

Société Française d'Hémaphérèse 2015

Cochin, 27 Novembre 2015

SOLUTES DE SUBSTITUTION durant un **ECHANGE PLASMATIQUE**

Samir SAHEB

Pitié-Salpêtrière Hôpital-Paris- France Paris-VI

SOLUTES DE SUBSTITUTION:

- Rappel sur les EP / les volumes échangés
- Rationnel de la substitution
- Critères de choix
- Rappel sur la Pression Oncotique
- Les solutés disponible aujourd'hui
- Quelle solution choisir ?

Rappel:

L'échange plasmatique (EP), est un procédé thérapeutique qui a recours à une circulation extracorporelle pour séparer le plasma des autres constituants du sang.

Le principe de base est de retirer des éléments pathogènes présents dans le plasma tel que les autos ou allo-anticorps pathologiques, les complexes immuns, les cytokines et les fractions du complément et autres molécules. L'élimination de ces substances est considérée comme le principal mécanisme d'action de ce traitement prescrit dans une large gamme de pathologies.

Cela implique la suppression de grands volumes, précisément entre 1 à 1,5 fois le volume plasmatique. Le volume prélevé est telle qu'il est essentiel de le remplacer concomitamment par des solutions de substitution.

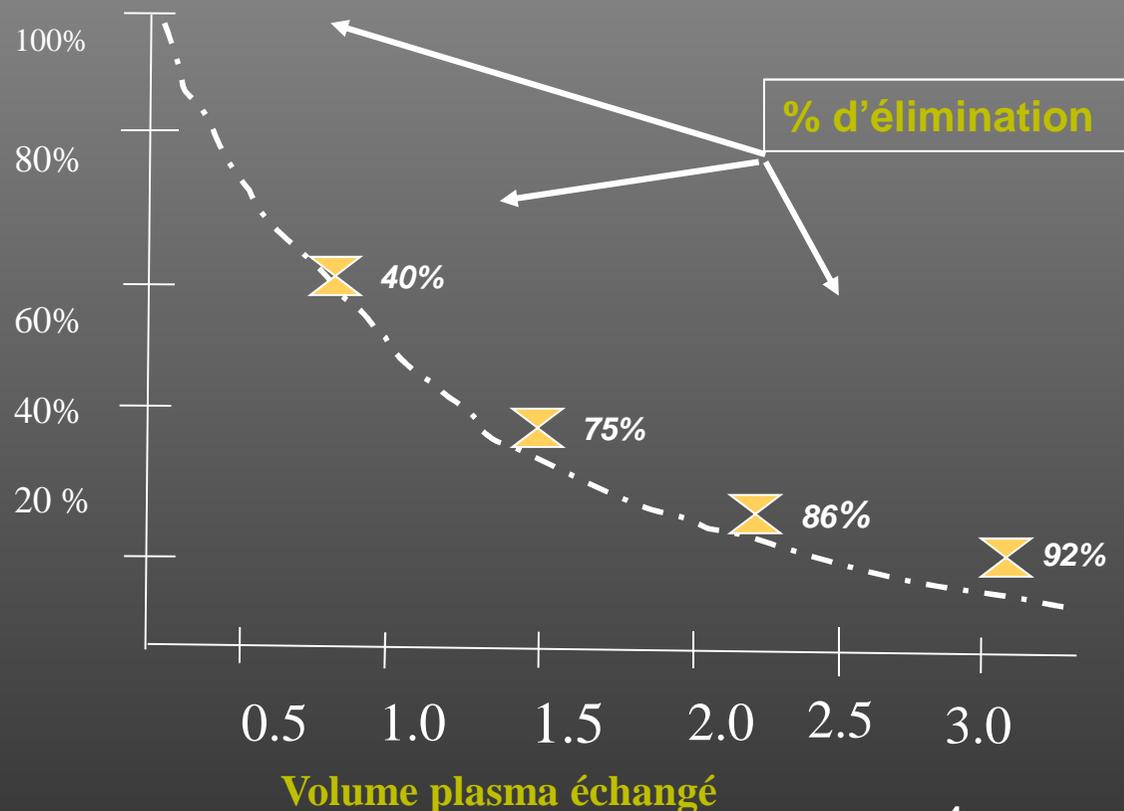
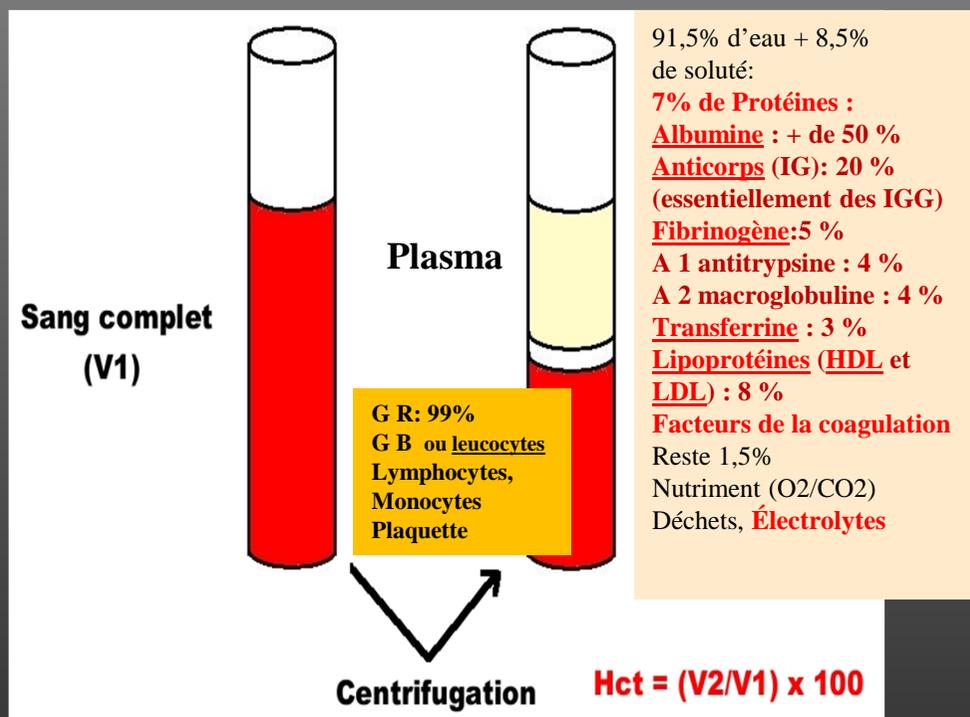
Le volume plasmatique échangé

Estimation du volume plasmatique chez un adulte:

$$V P = (100 - Hte) \times 0,7 \times \text{Poids.}$$

Volume de plasma échangé à chaque séance : **1,0 - 1,5 Masse plasmatique**

Exple: patient de Pd:60 Kg, Ht: 45% = 2310 ml - 3465 ml



Rationnel de la substitution

Toute hypovolémie expose au risque d'effondrement du débit cardiaque, de la pression artérielle et surtout du transport et de la délivrance tissulaire en oxygène, à l'origine d'un syndrome de défaillance multi-viscérale.

Les déterminants essentiels indispensable à une stabilité hémodynamique et au bon déroulement de l'EP:

- **Une pré-charge cardiaque optimale**
- **le maintien d'un volume intravasculaire suffisant**

Volémie et stabilité hémodynamique

TABLE I. Adverse Events in Therapeutic Plasma Exchange Procedures

Category	Symptoms	Incidence (%)
Common adverse events		<10%
Hypocalcemia	Parasthesias	1.5–9.0
Hypovolemia	Hypotension	0.4–4.2
	Muscle cramps	0.4–2.5
	Headaches	0.3–5.0
Anaphylactoid	Urticaria	0.7–12
	Rigors	1.1–8.8
Rare adverse events		~ 1.5%
Cardiac	Myocardial ischemia/ infarction/shock	0.03–1.5
	Arrhythmia	0.1–0.7
Pulmonary	Respiratory arrest/ pulmonary edema	0.2–0.3
	Pulmonary embolism	0.1
Hematologic	Thrombosis/hemorrhage	0.2–0.7
Infectious	Hepatitis	0.7
	Other infection	0.3
Neurologic	Seizures	0.03–0.4
	Cerebrovascular ischemia	0.03–0.1
Pyrogenic	Hyperthermia	0.7–1.0

Adapted from Kaplan AA, American Journal of Kidney Diseases, 2008. (Ref. 12).

Table 2. Complications during plasmapheresis

Complication	Incidence (all procedures n= 370)
Life-threatening	Fall in the arterial blood pressure requiring pressor amines/shock 4 (1.08%)
	Arrhythmias requiring pharmacological treatment 3 (0.81%)
	Haemolysis 1 (0.27%)
Non-life-threatening	Arterial blood pressure fall not requiring pressor amines 27 (7.30%)
	Arrhythmias requiring fluid supply or subsiding spontaneously 10 (2.7%)
	Anxiety/agitation requiring sedation 5 (1.35%)
	Sensation of cold/paresthesias 4 (1.08%)
	Allergic reactions 3 (0.81%)
	Lower limb pain 3 (0.81%)
	Fever 2 (0.54%)
	Abdominal pain 2 (0.54%)
	Eyelid tremor 1 (0.27%)

Therapeutic Apheresis: A Review of Complications and Recommendations for Prevention and Management

Michele H. Mokrzycki^{1*} and Rasheed A. Balogun²

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

²Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit
Anaesthesiology Intensive Therapy 2013, vol. 45, no 1, 7–13

Critères d'une solution de substitution

Repose sur la recherche de la meilleure adéquation possible entre:

- **D'un coté l'objectifs de remplissage vasculaire pour garder une bonne stabilité hémodynamique**
- **Et de l'autre le maintien d'une protidémie appropriée.**
 - **Un pouvoir de remplissage immédiat,** pouvoir oncotiques permettant une expansion volémique.
 - **Une demi-vie intra vasculaire** assez longue pour maintenir le patient dans un état de normo-volémie à distance du traitement.
 - **Permettre la restauration significative des protéines plasmatiques**
(Albumine et facteurs de coagulation)
 - **Une bonne tolérance par le patient,** Absence d'effet secondaire immédiat et à distance
 - **Un prix de revient raisonnable**

1- PLASMA:

- **Actuellement son utilisation est bien réglementée** et réservée uniquement à certaines maladies ou situations cliniques.
- **Principale indication du plasma reste les micro-angiopathie thrombotiques (MAT):**
Purpura thrombotique Thrombopénique (PTT) ou le syndrome hémolytique et urémique (SHU).
- **Déplétion / dilution des facteurs de la coagulation**, EP quotidiens (en particulier le fibrinogène exposant alors le patient à un risque hémorragique
- **Lorsqu'il existe un trouble majeur de l'hémostase** (thrombopénie, déficits en protéines de la coagulation) ou de traitement anticoagulants.
- **Dans les situations à risque hémorragique** (Biopsie rénale, intervention chirurgicale, Vascularites (Wegener / Good Pasture), il est recommandé de maintenir une concentration de fibrinogène supérieure ou égale à 1 g/L par l'utilisation de plasma en fin de séance (10 à 20 ml/kg) voir en plus grande quantité (30 ml/kg) chez les patients présentant un risque hémorragique lié à leur pathologie (accord professionnel).
- Enfin, chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale à fort risque hémorragique est envisagée à court terme, la substitution du plasma prélevé se fera à 100% par du plasma homologue. (Greffe rénale dans les protocoles de désensibilisation)

Mais....

L'intérêt d'un registre

	1986	1988	1990	1992	1994	1998	2002	2004
Fièvre frissons	3.7	1.6	0.68	1.4	0.55	0.2	0.09	0.1
Collapsus	1.42	0.93	0.19	0.8	0.73	0.43	0.2	0.4
Réactions allergiques	1.8	0.7	0.35	1.4	0.36	0.45	0.2	0.2
ausées/vomissement	1.57	0.43	0.34	0.39	0.34	0.10	0.3	0.2
Hypocalcémie	1.17	0.55	0.84	0.2	0.31	1.3	0.2	0.2
Hémolyse	0.57	0.18	0.14	0.27	0.31	0.13	0.05	0.1
Hématomes aux points de ponction	0.15	0.74	0.80	0.8	0.21	0.4	0.2	0.1
Troubles du rythme	0.3	0.18	0.14	0.17	0.07	0.04	0.03	0.06
OAP	0.07	0.01	0.08	0.019	0.03	0.06	0	0.02
Autre	3	1.58	1.15	1.35	1.15	0.08	0.5	0.5
Décès	0,1	0	0,03	0	0.02	0.01	0.04	0
Total	11.9	6.9	4.7	6.8	4.08	3.45	1.81	1.9

en % du nombre d'EP

*Journées d'automne SFH
2005*

2- Les cristalloïdes:

Solutés salés isotoniques tels que le sérum physiologique 0.9%, le Ringer Lactate

- L'indication principale des cristalloïdes est l'hypovolémie modérée, la déshydratation extracellulaire mais pas de substitution plasmatique
- Pouvoir d'expansion vasculaire faible (il faut perfuser 4 à 5 X le volume à compenser)
- Durée d'action courte (01h après, 80% du volume perfusé quitte le secteur vasculaire, exposant au risque d'inflation hydro sodé.
- Coût est très faible
- Ne présentent aucun risque d'allergie.
- Les solutés glucosés de type G5% sont complètement inadaptés à un remplissage vasculaire efficace



3- Albumine

Disponible sous la forme de 4% et 5%

Avantages

- **Excellente tolérance du produit: Le risque allergique est très faible**
- **Une méta-analyse montre que l'albumine est le colloïde le mieux toléré:**
 - Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM: Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. Ann Surg 253: 470-483, 2011
- **Le risque de transmission infectieuse est extrêmement faible**
- **Facilité d'emploi**

Inconvénients:

- **Le risque hémorragique / dilution**
Ce risque est lié à l'absence de substitution des facteurs de coagulation
- **L'hypogammaglobulinémie**
- **L'hypocalcémie**
- **Son prix / rareté....**

Mais....

➤ GUIDET B, LUQUEL L, DE LABRIOLLE-VAYLET C, OFFENSTADT G.

Hemodynamic tolerance and plasma volume variations during plasma exchange. Replacement fluid : albumin alone or albumin plus gelatin ? Int J Artif Organs, 10: 325-330, 1987.

➤ Guidet B, Jaudinot EO, Nivet C, Offenstadt G, Amstutz P.

Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours des échanges plasmatiques.

6e Congrès de la société française d'hémaphérese, Paris 19-21 Janvier 1994.

Abstract in Ann Med Int Janv 1994; suppl 1,: 17.

➤ Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P.

Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. Intensive Care Med 1997;23:342-4.

➤ Korach J-M, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P,

French Registry Cooperative Group. Role of replacement fluids (RF) in the immediate complications (IC) of plasma exchange (PE). Intensive Care Med 1998;24:452-8.

Modifications hémodynamiques et volémiques

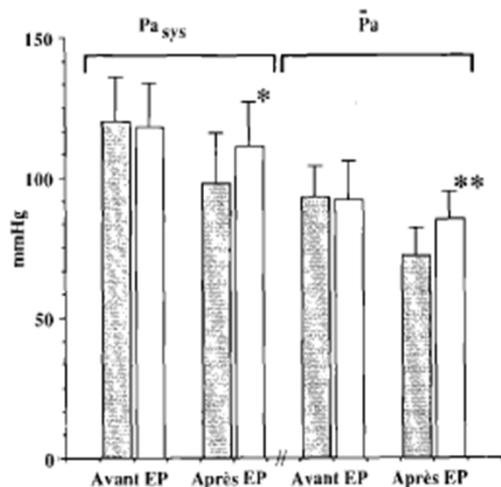


Fig. 1. — Pressions artérielles systolique ($P_{a_{sys}}$) et moyenne (\bar{P}_a) avant et après échange plasmatique (EP). L'étude statistique compare les valeurs des pressions après EP dans les deux groupes ; * $p = 0,02$; ** $p < 0,001$.

▨ Albumine □ Albumine + Elohes®.

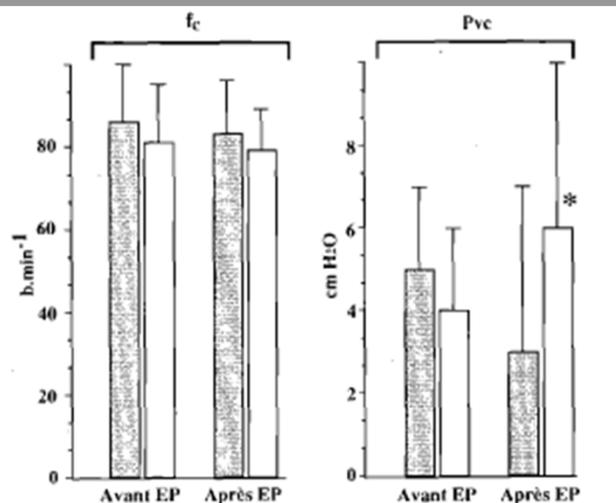


Fig. 2. — Fréquence cardiaque (f_c) et pression veineuse centrale (Pvc) avant et après échange plasmatique (EP). L'étude statistique compare la f_c et la Pvc après EP dans les deux groupes ; * $p = 0,004$.

▨ Albumine □ Albumine + Elohes®.

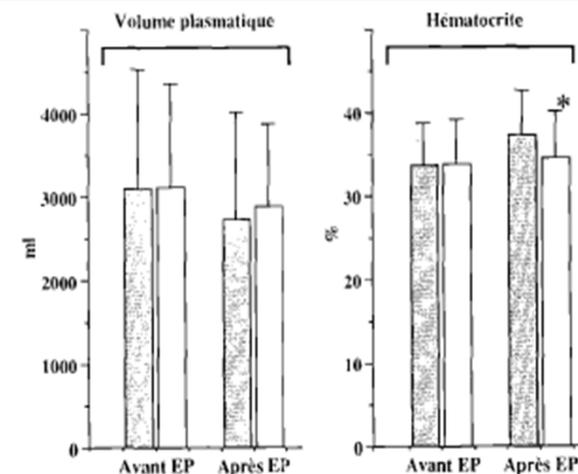


Fig. 3. — Volume plasmatique et hémocrite avant et après échange plasmatique (EP). L'étude statistique compare le volume plasmatique et l'hémocrite après EP dans les deux groupes ; * $p = 0,01$.

▨ Albumine □ Albumine + Elohes®.

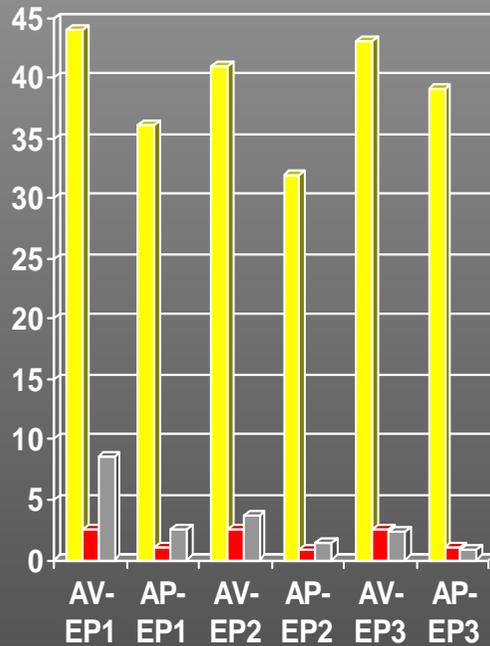
Donc, il est important de pouvoir maintenir en cours d'EP une volémie correcte.

Efficacité et tolérance de l'Elohes® dans les changes plasmatiques

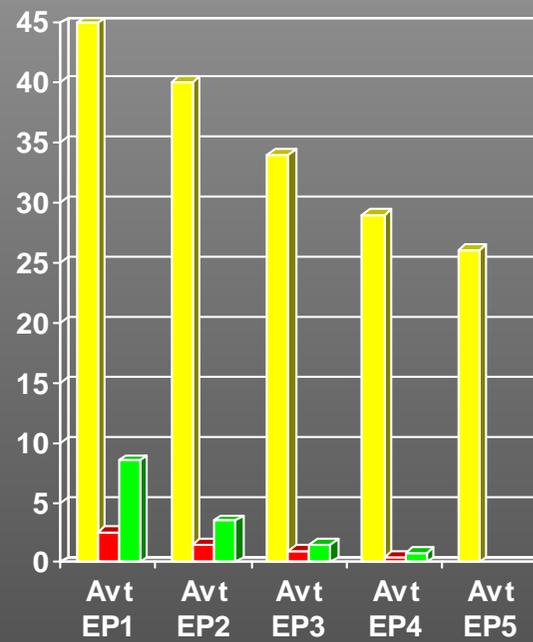
Guidet B, Staïkowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Amstutz P. Efficacité et tolérance de l'Elohes® dans les échanges plasmatiques. Ann Fr Anesth Réanim

1992;11:354-359.

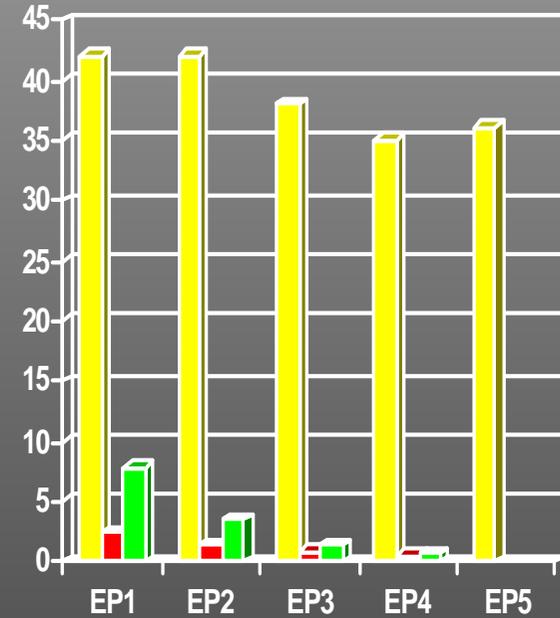
EP: ALBUMINE 4% ou 5%



ALB 4% ou 5% (Séances espacées)



ALB 4% (Séances quotidiennes)



ALB 5% (Séances quotidiennes)

4-Les colloïdes artificiels:

l'hydroxyéthylamidon (HEA) (Volven),
Les gélamines (plasmion,

Avantages

- Le principal avantage est le prix, ~ 4 X moins cher que l'albumine
- Pas de risque de transmission infectieuse avec les colloïdes de synthèse.
- les dextrans ne sont plus commercialisés.

Inconvénients

- **Le risque de surcharge** volémique (pouvoir d'expansion volémique) : Odème pulmonaire est majoré + Augmentation du risque d'HTA au décours de la séance
- **La néphrotoxicité:** CI des HEA. Mise en évidence de lésions de néphrose osmotique sur les biopsies de greffon issues de donneurs réanimés avec des HEA Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H: Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lésions in kidney transplantation. Lancet 342: 248-249, 1993.
- **Sur-risque d'IRA** de 59%, y compris avec nécessité d'épuration extrarénale (+31%) chez des patients de réanimation, Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP: Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. Cochrane Database Syst Rev: CD007594, 2010
- **Le risque allergique: Risque de réactions anaphylactique / l'albumine.** La méta-analyse de Barron et coll. montre à partir de 107 études, un sur-risque allergique de 4,51 [2,06-9,89] pour les HEA vs. Albumine et de 12,4 [6,4-24,0] pour les gélamines vs. Albumine
- **Anomalies de la coagulation** par la baisse du facteur VIII, du facteur Willebrandt et par dysfonction plaquettaire20-22

Mais....

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
29 octobre 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 11 juin 2014
a fait l'objet d'une audition le 29 octobre 2014*

VOLUVEN, solution pour perfusion

1 poche PVC PERFUFLEX de 500 ml (CIP : 34009 356 738 0 0)

**1 poche polypropylène/SIS - polypropylène/stylène-éthylène-butadiène de 500 ml
(CIP : 34009 367 404 1 9)**

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION: Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi compte tenu de la survenue d'insuffisances rénales et de la surmortalité observées chez des patients septiques ou en réanimation et des doutes qui en résultent sur la tolérance des HEA dans les hypovolémies dues à des pertes sanguines aiguës. Il existe des alternatives thérapeutiques, en particulier l'albumine.

La Commission considère que le service médical rendu par VOLUVEN est modéré après échec des cristalloïdes dans la nouvelle indication de l'AMM uniquement dans un contexte post-opératoire ou pour la prise en charge d'une hémorragie aigue.

Alors, lequel choisir ?

SOLUTE	OSMOL	EXP-VOL	½-Vie (h)	Allergie %	Toxicité rénale	Hémostase	PRIX	
Na Cl-9%	308	22	1 à 2	-		-	-	Exposé à une acidose hyperchlorémique
Dextran	300	>100	6-8	+++ RÉACTION SÉVÈRE:0,273	Néphrose osmotique,	Baisse F VIII + vWF + adhésivité plaq		ne sont plus commercialisés du fait de leurs effets secondaires anaphylactiques
Plasmion	295	80	2-3	+ 6 x Risque HEA		Effet modeste		CI : Femme enceinte, Allergie aux Gélatines
Gelaspan	284	80	2-3	+ 6 x Risque HEA		Effet modeste		CI : Femme enceinte, Allergie aux Gélatines
Gelofusine 4 %	279	80	2-3	+ 6 x Risque HEA		Effet modeste		CI : Femme enceinte, Allergie aux Gélatines
HEA-6% (VOLUVEN)	308	100 à 140	4-8	Fréquence faible =0,058	Reste sujette à débat ??	Baisse F VIII et vWF + polymérisation de la fibrine		CI : Hémophilie, M de Willebrand, Trouble de l'hémostase, femme enceinte, allergie HEA
ALB-4%	300	70	6 - 8	incidence faible = 0,099		-	+++	obligations de traçabilité
ALB-5%	300	100	6 - 8	incidence faible = 0,099			+++	obligations de traçabilité
PFC-Se	290	100		++			+++	obligations de traçabilité
PVA-SD	290	100		+			+++	Obligations de traçabilité Forte réduction du facteur VW à haut poids moléculaire. présente un risque théorique plus faible en raison de la dilution des anticorps potentiellement présents
PVA IA	290	100		+?			+++	obligations de traçabilité

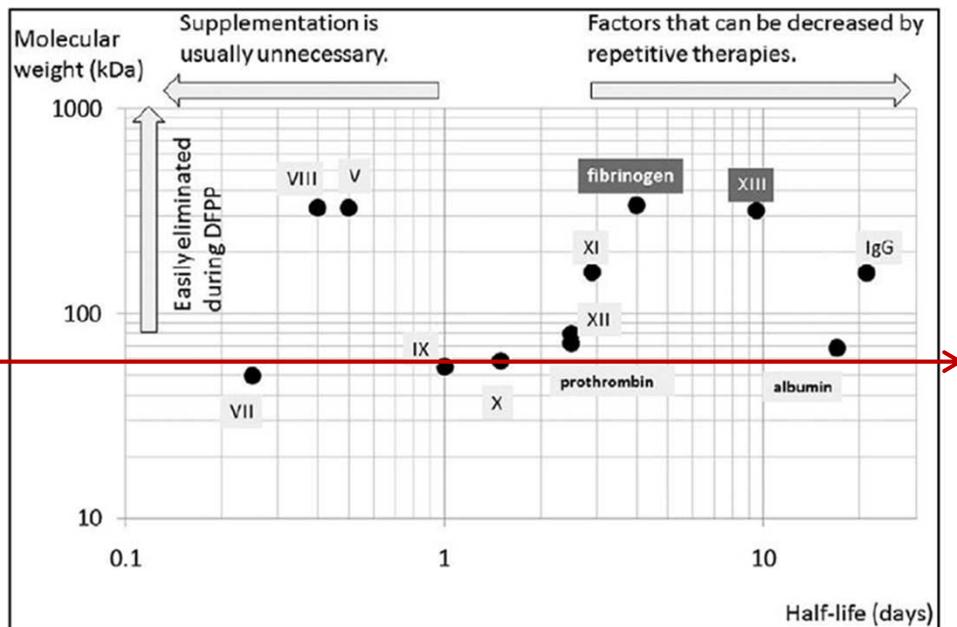
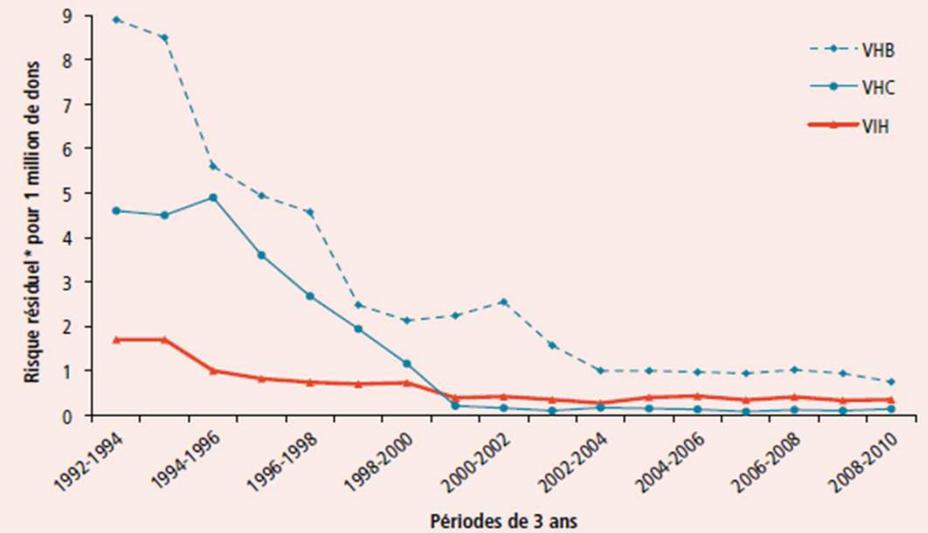


Figure 9. Demi-vie et poids moléculaires des facteurs de coagulation. [1]

Figure 5 Évolution du risque résiduel de transmission d'infections virales par transfusion entre 1992 et 2010 en France / Figure 5 Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections between 1992 and 2010 in France



* Le risque résiduel pour l'HTLV étant très faible, il n'est pas représenté

Tableau 2 : Répartition des EIR sur la période 2006-2010

2006-2010 G1-2-3-4, I2 et 3, plasma responsable de l'EIR, enquête terminée				
n/100 000	PFC Se	PFC IA	PFC SD	PFC BM
Allergie	26,7	24,9	15,5	34,3
TRALI	3,5	0,0	0,0	1,0
Surcharge volémique	1,3	0,0	0,8	0,8
Infection (virus, parasite, bactérie)	0,2	0,0	0,0	0,0
Réaction Fébrile Non Hémolytique	0,4	2,1	1,0	0,8
Allo-immunisation isolée	2,4	1,0	1,0	0,6

Conclusion:

Le choix d'une substitution dépend principalement du contexte clinique et doit être adaptée à chaque patient, « A chaque patient sa substitution »

ALBUMINE est le colloïde de choix pour la substitution

Pour l'instant, il a un avantage incontesté les colloïdes de synthèse

La responsabilité de l'albumine n'a jamais été prouvée à ce jour dans un accident de transmission de virus pathogènes actuellement connus, ou d'autre agent transmissible non conventionnel ; cependant, l'albumine étant un dérivé d'origine humaine, le risque biologique ne peut être considéré comme nul.

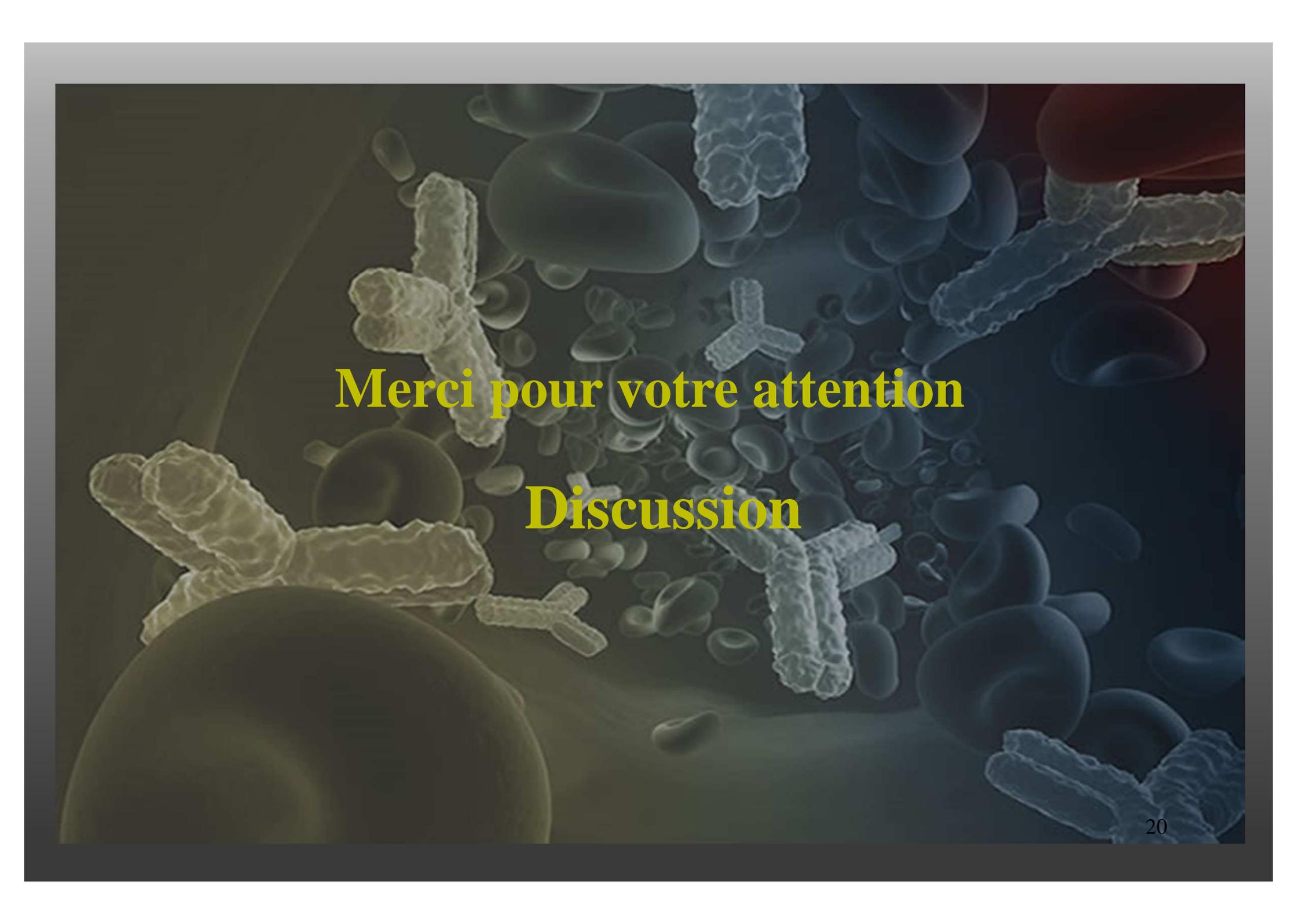
Les colloïdes de synthèse ont l'inconvénient de leurs nombreux effets indésirables.

Tous les colloïdes exposent au risque allergique, les gélatines ont le risque allergique le plus élevé, l'albumine et les HEA le moins élevé.

La responsabilité des gélatines n'a jamais été prouvée à ce jour dans la survenue d'affections imputables à des agents transmissibles non conventionnels, comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; cependant, le risque biologique de ces gélatines qui sont toutes d'origine bovine ne peut être considéré comme nul.

En cas de recours au plasma, il est recommandé d'utiliser du PVA-SD parce qu'il présente un risque théorique plus faible en raison de la dilution des anticorps potentiellement présents, et de la recherche systématique des anticorps anti-HLA sur chaque lot.

Le PVA-SD pourrait avoir un intérêt thérapeutique par rapport au PFC-Sécurisé dans le traitement des MAT, en raison d'une très forte réduction du facteur Von Willebrand à haut poids moléculaire.

A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense population of various microorganisms. The image features numerous rod-shaped bacteria, some with flagella, and many spherical cells of different sizes. The background is dark, highlighting the intricate textures and structures of the organisms.

Merci pour votre attention

Discussion