

les échanges Plasmatiques

Principe d'action, aspects techniques et modalités de prescription



18ème Réunion Annuelle du Club des Jeunes Néphrologues

Plan

- Histoire & Définition
- Principes généraux, rationnel & mécanisme d'action
- Techniques & Paramètres de l'échange plasmatique
- Solutions de substitution
- Complications & Effets indésirables

- Indications

Histoire

Saignée comme moyen thérapeutique depuis l'antiquité



Le papyrus Ebers



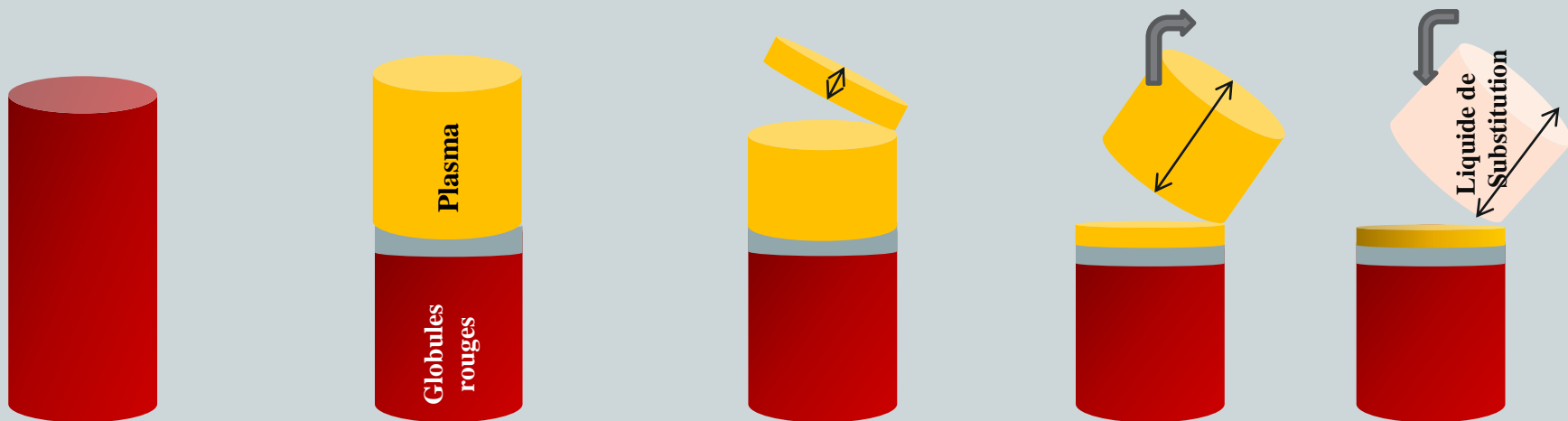
- **L' ancienne croyance médicale:** Ablation du sang d'un patient peut aussi mener à l'élimination de sa maladie, Théorie des humeurs (HIPPOCRATE)
- **1914: Dr Abel,** Aphérese du mot grec Aphaeresis dont le sens initial philosophique (faire abstraction, soustraire) a été détourné par Abel JJ, pour décrire l'élimination expérimentale du plasma chez le chien.
- **1956: Dr Edwin Cohn: Premier séparateur de cellules.** Biochimiste d'Harvard: Méthode pour la purification d'Albumine issue de plasma humain.
- **1960: Première application thérapeutique: Maladie de Waldenstrom.** Coopération conjointe Dr Emil Freireich et George Judson, ingénieur d'IBM® dont le fils est traité pour LMC
- **1976: Publication par Lockwood de la première série d'échanges plasmatique dans le syndrome de Goodpasture,** montrant la diminution significative des anticorps lors d'échanges de grand volume.
- **1976:**

Principes généraux et rationnel des échanges plasmatiques

Définitions

- **Echange plasmatique thérapeutique (EPT):** procédure durant laquelle le sang du patient est « filtré » par une machine pour séparer le plasma des autres composants du sang. Le **plasma** est **retiré et remplacé** par un soluté de substitution (albumine, plasma, ou combinaison)
- **Plasmaphérèse:** procédure durant laquelle le sang du patient ou du donneur est « filtré » par une machine pour séparer le plasma des autres composants du sang. Le **plasma n'est pas remplacé** (<15% du volume total de plasma).

Terminologie souvent utilisées de manière interchangeable dans la littérature

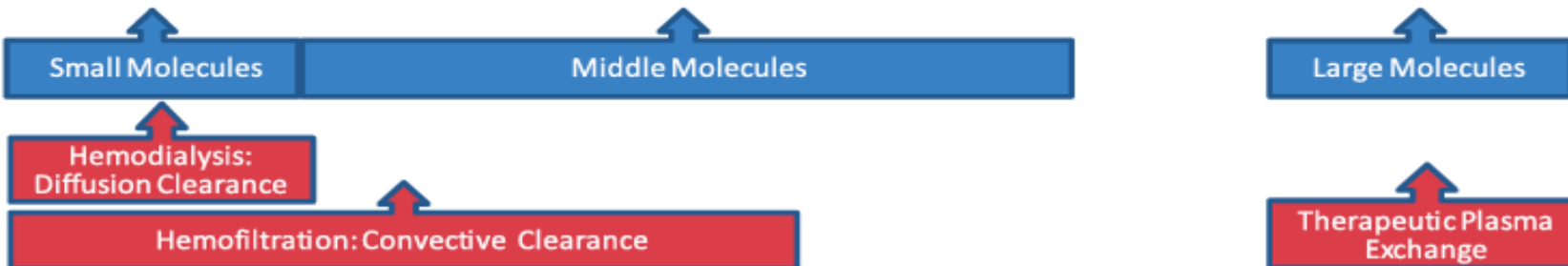


Moécules cibles idéales des EPT

Ideal Target Molecule Characteristic

Identified etiologic agent or toxic substance
 High molecular mass ($\geq 15,000$ D)
 Slow rate of formation
 Low turnover
 Low volume of distribution

BUN	Creatinine	VitB12	$\beta 2$ -microglobulin	K	Light Chain λ	Light Chain κ	Albumin	IgG	IgM
0.06	0.113	1.355	11.8	25	50	66	66	160	950



Intérêt thérapeutique des EPT

Utilisés initialement pour traiter les hyperviscosités des macroglobulinémies De Waldenström

Élimination de médiateurs circulants impliqués dans la physiopathologie des maladies :

- Allo-anticorps (transfusion)
- Auto-anticorps (ANCA)
- Complexes immuns Ag/Ac (PAN-VHB)
- Protéines plasmatiques en excès (hyperviscosité)
- Hypercholestérolémie majeure
- Déchets métaboliques en excès
- Poisons ou médicaments liés au plasmatiques

Disease	ASFA category	Recommendation grade
Amyloidosis, systemic	IV	1C
Aplastic anaemia	III	2C
Autoimmune haemolytic anaemia		
Warm autoimmune haemolytic anaemia	III	2C
Cold agglutinin disease	II	2C
Coagulation factor inhibitors		
Alloantibody	IV	2C
Autoantibody	III	2C
Cryoglobulinaemia	I	2A
Haematopoietic stem cell transplantation, ABO incompatible		
Major, bone marrow	II	1B
Major peripheral blood stem cells	II	1B
Haemolytic uraemic syndrome, atypical		
Complement gene mutations	II	1B
Factor H antibodies	I	2B
Membrane cofactor protein mutations	IV	2C
Haemolytic uraemic syndrome, infection associated		
Shiga toxin associated	IV	1C
<i>S. pneumoniae</i> associated	III	2C
Heparin induced thrombocytopenia		
Pre-cardiopulmonary bypass	III	2C
Thrombosis	III	2C
Hyperviscosity in monoclonal paraproteinaemia		
Symptomatic	I	1B
Prophylaxis prior to rituximab	I	1C
Immune thrombocytopenia	IV	2C
Myeloma cast nephropathy	II	2B
POEMS syndrome	IV	1C
Post transfusion purpura	III	2C
Pure red cell aplasia	III	2C
Thrombotic microangiopathy, drug associated		
Ticlopidine	I	1B
Clopidogrel	III	2B
Ciclosporin	III	2C
Tacrolimus	III	2C
Gemcitabine	IV	2C
Quinine	IV	2C
Thrombotic microangiopathy, haematopoietic stem cell transplant associated	III	2C
Thrombotic thrombocytopenic purpura	I	1A

Mécanismes d'action et effet immunomodulateur des EPT

Élimination des anticorps pathogènes au cours des EPT

Maladies auto-immunes	Auto-anticorps dirigés contre	Refs
Purpura thrombotique thrombocytopénique	ADAMTS13 (protéase du facteur von Willebrand)	1,2
Myasthénie classique	Récepteur de l'acétylcholine	3
Myasthénie avec anti-MuSK	Muscle-specific kinase	3
Syndrome de Guillain-Barré (1) Miller–Fisher (2) Autres variants	Gangliosides neuronaux (1) GQ1b (2) (2) GM1, GM1b, GD1a, GalNAcGd1a, GD1b, Gd3	4,5
Neuromyéélite optique	Aquaporine 4	6,7
Stiff-person syndrome	Glutamic acid decarboxylase (GAD65)	8
Maladie avec anti-MBG	Chaîne alpha-3 du collagène de type IV	9
Vascularites associées aux ANCA	Myéloperoxydase, protéinase 3	10,11
Cardiomyopathie dilatée	Récepteurs beta-1 et myosine	12

1. Furlan M, et al. *N Engl J Med*. 1998;339:1578–1584; 2. George J, et al. *Semin Hematol*. 2004;41:60–67; 3. Sanders D, et al. *Neurology*. 2003;60:1978–1980; 4. Kaida K, et al. *Glycobiology*. 2009;19:676–692; 5. Koga M & Yuki N. *Neurology*. 2007;69:1727–1728; 6. Wingerchuk D, et al. *Lancet Neurol*. 2007;6:805–815; 7. Wingerchuk D. *Neurologist*. 2007;13:2–11; 8. Holmoy T & Geis C. *J Neuroimmunol*. 2011;231:55–60; 9. Kaplan A. *Ther Apher*. 1999;3(1):25–30; 10. Kain R, et al. *Nat Med*. 2008;14:1088–1096; 11. Jayne D, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180–2188; 12. Felix S, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:646–652.

Immunomodulation extracorporelle

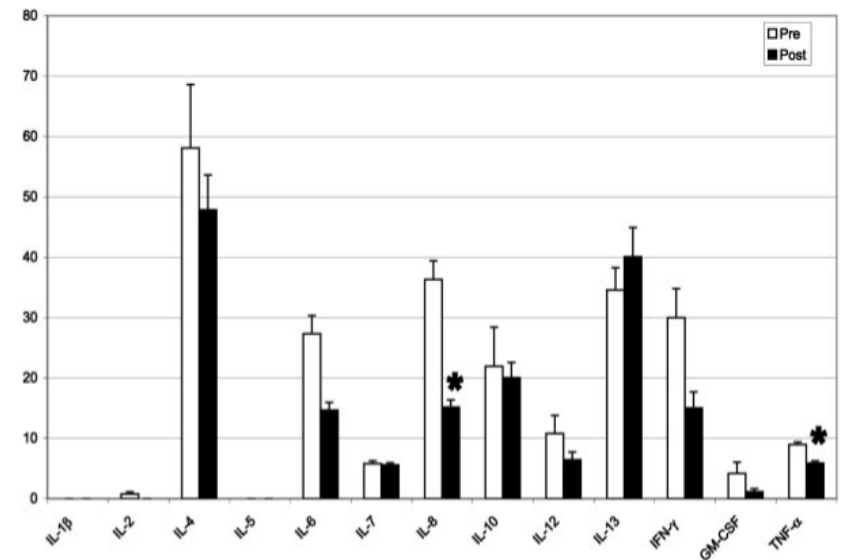
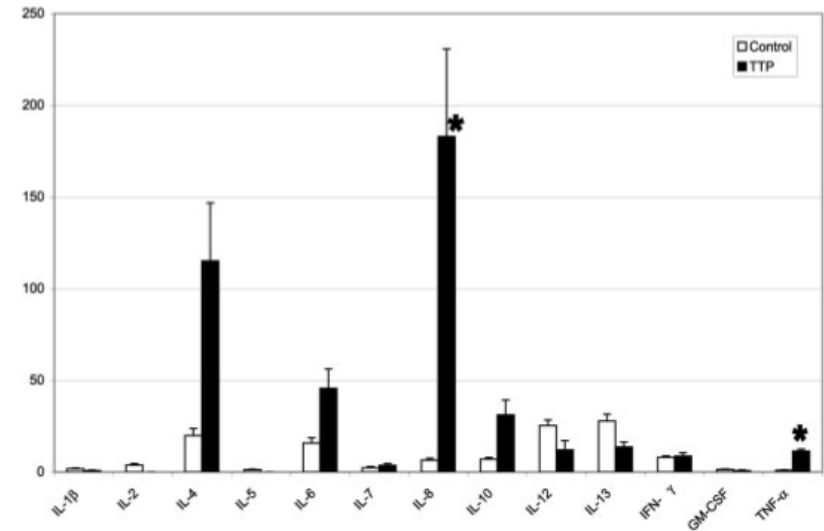
Les EPT sont la principale forme d'immunomodulation extracorporelle (> photochimiothérapie extracorporelle)

Les mécanismes impliqués dans cette immunomodulation sont multiples :

- Élimination des anticorps pathogènes et complexes immunes**
- Déblocage du système réticulo-endothélial**
- Modification de la structure des complexes immuns en modifiant le ratio Ag/Ac**
- Modulation de la solubilité des complexes immuns par l'activation du complément**
- Modification de sous-populations lymphocytaires**

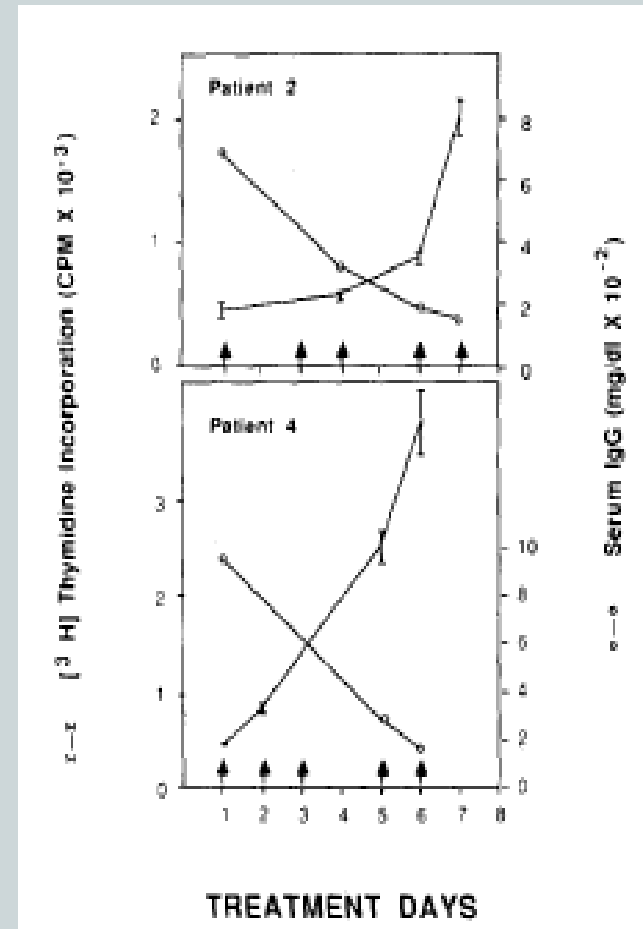
Diminution des cytokines inflammatoires

- Taux sériques de 13 cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , GM-CSF, and TNF- α) mesurés chez 5 patients avec PTT après 4 à 6 EPT, et chez 9 sujets sains (contrôles)
- Taux sériques avant traitement plus élevés au cours du PTT: IL-8 (183 vs 6.5 pg/mL) et TNF- α (11.4 vs 0.9 pg/mL)
- Diminution significative des taux d'IL-8 et TNF- α après EPT (+ corticoïdes chez 4/5)



Sensibilisation des PBMCs et plasmocytes aux immunosuppresseurs

- Elimination des Ig induisant l'élimination des rétrocontrôles négatifs sur les plasmocytes (cause d'un effet rebond ?)
- Hypothèse d'une prolifération accrue des lymphocytes B et plasmocytes après EPT → sensibilité accrue aux chimiothérapies
- Test d'incorporation de ^3H montrant une prolifération accrue des PBMCs sous EPT
- Augmentation spontanée in vitro de la production d'IgG et IgM et de la prolifération lymphocytaire après EPT au cours de la SEP



Dau PC. J Neuroimmunol. 1990 Nov;30(1):15-21

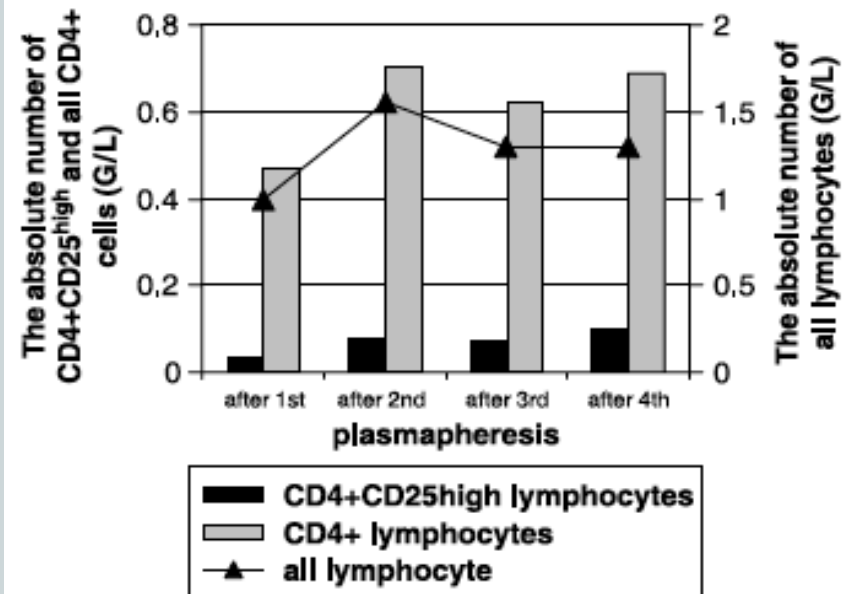
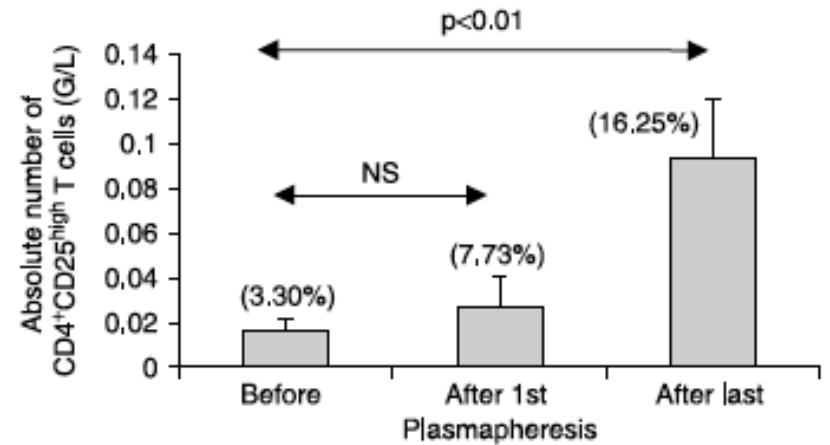
Dau PC. J Neuroimmunol. 1995 Nov;62(2):197-200

Restauration des fonctions suppressives

- **Altération des fonctions suppressives des lymphocytes T chez les patients atteints de PDIC en rechute ou progression (= fonctions régulatrices)**
- **20 patients avec PDIC traités par:**
 - EPT (6 séances en 2 semaines, n=6)
 - ou Prednisone (sur 6 mois, n=14)
- **Fonctions suppressives des lymphocytes T significativement augmentées après traitement chez tous les patients (pré 20.1% vs. post 39.3%)**

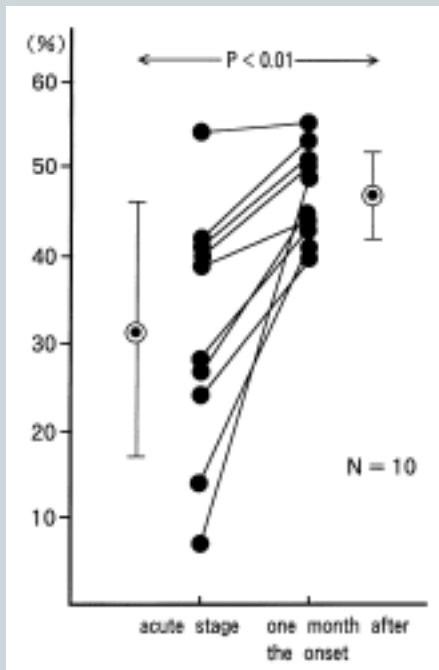
Restauration des fonctions régulatrices

- Etude des LT régulateurs $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+$ au cours du lupus
- 5 patients résistants traités par EPT
- Augmentation après EPT des LT régulateurs $CD4^+CD25^{high}FoxP3^+$ associée à la baisse du SLEDAI

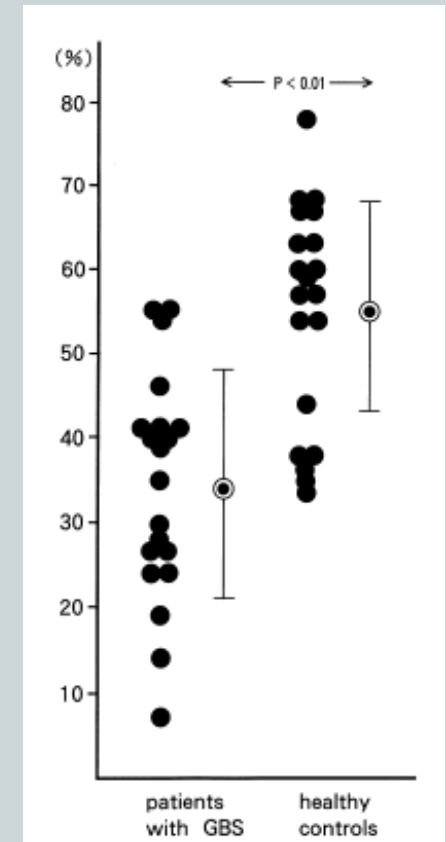


Restauration des fonctions NK

- Cellules Natural Killer (NK) impliquées dans la défense anti-infectieuse
- 10 patients atteints de SGB traités par EPT
- Fonction NK évaluée par test de cytotoxicité au chrome 51 (% de cytotoxicité)
- Diminution des fonctions NK au cours du SGB



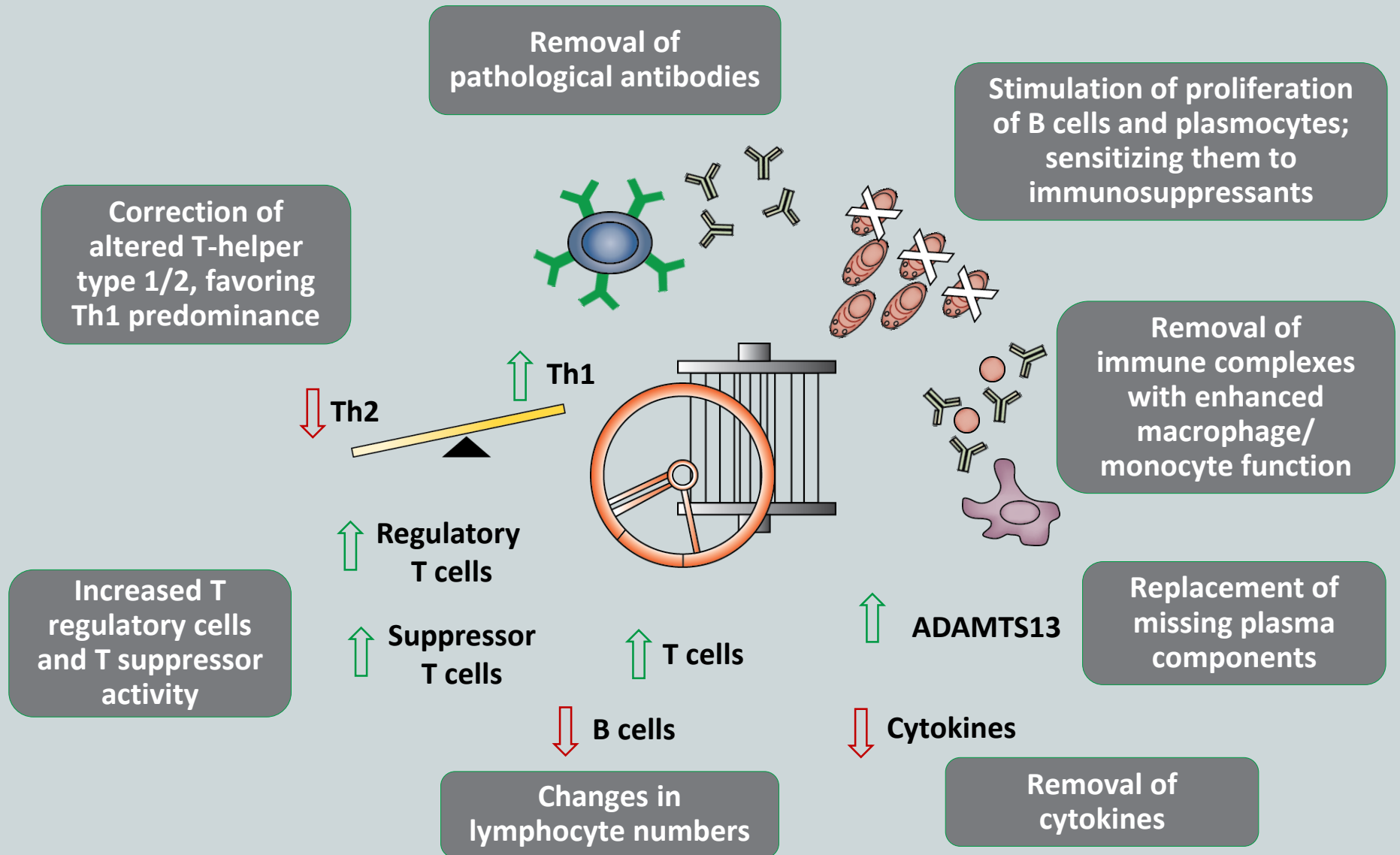
- Restauration des fonctions NK 1 mois après les EPT
- Rôle des cellules NK au cours du SGB reste à définir



Modification du ratio Th1/Th2

- **Profil Th2 favorisant la réponse humorale**
- **Lupus systémique**
 - Etude du ratio Th1/Th2 chez 8 patients lupiques résistants traités par EPT
 - Mesure de l'IL-4, IL-10 et IFN- γ par FACS et ELISA avant et après EPT
 - Avant EPT: altération du ratio Th1/Th2 chez les patients lupiques avec prédominance Th2 au sein des PBMCs et dans le sérum
 - Après EPT: augmentation des cellules IFN- γ + et disparition de la prédominance Th2
- **Miller-Fisher**
 - Altération du ratio Th1/Th2 avec prédominance Th2
 - Sous traitement par EPT: shift d'une prédominance Th2 vers une prédominance Th1

Mécanismes d'action des EPT

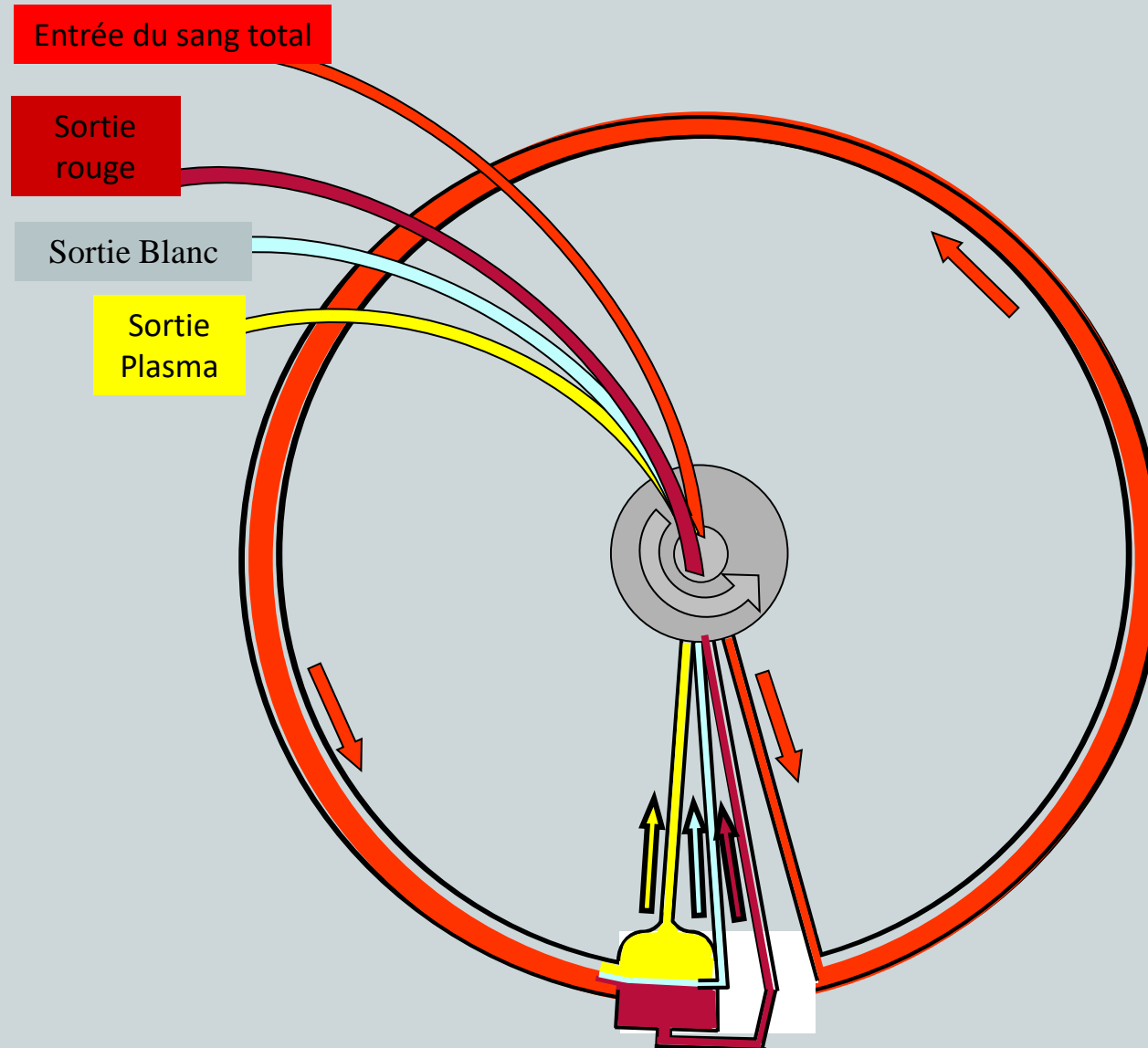


EP: Différentes techniques d'aphérèse

Séparateurs par centrifugation / Filtration



Séparation par centrifugation



Séparation par filtration

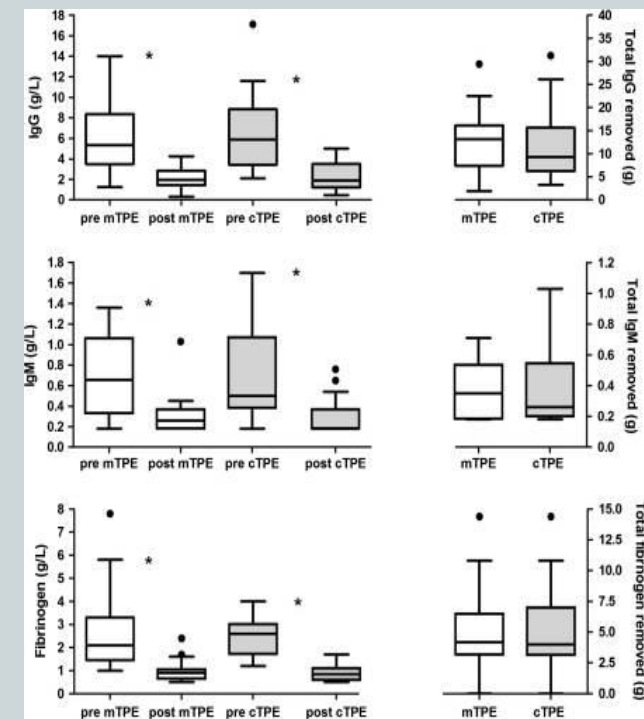
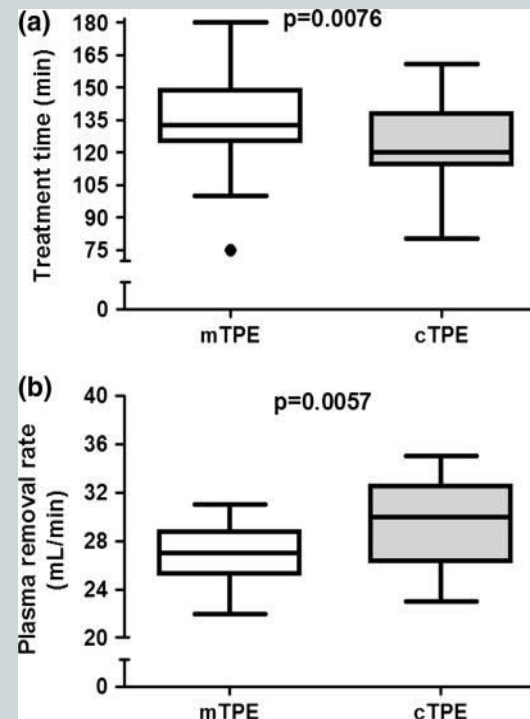


EP: Technique centrifugation & Filtration

Les deux principales techniques utilisées pour la séparation des constituants sanguins sont la centrifugation (à flux intermittent ou continu) et la filtration sur membrane.

Table 2. Operational contrasts between centrifuge and membrane apheresis procedures

Characteristic	Centrifuge Therapeutic Plasma Exchange	Membrane Therapeutic Plasma Exchange
Mechanism	Centrifugal force	Capillary membrane filter
Blood flow (ml/min)	10-150	150
Plasma extraction (%)	80	30
Plasma removal (ml/min)	Variable	30
Anticoagulation	Citrate	Heparin
Separation	Specific gravity	Size
Blood volume in circuit (ml)	Approximately 180	125
Molecular weight cutoff (D)	N/A	3 million
Sterilization	γ Irradiation or ethylene oxide	Ethylene oxide
Fluid replacement	Albumin, fresh frozen plasma	Albumin, fresh frozen plasma



Conclusions: Centrifuge based TPE allow a higher plasma exchange rate as compared to mTPE without adverse effects on treatment quality and tolerability. Detailed economical analysis including device cost, disposables and nursing time have to show whether this translates into a significant economical advantage.

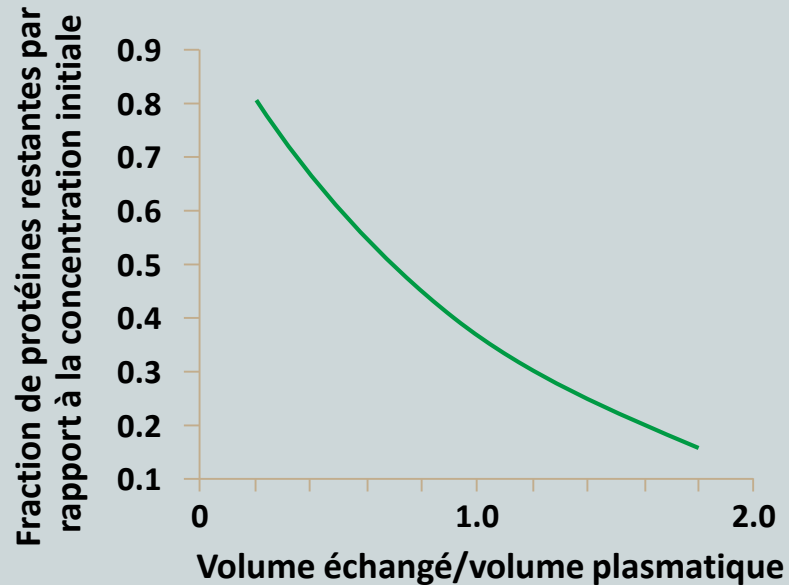
EP: Prescription rationnelle

Dépend de la Taille, le poids et l'hématocrite du patient

Formule utilisée pour estimer le volume plasmatique chez un adulte:

$$V P = (100 - Hte) \times 0,7 \times Poids.$$

Exple: patient de Pd:60 Kg, Ht: 45% = 2772 ml - 3465 ml

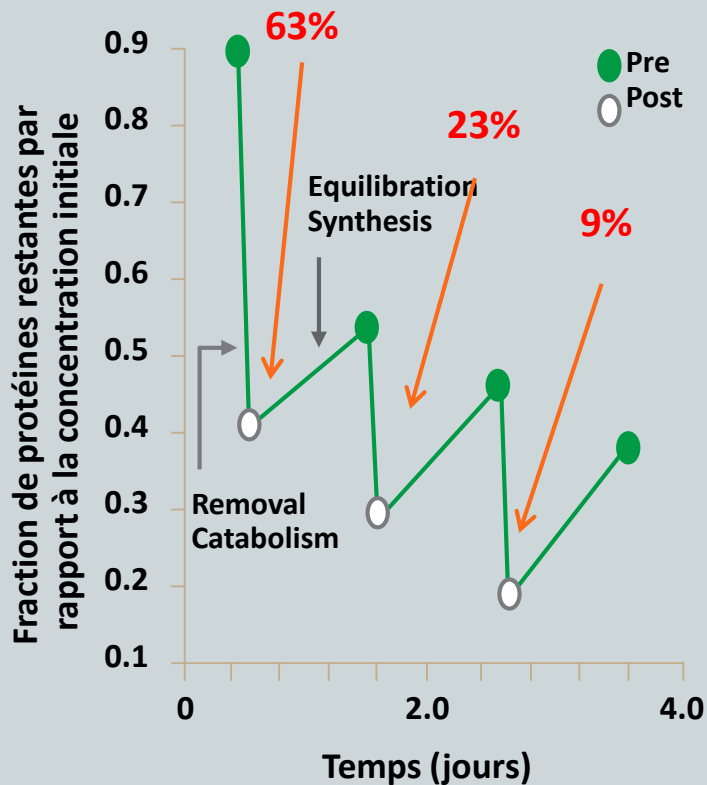


Plasma Volume Exchange	Percent Removed
0	100%
0.5	39.3%
1.0	63.2%
1.5	77.7%
2.0	86.5%
2.5	91.8%
3.0	95.0%

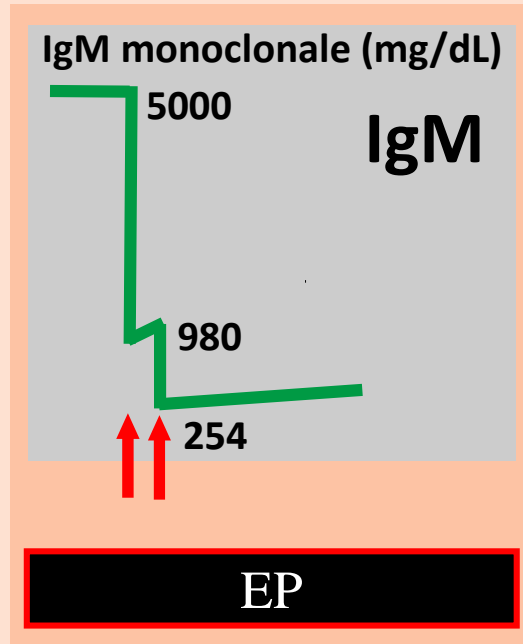
Relation théorique entre le ratio (volume plasmatique échangé/volume plasmatique du patient) et le % de diminution de la concentration de protéines plasmatiques cibles*

EP: Prescription rationnelle

Cinétique de l'élimination des Immunoglobulines

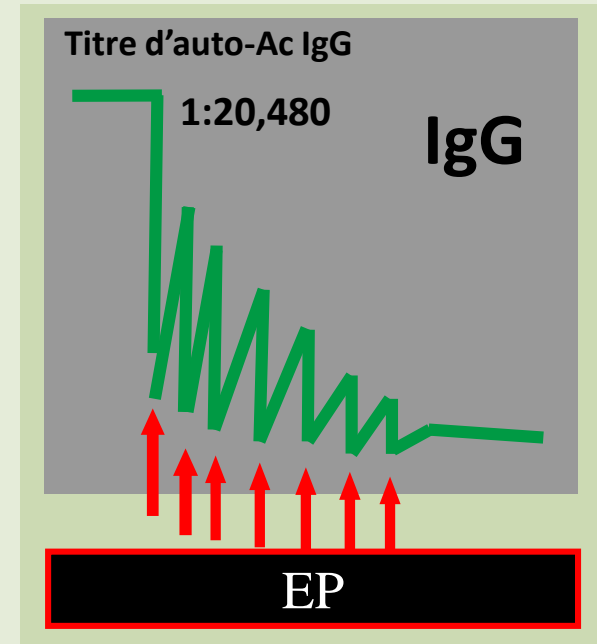


Elimination des IgM



IgM de grande taille (970 kDa)
90% des IgM sont intra-vasculaires

Elimination des IgG



IgG de plus petite taille (146 kDa)
Majorité des anticorps pathogènes
25–30% sont intra-vasculaires

- Poids moléculaire élevée ($\geq 15\ 000$ D)
- Faible volume de distribution
- Demi vie longue

- **PM: Facteur clé pour l'élimination d'une molécule**
- **Vd: Permet de déterminer le nombre et la fréquence des séances**

Perturbations induites par les EPT

Après un seul EPT avec de l'albumine 4-5%
comme liquide de substitution

Constituant	% baisse par rapport à pré-EPT	% récupération 48h après EPT
Facteurs de coagulation	25–30	80–100
Fibrinogène	63	65
Immunoglobulines	63	45
Para-protéines	30–60	Variable
Enzymes hépatiques	55–60	100
Bilirubine	45	100
Fraction C3	63	65–100
Plaquettes	<1 à 25–30	75–100

EP: Accès vasculaires

- **Débit constant et de bonne qualité (surtout pour la filtration)**
- **La voie veineuse périphérique est privilégiée** car elle est associée à moins d'infections, de complications thrombotiques ou d'hémorragies (des aiguilles à fistules 16 G et des mini-cathéters de retour veineux (18 – 22 G)
- **Voie centrale de recours:** un cathéter veineux central à double lumière la par veine jugulaire interne, sous-clavière ou fémorale
- **Shunts et fistules artério-veineuses peu utilisés, traitements au long cours**

EP: Anticoagulation

- **ACD-A (Citrates) pour EP par centrifugation**
- **Héparine seule ou associée à l'ACD-A pour EP par Filtration**

Le recours à une voie centrale est un facteur de risque important pour les événements indésirables associés à l'aphérèse

EP: Solution de substitution

- 1 à 1,5 masse plasmatique sont éliminés à chaque traitement, le remplacement du volume intravasculaire est nécessaire.
- Pré-charge cardiaque optimale & maintien d'un volume intravasculaire suffisant tout au long de la procédure sont les déterminants essentiels à une stabilité hémodynamique et au bon déroulement de l'EP

EP: La solution de substitution idéale

- Permet de maintenir une volémie efficace.
- Un pouvoir de remplissage immédiat, pouvoir oncotiques permettant une expansion volémique.
- Une demi-vie intra vasculaire assez longue pour maintenir le patient dans un état de normo-volémie à distance du traitement.
- Permettre la restauration significative des protéines plasmatiques (Albumine et facteurs de coagulation)
- Une bonne tolérance par le patient, Absence d'effet secondaire immédiat et à distance
- Un prix de revient raisonnable

EP: Solution de substitution

Les cristalloïdes:

NACL 0.9%, le Ringer Lactate:

- Pouvoir d'expansion faible
- Durée d'action courte
- Coût est très faible
- Ne présentent aucun risque d'allergie.

Les colloïdes: de synthèse ont l'inconvénient de leurs nombreux effets indésirables.

Exposent au risque allergique, les gélatines +++/
HEA le moins élevé.

La Commission considère que le service médical rendu par VOLUVEN est modéré après échec des cristalloïdes.

la nouvelle indication de l'AMM uniquement dans un contexte post-opératoire ou pour la prise en charge d'une hémorragie aigue.



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
29 octobre 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 11 juin 2014
a fait l'objet d'une audition le 29 octobre 2014*

VOLUVEN, solution pour perfusion
1 poche PVC PERFUFLEX de 500 ml (CIP : 34009 356 738 0 0)
1 poche polypropylène/SIS - polypropylène/stylène-éthylène-butadiène de 500 ml
(CIP : 34009 367 404 1 9)

Quelle solution choisir ?

SOLUTE	OSMOL	EXP-VOL	1/2-Vie (h)	Allergie %	Toxicité rénale	Hémostase	PRIX	
								Exposé à une acidose hyperosmomique
Dextran	300	>100	6-8	+++ RÉACTION SEVERE:0,273	Néphrose osmotique	Baisse F VIII + vWF + adhésivité plaq		ne sont plus commercialisés du fait de leurs effets secondaires anaphylactiques
Plasmion	295	80	2-3	+ 6 x Risque HEA		Effet modeste		CI : Femme enceinte. Allergie aux Gélatines
Gelaspan	284	80	2-3	+ 6 x Risque HEA		Effet modeste		CI : Femme enceinte. Allergie aux Gélatines
Gelofusine 4 %	279	80	2-3	+ 6 x Risque HEA		Effet modeste		CI : Femme enceinte. Allergie aux Gélatines
HEA 6% (VOLUVEN)	300	100 à 150	4-6	Fréquence faible = 0,050	??	Baisse F VIII et vWF + polymérisation de la fibrine		CI : Hémophilie, M de Willebrand, Trouble de l'hémostase, femme enceinte, allergie HEA
ALB-4%	300	70	6 - 8	incidence faible = 0,099		-	+++	obligations de traçabilité
ALB-5%	300	100	6 - 8	incidence faible = 0,099			+++	obligations de traçabilité
PFC-Se	290	100		++			+++	obligations de traçabilité
PVA-SD	290	100		+			+++	Obligations de traçabilité Forte réduction du facteur VW à haut poids moléculaire. présente un risque théorique plus faible en raison de la dilution des anticorps potentiellement présents
PVA IA	290	100		+?			+++	obligations de traçabilité

EP: Recours au plasma

- En fin d'EP avec de l'albumine on constate un prolongement du TP ,
↑ aPTT, et baisse du fibrinogène.
- Après redistribution / synthèse, la plupart des facteurs coagulation se normalisent en quelques heures
- **Le remplacement du fibrinogène est plus lent (de 48 h à 72 h variable selon les patients):**
 - Si des EP consécutifs avec remplacement de l'albumine sont effectués, vérifier le fibrinogène:
 - Si chute <100 mg / dL, envisager d'augmenter l'intervalle entre les échanges, ou compléter avec plasma
- Les complications hémorragiques sont rares chez les patients sans pré-coagulopathie existante
- Évitez les tests de coagulation immédiatement après TPE, plus informatif le lendemain matin, ou avant la prochaine procédure:

-

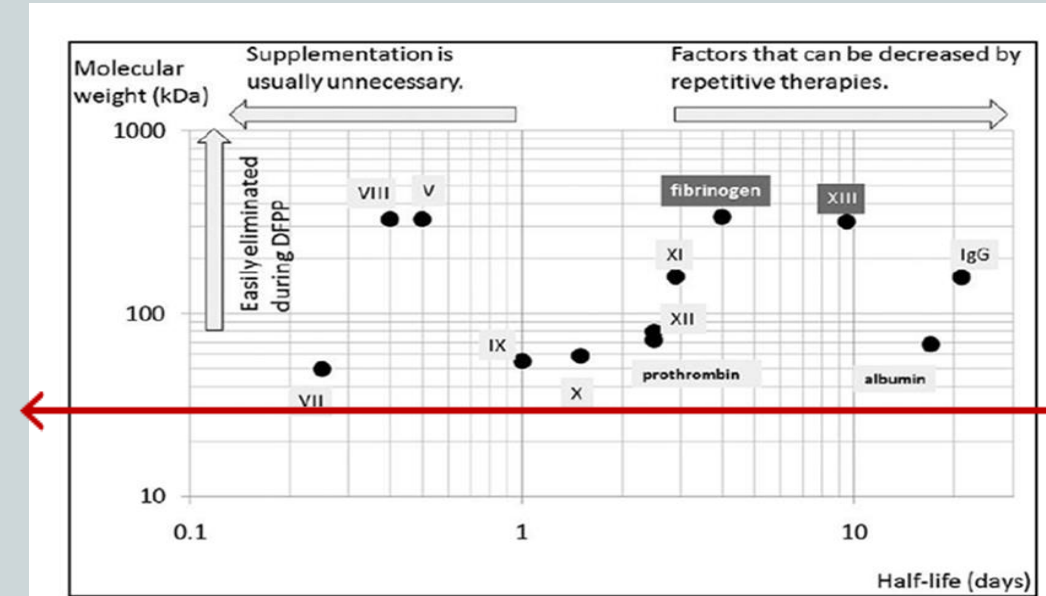


Figure 9. Demi-vie et poids moléculaires des facteurs de coagulation. [1]

- Le choix d'une substitution dépend principalement du contexte clinique et doit être adaptée à chaque patient,
- La supplémentation systématique avec du plasma n'est pas nécessaire pour la plupart des patients
- « A chaque patient sa substitution »

Impact des EP sur les Médicaments ?

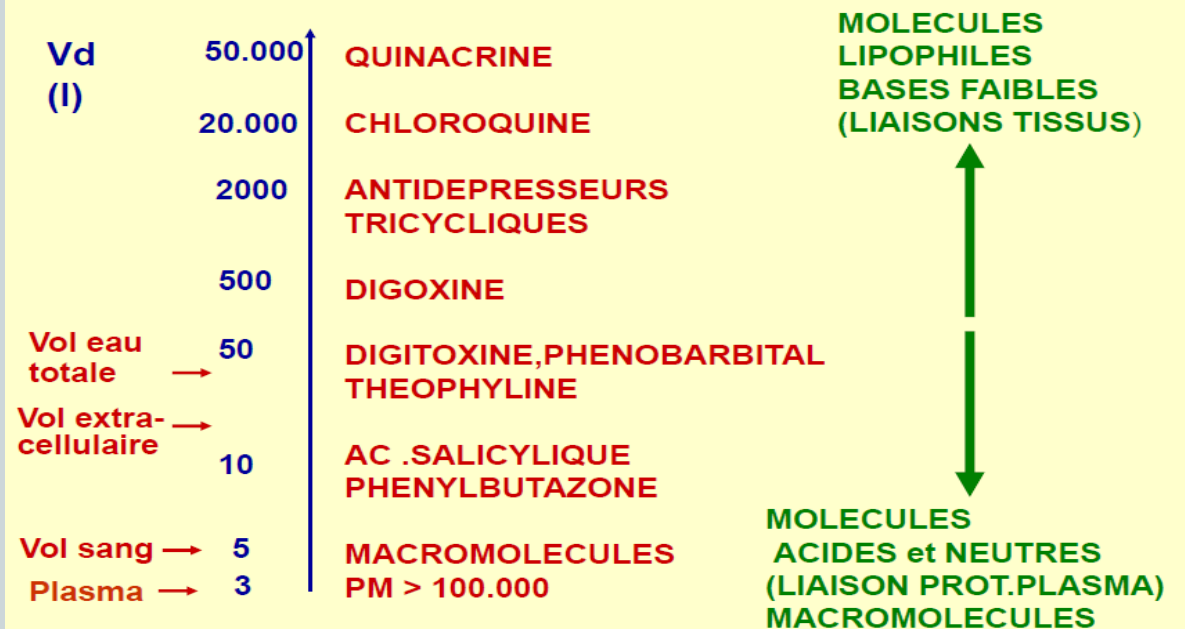
- Dans quelle proportion ces médicaments sont éliminés ?

- Faut-il modifier les posologies et/ou rythme d'admission pour améliorer l'efficacité des traitements ?

- Faut-il plutôt synchroniser le traitement, la fréquence et le volume traité par EP ?

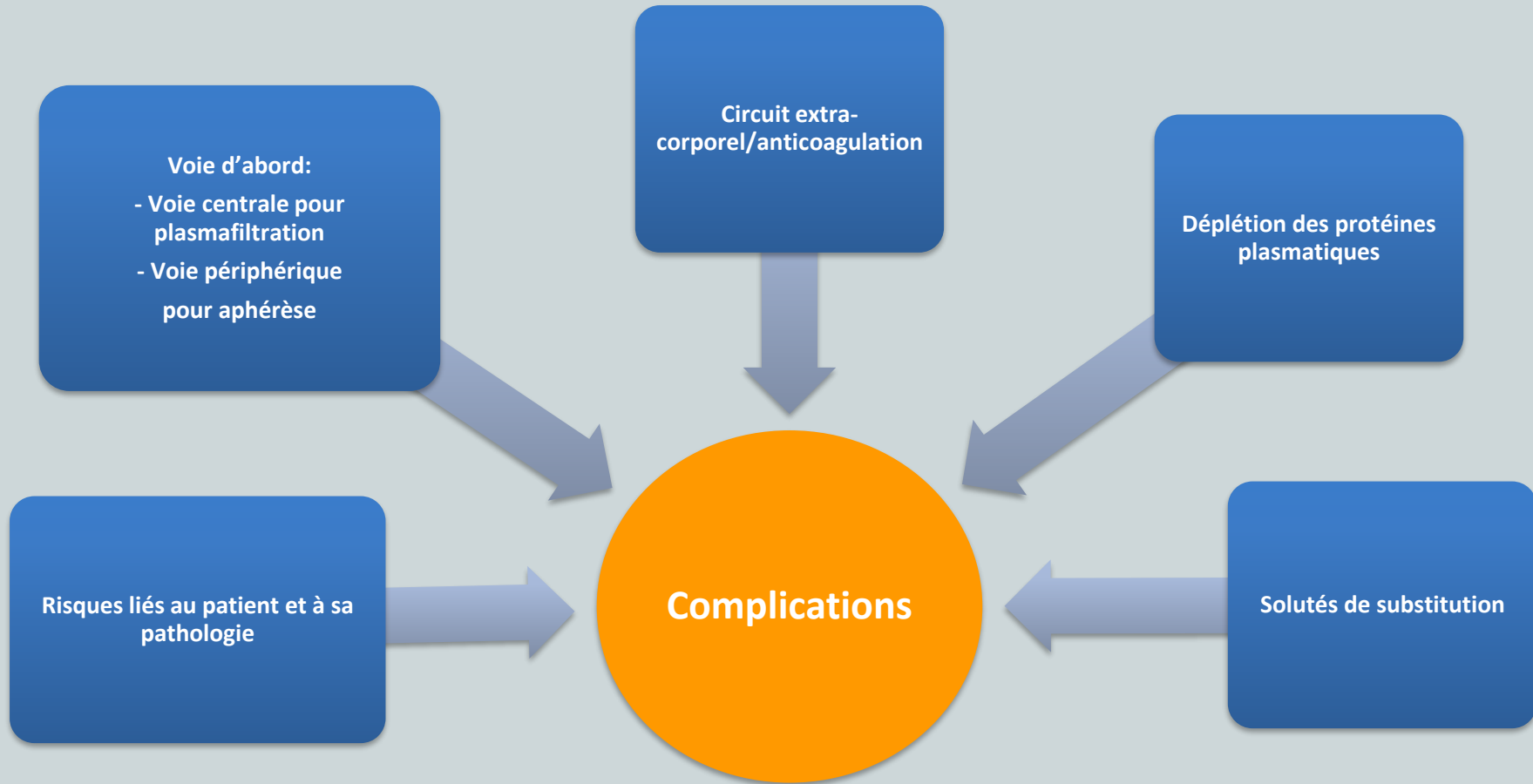
- La place des EP dans les cas de surdosage ou intoxication médicamenteuse ?

1.4 Echelle des Vd (HOMME)



Les résultats de ces différents travaux montrent que les médicaments qui sont le plus touchés par l'EP sont ceux présentant un volume de distribution faible, quelque soit le taux de fixation aux protéines plasmatiques

Complications & Effets indésirables



Complications & Effets indésirables

symptômes	Pourcentage %
urticaire	0,7 à 12
paresthésies	1,5 à 9
Crampes musculaires	0,4 à 2,5
Vertiges	2.5
Maux de tête	0,3 à 5
nausées	0,1 à 1
hypotension	0,4 à 4,2
douleur à la poitrine	0,03 à 1,3
arythmie	0,1 à 0.7
Réactions anaphylactoïdes	0,03 à 0,7
frissons	1.1 à 8.8
Hyperthermie	0,7 à 1,0
bronchospasme	0.1 à 0.4
L'arrêt respiratoire / œdème pulmonaire	0,2 à 0,3
Ischémie myocardique	0,1
Choc / infarctus du myocarde	0,1 à 1,5
Alcalose métabolique	0,03
Coagulation intravasculaire disséminée	0,03
Central ischémie système nerveux	0,03 à 0,1
hépatite	0,7
hémorragie	0,2
Hypoxémie	0,1
Embolie pulmonaire	0,1
liée Accès	
Thrombose / hémorragie	0,02 à 0,7
infection	0,3
pneumothorax	0,1
mécanique	0,08 à 4



L'intérêt d'un registre

	1986	1988	1990	1992	1994	1998	2002
Fièvre frissons	3.7	1.6	0.68	1.4	0.55	0.2	0.09
Collapsus	1.42	0.93	0.19	0.8	0.73	0.43	0.2
Réactions allergiques	1.8	0.7	0.35	1.4	0.36	0.45	0.2
Nausées/vomissements	1.57	0.43	0.34	0.39	0.34	0.10	0.3
Hypocalcémie	1.17	0.55	0.84	0.2	0.31	1.3	0.2
Hémolyse	0.57	0.18	0.14	0.27	0.31	0.13	0.05
Hématomes aux points de ponction	0.15	0.74	0.80	0.8	0.21	0.4	0.2
Troubles du rythme	0.3	0.18	0.14	0.17	0.07	0.04	0.03
OAP	0.07	0.01	0.08	0.019	0.03	0.06	0
Autre	3	1.58	1.15	1.35	1.15	0.08	0.5
Décès	0,1	0	0,03	0	0.02	0.01	0.04
Total	11.9	6.9	4.7	6.8	4.08	3.45	1.81

en % du nombre d'EP

Indications

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice

Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Joseph Schwartz, Anand Padmanabhan, Nicole AQUI, Rasheed A. Balogun, Laura Connelly-Smith, Meghan Delaney, Nancy M. Dunbar, Volker Witt, Yanyun Wu and Beth H.

Journal of Clinical Apheresis 31:149–162 (2016)

TABLE III. Grading Recommendations Adopted from Guyatt et al. [4,9]

Recommendation	Description	Methodological quality of supporting evidence	Implications
Grade 1A	Strong recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1B	Strong recommendation, moderate quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
Grade 1C	Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
Grade 2A	Weak recommendation, high-quality evidence	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2B	Weak recommendation, moderate-quality evidence	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
Grade 2C	Weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Indications en Néphrologie

- **Vascularite à anticorps GBM**
- **Vascularite ANCA (sévère: avec Cr > 500 ou hémorragie pulmonaire)**
- **Certaines formes de MAT / SHU**
- **Syndrome d'hyperviscosité**
- **Transplantation:**
 - Désensibilisation à travers HLA incompatibilité pour la transplantation rénale**
 - Désensibilisation à travers ABO incompatibilité pour la transplantation rénale**
 - Rejet médié par un anticorps aigu**
 - Récurrence de FSGS primaire**
 - Place des Tandems**



Conférence de consensus ISHLT: Avril 2008

Current therapies used by surveyed centers to reduce circulating antibodies:

Therapy	Initial therapies	Secondary therapies
IVIg	65%	48%
Plasmapheresis	57%	52%
Rituximab	30%	39%
Mycophenolate	43%	26%
Cyclophosphamide	39%	30%
Methotrexate	4%	4%
Tacrolimus	4%	4%
Daclizumab	4%	4%
Azathioprine	4%	0%

Place des EP dans les troubles auto-immunes du SNC.

Treatment	Regimen	Route	Common Side Effects	Therapeutic Phase
Methylprednisolone	1000 mg daily for 5 days (may require ongoing daily dosing in conjunction with other IV therapies, or conversion to oral prednisone 60 mg/d in severe cases)	Intravenous	Insomnia, psychiatric, hyperglycemia, electrolyte imbalances, fluid retention, hypertension, peptic ulcer, Cushing syndrome, cataracts, infection and osteoporosis; avascular necrosis of the hip is rare but has serious side effect. Beware of Addisonian crisis on rapid withdrawal of corticosteroid.	Acute and chronic taper
Intravenous immunoglobulin (IVIg)	0.4/kg daily for 5 days	Intravenous	Headache, aseptic meningitis, thromboembolic events, acute renal failure and anaphylaxis due to IgA deficiency (rare).	Acute and chronic taper
Plasma exchange	1 exchange every other day for 10-14 days	Intravenous (usually through a central line)	Hypotension, electrolyte imbalance (hypocalcemia-related perioral paresthesia). Related to central line: infection, hemorrhage, thrombosis, and pneumothorax.	Acute
Rituximab	375 mg/m ² weekly for 4 doses	Intravenous	Peripheral edema, fever, headache, cytopenias, rash, infusion reaction, opportunistic infection	Acute or chronic
Cyclophosphamide	IV: 500-1000 mg/m ² monthly for 3-6 months PO: 1-2 mg/kg per d	Intravenous (IV) or oral (PO)	Gastrointestinal (nausea, vomiting), alopecia, mucositis, hemorrhagic cystitis (administer mesna prophylaxis), infertility and myelosuppression	Acute or chronic
Azathioprine	Initially 1.5 mg/kg per d, target 2.5-3 mg/kg per d (Guided by 5-point MCV increase from baseline, and TPMT value)	Oral	Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea), hypersensitivity reactions, alopecia, cytopenia and hepatotoxicity. Rare complications are lymphoma and infection.	Chronic
Mycophenolate mofetil	Initially 500 mg twice daily, target 1000 mg twice daily.	Oral	Gastrointestinal (diarrhea, nausea, vomiting), hypertension, peripheral edema, infections, myelosuppression, lymphoma and other malignancies.	Chronic

Tendance aux tandems: TPE et CEC



Conclusions

- Effet thérapeutique le plus intuitif et prédominant des EPT lié à l'élimination des anticorps pathogènes
- Nombreux autres mécanismes d'action peu explorés avec le plus souvent des études anciennes
- Nombreuses questions restant en suspens sur l'effet immunomodulateur des EPT mais aussi l'impact des différentes modalités (liquide de substitution, machine, EP vs. IA, ...)
- Peu d'essais contrôlés randomisés pour fournir des preuves concluantes
- Les EP doivent être combiné avec d'autres immunosuppression pour réaliser une rémission prolongée