

Échanges plasmatiques : indications en réanimation*

Indications for Plasma Exchange in the Intensive Care Unit

É. Mariotte

Reçu le 2 octobre 2014 ; accepté le 2 janvier 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Objectif : Préciser les indications actuelles des échanges plasmatiques (EP) chez les patients en réanimation, ainsi que leur degré d'urgence.

Méthode : Revue critique de la littérature concernant les indications des EP au cours des pathologies susceptibles de concerner les patients hospitalisés en réanimation.

Résultats : On peut identifier quatre groupes d'indications de première ligne pouvant concerner les réanimateurs : 1) des pathologies neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, polyradiculoneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes et crise aiguë myasthénique) ; 2) des pathologies rénales (vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles [ANCA] avec atteinte rénale sévère, maladie de Goodpasture et syndromes pneumorénaux) ; 3) des pathologies hématologiques (microangiopathies thrombotiques type purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT] et syndrome hémolytique et urémique atypique, syndrome d'hyperviscosité des gammopathies monoclonales) ; 4) des complications des transplantations d'organes solides avec le traitement du rejet aigu humoral. Concernant le degré d'urgence à débiter des EP : une suspicion de PTT, de syndrome pneumoréal ou de syndrome d'hyperviscosité sévère doit faire débiter un traitement par EP sans délai en réanimation. Les autres indications peuvent habituellement attendre l'obtention d'un diagnostic de certitude et une discussion collégiale multidisciplinaire avant de débiter les EP.

Conclusion : Il n'existe que peu d'indications pour les EP comme première ligne de traitement sans alternative théra-

peutique à débiter en urgence en réanimation (PTT, syndrome pneumoréal et syndrome d'hyperviscosité).

Mots clés Échange plasmatique · Microangiopathie thrombotique · Syndrome pneumoréal · Hyperviscosité

Abstract Aims: To specify the current indications for plasma exchanges (PE) in the intensive care unit (ICU) patients and their degree of emergency.

Methods: Critical review of the literature concerning the indication for PE in conditions that can affect ICU patients.

Results: Considering the general recommendations regarding PE use as first line treatment, four groups of indications are potentially relevant for intensive care specialists: 1) neurological diseases including Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies and bouts of myasthenia gravis; 2) renal diseases including anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis with severe renal involvement, Goodpasture disease and pulmonary-renal syndromes; 3) hematological diseases including thrombotic microangiopathies as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and atypical hemolytic uremic syndrome, hyperviscosity syndrome of monoclonal gammopathies; 4) complications of solid organ transplantation including the treatment of antibody-mediated rejection. Regarding the emergency to start PE therapy, critically-ill patients with a suspicion of TTP, pulmonary-renal syndrome and severe hyperviscosity syndrome should receive PE as soon as possible. In all the other indications, a definitive confirmation of the diagnosis can usually be obtained and a multidisciplinary collegial discussion be sought before PE initiation.

Conclusion: There are only a few indications for PE in ICU patients that have no therapeutic alternative and that have to be started in emergency (namely TTP, pulmonary-renal syndrome and hyperviscosity syndrome).

Keywords Plasma exchange · Thrombotic microangiopathie · Pulmonary-renal syndrome · Hyperviscosity

É. Mariotte (✉)

Service de réanimation médicale et infectieuse,
hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard,
F-75877 Paris cedex 18
e-mail : eric.mariotte@bch.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Maladies de système en réanimation*.

Introduction

La plasmaphérèse ou échange plasmatique (EP) est une technique d'aphérèse thérapeutique. Elle consiste, en circulation extracorporelle, à séparer le plasma des éléments figurés du sang puis à prélever ce plasma qui est remplacé par un fluide de substitution. La première application a été décrite en 1914 chez l'animal [1] et chez l'homme à la fin des années 1950 dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström [2]. L'essor de l'aphérèse thérapeutique a eu lieu à partir des années 1970 avec l'apparition de machines automatisées permettant la réalisation des EP par centrifugation puis par filtration [3]. Les EP ont depuis été utilisés pour de nombreuses pathologies, comme thérapeutique de première ligne jusqu'aux traitements de sauvetage. La sévérité de certaines pathologies responsables de défaillance d'organes peut nécessiter la réalisation d'EP en réanimation. La nécessité de débiter les EP en urgence, en dehors des horaires d'ouverture des centres d'hémaphérèse thérapeutique, peut également conduire à commencer des EP en réanimation. L'objectif de cette étude a été de préciser les indications actuelles des EP chez les patients en réanimation ainsi que leur degré d'urgence.

Mécanismes d'action des échanges plasmatiques

Les EP ont un mode d'action complexe et peu spécifique [4]. L'effet habituellement recherché est la déplétion d'une protéine plasmatique, généralement un auto-anticorps pathologique. Les déterminants de l'efficacité des EP pour épurer une substance sont le poids moléculaire, le volume de distribution (reflet de la proportion de la substance présente en intravasculaire), la demi-vie et la vitesse de production de cette substance. Ainsi, la plasmaphérèse sera beaucoup plus efficace pour traiter un syndrome d'hyperviscosité lié à une immunoglobuline (Ig) M qu'à une IgG du fait du poids moléculaire plus élevé (respectivement 950 kDa vs 150 kDa) et de la proportion intravasculaire plus importante (78 % vs 45 %) des IgM par rapport aux IgG [5]. Un autre effet recherché peut être l'apport de quantités importantes d'une substance déficitaire dans le plasma d'un patient, sans risque de surcharge vasculaire. C'est par cet effet qu'on justifie l'utilisation des EP contre plasma pour traiter les microangiopathies thrombotiques (MAT) de type purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique [6]. Les EP ont également de nombreux effets immunomodulateurs tels que l'activation des lymphocytes, les rendant théoriquement plus sensibles aux traitements immunosuppresseurs ; l'amélioration des fonctions monocytaires macrophagiques par l'épuration de complexes immuns circulants ; une altération des popula-

tions et des fonctions lymphocytaires ; l'épuration de cytokines et de molécules d'adhésion. Il est difficile d'apprécier l'impact de ces différents effets immunomodulateurs in vivo du fait de leur complexité et de résultats d'études parfois discordants [4].

Indications des EP

Différentes sociétés savantes ont édicté des recommandations pour l'indication des EP. Les recommandations de l'*American Society For Apheresis* (ASFA) [7] présentent l'avantage d'utiliser une approche basée sur la preuve, de proposer quatre catégories d'indications (première ligne de traitement, deuxième ligne de traitement, place non établie, inefficace ou délétère), de résumer les schémas thérapeutiques utilisés par pathologie et d'être régulièrement mises à jour. Il n'existe pas de recommandations spécifiques aux patients hospitalisés en réanimation.

L'analyse des recommandations de l'ASFA [7] ainsi que des publications relatives aux registres nationaux et internationaux d'aphérèse [8,9] ont permis d'identifier quatre groupes d'indications pour les EP en première ligne pouvant concerner des patients hospitalisés en réanimation (Tableaux 1, 2).

Indications neurologiques

Les pathologies neurologiques sont la cause de recours aux EP la plus fréquemment retrouvée dans les registres d'aphérèse. Elles sont résumées avec le schéma thérapeutique correspondant dans le Tableau 1. En tête de ces causes, on retrouve principalement le syndrome de Guillain-Barré (SGB), la crise aiguë myasthénique et les polyradiculoneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes (PCID).

L'étiologie du SGB ou polyradiculoneuropathie aiguë inflammatoire démyélinisante est encore imparfaitement élucidée. L'hypothèse la plus communément admise est celle d'une reconnaissance d'antigènes nerveux périphériques par des anticorps produits en réponse à une infection bactérienne ou virale [10]. L'admission en réanimation des patients atteints de SGB est généralement liée à l'atteinte des muscles respiratoires ou à des manifestations dysautonomiques.

L'efficacité des EP comme traitement unique du SGB a été démontrée par des études contre placebo. Quand les EP sont débutés dans les 30 jours suivant le début des symptômes, ils permettent d'accélérer la récupération motrice des patients, avec une meilleure efficacité s'ils sont débutés dans les sept jours [11]. L'alternative aux EP est la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes humaines à usage intraveineux (IgIV). Il n'y a pas de différence retrouvée entre les deux thérapeutiques dans une méta-analyse en termes

Tableau 1 Résumé des indications de catégorie I ^a de l'ASFA ^b pour les échanges plasmatiques au cours des pathologies neurologiques et rénales [7]			
Pathologie	GRADE	Forme de la pathologie	Schéma thérapeutique
Neurologie			
Polyradiculonévrite aiguë	1A		1-1.5 MS ^d / 48h contre albumine, 5 à 6 EP
Polyradiculonévrite chronique	1B		1-1.5 MS 2-3/semaine contre albumine
Myasthénie	1B	Modérée/sévère	1-1.5 MS / 24-48h pour 3-5 séances, contre albumine
	1C	Préthymectomie	
Polyneuropathies démyélinisantes des paraprotéines	1B	IgG/IgA	1-1.5 MS / 48h pendant 5-6 séances contre albumine+plasma
	1C	IgM	
PANDAS ^e , chorée de Sydenham	1B		1-1.5 MS / 48h pendant 5-6 séances contre albumine
Néphrologie			
GNRP ^f des vascularites à ANCA	1A	Dépendance à la dialyse	1-1.5 MS / 24h pour 2-3 EP dans les formes fulminantes ou avec HIA puis 1 / 48h jusqu'à 6-9 EP contre albumine (+ plasma si HIA)
	1C	Hémorragie intra-alvéolaire	
Syndrome de Goodpasture	1A	Sans dépendance à la dialyse	1-1.5 MS / 24h pendant au moins 14 jours contre albumine (+ plasma si HIA)
	1C	Hémorragie intra-alvéolaire	

^apathologies pour lesquelles les échanges plasmatiques constituent un traitement de première ligne ; ^bAmerican Society For Apheresis ; ^cgrade de recommandation adapté de [51] ; ^dmasse sanguine ; ^epediatric autoimmune neuropsychiatric disorders-associated with streptococcal infection ; ^fglomérulonéphrite aiguë rapidement progressive ; ^ganticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

de mortalité, de délai de récupération motrice, de taux de récupération à quatre mois, ni de fréquence d'effets indésirables chez les patients atteints de SGB [12]. L'augmentation importante de l'utilisation des IgIV dans cette indication tient à leur plus grande disponibilité et simplicité d'utilisation. Toutefois, le coût d'un traitement par IgIV pour SGB (2 g/kg) est de l'ordre de deux fois supérieur à celui des EP chez un patient déjà hospitalisé en réanimation [12].

La myasthénie est une pathologie auto-immune caractérisée dans la majorité des cas par la production d'anticorps antirécepteur de l'acétylcholine. Elle nécessite habituellement un traitement par inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et par immunosuppresseur au long cours [13]. Les crises aiguës myasthéniques (CAM) constituent des exacerbations de la maladie, spontanées ou déclenchées par des modifications thérapeutiques, la prise de médicaments ou des épisodes infectieux. La prise en charge des CAM en réanimation est nécessaire en cas d'atteinte motrice sévère généralisée, d'aggravation rapide ou en cas d'atteinte des muscles respiratoires avec hypoventilation alvéolaire et toux inefficace. Les options thérapeutiques pour le traitement des CAM incluent les EP ou les IgIV, en association aux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et au traitement immunosuppresseur. Il n'y a pas de différence entre EP et IgIV en termes d'efficacité, les effets secondaires étant subjectivement plus fréquents avec les EP [14]. Une étude retrouve, dans les formes graves de CAM avec nécessité de recours à la ventila-

tion mécanique, un délai de sevrage ventilatoire plus court avec les EP par rapport aux IgIV [15]. Une étude a retrouvé un bénéfice modeste des EP par rapport au placebo en préthymectomie chez des patients atteints de myasthénie avec une durée de sevrage ventilatoire et de séjour en réanimation plus courte [16].

La PCID est une neuropathie périphérique chronique dont la physiopathologie est imparfaitement connue [17]. Elle se caractérise par des déficits sensitifs et moteurs variables et par une évolution progressive, monophasique ou rémittente-progressive [18]. Les EP ont montré dans cette indication une efficacité sur la récupération motrice par rapport au placebo. Ils ont une efficacité similaire à celle des IgIV [19].

Les polyneuropathies démyélinisantes associées aux paraprotéines (PDP) sont une entité hétérogène associant la présence d'une neuropathie périphérique à une gammopathie monoclonale, le plus souvent de signification indéterminée (*monoclonal gammopathy of unknown significance* : MGUS). Les IgM monoclonales mises en causes dans la survenue de PDP ont fréquemment une spécificité anti-MAG (*myelin-associated glycoprotein*) avec un tableau clinique particulier associant une atteinte chronique principalement sensitive distale à une ataxie et un tremblement. Les IgG et IgA monoclonales sont associées à des tableaux souvent impossibles à différencier des PCID, posant la question d'une association fortuite entre MGUS et neuropathie [20]. Les EP ont une indication dans les formes sévères ou

Tableau 2 Résumé des indications de catégorie I ^a de l'ASFA ^b pour les échanges plasmatiques au cours des pathologies hématologiques et transplantations [7]			
Pathologie	GRADE	Forme de la pathologie	Schéma thérapeutique
Hématologie			
Purpura thrombotique thrombocytopénique	1A		1,5 MS / 24h jusqu'à rémission, contre plasma
MAT ^d médicamenteuse	1B	Ticlopidine	1-1,5 MS / 24h jusqu'à rémission, contre plasma
Syndrome hémolytique et urémique	2C	Auto-anticorps anti-facteur H	1-1,5 MS / 24h pendant cinq jours puis espacement, contre plasma
Syndrome d'hyperviscosité des gammopathies monoclonales	1B 1C	Prophylaxie pré-rituximab	1-1,5 MS / 24h pendant trois jours ou jusqu'à disparition des symptômes, contre albumine ; pour IgM<50g/l pré-rituximab
Cryoglobulinémie	2A	Sévère/symptomatique	1-1,5 MS / 24-72h, 6-8 séances, contre albumine + plasma (réchauffés)
Transplantation			
Transplantation hépatique ABO incompatible	1C	Désensibilisation avant transplantation avec donneur vivant	1-1,5 MS / 24-48h, contre albumine + plasma
Transplantation rénale ABO-compatible	1B 1B	Rejet aigu humoral Désensibilisation HLA avant transplantation avec donneur vivant	1-1,5 MS / 48h pendant 5-6 séances contre albumine + plasma ; jusqu'à cross-match négatif
Transplantation rénale ABO-incompatible	1B	Désensibilisation avant transplantation avec donneur vivant	(désensibilisation) ; selon le titre d'anti-ABO
Hyalinose segmentaire focale	1B	Récurrente sur rein transplanté	1-1,5 MS / 24h pendant trois jours puis / 48h pendant deux semaines, contre albumine + plasma
Divers			
Maladie de Wilson	1C	Fulminante	1-1,5 MS / 24h jusqu'à amélioration des symptômes, contre plasma + albumine

^apathologies pour lesquelles les échanges plasmatiques constituent un traitement de première ligne ; ^bAmerican Society For Apheresis ; ^cgrade de recommandation adapté de [51] ; ^dmicro-angiopathie thrombotique

rapidement progressives de PDP de type PCID+MGUS, en association avec un traitement immunosuppresseur, avec une efficacité similaire à celle des IgIV. Ils n'ont pas d'efficacité reconnue dans le traitement des polyneuropathies associées aux IgM anti-MAG [21].

Les EP ont possiblement une efficacité pour réduire l'intensité et la durée des symptômes sévères en rapport avec les désordres neuropsychiatriques autoimmuns associés aux infections à Streptocoque (*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders-associated with streptococcal infections* : PANDAS) non contrôlés par le traitement médical [22] et la chorée de Sydenham [23]. Toutefois, les données en faveur de ces résultats peuvent être jugées insuffisantes [24] et l'existence même des PANDAS en tant qu'entité pathologique reste controversée [25].

Indications rénales

Les indications des EP au cours des pathologies néphrologiques sont résumées dans le Tableau 1. Les vascularites à ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) sont fréquemment associées à une atteinte rénale (70 %). Les EP sont indiqués dans la prise en charge initiale des formes sévères de glomérulonéphrite aiguë associée aux vascularites à ANCA (créatininémie >500 µmol/l). Ils sont alors associés à un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide et corticostéroïdes). L'association des EP au traitement immunosuppresseur a montré un bénéfice en termes de récupération rénale (sevrage de la dialyse à trois mois et un an) par rapport au traitement immunosuppresseur seul [26]. Ce bénéfice sur la fonction rénale n'est toutefois plus retrouvé

chez les patients de la même cohorte après un suivi médian de quatre ans [27]. Pour mémoire, les malades ventilés dans les 24 heures suivant l'admission ne pouvaient pas être inclus dans cette étude. Le régime de traitement immunosuppresseur de base de cette étude ne reflétait pas la pratique européenne (cyclophosphamide per os et non intraveineux) ni les pratiques actuelles (utilisation du rituximab et épargne cortisonique). Un nouvel essai est en cours pour déterminer l'impact des EP dans la prise en charge initiale actuelle des vascularites à ANCA avec atteinte rénale sévère [28].

Le syndrome de Goodpasture est une maladie auto-immune causée par des auto-anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG). Il peut se présenter sous la forme d'une atteinte rénale exclusive dans 30 à 40 % des cas avec une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) [29]. Le diagnostic est alors biologique (anticorps anti-MBG circulants) et histologique (dépôts linéaires d'IgG sur la MBG à la biopsie rénale). Les EP constituent la première ligne de traitement dans cette indication, en association avec le traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide et corticostéroïdes). Ils amélioraient la survie et la récupération rénale à un an (définie par un sevrage de la dialyse) chez les patients qui n'étaient pas dialysés dans les 72 heures suivant l'inclusion dans une étude, soulignant ainsi l'urgence à débiter le traitement [30].

Au cours des vascularites à ANCA comme au cours de la maladie de Goodpasture, l'atteinte respiratoire sous la forme d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est fréquente et constitue un syndrome pneumorénal. Le traitement de première ligne du syndrome pneumorénal fait appel aux EP en association au traitement immunosuppresseur, avec une efficacité rapportée souvent meilleure sur l'atteinte respiratoire que sur l'atteinte rénale [31,32]. Il est conseillé de réaliser ces EP en partie contre plasma, pour ne pas risquer de majorer l'HIA [29].

Indications hématologiques

Les indications hématologiques des EP sont résumées dans le Tableau 2.

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une microangiopathie thrombotique (MAT) dont la physiopathologie est en rapport avec un déficit sévère d'activité d'ADAMTS13, la protéase spécifique de clivage du facteur Willebrand. Ce déficit est le plus souvent acquis chez l'adulte par le biais d'auto-anticorps anti-ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*). Le traitement par EP a fait diminuer la mortalité de la maladie de plus de 80 % à moins de 20 % [33]. La première ligne de traitement du PTT idiopathique de l'adulte consiste donc en une association d'EP quotidiens et d'une corticothérapie systémique qui sont à débiter en

urgence. Le mécanisme d'action des EP dans cette indication réside dans l'apport de quantités massives d'ADAMTS13 fonctionnelle sans risque de surcharge vasculaire en plus de l'épuration des auto-anticorps anti-ADAMTS13 et de grands multimères de facteur Willebrand [4]. Le dosage de l'activité ADAMTS13 étant rarement disponible en routine, il est recommandé de débiter le traitement d'un éventuel PTT chez tout patient présentant un tableau clinicobiologique de MAT de type PTT (atteinte neurologique, thrombopénie profonde, atteinte rénale modérée) en l'absence de diagnostic alternatif certain [34]. De manière anecdotique, les EP ont montré une efficacité pour le traitement des MAT auto-immunes associées à la prise de ticlopidine [35].

Au cours de syndromes de MAT de l'enfant et de l'adulte qualifiés de SHU atypiques, un déficit d'activité de différents éléments de la voie alterne du complément aboutissant à l'activation excessive de C5 ont été décrites [36]. L'utilisation des EP est recommandée pour traiter ces SHU atypiques avec un déficit en l'un des composants plasmatiques de la voie alterne et/ou la présence d'auto-anticorps dirigés contre l'un de ces composants [37]. Ces SHU atypiques sont à différencier des SHU typiques de l'enfant et de l'adulte (post-infectieux) et des SHU secondaires, pour lesquels le traitement par EP n'a pas montré de bénéfice [38]. Toutefois, les tests permettant d'affirmer le diagnostic de SHU atypique ne sont pas disponibles en routine. Ceci peut conduire à débiter le traitement d'un SHU atypique chez les patients qui présentent un tableau clinicobiologique compatible (atteinte rénale sévère, thrombopénie modérée avec ou sans signes d'atteinte extra-rénale) et qui n'ont pas de diagnostic alternatif évident.

Le syndrome d'hyperviscosité des gammopathies monoclonales associe des taux d'immunoglobuline monoclonale élevés (IgM>30 g/l, IgG>40 g/l, IgA>60 g/l) à des signes cliniques de sévérité variable (céphalées, confusion, somnolence, coma, convulsions, vertige, nystagmus, œdème pulmonaire, rétinopathie...) pouvant justifier une prise en charge en réanimation [39]. Les EP permettent, en faisant diminuer rapidement le taux d'anticorps pathologiques, de contrôler les symptômes jusqu'à efficacité des chimiothérapies. Ce sont l'intensité des symptômes et le délai estimé de réponse au traitement qui vont déterminer l'indication et la durée des EP. Il a été proposé de diminuer le taux d'IgM monoclonale en dessous de 50 g/l avant l'administration de rituximab au cours de la maladie de Waldenström [40]. Ceci est généralement atteignable avec les drogues actives dans cette pathologie sans nécessité de recours aux EP.

Au cours des cryoglobulinémies, on peut observer des manifestations de type hyperviscosité ou de type vasculaire (glomérulonéphrite membranoproliférative, neuropathie périphérique...) plus ou moins sévères.[41]. Les EP, en permettant l'élimination de la cryoglobuline, ont montré une efficacité contre placebo, seuls ou en association avec un traitement étiologique (immunosuppresseur et/ou

antiviral) au cours des cryoglobulinémies symptomatiques [42,43]. Il est particulièrement recommandé d'administrer des fluides de substitution réchauffés dans cette indication [44].

Indications en transplantation

Les EP sont utilisés en prophylaxie et pour le traitement du rejet aigu humoral en transplantation d'organe solide (Tableau 2). Ils ont pour but de faire diminuer rapidement, en association avec le traitement immunosuppresseur, le taux d'anticorps anti-ABO ou anti-HLA responsables de rejets de greffe. Ils sont le mieux validés pour la transplantation rénale ABO incompatible à partir d'un donneur vivant (1/4 des transplantations rénales à partir de donneurs vivants ABO incompatibles aux États-Unis) [45] et le traitement du rejet aigu humoral de greffe rénale en association au traitement immunosuppresseur, prolongeant la survie des greffons [46]. La transplantation de greffon hépatique issu de donneur vivant ABO incompatible a également été décrite après EP [47]. Toutefois, la transplantation d'organe à partir de donneurs vivants n'est habituellement pas une problématique en réanimation. Par analogie avec la transplantation rénale, le traitement par EP du rejet aigu humoral histologiquement et biologiquement documenté par le taux d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) est pratiqué en transplantation pulmonaire et cardiaque avec un niveau de preuve inférieur [48,49].

En dehors du rejet de greffe, les EP ont été proposés en association avec le traitement immunosuppresseur en cas de récurrence de hyalinose segmentaire et focale post transplantation rénale avec une amélioration de la durée de vie du greffon dans de petites séries [50].

Les EP ont enfin, de manière anecdotique, montré une efficacité pour éliminer de la circulation les grandes quantités de cuivre libérées lors des crises fulminantes de maladie de Wilson avec insuffisance hépatocellulaire et anémie hémolytique non immune, en pont avec une transplantation hépatique.

Considérations spécifiques à la réanimation

Les échanges plasmatiques du fait de leur rapidité d'action, de leur caractère non sélectif et de leur capacité d'apport massif de plasma peuvent constituer une thérapeutique intéressante dans nombre de pathologies potentiellement rencontrées en réanimation.

Ils ont été utilisés comme thérapeutique de seconde ligne ou de sauvetage pour un grand nombre de pathologies et syndromes. Toutefois, ils ne gardent que peu d'indications en première ligne de traitement et n'ont pas d'alternative

thérapeutique dans un nombre encore plus limité de cas. Ainsi on peut retenir trois indications urgentes à débiter des EP en réanimation, résumées dans le Tableau 3 avec leur présentation clinique.

La première indication est la suspicion de PTT devant un syndrome de MAT avec signes d'atteinte extrarénale (neurologique, cardiaque...) sans diagnostic alternatif certain. Les EP permettent d'apporter de plus grandes quantités d'ADAMTS13 fonctionnelle que de simples perfusions de plasma et ont montré une amélioration de la survie chez des patients atteints de PTT en réanimation.

La deuxième indication est le syndrome pneumorénal suspecté devant l'association d'une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive et d'une insuffisance respiratoire aiguë par hémorragie intra-alvéolaire. Les EP ont montré leur efficacité pour le traitement du syndrome pneumorénal associé aux vascularites à ANCA, à la maladie de Goodpasture et au syndrome catastrophique des antiphospholipides (*catastrophic anti-phospholipid syndrome* : CAPS). Le CAPS est suspecté devant un tableau de défaillance multiviscérale avec thromboses micro et macrovasculaires souvent dans un contexte de maladie auto-immune [51].

La troisième indication est le syndrome d'hyperviscosité sévère des gammopathies monoclonales suspecté devant l'association d'une hyperprotidémie, d'un contexte onco-hématologique avec pic monoclonal et de signes cliniques d'hyperviscosité.

Au cours du syndrome pneumorénal et du syndrome d'hyperviscosité, les EP permettent la déplétion des auto-anticorps pathologiques plus rapidement que les traitements médicamenteux.

Le caractère urgent des EP est moins bien établi pour les autres indications de première ligne de l'ASFA résumées dans le Tableau 3. Ainsi, le bénéfice apporté pour la récupération fonctionnelle rénale au cours des vascularites à ANCA a été montré quand les EP étaient débutés dans la semaine suivant le diagnostic. Le bénéfice sur la récupération motrice au cours du SGB est également établi quand les EP sont débutés dans les sept jours. Ainsi, dans ces indications, la mise en route des EP pourrait attendre une confirmation biologique ou histologique formelle avant de débiter un traitement potentiellement source d'effets indésirables.

Pour toute autre indication, la décision d'entreprendre un traitement par EP devra faire de préférence l'objet d'une discussion collégiale et multidisciplinaire, ce qui relativise davantage son degré d'urgence en réanimation.

Conclusion

Il n'existe que peu d'indications pour les EP comme première ligne de traitement à débiter en urgence en réanimation. Dans

Tableau 3 Degré d'urgence et principales indications à débiter des échanges plasmatiques en Réanimation en fonction du tableau clinico-biologique

Degré d'urgence	Pathologie	Présentation
Pronostic vital = heures	Syndrome de MAT ^a = PTT ^b	Anémie hémolytique non-immune Thrombopénie profonde (<30 G/l) Ischémie viscérale avec insuffisance rénale modérée (<120 µmol/l) et atteinte extrarénale (neurologique, cardiaque...) Absence de diagnostic alternatif
	Syndrome pneumorénal sévère = Goodpasture, vascularites ANCA ^c , CAPS ^d	Insuffisance rénale rapidement progressive Insuffisance respiratoire aiguë par HIA ^e Défaillance multiviscérale Syndrome de MAT + thromboses macrovasculaires (CAPS)
	Syndrome d'hyperviscosité	Symptômes sévères (coma, convulsions, décollement rétine, œdème pulmonaire...) Hyperprotidémie en rapport avec gammopathie (IgM) Syndrome tumoral lymphoïde, cytopénies...
Pronostic fonctionnel = jours	GNRP ^f des vascularites ANCA, Goodpasture et Cryo	Signes cliniques d'atteinte extrarénale des vascularites nécrosantes (peau, neuropathie, ORL, poumon...) Marqueurs biologiques (ANCA, anti-MBG ^g , cryo, complément) Histologie rénale
	Syndrome de MAT = SHU ^h atypique de l'adulte	Anémie hémolytique non-immune Thrombopénie modérée Ischémie viscérale avec insuffisance rénale sévère au premier plan Absence de SHU typique ou de cause de SHU secondaire Anomalie de la voie alterne du complément
	Polyradiculonévrite aiguë sévère	Déficit sensitivomoteur sévère (incapacité à la marche, atteinte des muscles respiratoires) ou rapidement progressif Dissociation albumino-cytologique, EMG ⁱ
	Poussée de polyradiculonévrite chronique sévère	Déficit sensitivomoteur sévère (incapacité à la marche, atteinte des muscles respiratoires) ou rapidement progressif avec évolution > 2 mois Dissociation albumino-cytologique, EMG
	Crise aiguë myasthénique	Déficit moteur sévère (incapacité à la marche, atteinte des muscles respiratoires) ou rapidement progressif Anticorps antirécepteur Ach, anti-Musk..., EMG
	Rejet humoral de greffe rénale	Altération fonction du greffon DSA ^j Biopsie rénale

^amicroangiopathie thrombotique ; ^bpurpura thrombotique thrombocytopénique ; ^canticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; ^dsyndrome catastrophique des antiphospholipides ; ^ehémorragie intra-alvéolaire ; ^fglomérulonéphrite aiguë rapidement progressive ; ^gmembrane basale glomérulaire ; ^hsyndrome hémolytique urémique ; ⁱélectromyographie ; ^janticorps spécifique du donneur

un certain nombre de pathologies, il existe des alternatives thérapeutiques validées et de réalisation plus simple, limitant encore ce nombre d'indications. En dehors du PTT, du syndrome pneumorénal et du syndrome d'hyperviscosité sévère, le début du traitement peut généralement attendre la confirmation du diagnostic suspecté. Dans la majorité des cas, l'indication des EP sera à discuter de manière collégiale et multidisciplinaire.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB (1990) Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). The Journal of

- Pharmacology and experimental therapeutics Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci* 11:166–77
2. Schwab PJ, Fahey JL (1960) Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 263:574–9
 3. Reimann PM, Mason PD (1990) Plasmapheresis: technique and complications. *Intensive Care Med* 16:3–10
 4. Reeves HM, Winters JL (2014) The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol* 164:342–51
 5. Kaplan AA (2013) Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher* 28:3–10
 6. George JN, Nester CM (2014) Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 371:654–66
 7. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al (2013) 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 Apher* 28:145–284
 8. Stegmayr B, Ptak J, Wikstrom B, et al (2008) World apheresis registry 2003–2007 data. *Transfus Apher Sci* 39:247–54
 9. Malchesky PS, Koo AP, Skibinski CI, et al (2010) Apheresis technologies and clinical applications: the 2007 International Apheresis Registry. *Ther Apher Dial* 14:52–73
 10. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al (2014) Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 10:469–82
 11. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, et al (2012) Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD001798
 12. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA (2012) Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD002063
 13. Sieb JP (2014) Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 175:408–18
 14. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV (2012) Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002277
 15. Qureshi AI, Suri MF (2000) Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 4:280–6
 16. Gajdos P, Chevret S, Toyka K (2002) Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002275
 17. Koller H, Kieseier BC, Jander S, et al (2005) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 352:1343–56
 18. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ (2014) Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol* 14:26
 19. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al (2013) Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD001797
 20. 2010) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraneoplastic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 15:185–95
 21. Lunn MP, Nobile-Orazio E (2012) Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD002827
 22. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al (1999) Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354:1153–8
 23. Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, et al (2005) Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 20:424–9
 24. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al (2011) Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76:294–300
 25. Kurlan R, Kaplan EL (2004) The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics* 113:883–6
 26. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180–8
 27. Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al (2013) Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 84:397–402
 28. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al (2013) Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:73
 29. Pusey CD (2003) Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 64:1535–50
 30. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al (2001) Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 134:1033–42
 31. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al (2003) Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 42:1149–53
 32. Lazor R, Bigay-Game L, Cottin V, et al (2007) Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 86:181–93
 33. Lammler B, Kremer Hovinga JA, Alberio L (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3:1663–75
 34. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al (2012) Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 158:323–35
 35. Naseer N, Aijaz A, Saleem MA, et al (2001) Ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart Dis* 3:221–3
 36. Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, et al (2006) Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 32:113–20
 37. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al (2009) Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24:687–96.
 38. Nester CM, Thomas CP (2012) Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:617–25
 39. Stone MJ, Bogen SA (2012) Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 119:2205–8
 40. Treon SP (2009) How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 114:2375–85
 41. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al (2012) The cryoglobulinaemias. *Lancet* 379:348–60
 42. Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al (2012) Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 119:5996–6004
 43. Dominguez JH, Sha E (2002) Apheresis in cryoglobulinemia complicating hepatitis C and in other renal diseases. *Ther Apher* 6:69–76

44. Evans TW, Nicholls AJ, Shortland JR, et al (1984) Acute renal failure in essential mixed cryoglobulinemia: precipitation and reversal by plasma exchange. *Clin Nephrol* 21:287–93
45. Garonzik Wang JM, Montgomery RA, Kucirka LM, et al (2011) Incompatible live-donor kidney transplantation in the United States: results of a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2041–6
46. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al (2009) Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 9:1099–107
47. Kawagishi N, Satomi S (2008) ABO-incompatible living donor liver transplantation: new insights into clinical relevance. *Transplantation* 85:1523–5
48. Chih S, Tinckam KJ, Ross HJ (2013) A survey of current practice for antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Am J Transplant* 13:1069–74
49. Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al (2014) Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. *Transpl Immunol* 31:75–80
50. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, et al (2005) Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc* 37:1473–4
51. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S, et al (2014) 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 13:699–707