



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



Année: 2020

Thèse N°: 33

LES ECHANGES PLASMATIQUES ET PURPURA
THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE :
TECHNIQUES ET EXPERIENCE DU CENTRE
DE TRANSFUSION DE L'HÔPITAL MILITAIRE
D'INSTRUCTION MOHAMMED V

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Soufia SALAMA

Née le 09 Décembre 1990 à Nador

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Echanges plasmatiques; Filtration; Purpura thrombotique
thrombocytopénique; Séparation par centrifugation

Membres du Jury :

Monsieur Saad MRANI

Professeur de Virologie

Président

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Rapporteur

Monsieur Mustapha BENSghir

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Juge

Monsieur Yassir SBITI

Professeur d'Oncologie

Juge

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale

Juge

Monsieur Jawad ROCHDI

Professeur Assistant d'Hématologie

Membre Associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +
Directeur du Médicament*

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

Doyen de FMPT

Pr. BENSOUA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique



Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. MAHFOUDI M'barek*

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BEN SLIMANE Lounis

Pr. BIROUK Nazha

Pr. ERREIMI Naima

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Réanimation Médicale

Radiologie

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Radiologie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Méd
V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique

Urologie

Neurologie

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*

Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My
Youssef*

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne



Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie



Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp. Av. Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie



Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

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

Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie



Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

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

DECEMBRE 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

MAI 2012

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

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahti
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENNANA Ahmed*
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.EL FATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLouFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale



Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique



Pr.ZALAGH Mohammed
PROFESSEURS AGREGES :
DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS/Prs. HABILITES

ORL

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

Enseignants Militaires

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr .BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Biochimie-chimie
Physiologie
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines





Dédicaces

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour le respect, la reconnaissance Aussi, c'est tout simplement que
Je dédie cette thèse...*



A ma tres chere et tendre mère

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.



A mon tres cher pere

De tous les pères, tu es le meilleur.

*De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention,
m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail,
de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long
de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités
humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes,
d'encouragement et de prières. Pourriez vous trouver dans
ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts.*

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects,
ma reconnaissance et mon profond amour.*

*Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé,
longue vie et bonheur.*



A mon tres cher epoux

*Aucune dedicace ne pourrait exprimer mon amour
et mon attachement à toi.*

*Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir
et de m'épauler.*

Tu me voulais toujours la meilleure.

Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité.

*Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments
les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes cotés, Je te remercie
de ne m'avoir jamais déçu.*

*Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon
respect.*

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.

Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.

A mes chers frères

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma
profonde tendresse et reconnaissance, je vous
souhaite une vie pleine de bonheur et de succès
et que Dieu, le tout puissant,
vous protège et vous garde.*



A mon oncle Pr.Abdessalam

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection
et mon immense gratitude*

*pour votre aide et votre générosité qui ont été pour moi
une source de courage, de confiance et de patience.*

*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant
une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur*

A mes tres chers beaux parents

*Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent
exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.*

*Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez
offert depuis mon mariage, et de votre bonté exceptionnelle.*

*Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie
afin que je puisse un jour vous rendre ne serait ce qu'un peu de ce que
vous avez fait pour nous.*



A mes beau freres et mes belles sœurs

*J'ai le grand plaisir de dédier à vous ce modeste travail
Pour tous les moments de joie qu'on a pu partager ensemble.
Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal,
vous combler de santé et de bonheur.*

A mes amies

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et
des moments agréables que nous avons passés ensemble.
Veuillez trouver dans ce travail
l'expression de mon respect le plus profond et mon
affection la plus sincère.*



A la mémoire de ma grand-mère HAJJA GHALIA

*Tu me manques et c'est rien de
le dire, la vie sans toi est fade. Tu es et tu
demeureras dans mon cœur et à jamais
J'aurais tant aimé que tu sois présente et de
partager ce moment avec toi
Que Dieu, le Miséricordieux t'accueille dans son
eternel Paradis*





Remerciements



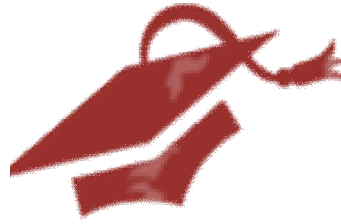
A notre Maître, Président.

Monsieur le professeur Saad MRANI

Professeur de Virologie.

Pour plusieurs générations d'étudiants de notre faculté votre nom a été synonyme, cher Maître, de compétence, simplicité, excellence et désir de mettre à la portée de vos disciples un enseignement simple, efficace et complet. Je vous remercie chaleureusement d'avoir aimablement accepté de présider le jury de ma thèse.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.



A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur de l'Hématologie

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail. Sans votre savoir, votre aide, votre investissement, et vos conseils, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Malgré vos obligations professionnelles, vous étiez toujours disponible et vous nous avez toujours accueillis avec sympathie, sourire et cordialité.

Nous vous en sommes grandement reconnaissants.

Veillez recevoir, cher professeur, l'expression de nos sincères gratitudee et notre profonde estime.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Mustapha BENSghir
Professeur d'Anesthésie et Réanimation

*Nous vous remercions du grand honneur que vous
nous faites en acceptant de siéger parmi les membres
de notre jury de thèse.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude
et notre profond respect.*

*Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance
de notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.*

***A notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur Yassir SBITI
Professeur d'Oncologie***

Nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence, cher Maître, nous honore. Nous n'oublierons jamais les valeurs et la qualité de votre enseignement ainsi que vos qualités humaines et professionnelles. Il nous est particulièrement agréable de vous exprimer ici notre profonde gratitude et nos respects les plus sincères

***A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur Tarek DENDANE
Professeur de Réanimation Médicale***

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre plus grande estime et de nos respects les plus sincères

***A notre maître et Membre Associé
Monsieur le Professeur Jawad ROCHDI
Professeur assistant de l'Hématologie***

*Veillez recevoir à travers mes remerciements,
toute la considération distinguée qui vous est due pour tout
ce que vous entreprenez en faveur des progrès de la médecine*



Liste des abréviations

ABRÉVIATIONS :

Ac	: Anticorps
ACD	: Acide citrique, Citrate, Dextrose
ADAMTS13	: A Desintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-I motifs
Ag	: Antigène
ANCA	: Auto anticorps dirigés contre le cytoplasme des
ASFA	: American Society for Apheresis committee on clinical applications
ATG	: Anti-Thymocyte globulin
CAPS	: Syndrome catastrophique des anti phospholipides
CEC	: Circuit Extra-corporel
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CS	: Corticostéroïdes
CTS	Centre de transfusion sanguine
CYC	: Cyclophosphamides
DALI	: Direct adsorption of lipoproteins
DSA	: Donor-specific human leukocyte antigens
E.coli	: Escherichia coli
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EMP	: microparticule endothéliale
EP	: Échanges plasmatiques
FVW	: Facteur de Von Willebrand
GFM	: Gélatine fluide modifiée

HDL	: High Density lipoprotein
HEA	: Hydroxyéthylamidons
HLA	:Antigènes des leucocytes humains
HMIMV	Hôpital Militaire d’Instruction Mohamed V
Ig	: Immunoglobulines
ivIg:	Immunoglobulines intraveineuses
LDL	: Low Density Lipoproteins
LPSG	: Lupus Plasmapheresis Study Group
MAT	: Microangiopathie thrombotique
MGUS	: gammopathie monoclonale de signification indéterminée
NAC	: N-acétylcystéine
NFS	: numération formule sanguine
PAN	: Périarthrite noueuse
PFC	: plasma frais congelé
PTT	: purpura thrombotique thrombocytopénique
PVA	: Plasma viro-atténuée
SFH	: Société française d’hémaphérèse
SHU	: Syndrome hémolytique et urémique
SNC	: Système nerveux central
TCA	: Taux de céphaline + Activateur
TLR	: Toll Like Receptor
TP	: Taux de prothrombine
USIN	: Unités de soins intensifs néphrologiques
VHB	: Virus de l’hépatite B
VIH	: virus de l’immunodéficience humaine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.....	6
Figure 2: Anneau de centrifugation continue à phase simple	7
Figure 3: Bol de centrifugation à flux discontinu	9
Figure 4: Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu.	10
Figure 5: Représentation schématique d'un Séparateur par Filtration	14
Figure 6: Circuit des échanges plasmatiques sélectifs	17
Figure 7: Représentation schématique de la Technique en Cascade.....	19
Figure 8:: Epuration plasmatique en fonction du volume prélevé.....	40
Figure 9: : Effets immunologiques des échanges plasmatiques	46
Figure 10: Physiopathologie du PTT.....	87
Figure 11: Algorithme thérapeutique du PTT.....	100
Figure 12: Approches thérapeutiques actuelle et émergente pour le PTT et leurs cibles.....	101
Figure 13: Le séparateur MCS+ d'Haemonetics à flux discontinu utilisé par le CTS.....	107
Figure 14: Fiche de surveillance d'une séance d'échange plasmatique utilisée en CTS	108

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Tableau de comparaison entre la filtration et la centrifugation	15
Tableau II : Les caractéristiques des solutés de substitution	35
Tableau III: Indications pour lesquelles un bénéfice des échanges plasmatiques est établi.....	69
Tableau IV : Indications pour lesquelles un bénéfice des échanges plasmatiques est probable	69
Tableau V: Principales complications des échanges plasmatiques [2]	71
Tableau VI : Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT.....	89
Tableau VII : définitions de l'évolutivité d'un PTT sous traitement	96
Tableau VIII : Présentation synthétique des observations des quatre patientes	111
Tableau IX : évolution après séances d'EP.....	113



Sommaire

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION :	2
II – TECHNIQUES DE SÉPARATION PLASMATIQUE	3
A/Historique	3
B/Techniques de séparation de plasma	4
1-Séparateurs par centrifugation :	4
1-1/Appareil à flux continu	5
1-2/Appareil à flux discontinu	8
2-Séparateurs par filtration :	11
3-Séparateurs avec traitement du plasma :	16
III-LES ECHANGES PLASMATIQUES	23
A/Déroulement d'une séance d'échange plasmatique :	23
1-Circuit extracorporel (CEC) :	23
2-Bilan pré-échange plasmatique	23
3-Calcul du volume à échanger :	25
4-Accès vasculaires :	25
4-1/Voies veineuses périphériques	25
4-2/Voies veineuses centrales.....	26
4-3/Shunt et fistule artérioveineuse	27
5-Anticoagulation du circuit extracorporel.....	27
6-Substituts de plasma :	28
6-1/Produits artificiels :	29
6-1-1/Cristalloïdes :	29
6-1-2/Colloïdes :	29
6-1-3/Hydroxyéthylamidons.....	31
6-2/Dérivés du sang	32
6-2-1/Albumine humaine à 4 %.....	32
6-2-2/Plasma frais congelé	33

7-Le choix du produit de substitution.....	36
B/Mode d'action	37
C/Effets des échanges plasmatiques	38
1-Effets immédiats	38
2-Effets à moyen terme.....	43
3-Effets retardés	43
D/les principales indications des échanges plasmatiques	47
1-Affections hématologiques	47
2-Affections neurologiques.....	51
3-Affections néphrologiques.....	55
4-Vascularites et maladies de système	61
5-En endocrinologie	65
6-En cardiologie	67
7-EP en pédiatrie	68
E/Complications des échanges plasmatiques	70
E-1/Complications allergiques.....	72
E-2/ Complications métaboliques	72
E-3/Complications infectieuses.....	73
E-4/Complications hémorragiques et thrombotiques.....	73
IV- LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE (PTT)	77
1-Historique :.....	79
2-Physiopathologie :	79
3-Présentation clinico-biologique :.....	88
3-1/Signes cliniques	88
3-2/Signes biologiques :	90
a) Activité ADAMTS13:.....	90
b) Auto-anticorps ciblant ADAMTS13:	91
4-Traitements :.....	92
1) Traitement initiaux :.....	92
a) plasmatique :.....	93

b) Corticoïdes :	93
c) Antiagrégants et anticoagulants :	94
d) Transfusion plaquettaire :	95
2) Traitements des réponses sous optimales :	95
a) Double échanges plasmatiques :	97
b) Vincristine :	97
c) Splénectomie :	98
d) d) Cyclophosphamide :	98
e) e)Rituximab :	99
f) f) Ciclosporine :	99
V-EXPERIENCE DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE (CTS) DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V (HLMIMV) :	103
V-1/Matériels et méthodes :	103
1/Type d'étude	103
2/ Cas étudiés	103
VI-2/Résultats:	109
V-3/Discussion :	112
CONCLUSION	115
RESUMES	117
BIBLIOGRAPHIE	121



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, les indications thérapeutiques des échanges plasmatiques, et d'exposer le bilan d'activité du centre de transfusion sanguine de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed-V- concernant la pratique des échanges plasmatiques en cas de purpura thrombotique thrombocytopenique durant une période de 1 an, allant de 2018 à 2019.

II – TECHNIQUES DE SÉPARATION PLASMATIQUE

A/Historique

Le terme de plasmaphérèse a été utilisé lors d'expérimentations animales chez le chien dès 1914 par J.-J. Abel et al. [1].

Le premier appareil séparateur de cellules est présenté par Cohn en 1956 et la première application thérapeutique des échanges plasmatiques est réalisée en 1960 dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström avec une efficacité reconnue pour de petits volumes échangés.

Dans les années suivantes, d'autres indications sont posées dans d'autres dysglobulinémies malignes, l'immunisation antirhésus, les anticoagulants circulants.

En 1976 Lockwood publie la première série d'échanges plasmatiques dans le syndrome de Goodpasture, montrant la diminution significative des anticorps lors d'échanges de grand volume. Dans les années 1980, les premières indications sont posées pour les patients de réanimation dans le traitement des polyradiculonévrites aiguës et 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 [2].

En France, en 2004, le registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémaphérèse (SFH) a colligé les données de 10 703 séances d'hémaphérèse, 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) (registre de la SFH).

B/Techniques de séparation de plasma

Trois techniques sont actuellement couramment utilisées : la centrifugation à flux discontinu, la centrifugation à flux continu, et la filtration.

La centrifugation à flux discontinu et la centrifugation à flux continu représentant les deux tiers des séances en Europe, sont effectuées sur des appareils spécifiques de séparation cellulaire et plasmatique dans les établissements de transfusion.

L'acquisition de ces machines d'un coût élevé, ne pouvant se justifier que par la réalisation d'un nombre important d'échanges annuels (seulement sept services de réanimation, dont cinq de CHU, sur les 35 participants au registre national des échanges plasmatiques de la SFH, sont équipés d'une centrifugation continue).

La filtration est le plus souvent utilisée dans les services de réanimation et USIN (80 % des séances effectuées par filtration en 2003) avec des moniteurs polyvalents, HVVC, HDVVC, HDFVVC, EP. Une 4e technique d'épuration sur sang total, sans séparation plasmatique préalable, se développe dans l'épuration du cholestérol.

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.

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, pesons 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]

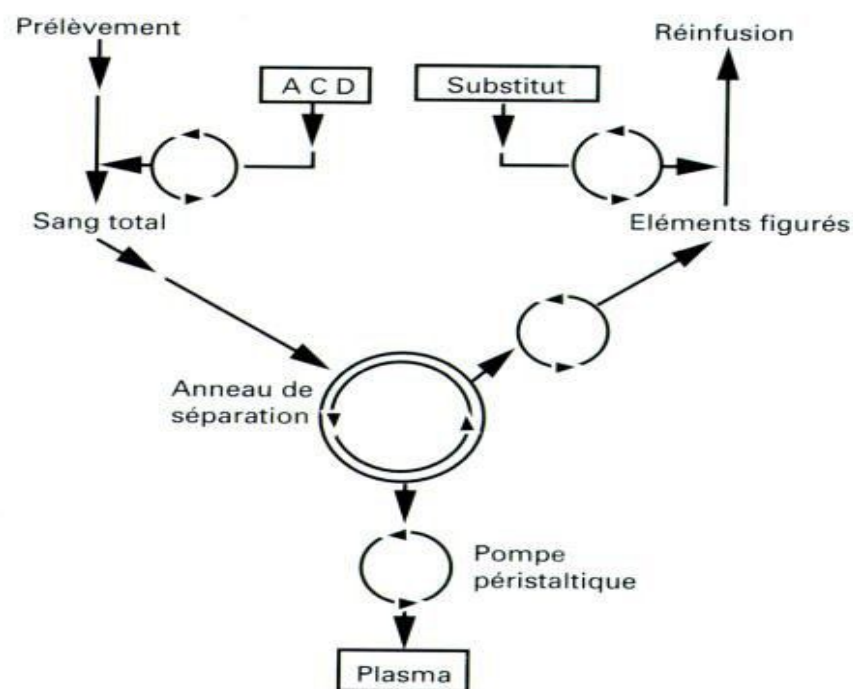


Figure 1 : Représentation schématique d'un séparateur à flux continu.

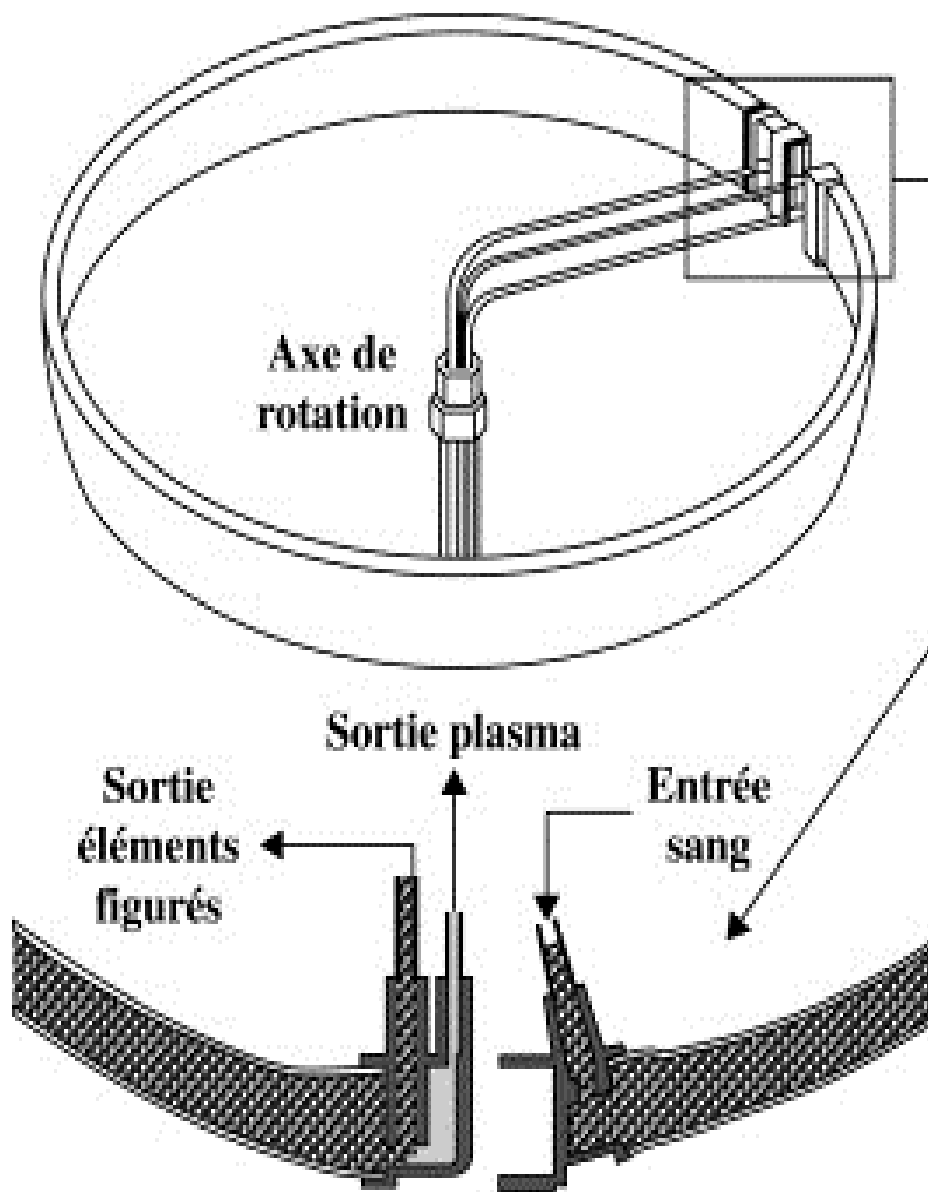


Figure 2: Anneau de centrifugation continue à phase simple

[Appareil Cobe Spectra™] [2]

1-2/Appareil à flux discontinu

Il s'agit de la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de façon séquentielle. Elle présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, et l'inconvénient d'un volume extracorporel élevé de l'ordre de 400 à 800 ml, parfois mal toléré au point de vue hémodynamique. Le débit de pompe de circulation extracorporelle idéalement de 100 ml/min dirige le sang total vers un bol de centrifugation tournant entre 1400 et 4800 tr/min. La force de gravité peut atteindre 1300 G à la rotation maximale. Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ. Le culot de centrifugation est alors restitué au patient et un nouveau cycle démarre. Cette technique présente l'inconvénient de demander un temps de 20 % supérieur aux autres techniques (Fig. 3).

Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ [1]. Le culot de centrifugation est alors restitué au patient et un nouveau cycle démarre (Fig.4).

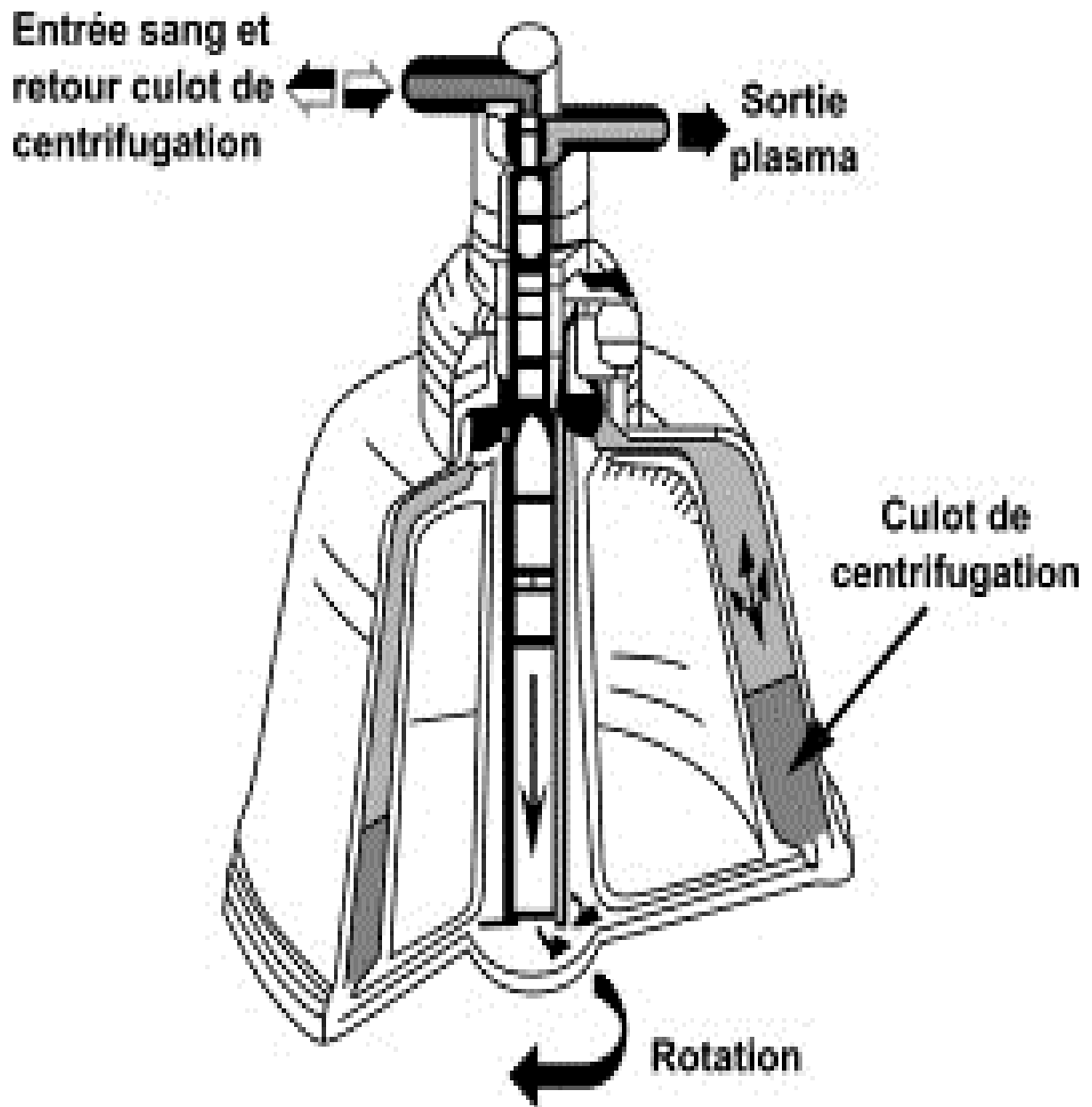


Figure 3: Bol de centrifugation à flux discontinu

[Appareil Haemonetics TM]

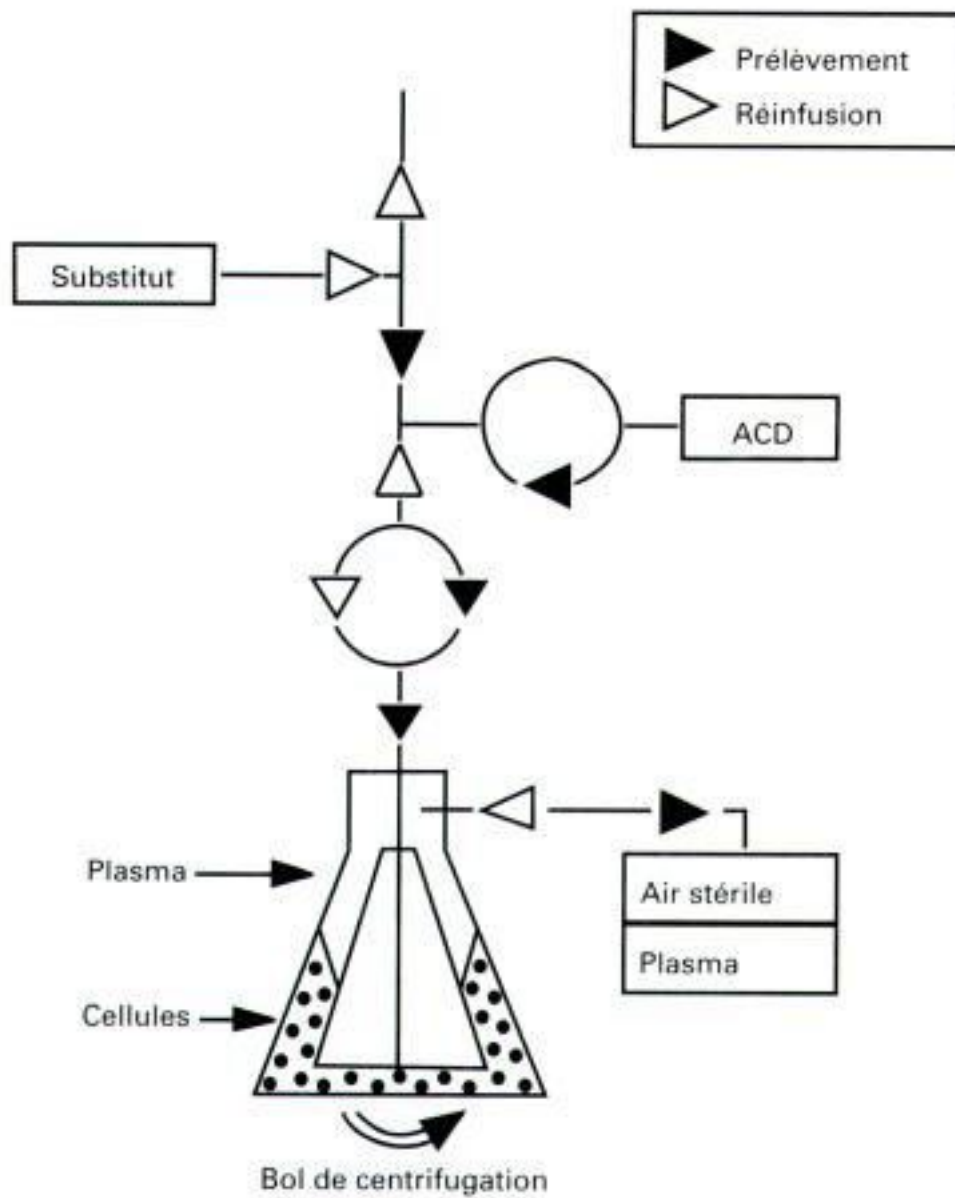


Figure 4: Représentation schématique d'un séparateur à flux discontinu.

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, 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) [6].

Les pores des membranes ont un diamètre compris entre 0,2 et 0,8 μ m 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

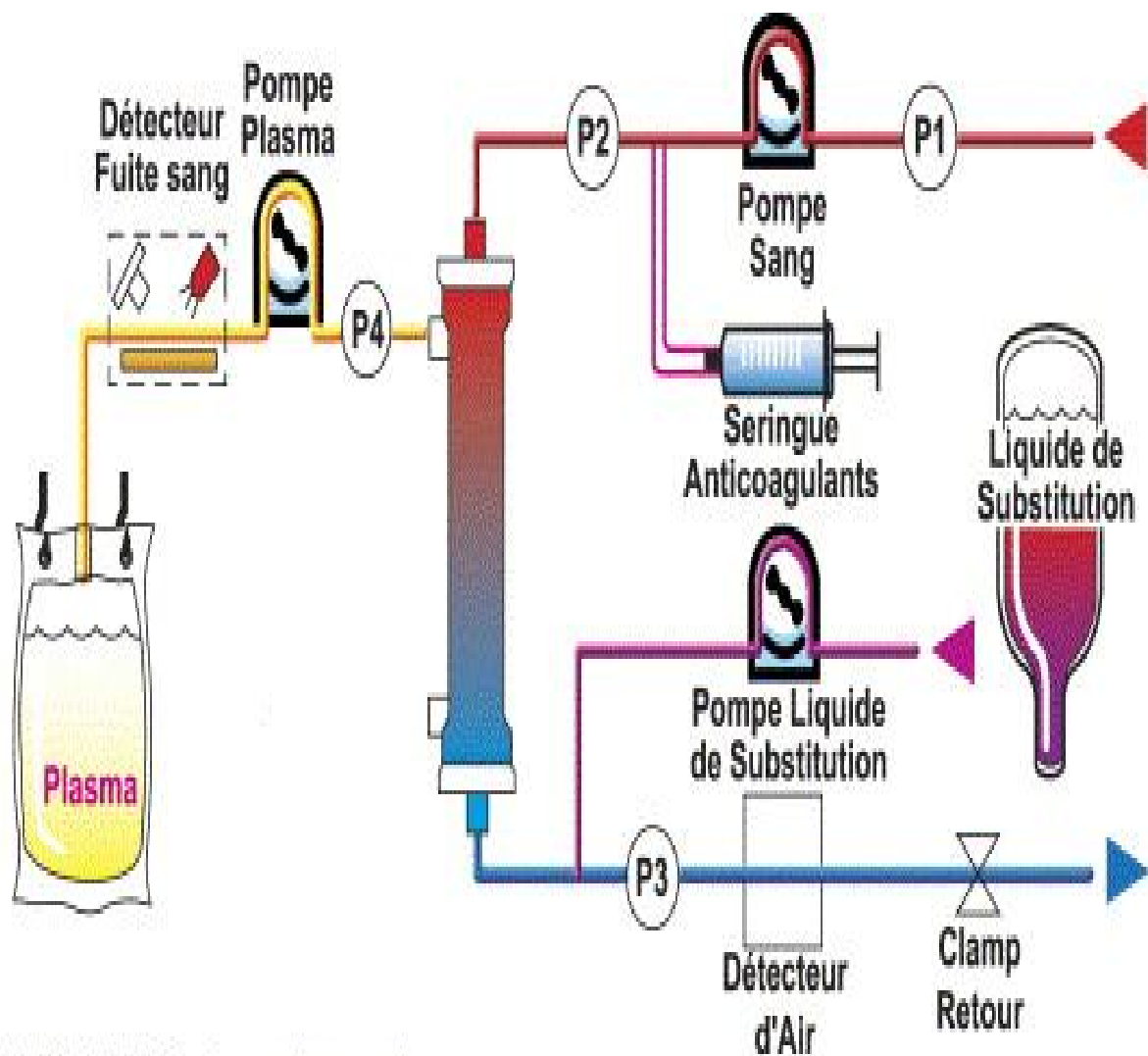
compris entre 40 et 100 ml/min, sont requis pour obtenir un débit de plasma filtré d'environ 10 ml/min. La possibilité de tourner à des débits plus lents et le volume extracorporel faible font que la filtration est adaptée aux indications en pédiatrie. Il faut noter que le pouvoir de séparation de ces 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 [7], et la durée de la manipulation [8, 9, 7]. 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.

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) [10], 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.



P1-P2-P3-P4 Capteurs de pression

Figure 5: Représentation schématique d'un Séparateur par Filtration

[Appareil Hospital]

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

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

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 [5].

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).

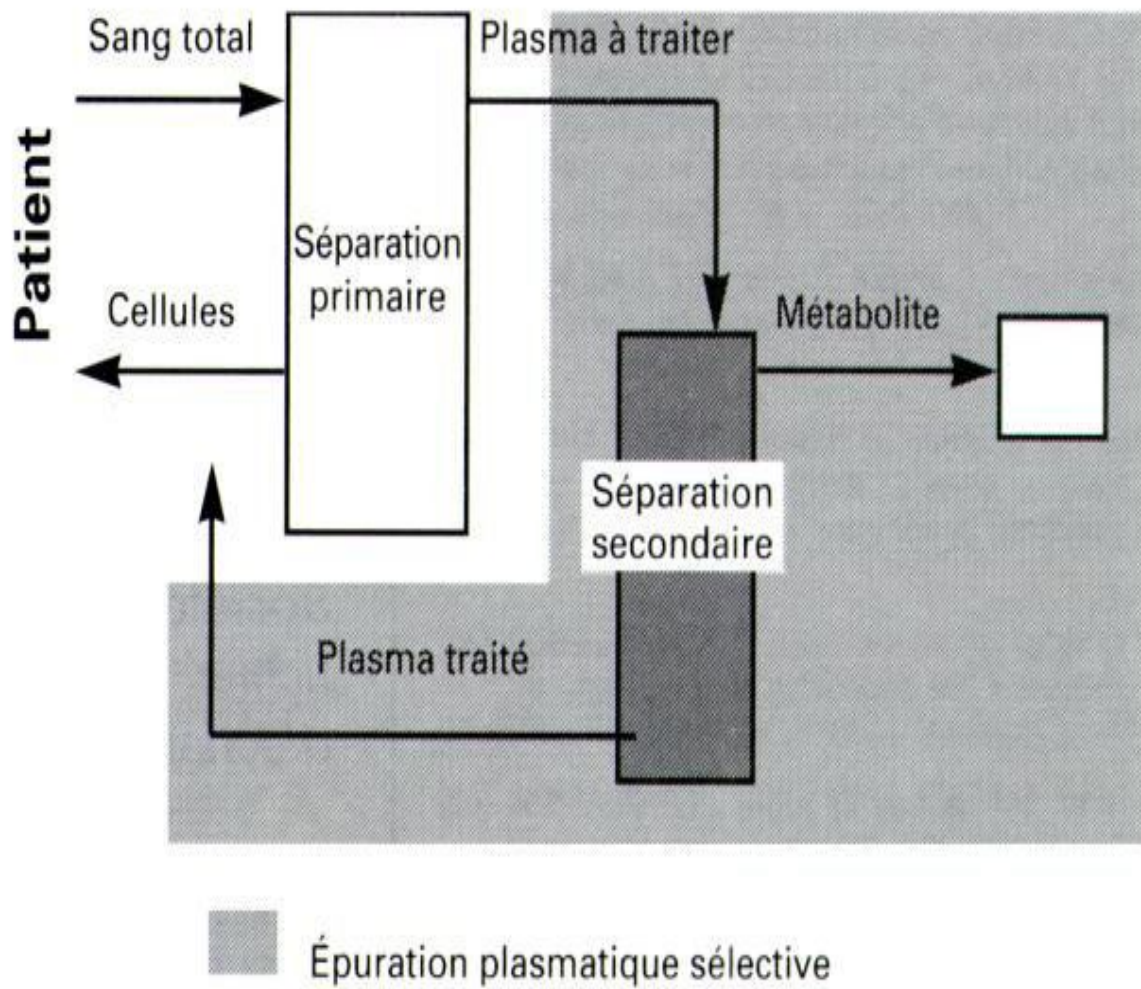


Figure 6: Circuit des échanges plasmatiques sélectifs

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

α - 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 [12].

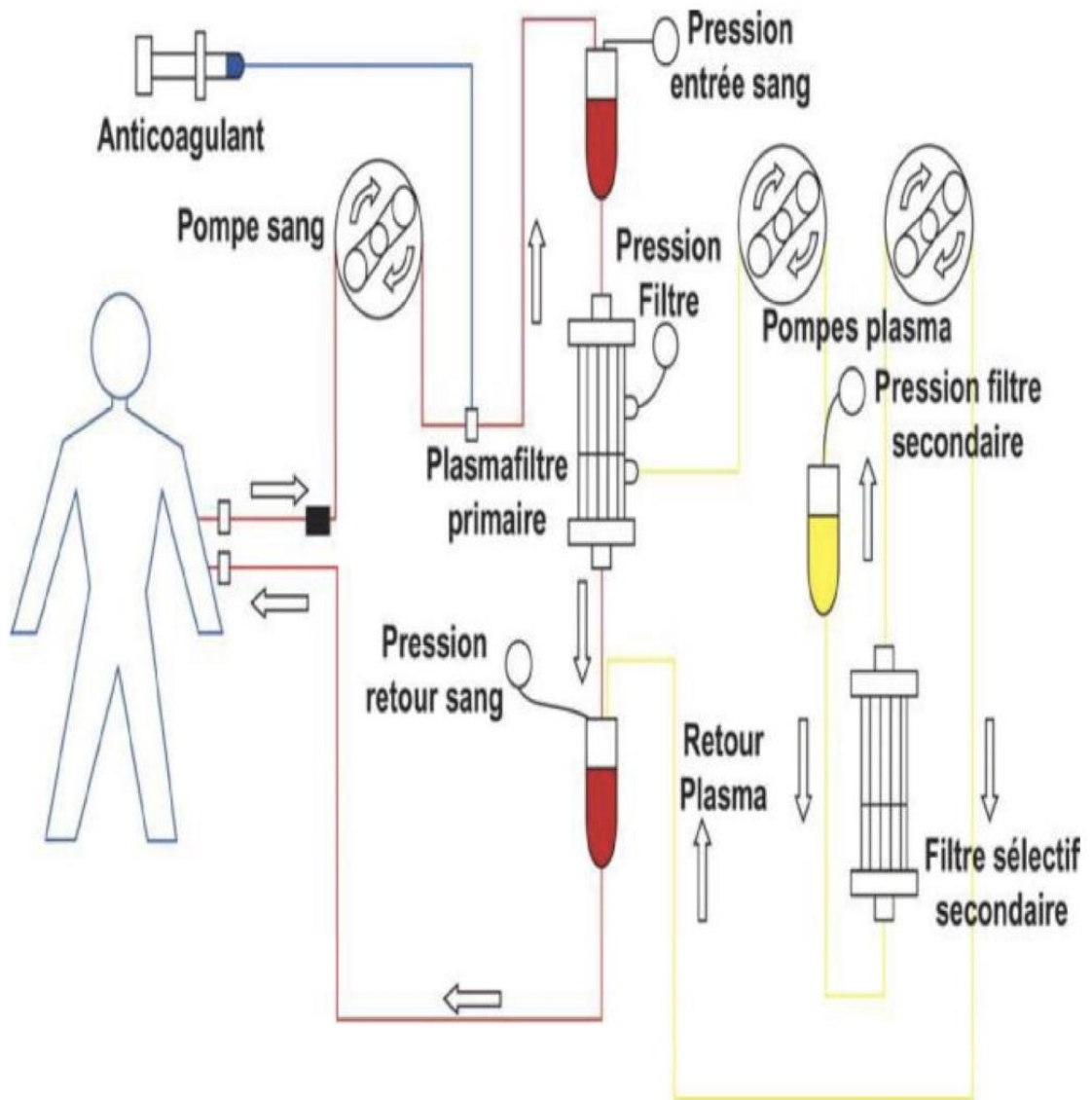


Figure 7: Représentation schématique de la Technique en Cascade

β - 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 [5].

γ - 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 [5].

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 [12].



Les échanges plasmatiques

III-LES ECHANGES PLASMATIQUES

A/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 [13]. 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.

1-Circuit extracorporel (CEC) :

L'établissement d'un circuit extracorporel est dans tous les cas nécessaire pour l'épuration plasmatique [14]. 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 [15].

2-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].

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].

3-Calcul du volume à échanger :

Aucune base scientifique ne peut déterminer le volume idéal de plasma à échanger.

Selon les équipes, le volume préconisé est compris entre 1 à 1,5 masse plasmatique, avec une élimination de 60 % des immunoglobulines (Ig) pour une masse et de 70 % pour une masse et demi [5].

Cette dernière est évaluée par la formule suivante: $(100 - \text{Hématocrite}) \times 0,7 \times \text{poids}$, correspondant 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.

4-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].

4-1/Voies veineuses périphériques

Il doit permettre un débit constant de bonne qualité surtout par la méthode de filtration.

Dans la mesure des possibilités, on doit privilégier l'abord vasculaire périphérique en utilisant des 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.

Une anesthésie locale par un anesthésique de contact type pommade Emla® peut être effectuée une heure avant pose des VP après repérage des sites de ponction. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres voies seront utilisées.

Entre 1990 et 2003, en France, toutes pathologies et tous centres confondus, 63 % des EP ont été effectués sur VP, mais seulement 20 % en réanimation

4-2/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.

4-3/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 pathologie chronique nécessitant des échanges répétitifs au long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre.

Ils autorisent pour ces patients la réalisation de séances d'hémaphérèse en ambulatoire en hôpital de jour, dans les mêmes conditions que par voie périphérique.

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 [3].

5-Anticoagulation du circuit extracorporel

Pour la plupart des centres, elle est indispensable.

Elle repose sur l'héparine seule ou associée à l'ACD-A (citrate agissant par chélation calcique) dans la technique de filtration, et sur 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 plasma frais congelé déjà citraté.

L'héparine de bas poids moléculaire utilisée en bolus IV ne semble pas donner plus de complications de thrombose des circuits, mais aucune étude comparative ne l'a démontré.

En dehors des indications d'EP pour des syndromes hémorragiques (purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT], syndrome hémolytique et urémique [SHU]), certains centres effectuent des séances courtes à haut débit de sang, autorisant l'absence d'anticoagulation avec de bons résultats. En méthode de filtration, les doses d'anticoagulants ne sont pas parfaitement définies mais l'héparinisation est indispensable. Les techniciens d'hémaphérèse doivent savoir moduler les doses en fonction de l'aspect des lignes de circulation extracorporelle. Dans notre expérience, si les séances sont effectuées à l'héparine seule notamment en filtration, la dose de départ sera de 50 UI/kg de poids en bolus, suivie de 10 UI/kg par heure.

Pour la méthode de centrifugation l'ACD-A est utilisé en perfusion continue, à un débit moyen de 1/12e 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 [3].

6-Substituts de plasma :

Elle doit compenser volume pour volume le plasma échangé après une expansion volémique de 500 ml précédant l'ouverture de la CEC.

L'utilisation du plasma frais congelé n'est justifiée que dans des indications thérapeutiques particulières (PTT, SHU)

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

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

6-1/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.

6-1-1/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].

6-1-2/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 gélatines 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 [17].

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.

- **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 [5]. 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 [18]. Les réactions allergiques graves qui ont été rapportées ont imposé l'utilisation préalable d'un dextran de très faible poids moléculaire qui bloque les sites antigènes des anticorps circulants et prévient la formation de complexes anticorps-dextrans.

6-1-3/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 [20]. 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 II). 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'amylase intravasculaire qui libère de nouvelles molécules oncotiquement actives [11].

6-2/Dérivés du sang

6-2-1/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 [5].

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 [21], 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].

6-2-2/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 [22].

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 [5]. 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 [22].

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 [23] .

Tableau II : Les caractéristiques des solutés de substitution

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

7-Le 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 [24].

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 [25, 26,27]. 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 [25,27]. La compensation ne doit pas comporter de PFC, sauf indication particulière comme le syndrome de Moschcowitz [28], 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) [24].

B/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 hémostatiques et une élimination d'anticorps [14].

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 mononucléés, 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 [29].

C/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.

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 figure VIII, 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 [30, 31, 32]. 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.

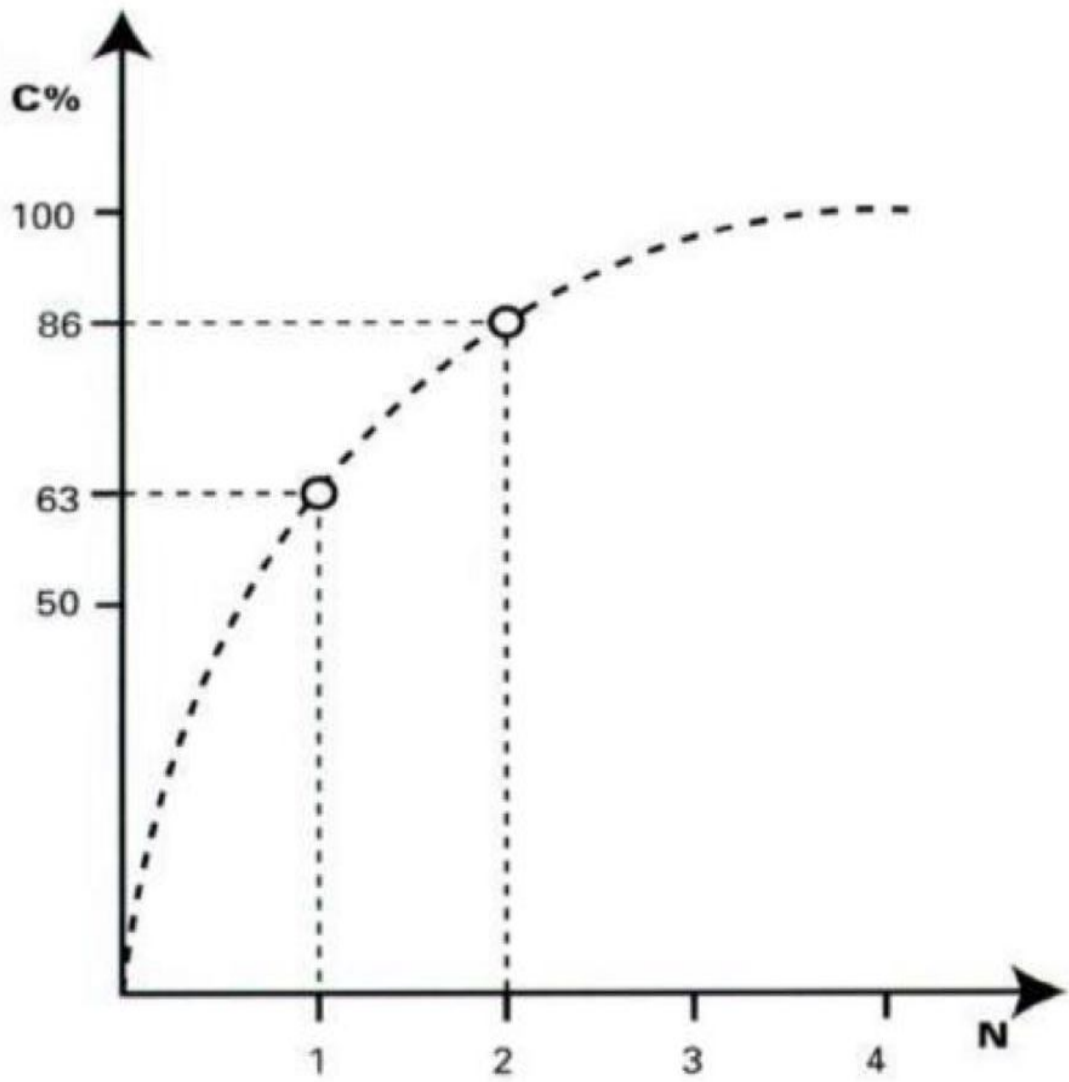


Figure 8:: Epuration plasmatique en fonction du volume prélevé

α - 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 [33].

- 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 12ème 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.

β - 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 41 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 [33].

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

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) [15].

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 [34].

α - 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, 34]. 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 [2,35] 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 [33].

β- 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 périartèrite 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 [33].

γ - Effets des échanges plasmatiques sur l'immunité cellulaire

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

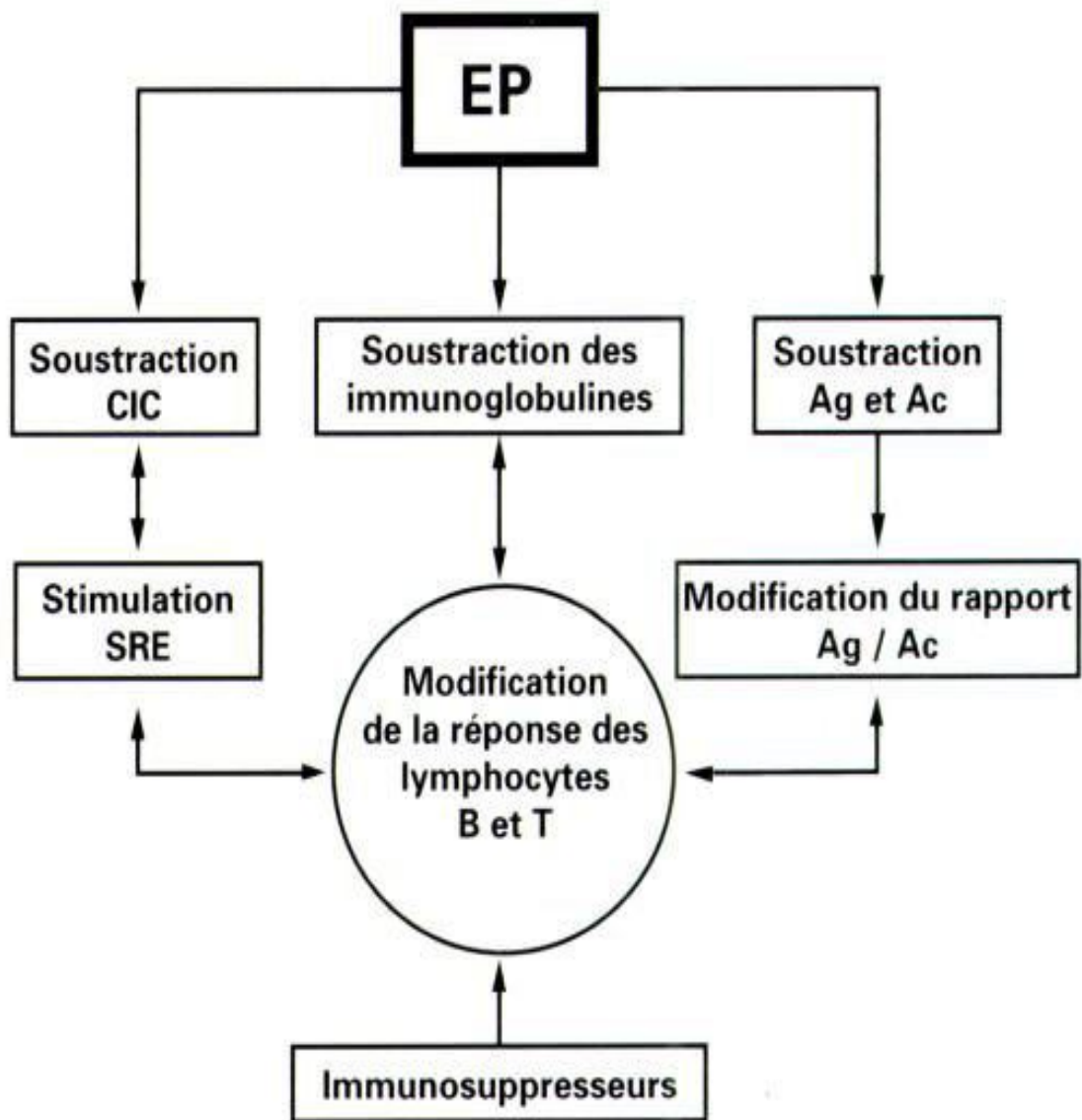


Figure 9: Effets immunologiques des échanges plasmatiques

D/les principales indications des échanges plasmatiques

Elles sont actuellement bien codifiées et concernent cinq groupes de pathologies : neurologie, hématologie, vascularites et maladies de système, néphrologie et endocrinologie, représentant plus de 90 % des indications chez l'adulte, avec dans chaque groupe des maladies ayant fait l'objet d'études prospectives aboutissant à des recommandations thérapeutiques.

1-Affections hématologiques

▪ Syndrome d'hyperviscosité :

Bien qu'il n'y ait pas d'étude contrôlée randomisée sur les EP dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité, l'expérience a montré leur efficacité constante. Rappelons que l'efficacité de la plasmaphérèse avait été démontrée en 1960 permettant la réversibilité de la rétinopathie et autres manifestations cliniques liées au syndrome d'hyperviscosité dans la maladie de Waldenström (36,37). Le rationnel porte sur la corrélation établie entre les taux d'immunoglobulines M (IgM) et la viscosité sérique, ainsi que la localisation intra-vasculaire pour 80% des IgM (38). Une faible diminution de la concentration en IgM a un effet significatif sur la diminution de la viscosité sérique. Les syndromes d'hyperviscosité répondent rapidement et complètement aux EP. Deux à trois séances consécutives suffisent habituellement et peuvent ensuite être espacées selon le seuil d'hyperviscosité symptomatique. Les EP réduisent de 20 à 30% par séance le taux d'hyperviscosité plasmatique (38). Habituellement 1 à 1,5 masse plasmatique sont échangées par séance, et le liquide de substitution utilisé est un mélange d'albumine et de soluté salé (39). Un des signes cliniques communs du syndrome d'hyperviscosité est l'hémorragie, de ce fait, les EP doivent être réalisés en urgence chez les patients

présentant des troubles visuels faisant craindre une hémorragie rétinienne ou un décollement de rétine pouvant aboutir à une cécité (39). Lorsque les patients sont maintenus à un taux inférieur à leur seuil d'hyperviscosité symptomatique, les manifestations cliniques sont habituellement prévenues, ce qui nécessite une surveillance régulière des taux de viscosité plasmatique ou sérique (40). Cependant, les EP n'ayant pas d'impact sur la pathologie causale sous-jacente, un traitement de fond (chimiothérapie) simultané est indispensable. Il est important de savoir que le taux d'IgM augmente transitoirement après une perfusion de rituximab chez 30 à 70% des patients atteints d'une maladie de Waldenström. Il a été recommandé de réaliser des EP avant un traitement par rituximab chez les patients ayant un taux d'IgM supérieur à 5g/dL (41).

▪ **Myélome multiple :**

Concernant le myélome, les études sont controversées, certaines retrouvent une efficacité des EP, d'autres ne permettent pas d'objectiver une différence significative en faveur de leur efficacité. L'étude rétrospective de la Mayo Clinic menée par Leung et al. (42) rapporte une amélioration de 78% de l'atteinte rénale grâce aux EP uniquement chez les patients atteints d'une tubulopathie myélomateuse avec des taux élevés de chaînes légères. En attendant d'autres études, il est recommandé de réaliser 4 EP sur 7 jours chez les patients avec une atteinte rénale aiguë, un taux élevé de chaînes légères et une tubulopathie myélomateuse sur la biopsie rénale. La durée du traitement par plasmaphérèse doit être évaluée en fonction du taux de chaînes légères. Un syndrome d'hyperviscosité peut également survenir chez les patients atteints de myélome, en particulier avec les sous-classes IgG3 qui s'agrègent à de faibles concentrations protéiques (43). Les EP doivent dans cette situation être réalisés

en urgence et ce même si seulement 40% des IgG sont en intravasculaire. Les myélomes à IgA ou à chaînes légères peuvent également être responsables de syndrome d'hyperviscosité par la formation de polymères. Le syndrome d'hyperviscosité rhumatoïde est rare et peut être causé par des agrégats de facteur rhumatoïde et d'IgG (44).

- **Microangiopathies thrombotiques (MAT):**

- **PTT et SHU atypique :**

Au cours du PTT et du SHU atypique, le plasma a un effet thérapeutique reconnu à des volumes importants, compris entre 40 et 60 mL/kg, soit 1 à 1,5 masses plasmatiques (grade B). Ce volume permet d'assurer dans le PTT l'apport d'une quantité importante de la molécule ADAMTS 13 et dans le SHU atypique l'apport de protéines du complément. C'est la raison pour laquelle l'administration du plasma se fait préférentiellement par EP. Les EP sont poursuivis quotidiennement jusqu'à disparition des défaillances d'organe d'une part, et jusqu'à normalisation stable du taux de plaquettes ($150 \times 10^9/L$) pendant au moins 48 heures d'autre part. 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 : plusieurs dizaines EP peuvent être nécessaires pour obtenir une rémission complète durable. Cependant, l'utilisation croissante de traitements immunomodulateurs (rituximab) peut diminuer la durée du traitement chez les patients en réponse sub-optimale (grade B). Par ailleurs, une plasmathérapie au long cours peut être nécessaire dans les PTT héréditaires récurrents (accord professionnel) (46,45). Dans le SHU atypique, outre le traitement symptomatique (similaire à celui du SHU typique), les EP constituent à ce jour le traitement de première ligne (accord professionnel), bien que cette recommandation ne repose pas sur des essais thérapeutiques (46).

○ SHU typique :

Dans le SHU typique de l'enfant, le traitement est symptomatique et la plupart des patients guérissent sans séquelle. Il n'y a pas d'essai randomisé concernant les EP, quelques études rapportant l'utilisation d'infusion de PFC, sans bénéfice significatif démontré. Néanmoins, des publications (47,48) concernant l'utilisation d'EP chez des adultes souffrant de SHU typique sévère font état d'un bénéfice du traitement. L'étiologie la plus fréquente de cette pathologie est l'infection par *Escherichia Coli* producteur d'une shiga-toxine (*E. Coli* O157:H7). Cette shiga-toxine a des effets pro-inflammatoires et pro-thrombotiques sur l'endothélium vasculaire et entraînerait le relargage par les cellules endothéliales activées de multimères de facteurs Von Willebrand qui vont activer et stimuler l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. La shiga-toxine se lie à différents types de cellules rénales, entraînant des lésions des cellules endothéliales glomérulaires et des cellules épithéliales tubulaires. Les EP permettraient d'épurer la toxine et/ou les facteurs responsables des lésions endothéliales. Dans le SHU causé par le pneumocoque, observé surtout chez l'enfant de moins de 2 ans et de pronostic plus sombre, le pneumocoque produit une neuraminidase qui clive les résidus d'acide sialique des glycoprotéines de la surface cellulaire, exposant l'antigène ThomsenFreidenreich (T-). Des IgM anti-T- vont alors se fixer sur l'antigène T- exposé à la surface des érythrocytes, des plaquettes et de l'endothélium et entraîner les lésions responsables du SHU. Les EP permettraient l'épuration des anticorps dirigés contre l'antigène T- exposé et de la neuraminidase bactérienne circulante (49).

2-Affections neurologiques

▪ Syndrome de Guillain Barré :

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont démontré l'efficacité des EP dans le traitement du syndrome de Guillain Barré. Parmi ces études, celle du French Cooperative Group (50) a décrit une efficacité des EP après 2 séances pour les patients avec des atteintes légères et après 4 séances pour les patients présentant une forme plus grave nécessitant une ventilation mécanique ou ne pouvant pas se lever seuls. Les immunoglobulines IV restent le traitement alternatif de choix, sachant qu'il n'y a pas de preuve de supériorité d'un traitement sur l'autre (51,52).

▪ Polyneuropathie chronique démyélinisante :

Cette pathologie dont l'évolution insidieuse peut se faire sur plusieurs mois ou années impliquerait des auto-anticorps anti-protéines ou anti-lipides du système nerveux périphérique. Deux essais randomisés contrôlés EP vs placebo (53,54) ont démontré l'efficacité des EP dans le traitement des polyradiculonévrites chroniques, mais seulement à court terme. En effet, dans les 2 études, une dégradation clinique était observée dans les 1 à 5 semaine(s) suivant le dernier EP. Le traitement de fond de cette pathologie auto-immune repose sur la corticothérapie et autres immunosuppresseurs. Dans l'étude de Hahn (53), 5 patients ont nécessité un traitement immunosuppresseur pendant au moins 6 mois par prednisone et/ou cyclophosphamide.

- **Polyneuropathie dysimmunitaire :**

Une seule étude contrôlée randomisée en double aveugle "EP vs placebo" (55) a démontré le bénéfice des EP dans les polyneuropathies associées aux MGUS à IgA et IgG. La fréquence était de 2 EP par semaine pendant 3 semaines. Cependant, les EP n'ont pas démontré d'efficacité sur les polyneuropathies associées aux MGUS à IgM (niveau B) (56,57).

- **Myasthénie :**

La myasthénie est caractérisée par la présence habituellement d'anticorps antirécepteur à l'acétylcholine qui interfèrent avec la transmission neuromusculaire, soit par accélération de la dégradation des récepteurs et dégradation de la membrane post-synaptique, soit par blocage des récepteurs, responsables d'une faiblesse musculaire. Environ 50% des myasthénies séro-négatives pour les anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine sont dues à la présence d'anticorps anti-protéine tyrosine kinase du récepteur (MuSK) et les 50% restant pourraient également avoir ces auto-anticorps mais à des taux indétectables par les techniques de routine des laboratoires, ou bien d'autres anticorps agissant sur la jonction neuromusculaire. Ces données justifient l'efficacité des EP rapportée dans le traitement des crises myasthéniques « séro-négatives ». L'épuration par les EP des anticorps permet une amélioration transitoire qui dure environ 2 à 3 semaines. La possibilité d'effet rebond avec synthèse accrue d'anticorps après EP, justifie habituellement de débiter le traitement par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs dès le début du traitement par EP. L'amélioration débute après le 2^e ou le 3^e EP et est parallèle à la chute du taux des anticorps anti-récepteur.

L'efficacité des EP semble plus efficace s'ils sont initiés précocement. Les indications pour débiter les EP sont les poussées aiguës de la maladie avec troubles de la déglutition, déficit des muscles respiratoires, ou déficit majeur des muscles squelettiques (58). Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée permettant d'affirmer ni de réfuter l'efficacité des EP dans le traitement de la crise aiguë myasthénique ou en préventif en préthymectomie, néanmoins plusieurs cas rapportés ont décrit un bénéfice des EP à court terme dans le traitement de la crise aiguë myasthénique. Un essai non randomisé comparant un traitement par anticholinestérasique (pyridostigmine) à un traitement par EP chez 9 patients a montré dans le groupe traité par EP une amélioration de la force musculaire respiratoire et des mesures fonctionnelles respiratoires (59). Trois essais contrôlés randomisés ont étudié l'efficacité des EP et des Igs IV dans le traitement de la crise aiguë myasthénique. Les résultats sont équivalents pour ces 2 traitements (49). Cependant, une étude comparative a démontré que les Igs IV avaient un avantage coût-efficacité sur les EP et permettaient une durée d'hospitalisation moindre (60). Toutefois, les EP semblent plus efficaces que les Igs IV chez les patients avec des anticorps anti-MuSK.

Une étude contrôlée randomisée a montré l'efficacité équivalente des traitements par EP et immunoadsorption dans la crise aiguë myasthénique avec une amélioration similaire des scores myasthéniques et de l'échelle d'Oosterhuis, et une diminution de la survenue d'évènements indésirables dans le groupe traité par immunoadsorption (10 vs 16 dans le groupe EP) (61). Le volume plasmatique conseillé pour l'EP est de 1 à 1,5 masse plasmatique, en utilisant de l'albumine comme liquide de substitution, avec une fréquence quotidienne à plus espacée, habituellement de l'ordre de 3 à 5 EP sur une période de 3 à 15 jours selon l'évolution clinique (49,58).

Enfin, plusieurs cas de traitement par EP pré-thymectomie ont été rapportés, la plupart retrouvant une diminution de la survenue d'évènements défavorables postopératoires comme la nécessité d'une ventilation invasive prolongée (62). Une étude rétrospective comparant 19 patients traités par une seule séance de plasmaphérèse pré-thymectomie et 32 patients traités par thymectomie seule a constaté une survenue moindre de crises durant le mois et l'année suivants, ainsi qu'un meilleur taux de rémission à 5 et 7 ans postopératoires dans le groupe traité par EP (63). D'autres séries n'ont pas mis en évidence de différence dans la survenue d'évènement postopératoire entre les patients traités par EP et ceux qui n'en ont pas bénéficié.

▪ **Sclérose en plaques :**

Dans cette pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC), évoluant par poussées successives entrecoupées de rémissions, le processus physiopathologique impliquerait une réaction dysimmunitaire, essentiellement de nature cellulaire, mais la responsabilité d'anticorps a également pu être incriminée posant un rationnel pour l'intérêt des EP. Il paraît cependant établi que les EP ne sont d'aucun bénéfice dans les formes chroniques progressives (64). En revanche, les poussées aiguës et les formes d'encéphalopathie fulminante ne répondant pas à la corticothérapie pourraient tirer bénéfice des EP (64–65). En effet, une étude contrôlée randomisée a démontré l'efficacité des EP dans la prise en charge des poussées aiguës de sclérose en plaques avec une récupération clinique plus rapide des patients ayant bénéficié d'EP, même si aucun bénéfice n'est retrouvé à long terme (64). Les EP sont recommandés comme traitement adjuvant des poussées aiguës de sclérose en plaques (niveau B), ils doivent être considérés dans le traitement des

poussées fulminantes des pathologies démyélinisantes du SNC lorsque le traitement par corticoïdes à fortes doses s'est soldé par un échec (niveau C) et ne doivent pas être utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques chronique progressive (niveau A) (57).

- **Neuromyérite optique de Devic :**

La neuromyérite optique est une affection inflammatoire démyélinisante du SNC caractérisée par l'association d'une neuropathie optique et d'une myélite extensive d'évolution monophasique ou à rechutes. Le traitement à la phase aiguë repose sur la corticothérapie à fortes doses. La responsabilité d'anticorps anti-aquaporine 4 a été établie et une efficacité des EP a été supposée sur la base de petites séries de patients corticorésistants (66-67).

3-Affections néphrologiques

- **Rejet aigu humoral de greffe rénale:**

Le diagnostic de rejet aigu humoral de greffe rénale est basé sur la classification de Banff, des preuves histologiques de lésions aiguës inflammatoires médiées par les anticorps (glomérulite et capillarite péri-tubulaires), des dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires et repose sur la détection d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA = donor-specific human leukocyte antigens) au moment de l'épisode de rejet. L'étude de Lefaucheur et al. concluait à une corrélation entre la survenue d'un rejet aigu humoral, d'une perte de fonction du greffon et un taux élevé de DSA (68). L'objectif des EP est de retirer ces DSA. Des essais contrôlés randomisés au début des années 1980 n'avaient pas démontré de bénéfice des EP lorsqu'ils étaient associés aux corticoïdes dans le traitement du rejet aigu humoral de

greffe rénale. Puis à partir de 1985, des séries rapportaient une amélioration des résultats lorsque les EP étaient associés à divers immunosuppresseurs. Plusieurs études ont démontré le bénéfice d'un traitement associant EP et immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses (Igs IV) dans le traitement du rejet aigu humoral de greffe rénale, dû aux DSA présents dans le plasma du receveur. La rémission de l'épisode de rejet était obtenue dans 55 à 100% des épisodes (69–70), et autour de 90% lorsque le traitement associait EP, Igs IV et rituximab (68). L'étude de Lefaucheur et al. qui comparé 2 stratégies de prise en charge du rejet aigu humoral de greffe rénale a retrouvé une diminution significativement plus importante des DSA (16.7% DSA restant détectables en ELISA vs 59.3% ; P=0,02) et une meilleure survie du greffon à 36 mois post-rejet (91,7% vs 50% ; P=0,02) dans le groupe traité par l'association EP/Igs/rituximab que dans le groupe traité par Igs fortes doses seules (68). Cependant la majorité des études disponibles sont de faible effectif et utilisent des protocoles hétérogènes, des études contrôlées plus importantes sont nécessaires pour pouvoir établir des recommandations fortes pour le traitement du rejet aigu humoral de greffe rénale. Le nombre d'EP conseillé est variable, habituellement entre 5 et 6, avec 1 à 1,5 masse plasmatique échangée, à un rythme quotidien ou plus espacé. Le liquide de substitution est plutôt l'albumine sauf en cas de biopsie rénale où le plasma frais congelé sera préféré pour éviter les troubles de l'hémostase. La durée diffère selon les protocoles, certains se basant sur l'amélioration de la fonction rénale et la diminution des titres de DSA (49). Aucun bénéfice des EP n'a été démontré dans le traitement du rejet chronique de greffe.

▪ Allo-immunisation pré-greffe :

Les patients hautement immunisés ont développé des anticorps contre une large variété d'antigènes HLA rencontrés lors des grossesses, des transfusions sanguines ou d'une transplantation antérieure. Ils ont en conséquence moins de chance de recevoir un greffon. Afin d'aider ces patients à bénéficier d'une greffe, des techniques de désensibilisation ont été développées ayant pour objectif de retirer ces allo-anticorps anti-HLA. Dans l'étude de Stegall et al. (71), plusieurs protocoles de désensibilisation pré greffe rénale ont été comparés : l'association d'EP à des faibles doses d'Igs IV, rituximab +/- thymoglobulines pré-greffe versus l'administration d'Igs IV seules à fortes doses. Un cross match négatif au moment de la transplantation a été obtenu dans 88% des cas dans le groupe associant des EP contre 38% dans le groupe Igs IV ($p < 0,01$). Le taux de rejet aigu humoral était de 29% dans le groupe EP et de 80% dans le groupe Igs IV. L'étude de Montgomery et al. (72) comparait les taux de survie de patients qui avaient débuté un traitement de désensibilisation pré-greffe par plasmaphérèse et Igs IV à faibles doses puis avaient bénéficié de transplantations HLA incompatibles à ceux de patients dialysés en attente de transplantation ou ayant reçu une greffe HLA-compatible. Des meilleurs taux de survie à 3, 5 et 8 ans (85,7%, 80,6%, et 80,6%) étaient rapportés pour les patients désensibilisés et greffés en HLA-incompatible, comparativement aux patients en attente d'une greffe d'organe HLA-compatible dialysés et/ou secondairement transplantés. Il est conseillé de réaliser des EP quotidiennement ou de façon plus espacée jusqu'à l'obtention d'un cross-match négatif. Les EP peuvent également être réalisés en post-opératoire pour un minimum de 3 séances, puis le traitement sera adapté en fonction du risque ou de la survenue d'un rejet aigu humoral, ou des titres de DSA (49).

▪ **Transplantation ABO_incompatible :**

Afin d'augmenter l'accès à la greffe, des protocoles ont été développés pour permettre la transplantation ABO-incompatible entre donneurs vivants et receveurs. Ces protocoles utilisent les EP en association aux Igs IV et à un traitement immunosuppresseur pour diminuer le titre d'anticorps incompatibles anti-A ou anti-B avant la transplantation et maintenir ce taux faible durant les premiers jours postopératoires (73–74). Les EP permettent de diminuer les taux d'anticorps (essentiellement IgM, IgG à un taux moindre) sous un seuil en dessous duquel il n'y a pas de risque de survenue d'un rejet hyperaigu du greffon. Dans les transplantations à cross match positif, les immunoglobulines IV évitent une immunosuppression profonde due à l'hypogammaglobulinémie et empêchent également la production d'anticorps anti-HLA. Dans une approche similaire il est possible qu'elles diminuent également la production d'agglutinines et améliorent ainsi la survie du greffon dans les transplantations ABO-incompatibles. Bien qu'il n'existe pas d'étude contrôlée, plusieurs séries ont mis en évidence le bénéfice des EP dans les transplantations rénales ABO incompatibles. Dans l'étude de la Mayo Clinic (75) analysant 26 patients receveurs de greffons de donneurs vivants ABO-incompatibles et précédemment traités par EP et Igs IV, aucun rejet hyperaigu n'a été rapporté. Des rejets aigus humoraux sont survenus pour 46% des patients, essentiellement en période post-greffe immédiate et 83% des greffons ont maintenu leur fonction après traitement par EP et augmentation de l'immunosuppression. Outre les EP, des techniques d'immunoabsorption utilisant des colonnes avec des antigènes spécifiques A ou B permettant de retirer de façon sélective les anticorps anti-A ou B se développent de plus en plus.

Lorsque les EP sont utilisés, le liquide de substitution conseillé est l'albumine, sauf au moment de la greffe où il doit être remplacé par du plasma ou un mélange de plasma et albumine devant le contexte de risque hémorragique. Un à 1,5 masses plasmatiques sont échangées quotidiennement ou de façon plus espacée, il n'existe pas de consensus pour l'arrêt des EP, les équipes se basant sur des protocoles de surveillance des taux d'anticorps et de la fonction du greffon à l'aide de biopsies (49).

▪ **Syndrome de Goodpasture :**

En 1976, Lockwood et al. rapporta chez des patients atteints de syndrome de Goodpasture avec atteinte rénale modérée à sévère une amélioration de la fonction rénale associée à une diminution significative des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) grâce à un traitement associant EP et traitement immunosuppresseur. Chez les 4 autres patients avec atteinte rénale initiale évoluée (anurie), les anticorps anti-MBG persistaient à des taux variables et aucune récupération de la fonction rénale n'a été obtenue. Cinq patients présentaient une hémorragie intra-alvéolaire, résolutive dans 100% des cas après traitement (76). Dans le cas de patients avec une atteinte rénale sévère (créatininémie > 600 μ mol/L) ou relevant de la dialyse d'emblée, l'indication est plus controversée devant la faible probabilité de récupération due aux lésions glomérulaires irréversibles. La présence d'une hémorragie intra-alvéolaire constitue une indication aux EP, avec une résolution de 90 % dans l'étude de Levy et al. (77) et de 100% dans l'étude de Klemmer et al. (78) lorsque les EP sont associés précocement au traitement immunosuppresseur (méthylprednisolone et/ou cyclophosphamide intra-veineux). Des EP quotidiens sont recommandés pendant au moins 14 jours, le taux d'anti-MBG devenant

indétectable après 2 semaines. Ils permettent, en association au traitement immunosuppresseur, une diminution du taux d'anticorps anti MBG, une amélioration de la fonction rénale et de la survie des patients, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère mais ne nécessitant pas un recours à une épuration extrarénale initialement (77).

▪ **Glomérulonéphrite pauci immune rapidement progressive :**

Les glomérulonéphrites sont une des manifestations des maladies systémiques. Plusieurs essais randomisés ont évalué les indications des EP chez les patients ayant une glomérulonéphrite pauci-immune. Glöckner et al. (79) puis Cole et al. (80) ont mené des études prospectives dans lesquelles les patients recevaient des immunosuppresseurs, (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine) avec ou sans EP. Ces études n'ont pas démontré l'avantage des EP. À l'inverse, Pusey et al. (81) ont démontré que les EP étaient à même d'améliorer la fonction rénale des patients dépendants d'une dialyse. Les malades recevaient des corticoïdes et des immunosuppresseurs et étaient randomisés pour recevoir au moins 5 EP durant la première semaine de traitement, pour un total de 10 EP. Dix des 11 malades dialysés et traités par EP ont amélioré leur fonction rénale et ont pu interrompre la dialyse. Dans le groupe sans EP, 3 patients sur 8 ont pu interrompre la dialyse. Des résultats comparables ont été obtenus par Rifle et Dechelette (82). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe de malades avec une insuffisance rénale sévère. Les EP ne prolongent pas la survie des patients.

4-Vascularites et maladies de système

- **Vascularites à ANCA :**

La pathogénicité des auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est actuellement clairement établie (83), ce qui a motivé l'intérêt pour les EP dans ces pathologies dans le but de les retirer du plasma du patient. Dans l'étude contrôlée randomisée MEPEX réalisée par l'European Vasculitis Study Group (84), l'association de 7 EP à une corticothérapie orale par prednisolone et cyclophosphamide oral chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë sévère avec créatininémie > 500 µmol/l permettait une meilleure récupération de la fonction rénale avec un recours à la dialyse à 3 mois significativement moindre comparativement au groupe traité par bolus de méthylprednisolone intra veineuse associée au même traitement oral (69% versus 49% respectivement, P=0.02). Une méta-analyse de 2011 évaluant les EP dans les vascularites à ANCA et les glomérulonéphrites rapidement progressives idiopathiques confirme le bénéfice significatif sur le développement d'une insuffisance rénale terminale d'un traitement associant des EP à la thérapeutique standard, comparativement à un traitement standard seul (85). Le schéma recommandé est la réalisation en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine > 500 µmol/l, nécessité de dialyse et/ou oligurie), ou d'hémorragie alvéolaire grave sur le plan clinique (hémoptysie, dyspnée stade II ou plus, détresse respiratoire) et/ou biologique (anémie en rapport avec l'hémorragie alvéolaire) avec imagerie évocatrice et confirmée par le LBA, d'échanges de 60 ml/kg de plasma au cours de chaque séance avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5 % , avec un rythme de 3 séances par semaine pendant 2 à 3 semaines (7 échanges répartis sur 14 jours en cas d'atteinte rénale et au moins jusqu'à arrêt de l'hémorragie en cas d'hémorragie alvéolaire) (86).

▪ **Lupus érythémateux systémique :**

Plusieurs cas ont été rapportés de succès thérapeutique grâce aux EP dans certaines indications telles qu'une atteinte d'organe menaçant le pronostic vital (glomérulonéphrite à croissants, atteinte cérébrale, hémorragie intra-alvéolaire, syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)) (87). De plus grandes études manquent pour établir plus précisément les indications aux EP dans cette pathologie. Le Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG) a testé les EP en synchronisation avec le cyclophosphamide administré en bolus après une séquence de trois EP consécutifs. Un essai randomisé a montré que cette approche ne procurait pas d'avantage par rapport aux bolus de cyclophosphamide prescrits seuls (88). Les indications des EP sont donc très limitées dans le lupus érythémateux systémique et se résument de la façon suivante (89):

- les formes résistantes au traitement corticoïde et immunosuppresseur;
- les formes neurologiques du lupus où, même sans anticorps anti-cardiolipine, les EP sont susceptibles d'améliorer les malades présentant des troubles des fonctions supérieures, un coma ou des déficits moteurs. Il n'y a pas d'explication pathogénique à cette efficacité ;
- le CAPS. Le mécanisme exact d'action des EP dans le CAPS n'est pas connu, même si l'épuration des anticorps anti-phospholipides, des cytokines, du TNF- α , et des facteurs du complément joue probablement un rôle important. Afin d'évaluer le bénéfice des EP dans le traitement du CAPS, Uthman et al. (87) ont recherché dans la littérature tous les cas de CAPS traités par EP. Les EP apparaissaient comme un traitement efficace du CAPS avec une amélioration de la survie de ces patients, dont les taux de mortalité peuvent être très élevés

avoisinant les 50%. Dans la série de Bortolati et al. (90), 4 patients souffrant d'un CAPS ont été traités efficacement par 3 EP quotidiens dès la 1ère semaine du diagnostic puis espacés progressivement selon l'état clinique du patient, associés à une anticoagulation efficace plus ou moins des corticoïdes à fortes doses. Le traitement empirique du CAPS associe actuellement des corticoïdes, une anticoagulation à doses curatives, des EP ou Igs IV, et éventuellement du cyclophosphamide en cas de lupus érythémateux systémique associé (49,91).

▪ **Cryoglobulinémie :**

Bien que la cryoglobulinémie ait été traitée par EP pendant plusieurs années, il n'existe pas d'essai contrôlé justifiant leur indication. Dans la cryoglobulinémie de type 1, fréquemment associée à une hémopathie sous-jacente (lymphome, myélome), l'immunoglobuline monoclonale est facilement retirée du plasma par EP, permettant d'améliorer l'hyperviscosité ou la cryoprécipitation. Dans la cryoglobulinémie de type 2, souvent associée à une hépatite C ou un lymphome, l'immunoglobuline monoclonale responsable est plutôt une IgM à activité rhumatoïde qui va former en s'associant à une IgG des complexes immuns circulants responsables de manifestations pathologiques. Les EP vont permettre de retirer ces complexes immuns circulants du plasma et d'améliorer ainsi la symptomatologie clinique.

Les EP peuvent être efficaces dans les cryoglobulinémies avec une neuropathie sévère, une glomérulopathie ou des ulcères artériels étendus, en association au traitement étiologique. Les EP sont réalisés au rythme de 3 par semaine pendant 21 jours suivis de 2 EP par semaine puis de 1 par semaine (99,93,94) semble efficace. La réponse clinique détermine l'arrêt des EP.

▪ **Périartérite noueuse :**

Au début des années 80, les EP ont été largement prescrits dans le traitement de la périartérite noueuse (PAN). Ils étaient considérés comme susceptibles de contrôler l'évolution de la PAN due au virus de l'hépatite B (VHB) et d'améliorer le cours de la PAN après échec des corticoïdes et du cyclophosphamide. Cette indication des EP dans les vascularites repose sur l'élimination des complexes immuns et la restauration des capacités d'épuration du système réticulo-endothélial (93).

Les formes de périartérite noueuse associées au VHB sont celles qui bénéficieraient le plus de l'association traitement anti-viral et EP : cette association guérirait en 2 à 3 mois la plupart des malades avec un arrêt de la réplication virale dans plus de la moitié des cas. En revanche, les EP ne sont pas indiqués en première intention dans les formes primitives déjà traitées par immunosuppresseurs et corticoïdes, y compris pour les formes sévères (95). Seules les situations d'échec doivent faire discuter les EP. Le schéma recommandé est la réalisation d'échanges de 60 ml/kg avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5%, 3 à 4 fois par semaine pendant 3 semaines, puis un sevrage progressif (3 fois par semaine pendant 1 à 2 semaine(s), puis 2 fois par semaine pendant 2 semaines). La substitution par du PFC est indiquée dans les 48 à 72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie intra-alvéolaire (86).

▪ **Polymyosite /Dermatomyosite :**

Ces pathologies inflammatoires dysimmunitaires acquises idiopathiques répondent généralement aux thérapeutiques immunosuppressives. Les EP sont à réserver aux formes réfractaires en poussée aiguë associées au traitement

immunosuppresseur notamment antilymphocytaire B, cette attitude reposant sur la base d'observations rapportées (96–97). Dans l'essai contrôlé randomisé de Miller et al. (98) aucun bénéfice des EP n'a été retrouvé dans le traitement de patients atteints de polymyosite ou dermatomyosite cortico-résistante comparativement à un traitement placebo. Plusieurs séries rapportent l'efficacité des Igs IV dans le traitement des poussées aiguës de polymyosite ou dermatomyosite cortico-résistante (96).

5-En endocrinologie

▪ Hypercholestérolémie familiale :

La principale pathologie relevant de l'hémaphérèse thérapeutique est l'hypercholestérolémie familiale avec traitement du plasma ou du sang total en association avec les statines. Le nombre de séances annuel est variable en fonction de la réponse au traitement hypolipémiant. Une simple séance réduit les taux de LDL cholestérol de 65 à 70%. Les effets à court terme incluent une amélioration de la fonction myocardique et de la fonction endothéliale (100,101). La LDL-aphérèse modifie également la distribution des sous-classes athérogènes de LDL, diminue l'apolipoprotéine E4 et l'expression des molécules d'adhésion VCAM1, E-selectine, et ICAM-1. Les effets à plus long terme décrits sont une stabilisation voire une régression des sténoses coronariennes, un élargissement du diamètre artériel coronarien et une diminution des plaques athéromateuses, associés à une diminution significative de la survenue d'évènements coronariens (102,103). Les EP ont démontré leur efficacité dans cette indication mais le développement d'autres systèmes d'aphérèse sélective ayant fait preuve d'une efficacité supérieure dans l'épuration du cholestérol telle que l'adsorption chimique du LDL cholestérol

sur du sulfate dextran (104–105) a placé les EP en traitement de dernier recours notamment chez les jeunes enfants pour lesquels le volume extra-corporel nécessaire pour les plasmaphérèses sélectives est trop important. Il est recommandé de débiter l'aphérèse à partir de 6 ans pour prévenir l'apparition de sténoses aortiques possibles dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (49).

▪ **Hypertriglycémie sévère :**

L'hypertriglycémie est associée à des pathologies graves comme la pancréatite aiguë (> 10% des épisodes) ou encore les pathologies cardiovasculaires type coronaropathie (106). Dans les hypertriglycémies sévères (≥ 10 g/l), il est impératif de diminuer efficacement et rapidement le taux de triglycides afin d'éviter ces complications et c'est dans cette optique que les EP semblent être une option intéressante. La première utilisation de l'aphérèse pour diminuer un taux élevé de triglycides a été décrite en 1978 par Betteridge et al. (107). Plusieurs petites séries et cas rapportés ont ensuite décrit l'efficacité des EP dans la diminution importante et rapide des hypertriglycémies sévères, et l'ASFA (American Society for Apheresis Committee on Clinical Applications) a également recommandé leur utilisation. Selon les données de Lennertz et al. (108) et Yeh et al. (109), une seule séance de plasmaphérèse entraînerait une diminution des taux de triglycides de plus de 70%, permettant une amélioration clinico-biologique de la pancréatite aiguë. De plus, plusieurs études suggèrent l'importance du moment d'initiation de la plasmaphérèse, la réduction maximale des taux de mortalité et morbidité semblant être obtenue lorsque les EP sont débutés précocement. Enfin, les modalités de réalisation des techniques de plasmaphérèse sont très peu précisées, seules quelques études ont

comparé l'efficacité des EP et la filtration par double membrane suggérant une efficacité légèrement supérieure des EP (64.1% vs. 57.5%) (109). Les séances de plasmaphérèse devraient être poursuivies jusqu'à une diminution du taux de triglycérides < 5 g/L. Cependant, l'utilisation de la plasmaphérèse est limitée dans cette indication par son coût élevé et son absence de disponibilité dans tous les centres.

6-En cardiologie

▪ Rejet aigu humoral de greffe cardiaque ; désensibilisation pré-greffe :

Les EP sont le traitement d'aphérèse de choix dans le traitement du rejet aigu humoral de greffe cardiaque, devant leur coût moindre et leur facilité d'utilisation comparativement aux techniques d'immunoabsorption ou de plasmaphérèse par double filtration. La majorité des cas rapportés de diminution du taux d'allo-anticorps était obtenue avec les EP. Cependant, bien que les EP soient devenus le traitement standard du rejet aigu humoral de greffe cardiaque, aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé. Leur indication repose sur des petites séries de cas ayant démontré leur efficacité dans la prise en charge du rejet aigu humoral de novo ou réfractaire de greffe cardiaque. Dans une série rétrospective de 445 patients greffés cardiaques, 12 patients suspects de rejet aigu humoral ont été traités avec des bolus de méthylprednisolone associés à un minimum de 7 EP quotidiens et un relais du traitement immunosuppresseur habituel par du mycophénolate mofétil ou du cyclophosphamide (substituant l'azathioprine) et du tacrolimus (substituant la ciclosporine). Onze patients sur 12 ont récupéré une fonction satisfaisante de leur greffon associée à une survie de 73% à 69 mois de l'épisode (110). Grauhan et al. (111) ont comparé les

résultats de patients traités pour un rejet aigu humoral de greffe cardiaque au cours de 2 périodes différentes 1986-1990 et 1991-1999, les patients de la première période traités par 3 jours de méthylprednisolone et anticorps cytolytiques (muromonab-CD3, anti-thymocyte globulin [ATG]) et les patients de la seconde période bénéficiant en plus d'EP. Tous les patients ont reçu du cyclophosphamide en relais de l'azathioprine. Tous les patients du groupe EP (n=6) ont survécu alors que 5 patients sur 7 dans le groupe sans EP sont décédés. L'arrêt des EP dépend de l'évolution de la fonction cardiaque, des données histologiques et du taux de DSA (49).

De plus, plusieurs cas ont rapporté l'efficacité des EP dans la diminution du taux d'allo-anticorps chez les patients hautement immunisés en attente de greffe cardiaque (113,112), permettant de diminuer la probabilité d'un rejet de greffe en post-transplantation cross match positive (49).

7-EP en pédiatrie

En réanimation et soins intensifs pédiatriques, les EP ont un intérêt certain, sous réserve d'adaptations techniques en raison de la faible masse sanguine du petit enfant, des difficultés d'accès au réseau veineux et des particularités de l'anticoagulation. Actuellement ; les indications s'inspirent largement de celles de l'adulte, mais le nombre d'enfants traités par EP est faible en raison des contraintes techniques et du faible nombre d'études prospectives, faisant préférer les alternatives thérapeutiques si elles existent, en particulier les immunoglobulines administrées par voie veineuse.

Tableau III: Indications pour lesquelles un bénéfice des échanges plasmatiques est établi

Indication	Randomized controlled trial (number of patients)	Controlled trial (number of patients)	Case series (number of patients)	Replacement fluid	Comments
ANCA-associated systemic vasculitis	8 (300)	1 (26)	21 (294)	albumin unless pulmonary hemorrhage or need to prevent coagulopathy	only proven benefit in dialysis-dependent patients; should consider daily exchanges in fulminant cases or with pulmonary hemorrhage
Anti-GBM antibody disease	1 (17)	0	17 (430)	albumin unless pulmonary hemorrhage or need to prevent coagulopathy	minimum course of 14 days to remove antibodies effectively; especially beneficial in nonoliguric patients before dialysis; patients with creatinine >5.5 mg/dl (500 µmol/l) unlikely to benefit
Cryoglobulinemia	0	0	18 (195)	albumin	long-term maintenance treatment needed in some patients; ensure blood warmer on return lines or warm replacement fluids
TTP	3 (237)	2 (133)	17 (915)	plasma or cryo-poor plasma	daily, often with corticosteroids; the only treatment that has improved mortality
ABO-incompatible kidney transplantation	0	0	22 (>500)	albumin ± plasma (compatible with donor and recipient or AB)	used before transplantation to reduce titers of antibodies and often continued for a few days after surgery; allows successful transplantation
HLA desensitization for transplantation (in highly sensitized patients)	0	1 (61)	18 (219)	albumin	always in combination with immunosuppression and continued until crossmatch negative; usually needs 5 plasma exchanges to reduce Ab levels sufficiently
Antibody-mediated kidney transplant rejection	3 (61)	5 (240)	24 (396)	albumin	daily or alternate day; significantly better evidence has emerged in the last 15 years for benefit

Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190–198

Tableau IV : Indications pour lesquelles un bénéfice des échanges plasmatiques est probable

Indication	Randomized controlled trial (number of patients)	Controlled trial (number of patients)	Case series (number of patients)	Replacement fluid	Comments
Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome	0	0	(280)	plasma	should be done daily; combination of plasma exchange or intravenous immunoglobulin, heparin, and corticosteroids (from registry data) gives best outcomes
Primary or recurrent FSGS	0	0	40 (98)	albumin	sometimes in combination with cyclophosphamide; may be more effective in recurrent disease after transplantation; may need long-term maintenance treatment
Atypical HUS or thrombotic microangiopathy	1 (35)	1 (37)	49 (>1,000)	plasma or cryo-poor plasma	conflicting reports on benefit in atypical HUS but prognosis without very poor; daily plasma exchange initially but duration variable
Myeloma	5 (182)	0	6 (105)	albumin	daily or alternate daily for 7–10 exchanges; despite negative randomized trial in 2005, plasma exchange should be considered if high light-chain load, severe renal failure, and oliguria despite aggressive hydration and conservative management
Rapidly progressive glomerulonephritis (may include patients with ANCA-associated disease in older literature)	7 (196)	0	20 (273)	albumin	no good evidence for benefit in immune complex disease of any cause
Scleroderma	0	3 (75)	6 (60)	albumin	no good evidence for benefit, but some patients have reported improvement with therapeutic trial of plasma exchange
Systemic lupus erythematosus (not nephritis)	1 (20)	1 (4)	13 (124)	albumin	for cerebritis, lupus-associated TTP, or pulmonary hemorrhage

Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190–198

E/Complications des échanges plasmatiques

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 V [2]. Certaines sont mineures et n'entraînent pas l'arrêt du traitement, d'autres plus graves mettent en jeu le pronostic vital [114]. Le risque d'accident mortel au cours des EP reste faible et diversement apprécié entre 1/1 000 procédures [115] et 3/10 000 [116].

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 V: Principales complications des échanges plasmatiques [2]

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

E-1/Complications allergiques

L'œdème de Quincke et l'urticaire sont très fréquents avec le PFC. La réaction de frissonhyperthermie est la plus fréquente, un tiers environ des complications immédiates. Elle s'observe avec certains lots d'albumine. Des réactions allergiques (flush, dyspnée, hypotension, bradycardie) ont été décrites lors d'EP chez des sujets recevant par ailleurs un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les premiers incidents ont été décrits au cours d'hémodialyses et de LDL-aphérèse sur des colonnes dextran-sulfate. Plus récemment certains auteurs [117] ont décrit ce type de réaction au cours d'EP conventionnels avec substitution par l'albumine. Ces auteurs recommandent d'arrêter le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion 24 h avant le début des séances d'échange.

E-2/ Complications métaboliques

Les manifestations d'hypocalcémie (fourmillements, contractures musculaires, tachypnée, tachycardie sinusale, chute tensionnelle) cèdent facilement à la perfusion de sels de calcium. La surcharge en citrate est plus grave, elle peut s'accompagner de troubles digestifs et surtout perturber la motricité et le rythme cardiaque. Favorisée par l'insuffisance hépatocellulaire (l'ion citrate est métabolisé par le foie), cette surcharge comme l'hypocalcémie s'observe surtout lorsque le PFC est utilisé comme produit de remplacement. La perfusion de sels de calcium est inefficace, les manifestations cèdent à la diminution du débit de réinjection du plasma qui doit toujours être inférieur à 0,5 ml/kg/min. En présence d'une oligurie, les bicarbonates issus du métabolisme du citrate ne sont pas éliminés. Une alcalose sévère peut apparaître [2].

L'hypoprotidémie et l'anémie ferriprive sont des complications tardives des EP itératifs. Elles nécessitent un traitement substitutif : préventif si on a la notion d'emblée d'un traitement prolongé ou curatif dans le cas contraire. Parmi les autres modifications observées, il faut signaler une chute importante des pseudocholinestérases (15 à 20 % par litre de plasma épuré) avec pour conséquence un risque de curarisation prolongée en cas d'anesthésie générale dans les 3 jours suivant un EP [2] ; ce risque ne concerne que la succinylcholine et le mivacurium.

E-3/Complications infectieuses

Elles sont essentiellement dues à un défaut d'asepsie au niveau des accès vasculaires. Les conséquences peuvent être très graves dans la mesure où il s'agit souvent de malades recevant des immunosuppresseurs. Les shunts artérioveineux représentent un facteur de risque important de complications septiques [2]. Le PFC peut transmettre l'hépatite B et C et le VIH, l'albumine n'expose pas à ce risque. Au cours des maladies systémiques, qui justifient l'association d'une immunosuppression importante aux échanges plasmatiques, des complications infectieuses mortelles ont été recensées. Dans une étude récente, les auteurs mettent en évidence une corrélation entre risque infectieux et lymphopénie, ils préconisent des mesures prophylactiques lorsque le nombre de T4 est inférieur à 200/mm³ [118].

E-4/Complications hémorragiques et thrombotiques

Au cours des EP, tous les facteurs de la coagulation diminuent dans des proportions variables, sauf si le PFC est utilisé comme produit de substitution. Cette chute est rapide (30 min après le début de l'échange), importante, mais le plus souvent sans conséquence. Dans les heures qui suivent l'échange, apparaît

un déséquilibre entre activateurs et inhibiteurs de la coagulation au profit des activateurs. Le taux d'antithrombine III reste très bas 3 h après EP, alors que le taux de facteur antihémophilique A (facteur VIII) est au même moment élevé et souvent supérieur à la normale [2]. Ce déséquilibre peut entraîner des accidents de thrombose. Les accidents hémorragiques au cours des EP sont exceptionnels. Ils sont dus à des erreurs de posologie lorsque l'héparine est utilisée comme anticoagulant. Une baisse des plaquettes de l'ordre de 30 % a été signalée par certains auteurs utilisant la centrifugation [2].

Paradoxalement, les accidents de thrombose semblent plus fréquents. Ils seraient dus au déséquilibre de l'hémostase induit par les EP. Ces thromboses peuvent se manifester in situ sur un cathéter central ou à distance sous forme d'embolie pulmonaire massive [2]. Il est prudent d'éviter de laisser en place un cathéter veineux s'il n'est pas indispensable à l'administration des médicaments associées. Dans ce cas, il devra être siliconé afin de réduire le risque thrombogène.

E-5/Complications cardiovasculaires et pulmonaires

L'hypotension artérielle par hypovolémie peut se voir lors du remplissage du circuit extracorporel chez des malades à l'hémodynamique précaire. Une bonne évaluation clinique et un débit de remplissage initial modéré doivent permettre de prévenir ce type d'incident. Le malaise vagal chez des sujets très émotifs réagit bien à l'injection d'atropine.

Les troubles du rythme cardiaque (fibrillation, extrasystoles, tachycardie sinusale, arrêt cardiaque) observés chez certains malades avec ou sans antécédents particuliers sont attribués par plusieurs auteurs à une toxicité myocardique directe de l'ion citrate indépendamment de la baisse du calcium

ionisé [2]. Ces anomalies s'observent essentiellement lors des substitutions par PFC qui apportent une quantité importante de citrate. Comme cela a été indiqué plus haut, la conduite à tenir consiste à réduire le débit de perfusion du citrate. L'injection du PFC dans une cavité cardiaque par l'intermédiaire d'un cathéter central doit être évitée.

L'œdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel (TRALI) est une complication rare mais très grave des EP. Il survient en général dans l'heure qui suit l'échange, il est annoncé par des frissons suivi d'un pic thermique. Il ne s'accompagne pas de signes hémodynamiques de surcharge volumique. La radiographie du thorax montre des infiltrats diffus dans les deux plages pulmonaires. Un malade sur deux décède d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Rappelons, que lors de l'utilisation du plasma frais congelé, il y a un risque surtout d'hypocalcémie, de réactions anaphylactoides, frissons, hyperthermie, œdème pulmonaire lésionnel et surtout transmission des hépatites B et C, et du VIH d'où son remplacement par le plasma viro-atténué [2].



***Le purpura thrombotique
thrombocytopénique***

IV- LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE (PTT)

Le PTT est une microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par la formation spontanée dans la microcirculation sanguine de thrombi riches en plaquettes et en facteur Willebrand (FW) responsables d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie de consommation et de signes d'ischémie multiviscérale [125,127].

Il s'agit d'une maladie rare (prévalence estimée à trois pour un million), grave et potentiellement mortelle en l'absence de traitement précoce et spécifique. Les sujets atteints sont préférentiellement des femmes et l'âge moyen de la première poussée de la maladie est de 40 ans. Dans près de deux tiers des cas, différentes conditions cliniques (infections, maladies auto-immunes, cancers, prise de médicaments, grossesse...) sont synchrones des poussées de PTT et potentiellement impliquées dans le déclenchement de la maladie. En dehors de ces circonstances, les poussées sont dites idiopathiques [133].

La physiopathologie du PTT s'explique par l'accumulation plasmatique de grands multimères de FW, une glycoprotéine plasmatique, jouant un rôle clé dans l'hémostase primaire en ayant un très fort pouvoir adhésif pour les plaquettes dans les conditions hémodynamiques associées à des taux de cisaillement élevés du flux sanguin (microcirculation artériolocapillaire) [134]. Cette accumulation de FW induit la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans les microvaisseaux. La description d'un déficit sévère de l'activité de la protéase spécifique de clivage du IFW, ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) expliquant à lui seul cet excès de multimères, a permis d'élucider la physiopathologie de ce syndrome chez près de 90 % des malades [135].

Le déficit sévère d'activité d'ADAMTS13 au cours du PTT relève de deux mécanismes, l'un héréditaire par le biais de mutations du gène d'ADAMTS13 (forme pédiatrique), l'autre acquis par le biais d'auto-Ac anti-ADAMTS13 [136]. Ces Ac agissent par inhibition du site catalytique d'ADAMTS13 dans 70 % des cas (détection d'une activité inhibitrice circulante anti-ADAMTS13 in vitro, [137,138]) et/ou par un mécanisme non élucidé (Ac non inhibiteurs in vitro [139]).

Le traitement du PTT est basé sur l'administration en urgence de grands volumes de plasma par l'intermédiaire d'échanges plasmatiques, qui permettent un apport exogène d'ADAMT13 active et éventuellement la clairance des Ac anti-ADAMTS13. La durée du traitement d'un épisode de PTT est souvent de plusieurs semaines, ce qui nécessite plusieurs dizaines de litres de plasma. L'évolution immédiate du PTT sous traitement peut se faire sous la forme d'épisodes d'exacerbation (flare-up) potentiellement graves dont l'issue est parfois fatale. L'évolution à plus long terme peut se faire vers la chronicité ou la rémission avec ou sans rechute. Le taux de décès dans cette pathologie est encore de 10 à 20 %, ce qui correspond globalement à la proportion de formes dites réfractaires au traitement et aux formes à rechute précoce (10 à 20%). Il n'existe actuellement aucun élément clinique ou biologique permettant de prédire le pronostic d'un PTT au diagnostic [140].

1-Historique :

La première description historique d'une MAT est faite par Moschowitz en 1924 (141) lorsqu'il décrit le cas d'une jeune fille de 16 ans présentant de la fièvre, une hématurie et des troubles neurologiques. A l'autopsie, de nombreux microthrombi vasculaires touchant différents organes avaient été retrouvés. Initialement, une cause toxique a été évoquée.

En 1936, 4 cas de thromboses plaquettaires disséminées dans les artérioles et les capillaires rapportés par Baehr et al. permettent d'établir le PTT comme une nouvelle entité clinique et d'identifier la thrombocytopénie comme l'élément central de la maladie. Une anomalie de la fonction rénale était par ailleurs mentionnée dans 2 de ces cas. Par la suite, les cas cliniques de PTT étaient presque uniformément basés sur une triade comprenant un purpura thrombocytopénique, une anémie hémolytique et des manifestations neurologiques variées. Plus tard, en 1966, Amorosi et Ultmann ont décrit une pentade diagnostic associant une thrombocytopénie, une anémie hémolytique mécanique, des symptômes neurologiques, une dysfonction rénale et de la fièvre.

2-Physiopathologie :

La physiopathologie de la microangiopathie s'explique par un déficit sévère inné ou acquis d'une métalloprotéase appelée ADAMTS13 nécessaire au clivage des multimères de facteur de Von Willebrand (FVW). L'accumulation de ces derniers de très haut poids moléculaire dans les vaisseaux de la microcirculation aboutissant à une agression endothéliale et à la formation de thrombi plaquettaires responsable d'une ischémie d'aval (Figure 11).

- **Le facteur Willebrand**

Le FVW occupe une place essentielle au sein des nombreuses protéines indispensables à l'hémostase primaire et à la formation du clou plaquettaire. Le gène du FVW se situe sur le chromosome 12 et son expression est limitée aux mégacaryocytes et principalement aux cellules endothéliales. La maturation du FVW comporte une succession complexe d'étapes aboutissant à la formation d'une glycoprotéine multimérique.

Le FVW est stocké dans les granules alpha des plaquettes et dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales puis il est sécrété vers le sous-endothélium et vers le plasma. Le FVW est constitué de multimères de différentes tailles, le plus petit étant un dimère (500 kDa) et le plus grand un multimère composé d'au moins 30 dimères (15000 KDa). Le profil multimérique du FVW varie en fonction de sa localisation : dans les compartiments cellulaires (plaquettes et cellules endothéliales), le FVW est plus richement multimérisé que dans le plasma témoignant d'une protéolyse par un enzyme circulant, l'ADAMTS13.

Le FVW intervient de manière indirecte dans la coagulation en tant que protéine porteuse du facteur VIII en le protégeant d'une dégradation protéolytique rapide et en stabilisant son activité coagulante. Mais il joue aussi un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en servant de médiateur pour l'agrégation plaquettaire et leur adhésion au sous endothélium activé après une lésion vasculaire quelconque.

Ces fonctions sont dépendantes d'interactions spécifiques entre les domaines fonctionnels du FVW et ses ligands (F VIII, collagènes, GPIb, GPIIb/IIIa plaquettaires). Par ailleurs, les fonctions du FVW dans l'hémostase

sont aussi fortement régulées par les conditions hémodynamiques locales. En effet, les forces de cisaillement élevées (shear stress) régnant dans la microcirculation induisent des changements conformationnels du FVW, le faisant passer d'une forme globulaire ou peu de sites de liaisons plaquettaires sont exposés à une forme étendue favorisant l'exposition et l'adhésion, en particulier des plaquettes circulantes (142).

De nombreux facteurs influencent le taux plasmatique de FVW : les groupes sanguins, l'ethnie, l'âge et le statut hormonal. Le FVW est plus bas chez les sujets de groupe O Lewis sécréteurs et chez les sujets blancs. Il est sensible aux oestro-progestatifs et donc plus élevé chez la femme et pendant la grossesse.

Porteur d'une structure proche de certaines protéines de l'inflammation, il est augmenté de manière aspécifique en cas de syndrome inflammatoire. De plus, étant contenu principalement dans les cellules endothéliales, il est augmenté en cas de pathologie entraînant une souffrance chronique de l'endothélium comme au cours des maladies auto-immunes.

Dans le cas du PTT, Moake (143) est le premier en 1982 à avoir proposé un lien entre la présence dans le plasma des patients PTT de multimères de très hauts poids (THPM) et la symptomatologie thrombotique observée. Il faudra attendre 1996 pour la découverte d'une protéase régulant la formation de ces multimères.

- **ADAMTS13**

C'est en 1998 que Furlan (144) et Tsai (145) découvrent simultanément une protéase qui clive spécifiquement le FVW en un site unique localisé entre la tyrosine 1605 et la méthionine 1606 du domaine A2 du FVW. En 2001, elle est

purifiée à partir de plasma humain par deux équipes indépendantes (146-147) et identifiée comme la 13ème nouvelle métalloprotéase de la famille ADAMTS. Parallèlement, son gène est identifié grâce au séquençage et à une stratégie de clonage positionnel dans les familles présentant des PTT congénitaux et est localisé sur le bras long du chromosome 9. Il contient 29 exons et mesure environ 37kb. La synthèse est assurée par le foie, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les plaquettes. Les mutations du gène ou la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires peuvent entraîner une diminution ou une augmentation importante de la protéase.

La seule fonction connue d'ADAMTS13 est le clivage spécifique du FVW, en particulier dans sa forme multimérique. Ces multimères restent alors accrochés à la surface des cellules endothéliales, probablement grâce à la P-sélectine, avant d'être clivés par ADAMTS13 au niveau de leur domaine A2, laissant en circulation des multimères de taille plus petite (500kDa à 20000 kDa) et de moindre pouvoir adhésif. Ce clivage protéique est indispensable à la prévention de la formation spontanée d'agrégats plaquettaires dans les microvaisseaux, et à la limitation de la taille du clou plaquettaire formé.

- **Dysfonction endothéliale au cours du PTT**

A l'état physiologique, l'endothélium possède, outre ses propriétés anti-inflammatoires, anti-adhésives et vasomotrices une capacité de thrombo-résistance. Lors de son activation, il acquiert un phénotype pro-coagulant par le biais d'expression de molécules d'adhésion. En présence d'une lésion endothéliale, le FVW participe à l'adhésion plaquettaire en formant un pont moléculaire entre la matrice sous-endothéliale et le complexe GP1b Alpha situé sur la membrane des plaquettes. En situation physiologique, ADAMTS 13 clive

les FVW de haut poids moléculaire en éléments de plus petites tailles (de 176 kDa à 140 kDa) moins thrombogènes, prévenant ainsi l'agrégation plaquettaire spontanée et la formation de microthrombi. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du ratio FVW/ADAMTS13 dans le plasma des patients atteints de PTT (148). Ceci participe à la formation de thrombi dans les microvaisseaux, ce qui renforce les forces de cisaillement, augmentant de ce fait l'activation de la cellule endothéliale et la cascade de coagulation. Ainsi, au cours du PTT, il existe une auto-amplification des phénomènes thrombotiques du fait d'une agression endothéliale permanente. Ces éléments suggèrent que le PTT serait déclenché par l'accumulation des multimères de FVW en l'absence d'une activité suffisante de la protéase ADAMTS13 et sont en faveur d'un rôle déterminant de l'endothélium dans la genèse et l'amplification des complications vasculaires de la maladie. L'implication de l'endothélium vasculaire dans le PTT a été rapportée par de nombreuses équipes sous des aspects très différents.

Tout d'abord, des observations anatomopathologiques ont rapporté au cours du PTT une atteinte cytotoxique directe des cellules endothéliales en objectivant l'existence d'un gonflement et d'un détachement des cellules endothéliales bordant la paroi vasculaire, accompagnés de phénomènes de nécrose. Par la suite, la détection à la phase aiguë du PTT de cellules endothéliales circulantes a confirmé ce phénomène lésionnel (149). En outre, des microparticules endothéliales (EMP) à la fois marqueurs de dysfonction endothéliale mais également acteurs de l'agrégation plaquettaire sont libérées en quantité significative dans le plasma des patients (150). La conjonction de ces explorations associées à la détection de progéniteurs endothéliaux dans le

plasma a abouti au concept de vasculo-compétence selon lequel l'équilibre entre les phénomènes lésionnels et régénératifs de l'endothélium conditionnerait le maintien de l'intégrité endothéliale. Enfin, l'apoptose semble être un mécanisme précoce pouvant expliquer ces lésions endothéliales. Il a été démontré que le plasma des patients atteints de PTT induisait une apoptose sélective des cellules endothéliales, rénales et cérébrales. Cette apoptose est liée à l'expression de la molécule d'apoptose Fas (CD95) à la membrane des cellules endothéliales . Ainsi, l'implication d'une dysfonction endothéliale dans le PTT ne semble pas pouvoir être remise en cause.

- **Théorie du « double hit »**

Des études cliniques et expérimentales dans des modèles murins de PTT ont montré qu'un simple déficit en ADAMTS13 associé à la présence des multimères de FVW ne suffisait pas à développer un PTT (151). Ainsi, certains patients porteurs d'une forme héréditaire responsable d'une activité ADAMTS13 effondrée ne développent la maladie qu'à l'adolescence ou lors d'une situation de stress (grossesse, sepsis sévère, chirurgie) (152). De même, dans les modèles murins génétiquement déficients en ADAMTS 13, une stimulation par une injection de Shigatoxine est le plus souvent nécessaire pour reproduire les symptômes de PTT (153) et ce, malgré la présence de FVW de haut poids moléculaire dans le plasma des souris (154). Enfin, un facteur déclenchant souvent de nature infectieuse, a été fréquemment retrouvé dans les jours précédant les manifestations cliniques du PTT (155). Ainsi l'influence de facteurs systémiques pouvant engendrer une activation de l'endothélium semble l'hypothèse la plus plausible (156). Certaines cytokines inflammatoires comme le TNF alpha, l'IL8 et l'IL6 peuvent stimuler la sécrétion des FVW de haut

poids moléculaire par les cellules endothéliales et ont été incriminées dans la genèse de la pathologie (157). Ces arguments ont naturellement conduit certains auteurs à impliquer les récepteurs Toll like (TLR) dans la physiopathologie du PTT. Dans une étude récente du centre national de référence (158) portant sur 280 patients PTT, ou 41% des patients ont présenté des signes infectieux, l'association avec deux haplotypes du TLR9 suggérait une susceptibilité plus grande de déclencher par la voie infectieuse un épisode de PTT (158).

Enfin, le relargage par les neutrophiles en situation infectieuse de nucléosomes, complexe composé d'ADN et d'histones et constituant les NET (Neutrophils Extracellular Traps) (159), joue un rôle important dans les défenses immunitaires en « piégeant » les bactéries. Elles peuvent également se lier aux plaquettes et aux érythrocytes, favorisant la thrombose chez la souris (160-161). Ces données ont été confirmées chez l'homme dans le cadre des thromboses associées au cancer (162) et des thromboses coronariennes (163). Dans l'étude de Fuchs (160) en 2012, l'analyse rétrospective des plasmas de patients atteints d'une MAT a démontré une corrélation entre les taux d'ADN circulants et d'histones, constituants du NET, et l'évolution clinique et biologique. Cependant, les composants du NET peuvent être aussi relargués par les tissus nécrosés plutôt que directement en post infectieux. Ainsi, malgré leur rôle *in vitro* et leur présence dans les situations thrombotiques, il est difficile actuellement de conclure de façon formelle à leur implication dans le phénomène thrombotique du PTT et à un éventuel lien avec la fréquente stimulation immune infectieuse initiale.

- **Prédisposition génétique**

Le PTT congénital ou « syndrome d'UPSHAW-SCHULMAN » concerne moins de 5% des PTT et est de transmission autosomique récessif. Il existe plus d'une centaine de mutations décrites dans la littérature (164).

Dans le PTT acquis, le mécanisme de rupture de tolérance du système immunitaire vis à vis de la protéine ADAMTS13 reste encore mal compris. Cependant, l'incidence accrue du PTT dans les populations noires africaines et antillaises et la description d'un PTT acquis chez deux jumelles (165) a suggéré l'existence d'un terrain génétique prédisposant. En 2010, le PTT acquis a été associé à certains loci du système HLA comme en particulier le locus portant les allèles DRB1*11 et DQB1*03. À l'inverse, d'autres loci comme le DRB1*04 semblent être protecteurs vis-à-vis de la maladie (166-167).

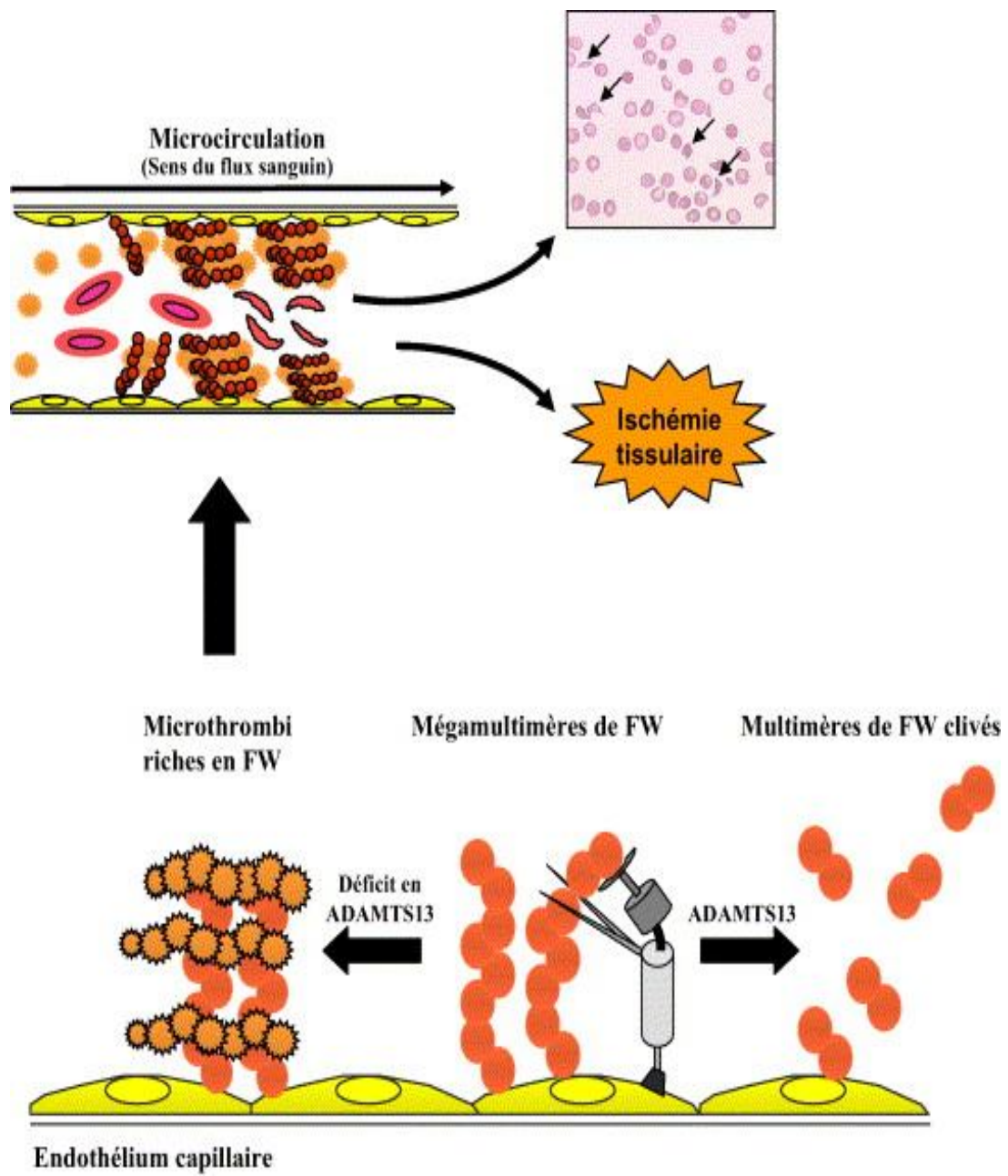


Figure 10: Physiopathologie du PTT

3-Présentation clinico-biologique :

Les manifestations cliniques du PTT doivent être bien connues des cliniciens car le diagnostic doit être posé dans des délais brefs pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée en urgence. Les cinq signes essentiels rapportés dans les descriptions historiques, associent fièvre, manifestations neurologiques, atteinte rénale, anémie hémolytique et thrombopénie périphérique. Cette association diagnostique n'est présente que chez 40% des patients (168).

De manière générale, un PTT devra être systématiquement évoqué devant une bicytopenie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organes en particulier neurologique et/ou rénale. Dans ce contexte, un antécédent de maladie auto-immune est également en faveur du diagnostic.

3-1/Signes cliniques

Le début de la maladie est classiquement brutal. Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT. La fièvre est présente dans 59 à 98% des cas et peut égarer initialement le diagnostic vers une cause septique avec retentissement viscéral et hématologique (thrombopénie de consommation, CIVD...).

Tableau VI : Principales caractéristiques cliniques et biologiques du PTT

Caractéristiques cliniques et biologiques	Fréquence moyenne (%)
<i>Symptômes initiaux</i>	
Céphalées, confusion	60
Signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)	50
Asthénie, fièvre	20
Signes hémorragiques (purpura, ecchymoses, ménorrhagies)	20
<i>Signes neurologiques</i>	
Modérés (céphalées, confusion)	25
Sévères (coma, signes focaux, comitialité)	50
<i>Anomalies rénales</i>	
Modérées (protéinurie, insuffisance rénale)	40
Sévères (défaillance rénale aiguë)	5
<i>Anomalies hématologiques</i>	
Numération plaquettaire < 20 G/l	95
Hémoglobine < 8 g/dl	80

Classiquement l'atteinte neurologique est la plus fréquente (84 à 92% des cas) et regroupe une grande variété sémiologique allant du tableau de confusion avec obnubilation, céphalées, troubles de la conscience jusqu'au coma. Des déficits sensitifs ou moteurs peuvent être observés, souvent synonymes de mauvais pronostic. Enfin un tableau de crise comitiale est inaugural dans près de 20% des cas. L'atteinte rénale est quant à elle le plus souvent modérée au cours du PTT contrairement aux tableaux de SHU.

3-2/Signes biologiques :

Les principales anomalies biologiques définissent le syndrome de MAT sont la thrombopénie et l'anémie. La thrombopénie est constante, profonde, le plus souvent inférieure à 20 g/L. Par contre le syndrome hémorragique est peu sévère voire absent à l'exception du purpura. L'anémie est par définition hémolytique, profonde et régénérative. La présence de schizocytes est la règle, cependant leur absence n'élimine pas le diagnostic.

a) Activité ADAMTS13:

L'étude de l'activité ADAMTS13 est à réaliser devant tout syndrome de MAT car elle permet de différencier les MAT « type PTT » des autres. En effet, le déficit sévère en ADAMTS13 possède une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic de PTT, puisque que l'activité ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans la majorité des cas de SHU (169,170), mais aussi au cours des autres syndromes de MAT comme le HELLP syndrome, le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Une activité ADAMTS13 diminuée de l'ordre de 20 à 40% peut se voir au cours de différentes situations pathologiques comme la coagulation intra-vasculaire disséminée, la cirrhose hépatique, le purpura thrombopénique idiopathique et le lupus érythémateux disséminé non compliqué de MAT (171). Cette activité peut également été abaissée classiquement entre 40 et 50% chez le sujet âgé, le nouveau-né, la femme enceinte ou en période postopératoire.

Coppo et al. ont rapporté que l'association de 3 facteurs biologiques (créatininémie $\leq 200\mu\text{mol/L}$, plaquettes $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ et anticorps antinucléaires présents) était prédictive d'un déficit sévère en ADAMTS13 (172). Ainsi, la reconnaissance d'un déficit sévère en ADAMTS13 est nécessaire pour faciliter le diagnostic précoce de PTT et pour identifier des sous-groupes de patients relevant probablement d'un traitement plus agressif.

b) Auto-anticorps ciblant ADAMTS13:

L'activité protéolytique d'ADAMTS13 est mesurée par la détection d'anticorps inhibiteurs, dits neutralisants à l'aide de tests fonctionnels plasmatiques réalisés in vitro (mélange de plasma témoin et du plasma d'un patient atteint de PTT). À l'heure actuelle, l'absence de standardisation et la reproductibilité limitée du test rendent difficile l'interprétation des résultats d'une équipe à l'autre et d'une publication à l'autre. Dans environ un tiers des cas, les auto-anticorps anti-ADAMTS13 identifiés par technique Elisa n'ont pas d'activité inhibitrice (173). Le mécanisme par lequel ces anticorps altèrent l'activité ADAMTS13 reste hypothétique : opsonisation de la protéase et diminution de sa demi-vie ou inhibition de la liaison de la protéine à l'endothélium. De plus, il semblerait que la nature isotypique de l'anticorps et notamment l'isotype IgA aurait un effet pathogène plus marqué (174).

La distinction entre anticorps neutralisants et non-neutralisants a probablement des répercussions cliniques. En effet, plusieurs équipes, rapportent que les anticorps avec activité neutralisante sont associés à des formes plus graves de PTT, caractérisées par un délai de normalisation plus long de la numération plaquettaire, par des volumes de plasma plus importants pour obtenir une rémission et par des épisodes de rechutes précoces pendant le

traitement ou à chaque tentative d'espacement ou d'arrêt des échanges plasmatiques (175-176). Cependant, il semblerait que d'autres facteurs soient nécessaires pour l'induction d'un PTT. En effet, dans un modèle murin déficitaire en ADAMTS13, un PTT ne se développe pas malgré la présence de multimères de FVW (177). De plus, le suivi de certains patients ayant fait une première poussée de PTT montre qu'un déficit en ADAMTS13 associé à un autoanticorps inhibiteur peut persister alors qu'ils sont en rémission clinique. Enfin, certains patients porteurs d'un déficit constitutionnel en ADAMTS13 ne feront une poussée de PTT qu'à l'adolescence, voire à l'âge adulte et voire exclusivement lors des grossesses (178). D'autres facteurs interviendraient donc dans le déclenchement et la modulation de l'expression clinique de la maladie.

4-Traitements :

Le traitement du PTT est toujours une urgence vitale et doit être débuté sans attendre la confirmation biologique obtenue par la mesure effondrée de l'activité ADAMTS13. L'importance de survenue des complications au cours de premiers jours nécessite une prise en charge en soins intensifs immédiate pour débiter le traitement.

1) Traitement initiaux :

La pierre angulaire du traitement du PTT repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques (EP) en urgence, qui permettent à la fois l'apport d'un grand volume de plasma et donc de protéase du FVW mais également la clairance des multimères de grandes tailles de FVW et des auto anticorps anti ADAMTS13.

a) plasmatique :

C'est en 1991 qu'une étude randomisée (179) a comparé pour la première fois, un traitement par plasma frais congelé seul (PFC) versus un traitement par PFC associé à des EP, montrant ainsi la supériorité des EP sur la survie à 6 mois (79 vs 49% : $p < 0,002$)

Si les EP ne peuvent pas être réalisés en urgence, de grands volumes de plasma doivent être perfusés quotidiennement (15 à 30ml/kg). Cependant, les perfusions de plasma à de telles posologies peuvent entraîner une surcharge hydrosodée, une protéinurie de surcharge ou une hyperprotidémie potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité.

Dans tous les cas, le traitement journalier est à poursuivre jusqu'à la normalisation du chiffre des plaquettes (supérieur à 150 G/L pendant au moins 48 heures) avec des taux de réticulocytes et de LDH qui doivent être en décroissance. A ce moment, les échanges peuvent être espacés à un jour sur deux. La décroissance du rythme des EP doit être progressive. Une reprise évolutive, se traduisant par une diminution des plaquettes et une remontée du taux de LDH, doit motiver à nouveau la réalisation d'EP quotidiens. La rémission est définie par la normalisation des plaquettes et des LDH et par une remontée de l'hémoglobine. La durée du traitement peut être variable : plusieurs dizaines d'échanges plasmatiques peuvent parfois être nécessaires.

b) Corticoïdes :

La place des corticoïdes dans le traitement du PTT varie selon les auteurs (179-180). Leur utilisation empirique s'appuie sur le fait que le PTT est souvent assimilé à une maladie auto-immune devant la présence d'anticorps dirigés

contre l'ADAMTS13. Bell et al. ont rapporté que 52% des patients répondaient à une corticothérapie isolée (181). La tendance est donc de les utiliser en association au plasma, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune étude contrôlée permettant d'affirmer que cette association soit plus efficace que la plasmathérapie seule.

c) Antiagrégants et anticoagulants :

La large utilisation empirique des antiagrégants plaquettaires repose sur l'existence de microthrombi diffus à la phase aigüe de la maladie. L'aspirine et le dypiridamole sont les deux molécules les plus utilisées mais leur efficacité suggérée dans certaines études (182-183), n'a pas été confirmée par d'autres, qui au contraire, ont rapporté une incidence accrue d'hémorragies parfois mortelles (184). Leur efficacité reste suggérée pour prévenir les rechutes (185). D'autres antiagrégants plaquettaires comme la ticlopidine et le clopidogrel ont été rapportés comme étant des médicaments favorisant la survenue du PTT (186-187). Devant l'absence d'arguments de certitude concernant l'efficacité des antiagrégants plaquettaires dans le PTT et du risque potentiel de saignement grave, ils ont tendance à n'être introduits que lorsque le taux de plaquettes devient supérieur à 50 G/L. D'autres moyens thérapeutiques ont été rapportés comme l'héparine, les fibrinolytiques et les antiagrégants analogues des prostaglandines mais leur efficacité n'a cependant pas été démontrée et leur utilisation peut s'avérer dangereuse chez les patients profondément thrombopéniques.

d) Transfusion plaquettaire :

La transfusion plaquettaire a parfois été rapportée comme étant responsable de complications graves, voire de décès. Il est difficile, dans ces cas cliniques de définir précisément si la transfusion plaquettaire est directement imputable dans l'évolution de la maladie. De plus, les transfusions sont souvent réalisées chez les patients les plus graves. Cependant, la rapidité d'aggravation quelques heures, voire quelques minutes après la transfusion suggère fortement son impact dans l'aggravation voire le décès. Ces études suggèrent que les plaquettes peuvent promouvoir et aggraver la MAT, peut-être parce qu'elles sont activées durant le recueil et le stockage. Pour cela, il est déconseillé de réaliser une transfusion plaquettaire sauf en cas de saignement majeur mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de geste chirurgical. Pour cette raison, ce geste devra être encadré par des EP (117-118).

2) Traitements des réponses sous optimales :

Selon la nouvelle classification de réponse aux traitements proposés par Froissard et al. (119) (tableau VII). Une réponse sous optimale est définie par le caractère

1) réfractaire du PTT, c'est à dire si le taux de plaquettes après 4 jours de traitement intensifs reste inférieur à 2 fois le taux de plaquettes initial associé à un taux de LDH élevés ou

2) en présence d'une exacerbation caractérisée par une aggravation clinique ou une thrombopénie sans autre cause identifiable avant d'atteindre la rémission durable. Le PTT est dit chronique récurrent ou récidivant si la rechute survient dans le mois après la rémission durable. Dans ces deux situations, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur en association aux échanges plasmatiques est indispensable.

Tableau VII : définitions de l'évolutivité d'un PTT sous traitement

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

a) Double échanges plasmatiques :

Nguyen et al. (120) ont montré une efficacité partielle des doubles échanges dans les formes réfractaires du PTT. Dans une étude récente du centre de référence (121), les formes les plus réfractaires ont été traitées par double échanges plasmatiques quotidiens associées à un traitement par rituximab. Sur les 19 patients, 18 ont atteint une rémission complète. Seuls 6 patients ont nécessité un traitement par cyclophosphamide supplémentaire pour les formes les plus réfractaires.

b) Vincristine :

Gutterman et al. ont été les premiers à démontrer l'efficacité de la vincristine dans le traitement du PTT, cinq patients (dont trois réfractaires aux EP) ont été mis en rémission complète (122). Son mode d'action semble être lié d'une part à son action immunosuppressive sur la paroi endothéliale prévenant ainsi les lésions induites par les anticorps plasmatiques et d'autre part, à son action inhibitrice de la polymérisation des microtubules empêchant l'attachement des FVW et donc l'agrégation plaquettaire (123). Son action est rapide mais souvent transitoire avec une remontée des plaquettes dès le cinquième jour (124). Cependant, la toxicité neurologique en limite souvent son utilisation. La vincristine tend à être réservée aux PTT réfractaires, en association aux EP et éventuellement à d'autres immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide (126).

c) Splénectomie :

La place de la splénectomie reste controversée. Certains auteurs suggèrent une efficacité de la splénectomie associée à d'autres moyens thérapeutiques, en terme de survie et de rémission complète en première intention (182). Cependant, la splénectomie est associée à une morbidité proche de 40% lorsqu'elle est réalisée au cours d'une poussée de PTT (182). Dix huit études dans la littérature, suggèrent une diminution significative des rechutes après splénectomie avec un taux de rechute de seulement 17% (126). Ce geste tend donc à être réservé aux malades présentant un PTT évoluant sous la forme de rechutes chroniques et aux malades réfractaires en dernier recours en raison d'un taux de mortalité plus élevé que pour les patients rechuteurs (126).

d) Cyclophosphamide :

Il y a peu de données rétrospectives sur l'utilisation et l'efficacité du cyclophosphamide dans le traitement du PTT. Ses propriétés lympho-ablatives expliquent probablement son mode d'action mais des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son efficacité. Son utilisation est réservée aux PTT sévères, réfractaires avec mise en jeu du pronostic vital. Dans l'étude de Beloncle, le cyclophosphamide donne des taux de réponses similaires en comparaison à la splénectomie chez des patients réfractaires aux EP et au Rituximab (79). Soucemarianadin et al. (121) ont montré que dans les formes les plus réfractaires de PTT (en échec du rituximab et de doubles échanges plasmatiques) le cyclophosphamide permettait d'obtenir une rémission complète chez 5 patients sur 6.

e) Rituximab :

Dans l'histoire de la stratégie thérapeutique du PTT réfractaire ou récurrent, on peut très clairement distinguer deux périodes : l'avant et l'après Rituximab. Dès 2002, par analogie au succès du Rituximab dans le traitement des cytopénies auto-immunes, certaines équipes ont utilisé cet anticorps monoclonal anti-CD20, seul ou en association aux EP, dans certains cas de PTT récurrents ou réfractaires (128-129).

Le Rituximab est devenu une des pierres angulaires du traitement précoce du PTT du fait de son haut taux de réponse, sa bonne tolérance, de la diminution du risque lié aux échanges plasmatiques et surtout de la baisse du risque de rechute. Les prochaines recommandations dans le protocole national de soins devraient faire figurer le Rituximab dès J5 en présence d'une forme dite "réfractaire". (Figure 11)

f) Ciclosporine :

La ciclosporine est un traitement immunomodulateur qui va inhiber l'activation des cellules T, inhibant ainsi l'expression des récepteurs de l'IL2 et diminuant la sécrétion d'interleukine 2. La ciclosporine a montré son efficacité pour traiter des PTT réfractaires dans des cas report et dans une cohorte de petit effectif (130-131). L'association avec les échanges plasmatiques permettait d'obtenir une rémission dans 89% des cas. La ciclosporine était généralement utilisée pour une durée de 6 mois, et quelques cas de rechute ont pu être retraités avec succès en reprenant la ciclosporine. La ciclosporine est cependant rarement utilisée du fait de cas de MAT indépendante du PTT rapportés, principalement chez des patients insuffisants rénaux (132).

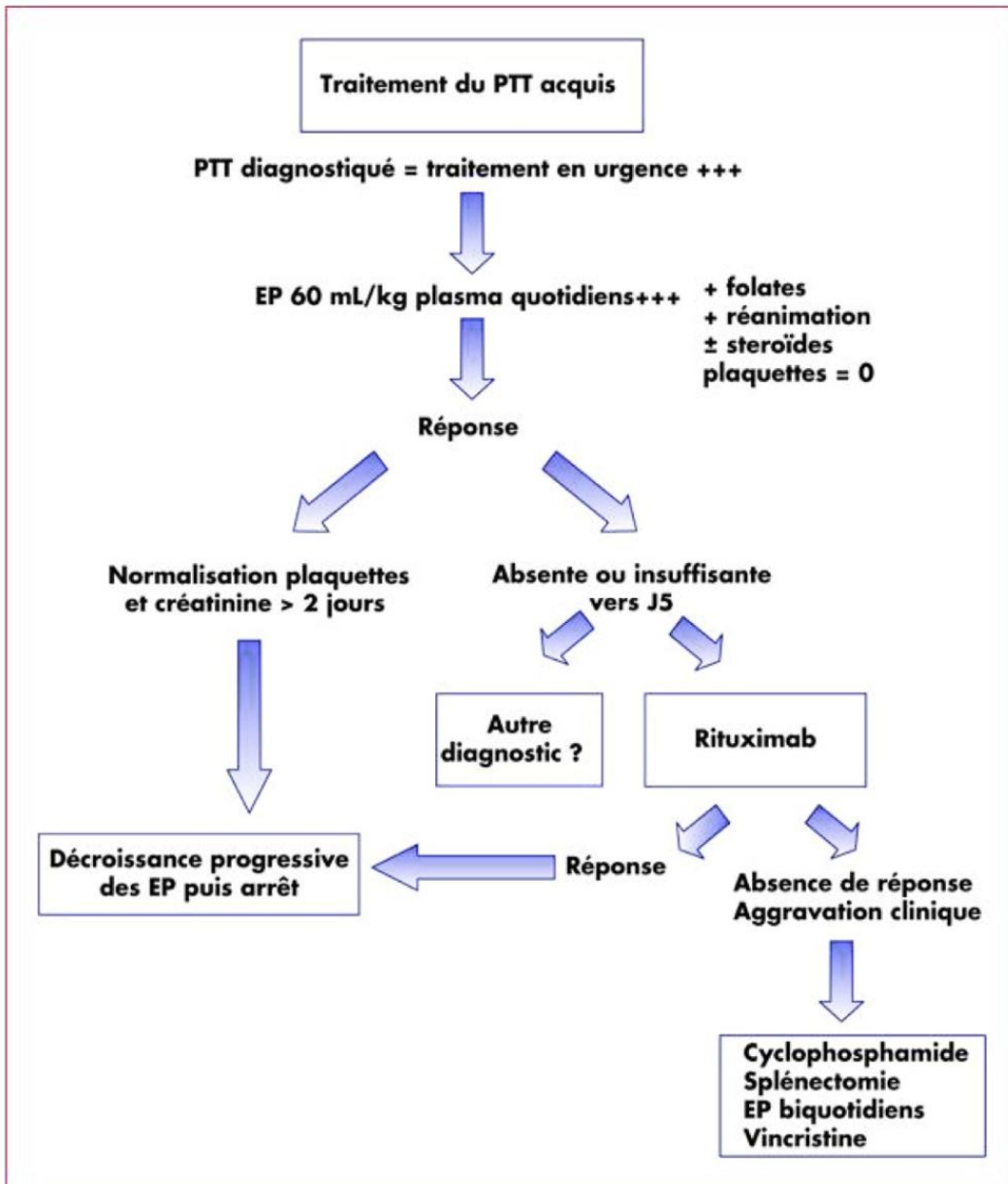


Figure 11: Algorithme thérapeutique du PTT.

3) Perspective thérapeutique :

Le PTT reste grevé d'une mortalité de 10 à 20% malgré les thérapeutiques actuelles. Ces dernières années, de nouveaux traitements ont été utilisés dans les formes réfractaires avec des résultats prometteurs mais sur de faibles effectifs, nécessitant des essais de plus grande envergure pour valider leur utilisation (Figure 12).

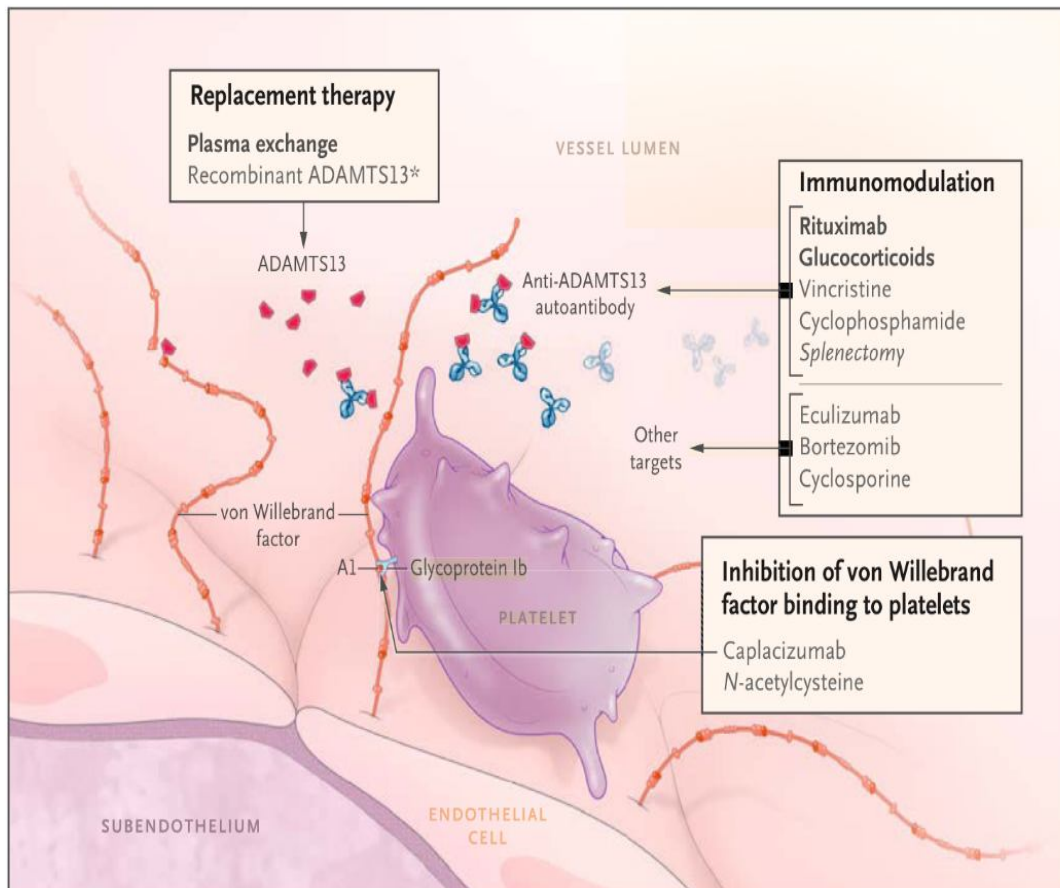


Figure 12: Approches thérapeutiques actuelle et émergente pour le PTT et leurs cibles



***Expérience du Centre de Transfusion
Sanguine de l'Hôpital Militaire
d'Instruction
Mohammed V***

V-EXPERIENCE DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE (CTS) DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V (HLMIMV) :

V-1/Matériels et méthodes :

1/Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au CTS d'HMIMV durant une période allant de janvier 2018 jusqu'à octobre 2019.

Ce travail est d'exposer l'activité du centre de transfusion sanguine de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed-V- concernant la pratique des échanges plasmatiques chez des patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopénique.

2/ Cas étudiés

▪ -Critères d'inclusion

Dans cette étude nous avons inclus les patients atteints du purpura thrombotique thrombocytopénique suivi à l'HMIMV Rabat.

▪ -Paramètres étudiées

Données cliniques

Les données démographiques simples comme le sexe, l'âge, l'origine ethnique sont recueillies. Les caractéristiques cliniques rapportées sont la présence d'une hyperthermie supérieure ou égale à 38°C et les signes neurologiques quelle qu'en soit la gravité (céphalées, confusion, convulsion, trouble de conscience).

Données biologiques

Les données biologiques retenues au moment du diagnostic sont le taux d'hémoglobine (en g/dL), la numération des réticulocytes (par mm³), le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH). On reporte également la numération des plaquettes (par mm³), le dosage de l'haptoglobine (en g/L), la recherche de schizocytes en pourcentage du nombre d'hématies.

La mesure de l'activité enzymatique de la protéase ADAMTS13 est réalisée ainsi la recherche d'anticorps anti-ADAMTS13.

Prise en charge

L'utilisation des échanges plasmatiques est exprimée en volume de plasma utilisé (en mL/kg) jusqu'à la rémission. La corticothérapie est administrée selon le protocole local du service. Le rituximab est employée selon la gravité du PTT.

Les séparateurs utilisés dans le CTS de l'HMIMV sont des séparateurs à flux discontinu, MCS+ ou MCS+ 3p d'Haemonetics, avec un volume extracorporel entre 300 et 400 ml. Ils sont d'une utilisation simple, leur mise en œuvre est rapide (5 à 10 min), faciles à déplacer au lit du malade et ne nécessitent qu'une seule voie veineuse (Fig. XIV).

Un kit stérile, non pyrogène à usage unique est utilisé, comportant un bol de centrifugation et un circuit. L'anticoagulant du circuit extracorporel a été assuré par l'ACD. Le rapport ACD/(sang total) doit être au moins égal à 1/10 pour obtenir une anticoagulation efficace. 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.

La ponction des vaisseaux se réalise dans des conditions rigoureuses d'asepsie à l'aide de cathéters courts. Concernant la voie d'abord, la voie centrale a été utilisée dans tous les cas, avec la pose de la voie d'abord dans la veine fémorale.

La solution de substitution utilisée est le PFC dans tous les cas.

La fréquence et les protocoles des échanges varient selon les indications. Classiquement, il est recommandé d'épurer une masse plasmatique et demi. Le calcul de cette masse plasmatique est réalisé en appliquant la formule : poids \times 70 ml \times (1-hématocrite). Les procédures sont le plus souvent espacées de 48 heures.

Les procédures d'EP ont été réalisées, au service de réanimation, par un médecin et un technicien du CTS, assisté par un infirmier du service de soins. Le monitoring cardiaque et tensionnel, avec la saturation en O₂, ainsi que la vérification de l'adéquation des bilans entrés et sortie, et la surveillance cardioscopique sont exigés. Un examen clinique, un ECG et un bilan biologique comportant un ionogramme sanguin, une calcémie, un bilan de coagulation comportant, un TP, un TCA, et une NFS ont été demandés avant et après chaque procédure.

Les chiffres tensionnels, le débit du prélèvement et de retour, et le volume de prélèvement sont notés sur une fiche de surveillance (Fig. 14) toutes les ½ h durant la procédure.

Lors du déroulement de la séance, la surveillance comporte l'évaluation de l'état clinique du patient, les chiffres tensionnels, le tracé ECG, l'apparition de signes d'hypocalcémie, voir des troubles de conscience qui nécessitent parfois l'arrêt de la procédure.

Données évolutives

Au cours du suivi, l'efficacité du traitement a été étudiée. Le succès du traitement était défini par la rémission de PTT.



Figure 13: Le séparateur MCS+ d'Haemonetics
à flux discontinu utilisé par le CTS

ÉTABLISSEMENT DE TRANSFUSION SANGUINE
HÔPITAL MILITAIRE

Fiche de surveillance d'une séance
d'échange plasmatique

Nom: IPP:

Prénom: Poids:

Service d'hospitalisation:

Motif d'hospitalisation:

Séance N°:

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

Rabat, le

Figure 14: Fiche de surveillance d'une séance d'échange plasmatique utilisée en CTS

VI-2/Résultats:

Notre étude s'est étalée sur une période d'un an allant de 2018 à 2019, Nous avons pu colligé 4 cas ayant bénéficié des EP ; tous les patients sont de sexe féminin, l'âge moyen est de 37 ans (tranche d'âge entre 27 et 47 ans). Nous rapportons l'observation des 4 patientes (tableau VIII).

✦ *Données cliniques*

Les 4 patientes présentent des signes neurologiques au cours de cet épisode, 2 se plaignent de céphalées intenses, 1 patiente confuse, 1 patiente était agitée et inconsciente (GCS 11).

✦ *Données biologiques*

Toutes les patientes avaient une thrombopénie qui représente le premier signe biologique à apparaître, elle est d'origine périphérique associée à une anémie hémolytique mécanique, le caractère régénératif de l'anémie a été prouvé dans les quatre cas.

Le frottis sanguin a montré la présence de schizocytes avec un pourcentage variable.

Le test de Coombs est revenu négatif dans tous les cas où il a été effectué confirmant l'origine non immunologique de cette anémie. L'activité de la protéine de clivage du facteur de Willebrand (ADAMTS13) était inférieure à 10 % chez les 4 patientes. Un anticorps anti-ADAMTS13 était détecté chez les 4 patientes.

✧ *Prise en charge*

Le volume moyen de plasma utilisé pendant le traitement est de $696,4 \pm 357,4$ mL/kg. Toutes les patientes ont bénéficié d'une corticothérapie dont la dose et la durée étaient déterminées selon le protocole local du service (le plus souvent 1 mg/kg/j suivi d'une décroissance progressive sur plusieurs mois). Le délai moyen de normalisation des plaquettes est de $19,2 \pm 9,6$ jours. Une patiente a reçu du rituximab.

Tableau VIII : Présentation synthétique des observations des quatre patientes

Patient	1	2	3	4
Sexe	F	F	F	F
Age	42 ans	27 ans	34 ans	47 ans
Signes Cliniques	admise en réanimation pour une altération de l'état de conscience, à l'examen clinique, la patiente était inconsciente (GCS 11), agitée, une pâleur cutanéomuqueuse. Fièvre à 38°C	hospitalisée en néphrologie pour insuffisance rénale aigue, à l'examen clinique la patiente était confuse Fièvre à 38°C	Céphalées intenses Dans un contexte fébrile (38,4°C)	Cancer des ovaires. A l'examen clinique la patiente présente des céphalées intenses Fièvre à 38,2°C
Paraclinique	anémie à 8,9 g/dL, thrombopénie à 4000/mm ³ , LDH à 467 UI/L, au frottis sanguin présence de schizocytes 8% ADAMTS13<10% Ac anti-ADAMTS13(+)	le bilan biologique a objectivé une anémie a 7,8 g/dL, une thrombopénie à 31 000/mm ³ , LDH : 1433UI/L, une activité ADAMTS13<10%, Ac anti-ADAMTS13(+),au frottis sanguin présence de schizocytes 9%	Une thrombopénie à 6000/mm ³ , l'anémie à 8g/dl, LDH à 3103UI/L, schizocytes à 7,5 % ADAMTS13<10% Ac anti-ADAMTS13(+)	thrombopénie à 5000/mm ³ ; Anémie à 6g/dl LDH: 594 U/l Au frottis sanguin présence de schizocytes à 10% ADAMTS13<10% Ac anti-ADAMTS13(+)
Traitement reçu	7EP tout les jours Puis 1jr/2 EP (pendant 2 semaines) +CTC	9EP tout les jours Puis 1jr/2 EP(pendant 10jours) +CTC	6EP tout les jours Puis 1jr/2 EP(pendant 16jours) +CTC +Rituximab	3EP tout les jours +CTC
Evolution	Réponse aux EP	Réponse aux EP	Réponse aux EP	Décès après la 3 ^{ème} séance d'EP suite aux complications chirurgicales (septicémie)

V-3/Discussion :

Ce travail analyse le traitement par les échanges plasmatiques de 4 patientes dont l'âge varie entre 27 et 47 ans, colligées sur une période de 1 an. Il s'agit du purpura thrombotique thrombocytopenique Dans Les 4 observations.

La fièvre était présente dans deux cas ; sur le plan paraclinique, toutes les patientes avaient une thrombopénie qui représente le premier signe biologique à apparaître, elle est d'origine périphérique associée à une anémie hémolytique mécanique, le caractère régénératif de l'anémie a été prouvé dans les quatre cas.

Le test de Coombs est revenu négatif dans tous les cas où il a été effectué confirmant l'origine non immunologique de cette anémie. Le caractère régénératif de l'anémie a été prouvé dans les quatre cas. L'activité de la protéine de clivage du facteur de Willebrand (ADAMTS13) était inférieure à 10 % chez les 4 patientes. Un anticorps anti-ADAMTS13 était détecté chez 1 des 4 patientes.

Dans notre série, les femmes ont bénéficié de 4 séances d'EP, avec utilisation du PFC comme produit de substitution associé à une corticothérapie et à une substitution en acide folique. Le Taux de plaquettes s'est normalisé après la 3ème séance.

Les séances d'échanges plasmatiques ont été réalisées de façon quotidienne jusqu'à normalisation et stabilisation des chiffres de plaquettes ($150\,000$ éléments/mm³) durant au moins 48 heures. En fait la réponse aux EP est variable reflétant probablement la variété des conditions responsables du PTT. Les corticoïdes ont été utilisés en premier dans le traitement de PTT.

Après échanges plasmatiques, glucocorticoïdes, et Rituximab en deuxième intention, le taux de survie était de 75 % (3 survivantes sur 4). Une patiente est décédée dans un contexte de maladie néoplasique.

Tableau IX : évolution après séances d'EP

N. patiente	Age	Evolution
1	42ans	Réponse rapide aux EP Pas de rechute
2	27ans	Réponse rapide aux EP Pas de rechute
3	34ans	Réponse aux EP Pas de rechute
4	47ans	Décédée

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 mise en place des cathéters centraux posés par les anesthésistes si les abords veineux périphériques sont de qualité insuffisante 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.

Le diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique doit être rapidement évoqué en raison de son caractère potentiellement fatal.

A la lumière des publications récentes, la stratégie thérapeutique pourrait évoluer vers un traitement immunosuppresseur associé. La caractérisation complète de cette protéase et sa purification pourraient être envisagées en vue du traitement du PTT aigu ou chronique.

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



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.

L'échange plasmatique, thérapie non dénuée de risque, ne doit être effectué que par des services rompus à la technique, dans des unités disposant d'une surveillance par monitoring, pour des indications reconnues.

Le PTT est une forme grave de microangiopathies thrombotiques (MAT) avec atteinte viscérale systémique dont la mortalité est élevée, il représente une urgence diagnostique et thérapeutique survenant surtout chez la femme au cours de la quatrième décennie et qui repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques en 1^{re} intention.

Le tableau clinico-biologique initial est généralement incomplet. Dans un contexte d'hémolyse et de thrombopénie, un taux faible ou indétectable de schizocytes, ou un test de coombs positif ne doit pas faire écarter le diagnostic de PTT, d'autant plus s'il existe une souffrance d'organe associée. La recherche répétée de schizocytes permettrait de diminuer le risque d'erreur diagnostique. La mesure de l'activité ADAMTS13 est nécessaire car les progrès récents dans le traitement spécifique du PTT incitent à traiter de manière précoce pour améliorer le pronostic global des patients.



RESUME :

Titre / les échanges plasmatiques et purpura thrombotique thrombocytopénique :Techniques et expérience du centre de transfusion de l'HMIMV

Auteur : Soufia SALAMA

Mots clés échanges plasmatiques-filtration-purpura thrombotique thrombocytopénique- séparation par centrifugation

Après un quart de siècle 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 et les différentes complications des échanges plasmatiques, ainsi que la mise en exergue de l'expérience du Centre de Transfusion Sanguine de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat(Les échanges ont été réalisés pour les cas de purpura thbombotique thrombocytopénique).

Des séances d'échanges plasmatiques ont été réalisées sur une période de 12mois allant de 2018 à 2019 chez 4 malades (4 femmes) âgés entre 27 et 47 ans. Les procédures ont été réalisées avec des séparateurs à flux discontinu souvent dans le service de réanimation ou dans les services disposant d'une surveillance par monitoring.

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

Title Plasma exchanges and thrombotic thrombocytopenic purpura: Techniques and experience from the blood center of the military training hospital mohammed V

Author Soufia SALAMA

Key words Plasma exchanges-Filtration-Thrombotic thrombocytopenic purpura-Separation by centrifugation

After a quarter century of use, plasma exchanges appear as a significant therapeutic for some serious diseases poorly controlled by conventional treatments. This technique is a subtraction of a plasma volume important to remove the body of the molecules responsible for diseases, including antibodies and return the elements of the blood. The plasma was extracted volume for volume replaced by liquid substitution variable according to the information or centers.

Our work has as objective to explain practical and theoretical modalities of this technique, contraindications and several complications of PE and the emphasis the experience of Blood Transfusion Center of the military hospital d'Instruction Mohammed V of Rabat (cases of thrombotic thrombotic purpura).

Plasma exchange sessions were conducted over a period of 12 months from 2018 to 2019 in 4 patients (4 women) aged between 27 and 47 years. The procedures were performed with separators flows often in discontinuously service resuscitation or services with a surveillance monitoring.

ملخص:

ألعنوان تبادل البلازما و فرفرية نقص الصفيحات : التقنيات وتجربة مركز الدم بالمستشفى العسكري

التعليمي محمد الخامس

من طرف: سوفيا سلامة

الكلمات الأساسية : تبادل البلازما- تصفية- فرفرية نقص الصفيحات - الفصل بالطرد المركزي

بعد ريع قرن من الاستعمالات، تظهر التبادلات المصورية تقدم كبير في علاج بعض الأمراض الخطيرة و التي هي سيئة

المراقبة بالعلاجات التقليدية

تستلزم هذه التقنية خصم حجم مهم من البلازما و ذلك من اجل استخلاص الجزيئات المسؤولة عن الأمراض بما فيها

الأجسام المضادة و إعادة باقي مكونات الدم

تعوض البلازما المأخوذة حجما بحجم بالمحاليل المعوضة ذات التكوين المتغير حسب الدواعي العلاجية أو المراكز، و

الهدف من هذا العمل هو التركيز على المبادئ و طرق التطبيق و دواعي الاستعمالات العلاجية و مضاعفات و أبعاد

التبادلات المصورية إضافة إلى التركيز على تجربة مركز التحاقتات الدموية بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

(. فرفرية نقص الصفيحات)

حصص علاجية مصورية أجريت على مدى فترة 12 شهراً، من 2018 إلى 2019 على 4 مرضى (نساء) تتراوح

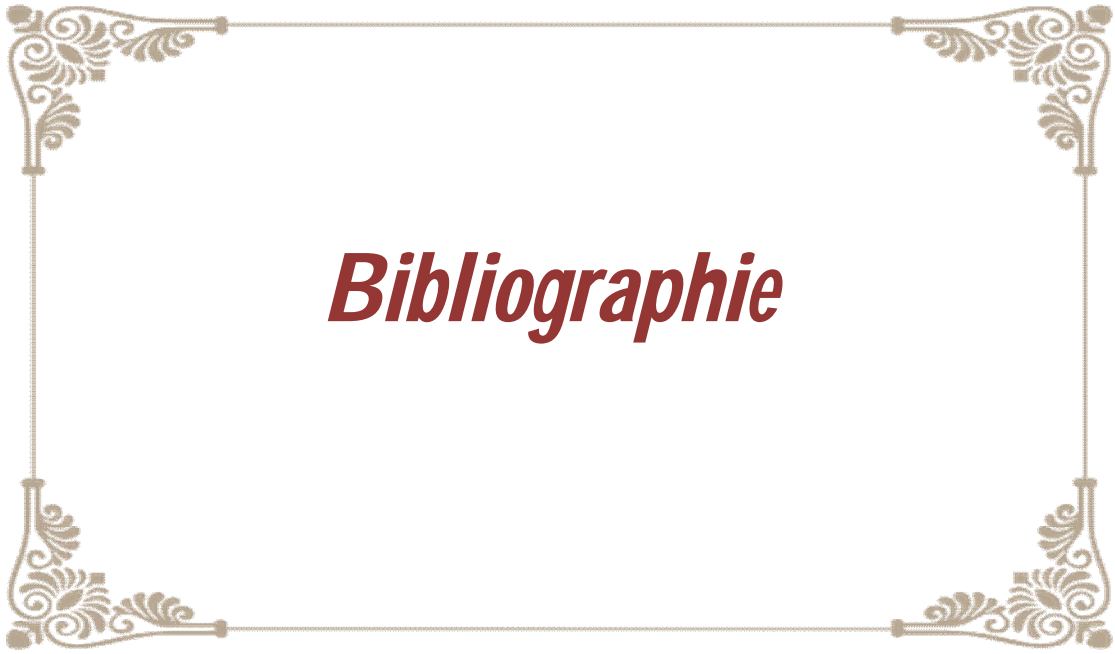
أعمارهن بين 27 و 47 عاما. يستعمل لهذه التقنية فاصل دَا جريان دائم في مركز خدمة الانعاش حيث يتوفرون على

. الخدمات مع المراقبة و الرصد، غالبية التبادلات المصورية التي قدمت للأمراض الدموية

لقد تطورت هذه التقنية العلاجية بسرعة في السنوات الأخيرة بفضل السيطرة الجيدة لمشاكل الدوران البراني و للفصل

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 و ندرة المضاعفات يشرح الطلب المتزايد على هذا العلاج.



Bibliographie

- [1] Korach J-M. Hémaphérese 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] D. Tagan, Broccard A. PLASMAPHERESE. Aide mémoire de transfusion. 2000; 24(5): 232-238
- [4]
- [5] GUILLEVIN. L, BUSSEL. A, HESHMATI. F. LES ECHANGES PLASMATIQUES. Groupe Français d'Etude des Vascularites. Conférence d'actualisation. 2002; p. 36-45.
- [6] Malchesky PS, Horiuchi T, Emura M, Nose Y. Blood detoxification by membrane plasma filtration. Int J Artif Organs. 1986; 9: 349-354.
- [7] Samtleben W, Randerson DH, Blumenstein M, Habersetzer R, Schmidt B, Gurland HJ. Membrane plasma exchange : principles and application techniques. J Clin Apheresis 1984; 2: 163-169
- [8] Bosch T, Schmidt B, Samtleben W, Gurland HJ. Effect of TMP-regulator on membrane permeability in clinical plasmapheresis [Abstract]. Ann Med Interne 1984 ; 135(suppl) : 135
- [9] CAVALIER J. Paramètres généraux de la technologie de filtration plasmatique sur membrane. Rev Fr Transfus Immuno-hématol. 1981; 24: 633-641

- [10] WOOD L, BOND R, JACOBS P. Comparison of filtration to continuous-flow centrifugation for plasma exchange. *J Clin Apheresis*. 1984; 2: 155-162
- [11] Schooneman F. From plasma exchange to plasma treatment. Current techniques and therapeutic modalities. *Ann Med Interne*. 1992; 143(suppl 1): 85-87
- [12]]- Bosch T. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs*. 1993; 17: 640-652.
- [13] Vulgaris-medicale : Échange plasmatique : physiologie. www.vulgris-medicale.qc.ca (Consulté le 2 octobre 2008).
- [14] B.Genetet, G. Andreu, JM. Bidet. Aide mémoire de transfusion. 1984 (ouvrage) p.287- 294
- [15] Médecine transfusionnelle : Les échanges plasmatiques 11/1998. www.hemato-unice.fr (consulté le 8 October 2008)
- [16] 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.
- [17] BUSSEL A, PILLIER C, SITTHY X, REVIRON J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques. Hémoperfusion In : *Echanges plasmatiques en réanimation*. Expansion Scientifique Française. Paris. 1981; pp 243-262

- [18] D.Bergvist. Dextran and hemostasis, a review. Acta.Chir.Scand. 1982; 148: 633-640
- [19] 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.
- [20] [20]- Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques. Ann Fr Anesth Reanim. 1992; 11: 534-539
- [21] Coffe C, Tantel Y, Couteret Y, Chalopin JM, Bussel A, Rifle G. Use of different 4 % albumin preparations: comparison of side effects observed during 1950 plasma exchanges [Abstract]. Ann Med Interne. 1984 ; 135(suppl) : 89
- [22] Essakalli M, Brick C, Atouf O. Produits sanguins labiles : caractéristiques et usage thérapeutique. Esperance médicale .1998 ; p 466-471
- [23] Guidet B, Staikowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Anstutz P- Efficacité et tolérance de l'Elboes R dans les échanges plasmatiques. Ann Fr Anesth réanim. 1992; 11 : 534-539.
- [24] Korach JM, Berger P. Giraud C, Le Perff-Desman C Chillet P. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. French Registry Cooperative Group. Intensive Care Medicine. Mai 1998; 24(5): 452-458.
- [25] Guidet B, Korach JM, Berger P, et le groupe coopérative français. Echanges plasmatiques en réanimation. Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar). Conférence d'actualisation. 1996 ; p. 533-542.

- [26] Guidet B, Jaudinot EO, Nivet C, Offenstadt G, Amstutz P. Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours d'un échange plasmatique. 6^{ème} congrès d'hémaphérese : 18-20 janvier 1994 PARIS. Ann..Med.Inter. 1994 ; 145 (suppl1) :024
- [27] 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
- [28] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA, and the Canadian Apheresis study group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng. J Med. 1991; 325: 393-397
- [29] Mousson C, Rifle G. Techniques et mécanismes d'action des épurations plasmatiques. Actualités en Réanimation et méd Urgence, SRLF. 1994 ; 191-203.
- [30] BAUDELOT J. Immuns complexes circulants et échange plasmatique. Ann Med Interne. 1982 ; 133 : 377-380
- [31] Bussel A, Pillier C, Sitthy X, Reviron J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques. Hémo perfusion In : Echanges plasmatiques en réanimation. Expansion Scientifique Française. Paris. 1981; pp 243-262
- [32] Clough JD, Calabrese LH. Theoretical aspects of immune complex removal by plasmapheresis. Plasma Ther 1981 ; 2: 73-79

- [33] Bussel A, Stitthy X , Reviron J. Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques- Revue française de transfusion et Immuno-hématologie. Tome XXV-n: 5 - 1982. 5563-5565
- [34] Branda RF, Moldow CF, Mc Cullough JJ, Jacob HS. Plasma exchange in the treatment of immune disease. Transfusion. 1975; 15: 570-576
- [35] Cregut R, Brossard Y. Theoretical model of epuration by plasma exchange. Application to anti-rh immunization. Revue fr. Transfus. immunohematol. 1980; 23: 353-371.
- [36] Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. N Engl J Med. 22 sept 1960;263:574-9.
- [37] Solomon A, Fahey JL. Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. Ann Intern Med. mai 1963;58:789-800.
- [38] Ballestri M, Ferrari F, Magistroni R, Mariano M, Ceccherelli GB, Milanti G, et al. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. Ann Dell'Istituto Super Sanità. 2007;43(2):171-5.
- [39] Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. Blood. 8 mars 2012;119(10):2205-8.
- [40] Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost. oct 2003;29(5):467-71.
- [41] Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. Mayo Clin Proc. sept 2010;85(9):824-33.

- [42] Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int.* juin 2008;73(11):1282-8.
- [43] Capra JD, Kunkel HG. Aggregation of gamma-G3 proteins: relevance to the hyperviscosity syndrome. *J Clin Invest.* mars 1970;49(3):610-21.
- [44] Pope RM, Mannik M, Gilliland BC, Teller DC. The hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis due to intermediate complexes formed by self-association of IgG rheumatoid factors. *Arthritis Rheum.* avr 1975;18(2):97-106.
- [45] Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med.* nov 1952;13(5):5679.
- [46] Rock GA (2000) Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 109:496–507
- [47] Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN (2004) Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hemato Educ Program* 407–23
- [48] Lämmle B, Kremer-Hovinga JA, Alberio L (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3:1663–75

- [49] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis*. juill 2013;28(3):145-284.
- [50] Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. mars 1997;41(3):298-306.
- [51] Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 23 avr 1992;326(17):1123-9.
- [52] Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 25 janv 1997;349(9047):225-30.
- [53] Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, shamcontrolled, cross-over study. *Brain J Neurol*. août 1996;119 (Pt 4):1055-66.
- [54] Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 20 févr 1986;314(8):461-5.

- [55] Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 21 nov 1991;325(21):1482-6.
- [56] Lefrère F. Therapeutic plasma exchange : methods and indications. *Hématologie* 2012; 18 (1):51-8.
- [57] Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 18 janv 2011;76(3):294-300.
- [58] B Guidet, JM Korach, P Berger et le Groupe Coopératif Français. Échanges plasmatiques en réanimation. *Conférences d'actualisation* 1996, p. 533-42.
- [59] Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax.* oct 1995;50(10):1080-6.
- [60] Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* déc 2010;68(6):797-805.
- [61] Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apheresis.* déc 2011;26(6):347-55.

- [62] Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. déc 2008;7(6):1007-10.
- [63] Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, Ide N, Hashizume S, Nomura M, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg Off Publ Jpn Assoc Thorac Surg Nihon Kyōbu Geka Gakkai Zasshi*. janv 2005;53(1):2-7.
- [64] Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Doubleblind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. sept 1989;39(9):1143-9.
- [65] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 8 janv 2002;58(1):143-6.
- [66] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. déc 1999;46(6):878-86.
- [67] Bonnan M, Brasme H, Diaby MM, Vlaicu M, Le Guern V, Zuber M. [Severe bouts of neuromyelitis optica: dramatic improvement after plasma exchanges]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2009;165(5):479-81.

- [68] Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2009;9(5):1099-107.
- [69] White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation.* 15 sept 2004;78(5):772-4.
- [70] Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. *Hum Immunol.* avr 2005;66(4):350-8.
- [71] Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2006;6(2):346-51.
- [72] Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 28 juill 2011;365(4):318-26.
- [73] Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, et al. ABOincompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation.* 15 avr 2003;75(7):971-7.

- [74] Higgins RM, Bevan DJ, Carey BS, Lea CK, Fallon M, Bühler R, et al. Prevention of hyperacute rejection by removal of antibodies to HLA immediately before renal transplantation. *Lancet*. 2 nov 1996;348(9036):1208-11.
- [75] Winters JL, Gloor JM, Pineda AA, Stegall MD, Moore SB. Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation. *J Clin Apheresis*. 2004;19(2):79-85.
- [76] Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet*. 3 avr 1976;1(7962):711-5.
- [77] Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 5 juin 2001;134(11):1033-42.
- [78] Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. déc 2003;42(6):1149-53.
- [79] Glöckner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, Backes E, Bambauer R, Boesken WH, et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol*. janv 1988;29(1):1-8.

- [80] Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 1992;20(3):261-9.
- [81] Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* oct 1991;40(4):757-63.
- [82] Rifle G, Dechelette E. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res.* 1990;337:263-7.
- [83] Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. [Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. oct 2012;41(10):996-1003.
- [84] Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 2007;18(7):2180-8.
- [85] Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* avr 2011;57(4):566-74.

- [86] PNDS – ALD 21 – Vascularites nécrosantes systémiques HAS/Service des affections de longue durée et accords conventionnels/ Novembre 2007.
- [87] Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. août 2005;33(1):11-7.
- [88] Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 21 mai 1992;326(21):1373-9.
- [89] Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65.
- [90] Tsai HM (2003) Deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388–96
- [91] Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, et al. [Catastrophic antiphospholipid syndrome]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. avr 2012;33(4):194-9.
- [92]
- [93] Guillevin. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle *Réanimation* 2002 ; 11 : 359-65.
- [94] Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif*. 2012;33(1-3):190-8.

- [95] Tsai HM, Li A, Rock G (2001) Inhibitors of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab* 47:387–92.
- [96] Chérin P, Herson S. [Immunoglobulins or plasma exchange? New treatment methods in polymyositis and dermatomyositis: plasma exchange and intravenous immunoglobulins]. *Ann Médecine Interne*. 1993;144(8):521-5.
- [97] Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al (2003) Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 101:3241–3
- [98] George JN (2006) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354:1927–35
- [99] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications, juin 2012. http://www.hassante.fr/2012/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf. 23. ANSM – Septembre 2014. Onzième rapport des données nationales d’hémovigilance.
- [100] Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der Werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol*. déc 1996;28(7):1696-704.

- [101] Bohl S, Kassner U, Eckardt R, Utz W, Mueller-Nordhorn J, Busjahn A, et al. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* avr 2009;13(2):129-37.
- [102] Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* juin 2003;7(3):341-4.
- [103] Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K, et al. Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology.* mars 1993;44(3):222-7.
- [104] Bosch T. Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI apheresis: technique and effects. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher.* août 2001;5(4):239-43.
- [105] Dairou F, Rottembourg J, Truffert J, Assogba U, Bruckert E, de Gennes JL, et al. Plasma exchange treatment for severe familial hypercholesterolemia: a comparison of two different techniques. *Beitr Zur Infusionstherapie Contrib Infus Ther.* 1988;23:152-9.
- [106] Ewald N, Kloer H-U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* juin 2012;7:31-5.
- [107] Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG, Reckless JP, de Silva SR, Galton DJ. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet.* 24 juin 1978;1(8078):1368.

- [108] Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher*. août 1999;3(3):227-33.
- [109] Yeh J-H, Lee M-F, Chiu H-C. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serumlipid clearance rates for the plasma-exchange and double-filtration variants. *J Clin Apheresis*. 2003;18(1):32-6.
- [110] Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, Paniagua MJ, Piñón P, GonzálezCuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2005;5(10):2560-4.
- [111] Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, Hummel M, Loebe M, Weng YG, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mars 2001;20(3):316-21.
- [112] Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2730-5.
- [113] Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS One*. 2010;5(4):e10208.

- [114] Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P, the French Registry Study Group. Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med.* 2002; 24:452-458.
- [115] BROSSARD Y, AUFEUVRE JP. Accidents graves des échanges plasmatiques. Propositions d'attitudes à adopter en vue de leur prévention. *Rev Fr Transfus Immunohematol.* 1981 ; 24 : 701-708
- [116] HUESTIS DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet.* 1983; 1: 1043
- [117] BRECHER ME, OWEN HG, COLLINS ML. Apheresis and ACE inhibitors. *Transfusion.* 1993 ; 33 : 963-964
- [118] 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
- [119] . Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):104-11.
- [120] Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion (Paris).* févr 2008;48(2):349-57.

- [121] Soucemarianadin M, Benhamou Y, Delmas Y, Pichereau C, Maury E, Pène F, et al. Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Eur J Haematol.* 26 nov 2015;
- [122] Gutterman LA, Stevenson TD. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine. *JAMA.* 12 mars 1982;247(10):1433-6.
- [123] Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, Gugliotta L, Vianelli N, Tacconi F, et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. *Eur J Haematol.* avr 1994;52(4):222-6.
- [124] Welborn JL, Emrick P, Acevedo M. Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. *Am J Hematol.* sept 1990;35(1):18-21.
- [125] Rock GA (2000) Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 109:496–507
- [126] Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg J Can Chir.* oct 2010;53(5):349-55.
- [127] Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN (2004) Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hemato Educ Program* 407–23

- [128] Chemnitz J, Draube A, Scheid C, Staib P, Schulz A, Diehl V, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* oct 2002;71(2):105-8.
- [129] Zheng X, Pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE, Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med.* 21 janv 2003;138(2):105-8.
- [130] Kierdorf H, Maurin N, Heintz B. Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 15 juin 1993;118(12):987-8.
- [131] Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol.* nov 2007;139(3):486-93.
- [132] Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, Tsan MF, Lansing L, Chikkappa G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol.* janv 1998;57(1):57-61.
- [133] Lämmle B, Kremer-Hovinga JA, Alberio L (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3:1663–75
- [134] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al (1982) Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432–5

- [135] Furlan M (2003) Deficient activity of von Willebrand factor cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 1:243–55
- [136] Tsai HM (2003) Deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388–96
- [137] . Tsai HM, Li A, Rock G (2001) Inhibitors of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Lab* 47:387–92.
- [138] Studt JD, Kremer Hovinga JA, Alberio L (2003) Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. *Swiss Med Wkly* 133:325–32
- [139] Scheifflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al (2003) Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 101:3241–3
- [140] George JN (2006) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354:1927–35
- [141] . Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med.* nov 1952;13(5):5679.

- [142] Dong J, Moake JL, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood*. 1 déc 2002;100(12):4033-9.
- [143] Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2 déc 1982;307(23):1432-5.
- [144] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 26 nov 1998;339(22):1578-84.
- [145] Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet*. 3 avr 1976;1(7962):711-5.
- [146] Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 15 sept 2001;98(6):1662-6.
- [147] Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood*. 15 sept 2001;98(6):1654-61.

- [148] Hulstein JJJ, de Groot PG, Silence K, Veyradier A, Fijnheer R, Lenting PJ. A novel nanobody that detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMTS13 deficiency and von Willebrand disease type 2B. *Blood*. 1 nov 2005;106(9):3035-42.
- [149] Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Ahn YS. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br J Haematol*. janv 2001;112(1):81-90.
- [150] Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Cheng P, Ahn ER, et al. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. *J Thromb Haemost JTH*. juin 2005;3(6):1301-8.
- [151] Motto DG, Chauhan AK, Zhu G, Homeister J, Lamb CB, Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADAMTS13- deficient mice. *J Clin Invest*. oct 2005;115(10):2752-61.
- [152] . Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. mai 1991;151(5):933-8.
- [153] . Lefrère F. Therapeutic plasma exchange : methods and indications. *Hématologie* 2012; 18 (1):51-8.

- [154] Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 15 avr 2006;107(8):3161-6.
- [155] Desch K, Motto D. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2007;18(9):2457-60.
- [156] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications, juin 2012. http://www.hassante.fr/2012/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf.
23. ANSM – Septembre 2014. Onzième rapport des données nationales d'hémovigilance.
- [157] Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong J. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 1 juill 2004;104(1):100-6.
- [158] Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. mars 1997;41(3):298-306.
- [159] Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 23 avr 1992;326(17):1123-9.

- [160] Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 25 janv 1997;349(9047):225-30.
- [161] Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 20 févr 1986;314(8):461-5.
- [162] Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 21 nov 1991;325(21):1482-6.
- [163] . Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 18 janv 2011;76(3):294-300.
- [164] B Guidet, JM Korach, P Berger et le Groupe Coopératif Français. Échanges plasmatiques en réanimation. *Conférences d'actualisation* 1996, p. 533-42.
- [165] Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax*. oct 1995;50(10):1080-6.

- [166] Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* déc 2010;68(6):797-805.
- [167] . Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apheresis.* déc 2011;26(6):347-55.
- [168] Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Doubleblind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology.* sept 1989;39(9):1143-9.
- [169] Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, et al. Purpura thrombotique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris). Hématologie* 2005;2:
- [170] **DR Terrell LA Williams SK Vesely** *The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : All patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. J Thromb Haemost* 2005 (3)
- [171] **M Mansouri Taleghani AS von Krogh Y Fujimura** *Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. Hamostaseologie* 2013 (33)
- [172] Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique ou syndrome de Moschowitz: actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2000;21:777–84.

- [173] Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589–600.
- [174] Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992;80: 1890–5.
- [175] Retornaz F, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique physiopathologie et traitement. *Réanimation* 2002;11:330–40.
- [176] Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:834– 9.
- [177] Ruggenenti P, Remuzzi G. Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 1998;11:300–10.
- [178] Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(1):66–74.
- [179] Patschan D, Witzke O, Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006 Jun;21(6):1549–54.

- [180] Chaturvedi S, Carcioppolo D, Zhang L, McCrae KR. Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Am J Hematol*. 2013 Apr 20;
- [181] [Courtois F, Coffe C, Coppo P, Korach JM, Tremisi JP, Bussel A, et al. Plasma exchanges and replacement fluids for adult thrombotic microangiopathy. Synopsis of the Round table held on May 3, 2001. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:416–8.
- [182] Remuzzi G, Ruggenti P. Plasma manipulation in hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Med Interne (Paris)* 1992;143:19–26.
- [183] Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic Purpura. *Br J Hematol* 2000;109:496–507
- [184] Retornaz F, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique physiopathologie et traitement. *Réanimation* 2002;11:330–40.
- [185] Échanges plasmatiques en réanimation. In: Sfar, editor. Conférences d'actualisation. 39e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 1996. p. 533–42.
- [186] Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398–403.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 33

سنة : 2020

تبادل البلازما وفرقية نقص الصفائح التقنيات وتجربة مركز الدم في المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة سونيا سلامة

المزودة في 09 دجنبر 1990 بالناظور

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تبادل البلازما؛ تصفية؛ فرقية نقص الصفائح؛
الفصل بالطرد المركزي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد سعد مراني أستاذ في علم الفيروسات
مشرف	السيد عبد القادر بلمكي أستاذ في علم الدم
عضو	السيد مصطفى بنصغير أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد ياسر سبيطي أستاذ في طب الأورام
عضو	السيد طارق دندان أستاذ في الإنعاش الطبي
عضو مشارك	السيد جواد رشدي أستاذ مساعد في علم الدم