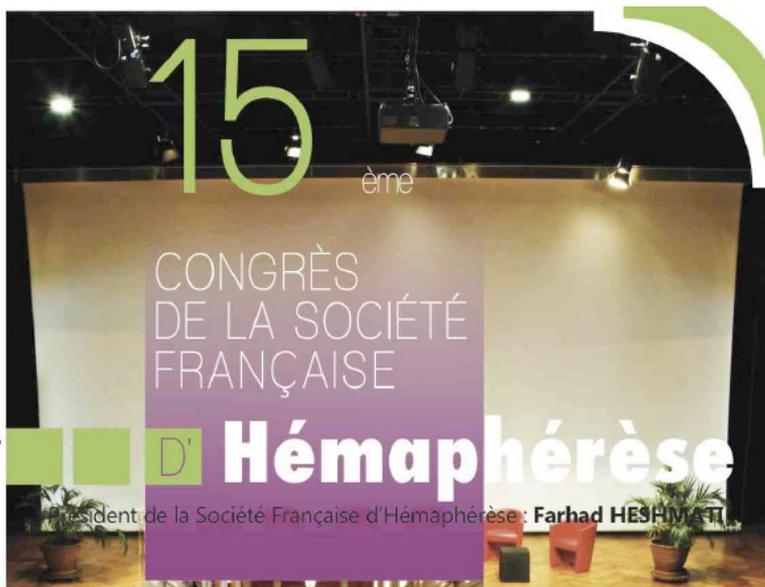


Coagulation et échanges plasmatiques



Arnaud Lionet, Lille
J. Debus, S Voisin, A. Huart, toulouse
Société Française d'Hémaphérèse
Paris, le 11/12/2014



Pourquoi s'intéresser à l'hémostase en Plasmaphérèse Thérapeutique ?

- Déplétion des Ig et protéines du plasma
 - Chute des Ig de 50-60% en moyenne
 - Risque de déplétion variable en facteurs de la coagulation
 - Redistribution compartimentale (V_{dis}) et synthèse de nouveaux éléments

- Activité globale en France :
 - 11.033 séances réalisées en 2005 (données du registre de la SFH)
 - Depuis cette période, augmentation de l'activité x 3
 - Risque hémorragique prévenu par la perfusion de PFC
 - concerne jusqu'à ¼ à 1/3 des échanges sur Toulouse
 - Risque médical (immunologique, TRALI,...)
 - Inconvénient médico-économique (carance, coût...)

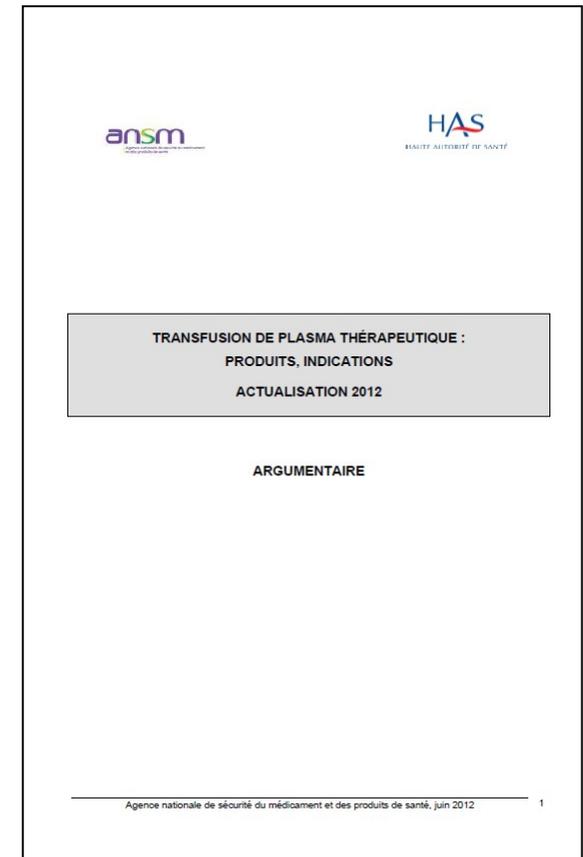
Pourquoi s'intéresser à l'hémostase en Plasmaphérèse Thérapeutique ?

Bonnes pratiques cliniques : Recommandations HAS

- basées sur le taux de Fibrinogène
- Recommandations en partie liée aux recommandations d'usage de PFC en chirurgie

·Les recommandations de la HAS (actualisation 2012) distinguent deux situations :

- Chez les patients sans risque hémorragique et traités par EP répétés, l'utilisation de PFC n'est pas systématique et sera guidée par les taux observés en fin de séance, afin d'obtenir des **taux de fibrinogène supérieurs à 1g/L**. → 15 à 20 mL/kg de PFC en fin de séance
- - Chez les patients à risque hémorragique, PFC plus précoce et plus importante → 30 mL/kg, voir 100% de PFC si chirurgie



→ *Recommandations à nuancer du fait du petit nombre d'études*

Historique

- Ce qu'on sait
- Ce qu'on suppose
- Comment explorer au mieux ?

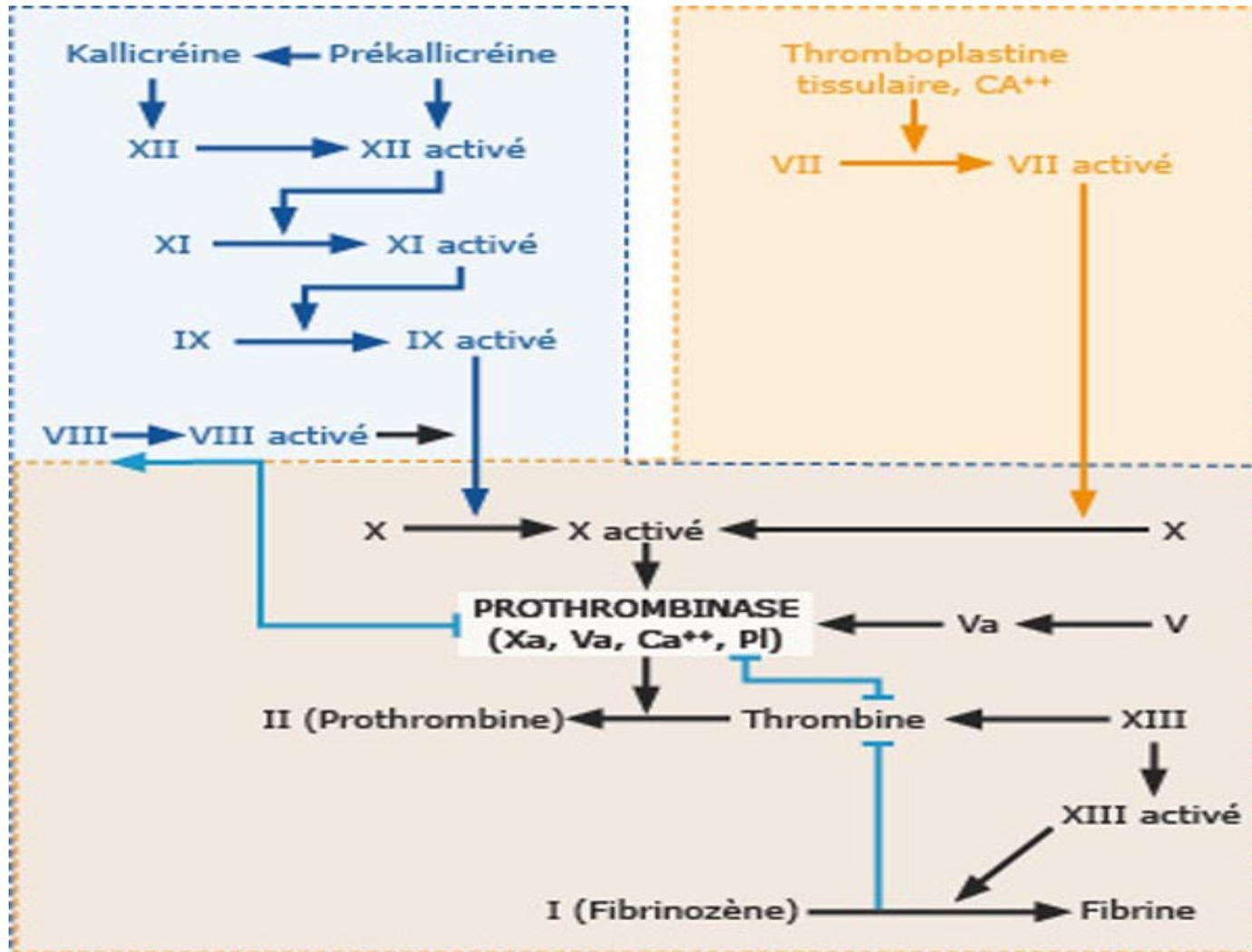
Pourquoi s'intéresser à l'hémostase en Plasmaphérèse Thérapeutique ?

Constatations :

- Dès 1976 : EP dans le syndrome de Goodpasture avec hémorragie pulmonaire :
 - diminution de la mortalité de 65-96 % → - de 15%
 - Protocole d'EP : 500ml de PFC en fin d'échange : Pas plus de complication hémorragique décrite ...
- Selon les études, les complications à type de saignement/hématomes peuvent aller de moins de 0,2 % jusqu'à 2,4% des plasmaphérèses

Études	Bramlage et al. (<i>J Clin Apher.</i> 2009;24(6):225-31)	Shemin et al (<i>J Clin Apher.</i> 2007;22(5):270-6)	Basic-Jukic et al (<i>Ther Apher Dial.</i> 2005 Oct;9(5):391-5)
Nombres d'échanges	883	1727	4857
Complications hémorragiques/thrombogènes	2 saignements (0,2%) thrombose sur cathéter dans 1 plasmaphérèse (0,1%)	0,1% épistaxis; 0,1% hémoptysies	Hématome au point de ponction : 2,4% Saignements : 0,06% soit 3 patients
Complications PFC	2,6%, en particulier allergiques	Même taux de complications au PFC	2,4%

Le système de la coagulation



L'HEMOSTASE SIMPLIFIÉE

- **Facteurs procoagulants :**
 - facteurs de la coagulation, fibrinogène
 - la thrombine
 - PM, protéines
 - rôle essentiel.
 - favorise la coagulation en transformant le fibrinogène → fibrine, en activant le facteur XIII, V et VIII qui deviennent Va et VIIIa, notamment au niveau des plaquettes.
 - effet anticoagulant indirect
- **Facteurs anticoagulants**
 - antithrombine III,
 - protéine C
 - protéine S

Balance pro- / anti-
coagulante

Chute des taux de facteurs

- facteurs V, VII, IX, X : ↓ 60% entre le début et la fin d'un échange plasmatique (*Zantek et al, 2014, Mokrzycki et al, 2011*)
- facteur Willebrand (et donc du facteur VIII) diminue dans les mêmes proportions (*Winters et al, 2011, Lin et al, 2003*)
- baisse plus marquée pour le Fibrinogène
 - chute jusqu'à 80%
 - due à la distribution intra vasculaire prédominante de cette protéine

Fibrinogène et effet cumulatif

Cette cinétique lente est à l'origine d'un effet cumulatif au cours de plasmaphèreses répétées

études de Domen (. Transfusion. 1984 Jul-Aug;24(4):336-9)

- 3 à 5 échanges plasmatiques par double-filtration (donc sans substitution) un jour sur deux, sans apport de PFC ou de fibrinogène

Echange plasmatique	1	2	3	4	5
AVANT EP % des taux de base de fibrinogène	100	72,9	49,8	42,8	44,6
APRES EP % des taux de base de fibrinogène	35,6	21,3	16,9	14,5	14,3

aucune tendance au saignement n'a été observée chez les huit patients étudiés

cinétique très variable du fibrinogène, selon les patients, la maladie sous-jacente (syndrome inflammatoire)

Remontée des taux de facteurs :

- cinétique différente selon les facteurs :
- Les facteurs VIII IX et le facteur Willebrand : ascension des taux jusqu'à l'état basal moins de 4h après la fin de l'échange plasmatique, (probablement par redistribution rapide à partir de leurs lieux de stockage (granules α des plaquettes et corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales pour le VIII) (*Flaum et al, 1979*))

Echange plasmatique	1	2	3	4	5
AVANT EP % des taux de base de vWF	100	103	97,4	100,9	91,3
APRES EP % des taux de base de vWF	50	56,7	51,2	49,1	51,2

- Les autres facteurs :
 - pas de réserves facilement mobilisables → doivent être synthétisés par le foie
 - reviennent à leurs taux de base en 24 heures environ

Évolution des facteurs anti-coagulants

Evolution des taux d'antithrombine

· chute d'environ 60% après un échange plasmatique [Flaum et al., 1979].

· Retour aux valeurs de base en 24 heures environ.

· PS : discordance entre l'activité antithrombine et l'antigène antithrombine après un échange plasmatique.

- diminution plus importante de l'activité (60%) par rapport à l'antigène (32%)
- suggère la formation de complexes entre l'antithrombine et les facteurs de coagulation activés au cours de la procédure d'EP [Tek et al, 2003].

Au total,

· initialement, il y a donc une altération transitoire de la coagulation pouvant conduire à une tendance hémorragique, selon les taux résiduels de facteurs de coagulation et de fibrinogène

· Profil biologique pro-caogulant à quelques heures de la fin de l'échange

· Aux temps plus tardifs (24 à 48h), risque d'hémorragie

(puisque les taux d'Antithrombine sont revenus à la normale alors que ceux de Fibrinogène sont encore bas)

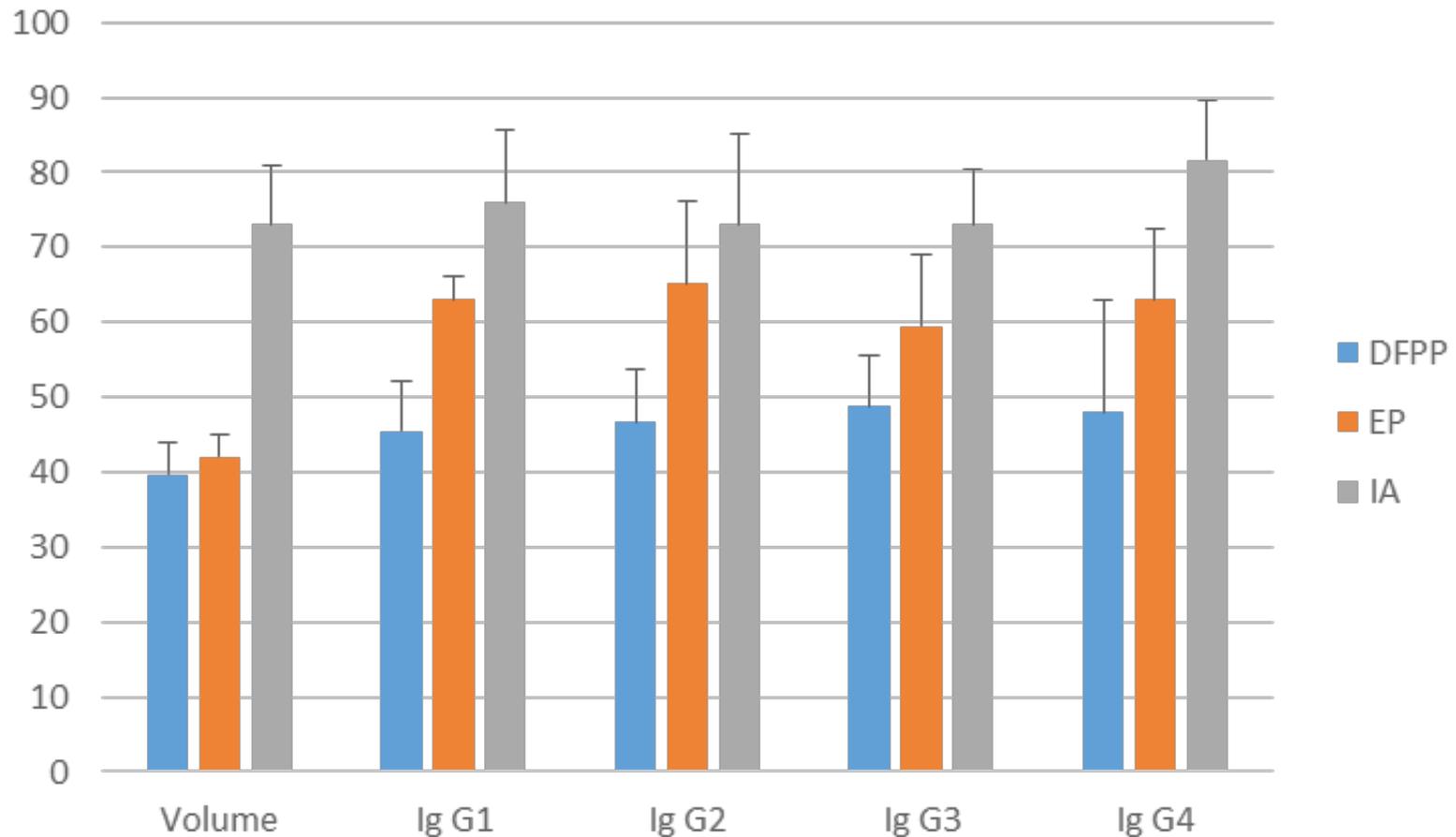
Différences fonctions des techniques d'Aphérèse ?

Lionet et al., SFT 2014 :

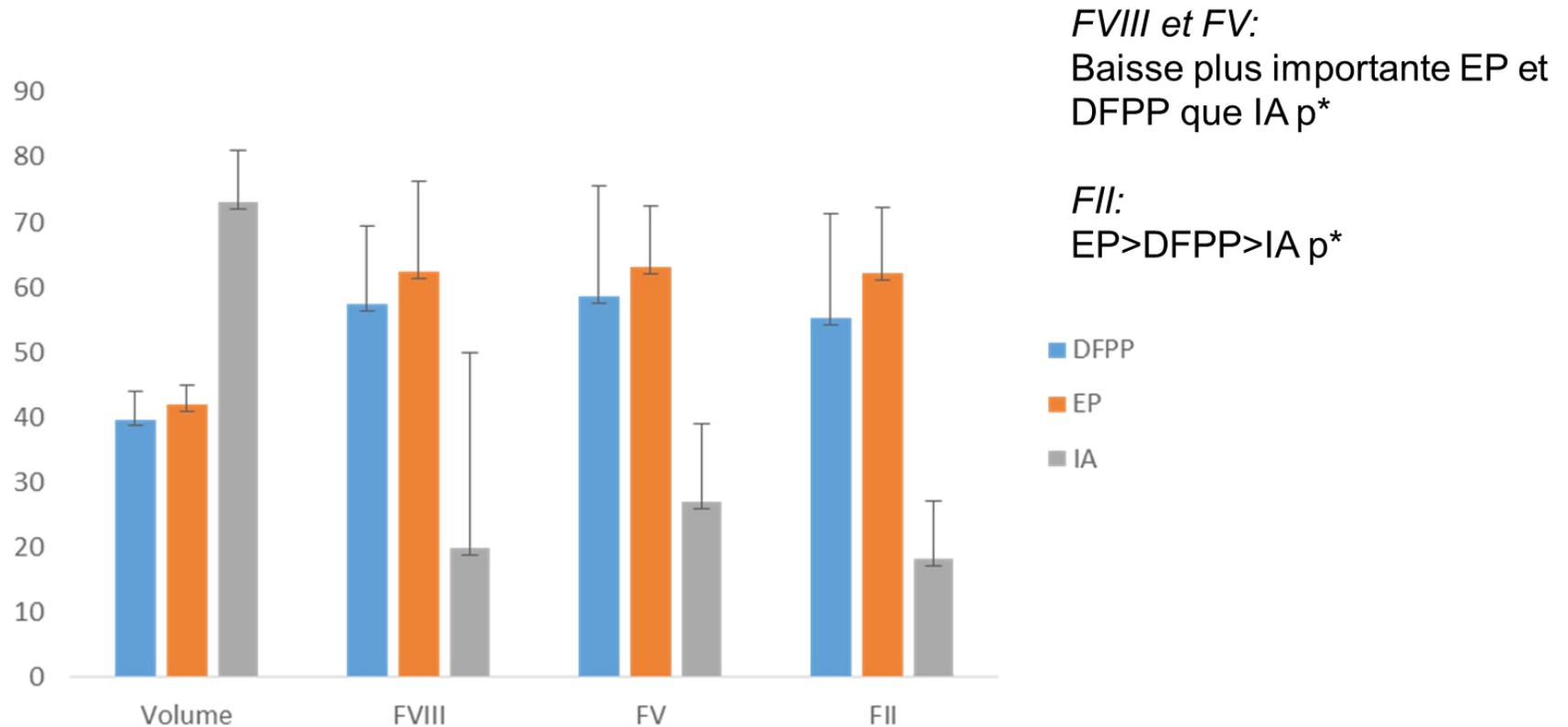
- 65 séances réalisées chez 11 patients
 - 19 échanges plasmatiques (EP) contre SAD & macromolécules.
 - 21 doubles filtrations en cascade (DFPP)
 - 23 Immunoadsorptions (IA)
- Efficacité: VP, Immunoglobulines G (G1, 2, 3 et 4), A et M
- Tolérances: hémorragie, allergie, TP, TCA, fibrinogène et facteurs II, V VIII

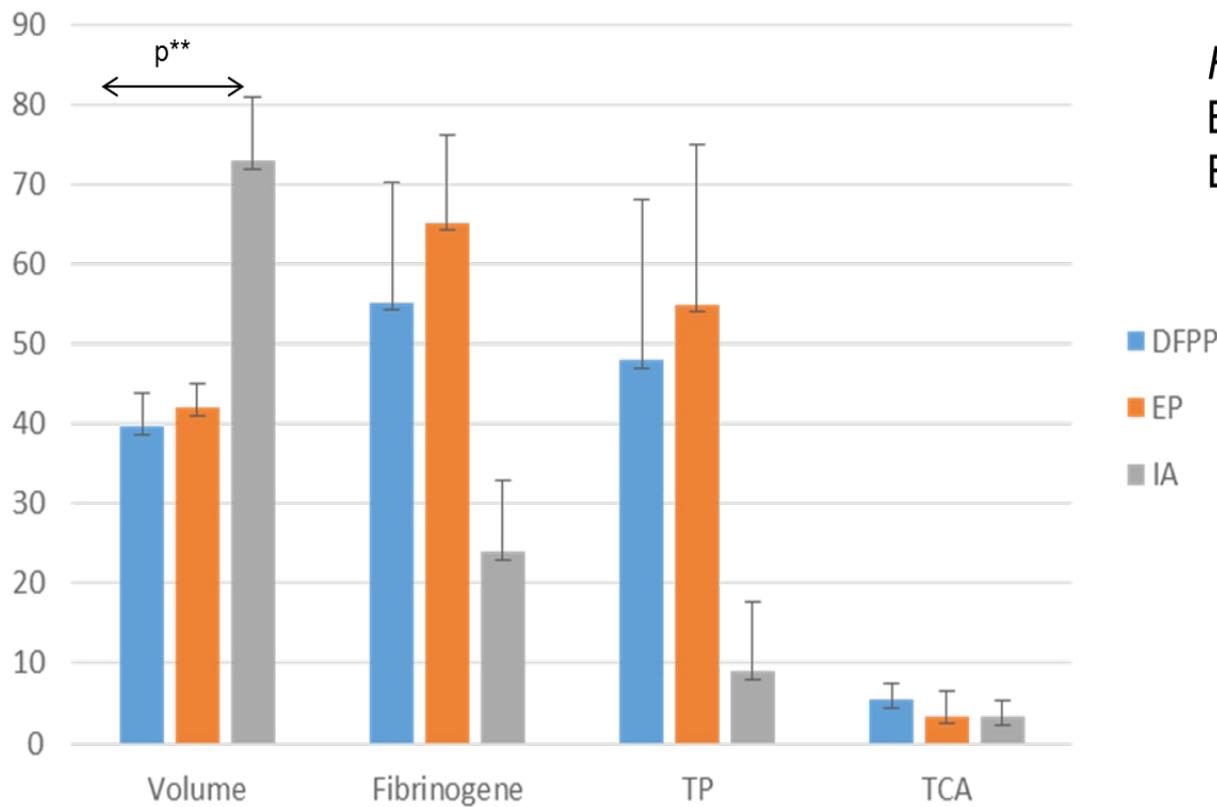


VOLUME TRAITÉ ET EFFICACITÉ



Tolérance: facteurs de coagulations





Fibrinogène et TP:
Baisse plus importante en
EP et DFPP qu'en IA. p**

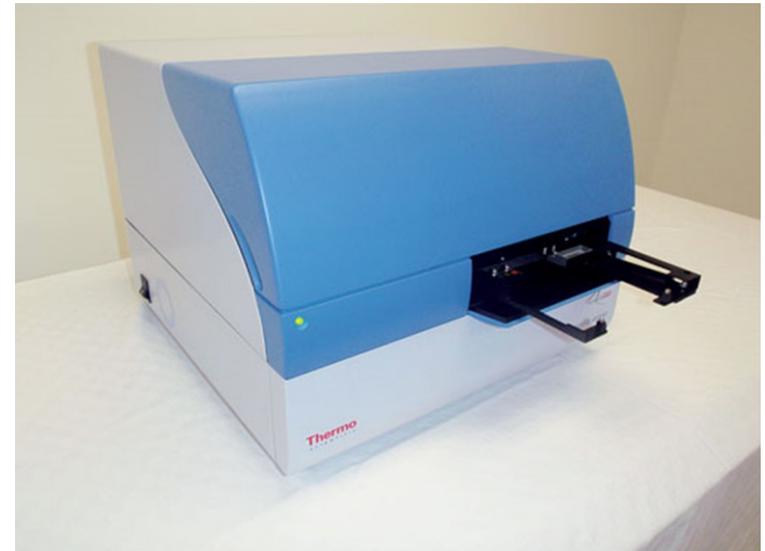
Ce que l'on peut espérer :

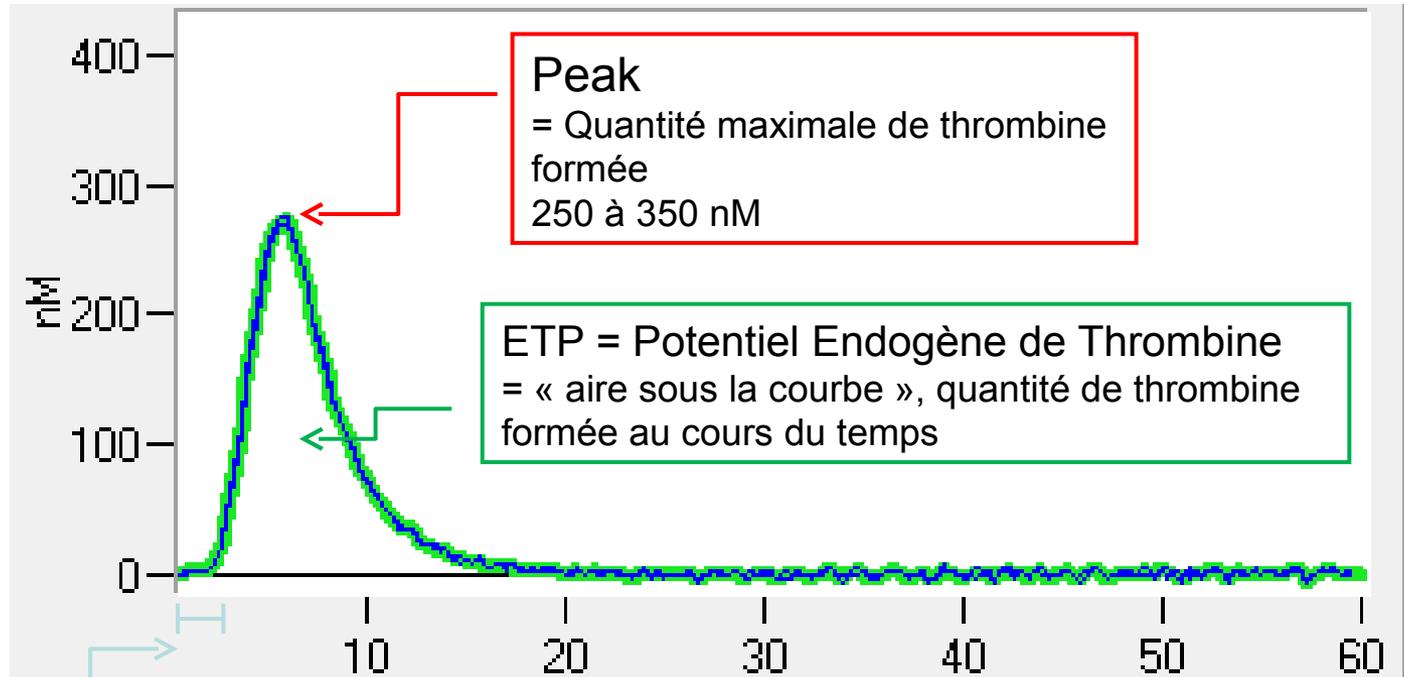
*Comment évaluer la balance
hémorragie / thrombose ?*

Le test de génération de thrombine

Teste la capacité du plasma d'un patient à générer de la thrombine à un moment donné

→ Reflet in vitro de sa capacité à faire une hémostase correcte





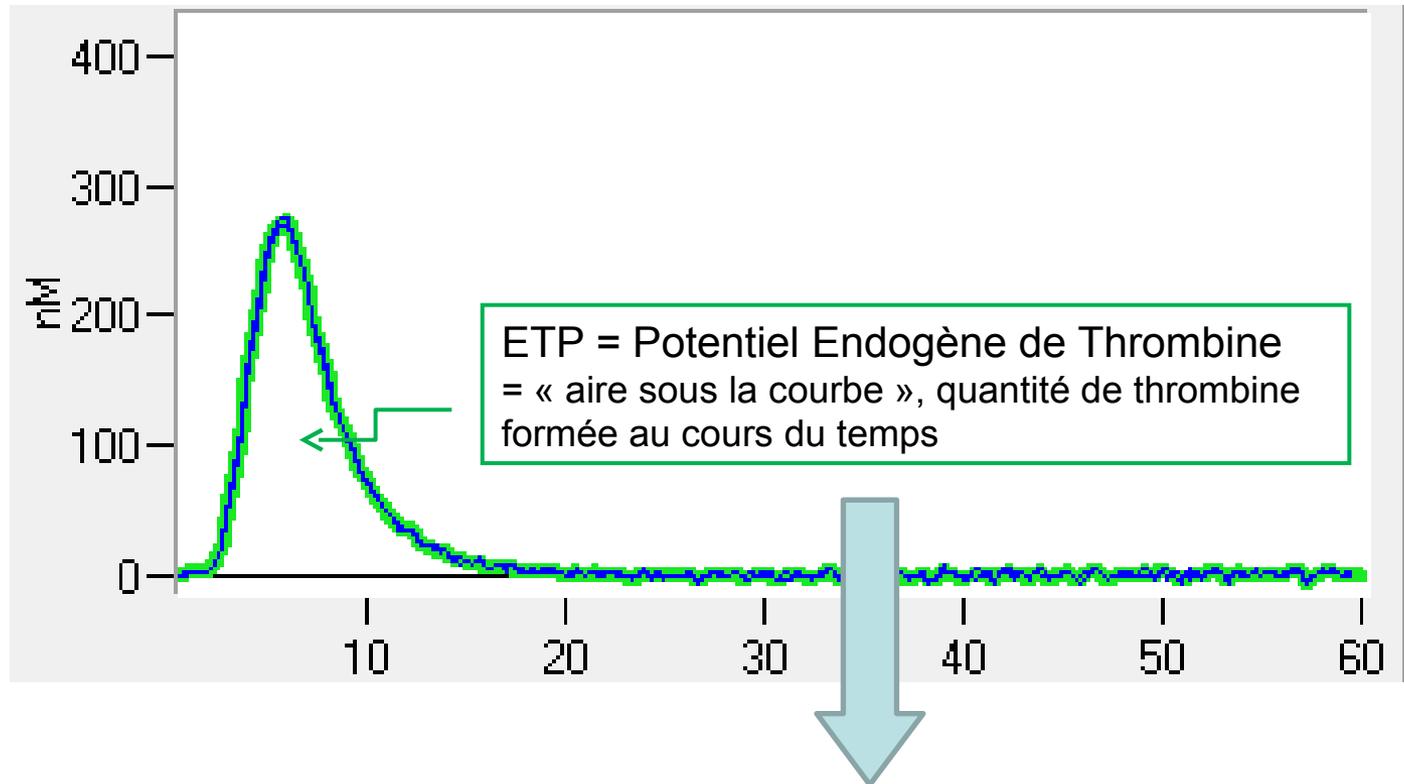
Lag-time

= Temps pour obtenir les premières quantités de thrombine détectables
2 à 3 minutes

Time-to-Peak

= Temps pour obtenir la quantité maximale de thrombine formée
4 à 6 minutes

Test de Génération de thrombine



PARAMETRE LE PLUS IMPORTANT
Représentatif de la capacité du plasma à
générer de la thrombine.

Protocole :

Prélèvement :

- NFS
- Hémostase « classique » : TP, TCA, Fibrinogène, Facteur II, Antithrombine, Facteur VIII, facteur Willebrand
- Test de génération de thrombine

5 « temps de prélèvement » par patient

- P0 : au branchement
- P1/3 : 1/3 de substitution
- P2/3 : 2/3 de substitution
- Pfin : après restitution et avant débranchement

débranchement

- P + 2h : 2h après débranchement

Laboratoire d'hématologie Pr P. Sjö
CHU Broussaud

Etude pilote : hémostase et échanges plasmatiques

Téléphone : 23829 ou 23195 pour :

- Prise de RDV (>1 jour avant SVP)
- Besoin de kits de transport
- Tout autre renseignement

Rappels :

- Penser à remplir la fiche de recueil SVP !
- Prélèver sur l'aiguille d'aspiration du circuit d'EP
- A T+2h, prélever en périphérique / épicroténienne 19G

Attention : substitution par Albumine seule et pas Voluven + Albumine !

- A chaque temps de prélèvement :

PO (au branchement) P1/3 P2/3 Pfin (Après restitution -au débranchement) P+2h

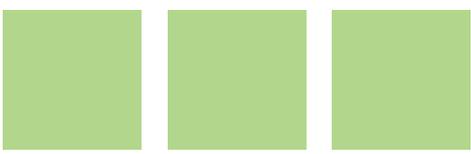
Ordre de prélèvement

- Etiqueter les tubes
- Placer les tubes dans la poche correspondante, accompagnés du bon de demande
- Envoyer au labo la « fiche de recueil de données » avec le prélèvement P+2h

⚠ Aux temps 1/3 et 2/3 de substitution, penser à noter le « débit sang »

Merci beaucoup !

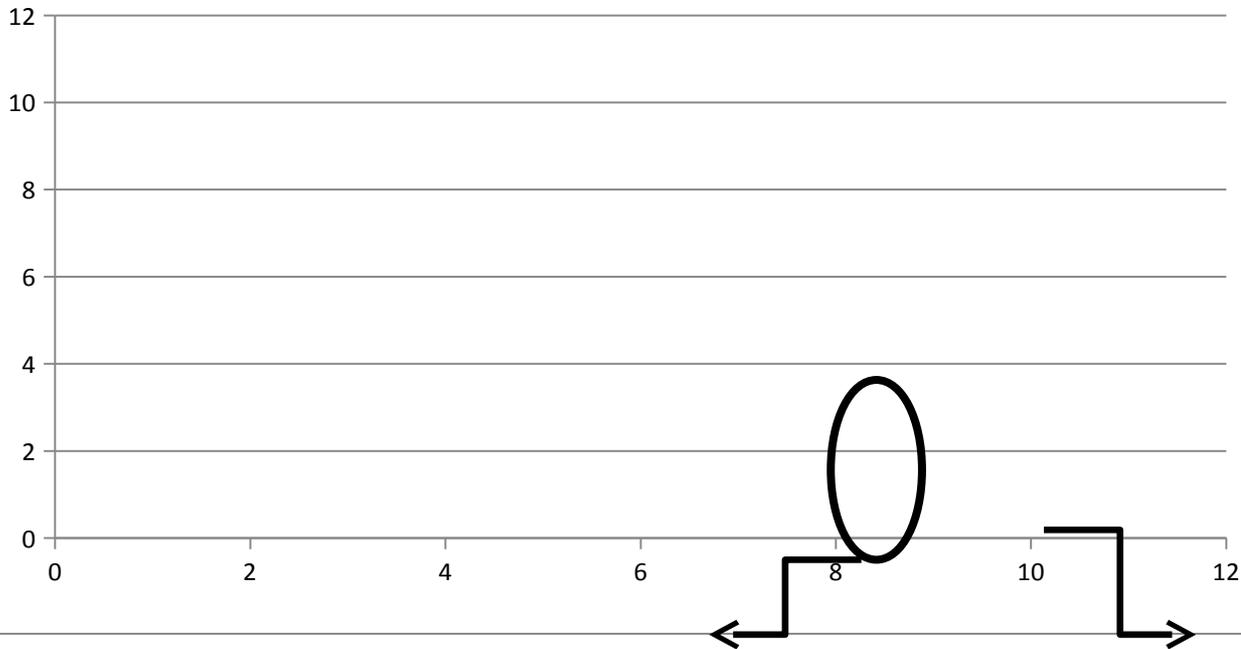
Version 1 - 30/07/2014



Résultats chez les 6 premiers patients

Evolution des paramètres d'hémostase « classique »

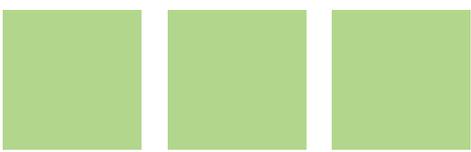
Hémostase routine et spécialisée



%

Chute de 50 à 60% à la fin de la plasmaphérèse

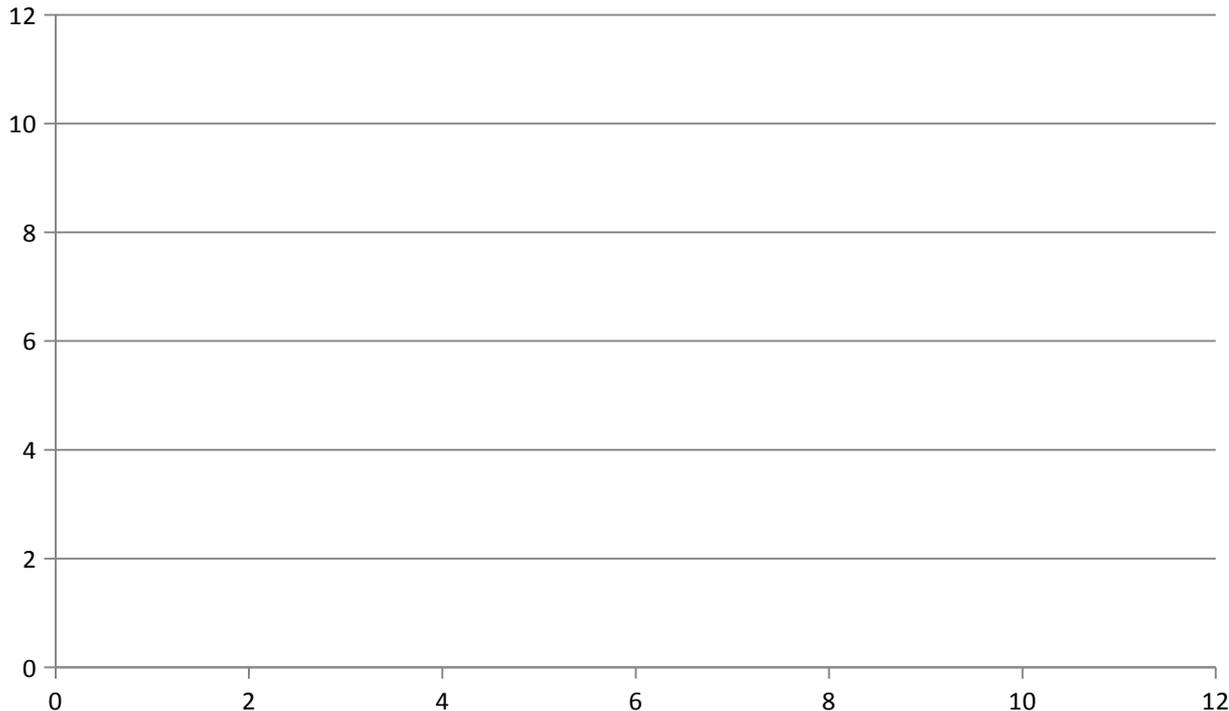
Légère remontée dans les 2h suivant la plasmaphérèse : les valeurs à P+2h sont 10 à 20% supérieures à Pfin



Résultats chez les 6 premiers patients

Evolution des paramètres de génération de thrombine

Génération de thrombine



Diminution moins franche que l'hémostase classique (Cf courbe du TP)

Parfois des remontées : ++ ETP de P1/3 à Pfin

Pas de remontée entre Pfin et P+2h

Grossièrement même profil pour :

- ETP et Peak
- Lag-time et Time to peak

Étude par sous-groupe :

3 patients « aigus »

Patients échangés tous les 2 à 4 jours sur une période de quelques semaines (phase aigüe, poussée de maladie inflammatoire)

3 patients « chroniques »

Patients échangés toutes les 2 à 4 semaines (pathologies plus « chroniques »)

DEBUT DE PLASMAPHERESE

	TP	TCA	FIB	AT
P1	92	0,94	1,6	92
P4	100	0,98	2,4	89
P6	78	1,02	1,5	91
P3	100	1,02	2,8	89
P5	94	1,06	2,4	99
P2	100	1,13	3,2	90

Test de Mann et Whitney : profil 1 différent profil 2 ?

p-value 0,35 0,12 0,12 1

FIN DE PLASMAPHERESE

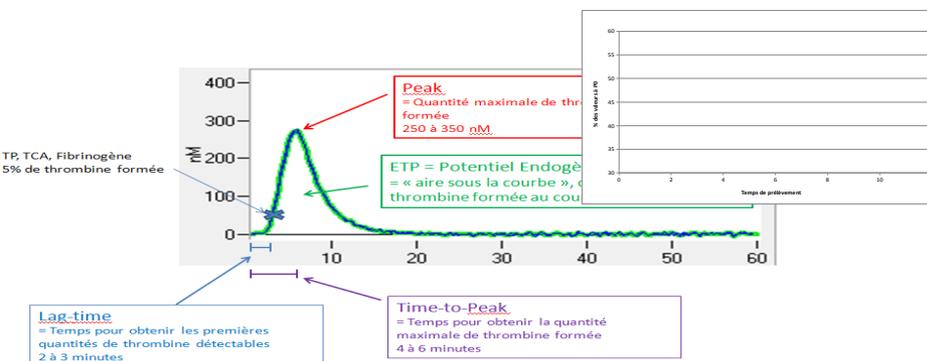
	TP	TCA	FIB	AT
P1	33	1,4	0,4	31
P4	45	1,7	0,8	32
P6	30	2,29	0,5	30
P3	65	1,34	1,5	46
P5	54	1,48	1,2	49
P2	66	1,28	1,5	48

Test de Mann et Whitney : profil 1 différent profil 2 ?

p-value 0,1 0,2 0,07 0,1

• Résultats : patients aigus

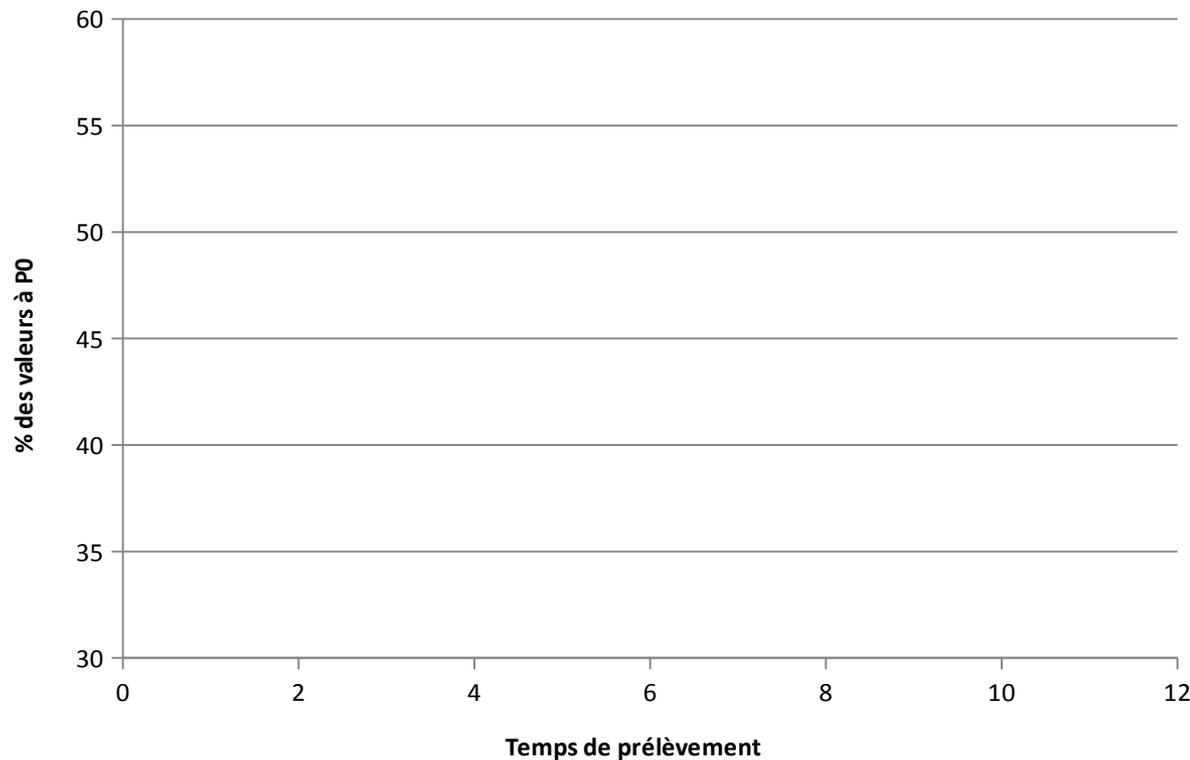
- Remontée du Lag-time, de l'ETP et du Peak entre P1/3 et P2/3
- Chute plus importante du Peak (proche H classique)
- Globalement même profil Lag-Time/ETP/Peak



- La chute plus importante du fibrinogène dans ce groupe ne se traduit pas par une chute plus importante de l'ETP.

Deuxième phase : étude de faisabilité

- Résultats : patients « chroniques »

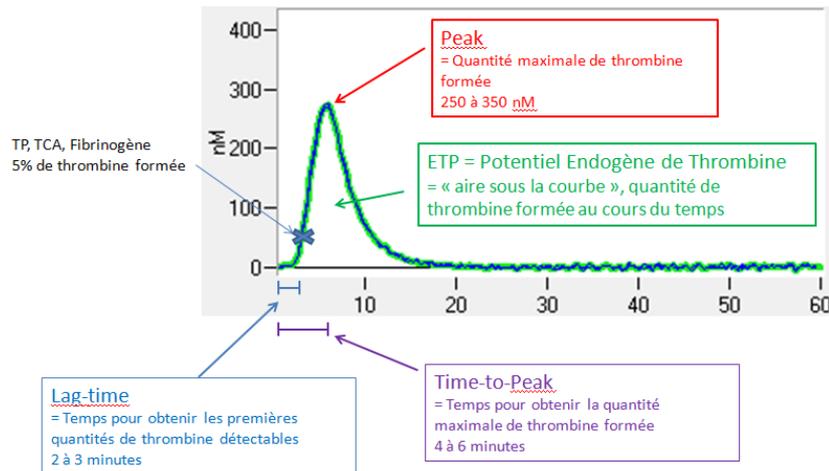


- Même profil pour ETP et diminution faible au de la plasmaphérèse
- stabilité légère de ces paramètres de P2/3 à la chute de Pfin à

DEUXIÈME PHASE . ETUDE DE LAISANVILLE

- Interprétation : lag-time

Plus le lag-time est court, plus le caillot se forme rapidement...



Le lag-time :

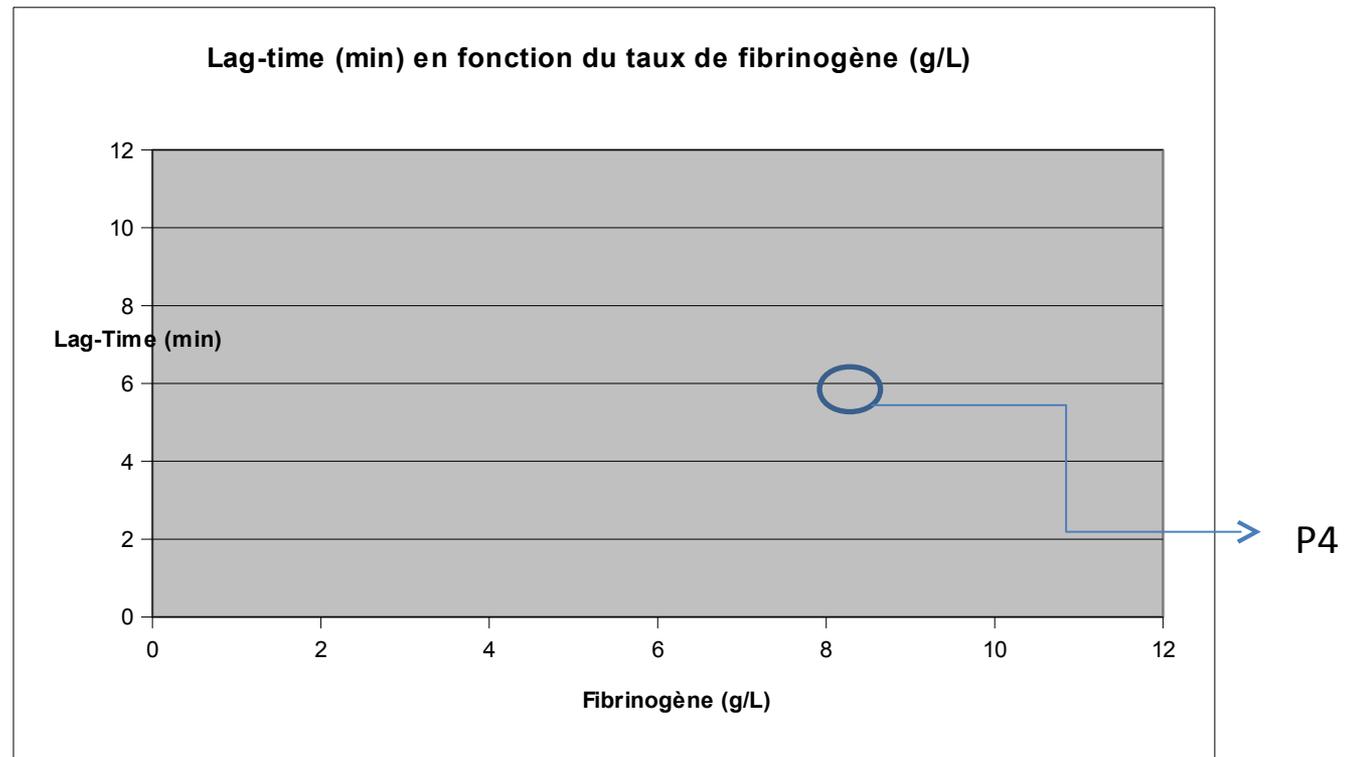
- Est plus court pour les patients du profil 1 qui ont pourtant des taux de facteurs d'H classique plus bas
 - Raccourcit dans les deux groupes avec la chute des facteurs d'H classique (au cours de la plasmaphérèse)
- Cela semble paradoxal.....QUELLE EXPLICATION ???

DEUXIEME PHASE . ETUDE DE LAISANVILLE

- Interprétation : lag-time

LE LAG-TIME EST DEPENDANT DU FIBRINOGENE : Plus le fibrinogène est bas, plus le lag-time est court (donc plus le caillot se forme vite).

A P0, il y a une corrélation fibrinogène/lag-time pour nos 6 patients



Deuxième phase : étude de faisabilité

- Interprétation : lag-time

LE LAG-TIME EST DEPENDANT DU FIBRINOGENE : Plus le fibrinogène est bas, plus le lag-time est court (donc plus le caillot se forme vite)....

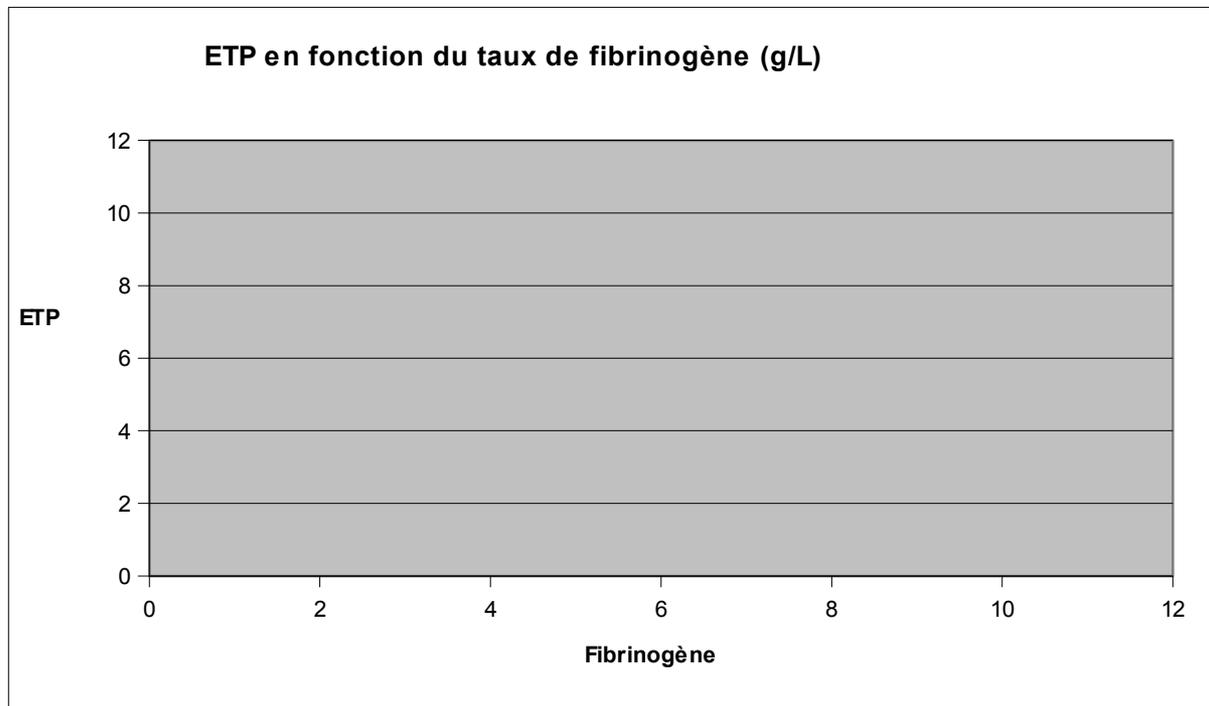
Cela peut s'expliquer par des **interactions en le fibrinogène et la thrombine** (notion d' « antithrombine I » : voir bibliographie).

Ces interactions réduiraient la possibilité pour la thrombine d'activer certains de ses substrats, notamment le facteur VIII.

Deuxième phase : étude de faisabilité

- Interprétation : lag-time

Pour l'ETP : plus le fibrinogène est bas, plus l'ETP diminue... donc moins il se forme de thrombine.



Faible corrélation...

DEUXIEME PHASE . ETUDE DE LAISANVILLE

- En conclusion

- Doit-on tenir compte de l'ETP ou du Peak ?
- Impact du Facteur VIII sur le lag-time à éclaircir
- Explication à la remontée de l'ETP :
 - rapide dans le profil 1
 - plus tardive dans le profil 2
- Relargage +/- rapide de certains composés de l'hémostase non dosés ? (PS, TFPI, FV...)
- Impact de l'évolution du débit sang ?
- Volume ACD ?
- Comment expliquer la relation ETP/lag-time chez les patientes 1 et 4 ?
- Quel impact du lag-time court sur la coagulation ? Est-il artefactuel ?



CONCLUSION

- Étude en phase de faisabilité, dont les données sont difficiles à extraire
- Risque hémorragique très modéré, l'ETP ne diminuant presque jamais en dessous du seuil dit « à risque hémorragique »
- S'il y a un risque, il semble plus en début de séance qu'en fin.

Conclusion

- Test en cours de validation...
- Nécessite une étude à plus large échelle
- Doit nous faire nous interroger sur nos propres pratiques !!
- But : Optimiser les recommandations