

La Rhéophérèse: retour d'expérience

Dr Stéphanie BONHOMME
Service de Médecine vasculaire
Hôpital Saint Joseph



Dr Maxime RAUX
Service de chirurgie vasculaire
Hôpital Saint Joseph

Dr Christophe RIDEL et Dr Maxime TOUZOT
Service dialyse et apherèse
AURA Paris Plaisance
christophe.ridel@auraparis.org

Conflit d'intérêt

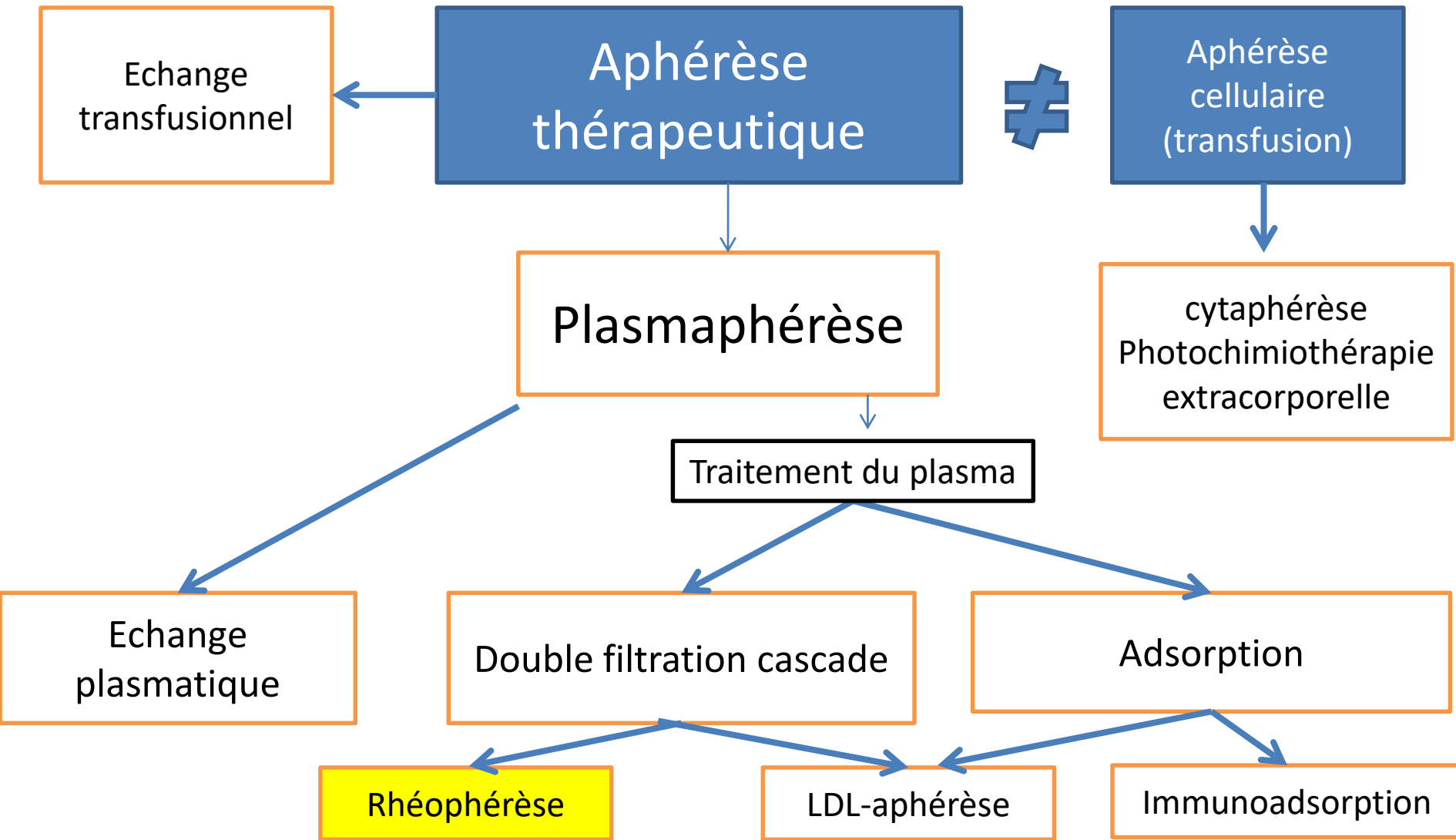
- Hemotech
- Fresenius
- Baxter
- Amgen

Présentation

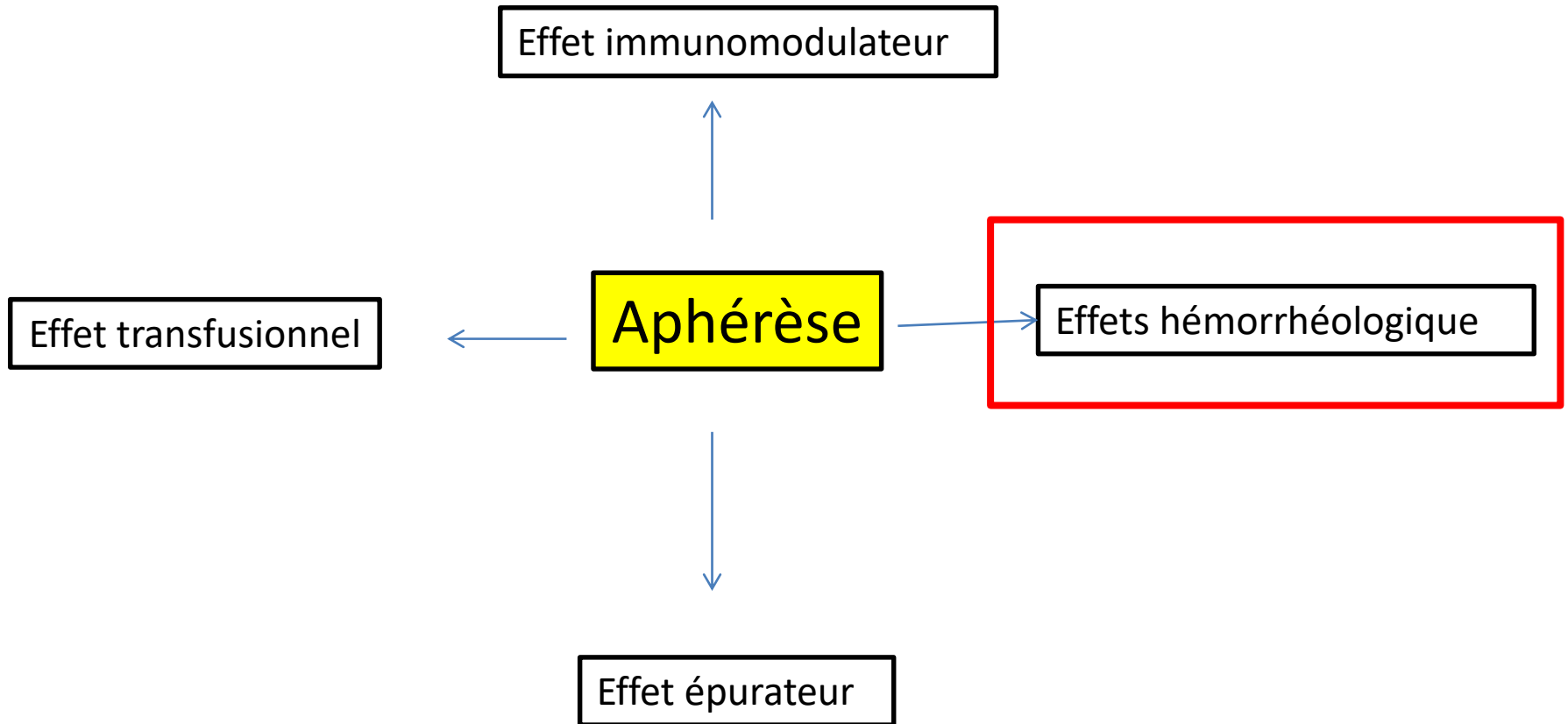
- **Quel intérêt pour la faire ?** Principe de la Rhéophérèse et de la microcirculation
- Rhéophérèse: **Quel niveau de preuve ?**
- **La rhéophérèse dans un service de dialyse ?** Mise en pratique
- **Le résumé de nos premières séances ?**
- **Conclusion et perspectives**

Principes de la rhéophérèse et de
la microcirculation
Comment ça peut marcher ?

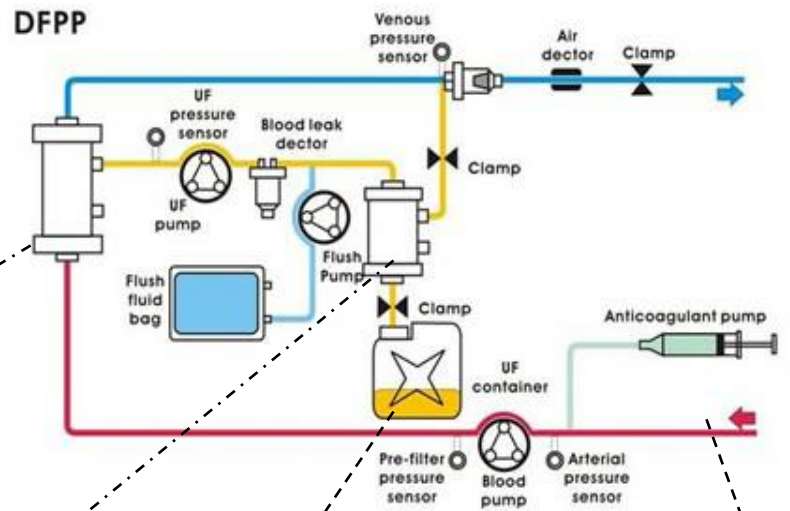
Les différentes techniques d'aphérèse



Que recherche-t-on en faisant de l'aphérèse ?



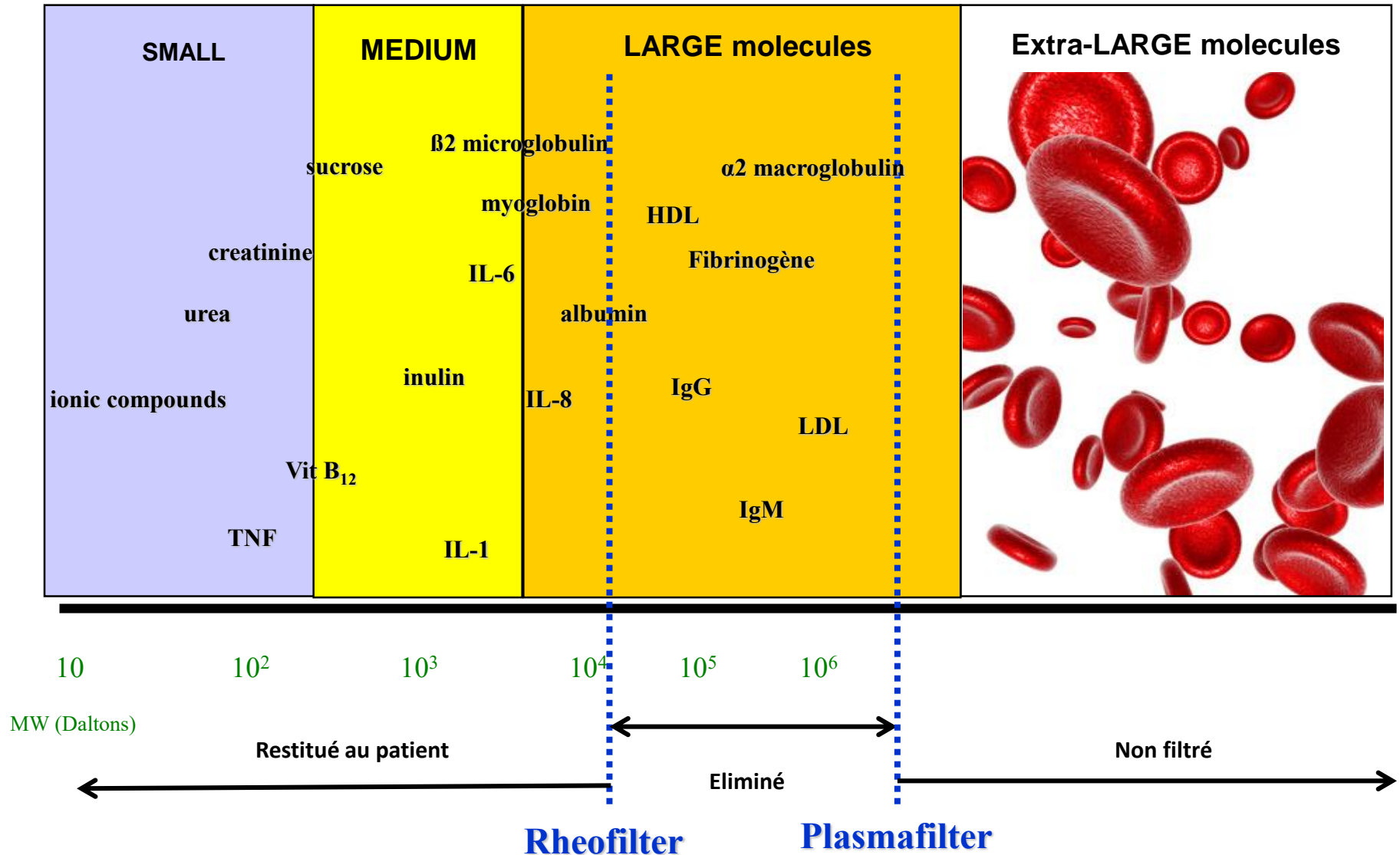
Rhéophérèse: Comment ça marche ?



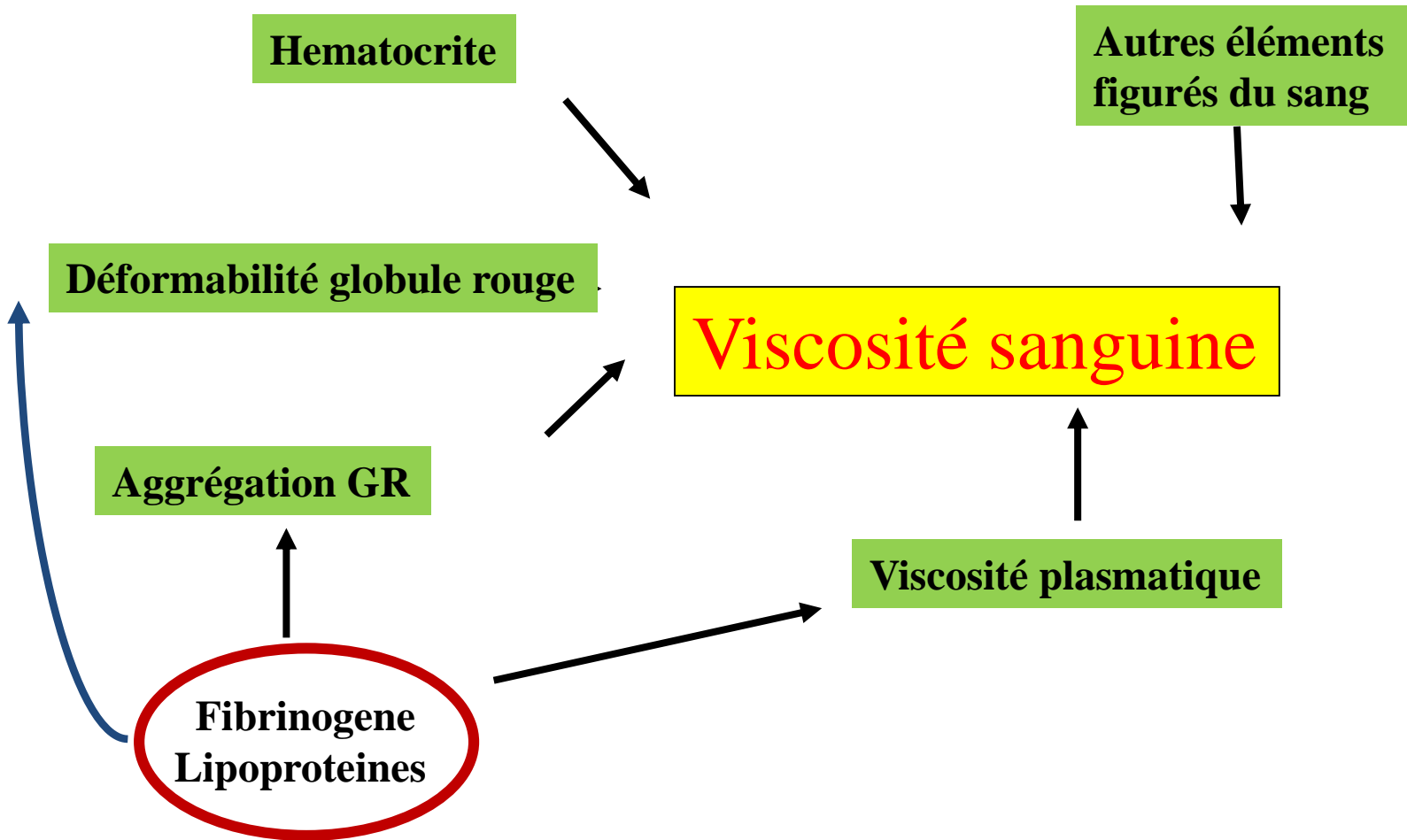
Citrate ou héparine



Rhéophérèse en Double filtration en cascade



Déterminants de la viscosité sanguine



Rationnel de la rhéophérèse

PAD = défaut oxygénation des tissus



En l'absence d'action possible sur le diamètre des vaisseaux => agir sur la microcirculation



En microcirculation la résistance à l'écoulement du sang est dépendante de la viscosité plasmatique (Fahreuse-lindquist effect)

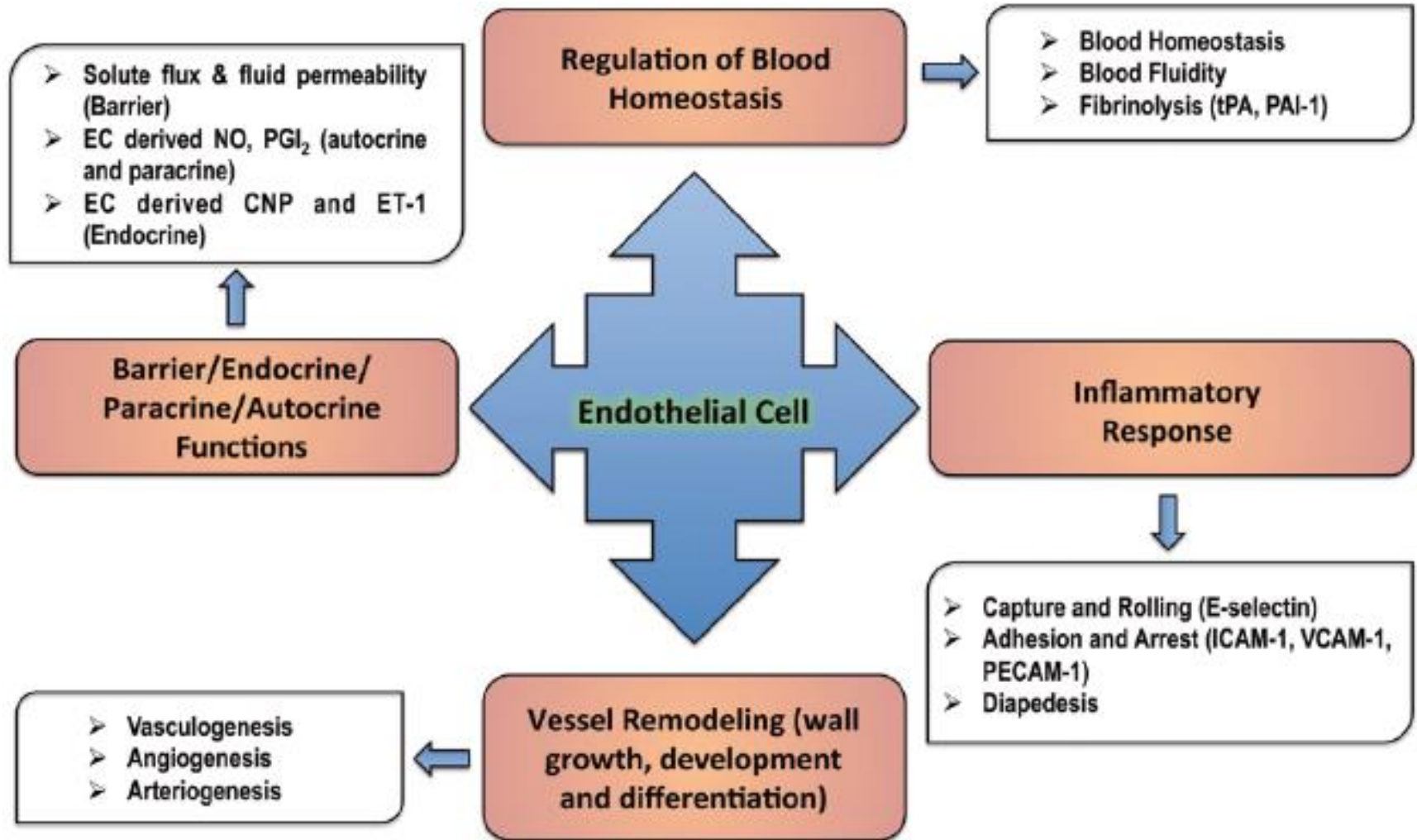


La rhéophérèse épure les protéines responsable de la viscosité plasmatique (*α -2 macroglobuline, Cholestérol, et fibrinogène*)



Objectif : améliorer la microcirculation et l'oxygénation tissulaire

Amélioration fonction cellule endothéliale



Rhéophérèse:
Niveau de preuve

La rhéophérèse: une bibliographie pauvre !!!

1999



53 articles

2017

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge: 18
- Surdité brutale: 7
- **Maladie artérielle périphérique: 4**
- **Calciphylaxie: 1**
- Accident neurologique: 2
- MAT post GVH: 1
- Sl rodermie: 1
- Revues générales: 19

Niveau de preuve de la rhéophérèse:

recommandations ASFA 2016

Catégorie	Indication
I	Aphérèse recommandée en première ligne
II	Aphérèse recommandée en seconde ligne
III	Intérêt de l'aphérèse non établi. A discuter.
IV	Pas d'efficacité de l'aphérèse

Indications des aphérèses thérapeutiques – ASFA 2016

Niveau 1 recommandation forte **Niveau 2** recommandation faible

A : Niveau de preuve élevé (Etudes randomisées)

B: Niveau de preuve modéré (Etudes cas-contrôle)

C: Niveau de preuve faible (Cas clinique)

Niveau de recommandations selon Guyatt et al.

Niveau de preuve de la rhéophérèse: *recommandations ASFA 2016*

Age related macular degeneration, dry	Rheopheresis	I	1B	169
Sudden sensorineural hearing loss	LDL apheresis	III	2A	311
	Rheopheresis	III	2A	
	TPE	III	2C	
Peripheral vascular diseases	LDL apheresis	II	1B	279



Une rhéophérèse est une LDL aphérèse qui s'ignore ?

LDL apherèse et maladie artérielle périphérique

- * Etude prospective monocentrique japonaise
- 11 patients en hémodialyse chronique atteints MAP stade II-IV Lerich
- Protocole: -> LDL apherèse technique d'adsorption Liposorber LP15 (Kaneka)
 - > 4 séances/ 2 semaines puis 6 séances / 6 semaine soit 10 au total
 - > 3-4 litres de plasma traités durant la séance

Table 2. Changes in visual analog scale scores for lower extremities and changes in Fontaine stage

Case	Right lower extremities			Left lower extremities			Fontaine stage		
	baseline	8 weeks	12 weeks	baseline	8 weeks	12 weeks	baseline	8 weeks	12 weeks
1	10	8	3	0	0	0	IV	IV	III
2	5	5	5	5	2	2	III	III	III
3	10	3	7	10	3	6	III	III	III
4	2	0	0	0	0	0	III	II	II
5	0	0	0	0	0	0	II	II	II
6	6	7	10	8	10	10	III	III	IV
7	0	0	0	0	0	0	II	II	II
8	0	0	0	0	0	0	II	II	II
9	0	0	0	0	0	0	II	II	II
10	2	0	0	4	0	0	III	III	II
11	0	0	0	0	0	0	II	II	II

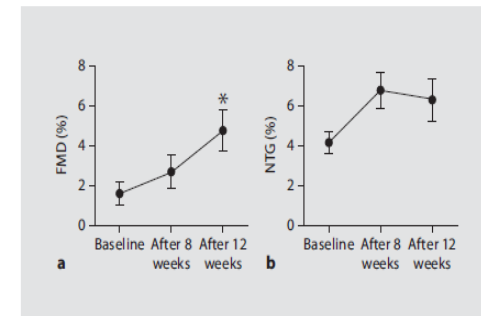
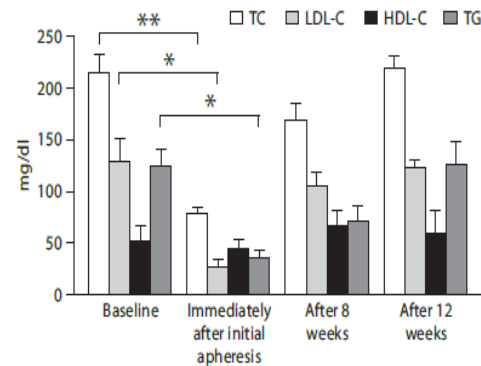



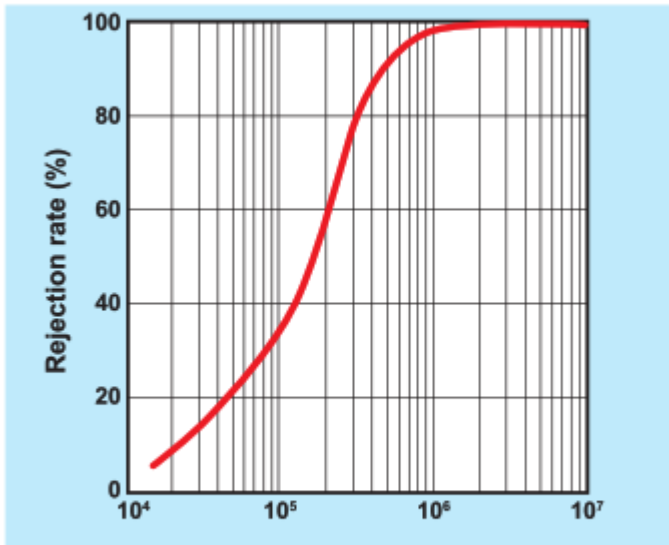
Fig. 3. Changes in %FMD (a) and %NTG (b). FMD = Flow-mediated dilation; NTG = nitroglycerin. n = 11; * p < 0.05.

La Rhéophérèse est une LDL aphérèse qui s'ignore ?



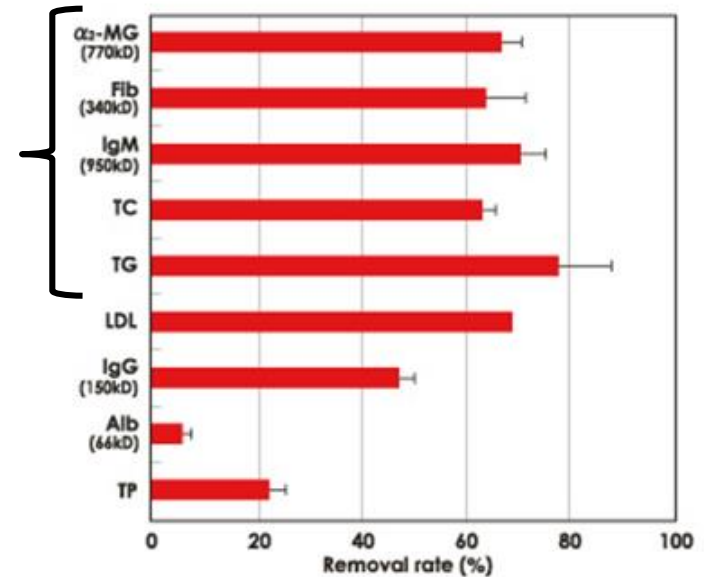
ER-4000	
Caractéristiques de la fibre	
Matériau	Copolymère d'éthylène et d'alcool vinylique (EVAL)
Diamètre interne (µm)	175
Épaisseur (µm)	40
Surface d'échange (m²)	2
Volume d'amorçage (mL)	150
Stérilisation	Rayons γ
PTM maximale	500 mm Hg
Unité de conditionnement	Boîte de 6

Cut off Curve of Rheofilter ER



in vitro data (1.0L plasma filtration)
 Plasma flow rate: 30mL/min
 Discard flow rate: 6mL/min

Removal Rate of plasma components with Rheofilter ER



(Data from Shinseikai Daiichi Hospital, Japan)

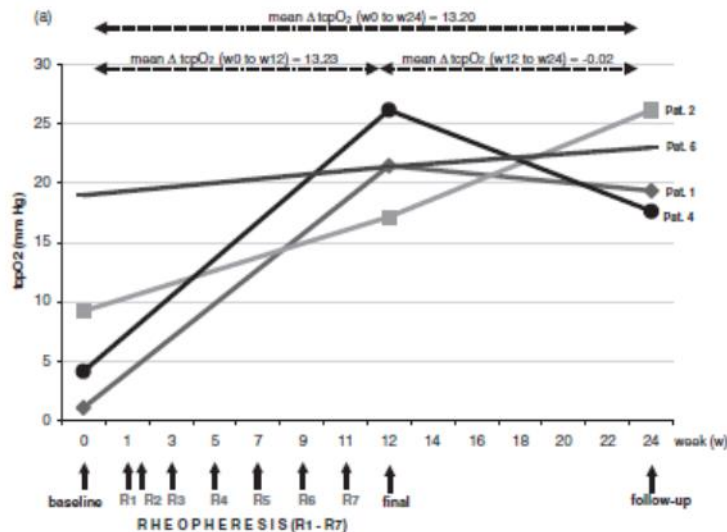
Conditions : *in vivo* data
 Sampling : whole blood (pre/post treatment)
 Blood flow rate : 100mL/min
 Plasma flow rate : 25mL/min
 Discard flow rate : 2.5mL/min
 Treated plasma volume : 2.5L

Rheopheresis in Patients with Ischemic Diabetic Foot Syndrome: Results of an Open Label Prospective Pilot Trial

*†Reinhard Klingel,

Ther Apher & Dial, Vol. 7, No. 4, 2003

Patient number	improved				unchanged		deteriorated	
	1	2	4	6	5	8	3	7
tcPO ₂ (mm Hg)								
Baseline (week 0)	1.1	9.2	4.1	19	3.8	9.1	9	1.2
Final (week 12)	21.5	17.2	26.2	21.4	23.3	20	2	3.6



Parameter	Mean percentage reduction
Plasma viscosity (mPas)	15.81 ± 8.08
LDL cholesterol (mmol/L)	54.65 ± 11.99
Fibrinogen (g/L)	53.23 ± 9.56
Ig M (g/L)	48.39 ± 12.44
α ₂ -macroglobulin (g/L)	52.41 ± 8.33
Fibronectin (g/L)	43.05 ± 9.74
vWF (g/L)	55.15 ± 5.69
Total Protein (g/L)	20.70 ± 4.53

Rheopheresis in Patients with Critical Limb Ischemia— Results of an Open Label Prospective Pilot Trial

*†Reinhard Klingel,
Ther Apher Dial, Vol. 9, No. 6, 2005

Patient number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Mean value
Sex	male	male	male	male	male	male	male	male	male	female	male	male	
Age (years)	79	77	65	59	72	57	61	61	78	78	71	66	68.7
Weight (kg)	90	75	76	62	78	59	107	95	75	70	96	84	80.6
Fontaine stage at baseline	III	III	IV	III	III	III	IV	IV	III	III	III	III	
Fontaine stage after last Rheopheresis	IIA	III	IV	III	III	III	IV	IV	IIA	IIA	IIA	III	
Number of treatments	10	2	11	10	10	9	2	10	12	10	10	7	8.6
tcpO ₂ (mm Hg) at baseline	40	–	10	0	15	10	2	20	45	40	10	32	20.4
tcpO ₂ (mm Hg) after last Rheopheresis	70	–	10	10	0	40	–	45	75	61	32	–	38.1

Amélioration des
douleurs +++

Parameter	Mean percentage reduction
LDL-cholesterol (mg/dL)	56.74 ± 17.00
Fibrinogen (mg/dL)	48.31 ± 9.98
IgM (mg/dL)	53.02 ± 41.98
α ₂ -macroglobulin (mg/dL)	52.41 ± 8.33
Total Protein (g/dL)	19.80 ± 4.68

Calciphylaxie et rhéophérèse

- Femme 71 ans, hémodialyse chronique sur néphropathie diabétique
- choc septique sur lésion cutanée calciphylaxie prouvée
- Soins locaux et thiosulfate de sodium Caisson hyperbare non fait car claustrophobe
- Séance de rhéophérèse x 3/semaine, au total **24 séances** (5 L de plasma traité)
- **10 semaines de traitements par Rhéophérèse** , cicatrisation complète 6 semaines après



Pourquoi faire de la rhéophérèse chez les patients en hémodialyse ?



**800 000 patients
en France
(incidence 1%)**

1/3 claudicants qui consultent



The image features a central graphic of an iceberg in a body of water. A horizontal line, dashed in red, represents the water level. Only the tip of the iceberg is visible above the water, while the vast majority of the iceberg is submerged below the surface. This visual metaphor is used to represent the under-diagnosis of AOMI. A red arrow points from the text '1/3 claudicants qui consultent' to the tip of the iceberg. Two red arrows point from the submerged part of the iceberg to the text boxes '1/3 atteints mais non symptomatiques' and '1/3 claudicants mais qui ne consultent pas'.

**L' AOMI est fréquente
mais sous-diagnostiquée**

**1/3 atteints mais
non symptomatiques**

**1/3 claudicants
mais qui ne consultent pas**

Kidney Function and Risk of Peripheral Arterial Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

Keattiyot Wattanakit,*

J Am Soc Nephrol 18: 629–636, 2007.

14280 patients de 50 ans, suivi 13 ans, soit 186 616 patients année.

1016 (7,1%) ont une atteinte artérielle périphérique. 242 (1,7%) avec une intervention chirurgicale

Table 2. Rates and relative risks (95% confidence intervals) of incident PAD events by level of eGFR: The ARIC Study, 1987 to 2002

Parameter	eGFR ≥ 90 (ml/min per 1.73 m ²) (n = 6825)	eGFR 60 to 89 (ml/min per 1.73 m ²) (n = 7079)	eGFR 15 to 59 (ml/min per 1.73 m ²) (n = 376)
No. of PAD cases	453	516	47
Incidence rate per 1000 person-years	4.7	4.9	8.6
Model 1 ^a	1.0	1.04 (0.91 to 1.18)	1.82 (1.34 to 2.47)
Model 2 ^b	1.0	1.07 (0.94 to 1.23)	1.56 (1.13 to 2.14)
Model 3 ^c	1.0	1.08 (0.94 to 1.24)	1.54 (1.19 to 2.12)
Model 4 ^d	1.0	1.10 (0.96 to 1.26)	1.58 (1.14 to 2.17)

^aAdjusted for age, gender, race, and ARIC field center.

^bAdditionally adjusted for diabetes, LDL and HDL cholesterol, triglycerides, prevalent coronary heart disease, pack-years of cigarette smoking, BMI, physical activity, use of alcohol, and use of cholesterol medication.

^cModel 2 plus SBP, DBP, and use of antihypertensive medication.

^dModel 2 plus fibrinogen, factor VII, factor VIII, and white blood cell count.

L'insuffisance rénale est associée à la survenue d'atteinte artérielle périphérique

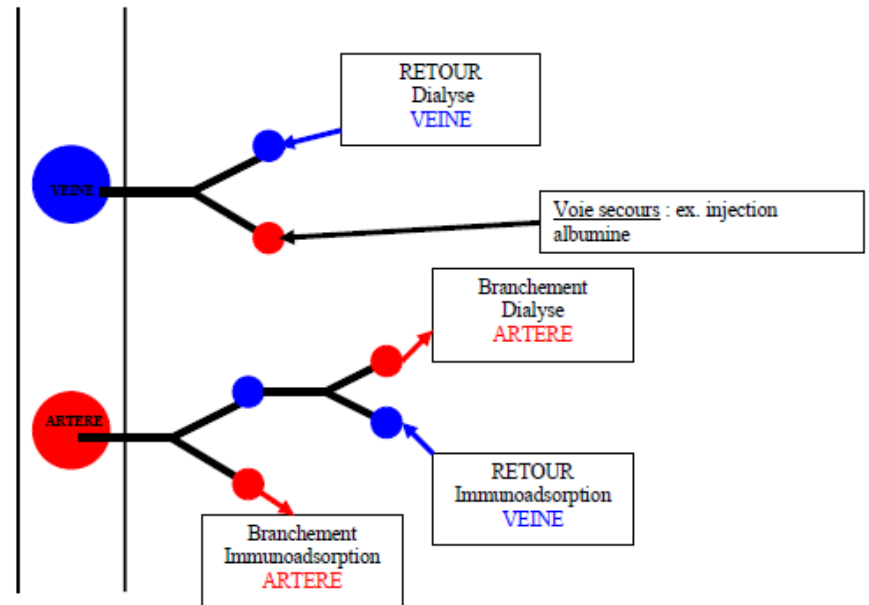
Incidence Maladie artérielle périphérique en dialyse 10-30 %

Pour ne plus voir ça !!!



Combat du néphrologue au quotidien

Couplage dialyse - Rhéophérèse



Dialyse couplée à la Rhéophérèse: la prescription

RHEOPHERESE (2h-3h)

2 à 3,5 L de plasma (1 à 1,5 VP)
Débit sang : 100 à 200ml/mn
ACD-A : 1/60 puis baisse à 1/80
Substitution : 20g à 50 g d'albumine

HEMODIALYSE (4h)

HDF post ou HD
Débit sang : 250 à 300ml/mn
Héparine : Lovenox ou HNF
Bien comptabiliser l'UF totale

Problèmes rencontrés:

- Problème pour augmenter le débit pompe à sang hémodialyse
- Bien comptabiliser l'injection de citrate dans la perte de poids totale
- Très peu de coagulation du circuit

Partenariat des services dialyse / pôle vasculaire



Faire une « bonne dialyse »:

- Poids sec « humide »
- Eviter le rétrocontrôle d'UF
- Saignée si Hb > 13 g/dl
- Prévenir les hypotensions perodialytiques
- Surveillance du pied par le néphrologue

Faire les bons soins vasculaires:

- Mise en décharge
- Soins locaux adaptés
- Evaluation intérêt revascularisation
- Greffe de peau pastille
- Prévention
- Antalgie

La formation: « les clefs du succès »

Formation

La **mise en pratique** doit se faire tout de suite après la période de formation

Au début: formateur laboratoire

Formateur

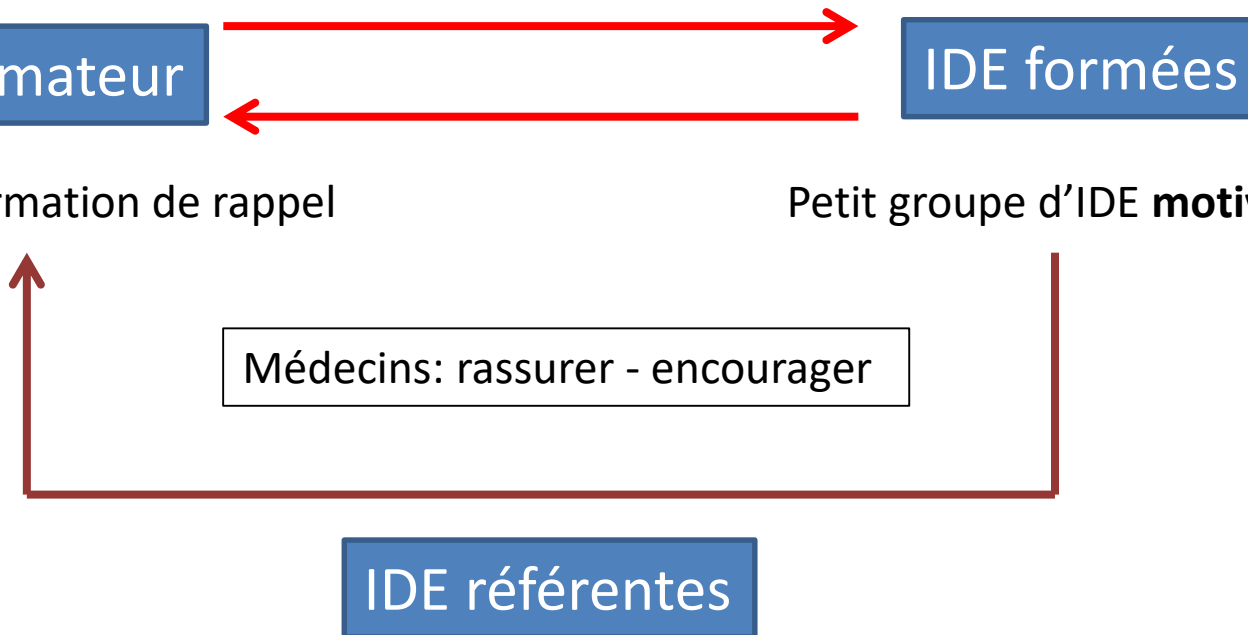
IDE formées

Autonomie + formation de rappel

Petit groupe d'IDE **motivées**

Médecins: rassurer - encourager

IDE référentes



Quels patients inclure ?

INCLUSION

- * Patients en hémodialyse chronique depuis plus de 3 mois
- * AOMI stade III/IV de la classification de Leriche
- * Optimisation du traitement médical (au moins un antiagrégant plaquettaire, statine)

EXCLUSION

- * Infection du membre non contrôlée par antibiothérapie
- * Infection systémique en cours de traitement
- * Trouble de l'hémostase majeur avec saignement récent
- * Cirrhose avec trouble de la crase sanguine

évaluation à l'inclusion par un médecin vasculaire en HDJ

Paramètres de mesure

CLINIQUE

- * **Évolution des lésions cutanées** lors du pansement fait en dialyse avec photo /semaine.
- * Evolution locale si greffe cutanée
- * **Évaluation du périmètre de marche** / mois selon la classification de Leriche et Fontaine si possible
- * **Évaluation de la douleur** /semaine : EVA et nombre de traitement antalgique
- * **Mesure de la TcpO2** avant et après séance/semaine
- * **POG, IPS, capillaroscopie et echo-doppler artérielle** membre inférieur début et fin de cycle.
- * **Bilan nutritionnel** début et fin de cycle

BIOLOGIQUE

- TO et avant chaque cycle** : Fibrinogène, acide urique, bilan lipidique (triglycéride, cholestérol total, LDL et HDL, Lpa), dosage pondéral des immunoglobulines, albuminémie, alpha2 macroglobuline, sérothèque, HbA1c et fructosamine si diabète, préalbumine
- TO puis tous les mois** : NFS, iono urée créatinine avant, bilan martial, BNP, CRP
- TO puis tous les 15 jours** : NFS fibrinogène

Objectifs du traitement

Primaire :

- cicatrisation complète de la lésion évaluée par un médecin vasculaire
- Diminution de la douleur et du nombre de traitement antalgique

Secondaire :

- Faisabilité du couplage rhéophérèse /hémodialyse
- Amélioration des paramètres vasculaires (T_{cp}O₂, POG, IPS)
- Evaluation du périmètre de marche

Protocole d'utilisation dans le service

Critères d'inclusion posés par la médecine vasculaire en HDJ

1^{er} cycle de 8 semaines

2 séances /semaine pendant 4 semaines
Puis 1 séance /semaine pendant 4 semaines

1^{ère} évaluation médecine vasculaire

Amélioration complète

2^{ème} cycle

1 séance /semaine pendant 4 semaines

2^{ème} évaluation médecine vasculaire

Amélioration complète
Aucune Amélioration

3^{ème} cycle

1 séance /semaine pendant 4 semaines

Evaluation finale médecine vasculaire

Arrêt
Rhéophérèse

Le coût

<u>GHM</u>	<u>Date</u>	<u>Statut</u>	<u>GHS</u>	<u>Intitulé GHM</u>	<u>BB</u>	<u>BH</u>	<u>Tarif GHM</u>	<u>Forfait EXB</u>	<u>Tarif EXB</u>	<u>Tarif EXH</u>	<u>Durée Séjour</u>	<u>Valo.</u>
28Z16Z	2017	public	9615	Aphérèses sanguines, en séances			1 233,38 €				<input type="text"/>	
28Z16Z	2017	privé	9615	Aphérèses sanguines, en séances			619,72 €				<input type="text"/>	

Cout Kit Hematech 700 euros

1 flacon albumine 5% 50 euros

Cout IDE: 300 euros

Cout Médecin: 50 euros

Cout fonctionnement/amortissement structure: variable

Résumé de notre utilisation de la
rhéophérèse à l'AURA ?

Patient	Indication	Nb de séances	Action sur la douleur	Amélioration clinique	Amputation
Mr D.	AOMI stade IV	45 (en 3 fois) sur 15 mois	oui	oui	non
Mr R.	AOMI stade IV après amputation	15	oui	oui	oui
Mme L	AOMI stade IV	8	oui	oui	non
Mme C	Calciphylaxie	17	oui	oui	non
Mr D	AOMI stade IV	10	oui	oui	non

Conclusion



La rhéophérèse:
Faut-il en faire dans les
maladies artérielles
périphériques /
calciphylaxie ?

Non

d'un point de vue théorique

Pas de preuve suffisante dans la
littérature

mais 4 articles positifs et LDL aphérèse

Oui

d'un point de vue pratique

Que faire devant un patient qui
s'aggrave ? cas par cas

Avis médecine ou chir vasculaire

Besoin de preuves et recommandations

CONCLUSION

retour d'expérience

- **Mise en place facile dans les services de dialyse:** formation - intérêt
- **Facilité de la mise en place du couplage** hémodialyse / rhéophérèse
- **Partenariat avec pôle vasculaire de proximité:** diagnostic – traitement – suivi
- **Poser la bonne indication pour le bon patient**
- **Echec de l'utilisation de la mesure de la TcPO2 en dialyse**
- **Avoir un protocole bien établi et le suivre**
- **Economiquement viable:** équilibre budgétaire
- **Proposer dans d'autres situations ?** Patients non dialysés / DMLA

Perspectives:

Faire des études !!!

Oui mais comment ?

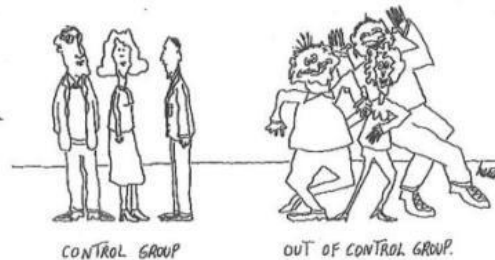
Comment amener les preuves ?

Etude physiologique sur les effets de la Rhéophérèse:

- Effet sur la cellule endothéliale
- Effet épurateur (cytokines, Lpa..)

Etude multicentrique randomisée:

- Quels critères d'inclusion ?
- Quels paramètres d'évaluation ?



Registre rhéophérèse
PHRC Marseille