

## ÉCHANGES PLASMATIQUES EN NÉPHROLOGIE, PASSÉ, PRÉSENT, AVENIR

F. BOURDON

Service de Néphrologie A, CHU, Lille.

L'échange plasmatique (EP) est une technique d'épuration extra-corporelle consistant au remplacement d'un volume plasmatique par un volume de substitution fait d'un dérivé plasmatique ou de produit sanguin. Il se déroule donc en deux temps : l'extraction et la substitution plasmatique. Le terme de plasmaphérèse correspond uniquement à l'extraction d'un volume plasmatique.

Depuis les années 70, le développement des échanges plasmatiques a permis d'améliorer le pronostic d'un grand nombre de maladies. Le mécanisme d'action repose sur l'épuration de substances pathogènes, comme les :

- Toxines circulantes au cours d'intoxication par les champignons, par les herbicides.
- Auto-anticorps (IgG ou IgM) responsables de syndrome de Goodpasture, de myasthénie grave.
- Immuns complexes circulants.
- LDL dans les hypercholestérolémies familiales.
- Paraprotéines compliquées de syndrome d'hyperviscosité, de polyneuropathie, ou de cryoglobulinémie de type II.

Dans un premier temps, nous rapportons notre expérience dans l'utilisation des EP, par centrifugation actuellement reconnus comme traitement de première intention, au cours des SHU/PTT de l'adulte.

Dans un second temps, nous envisageons d'autres indications des EP en néphrologie et le développement d'innovations techniques reposant sur le traitement du plasma, dominés par l'immunoabsorption.

### EXPÉRIENCE LILLOISE DES EP AU COURS DES SHU/PTT

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

##### 1 - Patients

De janvier 1981 à décembre 1997, 36 patients ont été traités dans notre service pour un syndrome hémolytique et urémique/purpura thrombotique thrombopénique (SHU/PTT). Six patients, ayant une maladie associée (périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé et carcinome prostatique) ont été exclus. Le diagnostic de SHU/PTT reposait sur les éléments suivants : une anémie hémolytique microangiopathique avec test de Coombs négatif, thrombopénie (plaquettes  $< 150\ 000/\text{mm}^3$ ) et au moins un des critères suivants : signes neurologiques centraux et insuffisance rénale aiguë (créatininémie  $\geq 15\ \text{mg/l}$ ).

Les 30 patients retenus ont été divisés en deux groupes en fonction des signes clinico-biologiques initiaux :

- 15 patients avaient un PTT correspondant à une forme hématologique pure sans insuffisance rénale *initiale*.
- 15 patients avaient un SHU correspondant à une forme urémique et hémolytique. La thrombopénie était au second plan (plaquettes  $> 20\ 000/\text{mm}^3$ ).

##### 2 - Technique

Dans notre service, l'extraction plasmatique est réalisée par centrifugation à l'aide d'un séparateur à flux discontinu.

Le liquide de substitution correspond à une quantité standard de 3 litres de plasma frais décongelé (PFD). L'abord vasculaire se résume à une dérivation veino-veineuse antébrachiale dans plus de 90 % des cas. L'anticoagulation de la CEC est assurée par l'héparinothérapie à la dose de 250 mg ; habituellement, le patient n'est pas anticoagulé. La durée moyenne d'une séance est de 2 heures et les complications observées sont liées à des phénomènes allergiques au PFD allant de l'urticaire simple répondant aux anti-histaminiques au choc anaphylactique conduisant à l'arrêt du traitement. La corticothérapie est utilisée uniquement au cours des séances d'échanges plasmatiques chez les patients ayant ces antécédents allergiques.

##### 3 - Méthode

Le traitement était débuté dès que le diagnostic était établi. Dans cette étude rétrospective, différents protocoles thérapeutiques ont été utilisés, en fonction de la gravité ou du délai de prise en charge.

- Dans le groupe SHU : corticoïdes (1 mg/kg/j/6j), immunoglobulines IV (400 mg/kg/j/5j), échanges plasmatiques compensés au plasma frais décongelé, transfusion de plasma frais décongelé seul (PFD), traitement symptomatique (diurétiques, antihypertenseurs, hémodyalyse).

- Dans le groupe PTT : EP compensés au PFD ou PFD seul, jusqu'à la *rémission* (plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ ) sans fréquence définie, en 1<sup>re</sup> intention.

Les *rechutes* correspondent à une diminution du taux de plaquettes ( $< 150\ 000/\text{mm}^3$ ) avec anémie hémolytique microangiopathique survenant au minimum un mois après l'arrêt du traitement.

En cas d'échec des EP, d'autres traitements étaient utilisés : Vincristine, splénectomie.

## RÉSULTATS

### – Dans le groupe SHU

60 % (9/15) ont bénéficié d'EP aboutissant à un échec dans 8 cas : 4 insuffisances rénales terminales et 4 décès. Un patient est considéré comme guéri avec une fonction rénale normale.

40 % (6/15) ont reçu des gammaglobulines, des corticoïdes et/ou un traitement symptomatique seul : 3 sont considérés comme guéris avec une fonction rénale normale. 3 sont en hémodialyse.

Après le 1<sup>er</sup> épisode de SHU, 4 patients conservant une insuffisance rénale (IR) résiduelle ont présenté une rechute aboutissant au décès dans 2 cas et à l'hémodialyse définitive dans les deux autres cas.

Au total, 4 patients sont vivants sans IR (27 %), 7 sont en HD (47 %), 4 sont décédés (27 %).

### – Dans le groupe PTT

Au cours du 1<sup>er</sup> épisode de PTT, 9/15 (60 %) étaient en rémission avec la plasmathérapie dont 2 étaient considérés comme guéris et 7 présentaient une ou plusieurs rechutes. 6/15 (40 %) n'ont pas répondu à la plasmathérapie : 2 patients sont rapidement décédés de complications neurologiques, 4 ont bénéficié d'une splénectomie : cette chirurgie était inefficace dans 2 cas conduisant au décès des 2 patients. En revanche, la splénectomie entraînait une rémission durable chez 2 patients (recul : 5 et 13 mois).

47 % (7/15) ont présenté 5 ± 2 épisodes de PTT. 1 patient n'a pas répondu aux EP conduisant au décès brutal. La splénectomie a été proposée chez les 6 autres patients ayant eu 2 ou plusieurs rechutes de PTT.

4/6 sont en rémission sans rechute avec un recul de 39 ± 13 mois.

2/6 ont présenté une ou plusieurs rechutes après la splénectomie.

Au total, 5 patients sont décédés (33 %) après 30 ± 17 jours correspondant à 15 ± 11 EP. 10/15 (66 %) sont en rémission, 2/15 uniquement après EP, 8 après splénectomie mais 2 ont présenté des rechutes après la chirurgie, répondant à chaque fois aux échanges plasmatiques.

## CONCLUSION

Au vue des résultats de cette étude, les échanges plasmatiques compensés au PFD demeurent le traitement de première intention du SHU/PTT. Il faut insister sur l'importance de la qualité de plasma échangé et le complément indispensable dans cette indication de certaines alternatives thérapeutiques notamment dans le PTT.

## AUTRES INDICATIONS DES ÉCHANGES PLASMATIQUES

– La maladie à anticorps anti-membrane basale glomérulaire se caractérise par une glomérulonéphrite rapidement progressive sans ou avec hémorragie intrapulmonaire (syndrome de Goodpasture).

Les échanges plasmatiques (EP) ont considérablement modifié le pronostic des syndromes de Goodpasture avec près de 90 % de survie actuellement. Ces EP associés au traitement immunosuppresseur conventionnel semblent améliorer la fonction rénale dans les formes peu sévères. En revanche, dans les formes avec atteinte rénale sévère, les échanges plasmatiques sont à réserver au traitement des hémorragies intra-alvéolaires de pronostic vital en raison de la faible probabilité de récupération de la fonction rénale.

Il est habituellement recommandé dans ce cas de réaliser des échanges plasma-

tiques journaliers durant deux semaines avec quatre litres d'échanges compensés à l'albumine.

– Les cryoglobulinémies sont des immunoglobulines qui précipitent au froid. Il existe trois types de cryoglobulines : type I dont l'immunoglobuline est monoclonale, type II (composant monoclonal IgM et composant polyclonal) et type III (composants polyclonaux). Les types II et III sont des cryoglobulines mixtes.

La plupart des cryoglobulinémies mixtes sont associées à des maladies systémiques, des infections et des lymphomes. Certaines cryoglobulines mixtes de type II dites essentielles sont liées à l'hépatite C. Les échanges plasmatiques ont un intérêt dans les formes évolutives de cryoglobulinémies de type II avec atteinte rénale (glomérulonéphrite membrano-proliférative) et/ou polyneuropathie.

– Dans la néphropathie lupique, les résultats des études prospectives contrôlées et randomisées ne mettent pas en évidence d'intérêt particulier des échanges plasmatiques. Cependant, les EP réalisés avant les bolus de cyclophosphamide pourraient avoir certaines indications.

– Dans les formes modérées de glomérulonéphrite rapidement progressive pauci-immune, les échanges plasmatiques n'ont pas d'indication mais les études soulignent des résultats intéressants en association au traitement conventionnel dans les formes sévères de la maladie.

– L'insuffisance rénale compliquant un myélome dans 5 % des cas est souvent de mauvais pronostic. Dans cette indication, l'intérêt des EP comme complément au traitement classique reste controversé.

– En transplantation rénale, les EP n'ont pas d'indication dans la prévention du traitement de la crise de rejet ni chez les patients hyperimmunisés. En revanche, dans les préventions et le traitement des récurrences des glomérulopathies sur le transplant, plusieurs études non contrôlées soulignent des résultats prometteurs

notamment grâce à l'immunoabsorption sur protéine A.

## TRAITEMENT DU PLASMA : L'IMMUNOABSORPTION

### TECHNIQUES

Trois techniques sont utilisées pour fixer les immunoglobulines :

- Colonne de phénylalanine ou tryptophane
  - Faible sélectivité.
- Colonne de sépharose avec protéine A
  - Liaison très spécifique aux IgG.
- Anticorps anti-IgG humaines
  - Grande efficacité.

Mais le coût de ces techniques est souvent prohibitif.

Ces trois techniques ont l'avantage d'éliminer les allo-anticorps, les auto-anticorps, les complexes immuns et évitent le remplacement du plasma par des produits dérivés du sang.

### RÉSULTATS

Il n'existe pas d'étude contrôlée permettant de préciser une indication éventuelle de l'immunoabsorption, mais des essais thérapeutiques ont été réalisés dans certaines formes de maladies auto-immunes réfractaires aux traitements habituels et dans la prévention des récurrences de glomérulopathies en transplantation rénale.

### CONCLUSION

Les échanges plasmatiques ont une place bien définie dans l'arsenal thérapeutique du néphrologue. Ils ont l'inconvénient de nécessiter une compensation par des produits dérivés du sang humain.

Le traitement du plasma par immunoabsorption, par sa relative innocuité en matière de transmission virale, et sa sélectivité « immunologique », pourrait devenir une technique d'avenir dans certaines indications.

### RÉFÉRENCES

- (1) Madore F., Lazarus J.M., Brady H.R., *Therapeutic plasma exchange in renal diseases*. J Am Soc Nephrol 1996, 7 : 367-386.



(Illustration tirée de la revue FNAIR, avec l'aimable autorisation de son auteur, D. BOUZOU)