillain-Barré, il a été rapporté une efficacité des immunoglobulines. Une étude multicentrique, randomisée, française comparant immunoglobulines et échanges plasmatiques ne montre aucune différence d'efficacité entre immunoglobulines intraveineuses et échanges plasmatiques avec une morbidité moindre pour les immunoglobulines intraveineuses [14].

V.3.2.3 Polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante

La PCID est une maladie acquise, très probablement auto-immune, du système nerveux périphérique.

Cette pathologie s'observe dans toutes les classes d'âge, même chez les nourrissons et les enfants. Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes avec un taux de 60 à 70% [37].

Le spectre clinique est vaste, les déficits sensitifs, moteurs et autonomes sont très variables quant à leur localisation et à leur importance. La forme classique de PCID se présente par une polyradiculoneuropathie à prédominance motrice, symétrique, avec myasthénie aussi bien distale que proximale, aréflexie, paresthésies et déficits sensitifs.

L'évolution est soit monophasique et plus tard stationnaire (40%), soit chronique progressive

(45%) ou, particulièrement chez les jeunes adultes, en poussées-rémissions (15%). Les guérisons spontanées sont possibles, de même que sous traitement [37]. Mais, la plupart du temps, le traitement ne permet d'obtenir qu'une stabilisation des symptômes, sans véritable rémission. En plus de cette PCID classique, sensitivo-motrice, il y a toujours plus de sous-groupes avec troubles uniquement moteurs, sensitifs, atactiques ou autonomes, qui se distinguent également par leur réponse au traitement [33].

La PCID peut être isolée (forme idiopathique) ou associée à d'autres pathologies systémiques (par exemple diabète, VIH, hépatite chronique, gammopathies monoclonales) (dans quelque 30% des cas). La relation de cause à effet pathogénétique n'est généralement pas précisée.

L'étiologie de la PCID est inconnue. Cependant, le tableau clinique proche du SGB, l'inflammation à la biopsie nerveuse et le fait que plusieurs traitements immunosuppresseurs peuvent l'améliorer sont en faveur d'une neuropathie auto-immune. Cette hypothèse est en outre étayée par les résultats d'études détaillées de biopsies nerveuses et d'expérimentations animales, montrant une participation de la

réponse immunitaire aussi bien cellulaire, avec activation des cellules T, qu'humorale avec dépôts d'immunoglobulines et de complément sur les fibres nerveuses démyélinisées [33].

➤ **Effet des échanges plasmatiques dans la PCID**

Plusieurs options de traitement sont disponibles. Les patients ayant des symptômes discrets sans perturbation notable de leurs activités courantes peuvent être suivis sans traitement. Les stéroïdes ont été le traitement le plus utilisé ces dernières années ; la prednisone, semblable aux corticostéroïdes anti-inflammatoires protecteurs qui sont normalement produits par le corps, peut être utilisée comme traitement initial. Deux autres approches se sont souvent avérées utiles. Les globulines immunes intraveineuses à dose élevée (GIIV), et les protéines protectrices de sang obtenues chez des volontaires en bonne santé.

Les échanges plasmatiques sont envisagés en cas d'inefficacité des stéroïdes et des immunoglobulines intraveineuses (ivlg) [34].

Il n'y a pas de consensus pour un schéma de traitement optimal. Mais un cycle de 3 à 5 jours d'EP quotidienne est recommandé. A long terme, des séances d'EP réguliers peuvent s'avérer nécessaires, les intervalles sont fixés individuellement.

Les échanges plasmatiques (EP) ont fait preuve de leur grande efficacité au cours de plusieurs études chez des patients atteints de polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante. L'amélioration est survenue quelques jours après les séances des échanges plasmatiques en monothérapie. Cependant, la majorité des malades ont rechuté 7 à 14j après la dernière séance des échanges plasmatiques.

En vue d'une stabilisation prolongée des malades, il convient d'adjoindre à ce traitement de la prednisone ou de cyclophosphamide [35].

II.3.2.4 Maladies du système nerveux central

Ces maladies sont des scléroses en plaques (SEP) explosives et/ou pseudotumorales, des encéphalomyélites aiguës disséminées (EMAD), des myélites transverses extensives et des neuromyérites optiques(NMO). Les EP permettent l'élimination des anticorps et d'autres médiateurs inflammatoires présents en grandes quantités lors des phases de poussées. Les études ont montré que cinq EP diminuaient de 70% les immunoglobulines circulantes. [36,39]

Le traitement de première intention est habituellement une corticothérapie à fortes doses en perfusion. Des études ont montré l'intérêt des EP en cas de poussées explosives de maladies démyélinisantes du SNC après échec de la corticothérapie. Au moins sept EP semblent nécessaires et ils doivent concerner au moins une fois et demie le volume plasmatique [37].

Une équipe allemande a étudié rétrospectivement l'effet des EP chez 16 patients (SEP et NMO): la récupération a été complète ou quasi complète pour 71 % d'entre eux [38].

Matsuo a étudié l'effet des EP sur des patients atteints de SEP et de NMO n'ayant pas bien répondu à de fortes doses de corticoïdes par voie parentérale. Une amélioration de l'état neurologique à la fin des EP a été notée dans presque la moitié des cas et ceci concernait surtout les patients ayant une NMO [37]. Dans une autre étude menée par Keegan. Il a mis en évidence des facteurs prédictifs de bonne réponse aux EP, à savoir le sexe masculin, le jeune âge, le début précoce du traitement (moins de quatre semaines après le début des signes cliniques) [39].

Khatri et al. Ont présenté les résultats d'une étude ayant duré 25 ans avec pour objectif d'évaluer à long terme les effets des EP chez 271 patients atteints de SEP : l'amélioration clinique était significative pour 80 % d'entre eux [25].

Ces études ont montré l'intérêt des EP en cas de poussées explosives de maladies démyélinisantes du SNC après échec de fortes doses de corticoïdes par voie parentérale.

V.3.3 Indications des échanges plasmatiques dans les vascularites et les maladies de système

V.3.3.1 Périartérite noueuse

Depuis des décennies, le pronostic de la PAN s'est amélioré, essentiellement grâce au large usage des CS et des immunosuppresseurs, essentiellement le CYC.

Au début des années 80, les EP ont été largement prescrits en traitement de la PAN [49]. Ils étaient considérés comme susceptibles de contrôler l'évolution de la PAN due au virus de VHB [46] et d'améliorer le cours de la PAN après échec des CS et du CYC [52]. Cette indication des EP dans les vascularites repose sur l'élimination des immuns complexes et la restauration des capacités d'épuration du système réticulo-endothélial [50]. À partir de 1984, les malades atteints de PAN due au VHB sont traités de façon différente que ceux qui présentent une PAN sans VHB.

- **le traitement de Périartérite noueuse associée aux virus de l'hépatite B**

Le traitement des périartérites noueuses liées au VHB doit être considéré différemment étant donné le risque de la pérennisation de l'infection virale par les immunosuppresseurs et le développement d'une hépatopathie chronique.

Le traitement associe une corticothérapie initiale permettant de contrôler les manifestations les plus sévères de la PAN, puis arrêt brutal du traitement facilitant la séroconversion. L'adjonction d'échanges plasmatiques permet de mieux contrôler le cours évolutif de la PAN. Trois séances d'EP sont pratiquées par semaine durant les trois premières semaines, puis 2 séances par semaine durant la 4^{ème} et la 5^{ème} semaine. A partir de la 6^{ème} semaine à la guérison clinique, une seule séance est réalisée par semaine.

Chaque échange est de 60 ml/kg. Les échanges plasmatiques doivent impérativement être arrêtés si la séroconversion est obtenue.

La combinaison d'antiviraux (vidarabine, interféron α_2 -b) a donné d'excellents résultats et doit être préférée à toute autre traitement [51].

- **le traitement de Périarthérite noueuse non liée au virus de l'hépatite B**

Il n'y a actuellement aucun argument pour utiliser systématiquement les échanges plasmatiques au moment du diagnostic, même chez les malades ayant des facteurs de mauvais pronostic. Cependant, les échanges plasmatiques peuvent être utiles dans les formes réfractaires au traitement conventionnel. La corticothérapie en association éventuelle avec les immunosuppresseurs améliore le contrôle de la maladie en dépit des complications, en particulier infectieuses, des traitements.

Ces complications devraient pouvoir, pour certaines d'entre elles être prévenues [52].

V.3.3.2 Syndrome de Churg et Strauss

L'angéite granulomateuse allergique a été décrite en 1951 par Churg et Strauss à partir de 13 cas autopsiques. C'est une affection rare, elle se caractérise cliniquement par l'existence d'un asthme grave, d'une hyperéosinophilie sanguine et viscérale et d'atteintes systémiques cliniquement similaires à celles observées au cours de la périartérite noueuse ou d'autres vascularites nécrosantes.

Histologiquement, les lésions d'angéite nécrosante touchent les artères de petit calibre, les veinules et les capillaires. Des infiltrats contenant des éosinophiles et des granulomes géantocellulaires périvasculaires et extravasculaires s'associent à ces lésions vasculaires. L'atteinte des vaisseaux pulmonaires est constante à la différence de la périartérite noueuse. Le traitement du syndrome de Churg et Strauss est très proche de ceux de la périartérite noueuse. La survie à 10 ans est de l'ordre

de 80 %. La principale cause de décès est liée aux atteintes cardiaques. Les rechutes sont plus fréquentes qu'au cours de la périartérite noueuse

(25 %) . L'asthme peut persister ou réapparaître après la guérison clinique de la vascularite systémique, restant souvent corticodépendant, et empêchant le sevrage définitif de la corticothérapie. Comme pour la périartérite noueuse non liée au virus de l'hépatite B, les échanges plasmatiques gardent une place en tant que traitement de seconde intention, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre indication des traitements habituels [52].

V.3.3.3 Granulomatose avec polyangéite (ancienne maladie de Wegner)

Individualisée en 1936 par Wegener, la granulomatose de Wegener est une vascularite systémique dont les lésions siègent préférentiellement dans les voies aériennes supérieures, les poumons et les reins. Le pronostic spontané extrêmement sombre de la granulomatose de Wegener, avec une durée de vie moyenne de 5 mois suivant le diagnostic en 1958, a été considérablement amélioré par l'utilisation de traitements associant des corticoïdes et des immunosuppresseurs, le cyclophosphamide en premier lieu. Cependant, la granulomatose de

Wegener reste associée à une morbidité permanente élevée et à une grande fréquence des rechutes. Les perspectives thérapeutiques actuelles cherchent à limiter le poids du traitement

immunosuppresseur, prolongé et souvent répété du fait des rechutes, à l'origine de complications iatrogènes parfois très sévères, en l'adaptant au cas par cas, en fonction du terrain, de la gravité et de la forme de la maladie.

Les EP ne paraissent pas avoir de place de première intention. Certains auteurs ont cependant proposé de traiter par les EP les malades ayant une insuffisance rénale [53].

V.3.3.4 Vascularite a IgA (Purpura rhumatoïde de Schönlein–Henoch)

Décrit par Schönlein en 1837 et Henoch en 1874, le purpura rhumatoïde est une vascularite touchant essentiellement la peau, le tube digestif, les articulations et les reins.

La maladie survient fréquemment en hiver, ce qui suggère le rôle d'infections dans son déclenchement. Cependant, et bien que dans de nombreuses observations le purpura rhumatoïde ait été rattaché à un épisode infectieux préalable, notamment streptococcique, mais aussi staphylococcique, viral et tuberculeux, il n'y a actuellement aucune preuve formelle en faveur de cette association. Dans certains cas, une prise médicamenteuse semble avoir pu déclencher la maladie. L'étiologie du purpura rhumatoïde reste finalement inconnue à ce jour.

Les échanges plasmatiques peuvent être utilisés en association avec les perfusions de méthylprednisolone et les cyclophosphamides, lorsqu'il ya atteinte rénale avec prolifération extracapillaire qui atteint plus de 80%des glomérules [54].

V.3.3.5 Cryoglobulinémies

Les EP sont fréquemment proposés dans la stratégie thérapeutique des cryoglobulinémies.

Dans les formes de type I, les EP peuvent être utiles, en association avec les immunosuppresseurs. Les EP ne doivent pas être utilisés isolément en raison du risque de phénomène de rebond qui pourrait survenir à leur arrêt.

Les cryoglobulinémies de types II et III sont, dans la plupart des cas, dues à une infection par le VHC [55], qui est retrouvée dans plus de 80 % des cas. La cryoglobulinémie VHC est une vascularite affectant les petits vaisseaux. Elle est la conséquence du dépôt de complexes immuns. La biologie montre la présence de facteur rhumatoïde, d'une baisse de la fraction C4 du complément, et, dans les types II d'un composant monoclonal, habituellement IgM kappa, alors que les

globulines sont polyclonales dans le type III [56]. La plupart des malades atteints de cryoglobulinémies dues au VHC sont asymptomatiques et le traitement ne s'adresse qu'aux malades présentant des manifestations cliniques. Les EP sont indiqués en cas de neuropathie sévère, de glomérulopathie, d'ulcères artériels étendus. [57] Ils sont utiles en association avec l'interféron alpha avec trois séances d'EP par semaine durant trois semaines, puis deux EP par semaine pour les semaines suivantes puis une séance d'EP toutes les semaines, voire moins selon la réponse thérapeutique obtenue [55,56]. L'éradication du VHC est malheureusement obtenue chez un nombre limité de patients, le traitement de la cryoglobulinémie est chronique et les récurrences sont fréquentes [55,56]. Les EP et les associations antivirales, interféron alpha et ribavirine, doivent être systématiquement proposés de première intention.

V.3.3 6– Lupus érythémateux aigu disséminé

Les EP ont été également largement prescrits dans le lupus érythémateux (LE) et ont montré leur efficacité. Les indications des EP ont été testées de façon prospective par certains auteurs [64] mais le bénéfice de ce traitement n'a jamais été démontré dans de larges séries [58,99].

Le Groupe *Lupus Plasmapheresis Study* (LPSG) [60] a testé les EP en synchronisation avec le CYC, administré en bolus après une séquence de trois séances d'EP consécutifs. Un essai randomisé a montré que cette approche originale ne procurait pas d'avantage par rapport aux bolus de CYC prescrits seuls. Les indications des EP sont donc très limitées dans le LE et se résument de la façon suivante : dans les formes résistantes au traitement corticoïde et immunosuppresseur, dans les formes neurologiques du lupus où, même sans anticorps anticardiolipine, les EP sont susceptibles d'améliorer les malades présentant des troubles des fonctions supérieures, un coma ou des déficits moteurs, dans le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides, en association

avec les anticoagulants et dans les atteintes rénales avec purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

V.3.3.7– polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est actuellement une affection classée comme auto-immune, le facteur rhumatoïde étant considéré comme un auto-anticorps. Plusieurs patients ont été traités par des échanges plasmatiques. L'hétérogénéité des protocoles utilisés ne permet pas actuellement de juger l'efficacité de cette thérapeutique; plusieurs fois le syndrome inflammatoire aurait été amélioré. Des études contrôlées sont actuellement en cours [67].

V.3.4 Indications des échanges plasmatiques en hématologie

De nombreuses affections hématologiques trouvent leur origine dans des conflits immunitaires; aussi dans ce domaine, l'extraction d'une substance de nature immunologique du plasma est une tentative thérapeutique séduisante.

V.3.4.1 Syndrome d'hyperviscosité Sérique

Ce syndrome est rapidement maîtrisé puisqu'il suffit d'une seule séance d'échange plasmatique pour normaliser la viscosité sérique [43].

Les échanges plasmatiques, en réduisant la protéinémie, entraînent la régression des manifestations pathologiques. Leur abondance, la fréquence de leur répétition doivent être déterminée pour chaque cas particulier. L'objectif est de réduire d'environ des deux tiers la quantité de l'Ig monoclonale circulante, ce qui correspond habituellement à épurer 1,5 masse plasmatique. Le rythme des échanges plasmatiques doit permettre de ne pas dépasser le seuil susceptible des complications cliniques. Il dépend des caractéristiques de la protéine monoclonale, son taux résiduel après échange, sa répartition entre les pools intra-et

extravasculaires (seule l'IgM est essentiellement intravasculaire) , sa demi-vie et de l'effet de la chimiothérapie sur sa synthèse [43].

Le seul critère valable pour décider d'espacer les séances est la disparition des symptômes imputables à l'hyperviscosité.

La tendance actuelle est de recourir aux EP dès la survenue des premières manifestations gênantes et d'effectuer de façon prolongée des soustractions de plasma mensuelles ou bimensuelles pour prévenir l'apparition des accidents graves.

En dehors du syndrome d'hyperviscosité, certaines Ig monoclonales peuvent exceptionnellement entraîner un syndrome hémorragique par interférence avec l'hémostase primaire (allongement du temps de saignement) ou avec la formation des complexes de fibrine.

Les échanges plasmatiques sont intéressants dans deux circonstances, à titre préventif avant intervention chirurgicale ou pose de cathéter par exemple ; et à titre curatif, lors de syndrome hémorragique, notamment lorsqu'une thrombopénie d'origine centrale est associée.

Dans cette situation la transfusion de plaquettes seule est incapable de maîtriser l'hémorragie.

Dans ces situations cliniques, les échanges plasmatiques sont remarquablement efficaces permettant en une seule séance d'échange de corriger l'anomalie biologique ; en cas de traitement curatif, ils doivent être poursuivis jusqu'à cicatrisation des lésions vasculaires [43]. Les échanges plasmatiques sont indiqués aussi comme traitement de complications de la macroglobulinémie de Waldenström. L'existence de complications graves liées à l'IgM monoclonale (hyperviscosité, hypervolémie, anomalies de l'hémostase, cryoglobulinémie symptomatique) impose de diminuer rapidement le taux sérique de la macroglobuline. Ceci peut être réalisé par des EP, parfois indiqués en urgence. 80%

de l'IgM est intravasculaire et les trois quarts du composant monoclonal sont épurés par un échange plasmatique de 5 litres. Des séances d'EP d'entretien (échange de 3 litres tous les dix jours environ) sont ensuite nécessaires jusqu'à ce que la chimiothérapie associée ait permis une diminution significative du taux de la protéine monoclonale [43].

V.3.4.2– Microangiopathies thrombotiques

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) regroupe différentes pathologies qui se caractérisent par l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique. Le syndrome de MAT se définit histologiquement par la présence de thrombi au niveau des artérioles terminales et des capillaires, responsables d'une souffrance viscérale de sévérité variable. Selon la nature de l'agression à l'origine des microthrombi plaquettaires, il est important de distinguer les microangiopathies primitives et secondaires.

.V.3.4.2.1 Purpura thrombotique thrombocytopénique

Le traitement du PTT est toujours une urgence. Compte tenu de la fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et de leur évolution potentiellement grave, il faut préférer une hospitalisation en unité de réanimation tant que le taux de plaquettes reste inférieur à $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$. Chez l'adulte, le traitement repose actuellement sur la réalisation d'échanges plasmatiques qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13). Si ceux-ci ne peuvent être réalisés en urgence, des perfusions de grands volumes de plasma ($30 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) pourront être commencées. Les perfusions de plasma à de telles posologies comportent cependant un risque de surcharge hydrosodée, de protéinurie de surcharge, ou d'hyperprotidémie potentiellement responsable d'un syndrome d'hyperviscosité [62]

L'augmentation de la pression oncotique plasmatique peut elle-même aggraver l'insuffisance rénale. Ainsi, si les seules perfusions de plasma permettent parfois de traiter les PTT sans inhibiteur plasmatique détectable, les PTT associés à un inhibiteur plasmatique nécessitent rapidement des échanges plasmatiques permettant d'apporter des volumes importants de plasma, pendant parfois plusieurs semaines [62].

Plusieurs études ont rapporté que les échanges plasmatiques pourraient stabiliser le titre de l'inhibiteur chez certains patients, et ainsi empêcher son augmentation. Le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation stable du chiffre de plaquettes (plus de $150 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$), pendant au moins 48 heures. Il faut veiller à ce que les taux de réticulocytes et de LDH soient en cours de décroissance. La durée du traitement peut être très variable, et il est important de poursuivre les échanges plasmatiques quotidiens avec persévérance jusqu'à la normalisation des plaquettes. Parfois, plusieurs dizaines d'échanges plasmatiques peuvent être nécessaires. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques doit être progressive et il faut surveiller l'absence de signes de reprise évolutive, qui doivent motiver à nouveau la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens. L'étude du titre de l'inhibiteur d'ADAMTS13 en fin de traitement d'attaque devrait permettre, dans l'avenir, de mieux adapter la cinétique de décroissance du traitement, et d'anticiper les épisodes d'aggravation.

Chez l'enfant, la seule option thérapeutique efficace de manière curative mais aussi préventive sur les poussées sont les EP, dont la fréquence sera guidée par la tolérance du fond chronique de la maladie (chez certains patients, une séance d'EP bimensuelle est parfois nécessaire).

Différents traitements ont été proposés en association aux échanges plasmatiques, une thérapie immunosuppressive supplémentaire de vincristine, de

cyclophosphamide, voir la réalisation d'une splénectomie. Le Rituximab, un anticorps monoclonal qui cible les cellules B a été utilisé avec succès pour traiter des patients atteints de forme réfractaire de la maladie. Les corticoïdes à fortes doses ont été rapportés comme efficaces dans 56 % des PTT purement hématologiques. [62]. Leur administration se fait au décours immédiat des échanges plasmatiques. Les antiagrégants plaquettaires sont couramment utilisés puisqu'il existe dans le PTT (comme dans toutes les MAT) une hyperagrégabilité plaquettaire. [63]

V.3.4.2.2 Syndrome hémolytique et urémique

Le SHU est un autre syndrome de MAT classique. On distingue le SHU épidémique ou postdiarrhéique, et le SHU survenant en dehors de tout contexte de diarrhée, et appelé SHU atypique.

Le traitement symptomatique est systématique, quel que soit le type de SHU. Compte tenu du caractère souvent sévère de l'atteinte rénale, le recours à des séances d'hémodialyse est fréquent. L'hypertension artérielle est le plus souvent rénine dépendante, et nécessite le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Dans le SHU épidémique, un traitement de fond par plasma ne semble pas modifier la survie, qui reste excellente sous traitement symptomatique. Le traitement antibiotique n'améliore pas la symptomatologie, et pourrait même l'aggraver [65].

Le SHU atypique de l'enfant est en revanche de mauvais pronostic, avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Les perfusions de plasma au moment des épisodes (ou des perfusions régulières, systématiques, à visée prophylactique) se sont révélées efficaces dans des cas de déficits homozygotes en facteur H.

Dans le SHU atypique de l'adulte, aucune étude n'a démontré formellement l'intérêt d'une plasmathérapie. Cependant, par analogie avec la prise en charge des PTT, la majorité des équipes réalise des échanges plasmatiques ou des perfusions de plasma [64]. Chez ces patients, la récupération de la fonction rénale est habituellement plus tardive que la rémission hématologique.

Parfois, la fonction rénale ne se corrige pas et nécessite le recours à l'hémodialyse chronique ou à la transplantation.

V.3.4.2.3 Autres syndromes de microangiopathies thrombotiques

➤ Anémies hémolytiques auto-immunes

Les anémies hémolytiques auto-immunes sont des anémies extracorporelles par interaction entre les hématies du patient et son système immunitaire. Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique initiale s'effectuent le plus souvent dans le cadre de l'urgence [66].

Il s'agit d'indication exceptionnelle des EP ; ces anémies doivent être suraiguës mettant en jeu le pronostic vital [14].

Les EP ont été utilisés dans certains cas d'anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » surtout dans les cas résistants aux traitements usuels avec des succès anecdotiques chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte.

Dans la maladie des agglutinines « froides », les EP ont été réalisés chez un certain nombre de patients avec des succès immédiats indéniables mais transitoires. Le degré de l'hémolyse diminue en même temps que le titre de l'agglutinine « froide » qui revient malheureusement très vite à son taux initial. Parfois, l'hémolyse reste inchangée malgré la baisse du titre de l'agglutinine « froide ». De toute façon, les EP doivent être réalisés en circuit extracorporel réchauffé.

➤ **Le purpura thrombopénique idiopathique**

Dans cette indication, les EP ont une place extrêmement limitée. Quelques cas ont été décrits chez des patients résistants aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs et par immunoglobulines. Il a été rapporté que l'association EP et immunoglobulines intraveineuses pouvaient être efficace dans certains cas de PTI réfractaires aux traitements conventionnels. Le protocole comporte un EP quotidien pendant trois jours, suivi de deux jours de perfusion de gammaglobulines à la posologie d'1 g · kg⁻¹ [67] .

➤ **Thrombopenie induite par l'héparine**

Les thrombopénies de type II avec thromboses induites par l'héparine mettent en jeu le pronostic vital dans 30 % des cas. Leur prise en charge thérapeutique est difficile et nécessitent une anticoagulation de remplacement de l'héparine par hirudine recombinante ou danaparoïde dans l'intervalle de temps nécessaire au relais par les antivitamines K. Pendant cette phase et pour les formes avec thrombose extensive, la rapidité d'action des EP a été signalée.

Par leur effet soustractif immédiat, il est probable que les EP permettent l'élimination rapide des anticorps plaquettaires héparine-dépendants réputés à l'origine de la thrombopénie et des complications thrombotiques.

Cela suggère que les EP puissent constituer un traitement complémentaire du traitement anticoagulant de remplacement de l'héparine, dans les cas avec thrombopénie profonde et thrombose extensive menaçant le pronostic vital [67].

V.3.5 Indication des échanges plasmatiques en endocrinologie

V.3.5.1 l'hypercholestérolémie familiale homozygote

Les possibilités thérapeutiques sont diététiques, médicamenteuses, chirurgicales et par LDL aphérèses. La principale pathologie relevant de l'hémaphérèse thérapeutique est l'hypercholestérolémie familiale avec le traitement du plasma ou du sang total en association avec les statines, avec un nombre de séances annuel variable en fonction de la réponse au traitement hypolipémiant.

L'extraction extracorporelle des lipoprotéines de faible densité (LDL)-cholestérol est actuellement le moyen le plus opérant pour abaisser la concentration plasmatique du cholestérol. Elle permet d'éviter, chez ces patients, les complications cardiovasculaires et cutanéotendineuses de l'hypercholestérolémie. Deux formes de traitement ont été mises au point : l'échange plasmatique total non sélectif et la LDL aphérèse plus sélective. Elles permettent d'obtenir la régression rapide des xanthomes cutanéotendineux et, d'une façon beaucoup plus lente, celle des lésions cardiovasculaires.

Le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès, prévoit prochainement la réalisation des EP pour deux cas déjà identifiés d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

La LDL-aphérèse est une technique de traitement de plasma ou du sang total permettant de soustraire d'une façon sélective les lipoprotéines athérogènes et de préserver le reste des constituants plasmatiques. On évite ainsi la compensation en albumine et la déplétion importante des immunoglobulines et du HDL cholestérol .

L'aphérèse lipidique s'est imposée comme une procédure thérapeutique efficace, sûre mais coûteuse, utilisable en prévention primaire ou secondaire dans l'hypercholestérolémie familiale (HF) sévère. Elle est le seul traitement efficace de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. L'épuration doit être envisagée le

plutôt possible quelque soit l'âge du patient afin de prévenir la maladie athéromateuse. Cette thérapeutique est actuellement proposée aux patients avec une hypercholestérolémie hétérozygote s'il y a : une coronaropathie sévère ou une cholestérolémie élevée, LDL-cholestérol est supérieur à 2 g/l (incontrôlée aussi bien par le régime que par les médicaments hypolipémiants). Elle est aussi une perspective intéressante dans d'autres indications qui reste à évaluer de façon rigoureuse (maladie de Refsum par exemple, hyperlipidémies secondaires) [67].

V.3.5.2 Pancréatites aiguës hypertriglycéridémiques

Les EP éliminent les lipides et les complications inhérentes à l'hyperviscosité [1]. Plusieurs études ont montré que le traitement a été bien toléré, et a permis d'obtenir une diminution rapide de la concentration de triglycérides.

L'EP pourrait constituer un traitement intéressant au cours des pancréatites aiguës hypertriglycéridémiques, qui reste à bien évaluer [68].

V.3.5.3 Hyperthyroïdie

Les EP ont été proposés comme traitement dans les Hyperthyroïdies. Cependant, en cas de cardiomyopathie, le maintien de l'état cardiovasculaire risque d'être délicat durant l'échange.

Au cours des thyrotoxicoses, les EP permettent d'abaisser le taux des hormones thyroïdiennes T4 et T3, cette diminution est proportionnelle à la déperdition en TBG (*Thyroxin Binding Globulin*), molécule porteuse des hormones thyroïdiennes [2].

V.3.6 Indications des échanges plasmatiques en dermatologie

V.3.6.1 Pemphigus vulgaire

Les EP sont introduits dès 1978 dans son traitement. Plusieurs auteurs en rapportent le bénéfice à court terme, les protocoles étant très variable d'une série à l'autre (fréquence, quantité de plasma échangé, immunosuppresseurs).

Selon plusieurs auteurs, les EP doivent être réservés aux formes actives, extensives, avec un fort taux d'anticorps circulants, et ne répondant pas aux traitements conventionnels, avec 3 séances par semaine, échangeant chacune de 1,8 à 2l. L'injection de gammaglobulines en fin de séance permet de maintenir normal le taux des immunoglobulines. L'azathioprine ou le cyclophosphamide sont prescrits à la dose de 50 mg 2 à 3 fois par jour, et réduisent les phénomènes de rebond. Une corticothérapie est toujours associée. En cas d'augmentation du taux des anticorps (régulièrement surveillés), on devra intensifier les EP et/ou augmenter les doses cytotoxiques [69].

V.3.6.2 Dermatomyosites

Les EP ont été largement employés dans le traitement des dermatomyosites. L'efficacité est toutefois sélective: les EP n'ont aucune efficacité dans les myosites à inclusion. Les dermato- et polymyosites sont les meilleures indications des EP. Des études rétrospectives ont montré que les EP permettaient d'obtenir une amélioration de la force musculaire et d'obtenir une diminution des myalgies. Dans une étude rétrospective conduite chez 38 patients, les EP ont été prescrits après échec des CS et des agents cytotoxiques chez 34 patients et quatre fois d'emblée. Vingt-quatre malades se sont améliorés. Les EP étaient plus efficaces dans les dermatomyosites aiguës. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont été proposées en alternative aux EP. Elles donnent des résultats comparables avec moins d'effets secondaires. Alors que l'indication des IgIV est confirmée dans les dermatomyosites, elle devra

être documentée par des essais prospectifs contrôlés dans les polymyosites. La synchronisation des IgIV et des EP pourrait renforcer les effets de chacun des traitements. Dans les formes sévères, les EP peuvent être associés aux CS et aux immunosuppresseurs pour éviter une prolifération clonale des cellules productrices d'anticorps.

Le choix des EP se fait essentiellement aujourd'hui en concurrence avec les IgIV, qui sont aussi efficaces et mieux tolérées et peut-être dans un avenir proche, avec les anti-TNF. Toutefois, nous avons obtenu des réponses thérapeutiques aux EP alors que les IgIV étaient inefficaces et inversement. Les diverses modalités thérapeutiques peuvent donc être utilisées successivement [70].

V.3.7 Extraction médicamenteuse complémentaire de l'hémodialyse

C'est un phénomène complexe, fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments. Le volume de distribution et le taux de fixation aux protéines plasmatiques sont les deux paramètres pharmacocinétiques influençant l'importance de l'extraction des médicaments. Des études spécifiques ont été réalisées avec divers médicaments à comportements pharmacocinétiques variable, antiviraux, agents cardiotoniques, antibiotiques, corticoïdes, antalgiques, antiépileptiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'influence des échanges plasmatiques peut être appréciée de diverses façons soit par la clairance, la demi-vie, la quantité éliminée, ou par la fraction éliminée. Le meilleur paramètre pour quantifier l'extraction des médicaments est la détermination de la fraction éliminée qui varie entre 0.5 et 30%. Les résultats des différents travaux montrent que les médicaments qui sont le plus touchés par l'EP sont ceux présentant un volume de distribution faible, quelque soit le taux de fixation aux protéines plasmatiques [67].

Il a été démontré qu'il existe une relation linéaire entre la fraction éliminée et la fraction présente dans les liquides extracellulaires. Cette dernière fraction a été choisie comme indice prédictif de l'extraction des médicaments par les échanges plasmatiques.

Il est logique de penser que plus le volume de distribution est faible, plus la fraction de la dose administrée présente dans le compartiment vasculaire est importante, et plus le procédé d'épuration par EP sera efficace [67].

V.4- Complications et contre indications des échanges plasmatiques

V.4.1 – CONTRE-INDICATIONS

On distingue des contres indications liées à la Circulation extracorporelle et à l'anticoagulation à savoir, un état hémodynamique précaire (chocs surtout cardiogéniques), un angor instable, un épanchement péricardique (héparine), ainsi que dans le cas de trouble profond de la coagulation, et aussi des contres indications liées à l'immunosuppression dans le cas d'une infections non contrôlées (septicémies) [10].

V.4.2 Complications

Les complications des échanges plasmatiques surviennent immédiatement au cours des séances, dans les 12 à 24 premières heures, ou plus tard. Elles sont liées à la circulation extracorporelle, la nature des produits de remplacement, ou à l'état initial du malade. L'ensemble de ces complications est rapporté dans le tableau IV [2]. Certaines sont mineures et n'entraînent pas l'arrêt du traitement, d'autres plus graves mettent en jeu le pronostic vital . Le risque d'accident mortel au cours des EP reste faible et diversement apprécié entre 1 /1 000 procédures et 3/10 000 [42,71].

Une surveillance continue des patients traités par EP permet de réduire les conséquences d'éventuelles complications. La tension artérielle et le rythme

cardiaque seront régulièrement contrôlés, la stabilité de la volémie devra être assurée. L'état initial du patient sera pris en compte pour adapter la surveillance et définir la structure de prélèvement la mieux adaptée : hôpital de jour, hospitalisation conventionnelle ou réanimation.

Tableau IX: Principales complications des échanges plasmatiques [2]

Type	Complications	Commentaires
allergiques	Œdème de Quincke Urticaire Frisson, Hyperthermie Choc anaphylactique	Avec plasma Avec plasma Avec albumine (très rare) Avec gélatine fluide
Métaboliques	Hypocalcémie Surcharge en citrate Hypoprotidémie Anémie	Rapidement réversible Risque myocardique Répétition d'échanges Déplétion martiale, EP répétés
Infectieuses	Septicémie Viroses	Risque majoré par l'immunosuppression, déficit en IgG
Troubles de l'hémostase	Hémorragie Thrombose veineuse Embolie pulmonaire	Surcharge en Héparine Cathéter laisse en place Antithrombine VIII non compensée
Cardiovasculaires et pulmonaires	Hypotension artérielle Troubles de rythme Arrêt cardiaque Œdème pulmonaire lésionnel	Hypovolémie, hypocalcémie réaction vagale Rôle du citrate Rôle du plasma provenant de donneurs immunisés.

V.4.3 Mortalité

Incidence inconnue, dans une série on trouve une incidence de 0,03 % dont 83 % chez des patients ayant eu comme liquide de substitution des PFC. Il est donc impératif de restreindre les PFC à des indications précises [30].

V.5– DISCUSSION DES RESULTATS

Nous avons colligé 13 patients âgés entre 5 et 45 ans sur une période de 12 mois bénéficiant d'un nombre total de 57 séances d'EP. L'amélioration des appareils a rendu ces traitements plus aisément réalisables. Cependant, des précautions simples permettent une tolérance maximale, tels le contrôle et le monitoring hémodynamique pour adapter très précisément les équilibres volumiques, la compensation de la baisse de la calcémie par le citrate de sodium (en cas d'utilisation de ce dernier) en injectant du chlorure de calcium, la mise en place des cathéters centraux posés par les anesthésistes et enfin, la correction de l'éventuelle anémie ou trouble de coagulation avant la réalisation des échanges. Ainsi, la réalisation des EP en milieu de réanimation peut être justifiée dans trois circonstances : la nécessité de prise en charge symptomatique de maladie évolutive, la nécessité d'une surveillance attentive au cours de la séance d'EP, et enfin la mise à disposition de cette thérapeutique lourde quelle que soit l'heure de la journée ou le jour de la semaine.

Dans une première 1^{ère} phase qui a permis de mettre en place cette nouvelle thérapie, qui a duré un an, et grâce à la collaboration du service de neurologie, nous avons opté pour commencer par des patients ayant des pathologies à expression neurologique et pour lesquels l'indication au EP est retenue par les neurologues, vu que ce sont des malades qui posent moins de problèmes notamment de coagulopathie, et ceci pour une meilleure maîtrise de la gestion et de l'application de cette technique, avant une perspective de généralisation pour tous types d'indications notamment néphrologiques et hématologiques qui sont plus complexes vu les désordres hémodynamiques et de coagulations qu'elles entraînent.

Les patients de notre série, atteints de NMO représentent 23% des cas de cette étude, soit 36,8% des procédures réalisées. Ce pourcentage est dû au nombre élevé de procédures effectuées chez ces patients. Le nombre des malades souffrant de myélite représente 15,5% des cas de cette série, soit 24,6% des procédures réalisées. Les myasthéniques représentent 38,5 % des cas traités, soit 28,1% des procédures réalisées. Alors que les malades souffrant de SGB représentent 23% des cas dans notre étude, pour seulement 10,5% des procédures réalisées

Dans notre étude, l'amélioration clinique est observée chez 84.6% des cas, avec 61.5% d'amélioration rapide et 23.1% d'amélioration lente (sur plusieurs séances d'EP) Comparable avec les différentes études internationales (entre 44 et 100% des cas) et ce quelle que soit la pathologie causale. Tandis que la non réponse a été notée chez 15.4%

Une équipe allemande a étudié rétrospectivement l'effet des EP chez 16 patients (SEP et NMO) : la récupération a été complète ou quasi complète pour 71 % d'entre eux [76].

Les résultats de Llufrü et al. rapportent 63 % d'amélioration clinique significative à six mois chez 41 patients (SEP, NMO, myélite transverse, EMAD et maladie de Marburg) [77]

Keegan et al. ont étudié l'effet de sept EP sur 59 patients (SEP, EMAD, NMO) n'ayant pas bien répondu à de fortes doses de corticoïdes par voie parentérale. Une amélioration de l'état neurologique à la fin des EP a été notée dans 44 % des cas et ceci concernait surtout les patients ayant une NMO [31]

Tableau X : Comparaison des études sur l'effet des échanges plasmatiques en cas de maladies démyélinisantes aiguës sévères [25]

Etudes	Nombre de sujets	Répartition des patients selon leurs maladies causales	Pourcentage d'effets bénéfiques
Rodriguez et al., 1993 [23]	6	6 SEP	100
Dau, 1995 [10]	10	10 SEP	90
Weinshenker et al., 1999 [1]	11	6 SEP, 2 myélites transverses aiguës, 1 Marburg, 1 NMO, 1 myélite récurrente	42
Keegan et al., 2002 [24]	59	24 SEP, 11 EMAD, 8 myélites transverses aiguës, 7 NMO, 4 Marburg, 1 démyélinisation cérébrale focale, 1 maladie démyélinisante associée à une maladie du tissu conjonctif, 3 autres non spécifiées	
Ruprecht et al., 2004 [25]	10	10 SEP	70
Keegan et al., 2005 [30]	19	19 SEP	53
Schilling et al., 2006 [26]	16	14 SEP, 2 NMO	70
Llufriu et al., 2009 [27]	41	21 SEP, 2 CIS, 7 EMAD, 4 neuromyélites transverses, 2 Marburg, 1 myélite transverse, 4 névrites optiques	63
Etude Dijon-Lyon	35	15 SEP, 11 NMO, 5 EMAD, 4 myélites transverses	77

Il existe de rares complications à ce traitement, dont certaines peuvent être très graves: allergies, infections, hémorragies, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, hypotension artérielle. Dans notre étude, la tolérance était bonne : 15 % d'évènements indésirables mineurs ou acceptables, comparables à ceux des différentes publications (entre 3 et 17 %) [75].

En dépit des résultats concordants avec ceux de la littérature, cette étude a des limites. Le fait que cette série intéresse un nombre réduit de malades et sans groupe témoin ne permet pas de faire la différence entre l'efficacité du traitement et l'évolution naturelle de la maladie. Cet élément ne constitue d'ailleurs pas un objectif principal de notre étude.

CONCLUSION

VII– Conclusion

Les échanges plasmatiques apparaissent comme un progrès thérapeutique important pour certaines maladies graves mal contrôlées par les traitements conventionnels. Le perfectionnement des séparateurs au niveau du rendement, de l'automatisme et de la sécurité permet d'améliorer la tolérance de ce type de traitement. La mise au point de systèmes de traitement sélectifs représente une approche plus physiopathologique et dispense de transfuser aux patients des dérivés sanguins comme l'albumine ou le PFC.

La meilleure connaissance des risques iatrogènes a conduit à définir les conditions d'utilisation optimales et les études protocolaires ont permis de mieux poser les indications au niveau du choix des malades, du rythme des EP et des associations thérapeutiques.

A l'échelle locale, cette première expérience des EP a permis d'ouvrir de nouveaux horizons concernant l'organisation, la gestion et la généralisation de cette arme thérapeutique pour tout type d'indication.

Les difficultés rencontrées au cours de la durée de l'étude ont été relevées et discutées. Des mesures concrètes d'amélioration ont pu ainsi être proposées en vue de les surmonter en formalisant un contrat-programme entre cliniciens et administration basé sur des objectifs chiffrés, un échéancier et des mesures d'accompagnement.

Tableau XI : Difficultés à surmonter et recommandations

Difficultés	Intervenants	Recommandations
Périodes de manque de produits sanguins labiles dans le centre de transfusion sanguine surtout l'albumine humaine.	Centre de transfusion sanguine Pharmacie	Constituer un stock hospitalier d'Albumine 4% et 20% (commercialisée par les laboratoires pharmaceutiques)
Le seul appareil d'EP (Multifiltrate®) est utilisé pour à la fois pour les EP et pour l'hémodiafiltration.	Service de Néphrologie Administration	Doté l'unité d'épuration extra-rénale du service de Néphrologie d'un 2 ^{ème} appareil pouvant réaliser les EP.
Non disponibilité de certains examens biologiques dans le laboratoire du CHU.	Laboratoire Central d'Analyses Médicales (LCAM) du CHU	Comblent le manque d'examens nécessaires pour le monitoring surtout la fibrinogénémie. Introduire des tests diagnostics en particulier en immunologie. Doser la calcémie dans le service de Néphrologie (automate déjà disponible dans le service).
Ressources humaines : l'activité d'EP non programmée est réalisée par des infirmiers du service de Néphrologie « bénévoles ».	Service de Néphrologie Administration	Constituer une équipe infirmière dédiée à l'unité d'épuration extra-rénale avec ses différentes techniques dont les EP.
Difficultés d'approvisionnement en kits d'échange plasmatique	Pharmacie Administration	Commande de matériel basée sur les prévisions annuelles d'activité. Œuvrer pour l'attribution de l'AMM aux kits d'EP actuellement commandés en ATU.
L'activité d'EP ne figure pas dans la nomenclature des actes médicaux	Administration	Valoriser l'activité d'EP en l'incluant spécifiquement dans le codage et la facturation des actes.
Méconnaissance de la technique par les médecins du CHU	Service de Néphrologie Autres services	Journée d'information et staffs multi-disciplinaires sur les indications des EP Article sur les EP dans la revue du CHU

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; ATU : Autorisation temporaire d'utilisation.

RESUME

RESUME

Après des décennies d'utilisation, les échanges plasmatiques apparaissent comme un progrès thérapeutique important pour certaines maladies graves mal contrôlées par les traitements conventionnels. Cette technique consiste en une soustraction d'un volume plasmatique important afin de retirer de l'organisme des molécules pathogènes et de restituer les éléments figurés du sang. Le plasma ainsi extrait est remplacé volume pour volume par des liquides de substitution de composition variable selon les indications ou les centres.

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les modalités pratiques et théoriques de la technique, les indications thérapeutiques, les contre-indications et les différentes complications des EP, guidant l'implémentation de la technique dans un service hospitalier clinique. En parallèle, la mise en exergues les premiers résultats de la mise en œuvre des EP dans le CHU HASSAN II de Fès.

Les échanges plasmatiques sont réalisés dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès depuis 2013. 57 séances ont été réalisées sur une période d'un an allant du premier juillet 2013 au 30 juin 2014 chez 13 malades (dix femmes et trois hommes) âgés entre 5 et 45 ans. Les procédures ont été réalisées avec un séparateur par filtration sous surveillance par monitoring. Tous les échanges ont été réalisés pour des maladies à expression neurologiques (trois cas de syndrome de Guillain Barré, cinq cas de myasthénie, 3 cas pour la neuromyéélite optique de DEVIC et deux cas pour la myélite aiguë).

Cette technique thérapeutique s'est rapidement développée ces dernières années à la faveur d'une meilleure maîtrise des problèmes de circulation extracorporelle, de la performance des séparateurs cellulaires, de l'accessibilité des produits sanguins semi-industriels, d'une meilleure connaissance de la physiopathologie d'un certain nombre d'affections relevant notamment du domaine

de l'immunologie. La surveillance attentive au cours des échanges plasmatiques et la rareté des complications, expliquent la demande croissante pour cette thérapeutique.

ABSTRACT

After years of use, plasmatic exchanges seems as an important therapeutic for some severe diseases uncontrolled by conventional cures. This technic consists on the subtraction of an important plasmatic volume in order to withdraw pathogen molecules from organism and reconstitute formed blood elements. Extracted plasma is then replaced by various substitution liquids within indication and centers.

Our work has as objective to explain practical and theoretical modalities of this technique, contraindications and several complications of PE, guiding the implementation of the technique in a clinical hospital service. Meanwhile setting epigraphs of the first results of PE in CHU Fès.

PE are realized in nephrology service of CHU Hassan II Fes since 2013. 57 sessions have been realized during a period of a year between July 2013 and July 2014 among 13 patients (ten women and three men) between 5 and 45 years. The proceedings have been realized with a separator by undersurveillance filtration monitoring. All exchanges have been realized for patients with neurology diseases (3 cases of Guillain-Barré syndrome, 5 cases of myasthenia, 3 cases of optic neuromyelitis of DEVIC and two cases of acute myelitis).

This therapeutic technique has been rapidly developed last years allowing a better control of extracorporeal circulation problems, cellular separators performance, semi-industrial sanguine products accessibility and a better knowledge of somephysiopathogyaffectations in field of immunology. Careful monitoring during PE and scarcity of complications explain the growing demand of this therapeutic.

ملخص

بعد عقود من الاستعمالات، تظهر التبادلات المصورية كتقدم كبير في علاج بعض الأمراض الخطيرة و التي هي سبب المراقبة بالعلاجات التقليدية. تستلزم هذه التقنية خصم حجم مهم من البلازما و ذلك من أجل استخلاص الجزيئات المسؤولة عن الأمراض بما فيها الأجسام المضادة وإعادة باقي مكونات الدم. تعوض البلازما المأخوذة حجما بحجم بالمحاليل المعوضة ذات التكوين المتغير حسب الدواعي العلاجية أو المراكز.

الهدف من هذا العمل هو التركيز على المبادئ و طرق التطبيق و دواعي الاستعمالات العلاجية و مضاعفات و أبعاد التبادلات المصورية مع توجيه تنفيذ هذه التقنية في مصالح استشفائية سريرية، بالإضافة الى عرض النتائج الأولية لتجربة المركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس بتفعيل التبادلات المصورية

بدا استعمال التبادلات المصورية بذات المركز منذ سنة 2013. 57 حصة علاجات مصورية أجريت على امتداد سنة، من فاتح يوليوز 2013 الى 30 يونيو 2014 على 13 مريضا (10 امرأة و 3 رجال) تتراوح أعمارهم بين 5 و 45 عاما. يستعمل لهذه التقنية فاصل بتقنية الترشيح في مصلحة امراض الكلي حيث تتم العمليات تحت المراقبة والرصد. كل التبادلات المصورية قدمت للأمراض العصبية التعبير (100 ٪) (3 حالات متلازمة غلان بري، و 5 حالات للوهن العضلي المزمن، 3 حالات لالتهاب النخاع والأعصاب البصرية ديفيتش و حالتين من مرض التهاب النخاع الحاد.

لقد تطورت هذه التقنية العلاجية بسرعة في السنوات الأخيرة بفضل السيطرة الجيدة لمشاكل الدوران البراني و الفصل الخلوي و لسهولة نيل المواد الدموية نصف الصناعية و للمعرفة الجيدة للفيزيولوجيا المرضية لبعض العلل التي تنتمي لميدان علم المناعة. الرصد الدقيق خلال التبادلات المصورية وندرة المضاعفات يشرح الطلب المتزايد على هذا العلاج.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]– **KORACH J-M.** Hémaphérèse thérapeutique adulte et pédiatrique, *Réanimation* 14. 2005; 10 : 641–650
- [2]– **LEFEVRE P, LASSALE B.** Echange plasmatiques EMC. *Anesthésie-réanimation* 1995; 36–738–A–10
- [3]– **TAGAN D, Broccard A.** PLASMAPHERESE. Aide mémoire de transfusion. 2000; 24(5): 232–238
- [4]– **GURLAND HJ.** Status of therapeutic apheresis in Europe. *J Clin Apheresis* 1991; 6: 93– 94.
- [5]– **DEFRENNE S, SCHAAFF B.** Les techniques d'aphérèse et d'échanges plasmatiques : des générateurs d'hémofiltration aux machines dédiées, 2011, vol. 32, n°4–5, pp. 89–102.
- [6]– **GUILLEVIN. L, BUSSEL. A, HESHMATI. F.** LES ECHANGES PLASMATIQUES. Groupe Français d'Etude des Vascularites. *Conférence d'actualisation.* 2002; p. 36–45.
- [7]– **MALCHESKY PS, HORIUCHI T, EMURA M, NOSEY.** Blood détoxification by membrane plasma filtration. *Int J Artif Organs.*1986; 9: 349–354.
- [8]– **JEFFREY L. WINTERS.** Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. Department of Laboratory Medicine and Pathology, Division of Transfusion Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN. 2012, vol. 2012 no. 1 7–12
- [9]– **LAUNAY LAPART C.** Treize ans de cytaphérèse et d'échanges plasmatiques au centre de transfusion sanguine de rennes : d'une création a l'aube de l'Europe. Faculté de médecine et de pharmacie de rennes 1. 1990, 1990REN1M118.
- [10]– **Médecine transfusionnelle :** Les échanges plasmatiques 11/1998. www.hemato-unice.fr (consulté le 8 October 2014)

- [11]– **WEINSTEIN R.** Reduction of blood constituent levels with therapeutic plasma exchange. In: McLeod BC, Price TH, Drew MJ, editors. Apheresis: principles and practice. *Maryland:AABB Press Bethesda*. **1997**. p. 270–286.
- [12]– **GUIDET B.** Problèmes transfusionnels aux urgences : solutés de remplissage. *Collège de réanimateurs et urgentistes de France 2000*. (www.creuf.com) consulté le 28 Aout **2008**.
- [13]– **GUIDET B, STAIKOWSKY F, VASSALL T, OFFENSTADT G, AMSTUTZ P.** Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques. *Ann Fr Anesth Reanim*. **1992**; 11: 534–539
- [14]– **ESSAKALLI M, BRICK C, ATOUF O.** Produits sanguins labiles : caractéristiques et usage thérapeutique. *Esperance médicale* .**1998** ; p 466–471
- [15]– **GUIDET B, KORACH JM, BERGER P, ET LE GROUPE COOPERATIVE FRANÇAIS.** Echanges plasmatiques en réanimation. Société française d'anesthésie–réanimation (Sfar). *Conférence d'actualisation*. **1996** ; p. 533–542.
- [16]– **GUIDET B, MAURY E, BIANCO H, VASSAL T, OFFENSTADT G.** Évaluation de la pression oncotique et de la concentration plasmatique d'amidon lors d'échanges plasmatiques utilisant d'importants volumes d'hydroxyéthylamidon. 24^e congrès de la SRLF, Paris.*Réa Urg SP40*. 17–19 janvier **1996** ; p. 718
- [17]– **BAUDELOT J.** Immuns complexes circulants et échange plasmatique. *Ann Med Interne*. **1982** ; 133 : 377–380
- [18]– **YÜCESAN C ARSLAN O, ARAT M, YÜCEMEN N, AYYILDIZ E, ILHAN O, et al.** therapeutic plasma exchange in the treatement of neuroimmunological disorders. *Transfus Apheresis Sci* **2007**; 36:103–7.

- [19]– **BELIWR, BRAINF HG, NESS PM, KICKIER RS.** Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients *N Engl J Med*. **1991**; 325: 398–403
- [20]– **EBADI H MD, BARTH D MD, BRIL V MD.** Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. Volume 47, Issue 4, pages 510–514, **2013**
- [21]– **RICHARD A. LEWIS.** Myasthenia gravis: New therapeutic approaches based on pathophysiology. **2013**, Volume 333, Issues 1–2, Pages 93–98
- [22]– **RAPHAËL JC, CHEVRET S, HUGHES RAC, ANNANE D.** Plasma exchange for Guillain–Barré syndrome (Review). **2012** The Cochrane Library, Issue 7
- [23]– **CHHIBBER V, WEINSTEIN R.** Evidence–Based Review of Therapeutic Plasma Exchange in Neurological Disorders. **2012**. Volume 25, Issue 2, pages 132–139.
- [24]– **JUURLINK D.N, STUKEL T.A, KWONG J, KOPP A, MCGEER A, UPSHUR R.E, MANUEL D.G, MOINEDDIN R, WILSON K.** Guillain–Barré Syndrome After Influenza Vaccination in Adults. *Arch Intern Med*. **2006**; 166: 2217–2221.
- [25]– **BRUNOT S, VUKUSIC S, FROMONT A, COUVREUR G, MOUSSON C, GIRAUD M, CONFAYREUX C, MOREAU T.** Echanges plasmatiques dans les maladies démyélinisantes aiguës sévères du système nerveux central. **2011**
- [26]– **RADZIWIŁ A . J, KUNTZER T, STECK A.J.** Mécanismes immunitaires et traitements du syndrome de Guillain–Barré et des polyradiculonévrites inflammatoires chroniques. *Rev Neurol (Paris)*. **2002** ; 158 :3, 301–310
- [27]– **GUIDET B, GALLOUEDEC G, KORACH JM.** Polyradiculonevrite et myasthénie grave en réanimation. Société française d’asthénie– réanimation. *Conférences d’actualisation*. **1998** ; p 399– 415.
- [28]– **PINCHING A.J, PETERS D.K., NEWSOM DAVIS J.** Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet*. **1976**; 11, 1373–1376.

- [29]– **DEBORAH M, GREEN MD.** Weakness in the ICU: Guillain–Barré Syndrome, Myasthenie Gravis, and Critical illness polyneuropathy / myopathie; *The Neurologist*. **2005** Volume 11, Number 6, November.
- [30]– **MURTHY JM, MEENA AK, CHOWDARY GV, NARYANAN JT.** Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India*. **2005**; 53: 37–40.
- [31] – **CARTER B, HARRISON R, LUNT GG, BEHAN PO, SIMPSON JA.** Anti–acetylcholine receptor antibody titres in the sera of myasthenia patients treated with plasma exchange combined with immunosuppressive therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **1980**; 43:397–402.
- [32]– **VALLI G, JANN S, PREMOSELLI S, SCARLATO G.** Myasthenia gravis treatment: twelve years experience on 110 patients. *Ital J Neurol Sci*. **1997**;8:593–601.
- [33]– **Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP.** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*. **2005**; 352:1343–1356.
- [34]– **VAN SCHAICK IN, BOUCHE P, ILLA I, LÉGER JM, VAN DEN BERGH P, CORNBLATTH DR, et al.** European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. **2006**; 13: 802–808.
- [35]– **LATOV N.** Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol*. **2014** Aug;10(8):435–46
- [36]– **LAINEZ–ANDRES JM, GASCON–GIMENEZ F, CORET–FERRER F, CASANOVA–ESTRUCH B, SANTONJA JM.** Therapeutic plasma exchange: applications in neurology. *Rev Neurol*. **2015** Feb 1;60(3):120–31.
- [37]– **MATSUO H,** Plasmapheresis in acute phase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica , *Japanese Journal of Clinical Medicin* **2014**, [72(11):1999–2002].

- [38]– **SCHILLING S, LINKER R.A, KONIG F.B, KOZIOLEK M, BAHR M, MULLER G.A et al.** Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* **2006**;77 :430– 438.
- [39]– **KEEGAN M, PINEDA AA, MCCLELLAND RL, DARBY CH, RODRIGUEZ M, WEINSHENKER BG.** Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination. *Neurology* **2008**; 58:143–6.
- [40]– **HONG Y., ELEFThERIOU D., HUSSAIN A.A, et al.** Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies stimulate release of neutrophil microparticles. *J Am Soc Nephrol* **2012** ; 23 : 49–62.
- [41]– **SZCZEPiORKOWSKI Z.M., SHAZ B.H., BANDARENKO N., WINTERS J.L.** The new approach to assignment of ASFA categories – introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* **2007**; 22 : 96–105.
- [42]– **RIDEL C, KISSLING S, MESNARD L, HERTIG A, RONDEAU E.** Echanges plasmatiques en nephrology: techniques et indications. *EMC-nephrologie* **2013** ; 10(1) :1–12 [Article 18–067–C–10]
- [43]– **BUSSEL A.** Indications des épurations plasmatiques au cours du traitement des gammapathies monoclonales. *La revue du praticien*. **1993**;43 ; 3p326–329
- [44]– **LAWRENCE C., GALLIFORD J.W., WILLICOMBE M.K., et al.** Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation* **2011**; 92 : 1129–33.
- [45]– **THIELKE J.J., WEST-THIELKE P.M., HERREN H.L, et al.** Living donor kidney transplantation across positive crossmatch: the University of Illinois at Chicago experience. *Transplantation* **2009** ; 87 : 268–73.

- [46]– **AKALIN E., DINAHAHI R., FRIEDLANDER R., et al.** Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol* **2008** ; 3 : 1160–7.
- [47]– **GUPTA D., BACHEGOWDA L., PHADKE G., BOREN S., JOHNSON D, MISRA M.** Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int* **2010** ; 14 : 355–63.
- [48]– **MAGRO CM, CROWSONAN, DAWOOD M, NUOVO GJ.** Parvoviral infection of endothelial cells and its possible role in vasculitis and autoimmune diseases. *J Rheumatol.* **2002**; 29:1227–1235.
- [49]– **LOCKWOOD C, REES A, PINCHING A.** Plasma exchanges and immunosuppression in the treatment of fulminating immune complex crescentic nephritis. *Lancet.* **2002**: 63–67.
- [50]– **LOCKWOOD C, WORLEDGE S, NICHOLAS A, COTTON C, PETERS D.** Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *NEngl JMed.* **2002** ; 300 : 524–530.
- [51]– **GUILLEVIN L, LHOTE F, COHEN P, SAUVAGET F, JARROUSSE B, LORTHOLARY O, et al.** Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine.* **1995**; 74: 238–253.
- [52]– **JAYNE DR, GASKING, RASMUSSEN, et al.** Essai randomisée de l'échange de plasma ou de fortes doses de methylprednisolone comme traitement d'appoint pour une vascularite rénale sévère. *J Am Soc néphrol* **2007** ; 18:2180–2188
- [53]– **WEGENER F.** Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Patho./* **1996**; 29:202–210.

- [54]– **DONGHI D, SCHANZ U, SAHRBACHER U et al.** Life-threatening or organ-impairing Henoch-Schonlein purpura: plasmapheresis may save lives and limit organ damage [archive], *Dermatology*, **2009**;219:167–170.
- [55]– **AGNELLO V, CHUNG RT, KAPLAN LM.** A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* **1992**; 327: 1490–1550.
- [56]– **BROUET JC, CLAUVEL JP, DANON F, KLEIN M, SELIGMANN M.** Biological and clinical significance of cryoglobulins. Report of 86 cases. *Am J Med.* **2002**; 57: 775–788.
- [57]– **GELTNER D, KOHN RW, GOREVIC P, FRANKLIN EC.** The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. *Arthritis Rheum.* **1981**; 24: 1121–1127.
- [58]– **GONZALEZ-SUAREZ ML, WAHEED AA, ANDREWS DM, ASCHERMAN DP, ZENG X, NAYER A.** Lupus vasculopathy: Diagnostic, pathogenetic and therapeutic considerations. *Lupus* (2014) 23, 421–427.
- [59]– **WEI N, KLIPPEL JH, HUSTON DP, HALL RP, LAWLEY TC, BALOW JE, et al.** Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet.* **1983**; 1: 17–22.
- [60]– **RAMACHANDRAN R, SAKHUJA N, JHA V, KOHLI HS, RATHI M.** Plasmapheresis in Systemic lupus erythematosus with thrombotic microangiopathie. *Intern Med J.* **2012**. Volume 42, Issue 6, page 734, June 2012
- [61]– **BEUTEL G, KIELSTEIN JT, GANSER A.** Thrombotische Mikroangiopathien. **2013** 54:1070–1079

- [62]– **COPPO P, BUSSEL A, CHARRIER S, ADRIE C, ALBERTI C, LE GALL JR, et al.** Early high dose plasma infusion versus plasmapheresis as an emergency treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Medicine*.2003; 82:27–38.
- [63]– **DRAGON-DUREY MA, FRÉMEAUX-BACCHI V, LOIRAT C, BLOUIN J, NIAUDET P, DESCHENES B.** Heterozygous and homozygous FH deficiencies associated with HUS or MPGN: Report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:787–795.
- [64]– **FREMEAUX-BACCHI V, DRAGON-DUREY MA, BLOUIN J, VIGNEAU C, KUYPERS D, BOUDAILLIEZ B, ET AL.** Complement factor I: a susceptibility gene for atypical uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004; 41:84.
- [65]– **DRAGON-DUREY MA, LOIRAT C, CLOAREC S, MACHER MA, BLOUIN J, NIVET H, ET AL.** Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:555–563.
- [66]– **BLOUIN P, AUVRIGNON A, PAGNIER A, et al.** Épidémiologie et prise en charge des anémies hémolytiques aiguës et chroniques de l'enfant. *Archives de pédiatrie* .2006 ; 13 : 511–521
- [67]– **BERGHOZ N.** Thèse Médecine FMPR. 180/ 2002. Les échange plasmatiques– Aspects pratiques et indications.
- [68]– **SLETH J.C, LAFFORGUE E, et al.** A case of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. *Ann Fr Anesth Réanim*.2004; 835–837.
- [69]– **SINHA AA, HOFFMAN MB, JANICKE EC,** Pemphigus vulgaris: approach of treatment. *Eur J Dermatol* 2014. 10.1684.

- [70]– **HERSON S, LOK C, ROUJEAU JC, COUTELLIER A, ETIENNE SD, REVUZ J, et al.** Les échanges plasmatiques dans les dermatomyosites et les polymyosites. Etude rétrospective de 38 cas. *Ann Med Interne*. **1989**; 140: 453–455.
- [71]– **KORACH JM, BERGER P, GIRAUD C, LE PERFF-DESMAN C, CHILLET P, THE FRENCH REGISTRY STUDY GROUP.** Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med*. **2009**; 24:452–458.
- [72]– **GINSBURG C, GUILLEVIN L, SAUVAGET F, LHOTE F, JARROUSSE B, KOMAROVER H.** Maladies systémiques traitées par corticoïdes, échanges plasmatiques et cyclophosphamide : complications infectieuses et lymphopénie. *Ann Med Interne*. **1993** ; 144 : 15–19
- [73]– **RAMUNNI A, DE ROBERTIS F, BRESCIA P, SALIANI M.T, AMORUSO M. PRONTERA ET AL.** A case report of double filtration plasmapheresis in an acute episode of multiple sclerosis Ther Apher Dial (**2008**); 12: 250–254.
- [74]– **YEH J.H, WANG S.H, CHIEN P.J, SHIH C.M, CHIU H.C.** Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*, 16 (**2009**), pp. 1318–1322
- [75]– **KAYNAR L, ALTUNTAS F, AYDOGDU I, TURGUT B, KOCYIGIT I, HACIOGLU S.K et Al.**Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study *Transfus Apher Sci* **2008**;38: 109–115.
- [76]– **SCHILLING S, LINKER R.A, KONIG F.B, KOZIOLEK M, BAHR M, MULLER G.A et al.** Plasma exchange therapy for steroid–unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* **2006**;77 :430– 438.
- [77]– **LLUFRIU S, CASTILLO J , BLANCO Y, et al.** Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* **2009**; 73:949–53.

- [78]– **DAU P.C.** Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange therapy in multiple sclerosis. *J Neuro immunol* **1995**; 62:197–200.