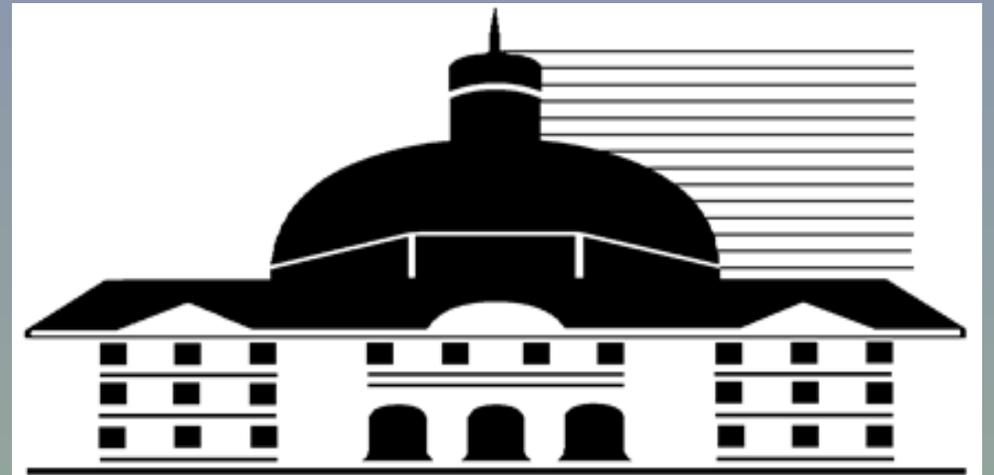


Médicaments et échange plasmatisque

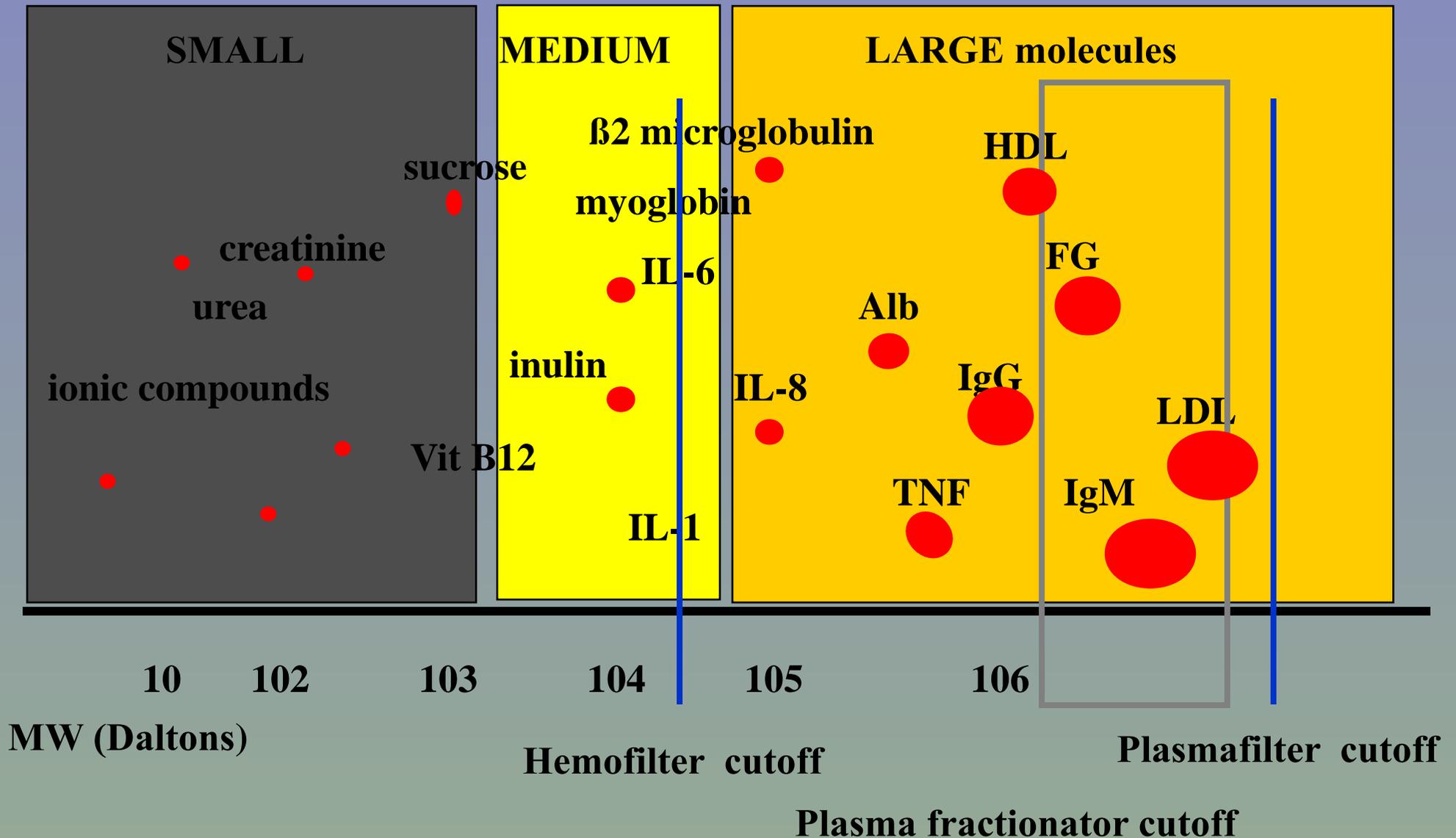
Dr S. SAHEB
Centre Clinique d'Hémobiothérapie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière



ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

- En Théorie, en raison de son aptitude à éliminer le plasma, l'EP peut entraîné des modifications du profil pharmacocinétique des médicaments circulants ?
- 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 ?
- Contrairement à la littérature sur l'élimination des médicaments au cours de l'hémodialyse, les données en ce qui concerne l'impact des EP sont rares, la plupart sont des cas cliniques dans les intoxications médicamenteuses et qui pose la question de la place des EP dans ces indications

Molecular weights and membrane cutoff



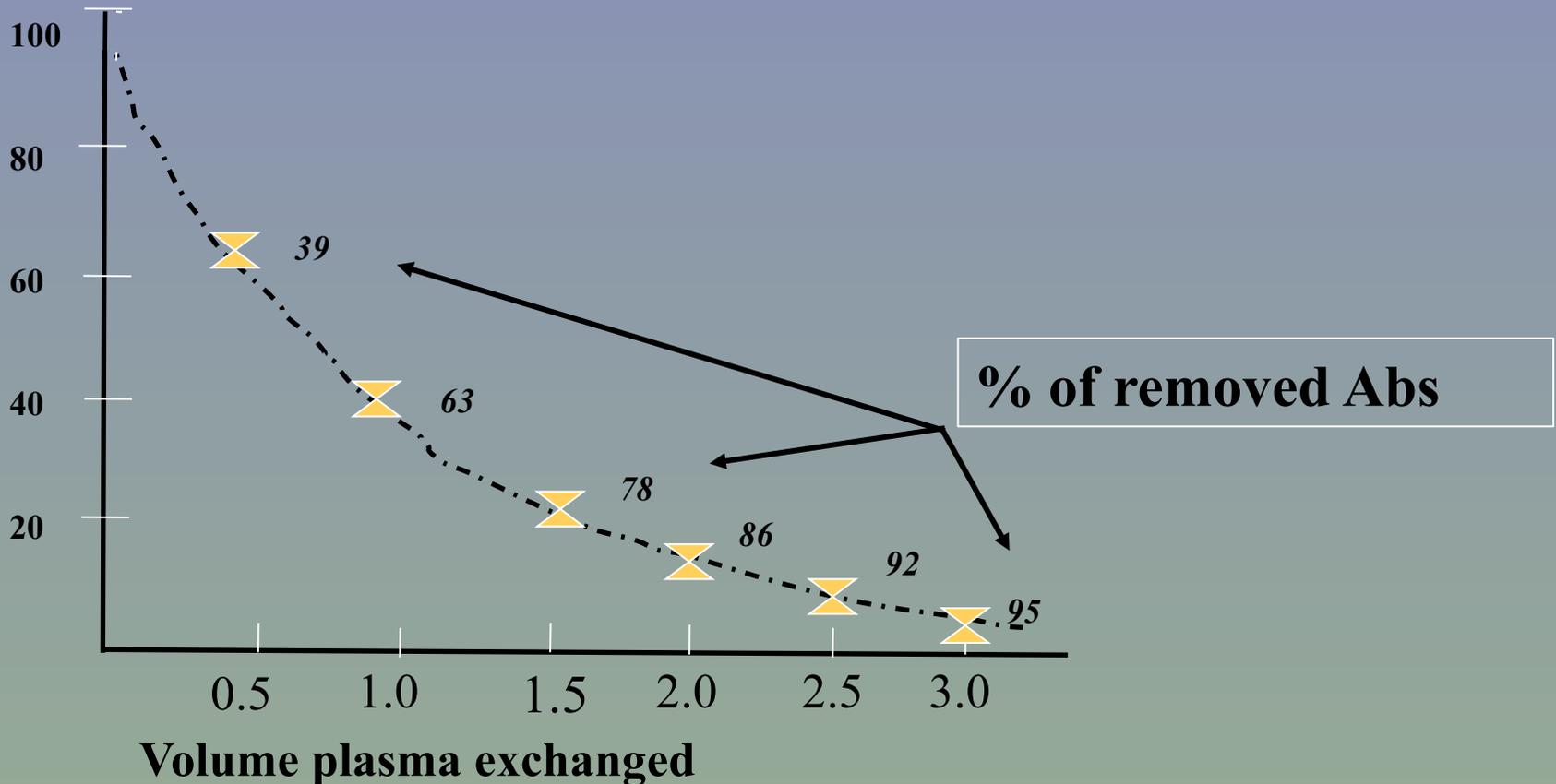
L'élimination des médicaments par EP est processus passif avec une cinétique linéaire

Un EP de 1 masse plasmatisque (3 L pour un patient de 70 kg) supprime environ 63% des solutés intravasculaire et un EP de 1,5 de 1,5 masse plasmatisque élimine environ 78%.

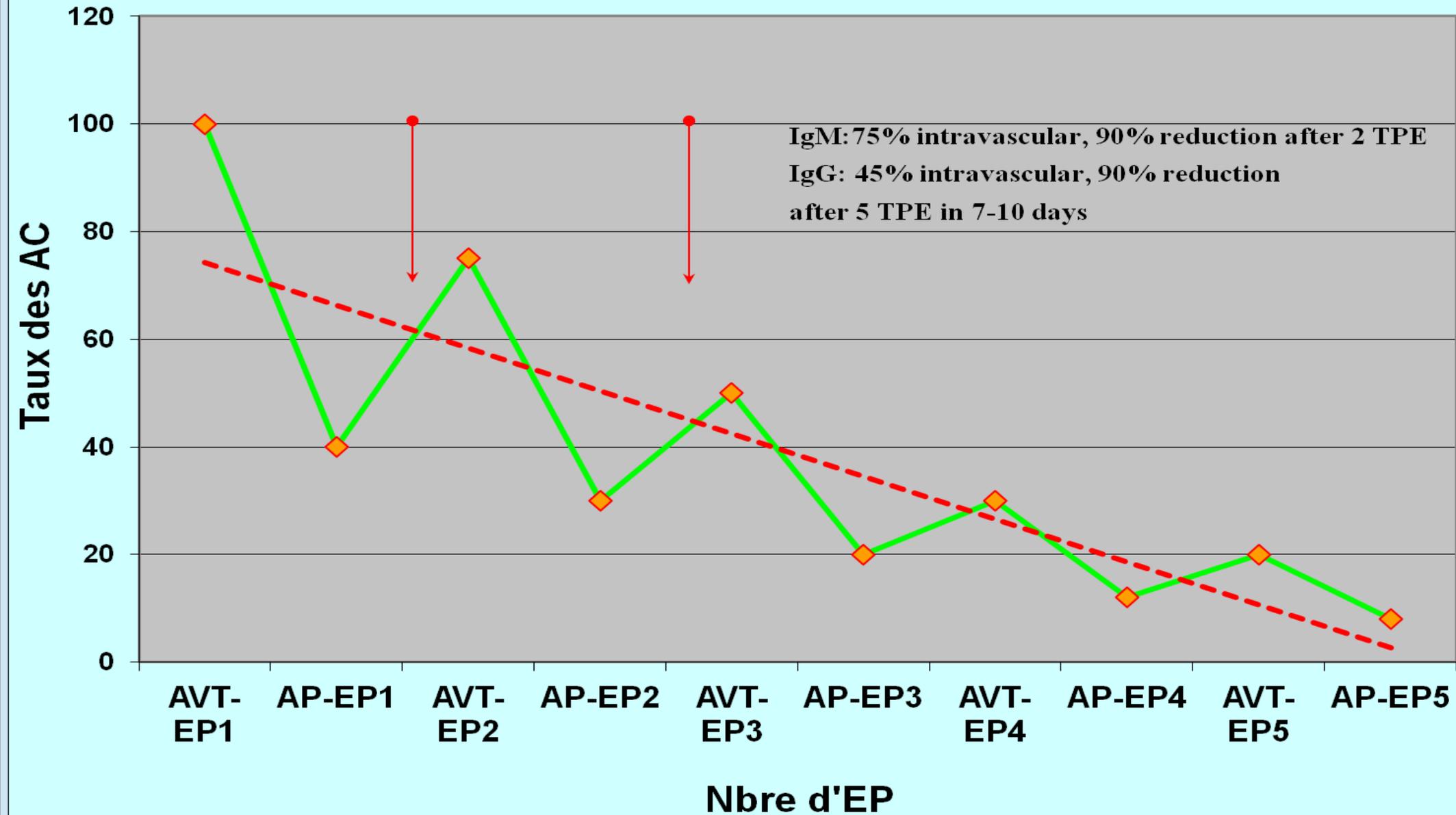
En général, les médicaments ayant un faible volume de distribution (Vd) et / ou un taux de liaison aux protéines élevé sont plus susceptibles d'être enlevés pendant l'échange de plasma.

Protéines : Albumine, α_1 glycoprotéine acide (AAG) +++, Lipoprotéines, gammaglobulines

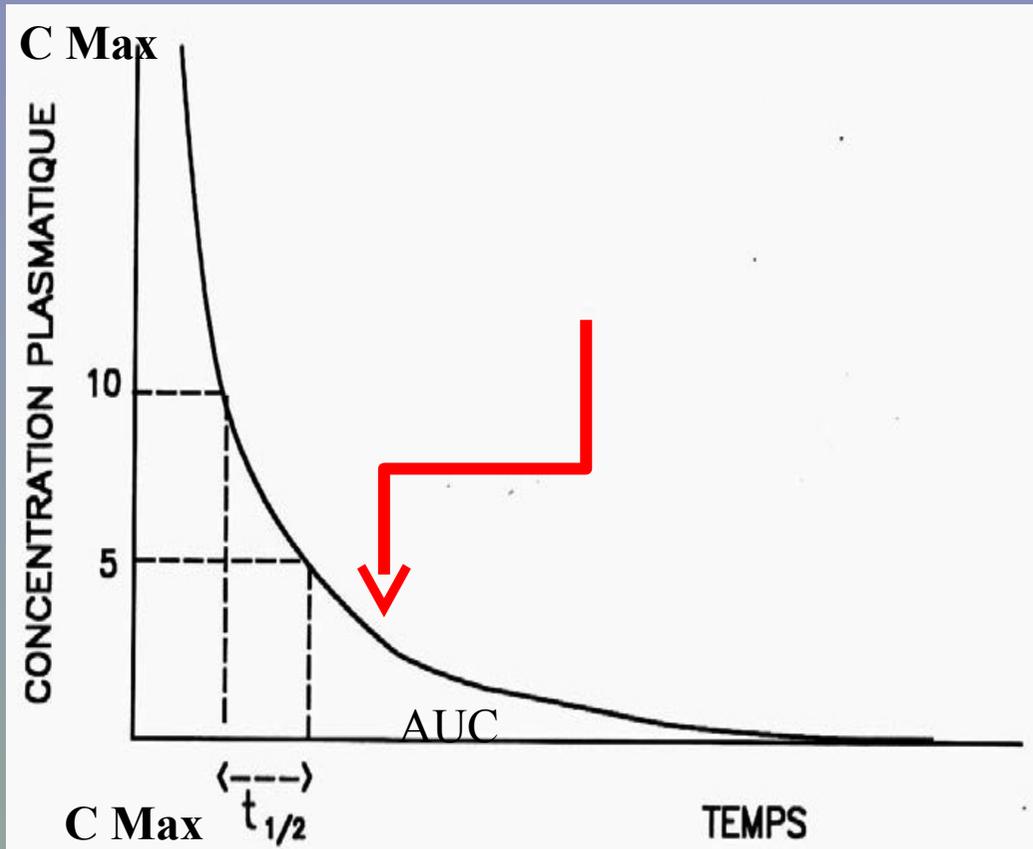
Cellules sanguines (GR, PN, l, Pq)



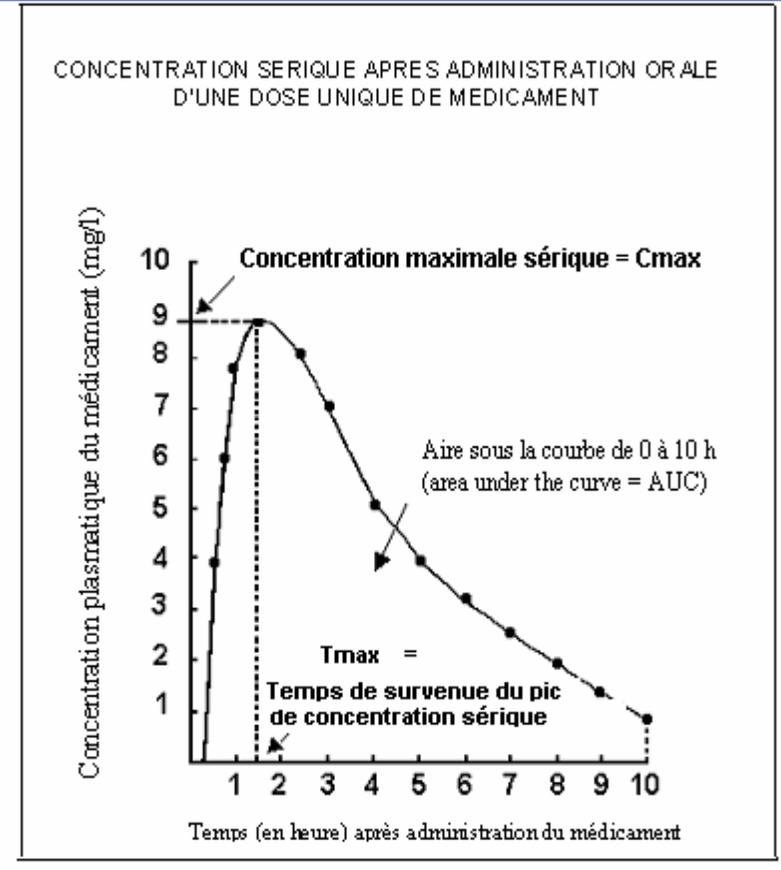
Evolution du taux des anticorps



Le profil pharmacocinétique d'un médicament:

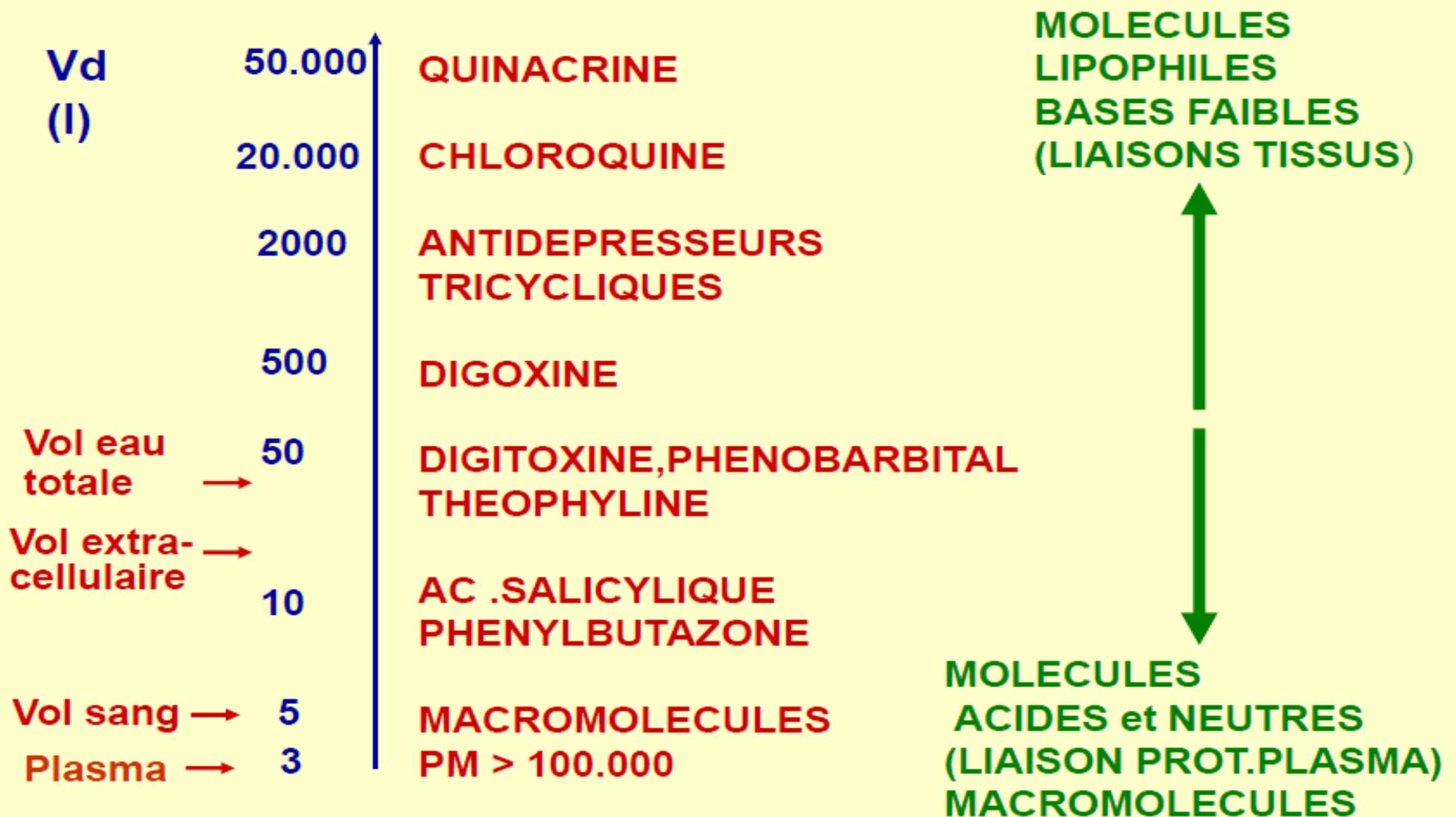


l'un



La demi-vie plasmatique correspond au temps qu'il faut pour que la concentration plasmatique d'un médicament décroisse de moitié. Le T_{max} est le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale dans le plasma.

1.4 Echelle des Vd (HOMME)



Cas Clinique 1

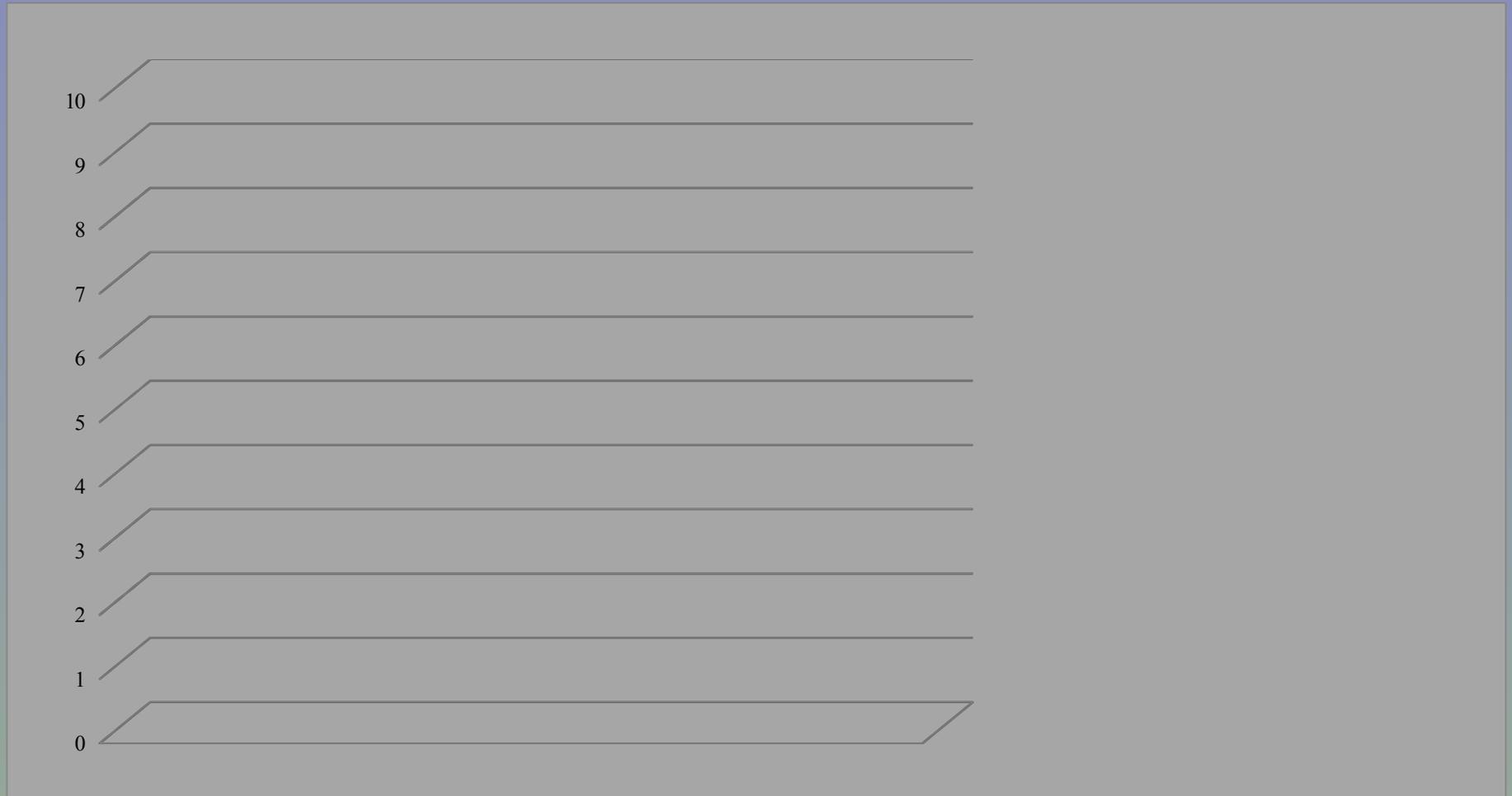
- Patiente de 18 ans, admise en réanimation neurologique pour des troubles de la conscience avec un état de mal épileptique réfractaire, tableau d'encéphalite auto-immune (Encéphalomyélite aiguë disséminée, ADEM). La patiente est mise sous acide valproïque (Dépakine), Phénytoïne (Dihidan), Keppra, hypnovel, sufentanil, Pentothal,....
- Devant l'absence d'amélioration après 3 bolus de solumedrol et 1 cure d'IgIV, il a été décidé de faire des EP.

Cas Clinique 1

Le personnel médical est préoccupé par l'impact de l'élimination des médicaments par TPE. Vous recommanderiez:

- A. Continuer TPE quotidien sans ajustement de la dose
- B. Continuer TPE quotidien avec la dose supplémentaire
- C. Continuer TPE quotidien et donner juste avant la procédure TPE
- D. Continuer TPE quotidien et donner juste après la procédure TPE

Résultat



Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease

Florent Pulsset,^{1,2} Mélanie White-Koning,² Nassim Kamar,^{3,4} Antoine Huart,³ Frédérique Haberer,² Hélène Blasco,⁵ Chantal Le Guellec,⁶ Thierry Lafont,² Anaïs Grand,¹ Lionel Rostaing,^{3,4} Etienne Chatelut² & Jacques Pourrat³

¹Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Toulouse, France, ²EA4553, Université Paul Sabatier and Institut Claudius-Régaud, Toulouse, France, ³Département de néphrologie et transplantation d'organe CHU Rangueil, Toulouse France, ⁴INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France, ⁵Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, INSERM U930, Université François Rabelais, Tours, France and ⁶EA4245 'Cellules dendritiques, immunomodulation et greffes', Université François Rabelais de Tours, France

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Some diseases treated by rituximab may require plasmapheresis.
- Rituximab is a monoclonal antibody with a small volume of distribution and a long elimination half-life; thus, it is likely to be removed by plasmapheresis.

Patient characteristics	Patients without plasmapheresis		Patients with plasmapheresis	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	51.5	13.2	46.0	13.2
Weight (kg)	69.4	9.9	72.6	24.3
Body surface area (m ²)	1.83	0.13	1.83	0.27
CD19-positive cells at baseline (mm ⁻²)	184	114	330	291
Sex*	Number		Number	
Male	10		4	
Female	0		6	
Diseases				
Antibody-mediated rejection of kidney graft	6		9	
Membranous glomerulonephritis	3		0	
Cryoglobulinaemia	0		1	
Lupus	1		1	
Treatment	Median	Range	Median	Range
Number of rituximab infusions	2	2-4	4	2-4
Plasmapheresis sessions	-	-	2	2-8

*Significant difference ($P < 0.05$) between the two subgroups of patients.

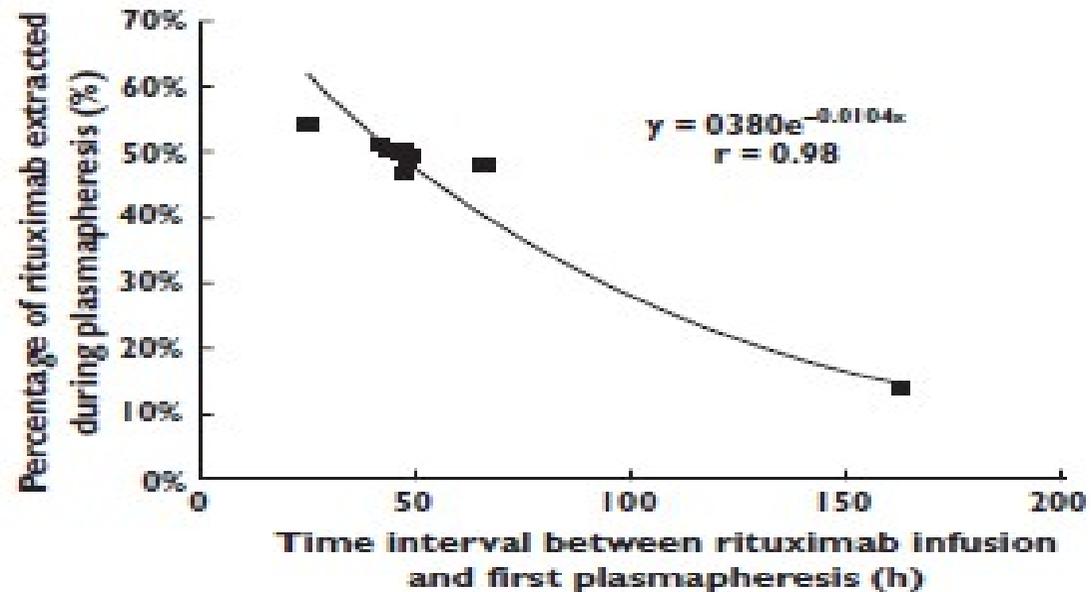


Figure 1

Percentage of rituximab extracted during the first plasmapheresis relative to the administered dose vs. time interval between rituximab infusion and plasmapheresis

Elimination moyenne oscillé entre 47 et 54% quand l'EP est réalisé entre 24 et 72 h.

Sans surprise, l'impact des séances de plasmaphérèse était dépendante de l'intervalle de temps entre le moment d'administration et l'EP.

Cependant, il y avait seulement une légère variation dans l'élimination du ritux si l'EP a lieu à 1 ou 3 jours après l'injection.

Ils recommandent une 3^{ème} cure après les EP ?

Immunomodulateurs

Famille	VD(L/kg)	LP (%)	½ vie (h)	EP	
IVIG	<0.3	(76% IgM, 45% IgG)	12-40 jours	Oui	48% en intravasculaire. Donnez en poste TPE recommandé
Rituximab	3L	Non	Distribution: 1-3 jours; Elimination: 20 jours. 76.3	Oui	TPE (63% si 1 PV), mais aucun impact sur l'effet immédiat
Thymoglobulin	0.12 L	Non	2-3 jours	Oui	Déplétion des lymphocytes T est habituellement observée en 1 à 3 jours. suppression par EP a été rapportée ? Donnez poste TPE recommandé
Basiliximab interleukin-2 receptor a	5-9 L	Non		Oui	65% d'élimination
Natalizumab (TYSABRI®)	5.7 + 1.9	Non			70-80% sont enlevés après 3 TPE (sur un intervalle de 5-8 jours)

Corticoïdes et immunosuppresseurs

Famille	VD (L/kg)	LP (%)	½ vie (h)	EP	Remarque
Corticostéroïdes	0.6–0.7	90–95%		Non	1% d'élimination; Pas besoin d'ajuster la dose; Si possible, administrer après EP
Cyclosporine	13	90–98% HDL		Non	1% d'élimination; Pas besoin d'ajuster la dose; Si possible, administrer après EP, large distribution intracellulaire ~50% in érythrocytes
Tacrolimus	Large (98 ?)	90%		Non	Peu d'élimination par EP; large distribution intra-érythrocytaire
Cyclophosphamide	0.8	23%		Non	Peu d'élimination; administrer après TPE recommandé
Azathioprine	0.6	30%		Non	Peu suspect retrait ; administrer après TPE recommandé
Vincristine		50–80%		Oui 58–72%	

Famille	VD (L/kg)	LP (%)	½ vie (h)	EP	
Amiodarone	60	95%			
Digoxin	5–8	20–30%		Oui	Impact des TPE précoce sur la pharmacocinétique, délai > 2 h00
Propranolol	4	90% a1-acid glycoprotein		Oui	
Verapamil	0.1–0.2	~90%		Oui	TA: 3-4 heures après l'intoxication (17 heures après l'ingestion) , les EP ont diminué Les concentrations sériques de 5180 à 500 ng / ml chez un jeune adulte qui, a ingéré intentionnellement 2400mg de verapamil
diltiazem	0.1–0.2	77–93%		Oui	+sieurs cas d'intoxication et ttés avec succès par EP

TABLE V. Volume of Distribution and Protein Binding of Various Antimicrobials [5,8,37]*

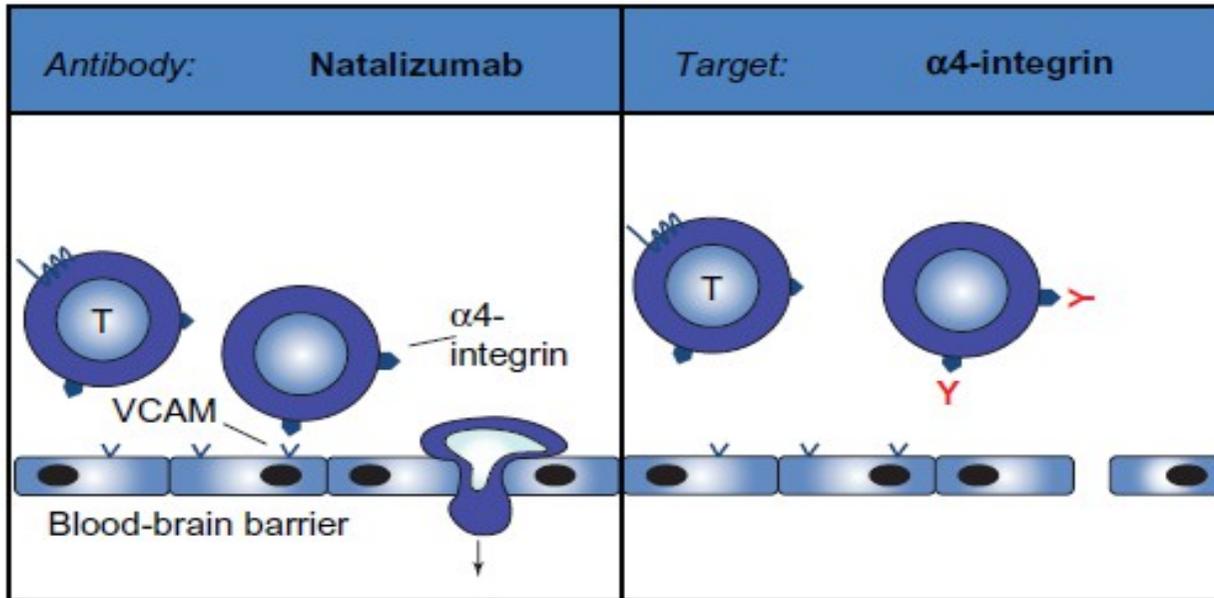
Antimicrobial	V _D (L/kg)	f _b (%)	Antimicrobials	V _D (L/kg)	f _b (%)
<i>B-lactam antibiotics</i>			<i>Quinolone antibiotics</i>		
Amoxicillin	0.21	18	Ciprofloxacin	2.2	40
Amoxicillin/clavulanate	0.21/0.21	18/23	Levofloxacin	1.36	24–38
Ampicillin	0.23–0.39	17–20	Moxifloxacin	2	39
Ampicillin/sulbactam	0.23–0.39/0.36	17–20/38	Ofloxacin	1.8	25
Carbenicillin	0.13–0.26	50	Enoxacin	2	40
Cefaclor	0.24–0.35	25	Cinoxacin	0.26	63–73
Cefadroxil	0.31	20	Norfloxacin	0.36–0.5	10–15
Cefazolin	0.19	89	Gatifloxacin	1.7–2	20
Cefdiner	0.35	60–73	Nalidixic acid	0.47–0.55	90
Cefditoren	0.13	88	<i>Macrolide antibiotics</i>		
Cefepime	0.26	16–19	Azithramycin	31	7–50
Cefixime	0.3	67	Clarithramycin	2.6	42–50
Cefoperazone	0.14–0.2	82–93	Erythromycin	0.78	84
Cefotaxime	0.23	36	Dirithramycin	7.2–14.9	15–30
Cefotetan	0.14	85	Troleandomycin	NR	NR
Cefpodoxime	0.6–1.2	18–33	<i>Various antibiotics</i>		
Ceprozil	0.23	35–45	Aztreonam	0.1–0.2	56–72
Ceftibuten	0.21	65–77	Clindamycin	1.1	94
Ceftizoxime	0.26–0.5	28–50	Imipenem/cilastatin	0.23/0.2	< 20/35
Cefuroxime	0.2	33	Linezolid	0.57–0.86	31
Cephalexin	0.26	14	Meropenem	0.17–0.29	2
Cephapirin	0.22	50–60	Metronidazole	0.25–0.85	< 20
Cephalothin	0.21–0.26	65–80	Sulfisoxazole	0.14–0.28	85
Cephradine	0.35	8–17	Sulfamethoxazole	NR	70
Cloxacillin	0.09–0.15	95	Trimethoprim	0.7–1.5	44
Dicloxacillin	0.09	96	Quinupristin/dalfopristin	0.79/0.43	23–32/50–56
Mezlocillin	0.14–0.19	NR	<i>Antiherpesvirus drugs</i>		
Nafcillin	0.17	87–90	Ganciclovir	0.74	1–2
Oxacillin	0.32	94	Cidofovir	0.5	<1
Penicillin G K ⁺	0.47	65	Famciclovir	1.08	<20
Piperacillin	0.18–0.3	16–30	Foscarnet	0.3–0.74	14–17
Piperacillin/tazobactam	0.18–0.3/0.21	16–30/30	Valacyclovir	NR	14–18
Ticarcillin	0.17–0.23	45–65	<i>Antifungal drugs</i>		
<i>Aminoglycoside antibiotics</i>			Amphotericin B	0.76	>90
Amikacin	0.27	4	Amphotericin B cholesteryl sulfate	3.8–4.1	NR
Gentamicin	0.25	0–30	Amphotericin B lipid complex	131	NR
Kanamycin	0.19	0–3	Amphotericin B liposomal	0.1–0.16	NR
Neomycin	NR	0–30	Caspofungin	NR	97
Netilmycin	0.16–0.34	0–30	Fluconazole	0.60	11
Streptomycin	0.26	35	Flucytosine	0.6–0.9	<4
<i>Tetracycline antibiotics</i>			Itraconazole	14	99
Doxycycline	0.75	88	Ketoconazole	2.4	99
Oxytetracycline	0.9–1.89	27–35	Miconazole	20	90–93
Minocycline	NR	76	Terbinafine	>29	99
Tetracycline	NR	5	Voriconazole	4.6	58

*f_b (%), fraction (percentage) of protein bound drug; K⁺, potassium; NR, not reported; V_D, volume of distribution.

Famille	VD (L/kg)	LP (%)	EP	Remarque
Aspirin	0.1-0.2	80-90%	Oui	évaluée dans une cohorte de 6 volontaires sains, l'EP a éliminé 7-32 % (dose de 975 mg /6 h) Les cc étaient encore > au niveau cible anti-inflammatoire de 150-300 pg / ml chez tous les patients . Cependant, la diminution de la CSU de 1508,7 ± 513,2 à 1124,6 ± 406,3 pg / ml • h conduit certains auteurs à suggérer la nécessité de remplacer les doses
Héparine standard	0.04-0.07		Oui	
HBPM	0.04-0.06	90-95%	Oui	La baisse de l'activité antiXa a été plus rapide lors de l'EP / témoins historiques. Il n'était pas clair si l'effet sur la clairance était dépendante ou indépendante de l'antithrombine parce antithrombine atteint de faibles niveaux après échange de plasma et parce que l'échange de plasma peut avoir supprimé certains daltéparine-antithrombine III complexes. Les auteurs suggèrent que, à la mesure du possible, la dose de bas poids moléculaire héparine pendant l'échange de plasma doit être divisé
Dabigatran (PRADAXA)	50-70 L	30%		TPE / Dialyse
XARELTO (rivaroxaban)	50L	92-95%	?	TPE / Dialyse

TYSABRI® natalizumab

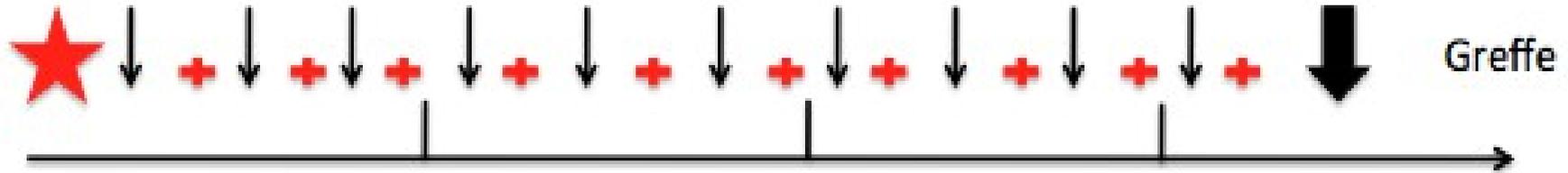
Le natalizumab est un anticorps anti- $\alpha 4$ -intégrine humanisé recombinant utilisé comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients



Les échanges plasmatiques accélèrent la clairance du natalizumab et peuvent être efficace dans le rétablissement de la fonction d'effecteur immunitaire.

Cas clinique Mme No

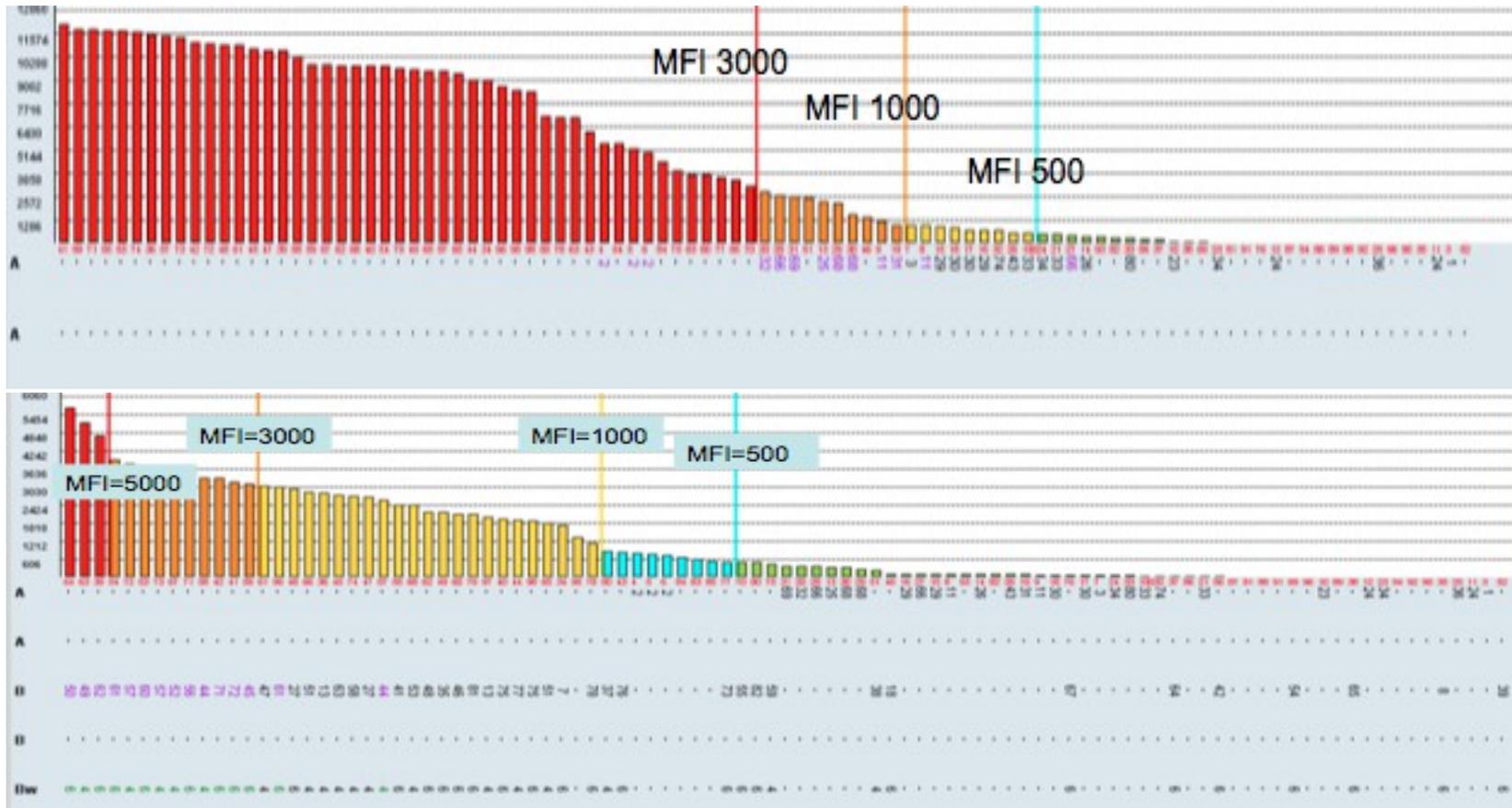
Protocol de desimmunisation anti-HLA



- ★ Rituximab
- ↓ Immunoabsorption + IVIg 0,1mg/kg
- ↓ IVIg 1mg/kg
- + Hémodialyse



Evolution des anticorps anti-HLA en 3 semaines



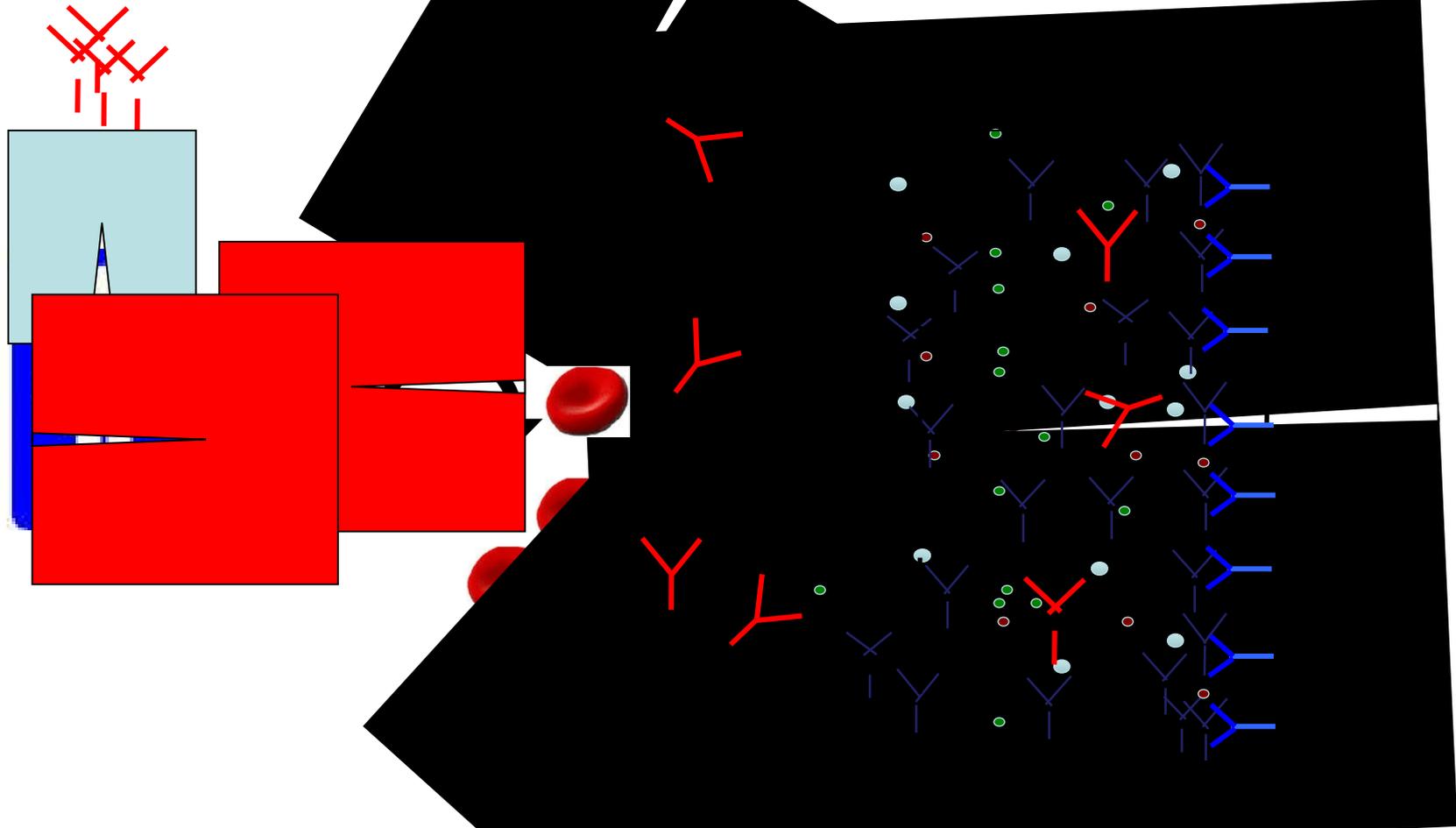
Appel de greffe

- Donneur: A1 A4 B7 B44 Dr2 Dr4 Dq3 Dq6
- Receveur: A2 A32 B8 B52 Dr4 Dr7 Dq6 Dq12

⇒ Cross match positif en LyB et non T. Greffe annulé.

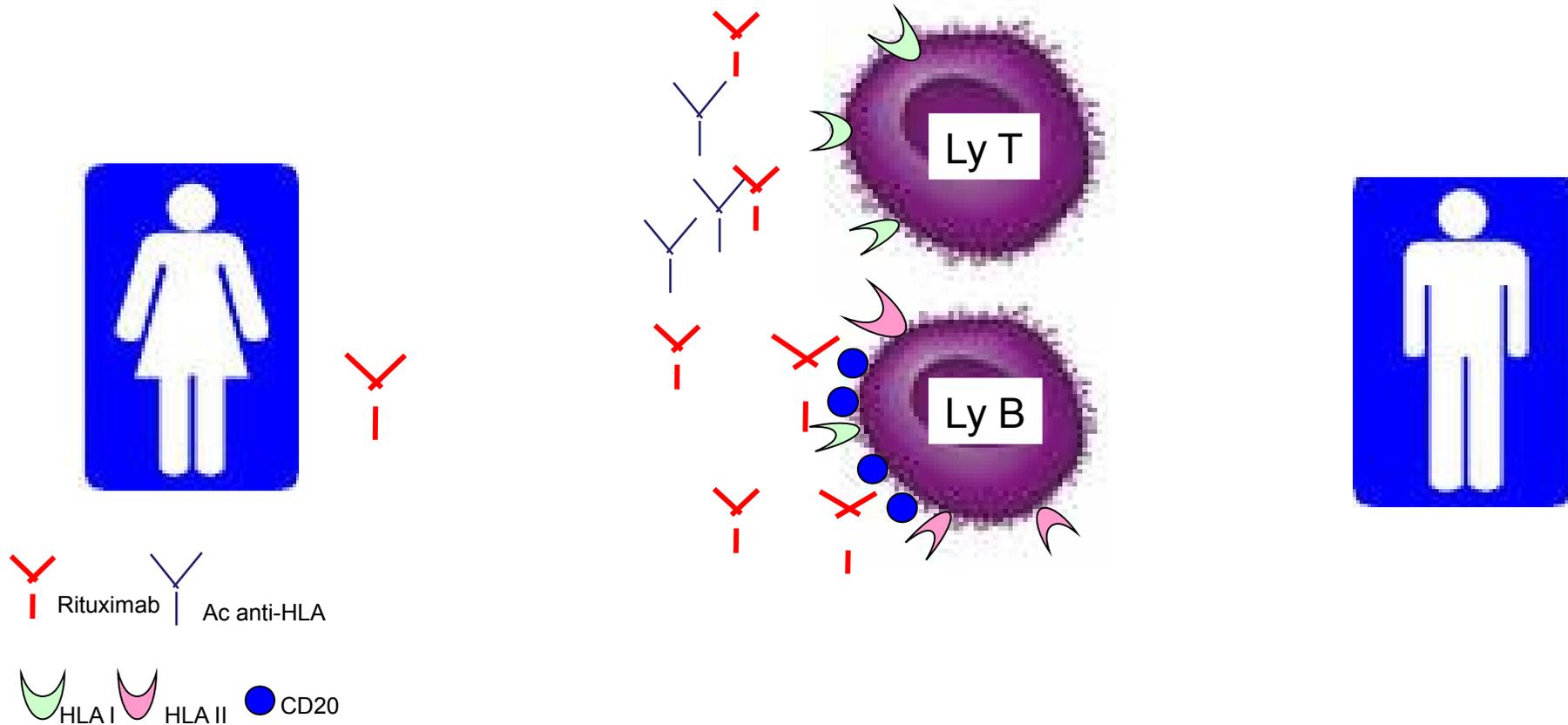
Mais la patiente n'a pas d'Ac anti-HLA de classe II

Hypothèse



1. Defaut d'adsorption des anticorps (AC chimérique murin)

Cross match



2. Fixation du rituximab sur les CD20 des Ly B du donneur
3. Lyse des LyB en présence de complément = positive le cross match

Conclusion

- La sélectivité des techniques d'aphérèses thérapeutique peut être un avantage comme un inconvénient.
- Dans notre cas un défaut d'élimination du rituximab par immunoadsorption fut responsable d'un cross match positif.
- Nécessité d'une bonne connaissance des différentes techniques d'aphéses (EP, DFPP, IA etc...)

Facteurs influant sur l'élimination des médicaments par les EP

Caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques du médicament:

- Un faible volume de distribution ($<0,2$)
- Lésion forte aux protéines plasmatiques ($> 80\%$)
- La $\frac{1}{2}$ vie du médicament après administration

Caractéristique propre à la technique d'Echange plasmatique:

- La technique utilisée
- Le début de l'EP / administration du médicament
- La durée et le volume de plasma prélevé par EP
 - Le nombre de séances consécutives
 - Le liquide de remplacement?