

Therapeutic plasma exchange in a critically ill Covid-19 patient à propos d'un cas clinique

Journal of Clinical Apheresis, Volume: 36, Issue: 1, Pages: 179-182, First published: 01 September 2020, DOI: ([10.1002/jca.21830](https://doi.org/10.1002/jca.21830))

CIRCONSTANCES

- **Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère de type 2 (SRAS-CoV-2):** 31/12/2019: Whuan (Chine) + 03/2020: OMS: Endémie mondiale.
- **Patients vulnérables développent:** Syndrome de détresse respiratoire aigu (**SDRA**) + défaillance multiviscérale (**SDMV**) + **Coagulopathie importante + Mortalité importante [1].**
- En rapport avec une réponse inadaptée de l'hôte: **le syndrome de libération de cytokines (SRC) [2,3].**
- **Les patients COVID-19 graves: Niveaux élevés:** IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, INF10, facteur de nécrose tumorale- α , l'IL-8 [4].
- **Phénomènes similaires ont été décrits: Epidémies de SRAS-CoV-1 et MERS [5, 6,7].**
- **Les niveaux de cytokines (par exemple IL-2R, IL-6) sont positivement corrélés avec la gravité du SDRA + mortalité [8,9].**
- **Les TPE ont été proposés comme potentiel traitement du SRC:** Choc septique + SDMV + SARS-CoV-1 + MERS + H1N1 [10,11,12]
(3 TPE associés à de meilleurs résultats chez 3 patients pédiatriques gravement malades atteints de la grippe H1N1 avec SDRA et instabilité hémodynamique).

1.Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thromb J 2019;17:10.

2.Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. J Interferon Cytokine Res 2015;35:252–64.

3.Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect 2020;80:607–13.

4.Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol 2020;215:108427.

5.Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, et al. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. Respirology 2006;11:715–22.

6.Wang CH, Liu CY, Wan YL, et al. Persistence of lung inflammation and lung cytokines with high-resolution CT abnormalities during recovery from SARS. Respir Res 2005;6:42.

7.Kim ES, Choe PG, Park WB, et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome Coronavirus infection. J Korean Med Sci 2016;31:1717–25.

8.Min CK, Cheon S, Ha NY, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. Sci Rep 2016;6:1–12.

9.Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005;33:1–6. discussion 230–2.

10.Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. Crit Care 2018;22:285.

11. Philip Keith, Wells Adam H, Jeremy H, et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single center retrospective review. PREPRINT (Version 1). Research Square 2020.

123.Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, et al. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in 2009 pH1N1 influenza A—an associated respiratory failure and hemodynamic shock. Pediatr Crit Care Med 2011;12:e87–9.

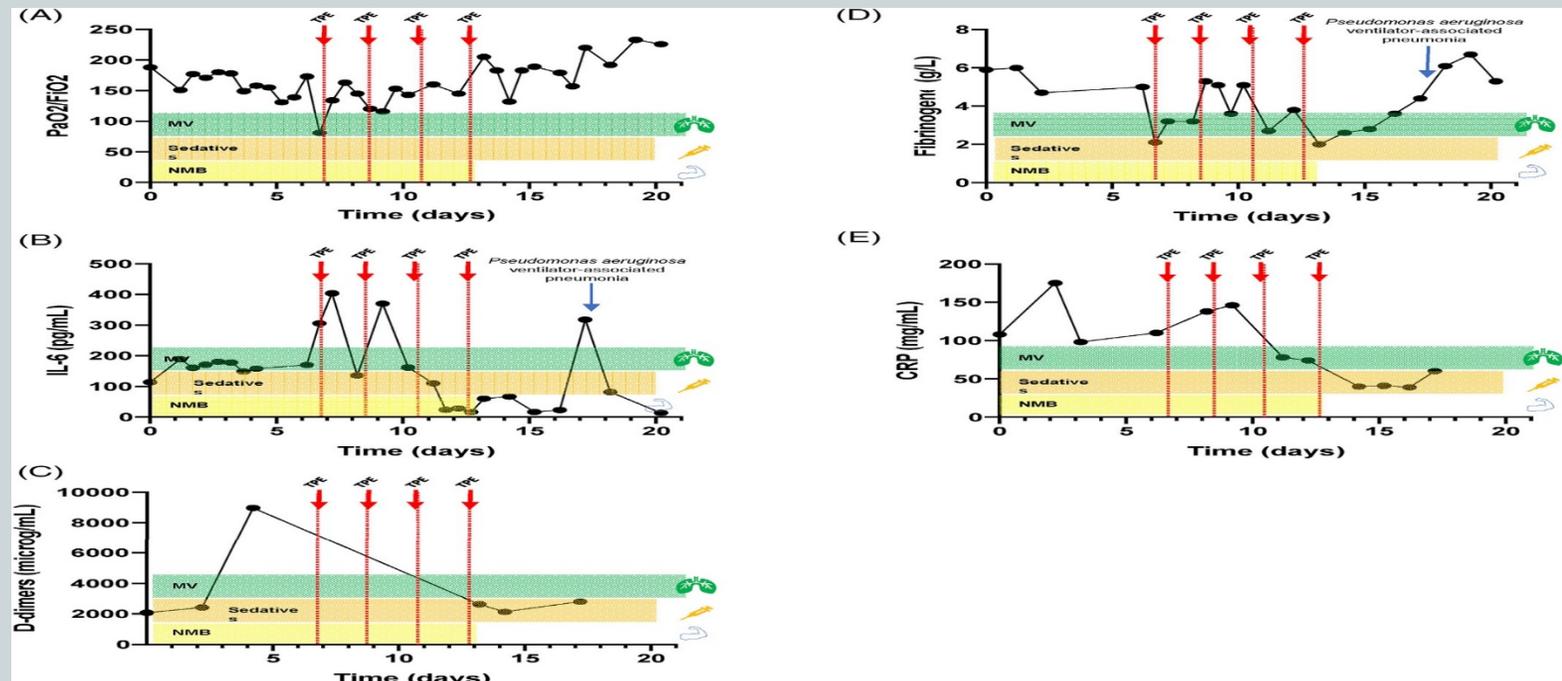
Cas Clinique

- Patient de 74 ans, admis directement en réanimation pour un SDRA avec SRC secondaire à une infection par le coronavirus-2 (SARS-CoV-2)
- Covid 19: RT-PCR sur écouvillon naso-pharyngé + et radiographie pulmonaire (infiltrats interstitiels bilatéraux).
- Antécédents médicaux: HTA; Diabète type 2, IMC: 28,8 kg/m².
- J1: Admission en réanimation: FR: 32/minutes; SpO₂: s'est aggravée malgré une oxygénothérapie par masque et rapidement mis sous ventilation mécanique.
- ATB: Empirique avec du céfotaxime IV puis remplacée par de la pipéracilline et du tazobactam pendant 7 jours.
- J7: Malgré ce traitement, l'état respiratoire du patient a continué à se dégrader (PaO₂ / FiO₂ de 79 sous pression expiratoire (PEP) de 14 cmH₂O au jour 7).
- J7: Biologie: CRP: 110 mg/L, Fibrinogène: 5,0 g / L et IL-6: 306 pg/mL.
- Patient ne résidant pas en France, sans SS >>> Ne pouvait bénéficier d'aucun protocole

Décision collégiale, recours aux EPT à titre compassionnel et un consentement de la famille et du comité d'éthique local a été obtenu

En Pratique

- 4 sessions EPT (1 session tous les deux jours) Solution de substitution: Albumine 5%, Volume échangé: 1,2 MP
- L'évolution du ratio PaO₂ / FiO₂, des taux de CRP, de fibrinogène et d'IL-6 sont monitorés sur les Figures suivantes
- Evolution: J12: Patient sevré des NMB (Bloqueurs neuromusculaires)
- J13: Dernière séance de TPE (Rebond paradoxale de l'IL-6 après l'EPT: Faible poids moléculaire (24 kDa) + demi-vie courte + large espace de distribution)
- Pic d'IL-6 + fibrinogène: Pneumonie associée à la ventilation assistée à *Pseudomonas aeruginosa*
- J20: Sevrage des sédatifs
- J21: Patient a été extubé
- J26: Arrêt définitif de l'oxygène



CRP: C-reactive protein; FiO₂: fraction of inspired oxygen; IL-6: interleukin-6; MV: mechanical ventilation; NMB: Neuromuscular blockers; PaO₂: Partial pressure of arterial oxygen; TPE: Therapeutic plasma exchange

Discussion

- L'EPT semble améliorer divers critères secondaires tels que le rapport PaO₂/FiO₂ et les biomarqueurs de l'inflammation.
- L'EPT semble être une modalité de traitement sûre chez les patients COVID-19 en termes d'effets secondaires.
- **Letter à éditeur: More Related to What You Add and Not What You Take Away ? (1)** (Plus lié à ce que vous ajoutez et non à ce que vous enlevez)
- Hadjadj et al, ont rapporté une réponse altérée de l'IFN I chez les patients COVID-19 sévères, accompagnée d'une charge virale élevée dans le sang et d'une réponse inflammatoire excessive (augmentation du TNF- α et de l'IL-6).(2)
- Bastar et al: Dans les formes sévères potentiellement mortelles, 10 % des patients ont des auto-AC neutralisants contre les IFN I (18% chez les > 80 ans).(3)
- Zhang Q et al: 2,6% des femmes et 12,5% des hommes présentent une Mutation perte de fonction des IFN I (4)

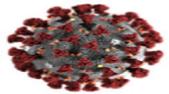
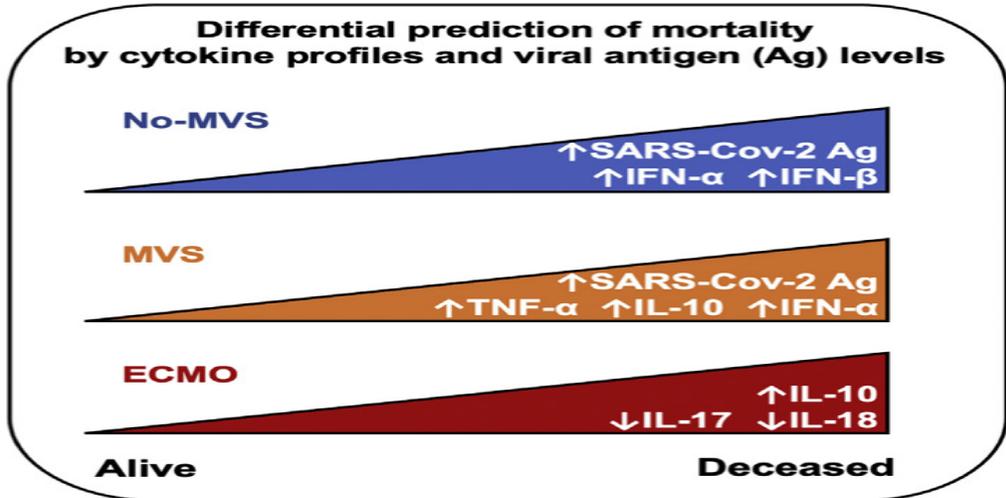
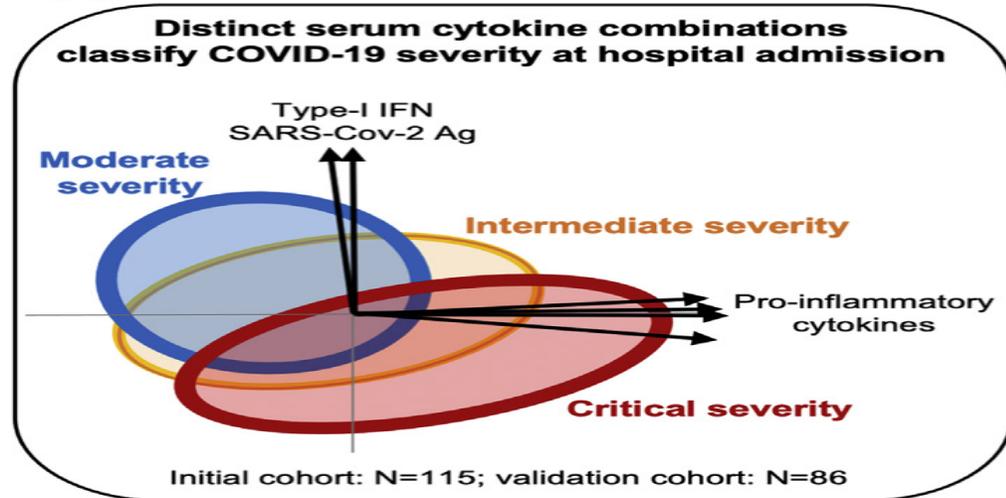
Rôle crucial des IFN I dans l'immunité protectrice contre le SRAS-CoV-2

Nous pensons que, plus que la clairance des médiateurs pro-inflammatoires, l'EPT avec du PFC a l'avantage de combiner à la fois une déplétion en auto-AC et une supplémentation en IFN I et pourrait être intéressante ?

1. Plasmapheresis Efficiency in Coronavirus Disease 2019: More Related to What You Add and Not What You Take Away? Jamme, Matthieu ; Mazeraud, Aurelien. *Critical Care Medicine*: June 2021 - Volume 49 - Issue 6 - p e651-e652
2. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Hadjadj J, et al; *Science*. 2020; 369:718–724
3. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Bastard P, et al. 2020. *Science* 370:eabd4585. [10.1126/science.abd4585](https://doi.org/10.1126/science.abd4585)
4. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. *Science*. 2020;370:eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.



Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality



ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation
MVS or No-MVS, mechanical ventilatory support or not



- Il existe au moins deux profils distincts de réponse cytokinique associée à la Covid-19
- L'antigénémie SARS-CoV-2 est associée à la mortalité chez les patients de gravité modérée, en corrélation avec les niveaux d'INF I, mais pas avec les autres cytokines pro-inflammatoires.
- Ces résultats appellent à la nécessité d'une prise en charge hautement personnalisée des patients.

Conclusion

Ces résultats ont des implications cliniques directes:

- Dépistage systématique des patients infectés par le SRAS-CoV-2 (présence ou pas d'auto-Ac à risque de développer une pneumonie potentiellement mortelle).
- ouvrent probablement la voie à un traitement préventif ou thérapeutique par TPE ?
- Pour les essais cliniques en cours, exclusion du don de plasma les patients qui se remettent d'un COVID-19 grave

- Un seul essai contrôlé randomisé a été réalisé [1].
- Pas de standardisation des procédures d'EPT dans le COVID-19 (Début de l'EPT, le nombre de séances, les intervalles entre, le type de liquide de remplacement)
- Le type de fluide de remplacement reste discutable:
 - Albumine et risque hémorragique ou alors plasma convalescent mais les données récentes ne sont pas aussi convaincantes [2].
 - Probable effets secondaires graves, notamment une immunomodulation liée à la transfusion et des lésions pulmonaires liées à la transfusion [3] chez les patients atteints de COVID-19 souffrant d'insuffisance respiratoire.

- **En attendant: Therapeutic Plasma Exchange to Alleviate Hyperinflammatory Condition During Severe Covid-19 Infections (CovidEP). Dr O. Hequet.**

1. Faqih F., et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: A randomised controlled clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2021;57:106334. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334.

2. Simonovich V.A., PlasmAr Study Group et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304

3. Pluta M., Dziech M., Jaworski T., Krzych Ł. Is this TRALI, TACO, or just pneumonia?—A case report of acute respiratory failure. *Anestezjol. Intensywna Ter.* 2019;51:414–416. doi: 10.5114/ait.2019.90081